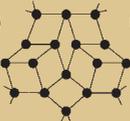




CLAD  *Centro Lotta
alle Dipendenze*
ONLUS



Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza

Dall'epidemiologia al trattamento

A CURA DELL'UNITÀ OPERATIVA "MEDICINA DELLE DIPENDENZE"
POLICLINICO G.B. ROSSI-AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
INTEGRATA VERONA

2013 VERONA
EDIZIONI CLAD-ONLUS

WWW.MEDICINADIPENDENZE.IT

- 5 *Introduzione*
Una storia sorprendente. *Fabio Lugoboni*
- 11 *Prefazione*
Le Benzodiazepine ancora una volta rivisitate. Cosa possiamo imparare? *Malcolm Lader*

Prima parte

FARMACOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA DELLE BENZODIAZEPINE (BZD)

- 31 Differenze tra le benzodiazepine. *Luigi Alberto Pini et al*
- 51 Epidemiologia del consumo delle BZD. *Roberto Leone & Jelena Ivanovic*
- 65 Le potenzialità d'abuso del lormetazepam. *Marco Faccini et al*
- 81 Le intossicazioni da BZD nel dipartimento di emergenza. *Giorgio Ricci et al*
- 93 Qualità di Vita in gruppo di mono-dipendenti da BZD. *Fabio Lugoboni et al*

Seconda parte

CLINICA DELLA DIPENDENZA E DELLA TOLLERANZA DA BZD

- 105 L'uso del flumazenil nel trattamento della dipendenza da BZD. *Rebecca Casari et al*
- 117 Medicina delle Dipendenze del Policlinico di Verona. Un'unità di degenza ampiamente dedicata alla dipendenza da BZD. *Paolo Mezzelani et al*
- 127 Storie di ordinaria follia. Due casi tipici di megadosi di BZD. *Gianluca Quaglio et al*

- 137 Un colpo al cerchio ed un colpo alla botte: il ruolo del flumazenil nelle disintossicazioni miste. *Fabio Lugoboni et al*
- 149 Il modello di trattamento dell'eroina applicato all'abuso di BZD? *Angelo Icro Maremmani et al*
- 163 Alternative alle benzodiazepine. *Annalisa Rizzetto & Giuseppe Imperadore*
- 177 Lo sguardo dello psicologo. Storie di BZD: 2 casi gravi. *Patrizia Guadagnini*
- 187 Il punto di vista dei pazienti (1). Storia di Marzia. *Marzia P.*
- 193 Il punto di vista dei pazienti (2). Storia di Luciana. *Luciana M.*

Terza parte

LE BZD NEL POLIABUSO

- 199 Le BZD nel DSM tra disturbi mentali e comorbilità per uso di sostanze. *Milena Provenzi et al*
- 213 Benzodiazepine e Poliabuso. *Felice Nava*
- 229 Le BZD in un'ampia coorte di decessi per overdose. *Manuela Licata et al*
- 241 Di quali BZD abusano i soggetti in trattamento metadonico? *Marco Faccini et al*
- 253 BZD e carcere. *Felice Nava*

Quarta parte

LE BZD... QUESTE SCONOSCIUTE. IL RUOLO DELLA DIDATTICA

- 263 Le conoscenze degli studenti di Scienze Infermieristiche e degli Infermieri professionali riguardo alle BZD. *Selenia Serra & Beatrice Tonin*
- 279 Il ruolo formativo di un Centro per il Trattamento delle Dipendenze. Le opportunità da non tralasciare. *Fabio Lugoboni et al*

Una storia sorprendente

Fabio Lugoboni

Raccontare una storia può essere un buon inizio, prima di immergerci in dati epidemiologici, farmacologici e clinici.

Proviamo a raccontare quella di Medicina delle Dipendenze, unità di degenza del Policlinico di Verona e le benzodiazepine (BZD). Correva l'anno 2001, il sottoscritto da solo un mese aveva cambiato lavoro, passando da un SerT ad un'unità ospedaliera atipica, come l'appena costituita Medicina delle Dipendenze, che la passione e costanza incrollabili di Paolo Mezzelani aveva finalmente realizzato dopo anni di gestazione. Lo scenario del primo atto della nostra storia è il 4° Congresso SITD (Società Italiana Tossicodipendenze) di Torino. Gilberto Gerra, allora medico del SerT di Parma, aveva appena terminato il suo solito, brillante intervento. Lo aspetto sotto il palco per complimentarmi. Scambiamo poche parole perché ci attende il lunch. Gilberto mi dice che la sua attuale attenzione è rivolta al trattamento della dipendenza da alte dosi di BZD che ha iniziato a trattare con il flumazenil (FLU). La cosa mi pare subito balzana (trattare un dipendente con un antagonista?!), ma intrigante. Gilberto parla con entusiasmo ma dice che deve prima pubblicare i suoi dati prima di entrare nei dettagli. La cosa deve sembrare davvero entusiasmante perché, in breve, ci accorgiamo di avere perso il lunch ed è già tempo di ricominciare con i lavori congressuali. Ci lasciamo con una promessa: verrà a presentare i suoi dati al convegno che stiamo organizzando a Ve-

rona, cosa che avviene nel 2002. Gilberto Gerra presenta i suoi dati, ormai pubblicati a livello internazionale, sulle disintossicazioni rapide da BZD con FLU in infusione lenta e prolungata. Così somministrato, il FLU non sarebbe più un antagonista ma un agonista parziale. Per me è la relazione più innovativa di tutto il convegno. Gli chiedo di poterlo andare a trovare e vedere la cosa dal vivo, possibilità che mi viene presto accordata. Medicina delle Dipendenze si è nel frattempo insediata ma non ha ancora posti letto per una vertenza senza fine con il personale ausiliario ospedaliero. Passano altri 6 mesi e, finalmente, siamo pienamente operativi. Possiamo quindi andare a vedere che diavolo fanno a Parma con il FLU. La semplicità del protocollo è davvero disarmante e sembra funzionare davvero. Progettiamo di inserirlo nei nostri protocolli anche se, non abbiamo dubbi, prevediamo che ci capiterà raramente di applicarlo. L'occasione capita invece dopo qualche settimana: una paziente che avevamo trattato qualche mese prima per abuso di triazolam (circa 100 cp. al dì) e che si era autodimessa dopo 3 giorni di trattamento tradizionale (diazepam, neurolettici, un antidepressivo ecc.), ci chiede, disperata, di riprovare la disintossicazione. Con Paolo Mezzelani e Gianluca Quaglio ci guardiamo: dovrebbe essere la paziente indicata per il FLU. Ricordo ancora la mia incertezza al momento di partire con l'infusione lenta di FLU, la paura di precipitare ancor di più l'astinenza. Ma Simonetta, la paziente, stava di giorno in giorno sempre meglio, ed in quinta giornata chiede alla madre di eliminare le 3 scatole di Halcion che aveva nascosto in macchina. In ottava giornata viene dimessa senza BZD.

Da quella primavera del 2003 abbiamo trattato più di 500 grandi abusatori di BZD. Medicina delle Dipendenze è, tra i 5 centri al mondo che praticano il metodo Gerra, quello che annovera la casistica più numerosa con i casi di assunzione più marcata. Ogni giorno riceviamo richieste d'aiuto da tutta Italia per questo flagello che è la dipendenza da BZD.

Gilberto Gerra, nel frattempo, è diventato capo del Drug Prevention and Health Branch dell'UNODC, l'organismo delle nazioni Unite che si occupa di droga, abbandonando ormai da anni la cura degli

abusatori di BZD. Quando lo incontro tende a stupirsi della progressione delle richieste, cosa che ha stupito anche noi per anni. Cito, tra tutte, la battuta di Marco Faccini, nostro valente collega che si è unito a noi solo qualche anno fa: "Ok, quest'anno abbiamo visto tante dipendenze da BZD, ma dovremmo senz'altro aver esaurito il filone: non ce ne possono essere ancora di abusatori così in giro!". L'ha ripetuto ancora l'anno successivo, poi non più. Gli abusatori di BZD sono aumentati ancora. Marco ha cominciato a parlare di "Vaso di Pandora".

Questa è la nostra storia.

L'uso delle benzodiazepine (BZD) data da più di 50 anni. Gli anni '60 hanno visto una rapida diffusione d'uso di questi farmaci.

Già negli anni '70 il diazepam diveniva il farmaco più venduto nel Regno Unito ed negli USA. La chiave di tale rapido e duraturo successo è spiegabile non solo per la maneggevolezza delle BZD e la facilità prescrittiva dei medici: le BZD possono dare dipendenza e tolleranza anche in tempi brevi per cui il loro uso è stato da tempo raccomandato per un tempo molto limitato (2-4 settimane). Tali raccomandazioni sono state largamente disattese dai medici pratici e, non va dimenticato, dai pazienti stessi. Non è facile ignorare i rapidi benefici che tali farmaci apportano con effetti collaterali così limitati. Infatti una delle chiavi per comprendere l'enorme diffusione delle BZD sta nella loro sostanziale mancanza di tossicità acuta, veramente con pochi eguali. Allo stesso tempo, l'uso cronico rivela una serie di effetti collaterali rilevanti tra cui deterioramento cognitivo, incidenti stradali, cadute e dipendenza. La tolleranza da BZD è stata segnalata già nel 1961 da Hollister, dopo pochi mesi dall'entrata in commercio del clodiazepossido, ma questa ed altre segnalazioni lungo gli anni 60 e 70 sono state oscurate dalle entusiastiche applicazioni di questi farmaci, capaci di mandare in soffitta i barbiturici.

Uno degli ostacoli che ha impedito una corretta focalizzazione del problema della dipendenza dalle BZD è la tacita accettazione, da parte di medici e pazienti, dell'uso a lungo termine delle BZD (long term users, LTU), fenomeno che coinvolge tra il 2 ed il 7.5% della popolazione dei paesi ad alto sviluppo economico. Questo diffuso

modo di pensare non ha preso in considerazione quanti assumono alte dosi di BZD (high dose users, HDU), relegandoli sbrigativamente al marginale mondo dei disturbi psichiatrici maggiori e dei tossicodipendenti. Questa visione è profondamente parziale. Per motivi non ancora chiariti (genetici? Legati a determinati tipi di BZD?) esiste una quota significativa di HDU monodipendenti da BZD che non hanno disturbi psichiatrici maggiori.

La ricerca epidemiologica ha sostanzialmente trascurato gli HDU. Al momento attuale sono inoltre pochi gli studi che abbiano valutato la qualità di vita negli assuntori a lungo termine di BZD ed ancor meno nei HDUs della popolazione generale, nonostante le dimensioni significative del problema.

La mancata focalizzazione della dipendenza da BZD ha portato ad indicare lo scalaggio graduale delle BZD come terapia unica per le disintossicazioni.

Generalmente lo scalaggio funziona, se correttamente applicato, nei LTU, molto meno nel caso dei HDU. La cosa è rilevante perché l'astinenza da alte dosi di BZD è un fenomeno medicalmente rilevante, molto mal tollerato e rischioso per la salute del paziente, con disturbi a livello della sfera ansiosa e del sensorio. In alcuni casi può comportare eventi maggiori come crisi epilettiche, potenzialmente (direttamente o indirettamente) letali.

Per il sottogruppo di HDU con disturbo di personalità e/o di co-dipendenza da alcol e droghe si va sempre più facendo strada l'ipotesi dell'*agonist substitution* con BZD potenti ma a "slow onset of action" come il clonazepam, in modo non dissimile da come viene generalmente ed efficacemente proposto il metadone per la dipendenza da eroina. Per gli HDU monodipendenti o con comorbilità meno gravi, un ricovero ospedaliero dovrebbe imporsi. L'impostazione tradizionale prevede in questi casi generalmente uno scalaggio con BZD a lunga emivita ma è gravata da alti costi per la lunghezza dei ricoveri e da un'alta percentuale di abbandoni e di ricadute. È questo l'ambito dove l'uso del FLU in infusione lenta ha trovato il suo ideale collocamento.

Il FLU è usato in tutto il mondo per trattare l'overdose da BZD. Dati sperimentali hanno provato che se il FLU viene somministrato lentamente ed in modo prolungato a pazienti tolleranti alle BZD, questi generalmente riportano solo leggeri sintomi e segni astinenziali.

Dalle prime esperienze negli anni '80 su piccole serie di pazienti, grazie soprattutto a Malcolm Lader, il salto di qualità venne fatto da Gerra e coll., il primo a proporre un protocollo e ad offrire il trattamento a HDU in regime di Day-hospital. Da allora fino alle esperienze di Hood e coll., sono stati pochi i lavori presentati in letteratura ed ancor meno i centri che hanno praticato la disintossicazione con FLU. Quali barriere frenano dal farlo? Al momento attuale le indicazioni del FLU sono limitate all'intossicazione acuta da BZD, raccomandando prudenza negli assuntori cronici per il rischio di scatenare un'astinenza. La disintossicazione con infusione lenta di FLU stenta a divenire "good practice", forse per carenza di letteratura o per disinteresse da parte delle aziende farmaceutiche. La recente esperienza di infusione sottocute di FLU, aumentando di molto la compliance dei pazienti e risultando più rassicurante per i terapeuti, va senz'altro nella direzione giusta, quella di rimuovere le barriere al trattamento. Naturalmente l'industria farmaceutica non ha interesse nell'approfondire questi problemi legati alle BZD: tutte queste vecchie molecole sono ancora ottimi best-sellers.

Gli anni 2000 hanno visto una robusta affermazione degli agonisti parziali nel trattamento di alcune diffuse dipendenze quali la buprenorfina per la dipendenza da oppioidi e la vareniclina per il tabagismo. L'affermazione del FLU per il trattamento della dipendenza da BZD si sta rivelando molto più lenta. Non avrà il supporto dell'industria farmaceutica, speriamo abbia l'attenzione dei ricercatori e dei clinici di "buona volontà". Dopo tutto, la dipendenza da BZD è la più tipica forma di dipendenza iatrogena.

ASSOCIAZIONE CENTRO LOTTA ALLE DIPENDENZE



CLAD ONLUS

Abbiamo finanziato questo libro e
molte altre iniziative formative sono in cantiere

Sostienici con il **5 per 1000** della tua
dichiarazione dei redditi

**È GRATUITO PER TE ED È UN GRANDE AIUTO
PER LE NOSTRE ATTIVITÀ COINVOLGI,
SE PUOI, FAMILIARI ED AMICI!!!**

Per poter fattivamente operare anche la nostra Associazione ha bisogno di fondi che possono essere reperiti, oltre che con donazioni, anche mediante la destinazione del **cinque per mille** con un piccolo gesto nella dichiarazione dei redditi: a Voi non costerà nulla, per noi rappresenterà un gesto di solidarietà che può aiutare molto. Sarà sufficiente riportare nel quadro delle destinazioni del **5 per 1000**, nello spazio riservato al "sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale...

il codice fiscale che è 93224410238
riportare la causale che è CLAD-ONLUS e firmare nell'apposito spazio

Vi ringraziamo per quanto vorrete fare in prima persona ed anche coinvolgendo
parenti amici e conoscenti in questa gara di solidarietà.

Ringraziamo tutti coloro che ci aiuteranno a costruire un futuro più libero.

Associazione CLAD ONLUS
Il Consiglio Direttivo

CLAD ONLUS

Via Albere 86, scala B - 37138 VERONA

Tel. 045.574826 - Fax 045.8128290 - E-mail: paolo.mezzelani@univr.it

PER SAPERNE DI PIÙ CERCA CLAD-ONLUS
WWW.DOCVADIS.IT/CLAD/INDEX.HTML

Le Benzodiazepine ancora una volta rivisitate. Cosa possiamo imparare?

Malcolm Lader

Conflitti di interesse

Nessuno.

Key words

Benzodiazepines, efficacy, adverse effects, dependence, abuse liability, extent of use.

Obiettivi

Le benzodiazepine (BZD) sono state ampiamente utilizzate, principalmente come compresse per dormire e come agenti anti-ansia, per 50 anni. Questa è una recensione descrittiva sulla base di una conferenza tenuta a Verona nell'ottobre 2013. È un aggiornamento di una letteratura che è in continua crescita.

Metodi

La letteratura è stata valutata tramite Medline, Embase e Cochrane, con il codice chiave "benzodiazepine(s)", da solo e in combina-

Malcolm Lader, Addiction Research Centre, Institute of Psychiatry, King's College London.
Malcolm Lader, P 056, Institute of Psychiatry, Denmark Hill, London SE5 8AF, UK.
E-mail: malcolm.lader@kcl.ac.uk.

zione con i vari termini come “dipendenza”, “abuso”, ecc. La bibliografia dei lavori fondamentali è stata ulteriormente analizzata: oltre 60.000 pubblicazioni sono state individuate.

Risultati

Le BZD rimangono fonte di controversia con opinioni divergenti: i fautori esaltano la loro efficacia, tollerabilità e accettabilità da parte dei pazienti; gli oppositori sottolineano i loro effetti negativi, la dipendenza e la possibilità d’abuso. L’avvento di farmaci alternativi e generalmente più sicuri ha dilatato il dibattito. Molti effetti negativi continuano a destare preoccupazione, come la compromissione delle funzioni cerebrali. Inoltre la dipendenza e l’abuso pongono seri problemi. Nonostante le numerose segnalazioni di prudenza e linee guida, il ricorso a questi farmaci rimane alto. Sono state sottolineate le limitazioni al loro utilizzo sia come scelta terapeutica che circa il dosaggio di mantenimento e la durata della terapia. Si sottolinea la distinzione tra una dipendenza “iatrogena” a basso dosaggio e un abuso/uso scorretto ad alto dosaggio.

Conclusioni

I problemi con le BZD durano da 50 anni, ma sono stati minimizzati da molti medici ed organismi ufficiali. Il rapporto rischio/beneficio delle BZD rimane positivo nella maggior parte dei pazienti nel breve termine (2-4 settimane), ma non è stabilito oltre questo limite, soprattutto a causa della difficoltà nell’impedire che l’uso a breve termine si estenda a tempo indeterminato con il rischio di dipendenza.

INTRODUZIONE

Definizione di sedativi, ansiolitici e ipnotici

In origine il termine “sedativo” significava una sostanza che sollevava dall’ansia, ora invece ha la connotazione di causare una indesiderata sonnolenza. I termini “ansiolitico” o “tranquillante” (minore) sono stati invece utilizzati per descrivere i farmaci che riducono l’ansia. Il termine “ipnotico” viene utilizzato per i farmaci assunti alla sera per indurre il sonno.

Basi storiche

L’alcool è stato da tempo sfruttato per le sue proprietà sedative. Molte sostanze semplici, tra cui i bromuri, il cloralio e la paraldeide, sono stati introdotti nel 19° secolo. Sono stati soppiantati dai barbiturici nel 20° secolo. Questi erano efficaci, ma gli effetti indesiderati includevano sedazione, cefalea, eccitazione paradossa, confusione, deficit cognitivo e psicomotorio e confusione negli anziani. Erano pericolosi in caso di sovradosaggio, specialmente associati all’alcool, e avevano un potenziale d’abuso. L’uso prolungato induceva dipendenza con gravi sintomi alla sospensione. L’uso ricreativo e l’abuso erano comuni.

Le BZD furono introdotte originariamente nel 1930 da un farmacologo polacco, il dottor Leo Sternbach che riprese lo studio di questi farmaci nel 1950 e trovò che avevano promettenti proprietà psicotrope (Baenninger et al., 2004). Sternbach per primo sviluppò il clordiazepossido e poi fu introdotto il diazepam (Valium) nel 1960. Tra il 1969 e il 1982 il Valium è stato il farmaco più prescritto in America, con oltre 2,3 miliardi di dosi vendute nel 1978. Questo uso esteso è stato criticato da molti come eccessivo e ingiustificato, ma accolto da altri come strumento terapeutico utile e opportuno. Questa polemica è continuata senza sosta, nonostante l’avvento di nuovi farmaci, come gli SSRI, il pregabalin e la melatonina. Una selezione di benzodiazepine e farmaci correlati è riportata nella tabella 1.

TABELLA 1. Some benzodiazepines and related compounds.

USED AS ANXIOLYTICS (WITH HALF-LIFE (HOURS)):
Alprazolam (12-15)
Chlordiazepoxide (6-30)
Diazepam (25-100)
Lorazepam (12-16)
Oxazepam (7-20)
USED AS HYPNOTICS. (WITH HALF-LIFE (HOURS)):
Flurazepam (not available in United Kingdom) (25-100)
Flunitrazepam (18-26)
Loprazolam (12-16)
Lormetazepam (8-12)
Nitrazepam (18-24)
Temazepam (7-11)
Triazolam (not available in United Kingdom) (2-4)
"Z-DRUGS"
Zaleplon (1-2)
Zolpidem (2-4)
Zopiclone (4-8)
Eszopiclone (not available in European Union) (4-8)

Profilo farmacologico delle BZD

Le BZD sono modulatori allosterici dei recettori GABA_A, legandosi al complesso molecolare dei canali del cloro (Ashok and Sheehan, 2006). Il recettore GABA_A include una farmacologia complessa, avendo più siti modulatori allosterici nel complesso recettoriale (ad esempio per le BZD, i barbiturici, l'alcol e i neurosteroidi). Inoltre, esistono diverse sub-unità GABA_A. Le BZD, tuttavia, sembrano aumentare l'af-

finità del GABA per il proprio sito di legame. In definitiva, il legame GABA porta all'apertura del canale del cloro seguito dalla iperpolarizzazione della cellula bersaglio.

Una gamma di agonisti e antagonisti è disponibile. L'antagonista delle BZD, il flumazenil, si lega ai recettori delle BZD e ne blocca l'azione: può essere usato per combattere il sovradosaggio di BZD. Sono stati descritti agonisti inversi delle BZD: questi hanno effetti opposti alle BZD, essendo proconvulsivanti e ansiogenici.

Sulla base della loro struttura chimica, le BZD possono essere suddivise in diversi sottogruppi, inclusi i composti 2-cheto (ad esempio il diazepam), triazolo (ad esempio, l'alprazolam), 7-nitro (es. il clonazepam) e 3-idrossi (es. il lorazepam). Le BZD, inoltre, variano ampiamente in termini di potenza, insorgenza d'azione, durata d'azione (che dipende dall'emivita e dalla dose), via di somministrazione e vie metaboliche. D'altro canto le BZD hanno un'efficacia simile nonché simile attività farmacologica e clinica.

Per quanto riguarda la farmacocinetica, le BZD sono generalmente ben assorbite e con un alto legame proteico (95%) (Trevor and Way, 1995). Possono essere divise in composti con un'emivita breve (cioè <6 ore, per esempio il triazolam), intermedia (cioè 6-20 ore, ad esempio l'alprazolam e il lorazepam) e lunga (cioè >20 ore, ad esempio il diazepam e il clonazepam). Le BZD possono subire diversi tipi di metabolismo, compresa glicuroconiugazione (per esempio lorazepam e alprazolam), nitroriduzione (p.es il clonazepam) e demetilazione ed ossidazione (ad esempio diazepam). Inoltre i metaboliti delle BZD possono essere attivi (ad esempio il nordiazepam) o inattivi, e possono a loro volta essere suddivisi in base alla loro emivita.

Un gruppo di sostanze correlate comprendono le Z-drugs (i "farmaci-Z") che sono chimicamente distinte dalle BZD ma farmacologicamente quasi identiche (vedi tabella 1).

L'uso delle BZD nella pratica clinica

È difficile passare in rassegna l'attuale uso delle BZD nei disturbi psichici dato che questi composti sono spesso utilizzati al di fuori del-

le loro indicazioni autorizzate (“off-label”), e che le normative ufficiali sono carenti in molte delle patologie per le quali sono comunemente prescritte. Tuttavia, linee guida e segnalazioni, meta-analisi, revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati elencano le seguenti aree di uso più frequente per le BZD: ansia (Baldwin et al., 2011.) e disturbi affettivi, disturbi del sonno, astinenza da alcol, comportamenti violenti e aggressivi nelle psicosi e nei disturbi indotti da neurolettici. Le BZD non sono registrate come antidepressivi. Tuttavia, la contemporanea prescrizione di una BZD può migliorare nel primo mese l’aderenza terapeutica e la risposta al trattamento antidepressivo. Una rassegna della Cochrane Reviews ha trovato poca o nessuna evidenza di efficacia nella schizofrenia, nel delirio, nella catatonìa, nell’aggressività e agitazione, nella discinesia tardiva o acatisia, o nella dispnea nel cancro o BPCO (Cochrane Database Systematic Reviews).

EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE SU CERVELLO E SUL COMPORAMENTO

Sedazione soggettiva

La sedazione è l’effetto soggettivo più comune delle BZD. In volontari sani un aumento della sedazione può essere rilevato dopo ogni dose ma in seguito si sviluppa tolleranza (Bond et al, 1983; Curran et al, 2003). Alte dosi di BZD combinate con l’alcol sono comunemente fonte d’abuso da parte di poli-assuntori per aumentare deliberatamente la sedazione.

Deterioramento oggettivo ed effetti psicomotori

Le BZD ad alte dosi possono provocare forte sedazione con andatura malferma, scarsa coordinazione, farfugliamento nell’eloquio e disorientamento. Compromettono la capacità ad eseguire semplici azioni ripetitive, sia quando queste vengono eseguite singolarmente sia quando fanno parte di compiti più complessi. Compromettono anche compiti semplici che richiedano attenzione.

Anche se la tolleranza si sviluppa per alcuni aspetti della sedazione e delle performance psicomotorie, una ridotta prestazione per compiti semplici e ripetitivi può persistere fino a un anno (Golombok et al., 1988) e in alcuni test dell'attenzione tale deficit può persistere per diversi anni di trattamento in pazienti usatori di BZD ad uso prolungato rispetto ai gruppi di controllo (Petursson et al., 1983).

Effetti cognitivi

La somministrazione acuta e a breve termine di BZD chiaramente altera le funzioni cerebrali superiori come l'apprendimento e la memoria (Curran 1991; Petursson et al., 1983). Questi effetti sono accentuati dalla combinazione con l'alcol. La memoria inerente informazioni apprese prima dell'uso delle BZD (memoria retrograda) non è compromessa ma l'acquisizione di nuove nozioni (memoria antero-grada) risulta notevolmente compromessa.

Una metanalisi ha trovato che i consumatori di BZD presentavano un rendimento peggiore circa la maggior parte delle funzioni cognitive studiate, in particolare la memoria verbale, in confronto ai controlli o ai valori standard dei tests (Barker et al., 2004). Questi studi si distinguevano molto rispetto a variabili come durata d'uso, dose e diagnosi.

Declino cognitivo

I sedativi possono indurre gravi disturbi cognitivi come il delirio, che è spesso associato ad una combinazione di diversi farmaci. In una metanalisi di 12 studi, Barker et al. (2004) notarono un miglioramento in tutte i processi relativi alle funzioni cognitive sino a sei mesi dopo la sospensione, ma gli ex consumatori di BZD presentarono un deficit nella maggior parte dei test cognitivi utilizzati, in particolare la memoria verbale, in confronto ai controlli o ai valori standard dei test. È probabile che gli effetti siano in relazione alla dose e alla complessità del compito, impiegando i forti consumatori più tempo a migliorare nelle funzioni cognitive più complesse.

Incidenti e infortuni

I farmaci sedativi aumentano la possibilità di incidenti, infortuni e deficit cognitivi (problemi di memoria o attenzione). L'associazione tra incidenti e farmaci sedativi è più evidente negli anziani che sono più esposti a cadute e fratture del bacino allorché assumano contemporaneamente BZD e antidepressivi triciclici. Il rischio di fratture del bacino nei grandi vecchi può risultare assai aumentato (Cumming and Le Couteur, 2003).

Compiti complessi e guida

L'aumento della sedazione e il deterioramento delle capacità psicomotorie compromettono compiti complessi come la guida o l'uso di macchinari (Leung, 2100; Smink et al., 2010). Può essere compromessa sia la capacità di guida simulata che reale con aumento della probabilità di incidenti. Studi epidemiologici hanno confermato che incidenti stradali con lesioni o decesso sono associati all'uso di farmaci sedativi (Meuleners et al., 2011). Ciò è in relazione al dosaggio ed il rischio aumenta se concomita l'uso di alcol e se si è anziani.

Problemi legali e comportamentali

L'eccitazione paradossa è un effetto indesiderato che può avere implicazioni legali (Paton 2002). L'effetto disinibitorio delle BZD può produrre aumento dell'ansia, eccitazione e iperattività. Possono liberarsi impulsi aggressivi ed emergere ostilità ed ira; sono riportati comportamenti criminali come aggressioni e stupri. In chi assume BZD l'incidenza varia da meno del 1% ad oltre il 20%; la variabilità dipende dal campione di pazienti.

L'uso prolungato

Scarsi sono gli studi che documentano l'efficacia a lungo termine delle BZD nel disturbo d'ansia generalizzato (Mahe and Balogh, 2000). Questo è in netto contrasto col fatto che gli effetti avversi più insidiosi delle BZD si verificano durante l'uso a lungo piuttosto che a breve termine. Gli effetti a lungo termine possono differire da quelli

a breve termine in primo luogo perché la tolleranza può svilupparsi per alcuni degli effetti a breve termine; in secondo luogo nuovi effetti possono sopravvenire col passar del tempo (Baldwin and Polkinghorne, 2005). Tali effetti si possono evidenziare anche in soggetti normali volontari. I costi sociali ed economici possono essere elevati.

Il confronto tra utilizzatori e non utilizzatori suggerisce che chi usa BZD ha uno stato di salute fisica e mentale peggiore, ma l'interpretazione è difficile perché l'iniziale assegnazione alle BZD non è stata random. L'effetto a lungo termine degli ipnotici non è stato rivalutato negli anni recenti. Ma quei pazienti che riescono a smettere l'uso, riferiscono un miglioramento dello stato di salute come riferito anche da chi li frequenta.

Una possibilità è che gli effetti tossici si accumulino (Michellini et al. 1996). I pazienti che riescono a smettere ricorrono poi al medico con minor frequenza. La guarigione è più lenta di quella che segue all'astinenza da alcol.

Le menomazioni cognitive, psicomotorie e pratiche determinate dalle BZD sono state precedentemente delineate e spesso si riferiscono ad utilizzatori a lungo termine (Stewart, 2005; Tonne et al., 1995). C'è una certa evidenza che la sospensione delle BZD a lungo termine è seguita da un miglioramento lento piuttosto che rapido (Gorenstein et al., 1995). Uno studio suggerisce che lievi e reversibili effetti delle BZD a lungo termine su compiti che richiedono velocità possono riguardare la popolazione anziana. Erano probabilmente di lieve significato clinico.

Una preoccupazione particolare è stata la possibile insorgenza di un grave declino cognitivo che può essere diagnosticata erroneamente come demenza. Il deficit cognitivo indotto dal farmaco negli anziani può essere un fattore confondente nella demenza, portando in alcuni casi ad un peggioramento apparente del declino cognitivo e della pseudo-demenza. Ovvero può rappresentare una sindrome a sé stante. La portata del problema è oggetto di discussione. Uno studio suggerisce che sia la durata che l'esposizione cumulativa alle BZD hanno un lieve effetto negativo sul funzionamento cognitivo a lungo

termine degli anziani (Bierman et al., 2007). Un dettagliato ed esteso studio nella regione di Bordeaux in Francia ha concluso che il precedente uso di BZD era un fattore di rischio per la demenza (Lagnaoui et al., 2002). Opinione corrente tra i geriatri è che le BZD dovrebbero essere somministrate il meno possibile negli anziani ed evitata del tutto nei “grandi vecchi”.

Una recente controversia posta sul tappeto con enfasi riguarda la possibilità di un danno cerebrale di un qualche tipo nell’uso prolungato. Io ho passato in rassegna questo problema in dettaglio in un precedente lavoro (Lader, 2011) e ribadisco che questo argomento rimane irrisolto, ma fornisce ulteriore preoccupazione negli utilizzatori a lungo termine.

Effetti nei dipendenti da sostanze

Gli effetti delle BZD e di altri farmaci sedativi, sono aumentati quando associati all’uso di alcol. Scarsi studi hanno esaminato gli effetti delle BZD nei dipendenti da oppiacei, ma chiari effetti acuti sono stati riportati in alcuni studi che sono in sintonia con gli effetti acuti delle BZD descritti precedentemente. I disturbi aumentano con le dosi più alte simulando una condizione di abuso. Questi effetti aumentano non solo i rischi, ma possono contribuire a specifici danni correlati all’uso di sostanze includendo la preparazione e l’iniezione delle droghe, aumentando quindi il rischio di trasmissione parenterale di virus come l’HIV e il virus dell’epatite C e la possibilità di accessi per iniezioni fuori-vena.

Entità dell’utilizzo

Ansietà e disturbi del sonno sono comuni. In uno studio del 2007 della Adult Psychiatric Morbidity Survey, il 4,4% della popolazione soddisfaceva i criteri diagnostici per il disturbo d’ansia generalizzato (GAD) nella settimana precedente l’intervista, circa il 3,4% uomini e il 5,4% donne (NHS Information Centre, 2007). I disturbi del sonno sono ancor più comuni: insonnia cronica, che si verifica in circa il 10% della popolazione generale e in circa un quinto degli over -65 (Lader,

2009). La prescrizione inappropriata è comune tra gli anziani (Dionen et al., 2013).

L'ansietà e i disturbi del sonno sono spesso trattati dal medico di famiglia. Oggi nel Regno Unito le BZD non sono consigliate come prima scelta per il trattamento a lungo termine del GAD. Nonostante queste raccomandazione, l'uso delle BZD rimane diffuso, forse riflettendo la natura complessa e refrattaria del GAD come pure la scarsa tolleranza in alcuni pazienti agli SSRI e SNRI.

L'uso delle BZD e delle z-drugs è stato passato in rassegna dettagliatamente da Reed et al., 2009 e più brevemente da Donoghue e Lader, 2010. Alcune critiche sono state mosse alla metodologia di molte ricerche in quanto un gran numero di esse si focalizza sulle caratteristiche individuali degli intervistati, trascurando la potenziale importanza del personale medico sull'uso dei farmaci psicotropi specialmente tra gli anziani.

Il "1946 British birth cohort database" è stato utilizzato per tracciare l'uso dei farmaci ansiolitici, ipnotici e antidepressivi negli ultimi 22 anni (Coleman et al., 2006). La prevalenza delle prescrizioni in tutti e tre i gruppi è aumentata significativamente dal 1977 quando era del 30,6% al 1999 quando si era quasi raddoppiata al 59,1%. L'uso pregresso di tali farmaci risultò un forte predittore di un suo uso futuro durante un eventuale episodio di patologia psichiatrica.

Così, un dato frequente è che l'uso lecito di BZD a lungo termine è assai comune ed è usualmente più prevalente con gli ipnotici che con gli ansiolitici. I dati di prevalenza di uso di BZD oscillano dal 2,2% al 17,2%. Secondariamente i fattori predittivi di un aumentato uso includono l'aumentare dell'età, con frequenze più alte di prescrizione tra le donne rispetto gli uomini, con un incremento di uso laddove il paziente si percepisca in cattivo stato di salute.

Dipendenza e astinenza

La dipendenza è definita dall'OMS come un forte desiderio o un senso compulsivo ad assumere una sostanza, una difficoltà nel controllarne l'uso, la presenza di uno stato fisiologico d'astinenza, la pre-

senza di tolleranza all'uso della sostanza, il trascurare fonti alternative di piacere o interesse e il perdurare dell'uso della sostanza nonostante il danno a sé stessi e agli altri.

L'astinenza comprende un gruppo di sintomi che si verificano alla cessazione o alla riduzione dell'uso di una sostanza psicoattiva che è stata assunta ripetutamente, usualmente per un periodo prolungato, e/o in alte dosi. La sindrome può essere accompagnata da disturbi fisici. Una sindrome da astinenza è uno dei tratti distintivi dello stato di dipendenza.

Persone che sviluppano abuso o dipendenza da BZD o z-drugs spesso ricorrono al medico durante episodi di aumento d'ansietà o insonnia, ma continuano l'assunzione oltre la durata raccomandata ovvero a dosi superiori a quelle prescritte. Può essere il medico prescrittore a mantenere l'uso cosicché questa dipendenza viene chiamata dipendenza "involontaria" o "iatrogena". Un secondo gruppo cerca attivamente il farmaco sedativo-ipnotico per un abuso intenzionale dovuto alle proprietà psicoattive del farmaco. Questo secondo gruppo è più probabile abbia una comorbidità per l'uso di un'altra sostanza e si procuri i farmaci da varie fonti come il medico, il mercato illegale o da siti internet (Levine, 2007).

La maggior parte di chi usa BZD con evidenza di chiari segni di dipendenza (come dimostrato dalla sindrome caratteristica), quando cerchino di smettere stanno ancora assumendo la dose originariamente prescritta. Solo una minoranza ha aumentato il dosaggio oltre le dosi consigliate.

La forma più lieve di astinenza è il "rebound" (contraccolpo). Il rebound comprende il ritorno dei sintomi originali che si ripresentano con intensità maggiore per un certo periodo laddove l'astinenza implica l'insorgere di nuovi sintomi non precedentemente avvertiti dal paziente. Il rebound è più probabile quando s'interrompano BZD ipnotiche, specialmente quelle a breve durata d'azione, anche dopo averle usate solo pochi giorni o notti. La polisonnografia fornisce una misura accurata del rebound. Sintomi d'astinenza diurni sono stati descritti col triazolam e lo zopiclone (Fontain et al., 1990).

Un'astinenza protratta è stata descritta, ma l'eziologia dei suoi sintomi è oggetto di discussione (Higget et al., 1990). Il verificarsi della sindrome d'astinenza è correlata a trattamento ad alto dosaggio e prolungato, ma la gravità della sindrome non è in relazione così stretta.

I sintomi da astinenza dalle BZD possono verificarsi dopo poche settimane di uso, ma solo in circa il 15-30% dei pazienti (Petursson et al., 1984) (vedi tabella 2). Le ragioni per cui alcuni passino la sindrome da astinenza senza problemi dopo alcuni anni di uso continuo, mentre altri passano momenti terribili dopo una lieve riduzione della dose, non è chiara. I sintomi dell'astinenza includono sintomi psichici, quali ansietà e insonnia, incubi inquietanti con deficit della memoria e della concentrazione e sintomi depressivi. Possono verificarsi sintomi fisici come tensione muscolare e spasmi o debolezza, formicolio e sintomi simil-influenzali. Assai caratteristici sono sintomi percettivi inerenti la maggior parte degli apparati sensoriali con ipersensibilità alla luce, al suono e al tatto. Derealizzazione e depersonalizzazione sono comuni. Occasionalmente possono verificarsi convulsioni o psicosi paranoidee o confusionali. Molte di queste sono riportate sporadicamente e ne esiste scarsa casistica: il problema rimane controverso.

Uno studio prospettico ha rilevato quattro modelli di sintomi da astinenza nel tempo (Vikander et al., 2010):

1. una diminuzione graduale durante un periodo di osservazione di cinquanta settimane;
2. un aumento della gravità dei sintomi all'inizio della riduzione e una diminuzione della gravità a riduzione ultimata;
3. un aumento della gravità dei sintomi quattro settimane dopo la cessazione della riduzione delle BZD;
4. nessun cambiamento durante il periodo di cinquanta settimane.

I sintomi astinenziali possono somigliare ai sintomi di ansietà e insonnia per i quali le BZD furono originariamente prescritte (Lader, 1987).

Errori diagnostici sono comuni tra i medici con poca esperienza e la dose può essere incrementata senza necessità, perpetuando così un circolo vizioso.

TABELLA 2. Comuni sintomi d'astinenza.

SINTOMI PSICOLOGICI
Ansietà, paura ed attacchi di panico
Agitazione e irrequietezza
Alterazione dell'umore, paranoia
Disturbi della concentrazione, disturbi della memoria, della capacità di prendere decisioni e disforia
Incubi e insonnia
SINTOMI FISICI
Aumento della sudorazione, pollachiuria
Vampate calde e fredde, mal di testa
Spasmi e crampi muscolari
Rigidità, dolori, astenia
Intorpidimento e formicolio, sensazione di scossa elettrica
Visione sfocata, vertigini
Perdita dell'appetito, perdita di peso, nausea e vomito
Tachicardia, ipotensione posturale
Secchezza delle fauci, dolore toracico
Sintomatologia simil-influenzale, sintomatologia gastrointestinale
SINTOMI PERCETTIVI
Ipersensibilità al tatto e al suono (iperacusia)
Acufeni, movimento degli oggetti
Sapore metallico, disturbi nel gusto e nell'olfatto
Aumentata sensibilità alla luce, fotofobia
Sensazione di irrealtà e depersonalizzazione

La prevalenza della dipendenza da BZD nei pazienti ambulatoriali fu calcolata nel 40%, ma raggiunse il 97% in coloro che frequentavano i gruppi di auto aiuto (Kan et al., 1997).

Russel e Lader (1993) hanno sostenuto un approccio graduale alla interruzione da BZD. Si cominciava con un intervento preliminare con consigli da parte del medico curante, che proseguiva con una riduzione sistematica di dose se il primo tentativo era stato senza successo. La sospensione di BZD mediante ricovero ospedaliero venne poi considerata necessaria se i primi tentativi fallivano ripetutamente.

In pratica interventi minimali come colloqui individuali con un geriatra o singolo contatto con un medico di base sono spesso utili (Lader et al., 2009; Salonoja et al., 2010; Mugunthan et al., 2011). Uno studio con un follow-up di dieci anni ha utilizzato le cartelle cliniche di pazienti che in Olanda avevano sospeso con successo l'uso di BZD in seguito ad una lettera del loro medico di famiglia che li avvisava dell'interruzione. Il 60% di questi pazienti proseguirono nell'astinenza. Coloro che non erano capaci di mantenere l'astinenza generalmente continuarono su dosi minori o medie di BZD (De Gier et al., 2011).

Una strategia comune è di sostituire con clordiazepossido o diazepam, il farmaco associato al problema. Alcuni esperti, particolarmente in USA, prediligevano il fenobarbital come sostituto che però ha un'efficacia inferiore al diazepam. Altri farmaci usati come sostituti includono antidepressivi, ansiolitici serotonionergici, anticonvulsivanti e betabloccanti; tali farmaci possono essere d'ausilio nel trattamento senza ridurre la gravità dell'astinenza (Rickels et al., 1999). Alcuni dati mostrano il pregabalin come efficace e ben tollerato sostituto nel trattamento da astinenza di BZD (Bobes et al., 2012).

Una meta-analisi di 24 lavori ha paragonato la routinaria riduzione graduale ad una riduzione graduale associata a tecniche psicologiche o con sostituti farmacologici (Parre et al., 2008). Il trattamento di routine si dimostrò meno efficace di queste ultime procedure.

Un altro studio ha valutato 32 lavori che riguardavano interventi finalizzati solo ad incrementare la prescrizione farmacologica appropriata e a ridurre l'uso prolungato di BZD (Smith and Tott, 2010). Sono

stati identificati tre principali metodi di intervento: formazione, controllo e feedback, avvertimento dei possibili rischi. Studi che hanno usato un approccio poliedrico hanno riportato la riduzione maggiore e più prolungata nell'uso di BZD. La scelta dei criteri di valutazione del successo, il modo usato nel diffondere i messaggi e il consiglio dei medici a smettere le BZD, sia per lettera che di persona, non hanno mostrato alcuna differenza sul successo dell'intervento.

Una nostra recente revisione della letteratura riguardo alla sospensione delle BZD nella medicina di base ha concluso che ci sono pochi dati obiettivi sulla sospensione migliore delle benzodiazepine; che la durata ottimale della sospensione non è stabilita; che può variare per ogni paziente (Lader et al., 2009). Purtroppo noi abbiamo consigliato che la sospensione deve essere condotta con un programma di 8/12 settimane per la maggior parte dei pazienti e deve essere completata in meno di sei mesi. Si sono resi necessari programmi più flessibili che hanno permesso un rallentamento della sospensione in caso di sintomi da astinenza troppo marcati.

La prognosi con un programma di riduzione lenta è generalmente buona con circa i 2/3 dei pazienti che raggiungono la sospensione totale. Altri ottengono una riduzione nel dosaggio, ma questo è un risultato insoddisfacente e c'è un'alta percentuale di ricaduta. Coloro che non riescono a smettere hanno una prognosi scadente e possono verificarsi ripetuti fallimenti con una demoralizzazione del paziente. Fattori predittivi includono il fallimento di precedenti tentativi, la mancanza di un sostegno familiare o sociale, un medico di base senza empatia e una storia di problemi alcol-correlati, l'età anziana, una patologia depressiva o fisica o un problema di personalità.

Una valutazione attenta ed esperta può concludere che il mantenimento a lungo termine è la scelta migliore, il minore dei due mali, ma il paziente deve essere controllato per prevenire accumulo con tossicità con conseguenti disturbi cognitivi o "pseudo dementia". La sospensione da alti dosi di BZD viene effettuata in modo simile, anche se una supervisione delle dosi può rendersi necessaria nei poliassuntori, con la somministrazione di diazepam contemporaneamente al

metadone in servizi specialistici per tossicodipendenti, per evitare il mercato illegale del metadone.

Un tema che mi ha interessato da lungo tempo è il possibile uso dell'antagonista e parziale agonista delle BZD il flumazenil, come adiuvante della sospensione e nel trattamento dei sintomi persistenti da astinenza. Il mio gruppo ha condotto uno di questi primi studi molti anni fa (Lader e Morton, 1992). Tutta una serie di studi riusciti ha avuto luogo a Verona e altrove. Tuttavia l'argomento è soggetto di un'altra relazione così, semplicemente, esprimo il mio incoraggiamento al prosieguo di questi studi. Non conosco nessun'altra strategia terapeutica che abbia un così alto potenziale di aiuto per un così alto numero di persone sofferenti.

Perplexità

Come già detto, l'uso estensivo apparve evidente dopo pochi anni dall'introduzione delle BZD. Nel 1975 negli Stati Uniti le vendite totali di ansiolitici e ipnotici compresero il 10% di tutte le medicine prescritte; nel Regno Unito il 15% ed in Francia il 20%. Tyrer (1974) definì quest'uso esteso come "La Miniera d'Oro delle Benzodiazepine" ed io definii ironicamente questo uso come "L'Oppio delle Masse" (Lader, 1978). La preoccupazione si spostò dalla diffusione dell'uso al motivo dell'uso stesso. I media a larga diffusione posero l'attenzione sul legame dell'utilizzo a lungo termine con lo stato di dipendenza (Speaker, 1997). Le BZD (e poi la fluoxetina) hanno seguito simili modelli di iniziale approvazione di massa, seguiti da una crescente preoccupazione generale con conseguenti raccomandazioni e linee guide per un uso più ristretto (Marshall et al., 2009).

La più grande preoccupazione di dimostrò nel Regno Unito ed in Australia, molto meno in USA e quasi nessuna in Francia e Belgio. Ne seguì una globale restrizione delle prescrizioni e delle stesse indicazioni all'uso. Nel Regno Unito durante gli anni '80 e '90, gli organi di informazione montarono una campagna per stabilire la portata e la gravità della dipendenza da dosi "normali". Furono creati numerosi siti internet. Per esempio il gruppo di pressing mediatico "Battle

Against Tranquillisers” fece notare che ogni anno venivano prescritte un milione e mezzo di ricette per questi farmaci e che erano farmaci in classe C, sotto la legislazione “UK Misuse of Drugs”. Gli attivisti asserirono che l’effetto insidioso delle BZD era spesso sottovalutato e citarono me nel dire che è più duro liberarsi dalle BZD che dall’eroina. Si batterono per un centro nazionale di trattamento separato dai centri di trattamento per le dipendenze.

Un uso “giudizioso” a lungo termine di BZD è promosso come trattamento per pazienti con disturbi dell’umore e dell’ansia. (El-Guebaly et al., 2010). Questi autori minimizzano i rischi, non prendendo in considerazione i pericoli della tolleranza e della dipendenza come se fossero stati considerati catastrofici. Allo stesso modo alcuni medici trovarono le linee guida ufficiali troppo restrittive e prescrissero BZD per una varietà di problemi di difficile gestione.

CONSIDERAZIONI GENERALI

È chiaro che la maggior parte delle prescrizioni di BZD è per indicazioni non registrate o non specificate (“off label”) o eccedono la durata permessa di utilizzo (generalmente 4 settimane per gli ansiolitici e 2 per gli ipnotici). Queste pratiche fanno sorgere inevitabilmente problemi legali riguardo ad un abuso dei compiti del medico, lasciando i medici prescrittori esposti ad azioni legali per negligenza o danno personale. Potrà proprio succedere che le modalità di prescrizione delle BZD cambieranno più ad opera degli avvocati che dei medici!

Tuttavia alcuni aspetti inerenti l’uso di BZD non è chiaro. A monte dei vari problemi ci deve essere l’osservazione che assai più frequentemente le dosi prescritte sono considerate accettabili. Inoltre vi sono alcune segnalazioni che indicano che nonostante gli avvertimenti ricevuti i pazienti trovano questi farmaci utili senza eccessivi effetti collaterali e la loro efficacia non diminuisce nel tempo e per questo i pazienti sono spesso riluttanti a sospenderli (Cook et al., 2007). Questo si riflette sulla preoccupazione espressa circa questi farmaci

che riguarda meno la loro efficacia e molto più i rischi di abuso e dipendenza.

È chiaro che le raccomandazioni ufficiali circa l'uso di questi farmaci sono ampiamente disattese. Suggestisce questo che altri mezzi di andare incontro ai bisogni dei pazienti sono inadeguati, non disponibili o, in un clima di pratica clinica esente da rischi, il rapporto rischio-beneficio è stata stimato erroneamente a danno dei pazienti?

È stata espressa preoccupazione che una combinazione di allarmismo dei media e di medici che non vogliono correre rischi può aver impedito ad alcuni pazienti l'accesso ad un trattamento appropriato dovuto a timori infondati (Sussman, 1993). È possibile che questi farmaci abbiano una utilità clinica maggiore di quella che ci suggerisce la pratica disponibile? Hanno le linee guida cliniche raggiunto il corretto equilibrio nell'inquadrare le raccomandazioni in modo tale che vengano incontro alle necessità sia dei pazienti sia dei medici? In questo contesto, può essere comprensibile l'opinione espressa da un gruppo, che le linee guida di trattamento che insistono che questi farmaci dovrebbero essere ristretti all'uso a breve termine non può essere applicabile al mondo reale della pratica clinica. (Veronese et al., 2007). Così, nonostante le linee guida correnti, molti medici considerano ancora le BZD come un'opzione terapeutica accettabile sia nella fase acuta che cronica nel trattamento dell'ansietà e dei disturbi del sonno, in parte grazie alla loro rapidità d'azione ed efficacia, con un profilo favorevole di effetti collaterali, e anche a causa della solo parziale risposta terapeutica e dei notevoli effetti collaterali dei farmaci alternativi (Cloos e Ferreira, 2009).

Un continuo controllo della situazione è essenziale. Nel Regno Unito si può ottenere questo usando il database del General Practice Research in una continua analisi della quantità di prescrizioni di BZD da parte dei medici di base. Altri paesi hanno un loro specifico database. L'attenzione dovrebbe essere focalizzata sugli anziani, in particolare coloro che usano questi farmaci (anche le z-drugs) continuamente per lunghi periodi. I dati potrebbero essere completati da sondaggi dei farmacisti per stabilire le modalità di vendita di questi

farmaci. Sondaggi simili dovrebbero essere fattibili in altri paesi, per esempio la Francia.

Tenendo conto dei limiti nella nostra conoscenza, ne scaturiscono due aree. In primo luogo la pungente domanda dei possibili cambiamenti anatomici/biochimici cerebrali nell'uso prolungato richiede attenzione urgente per fugare preoccupazioni crescenti dato l'uso estensivo di BZD. In secondo luogo l'uso maggiormente diffuso di flumazenil, come un aiuto per l'astinenza, sarà in grado di alleviare gran parte del disagio sintomatologico in pazienti che hanno sviluppato dipendenza a medicinali prescritti dal loro medico.

Per concludere, la controversia si riduce in sostanza al rapporto rischio/beneficio, sia a breve che a lungo termine, al peso delle indicazioni, alla disponibilità di effettive e ben tollerate alternative e al possibile uso scorretto. Gli effetti collaterali a breve termine sono un rischio definito, come lo sono anche i benefici. Il problema è la difficoltà a prevenire che l'uso a breve termine diventi a lungo termine, la cui efficacia non è definita e in cui la serie di effetti indesiderati, inclusi la dipendenza, rimane un grande problema sociale. L'abuso è pure un problema importante. L'avvento di reali alternative sia per l'ansietà che per l'insonnia dovrebbe condurre ad una rivalutazione delle BZD.

Questa rassegna si propone di continuare la discussione.

*Prima
parte*

**FARMACOLOGIA ED
EPIDEMIOLOGIA DELLE
BENZODIAZEPINE (BZD)**

Differenze tra le benzodiazepine

Luigi Alberto Pini, Simona Guerzoni, Anita Calevro

Tutte le benzodiazepine a dosaggi terapeutici sono agonisti GABA-A-ergici che determinano un aumento della frequenza di apertura del canale del Cl⁻ ad esso associato. Le Benzodiazepine (BDZ) presentano diverse azioni farmacologiche con effetti sedativo-ipnotici, muscolorilassanti, ansiolitici e anticonvulsivanti; si hanno poi specifiche subunità del recettore GABA-A responsabili delle proprietà farmacologiche delle diverse benzodiazepine.

Nonostante le BDZ esercitino qualitativamente effetti clinici simili, le differenze quantitative, nel loro spettro farmacodinamico e nelle proprietà farmacocinetiche, hanno permesso di definire pattern di applicazione terapeutica propri (*Goodman & Gilman, 2012*).

Le BDZ sono uno degli agenti farmacologici più largamente prescritti nel mondo (in USA più di 112 milioni di prescrizioni nel 2007) (*Cascade, 2008*) e sono prescritte per numerose indicazioni, tra cui l'ansia, insonnia, il rilassamento muscolare, il sollievo dalla spasticità causata da patologie del sistema nervoso centrale, epilessia ed infine sono usate nel trattamento pre-anestetico per le loro proprietà amnesiche e ansiolitiche.

FARMACOCINETICA DELLE BDZ

Le BDZ possono essere somministrate per via orale, intravenosa, intramuscolare, sublinguale, intranasale o con forme in gel per via rettale e sono generalmente assorbite ampiamente, velocemente e distribuite rapidamente al cervello e al sistema nervoso centrale con una variabilità dovuta alla struttura chimica che determina la solubilità lipidica, al legame con le proteine plasmatiche e alle dimensioni molecolari che influenzano il volume di distribuzione.

A seguito di iniezione intramuscolare, l'assorbimento del diazepam o del clordiazepossido è lento e irregolare, mentre dopo somministrazione intramuscolare del lorazepam o del midazolam l'assorbimento è rapido e completo.

Le BDZ con elevata liposolubilità hanno tassi d'assorbimento maggiori, insorgenza più rapido degli effetti clinici rispetto alle BDZ con bassa liposolubilità.

Le BDZ e i loro metaboliti hanno in genere un elevato legame proteico, sono largamente distribuite nel corpo e preferenzialmente si accumulano in aree ricche di lipidi come il sistema nervoso centrale e il tessuto adiposo. La maggior parte delle BDZ sono ossidate dagli enzimi del citocromo P450 (Cyp3A4 e Cyp2C19, metabolismo di fase 1), coniugati con il glucoronide (fase 2) ed escreti quasi interamente nelle urine; diversi farmaci possono modificare in modo significativo il metabolismo di questo citocromo, farmaci inibitori (contraccettivi orali, antifungini, ed alcuni antibiotici) o induttori del P450 (carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni) aumenteranno o diminuiranno l'emivita delle BDZ (Fox, 2011) (tabella 1).

Altre BDZ danno origine a metaboliti attivi che possono modificare l'attività farmacologica di questi composti e ciò dovrebbe essere preso in considerazione quando si prescrivono le BDZ.

Il Midazolam, una delle BDZ a breve durata d'azione produce metaboliti non attivi, mentre il diazepam, una BDZ a lunga durata d'azione, produce come metaboliti attivi l'oxazepam, il desmetildiazepam e il temazepam; questi ultimi aumentano ulteriormente la

durata d'azione del farmaco e devono essere presi in seria considerazione nel trattare i pazienti più anziani e con importanti patologie epatiche. Le BDZ possono essere classificate in base alla loro emivita di eliminazione: quelle a breve durata d'azione hanno un'emivita media di 1-12 h, quelle a durata d'azione intermedia hanno un'emivita media di 12-40 h, quelle a lunga durata d'azione hanno un'emivita media di 40-250 h. Un'altra via per caratterizzare le BDZ è attraverso la potenza relativa, come effetto farmacologico nell'animale o nel modello in vitro (Fox, 2011).

La prima BDZ scoperta, il clordiazepossido, così come l'oxazepam e il temazepam presentavano una potenza medio bassa, e a causa della loro efficacia e della tossicità relativamente bassa diventarono rapidamente i farmaci più venduti e più usati per l'insonnia e l'ansia.

In seguito sono state introdotte BDZ ad alta potenza (alprazolam, lorazepam e clonazepam) con nuove indicazioni come il trattamento dei disturbi di panico, il trattamento del disordine ossessivo-compulsivo in aggiunta agli inibitori selettivi del reuptake della serotonina e il trattamento della mania acuta o della agitazione in aggiunta agli antipsicotici (Chouinard, 1982, 1983a).

Le più recenti BDZ ad alta potenza hanno dimostrato maggiori effetti terapeutici così come un inizio d'azione più veloce, rendendole le BDZ di preferenza per molte applicazioni. Tuttavia con l'aumentare della potenza si ha un aumento nel rischio degli effetti indesiderati, di conseguenza, quando si prescrivono questi farmaci, i medici devono considerare le proprietà farmacologiche del singolo farmaco per ottenere i massimi effetti terapeutici abbassando per quanto possibile gli effetti collaterali. Qui di seguito sono riportate le tabelle che riassumono le principali proprietà farmacologiche delle BDZ più usate.

TABELLA 1. Principali inibitori e induttori del CYP3A4

INIBITORI	INDUTTORI
Antifungini azolici: ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo	Carbamazepina
Antibiotici macrolidi: eritromicina, claritromicina	Rifampicina
Antiretrovirali: ritronavir, indinavir, delaviridine	Ritronavir, nevirapina
Antidepressivi: norfluoxetina, fluvoxamina, nefazodone	Desametasone
Succo di pompelmo*	

*: possibile inibizione del CYP3A4 intestinale.

TABELLA 2. Farmacocinetica a)

	MIDAZOLAM	TRIAZOLAM	ALPRAZOLAM	LORAZEPAM
Emivita (h)	1.9 ± 0.6	2.9 ± 1	12 ± 2	14 ± 5
Via	EV, IM	Orale	Orale	Orale, IM, EV
Abs	IM Rapido	Os Rapido	Os Rapido	Os Rapido
T_{max}	30'	1-2 h	1-2 h	2 h
Biodisp (F)	90% IM	44%	80%	80%

TABELLA 3. Farmacocinetica b)

	CLONAZEPAM	DIAZEPAM		FLURAZEPAM
Emivita (h)	23 ± 5	43 ± 13		74 ± 24
Via	Orale	Os, IM, EV, rettale		Orale
Abs	Os Rapido	Os Rapido	Rettale Rapido	Rapido
T_{max}	1-2 h	30-120'	10-30'	3 h
Biodisp (F)	90%	100% os	80% rettale	83%

TABELLA 4. Farmacocinetica c)

	MIDAZOLAM	TRIAZOLAM	ALPRAZOLAM	LORAZEPAM
Legame farmacoproteico	96%	70-90%	80%	85%
Metaboliti attivi	Idrossi-Midazolam Altri minori: 4-idrossi-e 4-diidrossi-Midazolam	Alfa-idrossi-Triazolam (principale) 4-idrossi-Triazolam	Diidrossi-Alprazolam 4-idrossi-derivati (↓ affinità R) Benzofenone (inattivo)	Inattivazione epatica
Eliminazione (metaboliti)	Renale (1% immodificato)	Renale	Renale (20% immodificato) 7% Intestinale	Renale

TABELLA 5. Farmacocinetica d)

	CLONAZEPAM	DIAZEPAM	FLURAZEPAM
Legame farmacoproteico	82-86%	98-99%	97%
Metaboliti attivi	7-amino-Clonazepam (↓ attività anticonvulsivante)	Attività minore del Diazepam: Desmetil-Diazepam (Nordazepam) Metoxozepam Oxazepam Temazepam	N'-desalchil-Flurazepam N'-(2-idrossietil)-Flurazepam
Eliminazione (metaboliti)	Renale (2% immodificato) 10-30% Intestinale	Renale	Renale

FARMACODINAMICA DELLE BDZ

Le BDZ agiscono come modulatori allosterici sul recettore GABA A dell'acido γ amminobutirrico, che è un canale ionico selettivo al cloro.

Il GABA è il più comune neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale, si trova in alte concentrazioni nella corteccia e nel sistema limbico, ha funzioni di tipo inibitorio e riduce l'eccitabilità dei neuroni e produce inoltre un effetto sedativo sulla funzione cerebrale (Fox, 2011).

I tre sottotipi recettoriali del GABA sono denominati A, B, C. Noi ci concentreremo in special modo sul recettore GABA-A che è quello con il quale le BDZ interagiscono maggiormente. Il complesso recettoriale GABA-A è composto da 5 sub-unità di glicoproteine, ognuna con isoforme multiple.

Il recettore GABA-A contiene 2 sub-unità α , 2 sub-unità β e 1 sub-unità γ . Ogni complesso recettoriale ha due siti di legame per il GABA ma solo uno per le BDZ che si trova in una specifica tasca nell'interfaccia tra le sub-unità α e γ . All'interno della sub-unità α delle isoforme 1,2,3 e 5 risiede un residuo d'istidina (H101, H101, H126, e H105), che possiede un'alta affinità per le BDZ. (Kelly, 2002).

TABELLA 6. Farmacodinamica a)

	MIDAZOLAM	TRIAZOLAM	ALPRAZOLAM	LORAZEPAM
Affinità recettoriale GABA-A	$\alpha 1 - \alpha 2$	$\alpha 1 - \alpha 2$	$\alpha 1 - \alpha 2$	$\alpha 1 - \alpha 2$
Effetto globale	Ansiolitico	Ansiolitico (basse dosi)	Ansiolitico	Ansiolitico ++
	Anticonvulsivante		Anticonvulsivante	Anticonvulsivante
	Ipnotico	Ipnotico (alte dosi)		
	Miorilassante		Miorilassante	
	Sedativo			

TABELLA 7. Farmacodinamica b)

	CLONAZEPAM	DIAZEPAM	FLURAZEPAM
Affinità recettoriale GABA-A	$\alpha 1$	$\alpha 1 - \alpha 2$	$\alpha 1$
Effetto globale	Anticonvulsivante Sedativo	Ansiolitico Anticonvulsivante Ipnotico Miorilassante Sedativo	Ipnotico Sedativo

TABELLA 8. Farmacodinamica c)

	MIDAZOLAM	TRIAZOLAM	ALPRAZOLAM	LORAZEPAM
Effetti indesiderati principali	Sonnolenza Atassia Cefalea Confusione	Sonnolenza Atassia Cefalea Vertigini	Sonnolenza Atassia Vertigini	Sonnolenza Atassia Vertigini Confusione Tachicardia
(reazioni paradosse)	Amnesia ant. Agitazione Aggressività Euforia Allucinazioni		Amnesia ant. Depressione Agitazione Aggressività Allucinazioni Turbe comport.	Amnesia ant. Depressione
Commenti	BDZ inattivata rapidamente Usata per la medicazione pre-anestetica	BDZ inattivata rapidamente Usata in Insonnia Spiacevoli effetti collaterali diurni	La sintomatologia da astinenza può essere particolarmente grave	Metabolizzato unicamente per coniugazione

TABELLA 9. Farmacodinamica d)

	CLONAZEPAM	DIAZEPAM	FLURAZEPAM
Effetti indesiderati principali	Sonnolenza	Sonnolenza	Sonnolenza
	Atassia	Atassia	Atassia
	Vertigini	Vertigini	Vertigini
		Cefalea	Cefalea
	Confusione	Confusione	Confusione
(reazioni paradosse)	Diploopia	Diploopia	Diploopia
	Nistagmo		
	Amnesia anterograda	Amnesia anterograda	Amnesia anterograda
	Depressione	Depressione	Depressione
Commenti	Disidratazione		
	Variazioni ponderali		
	Turbe comportamento		
	Ansia e Insonnia		
	Tolleranza agli effetti anticonvulsivanti	BDZ prototipo	Accumulo di metaboliti attivi con l'uso cronico

Le isoforme 4 e 6 della sub-unità α contengono un residuo d'argina e non hanno affinità per le BDZ.

Le BDZ legandosi alla tasca creata dalle subunità α e γ inducono un cambiamento conformazionale nel recettore GABA A, iperpolarizzando la cellula e determinando l'effetto inibitorio del GABA sul sistema nervoso centrale. (tabelle 6,7,8,9). (Kelly 2002)

IL RECETTORE DELLE BDZ

Il recettore delle BDZ è stato classificato in diversi tipi, in base alle isoforme delle subunità e agli effetti clinici per ogni tipo. Il recettore BZ1 contiene l'isoforma $\alpha 1$. Il recettore BZ1 è altamente concentrato

nella cortex, nel talamo, e nel cervelletto. (Sieghart, 1994; Rudolph, 1999) ed è responsabile degli effetti sedativi delle BDZ (Kaufmann, 2003), dell'amnesia anterograda e di alcuni degli effetti anticonvulsivanti del diazepam (Crestani, 2001). Il sessanta per cento dei recettori GABA A contiene la subunità $\alpha 1$, di conseguenza l'amnesia è un comune effetto collaterale dell'uso delle BDZ a causa della maggior parte di recettori che contengono il recettore BZ1 responsabile dell'amnesia. Uno dei principali fattori predittivi del rischio di amnesia è la solubilità lipidica; maggiore la solubilità lipidica maggiore il rischio di amnesia. (Mattila-Evenden, 2001). I recettori BZ2 contengono l'isoforma $\alpha 2$ (Sieghart 1994) che media l'effetto ansiolitico e in ampia quantità anche gli effetti miorilassanti delle BDZ. (Kaufmann WA. 2003); essi sono altamente concentrati in aree come il sistema limbico, le corna dorsali e il midollo spinale. Gli effetti ansiolitici delle BDZ sembrano essere mediati da recettori BZ2 siti nel sistema limbico mentre le proprietà miorilassanti sono mediate da recettori $\alpha 2$ siti nel midollo spinale e nei motoneuroni. (Crestani. 2001)

Non tutte le BDZ interagiscono con lo stesso tipo di recettore delle BDZ o con uguale affinità ad uno specifico recettore. Queste differenze di sub-unità, di affinità recettoriale e di localizzazione nel sistema nervoso centrale spiegano i differenti effetti farmacologici delle diverse BDZ.

In letteratura recenti studi preclinici sul meccanismo d'azione del flumazenil hanno mostrato nuove evidenze sul recettore delle BDZ; innanzitutto, anche se il Flumazenil è tradizionalmente visto come antagonista di tutti i sottotipi recettoriali, attualmente si è visto che presenta una parziale attività di modulazione allosterica positiva sui recettori GABA-A che contengono la subunità $\alpha 6$ (Hadinga. 1996).

L'esposizione al flumazenil mostra una veloce inversione osservata nelle benzodiazepine che si disaccoppiano in vivo (Primus RJJ. 1996) e ora numerose evidenze dimostrano che l'esposizione a lungo termine alle BDZ (quantomeno nel modello animale) induce un cambiamento nella composizione della subunità GABA-A. Altri studi suggeriscono inoltre che l'azione del flumazenil può variare con la presenza di altri modulatori GABA-A; esso infatti a basse dosi e in presenza di BDZ

come il diazepam si comporta da modulatore neutrale del GABA-A mentre a dosi più elevate e somministrato in combinazione con un modulatore positivo del GABA-A (che agisce su un sito non proprio delle BDZ, ad es gli steroidi neuroattivi), esibisce proprietà di parziale agonista (*Belzung. 2000*). Infine sono stati evidenziati cambiamenti strutturali del sistema postsinaptico dati dalla *gefrina*, con studi che dimostrano le dinamiche della *gefrina in vivo* dipendenti dall'attività neuronale. Nuove evidenze hanno dimostrato che la regolazione di un singolo residuo di *gefrina* (Ser-270) mediato dalla fosforilazione via GSK3 induce la formazione di nuove e funzionale sinapsi GABA-ergiche. Nonostante diversi studi abbiano identificato la *gefrina* come target per la fosforilazione diretta da serina/treonina, un recente studio ha dettagliato 18 differenti residui di fosforilazione sulla *gefrina* dimostrando l'importanza delle fosforilazione della *gefrina* per le sue varie funzioni. (*Shiva. 2013*).

Alcune BDZ mostrano differenze negli effetti farmacologici, come l'**Alprazolam**, BDZ che appartiene al gruppo delle Triazolobenzodiazepine, a breve durata d'azione e ad elevata potenza, che viene comunemente prescritta per disturbi di panico ed ansia. Un problema comune dell'alprazolam è il rebound d'ansia che incorre con l'interruzione brusca e ciò è legato alla breve emivita di eliminazione.

Il **Clonazepam**, la seconda BDZ scoperta, appartenente al gruppo delle Nitrobenzodiazepine, si comporta sia come agonista con debbole affinità del recettore GABA-A, sia come agonista della serotonina (*Chouinard. 1983a*). Il Clonazepam ha effetti anticonvulsivanti ed ansiolitici e risulta efficace almeno quanto il litio nel trattamento della mania acuta.

In associazione con gli inibitori del reuptake della serotonina il clonazepam sembra accelerare la risposta del trattamento nei disturbi di panico (*Nardi, 2006*), ed è efficace per trattare i disturbi di panico come l'alprazolam; la sua interruzione non causa sintomi di rebound d'ansia perché ha un emivita di eliminazione lunga (*Chouinard 1983b*). Poiché il Clonazepam mostra una bassa liposolubilità, causa in minor misura amnesia anterograda rispetto ad altre BDZ ad alta

potenza, la sua solubilità è infatti metà di quella dell'alprazolam, di conseguenza gli effetti collaterali di amnesia dei pazienti sono ridotti.

Il **Lorazepam**, è un'altra BDZ ad elevata potenza, appartenente al gruppo di composti Oxazepam simili e leggermente meno liposolubile rispetto all'alprazolam, suggerendo quindi un minor rischio di effetti collaterali amnesici rispetto all'alprazolam.

Il Lorazepam lega GABA-A con minor affinità rispetto all'alprazolam ma con maggior affinità rispetto al clonazepam, è efficace come anticonvulsivante e viene somministrato in associazione agli antipsicotici nel trattamento dell'agitazione acuta e della mania. (*Lenox 1985*)

Il Lorazepam subisce una diretta glucuronidazione senza prima il metabolismo del citocromo p450 può quindi essere usato in pazienti con disfunzioni renali o epatiche (*Olkkola. 2008*).

Il **Midazolam**, una BDZ a breve durata d'azione, appartenente al gruppo delle Imidazobenzodiazepine, è all'incirca 1.5-2 volte potente rispetto al diazepam (*Reves. 1985*) ed ha un maggiore effetto ipnotico rispetto al diazepam perché interferisce con il reuptake del GABA, esso è prima di tutto usato in sede pre operatoria come ansiolitico e come sedativo ipnotico ed è disponibile per via intravenosa, intramuscolare, orale, sublinguale e intranasale. (*Pier. 1983; Gerecke. 1983*). Gli effetti amnesici sono più intensi rispetto al diazepam ma più brevi rispetto al lorazepam (*Kothary, 1981*).

La solubilità in acqua del farmaco rende l'aggiunta del glicole propilene non necessaria, riducendo il dolore delle iniezioni rispetto al diazepam. Questa caratteristica spiega come il midazolam causi una minore irritazione venosa e un minor numero di tromboflebiti rispetto al diazepam (*Midtling. 1987*).

Tuttavia a pH fisiologico il Midazolam è una della BDZ più lipofile; si ha quindi un inizio rapido degli effetti clinici, una rapida distribuzione e veloce eliminazione. Il Midazolam, come altre BDZ, causa vasodilatazione periferica superiore a quella indotta dal diazepam. Esso è principalmente metabolizzato dal citocromo p450 in un metabolita inattivo 1-idrossimidazolam.

Il **Diazepam**, BDZ appartenente al gruppo di composti Pronorda-

zepam simili, è a lunga durata d'azione e di media potenza; essa è usata come anticonvulsivante, ansiolitico, sedativo e miorilassante e più comunemente usata per l'ansia (Fox. 2011); essa è disponibile in forma endovenosa, intramuscolare, orale e in forma di gel rettale; per via rettale è considerato farmaco di scelta nel controllo e prevenzione delle convulsioni febbrili in età pediatrica.

A dosi più elevate il diazepam può portare miorilassamento in aggiunta all'effetto ansiolitico; l'effetto miorilassante è prima di tutto mediato da recettori con subunità α_2 , ubicati nel midollo spinale e nei motoneuroni e in minor entità per un'interazione con i recettori con subunità α_3 (Kaufmann., 2003); a dosi più elevate, sono presenti sedazione ed amnesia anterograda ma questi effetti sono α_1 mediati (van Rijnsoever 2004).

Il Diazepam, dopo metabolismo epatico, produce come metaboliti attivi l'oxazepam, il temazepam e il desmethyldiazepam; questi ultimi e le loro diverse azioni spiegano la lunga emivita di eliminazione del diazepam. Ciò deve essere considerato dai medici quando si prescrive tale farmaco così come vanno considerati i potenziali effetti collaterali correlati all'accumulo dei metaboliti.

EFFETTI COLLATERALI, DIPENDENZA E TOLLERANZA

Comuni effetti collaterali delle BDZ a dosaggi terapeutici includono sonnolenza, letargia e affaticamento, mentre a dosaggi più elevati possono comparire: incoordinazione motoria, stordimento, vertigini, discorsi confusi, visione offuscata, sbalzi di umore ed euforia così come comportamento ostile o stravagante in alcune circostanze. Le BZD sono eliminate lentamente dal corpo, così che dosi ripetute per un periodo prolungato possono indurre fenomeni di accumulo nei tessuti adiposi, per cui possono comparire segni di sovradosaggio come riduzione della lucidità, disorientamento, confusione. In seguito a trattamenti prolungati possono comparire tolleranza, dipendenza e sintomi d'astinenza.

I meccanismi alla base della tolleranza alle BDZ non sono ancora stati completamente chiariti, numerose evidenze sperimentali hanno suggerito che la tolleranza sia associata a modificazioni nell'espressione genica delle sub-unità recettoriali del recettore GABA-A. Gli alcolisti e i tossicodipendenti, che spesso utilizzano le BDZ come droga sostitutiva o come automedicazione possono sviluppare tolleranza di tipo farmacocinetico in quanto l'etanolo produce un'induzione del CYP3A4.

Quando le BDZ vengono somministrate con l'alcol o altre droghe come gli oppioidi possono incorrere severi effetti collaterali quali turbe cardiovascolari ed emodinamiche.

Di estremo interesse è sottolineare che l'azione sinergica tra BDZ e barbiturici, così come con l'alcol, è dovuta alla capacità dei barbiturici di attivare la funzione del canale allo ione cloro. Al contrario dell'alcol, i barbiturici esplicano il loro effetto attraverso recettori specifici presenti a livello dello ionoforo. L'attivazione di questi recettori induce un prolungamento nel tempo di apertura del canale e quindi un più elevato flusso di ioni cloro all'interno delle cellule. Questi eventi molecolari provocano un marcato potenziamento dei barbiturici nonché dei loro effetti tossici soprattutto a livello dei centri respiratori bulbari (*Rossi, 2011*).

BDZ E GRAVIDANZA

Palatoschisi ed altre malformazioni congenite neurologiche e urogenitali sono state documentate in associazione all'uso delle BDZ in gravidanza. Una meta analisi ha dimostrato che il rischio di palatoschisi aumenta significativamente (da 0.06 a 0.7%) dopo il primo trimestre di uso delle BDZ. Tuttavia le evidenze meta-analitiche sono in conflitto con studi di coorte che non mostrano un aumento di rischio di malformazioni; nonostante ciò è prudente evitare le BDZ almeno durante il primo trimestre.

Sono stati descritti sintomi di tossicità neonatale e sintomi d'astinenza. La 'floppy infant syndrome' è caratterizzata da letargia, ipotermia, depressione respiratoria e problemi nel nutrimento. (*Menon 2008*)

TABELLA 10. Benzodiazepine e categorie FDA di rischio in gravidanza.

CATEGORIE FDA	A	B	C	D	X
Farmaci	–	Buspirone	Nitrazepam	Lorazepam Alprazolam Diazepam Oxazepam Chlordiazepoxide	Triazolam Flurazepam Estazolam Temazepam Quazepam

In conclusione sia la farmacocinetica che la farmacodinamica influenzano le risposte farmacologiche delle diverse BDZ e tutti gli operatori dovrebbero essere a conoscenza delle principali differenze dei farmaci in questa classe per scegliere il farmaco e i dosaggi appropriati in modo da ottenere obiettivi terapeutici specifici nei singoli pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Belzung C, Le Guisquet AM, Crestani F. Flumazenil induces benzodiazepine partial agonist like effects in BALB/c but not C57BL/6 mice. *Psychopharmacology (Berl)*2000; 148: 24-32.
2. Calpain-dependent Mechanism GABAergic Synaptic Function in a Gephyrin Postsynaptic Aggregation and Glycogen Synthase Kinase 3 b Regulate Extracellular Signal-regulated Kinase and Neurobiology: doi: 10.1074/jbc.M112.442616 originally published online February 13, 2013J. *Biol. Chem.* 2013, 288:9634-9647.
3. Cascade E, Kalali AH. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Sep;5(9):21-22.
4. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, Solyom L. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*.1982;77(3):229-233.
5. Chouinard G, Labonte A, Fontaine R, Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983b;7(4-6):669-673.
6. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry*. 1983a Apr;18(4):451-466.
7. Crestani F, Löw K, Keist R, Mandelli M, Möhler H, Rudolph U. Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol*. 2001 Mar;59(3):442-445.
8. Fox C, Liu H, Kaye AD. Antianxiety agents. In: Manchikanti L, Trescot AM, Christo PJ, et al, eds. *Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management: A Comprehensive Review*. Paducah, KY: ASIP Publishing; 2011:543-552.
9. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*.1983;16(Suppl 1):115-16S.
10. Goodman & Gilman *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 2012; 273-274.
11. Hadingham KL, Garrett EM, Wafford KA, Bain C, Heavens RP, Sirinathsinghji DJ, Whiting PJ. Cloning of cDNAs encoding the human gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha 6 subunit and characterization of the pharmacology of alpha 6-containing receptors. *Mol Pharmacol* 1996; 49: 253-259.

12. Lenox RH, Modell JG, Weiner S. Acute treatment of manic agitation with lorazepam. *Psychosomatics*. 1986 Jan;27(Suppl):28-32.
13. Kaufmann WA, Humpel C, Alheid GF, Marksteiner J. Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABA(A) receptors subunits within rat extended amygdala: implications for benzodiazepine action. *Brain Res*. 2003 Feb 21;964(1):91-99.
14. Kelly MD, Smith A, Banks G, et al. Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *Br Pharmacol*. 2002 Jan;135(1):248-256.
15. Kothary SP, Brown AC, Pandit UA, Samra SK, Pandit SK. Timecourse of antirecall effect of diazepam and lorazepam following oral administration. *Anesthesiology*. 1981 Dec;55(6):641-644.
16. Mattila-Evenden M, Bergman U, Franck J. A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(4):271-278.
17. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch gynecol Obstet* 2008 Jan;277(1):1-13.
18. Midtling JI. Midazolam: a new drug for intravenous sedation. *Anesth Prog*. 1987 May-Jun;34(3):87-89.
19. Modell JG, Lenox RH, Weiner S. Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol*. 1985 Apr;5(2):109-113.
20. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 May;21(3):131-142.
21. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):335-360.
22. Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16(Suppl 1):175-275.
23. Primus RJ, Yu J, Xu J, Hartnett C, Meyyappan M, Kostas C, Ramabhadran TV, Gallager DW. Allosteric uncoupling after chronic benzodiazepine exposure of recombinant gamma aminobutyric acid(A) receptors expressed in Sf9 cells: ligand efficacy and subtype selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*; 276: 882-890.
24. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985 Mar;62(3):310-324.
25. Rossi F, Cuomo V, Riccardi C., *Farmacologia, Principi di Base ed Applicazioni terapeutiche*, 2011; 214-228.

26. Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature*. 1999 Oct 21;401(6755):796-800. Erratum in: *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):629.
27. Shiva K. Tyagarajan, Himanish Ghosh, Gonzalo E. Yévenes, Susumu Y. Imanishi, Hanns Ulrich Zeilhofer, Bertran Gerrits, and Jean-Marc Fritschy. Jean-Marc Fritschy. February 13, 2013 *J. Biol. Chem.* 2013, 288:9634-9647.
28. Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. *J Psychiatry Neurosci.* 1994 Jan;19(1):24-29.
29. Van Rijnsoever C, Täuber M, Choulli MK, et al. Requirement of alpha5-GABAA receptors for the development of tolerance to the sedative action of diazepam in mice. *J Neurosci.* 2004 Jul 28; 24(30):6785-6790.

Epidemiologia del consumo delle BZD

Roberto Leone¹, Jelena Ivanovic²

Le benzodiazepine (BZD) sono una delle classi di farmaci maggiormente utilizzate a livello mondiale. La loro immissione in commercio, negli anni '60, è stato un rilevante progresso da un punto di vista farmacologico e terapeutico. Il loro profilo beneficio/rischio decisamente più favorevole rispetto ai barbiturici, i sedativi-ipnotici fino ad allora in uso, ha portato in brevissimo tempo alla loro affermazione nel mercato farmaceutico. I principali effetti farmacologici delle BZD, conseguenti al legame con il recettore GABA_A, ansiolisi, sedazione, ipnosi, effetti anticonvulsivante e miorilassante, sono alla base del loro uso terapeutico in molte patologie psichiatriche, nei disturbi del sonno, nello stato epilettico, in diverse forme di intossicazione o di sindromi d'astinenza, in pre-anestesia. In Italia, come negli altri paesi occidentali, negli ultimi decenni si è assistito a un marcato aumento delle patologie da disadattamento e da stress con relativo aumento dei fenomeni ansiosi e di insonnia, questo unitamente alla stessa gestione territoriale delle patologie psichiatriche, in cui l'uso degli psicofarmaci assume un ruolo centrale, e all'affermarsi di una società farmaco-centrica (secondo un'azzeccata definizione di Silvio Garattini) ha portato a un notevole

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona, Verona.

² Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma.

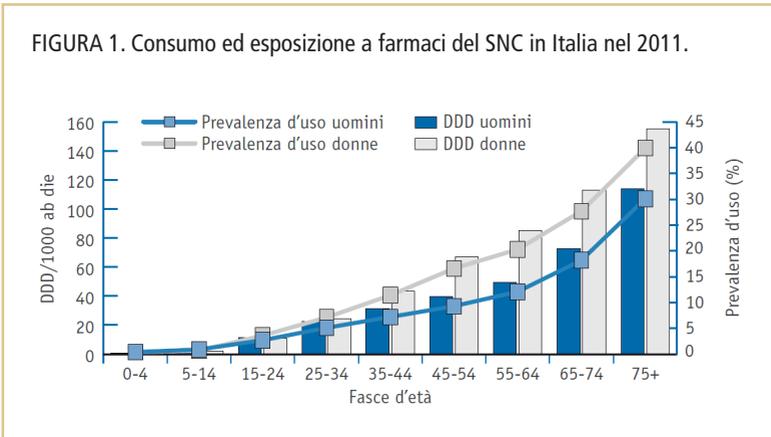
incremento nell'uso delle BZD. Molti studi a livello internazionale hanno evidenziato l'ampio utilizzo delle BZD e i fattori alla base del loro abuso [1-8] non tutti riconducibili ai loro effetti farmacologici, anche se la loro capacità di indurre farmacodipendenza è sicuramente rilevante e spesso è stata sottovalutata dagli operatori sanitari, medici in primo luogo [9]. Va sottolineato che il consumo delle BZD è spesso cronico e molte persone le assumono per anni [10-12] nonostante le linee-guida suggeriscano che la durata d'uso dovrebbe essere limitata a poche settimane, questo tipo di utilizzo comporta dipendenza con insorgenza di tolleranza [13], un aumento dei costi sanitari legato al noto problema delle cadute da BZD [14] e secondo alcuni autori anche un incrementato rischio di demenza [15-16]. Un setting dove l'uso cronico delle BZD è particolarmente elevato, con una prevalenza tra il 24% e il 54% [17-19], è rappresentato dalle case di riposo per anziani, con un utilizzo molto spesso inappropriato [20-21].

Diverse strategie sono state messe in atto per ridurre il consumo delle BZD [22], una delle quali la non rimborsabilità per l'utilizzo a livello territoriale. L'idea che questa strategia potesse limitarne l'uso nel nostro paese, unitamente a considerazioni di ordine economico, hanno fatto sì che le BZD fossero inserite nella fascia C del Sistema Sanitario Nazionale, overossia a carico dei pazienti. Tuttavia, anche se questa misura in altri paesi si è dimostrata efficace, peraltro poco sugli utilizzatori cronici [23], in Italia non sembra avere avuto un impatto rilevante anche perché il costo delle specialità in commercio è relativamente basso.

In commercio in Italia sono presenti 24 principi attivi con oltre 370 confezioni farmaceutiche di specialità (inclusi i generici), 14 principi attivi sono classificati come ansiolitici (ATC N05BA) e 10 come sedativi ipnotici (ATC N05CD) [fonte dati: L'Informatore Farmaceutico 2012].

La prevalenza d'uso dei farmaci del SNC, tra i quali le BZD rappresentano la classe terapeutica maggiormente utilizzata, aumenta con l'età raggiungendo il massimo oltre i 75 anni (Figura 1). Come è noto le donne ricorrono ai farmaci del SNC e in particolare alle BZD in misura decisamente maggiore rispetto agli uomini. Come si può

FIGURA 1. Consumo ed esposizione a farmaci del SNC in Italia nel 2011.



vedere dalla Figura 1 la differenza comincia ad evidenziarsi già nella fascia d'età 15-24 anni diventando progressivamente sempre più accentuata con il crescere dell'età [fonte dati: OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011].

Come si può vedere dalla Tabella 1 il consumo di BZD in Italia nell'ultimo decennio è rimasto pressoché stabile intorno alle 50 DDD/1000 abitanti/die [fonte dati: OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011]. Esiste una ben nota variabilità regionale nei consumi di BZD: più elevati nelle regioni del Nord, in particolare in Liguria, Veneto e Valle d'Aosta, con l'eccezione della Provincia di Bolzano, intorno alla media nazionale nel Centro, decisamente inferiori nel Sud e nelle isole, con l'eccezione della Sardegna. Fattori ambientali, sociali e abitudini prescrittive dei medici sono alla base di tali differenze.

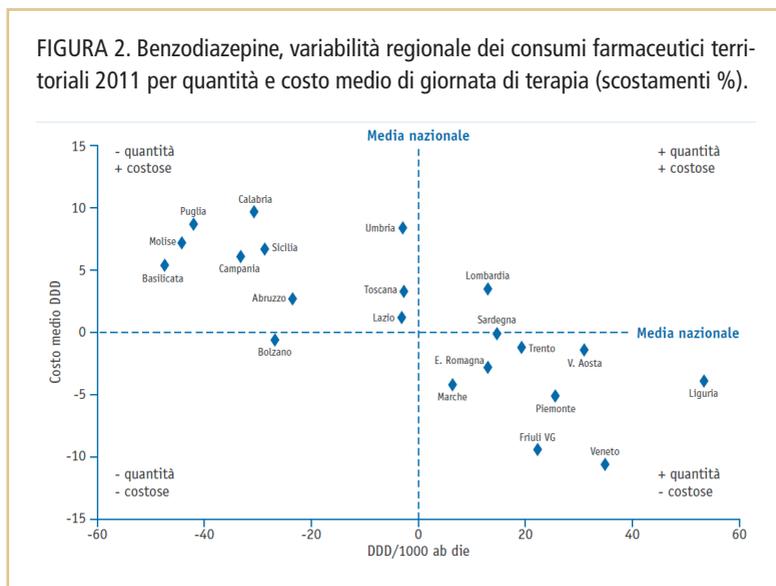
La Figura 2 mostra le differenze regionali (dati 2011) anche in termini di costo medio delle DDD utilizzate [fonte dati: OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011]. Come si può osservare nelle regioni meridionali si utilizzano BZD più care rispetto a quelle settentrionali, è indubbia l'influenza su questo dato delle abitudini prescrittive dei medici e della capacità promozionale delle industrie produttrici.

TABELLA 1. Benzodiazepine, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die territoriali pesate: confronto 2003-2011.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ % 11-03*
Piemonte	62,5	61,9	63,3	66,0	64,7	66,8	65,4	65,8	66,5	0,7
Valle d'Aosta	65,0	61,8	64,2	68,5	64,9	68,1	66,6	68,0	69,4	0,7
Lombardia	58,8	57,3	58,3	59,8	58,7	60,0	58,8	59,7	59,9	0,2
P.A. Bolzano	40,7	40,6	41,0	39,9	37,9	39,2	38,6	39,6	38,8	-0,5
P.A. Trento	65,5	63,3	64,4	64,9	64,2	64,3	63,1	63,3	63,2	-0,4
Veneto	68,1	66,2	68,6	71,5	69,7	71,3	70,1	71,3	71,4	0,5
Friuli V.G.	63,0	62,7	65,1	66,7	65,0	65,7	63,1	63,2	64,8	0,3
Liguria	79,3	78,0	79,7	80,2	79,9	81,8	80,4	80,0	81,3	0,3
Emilia Romagna	59,8	58,5	59,4	61,4	60,4	61,2	59,8	59,6	59,9	0,0
Toscana	51,3	50,0	51,3	52,3	51,8	52,4	51,2	51,3	51,6	0,1
Umbria	46,8	46,5	48,0	49,1	49,4	52,0	48,0	49,9	51,5	1,1
Marche	50,4	50,5	52,3	54,4	54,8	56,1	54,7	55,6	56,4	1,3
Lazio	49,3	48,8	49,9	51,5	50,0	50,6	49,5	50,1	51,4	0,4
Abruzzo	37,9	37,7	38,1	38,8	38,9	39,3	38,6	39,1	40,5	0,8
Molise	26,2	26,2	26,7	27,7	27,6	29,8	28,9	28,8	29,6	1,4
Campania	32,6	32,0	32,9	33,7	33,9	33,1	32,9	33,7	35,4	0,9
Puglia	27,2	27,5	27,9	29,0	29,5	30,0	29,5	30,1	30,7	1,4
Basilicata	23,7	23,8	24,2	25,6	25,9	26,5	26,3	27,3	27,9	1,8
Calabria	31,6	31,6	32,2	33,8	35,2	35,8	35,6	36,4	36,7	1,7
Sicilia	33,2	33,2	34,2	35,4	35,9	36,9	36,4	36,9	37,8	1,5
Sardegna	53,9	53,6	54,7	56,5	56,9	57,9	57,3	56,4	60,8	1,3
Italia	50,2	49,5	50,7	52,3	51,7	52,6	51,6	52,2	53,0	0,6

* Indice medio di variazione annua (CAGR).

FIGURA 2. Benzodiazepine, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2011 per quantità e costo medio di giornata di terapia (scostamenti %).



D'altra parte differenze nel consumo delle BZD si osservano anche tra i principali paesi occidentali, come si può vedere dalla Tabella 2 ricavata dal lavoro di Khong et al. [24, fonte dati: IMS 2009], con l'Italia che si colloca ad un livello intermedio tra il massimo della Spagna e il minimo della Germania.

TABELLA 2. Consumo BZD (DDD/1000 ab/die) nel 2009 in 5 paesi europei e in USA.

COUNTRY	ANY BENZODIAZEPINE	SAB	LAB
France	76.0	64.1	11.9
Germany	18.0	14.0	3.91
Italy	52.4	42.4	10.00
Spain	85.5	67.9	17.6
UK	19.3	11.6	7.63
US	82.9	75.9	6.96

DDD WHO's defined daily dose, SAB short acting benzodiazepine, LAB long acting benzodiazepine.

Se analizziamo i consumi dei singoli principi attivi (Tabella 3) possiamo innanzitutto notare complessivamente un maggiore utilizzo delle specialità classificate come ansiolitici (nel 2011 29,2 DDD/1000 ab/die) rispetto agli ipnotici e sedativi (23,7), tuttavia l'andamento dell'ultimo decennio mostra un lieve ma costante incremento nel consumo di quest'ultime di fatto attribuibile al solo lormetazepam [fonte dati: OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011]. Quest'ultimo principio attivo è diventata la BZD più utilizzata in Italia, seguono lorazepam e alprazolam, mentre le altre BZD hanno consumi decisamente più ridotti.

TABELLA 3. Benzodiazepine, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2003-2011.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ % 11-03*
Ansiolitici	30,2	29,5	29,8	30,3	29,9	30,2	29,3	29,2	29,2	-0,4
Ipnocici e sedativi	20,0	20,0	20,8	21,9	21,8	22,4	22,3	23,0	23,7	1,9
Benzodiazepine	50,2	49,5	50,7	52,3	51,7	52,6	51,6	52,2	53,0	0,6
lorazepam	14,6	14,0	14,2	14,4	13,9	14,1	13,4	13,3	13,0	-1,3
alprazolam	6,3	6,5	6,7	7,1	7,4	7,7	7,7	8,0	8,4	3,3
bromazepam	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	2,1	2,0	1,9	1,8	-2,1
lormetazepam	10,3	10,5	11,5	12,4	12,3	12,8	12,7	13,3	13,8	3,3
delorazepam	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,6	2,6	2,7	-0,2
zolpidem	2,7	2,7	2,8	2,9	3,0	3,1	3,1	3,3	3,5	3,0
triazolam	3,2	3,1	3,1	3,2	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	1,0
diazepam	1,8	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	-2,1
brotizolam	1,6	1,5	1,5	1,6	1,5	1,6	1,6	1,6	1,5	-0,3
etizolam	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-1,4

* Indice medio di variazione annua (CAGR).

TABELLA 4. Consumo regionale medio nel periodo 2008-11 delle BZD più utilizzate in Italia. Dati espressi come DDD/1000 ab/die.

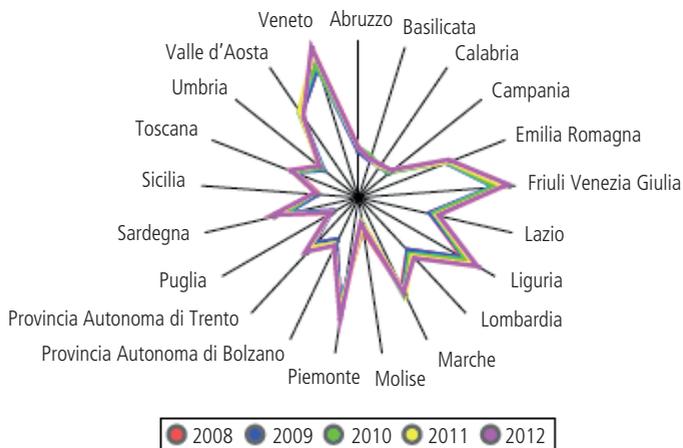
	LORAZEPAM	LORMETAZEPAM	ALPRAZOLAM	TRIAZOLAM
Abruzzo	12,47	8,44	7,32	2,5
Basilicata	7,66	7,11	5,16	0,90
Calabria	9,94	6,72	8,27	1,61
Campania	8,23	7,01	6,38	0,99
Emilia	19,30	16,93	8,84	5,71
Friuli VG	15,43	24,8	7,64	5,43
Lazio	11,76	13,66	8,57	2,46
Liguria	27,23	22,36	12,3	8,03
Lombardia	16,95	13,51	7,81	4,32
Marche	15,75	18,85	9,48	3,07
Molise	5,17	5,17	2,48	2,48
Piemonte	19,39	20,02	9,63	4,33
PA Bolzano	11,60	8,92	2,96	4,34
PA Trento	21,92	11,93	9,12	6,92
Puglia	8,41	5,33	6,22	1,58
Sardegna	13,99	13,60	11,99	4,27
Sicilia	10,02	7,29	7,48	1,91
Toscana	14,52	12,11	8,72	4,99
Umbria	17,49	8,23	15,54	4,26
Valle d'Aosta	19,60	17,91	9,86	3,40
Veneto	18,25	24,78	8,05	5,88

Pur esistendo differenze regionali nell'uso delle singole specialità, che incidono (come evidenziato in precedenza) sui costi, in tutte le regioni italiane le tre BZD più utilizzate sono comunque lormetazepam, lorazepam e alprazolam, con la sola eccezione della provincia di Bolzano dove al terzo posto figura il triazolam al posto dell'alprazolam [Tabella 4, fonte dati: sistema VigiSegn AIFA].

Dalla Tabella, che riporta i dati medi del consumo regionale nel triennio 2008-2011, si evince come il lormetazepam risulti la BZD più consumata nel Veneto e nel Friuli così come, ma con livelli di consumo più bassi, nel Lazio, nelle Marche e in Piemonte. Nelle regioni del Sud e in parte anche nel Centro, a differenza di quanto avviene nel Nord, l'alprazolam ha livelli di consumo non distanti da quelli delle due BZD più utilizzate. La Figura 3, che include anche i dati del 2012, evidenzia bene sia queste differenze regionali che la continua crescita nell'uso del lormetazepam [fonte dati: sistema VigiSegn AIFA].

Difficile stabilire da questi dati di consumo il rilievo che assume il fenomeno dell'abuso oltre a quello evidente del misuse. Uno studio tedesco mostra che la prevalenza di dipendenza da benzodiazepine ansiolitiche e ipnotiche, in un campione rappresentativo di pazienti ospedalizzati, era rispettivamente di 1,4 e 1,2% [25]. In una recente review [26] Malcolm Lader revisiona sia l'aspetto dell'uso estensivo che dell'abuso delle BZD evidenziando la rilevanza del problema. Che le BZD siano farmaci di abuso è indubbio da sperimenti sull'uomo e

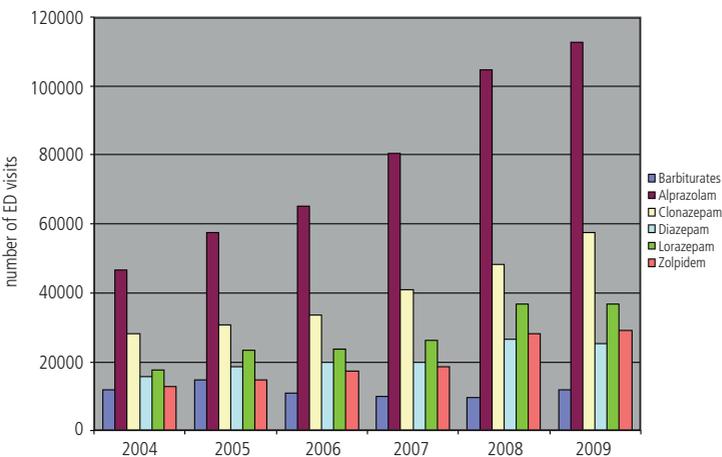
FIGURA 3. Consumo nel tempo del farmaco LORMETAZEPAM.



sull'animale [27-28]. D'altra parte l'uso di BZD da parte di tossicodipendenti è ampiamente descritto in letteratura [29-30], così come il loro contributo alle overdose e morti da oppioidi [31-33]. Una recente review sull'argomento [34] mette in luce che i tossicodipendenti hanno "scoperto" la capacità delle BZD di aumentare gli effetti soggettivi positivi degli oppioidi. La review conclude che, alla luce dell'aumentato rischio per la salute in generale e in particolare di morte da overdose, è necessario da parte dei medici una maggiore cautela nella prescrizione di BZD e una vigilanza sui fenomeni di abuso. Le BZD vengono anche utilizzate dai cocainomani per risolvere alcuni effetti della cocaina, quali l'irritabilità e l'agitazione, così come dagli utilizzatori di amfetamine o di altri stimolanti per l'ansia e per l'insonnia [26, 35].

Il rapporto ESPAD del 2011 sul consumo di sostanze d'abuso da parte degli studenti in 36 paesi europei evidenzia una prevalenza media d'uso di tranquillanti e sedativi senza prescrizione medica (purtroppo senza una specifica delle varie classi farmacologiche) del 6%, in l'Italia l'uso è più elevato attestandosi sul 10% [36]. Il ricorso a questi

FIGURA 4. Accessi al PS per uso di depressivi del SNC in USA.



farmaci è rimasto complessivamente stabile, dal 1995 al 2011, anche se in 3 paesi c'è stato un significativo incremento e in 7 un decremento negli ultimi cinque anni (in Italia il ricorso a questi farmaci è rimasto stabile). Il rapporto evidenzia una prevalenza d'uso mediamente maggiore nelle ragazze (8%, in Italia 12%) rispetto ai ragazzi (5%, in Italia 8%).

In Irlanda una recente review ha evidenziato che dal 2000 al 2012 l'uso delle BZD è rimasto costante mentre si è ridotto quello di alcool, cannabis e tabacco [37].

Come si può vedere dalla Figura 4 negli USA gli accessi al Pronto Soccorso (PS) per abuso di BZD sono notevolmente incrementati dal 2004 al 2009, in particolare correlati ad alprazolam e clonazepam [38]. Complessivamente nel 2009 si sono avuti quasi 313.000 visite in PS per abuso di BZD, più di un terzo legate all'alprazolam (112.600). A nostra conoscenza non è stata effettuata un'indagine di questo tipo in Italia, i dati disponibili sono limitati e aneddotici, tra questi vanno ricordati i contributi della Medicina delle Dipendenze dell'A-OUI di Verona [39-41]. Di rilievo l'osservazione di Faccini et al. che evidenzia come il lormetazepam sia la BZD maggiormente utilizzata, anche tenendo conto del dato globale di consumo, tra i dipendenti da BZD. Tra i motivi di questa propensione all'uso del lormetazepam vi è la sua forma farmaceutica in gocce, presente oltre che in Italia in pochissimi altri paesi del mondo [42].

In conclusione, l'analisi dei dati disponibili evidenzia che le benzodiazepine rimangono tra i farmaci di maggiore consumo nel nostro come in altri paesi occidentali. Esiste sicuramente ancora oggi un misuse nonostante che fin dal 1996 questo problema sia stato bene evidenziato da colleghi italiani [1]. Alcuni dati evidenziano in maniera inequivocabile fenomeni di dipendenza, in particolare nei soggetti utilizzatori di altre droghe. Tutto ciò dovrebbe portare da un lato ad una maggiore cautela da parte dei medici nelle prescrizioni e nel controllo delle stesse dall'altra le stesse Autorità Sanitarie a riflettere sulla ampia disponibilità di confezioni in commercio e in particolare su alcune forme farmaceutiche che più di altre potrebbero essere fonte di abuso.

BIBLIOGRAFIA

1. Magrini N, Vaccheri A, Parma E, et al. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:19-25.
2. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population: characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:419-25.
3. Hogan DB, Maxwell CJ, Fung TS, Ebly EM. Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10:72-7.
4. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:523-9.
5. Carrasco-Garrido P, Jimenez-Garcia R, Astasio-Arbiza P, et al. Psychotropics use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 and 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:449-57.
6. Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust N Z J Public Health* 2007; 31:379-81.
7. Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, et al. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:560-70.
8. Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, et al. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:293-301.
9. Cormack MA, Howells E. Factors linked to the prescribing of benzodiazepines by general practice principals and trainees. *Fam Pract* 1992; 9:466-71.
10. Egan M, Moride Y, Wolfson C, Monette J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:811-6.
11. Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17:189-97.
12. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:285-93.

13. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012; 2012:416864.
14. Berger A, Edelsberg J, Treglia M, et al. Change in healthcare utilization and costs following initiation of benzodiazepine therapy for long-term treatment of generalized anxiety disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2012; 12:177.
15. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012; 66:869-73.
16. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345:e6231.
17. Bourgeois J, Elseviers MM, Azermai M, et al. Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into indications and dosages. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:833-44.
18. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA, et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ* 2011; 183:E411-9.
19. Svarstad BL, Mount JK. Effects of residents' depression, sleep, and demand for medication on benzodiazepine use in nursing homes. *Psychiatr Serv* 2002; 53:1159-65.
20. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate drug prescription at nursing home admission. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13:83.e9e83.e15.
21. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Indicators of benzodiazepine use in nursing home residents in France: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:29-33.
22. Oude Voshaar RC, Couvee JE, van Balkom AJ, et al. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 189:213-20.
23. Kollen BJ, van der Veen WJ, Groenhof F, et al. Discontinuation of reimbursement of benzodiazepines in the Netherlands: does it make a difference? *BMC Family Practice* 2012, 13:111.
24. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, et al. Potential Impact of benzodiazepine use on the rate of hipfractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012; 91:24-31.
25. Fach M, Bischof G, Schmidt C, Rumpf HJ. Prevalence of dependence on

- prescription drugs and associated mental disorders in a representative sample of general hospital patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29:257-63.
26. Lader M. Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Addiction* 2011; 106:2086-109.
 27. Griffiths RR, Weert EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals-implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology* 1997; 134:1-37.
 28. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA_A receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90:74-89.
 29. Horyniak D, Reddel S, Quinn B, Dietze P. The use of alprazolam by people who inject drugs in Melbourne, Australia. *Drug Alcohol Rev* 2012; 31:585-90.
 30. Chen KW, Berger CC, Forde DP, et al. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry* 2011; 11:90.
 31. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend* 2012; 125:8-18.
 32. Dietze P, Jolley D, Fry C, Bammer G. Transient changes in behaviour lead to heroin overdose: results from a case-crossover study of non-fatal overdose. *Addiction* 2005; 100:636-42.
 33. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; 94:961-72.
 34. Rintoul AC, Dobbin MDH, Nielsen S, et al. Recent increase in detection of alprazolam in Victorian heroin-related deaths. *Med J Aust* 2013; 198:206-9.
 35. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61:2121-8.
 36. Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, et al. The 2011 ESPAD report: Substance use among students in 36 European countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs, 2012, 394.
 37. Murphy K, Sahm L, McCarthy S, et al. Substance use in young persons in Ireland, a systematic review. *Addict Behav* 2013; 38:2392-401.
 38. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Drug Abuse Warning Network, 2009: National estimates of drug-related emergency department visits. HHS Publication No. (SMA) 11-4659, DAWN Series D-35. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2011.
 39. Lugoboni F, Zadra N, Urli N, et al. Use of benzodiazepines during preg-

- nancy. A survey in a cohort of pregnant women in northern Italy. *Acta Neurol Belg* 2011; 111:172-3.
40. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, et al. High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry Res* 2012; 198:457-62.
41. Lugoboni F, Quaglio G. Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Apr 25 [Epub ahead of print].
42. Faccini M, Leone R, Pajusco B, et al. Lormetazepam addiction: data analysis from an Italian medical unit for addiction. *Risk Manag Healthc Policy* 2012; 5:43-8.

Una benzodiazepina fuori dal coro. Le potenzialità d'abuso del lormetazepam

Marco Faccini*, Benedetta Pajusco*, Rebecca Casari*, Anna Albiero*, Elisabetta Velo*, Roberto Leone**, Fabio Lugoboni*

INTRODUZIONE

Le benzodiazepine (BZD) sono farmaci sempre più prescritti in quasi tutti i paesi occidentali. C'è una distanza notevole tra le raccomandazioni per un uso razionale e l'attuale pratica medica. Molti studi epidemiologici hanno mostrato una prevalenza del loro uso nella popolazione generale piuttosto elevata, con variazioni tra diversi paesi e diversi studi (1,2).

In Italia le BZD non sono rimborsabili dal SSN e i dati sul loro utilizzo sono difficili da raccogliere, sono disponibili solo tramite questionari ad hoc e dai dati di vendita. Oltre la metà delle persone che assumono BZD (9% della popolazione secondo dati non recenti) sono consumatori cronici e di questi, dal 15 al 44%, è dipendente (3-6). La dipendenza e l'abuso delle BZD sono fenomeni noti fin dal primo anno di commercializzazione del clordiazepossido, la prima BZD entrata

* Dipartimento di Medicina Interna, Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi dell'Università di Verona.

** Unità di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Programme for International Drug Monitoring, Policlinico GB Rossi dell'Università di Verona.

in uso nel 1961; nonostante questo fenomeno sia stato più volte descritto ed abbia raggiunto dimensioni francamente epidemiche è stato sostanzialmente trascurato dai medici di tutte le branche e dagli organismi di salute pubblica (2,7,8).

In Italia il consumo di BZD, espresso in DDD/1000 abitanti/die (DDD = *daily defined dose*, cioè una dose definita da esperti dell'OMS come media giornaliera nell'adulto), è in lenta, costante crescita. La tabella 1 riporta i dati di vendita delle più diffuse BZD dal 1983 al 2012, evidenziando un netto aumento tra il 1983 e il 1990; negli anni successivi il consumo si è sostanzialmente stabilizzato, con variazioni relative alle singole molecole (9).

Una quota rilevante di questi farmaci sfugge inoltre alla prescrizione medica, trovando nella concessione senza regolare ricetta la propria fonte di approvvigionamento. Reperire il farmaco, nei casi di *addiction*, porta a chiedere la prescrizione a medici differenti, a falsificare le ricette; i soldi spesi per l'acquisto aumentano progressivamente, il lavoro, la famiglia, la vita sociale e relazionale ne risentono pesantemente. Le BZD sono farmaci caratterizzati dalla mancanza di tossicità

TABELLA 1.

FARMACO (DDD)	ANNO DI RIFERIMENTO						
	1983	1990	2005	2009	2010	2011	2012
Lormetazepam	1,1	3,6	11,5	12,7	13,3	14,1	14,2
Lorazepam	10,6	15,4	14,2	13,4	13,3	13,3	12,8
Alprazolam	0	1,4	6,7	7,7	8,0	8,6	8,7
Triazolam	1,1	6,8	3,1	3,4	3,4	3,5	3,5
Zolpidem	–	–	2,8	3,1	3,3	3,6	3,8
Delorazepam	2,9	3,9	2,7	2,6	2,6	2,7	2,6
Diazepam	3,7	2,9	1,7	1,5	1,5	1,5	1,5
Benzodiazepine	40,5	51,4	50,7	51,6	52,2	54,0	53,7

anche ad alte dosi, privi di seri effetti collaterali legati al loro utilizzo improprio. Questa circostanza ha ingenerato spesso l'erronea convinzione che la somministrazione di dosi maggiori e per un periodo di tempo prolungato, anche se sconsigliata, non possa risultare dannosa.

La dipendenza da BZD è un fenomeno diffuso, ma sostanzialmente di scarso interesse per la ricerca scientifica; la letteratura medica non propone novità rispetto al trattamento classico (riduzione lenta con BZD *long acting*) e i gravi abusi vengono sottovalutati, pur essendo la crisi d'astinenza potenzialmente grave e pericolosa (10,11), come quella alcolica, con cui ha molti punti in comune (sono entrambe sostanze attive sul sistema GABA) ed è caratterizzata da una serie di segni e sintomi che cominciano a manifestarsi entro qualche ora o qualche giorno dalla sospensione del farmaco. Ma a differenza dell'alcol, l'offerta terapeutica per la detossificazione da BZD è molto limitata.

Da alcuni anni il Servizio di Medicina delle Dipendenze (MDD) applica il trattamento con Flumazenil (FLU) in infusione lenta, come proposto da *Gerra et al.* nei casi di abuso cronico di alte dosi di BZD (12-15). Il trattamento permette di sospendere completamente in tempi rapidissimi (7-8 giorni) dosi altissime di BZD in modo ben tollerato e con scarsi effetti collaterali. Il FLU agisce come agonista parziale e determina un *reset* dei recettori per le BZD che risultano, alla fine del trattamento, praticamente normalizzati.

METODI

I dati sono raccolti nel periodo gennaio 2004 - luglio 2013. Questo studio osservazionale si riferisce ad una serie di pazienti ricoverati in ospedale, presso il reparto di Medicina delle Dipendenze del Policlinico Universitario di Verona, in Italia. Il Servizio è una struttura sanitaria pubblica e gratuita, dotato dal 2006 di quattro letti unicamente dedicati alle detossificazioni da sostanze lecite e illecite (BZD, oppioidi, alcool, cocaina, cannabinoidi, nicotina), che ricovera ogni anno circa 150 pazienti.

Sono presenti nello studio i pazienti che hanno richiesto consulenza al Servizio di MDD per dipendenza da alte dosi di BZD (diagnosi secondo DSM IV), intenzionati ad interromperne l'assunzione. Tutti avevano già provato a diminuire o sospendere il farmaco d'abuso, da soli o con aiuto medico, ma non erano riusciti o avevano subito ripreso a causa dei sintomi d'astinenza. I pazienti erano inviati da specialisti o avevano contattato direttamente il Servizio (informazioni da internet o da altri pazienti).

Criteri d'inclusione: dipendenza da BZD con uso giornaliero di alte dosi da almeno 6 mesi e dosaggio equivalente di diazepam maggiore di 40 mg al giorno.

Criteri d'esclusione: gravidanza o allattamento in atto, mancanza del consenso scritto alla partecipazione allo studio.

A tutti i partecipanti era stata spiegata la procedura e richiesto il consenso informato scritto, che include la comprensione dell'uso *off-label* del FLU e il permesso a utilizzare i dati raccolti a scopo di ricerca.

Fino al dicembre 2011 tutti nostri trattamenti prevedevano l'iniezione endovenosa lenta, con dosaggi variabili di FLU (da 0,5 a 2 mg al giorno) in pompa, poi la scelta è caduta quasi sempre sulla via sottocutanea con pompa elastomerica e dosaggio di FLU fisso a 1 mg al dì (111 soggetti già trattati in questo modo dal gennaio 2012).

In circa 10 anni il servizio di MDD ha effettuato 489 detossificazioni con la procedura FLU per dipendenza da alte dosi di BZD; il trattamento è stato ripetuto su un sottogruppo di pazienti ricaduti (8% del totale). Si sono avuti solo quattro casi di interruzione prematura della procedura (uno per scelta dell'equipe, per mancato rispetto degli accordi, tre per scelta del paziente).

La tabella 2 riassume i dati relativi campione esaminato, costituito da 251 maschi e 238 femmine, con età media di 43 anni.

Alcune caratteristiche sociodemografiche: coniugati o conviventi 45%, non coniugati 40%; occupati 49%, disoccupati 29%; con scolarità dell'obbligo 55% (media inferiore 40% ed elementare 15%), diploma 30%, laurea 15%; provenienza da regioni del nord Italia 86%, del sud 8%, del centro 6%.

TABELLA 2.

SESSO	N.	%	ETÀ MEDIA (ANNI)	ETÀ RANGE (ANNI)
Maschi	251	51,3	43	23-82
Femmine	238	48,7	44	17-76
Totale	489	100,0	43	17-82

Nella tabella 3 le detossificazioni sono state suddivise per sesso e in base alla presenza o meno di altre dipendenze associate al momento del ricovero e valutando l'anamnesi tossicologica completa (storia di uso/abuso/dipendenza da alcool e/o altre sostanze psicoattive). Possiamo definire monodipendenti i 228 soggetti (47% del totale, quasi 2/3 donne) con dipendenza esclusiva da BZD (compreso però il tabagismo) e senza storia di uso di altre sostanze psicoattive.

Al momento del ricovero 60 soggetti polidipendenti (circa il 12% del campione totale, 4 su 5 maschi) hanno proseguito la terapia so-

TABELLA 3.

TIPO DI DIPENDENZA	MASCHI N (%R)	FEMMINE N (%R)	TOTALE N (%C)
Solo dipendenza da BZD in atto al momento del ricovero	148 (42)	204 (58)	352 (72)
Altra co-dipendenza in atto al momento del ricovero	103 (75)	34 (25)	137 (28)
Totale	251 (51)	238 (49)	489 (100)
Anamnesi negativa per uso di sostanze illecite o alcool	82 (36)	146 (64)	228 (47)
Anamnesi positiva per uso di sostanze illecite o alcool	169 (65)	92 (35)	261 (53)
Totale	251 (51)	238 (49)	489 (100)

stitutiva (metadone o buprenorfina) per dipendenza da oppioidi, a dosi variabili e personalizzate. Durante il ricovero abbiamo effettuato contemporanei interventi di detossificazione anche su altre sostanze in 103 soggetti (gran parte dei 137 con una codipendenza in atto), soprattutto alcool (40 soggetti), ma anche sostanze illecite (3 eroina e 22 farmaci oppioidi, 21 cocaina, 5 cannabinoidi) e farmaci (6 GHB, 3 barbiturico, 3 altro). Inoltre 55 soggetti (11%) hanno deciso di provare a smettere di fumare sigarette durante il ricovero, con il supporto farmacologico e dell'equipe.

Una diagnosi psichiatrica era presente nel 90% dei casi e nel 60% dei casi il disturbo era di tipo ansioso-depressivo.

Nel 23% dei casi (113 soggetti) l'abuso non era limitato al solo farmaco principale (inteso come BZD che viene assunta al dosaggio che più si discosta dal *range* terapeutico), ma si associava anche una seconda BZD; nel 9% dei casi le BZD assunte erano almeno tre.

La via di assunzione delle BZD era riferita non esclusivamente orale (via endovenosa o sniffo) da almeno 34 soggetti (7%), quasi tutti politossicodipendenti ed abusatori di lormetazepam (LMZ) nella formulazione in gocce.

La causa per cui era iniziata l'assunzione di BZD era solo nel 15% dei casi un comportamento tossicomano, mentre in tutti gli altri casi si può parlare di dipendenza iatrogena, in quanto derivante da prescrizioni farmacologiche, effettuate in presenza di disturbi d'ansia e/o insonnia, ma sfuggite poi al controllo del medico. Nessuno dichiarava di aver acquistato BZD tramite internet; la principale fonte (60% dei casi) riferita di approvvigionamento dei farmaci risultava la prescrizione del Medico di Medicina Generale o di altro terapeuta, ma in tutti i casi era concomitante la presenza di farmacisti compiacenti; solo nel 10% dei casi era entrata in gioco a volte la falsificazione di ricette, anche perché quasi tutti dichiaravano di non aver avuto troppe difficoltà ad acquistare BZD senza prescrizione medica.

L'età di prima assunzione di una qualsiasi BZD era di 29 anni (range 6-65 anni; media maschi 28 anni - femmine 30 anni). L'uso continuativo della BZD causa della dipendenza risaliva in media a 86 mesi

prima del ricovero (range 6-480 mesi; media maschi 85 mesi – femmine 81 mesi). Possiamo stimare che l'età media all'inizio dell'abuso fosse di circa 36 anni.

In nessun caso si sono manifestati effetti avversi gravi attribuibili al farmaco; come prevedibile si sono verificati alcuni episodi convulsivi, nonostante profilassi con terapia antiepilettica, in circa il 2% dei soggetti, di solito durante il ricovero o nella settimana successiva alla dimissione; tali crisi sembrano imprevedibili a priori in quanto sono avvenute in soggetti con anamnesi negativa per convulsioni (oltre il 5% dei soggetti poi sottoposti alla procedura FLU aveva in passato manifestato episodi convulsivi chiari o sospetti, in momenti di riduzione/sospensione della BZD d'abuso, ma non ripetutisi in corso di detossificazione con FLU).

RISULTATI

Per quanto riguarda la tipologia delle BZD (Tabella 4), nei nostri ricoveri il LMZ con 251 detossificazioni (pari al 51% del totale) ha avuto una prevalenza nettamente maggiore rispetto alle altre BZD e la differenza risulta statisticamente significativa ($p < 0,001$); nel caso del LMZ prevaleva inoltre significativamente anche l'uso delle gocce rispetto ad altre formulazioni. Al secondo posto c'era il lorazepam (18%), seguito dall'alprazolam (10%). Sorprendentemente anche BZD molto diffuse, come il diazepam, sono risultate meno coinvolte nei nostri casi di gravi abusi.

Si segnala che tra i farmaci d'abuso presenti nella nostra casistica è completamente assente il flunitrazepam, in passato causa di gravi e diffusi abusi soprattutto fra i dipendenti da oppioidi.

Il dato di prevalenza del LMZ non pare dipendere da altre variabili da noi considerate: non c'è significatività statistica associando la tipologia delle BZD all'età o il sesso e neppure alla polidipendenza, alla presenza di patologia psichiatrica associata, alla provenienza aggregata (nord, centro, sud ed isole).

TABELLA 4.

TIPO DI BZD PRIMARIA	MASCHI N (%C)	FEMMINE N (%C)	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)

TABELLA 5.

TIPO DI BZD	N	MESI ABUSO QUOTIDIANO (MEDIA)	DOSE MEDIA (MG)	N° VOLTE DDD [^] MEDIA	EDD [°] (MG)	EDD [°] CON PIÙ BZD (MG)	DOSE MAX (MG)	DDD [^] (MG)	EDD [°] (MG)	TDR ^{°°} (MG)	HTD ^{^^} (MG)
Lormetazepam	251	79	71	71	355	384	650	1	1-2	1-2	2
Lorazepam	86	125	39	16	390	410	400	2,5	1	1-6	10
Zolpidem	26	38	545	55	273	358	1800	10	20	10-20	20
Alprazolam	48	83	13	13	260	279	50	1	0,5	0,25-4	4
Diazepam	19	62	91	9	91	130	300	10	10	2-40	variabile
Altre BZD	59	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

[^]DDD=daily defined dose; [°]EDD=equivalent dose of diazepam; ^{°°}TDR=therapeutic dose range;

^{^^}HTD=highest recommended therapeutic dose.

Nella Tabella 5, che riassume alcuni dati relativi alle cinque BZD più frequenti nella nostra casistica, vengono anche riportate le equivalenze stimate tra le varie BZD espresse in DDD e EDD (*Equivalent Dose of Diazepam*), le dosi terapeutiche (TDR) e quelle massime raccomandate (HTD).

Esiste una differenza statisticamente significativa tra le diverse BZD nel parametro "mesi di uso continuativo": l'abuso di lorazepam (LRZ) è risultato mediamente presente da più tempo prima della detossificazione rispetto al LMZ e alle altre BZD. Inoltre LMZ e zolpidem rispetto le altre hanno una DDD media significativamente più elevata.

Se l'equivalenza di dosaggio viene rapportata con il diazepam, sommando anche tutte le BZD associate all'abuso primario, possiamo rilevare che la media dell'intero campione risulta di 360 mg al giorno (EDD maschi 396 mg - femmine 323 mg), un dosaggio che rende molto problematica l'ipotesi di un approccio standard di detossificazione (lenta riduzione).

Confrontando le due BZD maggiormente usate in Italia, LMZ e LRZ, entrambe note per avere elevato potere addittivo come tutte le BZD a breve emivita, rileviamo che l'abuso di LMZ supera di oltre 4 volte il LRZ. La distinzione per altre variabili, quali sesso, fasce d'età, anno di ricovero, alcuni dati socio-demografici (scolarità e stato occupazionale), non ha rilevato differenze tra i due farmaci. La significatività statistica si è ottenuta invece per i seguenti confronti: la DDD media del LMZ è risultata significativamente maggiore rispetto a quella del LRZ: i soggetti del nostro studio assumevano giornalmente 71 volte la dose ritenuta media di LMZ, mentre nel caso del LRZ "solo" di 16 volte ($p < 0,001$); inoltre un numero significativamente maggiore di soggetti che abusavano di LMZ assumevano la BZD per via impropria (non orale) rispetto a i soggetti abusatori di LRZ.

DISCUSSIONE

Se in passato il farmaco più utilizzato per scopo tossicomanoico è stato il flunitrazepam (*Roipnol®*), da anni il LMZ (generico e *Minias®*) pare averlo sostituito e l'assunzione di alte dosi, spesso per via endovenosa, è stata segnalata da alcuni anni, senza però che venisse comunicata a livello di letteratura scientifica. Per chi ha esperienza nel campo delle dipendenze illegali non stupirà sapere che la BZD più appetita dal polidipendente italiano è oggi il LMZ, che ha perciò anche un suo mercato illegale.

Fuori dalla popolazione dei polidipendenti però esiste un gruppo di assuntori cronici di dosi non terapeutiche di BZD, di dimensioni ancora imprecise, misconosciuto e spesso non in carico a strutture sanitarie (18-21). Sono spesso situazioni derivanti da prescrizioni mediche non controllate, dimenticate e prolungate senza tener conto delle indicazioni sull'uso corretto delle BZD. Questi soggetti sono monodipendenti iatrogeni, in grave difficoltà personale e senza uno sbocco terapeutico a portata di mano. Molto spesso sono persone con patologie psichiatriche significative, principalmente della sfera affettiva, in cui la dipendenza da farmaci non è l'unico problema ma che tende, con il tempo e l'instaurarsi del fenomeno della tolleranza alle BZD, a diventare il problema maggiore. Il Servizio di MDD quindi, nel momento in cui ha aperto una nuova strada per le detossificazioni da BZD, ha visto arrivare richieste anche da soggetti monodipendenti "normali", incapaci di sospendere l'ansiolitico o ipnotico prescritto loro in un momento difficile della vita e gradualmente aumentato oltre la dose terapeutica (22-24).

Il dato per noi sorprendente è stato che anche nel gruppo monodipendente abbiamo osservato una richiesta abnorme di detossificazioni da LMZ, non del tutto correlabile con la diffusione del farmaco sul mercato italiano. Le proprietà del farmaco, disponibile anche come generico, ma molto più apprezzato nel suo marchio originale, sembrano essere particolari, rispetto alle altre BZD. Alcune caratteristiche sembrano facilitarne l'abuso: il ristretto indice terapeutico (20

gocce sono la dose massima raccomandata), la formulazione in gocce di buon sapore, il rapido effetto terapeutico.

Nella nostra attuale casistica LMZ e LRZ costituiscono le due principali BZD, con oltre il 2/3 dei casi, in rapporto tra loro inverso rispetto alla diffusione di consumo generale (24). Il trend di vendita del LMZ è giustificato dalla maggior efficacia/potenza d'azione rispetto alle altre BZD, ma sicuramente nasconde anche il consumo abnorme di un sottogruppo di dipendenti cronici.

LMZ e LRZ hanno mostrato differenze significative per i seguenti confronti: la DDD media del LMZ è risultata significativamente maggiore rispetto a quella del LRZ e tale dose più alta è stata raggiunta in un tempo minore; infatti la durata dell'abuso del LRZ è risultata significativamente maggiore rispetto a quella del LMZ. I soggetti con comorbidità psichiatrica più frequentemente abusavano di LMZ. Inoltre, un numero significativamente maggiore di soggetti che abusavano di LMZ assumevano la BZD per via impropria (non orale) rispetto a i soggetti abusatori di LRZ. Tutti i criteri descritti depongono per un più alto potere addittivo legato al LMZ. Secondo la nostra opinione tali differenze sono state amplificate dalla presenza di quantità non indifferenti di alcol, presenti nella soluzione del LMZ, la regola per quasi tutti gli assuntori di tale BZD, a differenza degli abusatori di LRZ, legati quasi esclusivamente alle compresse. Tali dati sono già stati descritti senza mai valutare la componente alcolica, rilevante solo nel caso di un franco abuso ed invece trascurabile alle normali dosi terapeutiche (25-27). Riteniamo inoltre che la discrepanza tra questi dati, tutti orientati verso una nettamente aumentata addittività del LMZ, e l'assoluta mancanza di riscontri in letteratura, stia proprio nell'assenza delle formulazioni liquide sul mercato internazionale. Non è da escludere che la formulazione in compresse riduca fortemente il potere addittivo del LMZ al rango delle altre BZD ad emivita medio-breve.

Altro elemento da rilevare è l'assenza di flunitrazepam in questa serie. In un recente studio di farmacovigilanza che ha coinvolto migliaia di pazienti assuntori di BZD il flunitrazepam è risultata essere la sostanza a più alto potenziale d'abuso. Tutte queste considerazioni

hanno mosso alcuni paesi, tra i quali la Norvegia e l'Italia, ad importanti restrizioni di vendita selettivamente dirette a limitarne la vendita. In Norvegia tali restrizioni, introdotte nel 2003, hanno portato a significativi cali di vendita di flunitrazepam (28-30).

In Italia il flunitrazepam è stato largamente abusato dai tossicodipendenti negli anni 80 e 90. Per limitare questo fenomeno sono state adottate specifiche norme atte a regolarne il consumo ed ad impedirne l'uso endovenoso. Così sono state ritirate dal commercio le preparazioni in soluzione, le compresse sono state portate da 2 ad 1 mg, e le confezioni sono state ridotte da 20 a 10 compresse. Le limitazioni prescrittive sono state successivamente inasprite con l'inserimento del flunitrazepam nella tab. II sez. A DPR 309/90 e sembrano, a tutti gli effetti, aver avuto successo.

In conclusione, intendiamo richiamare l'attenzione sulla pericolosità del LMZ, che pare avere potenzialità addittiva nettamente superiore alle altre BZD ed andrebbe prescritto con criteri più rigidi e sottoposto a controlli più stretti, come è già stato fatto con successo per il flunitrazepam.

Conflitto d'interessi

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. The use of essential drugs: third report of the World Health Organization expert committee. Geneva, World Health Organization, 1988 (WHO Technical Report Series No. 770).
2. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011; 106:2086-2109.
3. Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Saf* 1993;9:93-103.
4. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 5):7-12.
5. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-255.
6. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(7):523-529.
7. Guile LA (1963) Rapid habituation to chlordiazepoxide ("Librium"). *Medical Journal of Australia* 13;2:56-57.
8. Essig CF (1964). Addiction to nonbarburate sedative and tranquilizing drugs. *Clin Pharmacol Therap* 5:334-343.
9. Gruppo di lavoro OsMed e AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2012. Roma, settembre 2013.
10. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:49-56.
11. Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu EC, Chang CM, Lin KM. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend* 2009;104:140-146.
12. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol* 2002;7:385-395.
13. Quaglio GL, Lugoboni F, Fornasiero A, Lechi A, Gerra G, Mezzelani P. Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:285-287.
14. Hood S, O'Neil G, Hulse G. The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol* 2009;23:401-409.

15. Lugoboni F, Faccini M, Quaglio G, Casari R, Albiero A, Pajusco B. Agonist substitution for high-dose benzodiazepine-dependent patients: let us not forget the importance of flumazenil. *Addiction* 2011;106:853.
16. Lugoboni F, Faccini M, Quaglio GL, Albiero A, Casari R, Pajusco B. Intravenous flumazenil infusion to treat benzodiazepine dependence should be performed in the inpatient clinical setting for high risk of seizure. *J Psychopharmacol* 2011;25:848-849.
17. Albiero A, Brigo F, Faccini M, Casari R, Quaglio G, Storti M, Fiaschi A, Bongiovanni LG, Lugoboni F. Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy Behav.* 2011; 23:168-70.
18. Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA. Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:292-298.
19. Dumont RL. Abuse of benzodiazepines: the problems and the solutions. A report of a Committee of the Institute for Behavior and Health, Inc. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988; 14 (Suppl. 1):1-69.
20. Stowell KR, Chang CC, Bilt J, Stoehr GP, Ganguli M. Sustained benzodiazepine use in a community sample of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2285-2291.
21. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using "doctor shopping" as an indicator. *CNS Drugs* 2010;24:611-620.
22. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 2):28-33.
23. Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:189-197.
24. Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, et al. Use of benzodiazepines in the Italian general population. Prevalence, patterns of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:19-25.
25. Luscombe DK. Lormetazepam--plasma concentrations in volunteers following sublingual and oral dosing. *Psychopharmacol Suppl* 1984;1:99-104.
26. Guerra P, Soto A, Carcas AJ, Sancho A, Cassinello A, Frías-Iñiesta J. Comparison of lormetazepam solution and capsules in healthy volunteers: early exposure and drug pharmacokinetics. *Clin Drug Investig* 2002;22:859-866.
27. Ancolio C, Tardieu S, Soubrouillard C, Alquier C, Pradel V, Micallef J, et al. A randomized clinical trial comparing doses and efficacy of lormetazepam tablets or oral solution for insomnia in a general practice setting. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:129-134.

28. Mellinger GD, Balter MB. Prevalence and patterns of use of psychotherapeutic drugs: Results from a 1979 national survey of American adults. In: Tognoni G., Bellantuono C., Lader M., editors. *Epidemiological impact of psycho-tropic drugs*. Amsterdam, Elsevier; 1981:117-135.
29. Bramness JG, Skurtveit S, Furu K, Engeland A, Sakshaug S, Ronning M. Changes in sale and use of flunitrazepam in Norway after 1999. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 589-590.
30. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008; 9: 818-822.

“Chi dorme non piglia pesci” ... le intossicazioni da benzodiazepine nel dipartimento di emergenza

G. Ricci, M. Zannoni, E. Formaglio, A. Rigatelli, A. Porretta, S. Bonomo

La scoperta delle benzodiazepine, nel 1950, fu un punto di svolta nel trattamento del disturbo d'ansia. Questi farmaci hanno sostituito i barbiturici, già utilizzati per trattare l'ansia e usati oggi solo per curare l'epilessia. I barbiturici per lungo tempo sono stati le uniche armi contro l'ansia, ma ponevano dei problemi riguardo alla gravità degli effetti indesiderati: convulsioni, delirio e allucinazioni; reazioni individuali piuttosto variabili tra le quali: repentini sbalzi di umore, depressione, spossatezza. I barbiturici, inoltre, determinando vasodilatazione, portavano ad una perdita del calore corporeo. L'uso ripetuto e protratto di queste sostanze esponeva al fenomeno della tolleranza e all'instaurarsi di una fortissima dipendenza.

Le benzodiazepine apparirono subito come farmaci miracolosi, in grado di trattare l'ansia in pochi minuti e senza gli effetti collaterali causati dai barbiturici. In seguito sono però emersi problemi di tolleranza, dipendenza, pregiudizio delle funzioni cognitive come la memoria e la concentrazione, ma soprattutto di abuso. Non è infrequente quindi l'arrivo al Dipartimento di Emergenza, di pazienti in overdose da benzodiazepine assunte a scopo suicidario.

Benché alcune benzodiazepine formino sali idrosolubili a pH acido, in presenza di pH fisiologico, tutte si presentano come molecole da moderatamente ad altamente liposolubili, che vengono completamente e rapidamente assorbite dal tratto prossimale dell'intestino. Significative differenze nella liposolubilità influenzano il tasso di assorbimento gastrointestinale e la conseguente distribuzione. Benzodiazepine altamente lipofile, come il diazepam e il flurazepam vengono rapidamente assorbite, mentre composti meno lipofili, come l'oxazepam ed il temazepam vengono assorbiti con minore rapidità. Il tasso di assorbimento è inoltre influenzato da altri fattori, quali la coingestione di etanolo (che aumenta l'assorbimento) o di cibo e di antiacidi (che al contrario lo rallentano). A seconda quindi della presenza di questi fattori, il tempo che intercorre tra l'ingestione e la comparsa delle sostanze attive in circolo risulta di circa 10-20 minuti. Dopo l'assorbimento, le benzodiazepine si legano con alta affinità alle proteine, e poiché solamente la quota libera è in grado di passare la barriera ematoencefalica ed interagire con i recettori del SNC, gli effetti neurologici compaiono più rapidamente ed in misura maggiore in caso di ingestione di benzodiazepine idrosolubili (come l'alprazolam).

L'attività delle benzodiazepine è determinata da almeno tre meccanismi: il tasso di ridistribuzione delle sostanze dal compartimento centrale a quello periferico determina in misura maggiore la durata dell'effetto clinico. Anche il metabolismo epatico e renale influenzano, ancorché in misura minore, la clinica. Il terzo meccanismo riguarda la tolleranza in fase acuta a livello dei recettori.

In aggiunta a ciò, occorre considerare, specie in urgenza, che il metabolismo e gli effetti clinici dell'ingestione di benzodiazepine possono variare nel caso che si presentino, nel Dipartimento di Emergenza, soggetti a rischio: pazienti anziani, con insufficienza epatorenale, pazienti gravide.

PAZIENTI ANZIANI

La risposta clinica in questa popolazione è alterata come risultato dei cambiamenti età - correlati nella farmacocinetica e nella farmacodinamica. L'invecchiamento è associato ad un aumento del volume di distribuzione, dell'emivita plasmatica e della diminuita clearance epatica.

L'età avanzata è associata ad una diminuzione del metabolismo ossidativo epatico, del trasporto plasmatico proteico (ipoalbuminemia) e della filtrazione glomerulare, tutte condizioni che espongono l'anziano ad una aumentata tossicità per accumulo. A livello recettoriale, non pare vi siano sostanziali modifiche di affinità per le benzodiazepine, tuttavia, pazienti in età geriatrica dimostrano un'aumentata sensibilità a tali sostanze rispetto a soggetti giovani, anche a parità di concentrazioni plasmatiche. È possibile ipotizzare molti meccanismi per tale fenomeno, dall'alterazione della permeabilità della barriera ematoencefalica ad un aumento della sensibilità recettoriale, ma in ultima analisi, forse la spiegazione più logica sta nella diminuzione della riserva omeostatica nella compensazione degli effetti farmacologici delle benzodiazepine. Per tali motivi, farmaci "short-acting", soggetti a minori tappe di biotrasformazione epatica e quindi minore capacità di bioaccumulo, devono essere considerati come farmaci di scelta in questa popolazione.

ALTERATA FUNZIONALITÀ EPATORENALE

Poiché la prima tappa di biotrasformazione delle benzodiazepine avviene nel fegato, la loro farmacocinetica è alterata nei pazienti cirrotici. In linea generale, per farmaci che passano attraverso la fase I di biotrasformazione, l'accumulo avviene per un aumento del volume di distribuzione, diminuito trasporto proteico, prolungata emivita e diminuita clearance ossidativa. Analogamente non è di solito necessario aggiustare la posologia per sostanze che passino attraverso la fase II di glucuronidazione. Per ultimo, poiché l'eliminazione dei me-

taboliti delle benzodiazepine avviene per via renale, pazienti nefropatici sono a rischio di accumulo.

GRAVIDANZA

Le benzodiazepine passano facilmente la barriera placentare, creando fenomeni di accumulo fetale. Alte dosi di benzodiazepine somministrate nel periodo preparto sono all'origine della cosiddetta "floppy baby syndrome", attribuibile alla persistenza di benzodiazepine long acting nel plasma fetale. In effetti, l'incidenza di tale sindrome diminuisce allorché vengono somministrate sostanze che vengono metabolizzate esclusivamente in fase II. Molte benzodiazepine vengono classificate dalla FDA in classe D, il che sta ad indicare che queste sostanze possono causare una aumentata incidenza di malformazioni fetali. Il potenziale teratogenico delle benzodiazepine è tuttora poco noto ed è stato studiato a partire da dati non ancora sufficientemente consistenti.

ALTRI FATTORI

Vi sono, nel metabolismo di alcune benzodiazepine, alcune importanti differenze legate al gruppo etnico: ad esempio, popolazioni dell'Est asiatico fanno rimarcare una maggior lentezza nella fase I del sistema ossidativo enzimatico P-450 (in particolare per quanto riguarda la famiglia del CYP2C) e possono essere più sensibili agli effetti clinici delle benzodiazepine. Maggiore sensibilità sesso-correlata è stata rilevata durante concomitante somministrazione di progesterone in donne nel periodo post-menopausa. Non è da escludersi in questo caso un effetto farmacodinamico, dato che il progesterone ed i suoi metaboliti appartengono alla famiglia degli ormoni steroidei che modulano l'attività dei recettori GABA_A. Anche pazienti obesi possono presentare una aumentata sensibilità alle benzodiazepine assunte in dosi multiple.

INTERAZIONI CLINICHE

Possono essere di due tipi: associate agli effetti sui recettori GABA_A o all'assorbimento delle molecole ed al loro metabolismo epatico. Le benzodiazepine potenziano gli effetti depressivi dell'etanolo e di numerose altre sostanze sul SNC. Molte di queste interazioni avvengono a livello recettoriale, dove etanolo, barbiturici, propofol, meprobamato, zolpidem e molte altre sostanze hanno siti di riconoscimento producendo una modulazione agonista dell'attività GABA. Per contro, le metilxantine e alcuni antibiotici diminuiscono la sedazione indotta dalle benzodiazepine.

Poiché la fase I di biotrasformazione costituisce la via metabolica primaria per molte benzodiazepine (diazepam, alprazolam, temazepam), sostanze che inducono o inibiscono la funzione del CYP3A4 e del CYP2D o 2C possono accentuare o diminuire il normale metabolismo benzodiazepinico, avendo come risultato una minore emivita e quindi una minore efficacia, o una durata prolungata degli effetti con eccessiva sedazione. Le reazioni di coniugazione della fase II sono interessate in grado minore, e vengono inibite dal probenecid o indotte da contraccettivi orali. Queste ultime interazioni non producono peraltro significativi effetti clinici. Il probenecid inibisce anche l'escrezione dei metaboliti delle benzodiazepine agendo a livello dei tubuli.

ASPETTI CLINICI

Il sovradosaggio di benzodiazepine provoca un quadro acuto di depressione del SNC. Un'overdose "pura" di benzodiazepine causa un quadro clinico che va dalla semplice sedazione, spesso accompagnata da disartria ed atassia, ma senza significative alterazioni a livello neurologico, cardiovascolare o respiratorio.

Quasi tutti i pazienti sono facilmente risvegliabili e in grado di fornire informazioni adeguate. La compromissione respiratoria è rara con ingestioni orali isolate, ma non è infrequente quando i pazienti

ingeriscono ulteriori agenti ipnotici sedativi (come l'etanolo). Le dosi necessarie per la comparsa di compromissione respiratoria sono difficili da quantificare e dipendono da molti fattori, tra cui la tolleranza, peso, età, coingestioni, e fattori genetici.

In linea generale, l'intossicazione da benzodiazepine costituisce un quadro sindromico assolutamente tipico:

- ipotonia muscolare ed atassia
- iporeflexia osteotendinea
- miosi
- letargia ed eloquio impastato
- ipotermia

Il quadro può essere più marcato con uno stato di coma più o meno marcato ma mai profondo. Il quadro più caratteristico del quadro è proprio dato dalla dissociazione fra una scarsa profondità del coma ed uno stato di grave ipotonia muscolare.

Un coma di grado elevato fa senz'altro pensare ad una intossicazione di tipo misto.

La depressione respiratoria di solito è modesta, ma non è infrequente nel paziente anziano o con insufficienza respiratoria cronica.

TRATTAMENTO

Nella gestione del paziente con intossicazione benzodiazepinica valgono tutte le misure standard di assistenza delle vie aeree.

In tali casi, è preferibile utilizzare dei sistemi di monitoraggio basali che costituiscono delle precauzioni elementari: materiale rianimatorio e di intubazione pronto, apparecchio di aspirazione, monitoraggio ECG e saturimetro. Va gestito il coma proteggendo il paziente da una sindrome da inalazione. L'ipotensione risponde agevolmente al clinostatismo ed alla somministrazione di liquidi. Lo svuotamento dello stomaco nelle ingestioni recenti (entro 4 ore) è necessario solo se la dose assunta è pari o superiore a 30 dosi terapeutiche. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivo

di solito non porta significativi benefici in caso di ingestione isolata di benzodiazepine aumentando anzi il rischio di ab ingestis. I pazienti con overdose da benzodiazepine, non andrebbero trattati di routine con tale metodica, a meno che non vi sia una coingestione potenzialmente minacciosa per la vita suscettibile di trattamento con carbone, il tutto possibilmente da eseguirsi previa protezione delle vie aeree.

L'irrigazione intestinale è generalmente superflua a causa della rarità di preparazioni a rilascio prolungato e la difficoltà tecnica dell'esecuzione della metodica in pazienti a sensorio depresso.

Per quanto riguarda il trattamento specifico in passato sono state usate diverse molecole come antidoti del sovradosaggio delle benzodiazepine (fisostigmina, aminofillina). Tutte queste sostanze sono diventate di interesse esclusivamente storico dopo la introduzione del flumazenil (Anexate^Ó), che dal 1989 è disponibile anche in Italia.

Il flumazenil è attualmente l'antagonista di scelta delle benzodiazepine e le sue indicazioni cliniche comprendono il trattamento del sovradosaggio e la neutralizzazione degli effetti prolungati o indesiderati di questi farmaci.

Il flumazenil chimicamente è una imidazo-benzodiazepina. È una base debole, liposolubile con un Peso Molecolare di 303 daltons. A basse concentrazioni è solubile in acqua.

La preparazione è venduta sotto forma di fiale da 0.5 e 1 mg conservabili a temperatura ambiente. Il flumazenil è diluibile con Ringer lattato o con glucosata al 5% con stabilità fino a 24 h.

Il flumazenil si lega ai recettori per le benzodiazepine con cui ha una elevata affinità spiazzando gli agonisti. L'affinità è completa verso ogni tipo di subrecettore risultando attivo anche nei confronti di farmaci W1 non correlati alle benzodiazepine come lo zolpidem, mentre è privo di interazione con farmaci non correlati come i barbiturici.

L'emivita di eliminazione è di 0.7-1.4 ore, il picco plasmatico si ottiene dopo 20-90 minuti. Dopo una rapida fase di distribuzione di 5 minuti il farmaco passa nel SNC e si concentra a livello della sostanza grigia cerebrale.

La comparsa dell'effetto terapeutico dopo somministrazione endovenosa si manifesta dopo 1-2-minuti.

Il farmaco viene impiegato per antagonizzare l'azione depressiva delle benzodiazepine sul SNC, sulla funzione muscolare e su quella respiratoria.

Il farmaco oltre ad essere valido nei sovradosaggi è eccellente anche per accelerare il recupero in pazienti che dopo dosi sedative terapeutiche mostrino sedazione e ipotonia prolungati.

L'assenza di attività intrinseca rende interessante il farmaco anche per discriminare le cause di una insufficienza cerebrale di causa ignota; nella pratica clinica viene somministrato per via endovenosa e il metodo migliore è sicuramente quello della diluizione con somministrazione di piccoli boli subentranti. Questo permette un eccellente monitoraggio della antagonizzazione.

A tal fine si raccomanda la somministrazione iniziale di 0,2 mg in 30" seguita da 0,3 mg dopo altri 30" e quindi in assenza di risposta dosi successive di 0,5 mg ogni 60" fino a 5 mg. Per pazienti con intossicazione da benzodiazepine a durata d'azione prolungata o in caso di insufficienza epatica può essere necessaria l'infusione continua (0,25 a 1 mg per ora). Nelle intossicazioni pure da benzodiazepine l'effetto del flumazenil è rilevabile dopo pochi minuti dalla somministrazione endovenosa. Nelle intossicazioni miste il risveglio del paziente è meno rapido e completo per la persistenza di effetti sedativi o di altre sostanze. Questi sono i casi in cui si può realizzare una situazione potenzialmente insidiosa. Nelle intossicazioni miste da benzodiazepine e triciclici, l'antagonizzazione può slatentizzare l'effetto proconvulsivante con conseguenze anche potenzialmente letali. Nei pazienti in trattamento cronico con benzodiazepine non è raro osservare una sindrome astinenziale con agitazione psicomotoria e/o attacco di panico.

Il farmaco è molto efficace nelle intossicazioni da zopiclone (Imovane) e zolpidem (Stilnox).

NELLA PRATICA CLINICA

- L'intossicazione da benzodiazepine di solito è una urgenza ma raramente è una emergenza. Lo diventa soprattutto in occasione di intossicazioni miste.
- Nell'eseguire una sedazione, oltre a fare attenzione alle possibili controindicazioni, le benzodiazepine endovenose vanno usate diluite.
- È molto rischioso associare, in corso di sedazione, una benzodiazepina agli oppioidi. La sommazione è notevole specie per quanto riguarda la depressione respiratoria.
- Nelle intossicazioni è lecito aspettarsi una sintomatologia tossica assai marcata per benzodiazepine molto sedative (Roipnol, Halcion).
- Il flumazenil non è indicato se si riscontrano le seguenti condizioni:
 - Presenza di coma tossico non compatibile con una sindrome monomedicamentosa (chiarita anamnesticamente).
 - Presenza sull'ECG di allungamenti del tratto QT o di slargamenti del QRS (suggestiva di intossicazione da triciclici).
 - Presenza di agitazione, segni piramidali, midriasi che suggeriscano qualcosa di più complesso di una semplice intossicazione da benzodiazepine.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashton, H. (2002), 'Benzodiazepine abuse', in Caan, W. and De Belleroche, J. (editors), *Drink, drugs and dependence: from science to clinical practice*, Routledge, London.
2. Bramness, J., Skurtveit, S. and Morland, J. (2002), 'Clinical impairment of benzodiazepines-relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers', *Drug and Alcohol Dependence*, Volume 68, No 2, pp. 131-41.
3. EMCDDA (2008), 'Sexual assaults facilitated by drugs or alcohol', *EMCDDA Technical Data Sheet*.
4. Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B.A., Busto, U.E. (2005), 'Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits', *British Medical Journal*, Volume 331, No 7526, pp. 1169-1173.
5. Hibell, B., Andersson, B., Bjarnasson, T. et al. (2004), *The ESPAD report 2003: alcohol and other drug use among students in 35 European countries*, the Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and Council of Europe Pompidou Group.
6. Hindmarch, J., Beaumont, G., Brandon, S. and Leonard, B.E. (editors) (1990), *Benzodiazepines: current concepts - biological, clinical and social perspectives*, John Wiley & Sons, Chichester.
7. International Narcotics Control Board (2007), *Psychotropic Substances, Statistics for 2006: Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements for Substances in Schedules II, III and IV of the Convention on Psychotropic Substances of 1971*, United Nations Publications, New York.
8. International Programme on Chemical Safety, 'Benzodiazepines', *Poisons Information Monographs*, World Health Organization, Geneva.
9. King, L.A. and McDermott, S. (2004), 'Drugs of abuse', in Moffat, A.C., Osselton, M.D. and Widdop, B. (editors), *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 3rd edition, Volume 1, pp. 37-52, Pharmaceutical Press, London.
10. Moffat, A.C., Osselton, M.D. and Widdop, B. (editors) (2004), *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 3rd edition, Volume 2, Pharmaceutical Press, London.
11. Royal College of Psychiatrists (1997), *Benzodiazepines: risks, benefits or dependence. A re-evaluation*, Council Report CR59, London.
12. Sadock, B.J. and Sadock, V.A. (editors) (2004), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

13. United Nations (2006), *Multilingual Dictionary of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances under International Control*, United Nations, New York.
14. United Nations (1997), *Recommended Methods for the Detection and Assay of Barbiturates and Benzodiazepines in Biological specimens*, Manual for Use by National Laboratories, United Nations, New York.
15. United Nations (1988), *Recommended Methods for Testing Benzodiazepines under International Control*, Manual for Use by National Narcotics Laboratories, United Nations, New York.

La Qualità di vita nei dipendenti da alte dosi di BZD

Fabio Lugoboni¹, Giorgia Bissoli², Gessica Musi², Giampaolo Civitelli³, Ezio Manzato⁴, Cristina Biasin⁴, Giuseppina Cifelli⁴, Gisella manzato⁴, Sara Rosa⁴, Camillo Smacchia⁵, Silvia Carli¹, Marco Faccini¹, Rebecca Casari¹

LA QUALITÀ DELLA VITA NELLA DIPENDENZA DA SOSTANZE

Si ritiene generalmente che l'uso di droghe possa produrre un effetto considerevolmente negativo sulla qualità della vita (QoL) delle persone¹⁻⁷. Vi è un'indubbia concordia sul fatto che l'uso, l'abuso e la dipendenza da sostanze illecite comporti, con ovvie differenze da tipo di sostanza e grado di compromissione psico-fisica, un peggioramento della QoL⁷. Anche le terapie croniche e, particolarmente, quelle che possono dare dipendenza sono spesso vissute in modo problematico dai pazienti, con frequenti stigmatizzazioni anche a livello d'opinione pubblica ed organi di stampa. Intorno alle terapie sostitutive è stato sollevato un dibattito dai toni spesso accesi e dai contenuti fortemente ideologici, da parte di soggetti spesso privi di cognizione scientifiche. Spesso si è ribattuto, da parte medica, con le evidenze scientifiche ampiamente disponibili in letteratura, mettendo in risalto il concetto di stabilizzazione dell'eroinomane ma tralasciando il più semplice e universale concetto di QoL, come percepita dai pazienti delle più svariate patologie⁸.

¹ Unità di degenza Medicina delle Dipendenze, AOUI, Policlinico GB Rossi dell'Università di Verona; ² Corso di laurea in Infermieristica, Università di Verona; ³ SerD di Thiene, Vicenza; ⁴ SerD di Zevio, Verona; ⁵ SerD di Villafranca, Verona.

QoL e Benzodiazepine (BZD)

Se la scarsità di valutazione della QoL nei TD è certamente da stigmatizzare lascia francamente sorpresi la scarsità di studi di valutazione della QoL nei soggetti con dipendenza o abuso di BZD, fenomeni che sono stimati coinvolgere dal 2 al 7,5% della popolazione (farmacodipendenza da dosi terapeutiche) e dell'1-2% (dipendenza da alte dosi di BZD) sempre della popolazione generale⁹⁻¹². In letteratura scientifica vi sono circa 167.000 lavori che si occupano di QoL: solo 4 sono dedicati in modo più o meno specifico alle BZD ma sono stati eseguiti o in ambito psichiatrico o tra abusatori di sostanze, oppure tra gli anziani.

In altre parole, nonostante l'uso allargato delle BZD abbia spesso portato ad una diffusa percezione, tra gli operatori di salute, di un uso spesso inappropriato ed a dosi non infrequentemente extra-terapeutiche, non è mai stata effettuata una valutazione della QoL negli abusatori esterni agli ambiti della dipendenza da sostanze (dove le BZD sono usate per modulare gli effetti astinenziali) e dei disturbi psichiatrici maggiori¹³.

Abbiamo voluto valutare una coorte di mono-abusatori di benzodiazepine (A-BZD) la QoL, come percepita dai pazienti. Mancando di valori di riferimento oltre ai dati disponibili sulla popolazione generale italiana, abbiamo considerato come popolazione di confronto 3 coorti di eroinomani in trattamento metadonico di mantenimento (TMM), afferenti presso altrettanti SerT del Veneto (Thiene, Zevio e Villafranca). Tale scelta è stata motivata dal fatto che la dipendenza da BZD, sostanze legali e molto popolari, potrebbe avere tratti in comune con la dipendenza da una sostanza di sostituzione oppioide, in mancanza di altri validi controlli.

La pericolosità della dipendenza da BZD non è da trascurare essendo stata giustamente messa in risalto da Nutt *et al.* nella ormai nota scala di pericolosità delle sostanze d'abuso, posizionandosi prima di molte droghe illecite¹⁴. La dipendenza da BZD è sostanzialmente trascurata pur essendo la crisi d'astinenza potenzialmente grave e pericolosa come quella alcolica, con cui ha molti punti in comune.

MATERIALI E METODI

I dati relativi agli A-BZD sono stati raccolti in modo random nel periodo 2010-2012 tra quanti hanno fatto richiesta di ricovero per disintossicazione c/o il centro specialistico di Medicina delle Dipendenze, che da 10 anni ricovera tale tipologia di pazienti¹⁵.

I criteri di esclusione sono stati: avere una *co-addiction* da alcol o da sostanze illecite presente o anamnestica. Particolare attenzione è stata posta nell'escludere anche i soggetti con dipendenza da alcol anamnestica remota per limitare i fattori psico-sociali legati ad una situazione nota per un impatto negativo sulla QoL. Per motivi analoghi sono stati altresì esclusi dallo studio i soggetti A-BZD inviati (o in carico) da Centri di Salute Mentale per escludere malattie psichiatriche maggiori. La dose media di assunzione giornaliera di BZD era 20 volte la dose massima raccomandata dal foglietto illustrativo. 51 sono stati i questionari somministrati ad altrettanti soggetti che hanno firmato un consenso informato.

Per i soggetti in TMM i dati raccolti si riferiscono ad un intervallo di tempo di 6 mesi tra 2011 e 2012, durante il quale sono stati somministrati i questionari agli utenti del SERT di Villafranca (VR), di Thiene (VI) e di Zevio (VR). In totale i pazienti in TMM erano 171.

Come criteri di inclusione dei partecipanti alla ricerca è stato previsto che i soggetti fossero maggiorenni e tutti in TMM, escludendo quindi altri tipi di trattamento o di dipendenza. Sono stati considerati i seguenti parametri: genere, età, stato civile, presenza di figli, attività lavorativa, uso o meno di BZD.

Per la ricerca è stato utilizzato, oltre ad una scheda anagrafica, Il GHQ-12 (General Health Questionnaire a 12 item), un questionario elaborato negli anni '70 per valutare il grado di salute generale. GHQ 12 è stato costruito scopo di individuare due principali categorie di problemi: l'incapacità di eseguire le proprie funzioni normali sane e la comparsa di nuovi fenomeni di natura stressante. È uno strumento di screening ampiamente utilizzato per valutare lo stato di QoL dal punto di vista psico-sociale. Il GHQ è stato preferito ad uno strumen-

to come SF36 (Short Form 36 Items Health Survey), perché più orientato sul piano di malattia organica ed in tal caso i TD, in prevalenza più colpiti da malattie come le epatopatie HCV correlate, potevano risentirne negativamente e non essere confrontabili come controllo. Ogni item è valutato su una scala a quattro punti. Il punteggio finale si ottiene per somma con una modalità di *scoring* di tipo dicotomico (0-0-1-1) che indica l'assenza o la presenza di sintomi, oppure con un metodo di *scoring* di tipo Likert che assegna punteggi separati ad ogni categoria di risposta (0-1-2-3)¹⁶⁻²⁰.

I questionari GHQ-12 e le schede anagrafiche sono state consegnate dagli infermieri dei 3 SerT per l'autocompilazione agli utenti che accedevano ai servizi per assumere la terapia sostitutiva. L'autocompilazione dei questionari è quindi avvenuta, in forma anonima, all'interno dei SerT previo rilascio di un consenso informato.

I questionari GHQ-12 sono stati analizzati con la tecnica di *scoring* di tipo dicotomico. Dalla somma dei singoli valori si calcola il punteggio totale compreso tra 0 e 12: i soggetti con un punteggio uguale o superiore a 4 (≥ 4) sono considerati "casi al GHQ-12" ossia con una probabilità superiore all'80% di avere disturbi di malessere psico-sociale.

RISULTATI

Dall'analisi dei dati anagrafici si sono avuti i seguenti risultati:

TD (TMM)

Dei 171 soggetti che hanno compilato correttamente il questionario 137 erano maschi (80,11%) e 34 femmine (19,89%). Dividendo il campione per fasce d'età è risultato che la maggior parte dei partecipanti aveva un'età compresa tra 41-45 anni (22,80%), seguita da quella tra 26-30 anni (18,71%).

La maggior parte dei soggetti in TMM sono risultati essere non coniugati (73,69%). La maggioranza dei partecipanti non aveva figli

(70,76%). Dal punto di vista lavorativo si è rilevato che il 69,59% del campione intervistato svolgeva regolarmente un'attività lavorativa. È stato chiesto agli utenti che hanno partecipato alla ricerca se facevano uso di BZD. È risultato che l'80% dei soggetti non ne faceva uso. Le BZD usate sono risultate il lorazepam, il clonazepam ed il triazolam.

Abusatori-BZD

Dall'analisi delle caratteristiche socio-demografiche dei 51 soggetti è emersa una predominanza del genere femminile, 30 femmine, pari al 58,8%, contro 21 maschi, pari al 41,2%. L'età variava dai 26 anni ai 46 e oltre con frequenze maggiori nell'ultima fascia. Il 47,8% dei soggetti risulta essere coniugato o convivente. Nel 56,5% dei casi i soggetti avevano figli. Per quanto riguarda l'attività lavorativa, risultava essere occupato più del 70% del campione. Più della metà del campione era in possesso di un diploma superiore mentre il 23,9% dei soggetti era in possesso di una o più lauree, un dato che connota un buon livello d'istruzione.

La BZD più usata era il Lormetazepam che risultava essere abusato per il 63% dei casi, dato sorprendente se si considera che in Italia sono ben 26 le BZD registrate.

Le caratteristiche tra i gruppi differivano in modo meno marcato di quello che si potrebbe pensare. Marcate le differenze di genere, largamente attese, con un prevalenza per il sesso femminile negli A-BZD in linea con la letteratura ed un netta prevalenza maschile tra i TD da eroina. Differenze anche d'età: più giovani i soggetti in trattamento sostitutivo oppioide (età mediana 34 anni mentre gli A-BZD avevano un'età mediana di 10 anni superiore (44 anni). Per quanto riguarda l'attività lavorativa notiamo invece differenze meno marcate: tra i soggetti in TMM si notava una disoccupazione maggiore (29%) dei soggetti A-BZD (20%).

Per quanto riguarda la percezione della qualità di vita si sono notate marcate differenze. La media totale dei soggetti in terapia con metadone è risultata del 2,44, mentre quella dei soggetti A-BZD è risultata dell'8,33 (**Tab. I**).

TABELLA 1.

CARATTERISTICHE PAZIENTI	MEDIA PUNTEGGI GHQ-12
Soggetti mono-abusatori di Benzodiazepine (51 pz) MDD	8,33
Soggetti in terapia con Metadone (171 pz)	2,44
Soggetti in terapia con Metadone che utilizzavano BZD (41 pz)	3,95

Confrontando questi risultati con un cut off ≥ 4 , con riferimento alla popolazione generale, vediamo che gli A-BZD sono risultati “casi al GHQ-12”, superando abbondantemente il valore soglia, mentre i soggetti in terapia sostitutiva oppioide sono risultati “non casi al GHQ-12”, in altre parole ampiamente sovrapponibili alla popolazione generale italiana.

Tra i soggetti in TMM che hanno partecipato alla ricerca 41 hanno affermato di fare uso di BZD. I dati (**Tab. 1**) mettono in evidenza un peggioramento del GHQ in caso di uso di BZD, avvicinandosi di molto al cut-off (3.95), pur in modo notevolmente inferiore ai soggetti A-BZD.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo “strano” confronto tra 2 terapie, quella con BZD (molto accettata sia a livello popolare che medicale) e quella sostitutiva oppioide (molto stigmatizzata e spesso poco conosciuta a livello medico) è stato scelto in quanto unico caso di dipendenze iatrogene, da sostanze medicinali legali, anche se l’uso delle BZD, in questo caso, era improprio (anche se prescritto) mentre quello di metadone più propriamente terapeutico.

Dal punto di vista demografico il campione A-BZD presentava una prevalenza del genere femminile come concordemente rilevato da altri studi ma meno marcata di quanto normalmente segnalato⁹⁻¹². Il campione presentava elementi demografici (stato civile, livello d’i-

struzione, attività lavorativa) compatibili con un elevato grado di integrazione sociale e quindi molto distanti dallo stereotipo che l'abuso di BZD si associ quasi esclusivamente ad un abuso di sostanze e/o ad un disturbo psichiatrico maggiore^{13,21,22}. I soggetti dello studio conducevano apparentemente una vita normale: svolgevano una regolare attività lavorativa (si passa dall'operaio all'imprenditore), erano coniugati e molti di loro con figli, oltre la metà dei soggetti intervistati possedeva il diploma superiore e 1 su 4 era laureato. La varietà sociale caratteristica di questi soggetti tende a distaccarsi dallo stereotipo del disagiato, del "perdente".

I dati demografici del gruppo dei pz. in terapia TMM non ha presentato grandi sorprese rispetto a quanto descritto in letteratura. Viene confermata la prevalenza del sesso maschile e di un'età non più giovanissima, segno di un progressivo invecchiamento dei TD in carico ai SerT italiani. Un dato da discutere forse è il livello di integrazione sociale, in particolare quella lavorativa. Il fatto che la maggioranza dei pazienti in TMM lavorasse è in controtendenza con la letteratura internazionale, dove si segnala un maggior disagio sociale, mentre conferma altri dati italiani, soprattutto raccolti nel NE italiano, dove sono stati riscontrati parametri di significativa integrazione lavorativa e relazionale tra i TD in carico ai servizi²³⁻²⁵.

Partendo dagli obiettivi posti all'inizio dell'indagine si è potuto notare che esiste una notevole differenza nella percezione dello stato di salute tra soggetti in sostituzione oppioide ed i soggetti A-BZD. Dallo studio effettuato risulta evidente che i soggetti A-BZD hanno una percezione dello stato di salute molto peggiore rispetto alla popolazione generale e questo dato è in linea con la bibliografia che associa qualsiasi dipendenza da sostanze con un peggioramento della QoL, ma non era stato segnalato in precedenza. Risulta meno scontato il confronto con i soggetti in TMM che, raggiungendo nel test un risultato quattro volte inferiore rispetto agli A-BZD, hanno dimostrato percepirsi ad un livello di salute psico-sociale di molto superiore rispetto agli A-BZD e pienamente in linea con la popolazione generale italiana. E questo si è verificato in tutti e 3 i SerT coinvolti. Infatti la QoL, secondo la va-

lutazione del GHQ-12, dei TD in TMM si è rivelata essere in linea con la popolazione generale italiana, ossia rimanendo ampiamente sotto il cut-off di 4. Il dato dovrebbe essere rimarcato poiché mette in risalto un possibile ruolo dei SerT nell'ammortizzare l'impatto devastante dell'abuso di droghe sull'individuo e sul suo contesto ambientale. Molte polemiche sull'uso delle terapie sostitutive dovrebbero tener conto di simili dati, se confermati. Altrettanto interessante è notare che i TD in TMM assuntori di BZD risultavano avere uno score medio inferiore di poco, al cut-off e quindi avvicinandosi al criterio "casi GHQ" come gli A-BZD, anche se ad un punteggio di molto inferiore (3,9 vs. 8,3), dimostrando quindi l'influenza negativa che l'uso di BZD ha sulla percezione dello stato di salute nei pazienti in TMM. Il risultato migliore a favore dei TD assuntori di BZD rispetto agli A-BZD può essere spiegato col fatto che i TD non erano abusatori di BZD ma semplici assuntori. Questo dato, pur nella sua esiguità numerica, sembra confermare i risultati di un recente studio effettuato negli Stati Uniti sull'uso e abuso di BZD tra i pazienti in terapia con metadone che ha evidenziato come dei circa 200 pazienti intervistati, il 47% facesse uso regolare di BZD, la maggior parte di loro senza prescrizione medica. Lo studio rilevava inoltre che i TD che facevano uso di BZD al momento dello studio avevano alti livelli d'ansia, depressione e stress percepito, rispetto ai TD che non avevano mai fatto uso di BZD²⁶. Altri due studi sull'uso concomitante di BZD tra i soggetti in TMM sono giunti alle stesse conclusioni: il riscontro di un elevato numero di assuntori/abusatori di BZD tra i soggetti in TMM, raccomandando di sviluppare interventi efficaci per ridurre i livelli di consumo di queste sostanze²⁷⁻²⁹. Uno studio recente di metanalisi stimava l'uso costante di BZD nei TD in TMM pari al 60%³⁰. Va sottolineato il fatto che i soggetti in TMM afferenti ai 3 SerT considerati dichiaravano un uso di BZD nettamente inferiore (20%), dato che può a buon titolo indicare una buona qualità di assistenza globale dei pz. in TMM.

I limiti di questo studio sono sostanzialmente legati al campione, pur numeroso, di soggetti valutati. Infatti andrebbe estesa la ricerca anche a SerT di grandi città, dove la minor coesione sociale può

portare a risultati differenti da quanto osservato in questo studio. Vi possono essere delle variabili ambientali che andrebbero bilanciate; infatti la casistica degli A-BZD proveniva da un'area vasta, solo nel 51% di provenienza regionale veneta (NE italiano) e nel resto abbastanza distribuita sul rimanente territorio nazionale, nel caso dei TMM vi era una territorialità molto più delimitata. Mancando del tutto dati di riferimento del GHQ-12 per questo target di popolazione ci si è avvalsi delle norme di riferimento della popolazione generale ed del confronto tra i gruppi.

La valutazione della QoL è, ormai da tempo, un dato ritenuto essenziale per dare una misura più vasta della qualità delle cure prestate, ben aldilà dei concetti di guarigione (con scarso senso nelle malattie cronico-recidivanti) e *compliance*. Tali dati sono sempre più indispensabili in tempi di risorse limitate, come al momento attuale.

Conflitto d'interessi

Gli autori dichiarano la completa assenza di conflitti d'interesse.

Ringraziamenti

Si ringrazia vivamente il gruppo infermieristico dei SerT di Villafranca, Zevio e Thiene per la fattiva collaborazione, dimostrando (se ce ne fosse ancora bisogno) di quanto sia importante questa figura professionale nei servizi.

BIBLIOGRAFIA

1. Pennacchini M., Bertolaso M., Elvira MM., De Marinis MG. (2011). A brief history of the Quality of Life: its use in medicine and in philosophy. *La Clinica Terapeutica* 162(3) pag. 99-103.
2. Felce D., Perry J., (1995). Quality of Life: Its Definition and Measurement. *Research in Developmental Disabilities*, vol.16, no.1, 51-74.
3. Ventegodt and Merrick (2003). Psychoactive Drugs and QOL. *The Scientific World Journal*, 3, 694-698; 706.
4. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Lammertyn J., van Nieuwenhuizen C., Broekaert E. (2011) Exploratory study on domain-specific determinants of opiate-dependent individuals' quality of life. *European addiction research*. 17:198-210.
5. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Broekaert E. (2010). Quality of Life among opiate-dependent individuals: A review of literature. *International Journal of Drug Policy*, 21, 364-380.
6. Domingo-Salvany A., Brugal M.T., Barrio G., González-Saiz F., Bravo M.J., De la Fuente L., (2010). Gender differences in health related quality of life of young heroin users. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 145.
7. Ahern J, Stuber J, Galea S (2007). Stigma, discrimination and the health of illicit drug users. *Drug Alcohol Dependence* 11:188-96.
8. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP (2005). An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment* 28:321-9.
9. Petitjean S., Ladewig D., Meier C.R., Amrein R., Wiesbeck G.A. (2007). Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 292-298.
10. Fang S.Y., Chen C.Y., Chang I.S., Wu E.C., Chang C.M., Lin K.M. (2009). Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Dependence*, 104, 140-146.
11. Neutel C.I. (2005). The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry*, 17, 189-97.
12. Lagnaoui R., Depont F., Fourrier A., Abouelfath A., Begaud B., Verdoux H., (2004). Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, 523-529.

13. O'Brien C.P. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *Journal of Clinical Psychiatry, Suppl.2*, (66), 28-33.
14. Nutt DJ., King LA., Phillips LD., (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 375:1558-65.
15. Lugoboni F., Faccini M., Casari R., Quaglio G., Gamba F., Guadagnini P., Vicentini E., Mezzelani P. (2011). Un servizio ospedaliero ampiamente dedicato alla dipendenza da benzodiazepine: l'esperienza di Medicina delle Dipendenze del Policlinico di Verona. *Personality Dependencies*, 17 (1), 25-34.
16. Goldberg D.P., Hillier V.F., (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9 (1), 139-145.
17. Kihç C., Rezaki M., Rezaki B., Kaplan I., Özgen G., Sagduyu A., Özturk MO., (1997). General Health Questionnaire (GHQ12 & GHQ28): psychometric properties and factor structure of the scales in a Turkish primary care sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 32: 327-331.
18. Montazeri A., Harirchi A., Shariati M., Garmaroudi G., Ebadi M., Fateh A. (2003) The 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12): translation and validation study of the Iranian version. *Health and Quality of Life Outcomes*. 1:66-69.
19. Jacob K.S., Bhugra D., Mann A.H., (1997). The validation of the 12-item General Health Questionnaire among ethnic Indian women living in the United Kingdom. *Psychological Medicine* 27(5), 1215-1217.
20. Tabolli S., Ianni A., Renzi C., Di Pietro C., Puddu P., (2006). Soddifazione lavorativa, burnout e stress del personale infermieristico: indagine in due ospedali di Roma. *Giornale italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia. Supplemento B, Psicologia* 1, 49-52.
21. Chick J, Nutt DJ (2011). Substitution therapy for alcoholism: time for reappraisal? *Journal of Psychopharmacology* Jul 8 Epub ahead of print.
22. Liebreiz M., Boesch L., Stohler R., Caflisch C (2010). Agonist substitution-a treatment for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction* 105:1870-4.
23. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B, Fornasiero A, Lechi A, Mezzelani P, Pattaro C, Des Jarlais DC, GICS (2004). Heterosexual relationships among heroin users in Italy. *Drug Alcohol Dependence* 75:207-13.
24. Quaglio GL, Lugoboni F, Pattaro C, Investigators G, Montanari L, Mezzelani P, Lechi A, Des Jarlais DC (2006). Patients in long-term maintenance therapy for drug use in Italy: analysis of some parameters of social integration and serological status for infectious diseases in a cohort of 1091 patients. *BMC Public Health* 6:216-27.

25. Quaglio GL, Lugoboni F, Pattaro C, Investigators G, Mezzelani P, Lechi A, Des Jarlais DC (2008). Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 94:12-18.
26. Chen KW., Berger CC., Forde DP., D'Adamo C., Weintraub E., Gandhi D (2011). Benzodiazepine Use and Misuse Among Patient in a Methadone Program. *BMC Psychiatry*. 11:90-7.
27. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *Journal of Addiction Diseases*. 2008;27(3):37-48.
28. Specka M., Bonnet U., Heilmann M., Schifano F., Scherbaum N. (2011) Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Human Psychopharmacology*.
29. Brunette M.F., Douglas L., Noordsy, Haiyi X., Robert E. D., (2003). Benzodiazepine use and abuse Among Patient with Severe Mental illness and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Psychiatry Services*, 54 (10), 1395-1399.
30. Lequeille X., Launay C., Dervaux A., Kanit M., Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature (2009). *Encephale* 35:220-5.

*Seconda
parte*

**CLINICA DELLA
DIPENDENZA E DELLA
TOLLERANZA DA BZD**

L'uso del flumazenil nel trattamento della dipendenza da benzodiazepine

Rebecca Casari, Marco Faccini, Gianluca Quaglio, Fabio Lugoboni

INTRODUZIONE

L'opinione che considera le benzodiazepine (BDZ) come farmaci tra i più sicuri, ha cominciato ad essere messa in discussione già negli anni sessanta, con la descrizione dei primi casi di abuso e di dipendenza. Tuttavia questo non ha ridotto il trend di consumo, e le BDZ rimangono tra i farmaci più prescritti. Tra il 1969 e il 1982, il diazepam era il farmaco più prescritto negli Stati Uniti e nel Regno Unito. La dipendenza da BDZ è diffusa e in gran parte trascurata pur essendo i sintomi di astinenza gravi e potenzialmente assai dannosi.

Non tutti sviluppano dipendenza con l'uso di BDZ. Questo è più probabile che avvenga nel caso di periodi più lunghi di trattamento, di dosi più elevate, con BDZ più potenti, a più breve durata d'azione e con un rapido picco d'azione, in soggetti con problemi d'ansia. La tolleranza è stata stimata sopravvenire nel 8% degli assuntori a lungo termine di BDZ, e questo può comportare il consumo di alte dosi di BDZ. Gli utenti assuntori di alte dosi (*High dose user*, HDU) di BDZ sono molto meno descritti in letteratura degli assuntori di dosi terapeutiche a lungo termine. Gli HDU aumentano drammaticamente tra

i dipendenti da oppiacei. Un uso diffuso di BDZ negli alcolisti è noto da tempo ed il timore di indurre dipendenza è il motivo principale della riluttanza dei medici inglesi nella prescrizione di questi pazienti, anche se le BDZ sono tuttora considerate lo strumento terapeutico di scelta nella trattamento della dipendenza da alcol.

I tossicodipendenti e gli alcolisti spesso usano alte dosi di BDZ per mitigare i sintomi d'astinenza dalla droga primaria. Inoltre, BDZ ed etanolo, che condividono molti meccanismi d'azione, hanno dimostrato tolleranza crociata. Per questo motivo, gli alcolisti hanno spesso la necessità di assumere dosi più elevate di un BDZ per sperimentarne l'effetto ansiolitico. Vi è un ampio consenso sul fatto che si tende ad abusare molto di più della benzodiazepine ad insorgenza rapida rispetto a quelle con esordio lento. Inoltre i sintomi di astinenza legati alle BDZ a breve emivita tendono ad avere una più rapida insorgenza ed una maggiore intensità rispetto alle BDZ ad emivita più lunga.

La grande differenza nell'abuso di BDZ tra le persone con dipendenza da sostanze, attuale o pregressa, e la popolazione in generale, ha portato alcuni autori a sottolineare il fatto che l'abuso, in assenza di altre dipendenze è raro. Questo è probabilmente il motivo per cui lo studio e le terapie della tolleranza e dei fenomeni di abuso di BDZ sono davvero trascurati dai ricercatori, un po' come tutti i fenomeni legati alle dipendenze da sostanze illecite. Inoltre, la ricerca sembra trascurare questo fenomeno perché, finora, i dati riportati sugli HDU nella popolazione generale sono scarsi. Anche se la dipendenza/abuso delle BDZ può essere influenzata da regole prescrittive e limitazioni in ogni paese, la facilità di ottenere un farmaco senza ricetta, la presenza di un mercato grigio, la possibilità di reperirlo direttamente nel web, tende a rendere il fenomeno assai diffuso.

La totale mancanza di interessamento dell'industria farmaceutica per questo tipo di ricerca (il lorazepam è il farmaco più venduto in Europa) non incoraggia la ricerca in questa direzione.

La sindrome di astinenza da BDZ è caratterizzata da una serie di segni e sintomi, che iniziano a comparire entro poche ore o giorni

dopo la sospensione del farmaco, a seconda del tempo di dimezzamento della BDZ. Le convulsioni sono un evento pericoloso, molto traumatico per i pazienti e potenzialmente letale. La probabilità di sviluppare convulsioni alla sospensione delle BDZ, rara a dosi terapeutiche, diviene sempre più consistente con l'aumentare delle dosi.

I programmi tradizionali di *decalage*, della durata di diverse settimane, sono spesso gravati da un significativo drop-out dal trattamento di disintossicazione. Se il *decalage* è lungo e piuttosto difficile per i dipendenti da dosi terapeutiche, diviene quasi una "*mission impossible*" negli HDU.

Di recente, alcuni autori hanno riconosciuto e sottolineato i gravi problemi legati all'abuso di BDZ e, data la difficoltà a raggiungere uno stato drug-free in questi soggetti, hanno proposto una "*agonist substitution*" sul modello di ciò che viene fatto con il metadone per la dipendenza da eroina.

Tuttavia in diversi casi di uso pesante di BDZ c'è la necessità di una disintossicazione, perché l'uso a lungo termine peggiora sensibilmente la memoria, riduce la reattività emotiva, aumenta la depressione e l'ansia, aumenta le cadute e gli incidenti domestici e stradali. Ultimo ma non meno importante: la maggior parte delle persone si sente meglio dopo essere uscita dalla dipendenza farmacologica.

FARMACOLOGIA DEL FLUMAZENIL

L'acido Gamma aminobutirrico (GABA) rappresenta il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. Il GABA effettua la sua azione attivando i canali ionici GABA A-C. L'attivazione dei recettori GABA-A agisce sul flusso di Cl⁻, generando un'azione inibitoria postsinaptica [34]. Le BDZ aumentano la scarica dei neuroni dopaminergici nell'area ventrale tegmentale (VTA) come le sostanze stupefacenti. Anche per questo motivo le BDZ sono da considerarsi a rischio di abuso e di dipendenza, il che rappresenta un limite preciso al loro uso cronico in soggetti affetti da disturbo di uso di sostanze.

Dipendenza e tolleranza dipendono principalmente dall'espressione specifica della componente alfa1 dei recettori GABA-A nei neuroni della VTA. Anche se la dipendenza e la tolleranza sono normalmente osservate dopo esposizione ripetuta, una singola iniezione di BDZ è già sufficiente a provocare adattamenti neuronali. La tolleranza, nel caso delle BDZ, ha alcune caratteristiche rispetto ad altri farmaci d'abuso. La tossicità molto bassa delle BDZ (diversa dagli oppiacei, stimolanti o alcool) e la capacità di indurre tolleranza, possono portare a un sovradosaggio a volte davvero impensabile.

Il flumazenil (FLU) è universalmente usato nel trattamento del sovradosaggio da BDZ, ma è di solito considerato solo come un antagonista, con alta affinità per i recettori BDZ. La ricerca sugli animali mostrando oltre al suo potere antagonista anche un'attività agonista, ha indicato il potenziale clinico del FLU nella detossificazione dalle BDZ. La somministrazione in bolo di FLU precipita i sintomi di astinenza in caso di dipendenza e tolleranza da BDZ. Tuttavia, se somministrato lentamente ed in modo prolungato, il FLU agendo da agonista, spiazzando dai recettori le BDZ e resettando i recettori stessi, ha migliorato la sindrome di astinenza nei primati. I sintomi da astinenza nei pazienti tolleranti alle BDZ, se trattati con FLU, sono generalmente lievi.

Quindi questi risultati sperimentali hanno dimostrato che il FLU agisce come agonista parziale delle BDZ, quando somministrato per infusione lenta.

Quando utilizzato nella disintossicazione da BDZ, il FLU ha mostrato le seguenti proprietà farmacologiche:

- attenuazione dei sintomi e segni di astinenza
- normalizzazione e up-regulation dei recettori delle BDZ
- ripristino della struttura allosterica del recettore GABA-A e inibizione del disaccoppiamento (*uncoupling*) recettoriale indotto dalle BDZ
- inversione della tolleranza
- riduzione del *craving*
- limitati tassi di ricaduta

Le variabili che possono influenzare l'efficacia del FLU sono: durata e dose di esposizione alle BDZ (più la tolleranza è alta, più il FLU è efficace), livello di ansia dei soggetti (quando l'ansia è alta, il FLU diventa ansiolitico, quando bassa, ansiogeno).

Per diversi anni il reparto di degenza di Medicina delle Dipendenze (Azienda Ospedaliera-Universitari di Verona, Italia), finora l'unica unità in Italia e uno dei rarissimi a livello internazionale, ha applicato il trattamento con FLU-SI (Slow Infusion) come proposto da Gerra (il primo ricercatore a trasferire il tecnica di FLU-SI da studi sperimentali alla pratica clinica), per HDUs di BDZ. Il trattamento permette di ridurre in poco tempo (7-10 giorni) molto alte dosi di benzodiazepine (400 mg. Diazepam-equivalenti, la dose media di abuso quotidiano della nostra serie) in un modo ben tollerato dai pazienti.

La rapidità con cui agisce FLU ha portato alcuni autori a considerare questo trattamento altamente efficace rispetto a qualsiasi altro trattamento di disassuefazione attualmente disponibile, con i requisiti per diventare un trattamento di routine dell'abuso delle BDZ (Lader, Hood et al.). Questi scenari interessanti sono stati inspiegabilmente trascurati dai centri che si occupano di tossicodipendenza. Al momento, a nostra conoscenza, le unità che impiegano FLU-SI in BDZ-dipendenti si possono contare sulle dita di una mano, in tutto il mondo.

La nostra vasta esperienza (dal 2003 abbiamo effettuato più di 500 disintossicazioni ospedaliere da alte dosi di BDZ), porta senza dubbio a considerazioni analoghe in termini di efficacia e rapidità. Ora descriveremo brevemente le caratteristiche dei nostri pazienti e di come il FLU è comunemente applicato dalla nostra unità in regime di ricovero.

La dose media giornaliera assunta dai nostri pazienti era di 14 volte superiore alla dose massima prescritta dal foglietto illustrativo. Il FLU-SI (alla dose di 1 mg/24h in un elastomero ad infusione sottocutanea per 7 gg) inizia il giorno 1 e termina il giorno che precede la dimissione, di solito il giorno 8. La valutazione giornaliera dei sintomi di astinenza di solito conferma un basso punteggio astinenziale, misurato con la scala di Mintzer. Le richieste di sospensione della

terapia infusione sono generalmente estremamente inusuali e solo per poche ore. Finora, solo 3 pazienti hanno scelto di abbandonare il trattamento. Il FLU può anche essere applicato con successo nel trattamento della dipendenza di alcool e BDZ in co- dipendenza.

Quando il FLU è applicato nel trattamento di disintossicazione da alcool e BDZ in co- dipendenza, i pazienti sono in primo luogo disintossicati dall'alcool, utilizzando dosi molto elevate di diazepam (100-300 milligrammi al giorno in infusione continua); al 7° giorno si procede alla disintossicazione da BZD, sospendendo il diazepam e somministrando il FLU come precedentemente descritto, per un totale di sette giorni. Con questo regime il craving per l'alcol e BZD è stato ben controllato e nessun o solo lievi sintomi di astinenza si sono verificati.

Purtroppo, abbiamo riscontrato un significativo rischio di crisi epilettiche nella nostra casistica.

Vorremmo sottolineare questo rischio, sottovalutato da altri autori. Il rischio di convulsioni rimane la preoccupazione principale relativa a questo trattamento, peraltro altamente efficace. Nella nostra esperienza, abbiamo osservato convulsioni in circa il 3% dei casi: 5 pazienti hanno sofferto di crisi tonico-cloniche (in 1 caso ripetute), mentre 5 pazienti hanno presentato crisi epilettiche generalizzate [Albiero et al.]. In 6 casi la BDZ oggetto d'abuso era il lormetazepam, in 2 era il lorazepam, in un altre 2 alprazolam e zolpidem. Quattro di questi pazienti erano co- dipendenti da altre sostanze: 2 erano forti bevitori, e 1 era un tossicodipendente da eroina e barbiturici. Solo 1 paziente aveva avuto episodi di convulsioni in anamnesi. L'introduzione, 6 anni fa, di una profilassi di routine con valproato di sodio (500 mg bid) ha risolto fino ad ora, il rischio di convulsioni tonico-cloniche.

Ulteriori studi sono necessari per prevenire questa grave complicanza, ma, al momento, si sconsiglia di praticare il FLU, secondo questa metodica, in regime ambulatoriale.

È ben noto che il trattamento per l'abuso di sostanze dovrebbe fornire un intervento multi-disciplinare integrato, essendo la tossicodipendenza una malattia cronica-ricidivante. Ogni intervento di disintossicazione, anche quando ritenuto necessario ed urgente,

dovrebbero prendere in considerazione la prevenzione delle recidive. L'unico studio che ha valutato i tassi di recidiva, ha riportato tassi di recidiva significativamente più bassi tra i pazienti trattati con FLU, se confrontati con il trattamento tradizionale di *decalage* [Gerra et al.].

CONCLUSIONE

La dipendenza da BDZ è un fenomeno diffuso. I dati sugli abusi sono ancora scarsi, nonostante il potenziale problema con alte dosi di BDZ fosse stato descritto da Hollister e il suo gruppo già nel 1961. La dipendenza e l'abuso di questi farmaci sono stati in gran parte ignorati. L'opinione comune che l'abuso di BDZ è associata con la dipendenza da altre droghe o con una grave malattia psichiatrica, non si riflette nella nostra esperienza, dove gli HDU molto spesso sono pazienti della popolazione generale. L'offerta terapeutica consistente nello scalo progressivo e lento del farmaco, come comunemente applicata in caso di dipendenza da dosi terapeutiche di BDZ, può essere insufficiente nel caso degli HDU, sia in co- dipendenza con altre sostanze o meno. Alcuni autori considerano l'obiettivo "*drug-free*", come irrealistico negli HDU. Secondo questi autori l'opzione terapeutica più efficace per gli HDU può essere una sostituzione con un agonista utilizzando una BDZ come il clonazepam.

Uno degli aspetti più critici della sostituzione agonista risiede nella fase di avviamento: a volte è piuttosto difficile mantenere un paziente astinente (soggetti che assumevano dosi molto elevate di BZD, per lo più a rapida insorgenza d'azione), proponendo una sostituzione con una BZD a lenta azione d'insorgenza. L'annullamento della tolleranza, ottenuta con pochi giorni di FLU, permette ai pazienti di sperimentare un benessere quasi completo con dosi molto basse di BDZ a lenta insorgenza d'azione, pur restando il vero obiettivo quello di ottenere una completa astinenza da BZD.

Punti chiave per studi futuri:

- Valutare più precisamente la dose e la durata dell'infusione di FLU, relative ai differenti tipi e dosi di BDZ abuso. La recentissima riu-scita, da parte nel nostro gruppo, nel dosare i livelli di FLU (novità assoluta per le infusioni lente), potrà indicare i livelli ottimali di FLU per età, BMI, sesso e grado di intossicazione.
- Valutare in modo più sistematico e multidimensionale i risultati del trattamento di FLU, sia nei mono che nei poliassuntori.
- Valutare i tassi di ricaduta tra i pazienti: in quelli con completa astinenza da BDZ ed in quelli che hanno ricevuto una terapia so-stitutiva agonista con BDZ, con basso rischio d'abuso.
- La sicurezza in regime ambulatoriale, e le strategie per prevenire le crisi epilettiche. Questo è forse il punto principale, per ridurre drasticamente i tempi ed i costi dei ricoveri. Il recente sviluppo dell'infusione sottocutanea (Hood et al, Lugoboni et al) spinge fortemente in tal senso.

Conflitto di interessi

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Lader M. (2011) Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*, 106:2086-2109.
2. Hollister, LE, Motzenbecher, FP, Degan, RO. (1961) Withdrawal reactions to chlordiazepoxide ("Librium"). *Psychopharmacologia*, 2:63-68.
3. O'Brien, C. (2005) Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*, 66:28-33.
4. Hood, SD, Norman, A, Hince, DA, Melichar, J, Hulse, GK. (2012) Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*, [Epub ahead of print]
5. Lugoboni F, Quaglio G. (2013) Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Apr 25. [Epub ahead of print]
6. Neutel, CI. (2005) The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry*, 17:189-197.
7. Fang, SY, Chen, CY, Chang, IS, Wu, EC, Chang, CM, Lin, KM. (2009) Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend*, 104:140-146.
8. Liebrez, M., Boesch, L., Stohler, R., Catfisch, C. (2010). Agonist substitution: a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction*, 105: 1877-1878.
9. Caputo F, & Bernardi, M. (2010) Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients. *Curr Pharm Des*, 16:2118-2125.
10. Gustavsen, I, Bramness, JG, Skurtveit, S, Engeland, A, Neutel, I, Morland, J. (2008) Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med*, 9:818-822.
11. Grzybowski, S. (2004) The black market in prescription drugs. *Med Crime Punishment*, 364:28-29.
12. Lugoboni, F, Faccini, M, Quaglio, G, Albiero, A, Pajusco, B. (2011) Intravenous flumazenil infusion to treat benzodiazepine dependence should be performed in the inpatient clinical setting for high risk of seizure. *J Psychopharmacol*, 25:48-49.
13. Albiero, A, Brigo, F, Faccini, M, Casari, R, Quaglio, G, Storti, M, Fiaschi, A, Bongiovanni, LG, Lugoboni, F. (2011) Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy Behav*, 23:168-70.
14. Hood, S, O'Neil, G, Hulse, G. (2009) The role of Flumazenil in the treat-

- ment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol*, 23, 401-409.
15. Lalive, AL, Rudolph, U, Luescher, C, Tan, KR. (2011) Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly*, 141, w13277.
 16. Quaglio, G, Faccini, M, Victorri Vigneau, C, Casari, R, Mathewson, S, Licata, M, Lugoboni, F. (2011) Megadose of bromazepam and zolpidem dependence: two case reports treated with flumazenil and valproate. *Subst Abuse*, 33:195-8.
 17. Lader, MH, Morton, SV. (1992) A pilot study of the effects of flumazenil on symptoms persisting after benzodiazepine withdrawal. *J Psychopharmacol*, 6:357-363.
 18. Klein, RL, Whiting, PJ, Harris, RA. (1994) Benzodiazepine treatment causes uncoupling of recombinant GABAA receptors expressed in stably transfected cells. *J Neurochem*, 63:2349-2352.
 19. Lugoboni, F, Faccini, M, Quaglio, G, Casari, R, Albiero, A, Pajusco, B. (2011) Agonist substitution for high-dose benzodiazepine-dependent patients: let us not forget the importance of flumazenil. *Addiction*, 106:853.
 20. Gerra, G, Marcato, A, Caccavari, R. (1993) Effectiveness of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal. *Curr Ther Res*, 54:580-587.
 21. Gerra, G, Zaimovich, A, Giusti, F, Moi, G, Brewer, C. (2002) Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol*, 7:385-395.

Medicina delle Dipendenze del Policlinico di Verona. Un'unità di degenza ampiamente dedicata alla dipendenza da benzodiazepine

Paolo Mezzelani, Marco Faccini, Rebecca Casari, Gianluca Quaglio, Patrizia Guadagnini, Elisa Vicentini, Fabio Lugoboni

INTRODUZIONE

La dipendenza da BZD è un fenomeno diffuso e sostanzialmente trascurato pur essendo la crisi d'astinenza potenzialmente grave e pericolosa. È noto che un uso moderato ma costante di ansiolitici e/o ipnotici coinvolga una parte significativa della popolazione, con un maggior coinvolgimento del sesso femminile e con la tendenza ad aumentare con l'età per ambo i sessi. Sono pochi i dati sulla popolazione italiana; un recente studio effettuato in Lombardia ha riscontrato un uso recente di BZD (last month prevalence) in più del 20% della popolazione generale in ambo i sessi tra i 54 ed i 64 anni (Mollica, 2008). Meno noti sono i dati sull'uso di forti dosi di BZD, oltre cioè i dosaggi massimi consentiti. Dati di letteratura riportano che tale fenomeno riguarda lo 1,6-2% della popolazione svizzera e tedesca, rispettivamente, dell'1,6% su un campione americano di *long-term users* di BZD, ma sale drammaticamente tra il 61 ed il 94%

Unità di degenza Medicina delle Dipendenze, AOUI, Policlinico GB Rossi dell'Università di Verona. www.medicinadipendenze.it

Il contenuto di questo articolo è disponibile anche come filmato didattico su You Tube: medicina delle dipendenze.

tra i dipendenti da oppioidi (Liebrenz, 2010). Questa marcatissima differenza d'abuso di BZD tra la popolazione con dipendenza attuale o pregressa di droghe e/o alcol e la popolazione generale ha indotto alcuni autori a rimarcare il fatto che l'abuso in assenza di altre dipendenze sia un fatto raro (Sattar e Bhatia, 2003; Soumerai, 2003). Se la possibile dipendenza è in genere sottostimata in tutti i campi della medicina, la potenzialità di indurre tolleranza e quindi abuso da parte di queste sostanze è un fenomeno quasi sconosciuto per la maggior parte dei medici. Una quota rilevante di questi farmaci sfugge inoltre alla prescrizione medica, trovando nella concessione senza regolare ricetta la propria fonte di approvvigionamento. Anche la ricerca pare ignorare tale fenomeno visto che al momento i dati sull'abuso di BZD, nella popolazione generale, sono scarsi (Cloos, 2010). Eppure è abbastanza evidente che il fenomeno abuso risente delle norme e limitazioni prescrittive di ogni paese, dalla facilità di ottenere un farmaco senza ricetta, dalla presenza di un mercato grigio; varia poi nel tempo con la possibilità di acquistare farmaci *on-line* e dei mezzi informatici con i quali è sempre più facile falsificare le prescrizioni mediche. Tale bisogno di documentazione resta purtroppo inappagato per la difficoltà oggettiva di differenziare, nei dati di consumo, gli *users* dagli *abusers*. Il sostanziale disinteresse delle industrie farmaceutiche per questo tipo di ricerche (vecchie molecole che vendono moltissimo) non stimola certo la ricerca in tal senso.

La sindrome d'astinenza dalle BZD è caratterizzata da una serie di segni e sintomi tipici, che cominciano a manifestarsi entro qualche ora o qualche giorno dalla sospensione del farmaco, in relazione all'emivita della BZD assunta. I sintomi sono dovuti principalmente all'ipertono adrenergico dovuto all'ipereccitabilità da neuro-privazione, soprattutto a livello del locus ceruleus.

La sudorazione aumenta, così come il battito cardiaco e il tremore, e si può osservare anche la comparsa di insonnia, nausea o vomito, allucinazioni visive, tattili e uditive. Molti altri possono essere i sintomi ed i segni astinenziali (disartria, ipervigilanza, confusione ecc.) e possono essere adeguatamente misurati da alcune scale di valutazio-

ne come la Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire e la Physician Withdrawal Check-list. Il sintomo più temibile sono le crisi convulsive generalizzate, potenzialmente letali.

I tradizionali programmi di *decalage*, normalmente raccomandati in intervalli temporali tra le 4 e le 18 settimane perché tempi più lunghi, pur se associati a sintomi astinenziali più leggeri, sono correlati ad un netto aumento di *drop-out* dal trattamento di disintossicazione (Cloos, 2010), perdono generalmente di efficacia passando dal trattamento da uso cronico di dosi terapeutiche alle dosi sovrat terapeutiche di BZD che, per il meccanismo di tolleranza e la relativa mancanza di effetti collaterali di questi farmaci, possono arrivare a livelli francamente impressionanti (Quaglio, 2005; Lugoboni, 2011).

Alcuni autori, del tutto recentemente, hanno riconosciuto e messo in maggior risalto il penoso e grave problema che l'abuso di BZD comporta ma si sono mostrati scettici sulla possibilità di raggiungere uno stato drug-free in questi soggetti, soprattutto in quanti hanno o hanno avuto dipendenza da altre sostanze, proponendo un'*agonist-substitution* sul modello di quanto viene fatto col metadone per la dipendenza da eroina (Liebrenz, 2010).

TRATTARE LA DIPENDENZA DA ALTE DOSI DI BZD

Da alcuni anni l'Unità di Degenza di Medicina delle Dipendenze (MDD), attualmente unica struttura in Italia ed una delle poche a livello internazionale, applica il trattamento con flumazenil (FLU) in infusione lenta come proposto da Gerra (il primo a percepire la valenza clinica degli studi sperimentali e ad applicarli a livello di trattamento clinico routinario), nei casi di abuso cronico di alte dosi di BZD. Il trattamento permette di sospendere completamente in tempi rapidi (7-10 gg) dosi molto alte di BZD (400 mg. diazepam-equivalenti, la dose mediana giornaliera d'abuso della nostra casistica) in modo ben tollerato e con scarsi effetti collaterali (Quaglio, 2005; Hood, 2009; Lugoboni, 2011). Il FLU, normalmente usato come antagonista

nell'intossicazione acuta da BZD dove viene somministrato in bolo causando solitamente una pronta ripresa di coscienza, agisce come agonista parziale se viene somministrato in infusione lenta e determina un *reset* dei recettori per le BZD che risultano, alla fine del trattamento, praticamente normalizzati (Gerra, 1993). Dagli esperimenti sull'animale prima e dagli studi sperimentali sugli umani poi, il FLU ha mostrato di ridurre i sintomi ed i segni astinenziali solo nei casi dove si era indotta tolleranza alle BZD, inducendo invece disturbi ansiosi ed attacchi di panico in volontari sani dopo pre-trattamento con lorazepam per alcuni giorni (Lader e Morton, 1992).

La rapidità con cui il FLU in infusione lenta riesce a risensibilizzare i recettori delle BZD e la scarsità di effetti astinenziali hanno spinto alcuni AA a candidare tale trattamento a divenire di routine nella disintossicazione da abuso di BZD, proponendolo anche come trattamento in regime di Day-hospital (Gerra, 2002; Hood, 2009).

La nostra esperienza, più ampia numericamente (dal 2003 sono state eseguite più di 500 disintossicazioni ospedaliere da alte dosi di BZD) e come tempo di applicazione rispetto ai due gruppi più sopra citati, ci porta senz'altro ad analoghe considerazioni in termini di efficacia e rapidità ma ci spinge anche a sconsigliare di intraprendere tale trattamento in regime ambulatoriale per il non trascurabile rischio di convulsioni. Durante gli ultimi 10 anni abbiamo trattato con FLU circa 500 abusatori cronici di alte dosi di BZD, rispondenti ai criteri di dipendenza del DSM IV. La dose mediana giornaliera abusata era 40 volte maggiore della dose massima consentita dal foglietto illustrativo. Conformemente a Gerra ed Hood, i pazienti sospendono immediatamente all'ingresso la BZD abusata (lormetazepam nel 54% e lorazepam nel 21% dei casi) ricevendo 4-6 mg. di clonazepam che rapidamente scalano in 3-4 giorni fino a completa sospensione a meno che non si decida per un'*agonist-substitution* finale con 2 mg di clonazepam (Liebrenz, 2010). Il FLU (alla dose di 0,5-2 mg/12h in 500 ml di soluzione fisiologica) inizia al giorno 1 e viene sospeso alla dimissione, generalmente in ottava, decima giornata. La misurazione giornaliera dei sintomi astinenziali ha confermato solitamente un

basso punteggio astinenziale con infrequenti richieste di sospendere la terapia infusiva e solo per poche ore. Un solo paziente si è auto dimesso fino al momento attuale (Lugoboni, 2011).

Purtroppo abbiamo riscontrato un non trascurabile rischio di crisi epilettiche nella nostra casistica. Abbiamo infatti osservato l'insorgenza di crisi epilettiche generalizzate insorte durante il trattamento in 10 pazienti, pari al 3,4% di tutti i casi trattati. In 6 casi la BZD d'origine era il lormetazepam, in 2 era il lorazepam, in altri 2 infine era l'alprazolam e lo zolpidem. Quattro di questi pazienti erano co-assuntori di altre sostanze: 2 erano forti bevitori, 1 era eroinomane ed uno abusava contemporaneamente di barbiturici. L'introduzione, 4 anni fa, di una terapia profilattica con valproato di sodio di *routine*, alla dose di 1 g/die ha permesso di annullare, fino ad oggi, il rischio di convulsioni tonico-cloniche (Lugoboni, 2011; Albiero, 2012). Tale esperienza ci impone al momento attuale di scoraggiare ad effettuare questo trattamento in regime ambulatoriale.

Il trattamento con FLU si applica efficacemente anche ai soggetti poliabusatori, con disturbo *border-line* di personalità o con doppia diagnosi (Hood, 2009); in questi casi vengono privilegiati dal nostro gruppo i casi con programmi validi di post-ricovero. Il trattamento prevede una preparazione preventiva con dosi adeguate di valproato circa 2 settimane prima del ricovero, per prevenire il rischio convulsivo. La metodica si applica efficacemente anche a pazienti in trattamento metadonico di mantenimento, situazione in cui spesso si associa una dipendenza da BZD.

Anche per dosi particolarmente alte di BZD raramente vengono superati i 12 gg di degenza.

È cosa inoltre ormai nota ed assodata che il trattamento della dipendenza da sostanze, sia illecite che legali, debba prevedere un intervento integrato pluri-professionale ed abbia nell'ambito territoriale la sua sede naturale essendo, per definizione, la dipendenza da sostanze una patologia cronica-recidivante. Qualsiasi intervento di detossificazione, ove ritenuto indispensabile ed improrogabile, deve necessariamente, diversamente da quasi ogni altro intervento medi-

cale con i caratteri d'urgenza, tenere presente la prevenzione della ricaduta; soprassedere a tale visione significa molto spesso condannare il paziente ad una dolorosa ricaduta, sfiduciando lui ed il suo ambito familiare e, cosa non trascurabile in tempi di risorse sempre più limitate, non tenere conto di costi e benefici.

Come per il trattamento di altre dipendenze la domanda che sorge spontanea riguarda la tenuta nel tempo della astinenza dalla sostanza d'abuso o, come viene proposto a volte nell'abuso dalle BZD, della tenuta nel tempo della terapia sostitutiva.

Nel nostro caso la valutazione degli *outcome* presenta alcuni punti di complessità per l'alto numero di pazienti detossificati e la provenienza dei pazienti da fuori regione in un caso su due. Un altro fattore di complessità riguarda l'aumento della quota di poliabusatori che richiedono un ricovero per abuso di BZD e di abusatori francamente psichiatrici inviati dai Centri di Salute Mentale.

Abbiamo tentato di valutare in un campione rappresentativo, tramite intervista diretta, la tenuta nel tempo della detossificazione dalle BZD effettuata con FLU. In 34 pazienti valutati dopo 6 mesi dal ricovero la percentuale di soggetti dichiaratisi totalmente astinenti (il criterio era "astinenza dalle BZD nell'ultima settimana") era del 52,9% (18 su 34); il 26,5% (9 su 34) dichiarava di mantenere le dosi raccomandate alla dimissione della BZD sostitutiva, solitamente il clonazepam o il clobazam, mentre nel 20% dei casi (7 su 34) veniva comunicata la ripresa dell'abuso farmacologico. Va segnalato che circa la metà dei 34 soggetti (16 su 34) erano dipendenti da altre sostanze e solo 18 erano monodipendenti dalle BZD.

Sarà importante, in futuro, valutare con maggior sistematicità gli *outcome* di tale promettente metodica, soprattutto suddividendo i pazienti in mono e poliabusatori e, dato altrettanto importante, in pazienti dove si è ottenuta un'astinenza completa dalle BZD e quanti invece hanno ricevuto una terapia con BZD a basso potenziale d'abuso.

BREVE STORIA DELL'UNITÀ

L'Unità Operativa di Medicina delle Dipendenze è stata fondata nel 2000 dal prof. Paolo Mezzelani ed attualmente diretta dal dr. Fabio Lugoboni. Inserita nel Policlinico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona è pienamente operativa dal gennaio 2002 ed è l'unica in Italia ad avere posti letto (4 posti letto in camere singole) interamente dedicati alla cura di qualsiasi tipo di dipendenza sia lecita che illecita. In tutti i casi, alla detossificazione segue un periodo di riabilitazione, che va dalla psicoterapia individuale o di gruppo, ad un periodo di comunità residenziale ad altre forme di supporto anche farmacologico. Operativamente è composta da 3 medici strutturati, 2 medici contrattisti, 1 amministrativo ed un numero variabile di psicologi tirocinanti.

I pazienti provengono nel 49% da fuori Veneto, il coefficiente d'attrazione più alto dell'Azienda Ospedaliera. I tempi d'attesa per il ricovero sono mediamente di 15-25 giorni dopo la visita di valutazione (con impegnativa del curante).

CONCLUSIONI

La dipendenza da BZD è un fenomeno diffuso a livello mondiale, con prevalenze diverse nei diversi paesi ma documentate come elevate in tutti i paesi economicamente sviluppati. I dati sull'abuso sono invece molto più scarsi e frammentari. È opinione comune che l'abuso di BZD si associ fortemente alla dipendenza da altre sostanze ma, nella nostra esperienza, riguarda una parte non trascurabile della popolazione degli assuntori cronici di BZD. L'offerta terapeutica consistente in un calo lento e graduale del farmaco, ben nota ed applicata nel caso dei dipendenti da dosi terapeutiche di BZD, può essere del tutto inadeguata se applicata agli abusatori, anche in assenza di un contemporaneo abuso di altre sostanze. La proposta di alcuni AA di superare il concetto di avere come meta lo stato "drug free" in

quanto non realistico negli abusatori di BZD in favore di una sostituzione con BZD a lunga emivita ed a bassa potenzialità di abuso, si scontra con la effettiva praticabilità; è infatti molto difficile sostituire alte dosi di BZD a rapido picco d'azione con dosi equivalenti di BZD a bassa potenzialità d'abuso, sia per la presenza di *craving* che per la difficoltà di ottenere un adeguato follow-up per un tempo adeguato. Il trattamento con FLU permette di raggiungere lo stato *drug-free* rapidamente e con bassi *score* astinenziali, evidenziando una buona tenuta nel tempo; permette altresì di arrivare ancor più rapidamente ad una *agonist-substitution* con BZD a lenta insorgenza d'azione.

La necessità di una detossificazione da sostanze è un'evenienza a volte necessaria nel complesso iter di affrancamento dalla dipendenza. Un ricovero in ambiente specialistico rassicura il paziente, generalmente molto intorpidito nell'affrontare la disintossicazione, permette di risolvere situazioni di poliabuso di complessità improponibile generalmente a reparti di medicina generale. Le probabilità di successo nel lungo termine sono sensibilmente maggiori se l'intervento viene concordato con i terapeuti o le strutture che hanno in carico il paziente. La selezione pre-ricovero è un fattore centrale; il programma successivo alla detossificazione è un secondo punto decisivo, va definito a priori nei dettagli, tenendo presente che ogni detossificazione comporta rischi, non solo legati alla procedura in sé, quanto alla possibilità di ricaduta. Risulta francamente incomprensibile il disinteresse del mondo accademico e clinico nei confronti di una metodica come il FLU in infusione lenta, in assenza di valide alternative nei confronti di un fenomeno di proporzioni veramente notevoli. Ci auguriamo quindi che altre strutture accolgano tali stimoli e portino nuovi contributi.

Conflitti di Interesse

Gli autori dichiarano la completa assenza di conflitti di interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Lader M. (2011). Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*;106:2086-2109.
2. Ashton, H. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*;18: 19-28.
3. Brands, B., Blake, J., Marsh, D.C., Sproule, B., Jeyapalan, R., Li, S. (2008). The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis*;27:37-48.
4. Chouinard, G. (2004). Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*; 65: 7-12.
5. Cloos, J.M. (2010). Benzodiazepines and addiction: long-term use and withdrawal. www.PsychiatricTimes.com August 2010.
6. Fang, S.Y., Chen, C.Y., Chang, I.S., Wu, E.C., Chang, C.M., Lin, K.M. (2009). Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend*; 104:140-6.
7. Gerra, G., Zaimovich, A., Giusti, F., Moi, G., Brewer, C. (2002). Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol*;7: 385-95.
8. Gorgels, W.J., Voshaar, R.C., Mol, A.J., van de Lisdonk, E.H., van Balkom, A.J., van den Hoogen, H.J. (2005). Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 78: 49-56.
9. Hood, S., O'Neil, G., Hulse, G. (2009). The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol*;23: 401-9.
10. Lader, M.H., Morton, S.V. (1992). A pilot study of the effects of flumazenil on symptoms persisting after benzodiazepine withdrawal. *J Psychopharmacol*;6:357-63.
11. Lagnaoui, R., Depont, F., Fourrier, A., Abouelfath, A., Begaud, B., Verdoux, H. (2004). Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*;60:523-529.
12. Liebreuz, M., Boesch, L., Stohler, R., Catfisch, C. (2010). Agonist substitution: a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction*; [Epub ahead of print].
13. Lugoboni, F., Faccini, M., Quaglio, G. L., Albiero, A., Casari, R., Pajusko, B. (2011) *Addiction*.

14. Lugoboni, F. Faccini, M., Quaglio, G. L., Albiero, A., Casari, R., Pajusco, B. (2011) *J Psychopharmacol*.
15. Neutel, C.I. (2005). The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 17: 189-197.
16. O'brien, C. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*;66: 28-33.
17. Petitjean, S., Ladewig, D., Meier, C.R., Amrein, R., Wiesbeck, G.A. (2007). Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol*; 22: 292-298.
18. Postemak, M.A., Mueller, T.I. (2001). Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with history of substance abuse or dependence. *Am J Addict*;10:48-68.
19. Albiero A, Brigo F, Faccini M, Casari R, Quaglio G, Storti M, Fiaschi A, Bongiovanni LG, Lugoboni F. (2012) Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy Behav.* 23:168-70.
20. Quaglio, G.L., Lugoboni, F., Fornasiero, A., Lechi, A., Gerra, G., Mezzelani, P. (2005). Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol*;20:285-7.
21. Rickels, K., Garcia-Espana, F., Mandos, L.A., Case, G.W. (2008) Physician Withdrawal check-list (PWC 20). *J Clin Psychopharmacol*;28:447-451.
22. Sattar, S.P., Bhattia, S.C. (2003). Benzodiazepine for substance abusers; yes or no? *Current Psychiatry*;2:943-55.
23. Soumerai, S.B., Simoni-Wastila, L., Singer, C., Mah, C., Gao, X., Salzman, C. (2003). Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv*;54:1006-11.
24. Tyrer, P., Murphy, S., Riley, P. (1990) The benzodiazepines Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord*;19:53-61.

Storie di ordinaria follia. Due casi tipici di megadosi di benzodiazepine

G.L. Quaglio, M. Faccini, R. Casari, R. Leone*, F. Lugoboni

INTRODUZIONE

Attualmente le benzodiazepine (BZD) sono tra gli psicofarmaci più prescritti al mondo, con una tendenza all'aumento del consumo ininterrotta, dagli anni '60 ad oggi (Lader 2011). I fenomeni di abuso e dipendenza da BZD sono comuni e descritti (Lagnaoui 2004; Gorgels 2005; Neutel 2005; Petitjean 2007; Fang 2009).

In uno studio cross-sezionale si stima che circa il 6,6% della popolazione adulta svizzera utilizzi BZD in dosi superiori alla dose giornaliera massima raccomandata di almeno 2 volte e che l'1,6% assuma BZD in dosi molto elevate, superiori a più del doppio della dose massima giornaliera raccomandata (Petitien 2007). Dati da altri paesi europei hanno indicato che circa il 3,5% degli assuntori correnti di BZD tendono ad assumere una dose superiore al range terapeutico raccomandato (Ohayon 2002).

Lo zolpidem (ZPM) è un farmaco ipnotico con una struttura chimica imidazopiridina, distinto dalle BZD. Come le BZD, ZPM rafforza l'attività del neurotrasmettitore inibitorio acido γ -amminobutirrico (GA-

Unità di Degenza Medicina delle Dipendenze, AOUI Verona, Policlinico GB Rossi.

* Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona, Verona.

BA) legandosi ai recettori BZD ω , che sono siti modulatori del complesso recettore GABA_A (Pritchett et al., 1989). ZPM sarebbe in grado di produrre sedazione senza interferire con le proprietà BZD legati altri sottotipi recettoriali (Mitler, 2000). Tuttavia, negli ultimi anni, nuove evidenze hanno indicato che gli effetti dello ZPM sono simili a quelli delle BZD (Hajak 2003; Liappas et al, 2003; Victori - Vigneau 2007).

Il bromazepam (BZM) è una piridinilbenzodiazepina commercializzata dal 1970, utilizzata principalmente come ansiolitico, con una dose massima giornaliera di 6 mg. Il trattamento non deve essere più di 4 settimane (Lexotan Informazioni sul prodotto).

Il flumazenil (FLU) è di solito considerato un antagonista BZD. Tuttavia, negli assuntori cronici di BZD, agisce come un agonista parziale (Gerra et al, 2002; Hood 2009). La dipendenza da BZD è di solito trattata con una graduale riduzione del farmaco, che può richiedere diversi mesi. In alternativa, la sospensione brusca del farmaco e la rapida disintossicazione utilizzando flumazenil sono state proposte da alcuni AA (Saxon et al, 1997; Gerra et al, 2002; Quaglio 2005; Lugoboni 2011).

Descriviamo due casi di dipendenza da megadosi di ZPM e BZM che sono stati disintossicati con infusione endovenosa lenta e prolungata di FLU.

CASO 1

Al momento del ricovero, S. era una donna di 33 anni, (indice di massa corporea 19), disoccupata, che viveva con il padre. S. era stata diagnosticata precedentemente come affetta da disturbo narcisistico di personalità, sindrome depressiva e anoressia ed aveva ricevuto trattamenti psichiatrici e psicologici per molti anni. Inoltre era stata etilista per qualche tempo anche se, al momento del ricovero, era in uno stato di remissione da cinque anni dopo un trattamento di diversi mesi con disulfiram. Era fumatrice e non aveva storia di uso di droghe illecite.

Nel giugno 2009, dopo la morte di sua madre, la paziente pre-

sentava un peggioramento delle sue condizioni psichiatriche, soprattutto in chiave depressiva. Aveva iniziato a prendere BZD in un modo incongruo: tra queste il BZM. Inizialmente il BZM veniva assunto alla dose di 1 mg al momento di andare a dormire, ma rapidamente ne aveva aumentato il dosaggio e da otto mesi stava usando 8 flaconi giornalieri (1 flacone = 50 mg) per un totale di 400 mg al giorno in quattro dosi al giorno (2 + 2 + 2 + 2 flaconi). S. riferiva un forte *craving* per il sapore delle gocce. Oltre al BZM, prendeva 4 mg di alprazolam e 0,5 mg di triazolam, in compresse. La paziente riportava una serie di tentativi spontanei di smettere, con sintomi di astinenza dopo 48-96 ore, caratterizzati da tremore, sudorazione profusa, nausea, irritabilità, rabbia e agitazione psicomotoria, tutti di elevata intensità.

Il costo del farmaco era di 7,5 euro a flacone, che rappresentavano un costo di 1800 euro al mese e determinavano notevoli problemi finanziari per la famiglia. Era in grado di accedere al farmaco in modi diversi, a volte da una prescrizione del medico, ma principalmente da farmacisti compiacenti.

Al momento del ricovero nella nostra unità, S. era in terapia con quetiapina 200 mg al giorno e citalopram 20 mg al giorno, che prendeva da lungo tempo, senza apprezzabile beneficio, e 1000 mg al giorno di valproato di sodio come anticonvulsivante, iniziato due settimane prima del ricovero dopo la visita di pre-ricovero presso la nostra Unità. L'esame obiettivo, le analisi del sangue (AST, ALT, test di funzionalità epatica, creatinina, emocromo) ed ECG erano normali. Una cromatografia liquida-spettrometria di massa di screening al giorno dell'ingresso, rivelava un livello di BZM nel siero di 7450 ng/ml, nelle urine il livello di BZM era di 1965 ng/ml.

S. veniva ricoverata di venerdì. Durante i primi 3 giorni di ospedalizzazione, è stato difficile iniziare il trattamento con flumazenil causa della gravità dei gravi sindromi di astinenza e per il rifiuto della paziente alla sospensione del BZM. La difficoltà era acuita dalla coincidenza con il week-end e la presenza di un medico di guardia divisionale, quindi il trattamento in questi primi giorni si era basato su alte dosi di diazepam (150 mg per via endovenosa al giorno) e

clorpromazina (50 mg al giorno per due giorni). Questo approccio ha evitato il rischio di auto-dimissione.

Dal quarto giorno era possibile iniziare il trattamento con FLU alla dose di 0,5 mg al giorno, successivamente aumentata a 1 mg al giorno in un'infusione semi-continua in soluzione salina per 9 giorni. Durante l'infusione di FLU gli score astinenziali sono stati minimi e S. ha riportato una buona qualità del sonno. La pz. è stata dimessa dall'unità con la seguente terapia: valproato 1000 mg al giorno, quetiapina 100 mg e citalopram 20 mg al giorno. Dopo sei mesi continuava ad essere astenente dal BMZ ed a rimanere in buone condizioni di salute senza alcuna BZD.

La concentrazione BZM nel siero alla dimissione al giorno 14 era di 12,2 ng/ml, 4,6 ng/ml.

CASO 2

Al momento del ricovero, B. era una donna sposata di 39 anni, (indice di massa corporea 24), casalinga, figlia di uno psichiatra. Aveva sofferto di depressione e di un grave disturbo ossessivo-compulsivo, per cui era seguita da uno psichiatra per molti anni. A 24 anni aveva cominciato a prendere ZPM per l'ansia ("Ho scelto questo farmaco, perché anche mia madre lo usava"). Ne aveva aumentato le dosi rapidamente. Tuttavia quando aveva 34 anni era stata in grado, senza significativi sintomi di astinenza, di ridurre gradualmente ed arrestare l'uso di ZPM durante la gravidanza e per altri diversi mesi durante l'allattamento. A quel tempo assumeva 400 mg al giorno (40 compresse). Dopo la gravidanza, aveva ripreso l'uso del farmaco, aumentandone il dosaggio a 1800 mg al giorno (180 compresse), utilizzando il farmaco con una ritualità ossessiva. Lo ZPM veniva usato da B. prevalentemente per ridurre il suo livello di ansia, piuttosto che indurre euforia. Non aveva mai precedentemente riportato un rapporto problematico con l'alcol, tuttavia negli ultimi due anni aveva cominciato a bere circa un litro di birra al giorno (senza la percezione

che questo fosse problematico), per aumentare l'effetto dello ZPM.

Il suo farmacista era accomodante nel dare ZPM senza prescrizione: in aggiunta aveva diversi medici nel suo entourage familiare, che permettevano la fornitura di ZPM in un modo relativamente facile. Spendeva circa 100 euro al giorno per il farmaco.

Al momento del ricovero nella nostra unità, oltre a 1800 mg/die di ZPM, era in terapia con fluoxetina 20 mg/die, quetiapina 25 mg/die e valproato 1000 mg al giorno come anticonvulsivante, iniziato due settimane prima del ricovero dopo la selezione pre-ricovero. B. è rimasta ricoverata in ospedale 11 giorni e trattata come paziente esterno per altri 3 giorni. Il trattamento di disintossicazione consisteva in FLU alla dose di 0,5 mg in infusione continua il primo giorno, successivamente aumentata a 1 mg al giorno. È stato utilizzato clonazepam per 4 giorni a dosi scalari (6, 4, 2, 1 mg al giorno), per poi essere sospeso. Durante la disintossicazione sono stati riportati alcuni sintomi di astinenza: principalmente B. lamentava difficoltà a dormire per alcuni giorni. La cromatografia liquida-spettrometria di massa di screening al giorno 1, rivelava un livello di ZPM nel siero di 1540 ng/ml; la concentrazione di ZPM al giorno 4 e alla dimissione (giorno 11) era rispettivamente di 1170 e 521 ng/ml. La cromatografia liquida-spettrometria di massa di screening nelle urine all'ingresso ZPM mostrava un livello di 191 ng/ml, che alla dimissione era di 8,17 ng/ml.

DISCUSSIONE

Relativamente pochi casi riportati sono descritti nella letteratura riguardante l'uso cronico di megadosi di BZD. Prabhat (2003) ha descritto un paziente con una elevata dipendenza dalla dose di lorazepam (300 mg al giorno) preso per più di 1 anno. In un gruppo di 76 pazienti ambulatoriali con dipendenza da BZD (Vorma et al 2002) 35 di loro (46%) hanno riportato un uso medio di BZD > 40 mg al giorno di diazepam equivalente, con picco di 180 mg/die. Tuttavia è probabile che ne esistano molti altri. Ad esempio, recentemente

Hood et al (2009) ha descritto una serie di pazienti trattati per disintossicazione da BZD in ospedale: prima del trattamento un paziente aveva assunto 1000 mg di diazepam al giorno ed un altro 1500 mg al giorno di oxaxepam.

Nei nostri due casi la concentrazione nel sangue (**7450 ng/ml** di BZM e **1.540 ng/ml** di ZPM, rispettivamente del caso 1 e 2,) può essere considerata come potenzialmente letale. I nostri pazienti usavano megadosi di BZM e ZPM senza apparenti problemi medici. I pazienti sono stati in grado di tollerare dosi così elevate di BZD senza compromissioni evidenti nelle funzioni psicomotorie, la parola, l'orientamento, e la coscienza. Questo semplicemente per induzione progressiva della tolleranza farmacologica. Per il BZM in letteratura ci sono alcuni casi di intossicazione acuta: Lakhel et al (2010) ha descritto un caso di overdose con un livello di concentrazione nel sangue di BZM di 2000 ng/ml; Rudolf (1998) ha descritto un caso di overdose da BZM di 6000 ng/ml; Tas et al. (1986) hanno descritto un'overdose di BZM con un picco di concentrazione di 5800 ng/ml. La concentrazione più alta BZM riportata in intossicazione acuta è 7.700 ng/ml: il paziente aveva preso 420 mg di BZM e dei campioni biologici sono stati prelevati circa 12 ore dopo l'ingestione del farmaco (Michaud 2001). Concentrazioni sieriche tra 1000-2000 ng/ml sono considerate letali (lista TIAFT).

Per quanto a nostra conoscenza, il BZM formulato come gocce è disponibile solo in pochi paesi: Argentina, Colombia, Ecuador, Messico e Italia. Nel corso degli ultimi anni di trattamento di disintossicazione dalle BZD ad alte dosi con FLU in infusione il BZM rappresenta il 5% di tutti i nostri casi.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio ultraelevato di ZPM: Huang et al (2007) hanno descritto il caso di un paziente che ha utilizzato 2000 mg/die per circa 3 mesi; un caso di impiego di 1600 mg al giorno è descritto da Quaglio et al (2005). Victorri - Vigneau et al. (2007) hanno rivisto 53 case report di ZPM dipendenza: di essi 15 utilizzavano una dose di ZPM tra 300 e 500 mg al giorno e 8 pazienti tra 600 e 1120 mg/die.

Concentrazioni di ZPM superiori a 500 ng/ml sono considerate

come potenzialmente tossiche, concentrazioni tra 2000-4000 ng/ml possono portare a coma o essere letali (lista TIAFT).

Anche per ZPM, i livelli di concentrazione nel sangue del farmaco in consumatori cronici non sono disponibili in letteratura. Nel caso sopra citato da Lakhal et al (2010), il livello di ZPM dopo l'assunzione di 140 mg di farmaco era di 900 ng/ml. ZPM ha emivita notevolmente breve, vicina a 2,5 ore ed è metabolizzato a metaboliti inattivi.

ZPM è stato ipotizzato avere un basso potenziale di abuso, tuttavia, ci sono un numero crescente di casi clinici di documentato abuso del farmaco. Almeno 60 casi di pazienti ZPM-dipendenti sono descritti in letteratura (Hajak et al, 2003; Liappas et al, 2003; Victor - Vigneau et al, 2007). ZPM dovrebbe quindi essere prescritto con la stessa cautela delle BZD.

Il FLU è utilizzato comunemente nel trattamento dell'intossicazione acuta da BZD e di solito è considerato un antagonista delle BZD. Tuttavia nei consumatori cronici di BZD il farmaco agisce come un parziale agonista (Gerra et al., 2002). Un'assunzione cronica di elevate dosi di BZD provoca alterazioni allosteriche del recettore delle BZD (Klein et al., 1994). Flumazenil agisce rimuovendo le BZD dal recettore, e probabilmente induce up-regolazione del recettore per il sito delle BZD (resettando disaccoppiamento) il rapporto tra i siti GABA (BZD Primus et al., 1996). Questo potrebbe spiegare la sua capacità di attenuare i sintomi di astinenza dopo l'esposizione cronica alle BZD perché esercita una debole azione agonista sul recettore via via normalizzato.

Un commento finale deve essere fatto per l'acquisizione del BZD. Quando i pazienti usano un dosaggio di BZD che supera la dose terapeutica, strategie differenti possono essere impiegate per l'approvvigionamento del farmaco: 1) persuadere i loro medici per aumentare le prescrizioni; 2) visitare diversi medici; 3) ottenere la BZD nel mercato nero e via internet; 4) acquistare il farmaco senza prescrizione, con l'aiuto di farmacisti compiacenti (Asthon, 2005). Quest'ultimo è il metodo più frequentemente riportati dai nostri pazienti, il che suggerisce la necessità di una maggiore consapevolezza del fenomeno.

BIBLIOGRAFIA

1. Lader M. (2011). Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*; 106:2086-2109.
2. Apelt S, Emrich HM (1990) Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatr*, 147; 950-951.
3. Ashton, H (2005) The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 18: 249-255.
4. Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu EC, Chang CM, Lin KM (2009) Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend* 104:140-146.
5. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C (2002) Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol* 7: 385-395.
6. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, et al. (2005) Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 78: 49-56.
7. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W (2003) Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics ZPM and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 98: 1371-1378.
8. Hood S, O'Neil G, Hulse G (2009) The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol* 23: 401-409.
9. Huang MC, Lin HY, Chen CH (2007) Dependence on Zolpidem. *Psychiatry Clin Neurosci* 61: 207-208.
10. Klein RL, Whiting PJ, Harris RA (1994) Benzodiazepine treatment causes uncoupling of recombinant GABA_A receptors expressed in stably transfected cells. *J Neurochem* 63:2349-2352.
11. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, et al. (2004) Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*; 60: 523-529.
12. Lakhal K, Pallancher S, Mathieu-Daude JC, Harry P, Capdevila X (2010) Protracted deep coma after BZM poisoning. *Int J Clin Pharmacol Ther* 48: 79-83.
13. Lexotan Product Information (2009) Available at <http://www.pbs.gov.au/pi/roplexot10207.pdf> (last access: 20 February 2011).

14. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Liappas AI, Nikolaou ChK, et al. (2003) ZPM dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *J Psychopharmacol* 17:131-135.
15. Lugoboni F, Faccini M, Quaglio GL, Albiero A, Pajusco B (2011) Intravenous flumazenil infusion to treat benzodiazepine dependence should be performed in the inpatient clinical setting for high risk of seizure. *J Psychopharmacol*. Epub ahead of print.
16. Mandrioli, R. Mercolini, L. Raggi, MA (2008) Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr. Drug Metab* 9; 827-844.
17. Mandrioli, R. Mercolini, L. Raggi, M.A. (2010) Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Curr. Drug Metab* 11; 815-829.
18. Madrak LN, Rosenberg M (2001) ZPM abuse. *Am J Psychiatry* 158:1330-1331.
19. McElroy SL, Keck PE Jr, Lawrence JM. (1991) Treatment of panic disorder and benzodiazepine withdrawal with valproate. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 3: 232-233.
20. Michaud K, Romain N, Giroud C, Brandt C, Mangin P (2001) Hypothermia and undressing associated with non-fatal BZM intoxication. *Forensic Science Int*; 124: 112-114.
21. Mitler MM (2000) Nonselective and selective benzodiazepine receptor agonists-where are we today? *Sleep* 23 (Suppl. 1):S39-S47.
22. Mowla A., Firoozabadi A., Haghghi A.B., Sahraian A. (2007) Megadose clonazepam dependence. *J Clin Psychopharmacol* 27: 542-543.
23. Neutel CI (2005) The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 17: 189-197.
24. Ohayon MM, Lader MH. (2002) Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry*; 63:817-825.
25. Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA (2007) Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol*; 22: 292-298.
26. Prabhat K, Murthy C, Murthy P. (2003) Mega Dose Lorazepam Dependence. *Addiction* 98: 1633.
27. Primus RJ, Yu J, Xu J, Hartnett C, MeB.appan M, Kostas C, et al. (1996) Allosteric uncoupling after chronic benzodiazepine exposure of recombinant gamma-aminobutyric acid(A) receptors expressed in Sf9 cells: ligand efficacy and subtype selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 276: 882-890.

28. Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, et al. (1989) Importance of novel GABAA receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature* 338:582-585.
29. Quaglio GL, Lugoboni F, Fornasiero A, Lechi A, Gerra G, Mezzelani P (2005) Dependence on ZPM: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 285-287.
30. Rudolf J, Kaferstein H, Neveling M, Stenzel C (1998) Protracted course of BZM poisoning in advanced age. *Dtsch Med Wochenschr* 27: 832-834.
31. Saxon L, Hjemdahl P, Hiltunen AJ, Borg S (1997) Effects of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a double-blind pilot study. *Psychopharmacology* 131: 153-160.
32. Tas AC, van der Greef J, ten Noever de Brauw MC, Plomp TA, Maes RA, Hohn M, Rapp U (1986) LC/MS determination of BZM, clopenthixol, and reserpine in serum of a non fatal case of intoxication. *J Anal Toxicol* 2: 46-48.
33. TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. Last update April 2005
34. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P (2007) Evidence of ZPM abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 64: 198-209.
35. Vorma H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K (2002) Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. *Addiction*. 97: 851-859.

Un colpo al cerchio ed un colpo alla botte: il ruolo del flumazenil nelle disintossicazioni miste

Fabio Lugoboni, Marco Faccini, Anna Albiero, Rebecca Casari

INTRODUZIONE

Benzodiazepine (BZD), alcol e gamma idrossibutirrato (GHB), condividono l'azione inibitoria esercitata sul sistema GABAergico nel sistema nervoso centrale. Le BZD deprimono l'eccitabilità neuronale attraverso l'azione inibitoria sui recettori dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), il principale amminoacido inibitorio nel sistema nervoso centrale, di tipo A. Alcol e GHB agiscono, tramite un'azione sui recettori GABA di tipo B, aumentando l'inibizione mediata dal GABA, in modo simile alle BZD¹. Questi meccanismi simili di azione rendono le BZD lo strumento terapeutico di scelta nel trattamento della dipendenza da alcol e, in casi molto più rari, da GHB^{2,3}. D'altra parte, gli effetti alcool mimetici del GHB si sono rivelati oltremodo efficaci nel trattamento della sindrome da astinenza da alcol, nel ridurre craving e ad aumentare il tasso di astinenza negli alcolisti trattati^{1,4}. Sebbene la maggior parte dei consumatori di GHB sperimentano una sindrome da astinenza lieve dopo la sospensione dei farmaci, quelli con un uso

cronico pesante GHB posso sviluppare una grave dipendenza, con tolleranza, craving e sindrome da sospensione marcata⁵⁻⁷.

Dall'introduzione clinico del clordiazepossido nel 1960, le BZD hanno rapidamente sostituito quasi completamente l'uso di barbiturici nel trattamento di ansia e insonnia. La loro grande diffusione è stata dovuta principalmente alla loro bassa tossicità e la tollerabilità. D'altra parte, una tale diffusione rapida e prolungata può essere spiegato anche con la tendenza a causare tolleranza e dipendenza che le BZD hanno dimostrato^{3,8,9}. Il rischio di dipendenza dopo un uso a lungo termine può provocare la comparsa di una serie di sintomi quando il farmaco viene sospeso. I sintomi di astinenza da BZD hanno molti tratti in comune con quelli della dipendenza da alcol e possono essere gravi e richiedere la necessità di ospedalizzazione. Il trattamento ospedaliero è generalmente riservato per i casi più gravi e in questi casi può accadere che i pazienti siano consumatori cronici di BZD. Occasionalmente l'uso cronico di BZD può raggiungere le dimensioni di un vero abuso, questa situazione, per il fenomeno tolleranza crociata, pone alcuni problemi nella gestione clinica di disintossicazione. Anche la sindrome d'astinenza da alte dosi di GHB (sia nell'abuso di tipo illecito con prodotti illegali che in quello di tipo prescrittivo con dosi eccedenti quelle massime consentite, per fenomeni di tolleranza) è potenzialmente grave e necessita di un trattamento clinico aggressivo, preferibilmente in regime di ricovero nei casi gravi^{6,7}. I sintomi sono in gran parte assimilabili all'astinenza alcolica. Le alte dosi di BZD sono riconosciute il trattamento più efficace nella gestione farmacologica dell'astinenza da GHB^{6,7}. Nei casi refrattari alle BZD, per sviluppata o pregressa tolleranza alle BZD, i sintomi astinenziali hanno risposto bene ad altri agenti sedativi, soprattutto ai barbiturici^{6,7}.

I pazienti con questi problemi necessitano di dosi molto elevate di BZD, che devono essere calate lentamente, per non avere a che fare con tutti i sintomi ed eventuale craving relativi alla sospensione delle BZD. L'alcol, secondo il comitato scientifico indipendente sulle droghe, occupa il primo posto nella scala della pericolosità delle sostanze d'abuso, il GHB il nono, le BZD il decimo¹⁰. Va detto che nel mondo

anglosassone l'abuso e lo spaccio di GHB sono molto più diffusi che non in Italia, dove l'abuso di GHB si presenta marginale rispetto ad alcol e BZD. Il GHB è un farmaco attualmente usato per il trattamento della dipendenza da alcol in alcuni paesi, tra cui l'Italia. Tuttavia, un possibile rischio di sviluppare craving per la sostanza con il rischio di abuso e di dipendenza sono stati riportati in soggetti in terapia con GHB per alcolismo, soprattutto in casi di polidipendenza e di disturbi psichiatrici⁵. Descriviamo un caso di grave sovradosaggio iatrogena di GHB e dipendenza da BZD.

CASE REPORT 1

Un paziente di 32 anni (S.), disoccupato, divorziato e convivente con una nuova compagna, venne inviato alla nostra attenzione da una riabilitazione alcolologica, ritenendo il caso troppo complesso per un'ammissione presso la loro degenza. S. presentava infatti una doppia dipendenza per alcol e per BZD, in accordo con il DSM IV. S. aveva avuto multipli episodi di abuso alcolico fin dall'adolescenza, con una tipologia propendente verso il tipo 2 di Cloninger per l'età di esordio e la familiarità, ma non per il poliabuso di sostanze. Il pz. non aveva mai abusato di droghe se non uso estremamente sporadico di cannabinoidi. Una franca dipendenza e tolleranza alcolica era insorta solo a 30 anni, dopo la separazione dalla moglie. Il pz. aveva così incrementato in modo massivo l'introito alcolico perdendo il lavoro. In quel tempo si era rivolto ad un SerD della sua regione dove era stato trattato con BZD nel tentativo di troncane l'uso di alcol. L'intervento terapeutico non aveva avuto successo, con la complicazione che, da quel momento, S. aveva iniziato rapidamente ad abusare di BZD, in particolar modo il lorazepam (LZM), utilizzato dai colleghi per non peggiorare l'epatopatia alcolica. All'ammissione il pz. assumeva giornalmente 2 litri di vodka ed 1 litro di vino, congiuntamente a 50 mg di LZM e 100 mg di diazepam. Tali dosi venivano confermate sia dalla convivente che dal medico di fiducia. Inoltre il pz. fumava 30 sigarette

al di. Nonostante tale intossicazione cronica il pz. presentava un'elevata determinazione motivazionale ed era pienamente collaborante. Nella storia psichiatrica del pz. erano evidenti episodi depressivi ma non era mai stato messo in terapia specifica dai sanitari che lo avevano seguito; il LZM era stata l'unica terapia farmacologica proposta, oltre al supporto gruppale secondo la modalità dell'ACAT.

Il pz. è stato inizialmente disintossicato per alcol, usando dosi infusive di diazepam particolarmente elevate (30 fiale nelle 24 ore per 7 giorni) suscitando una franca apprensione nei colleghi della riabilitazione alcolica inviante, in stretto contatto telefonico con noi, temendo di non poter poi gestire una dimissione con dosi scalari di BZD, partendo da dosi così elevate.

A partire dal 7° giorno abbiamo proceduto all'infusione di flumazenil in infusione lenta (FLU-IL) come facciamo di solito con gli abusatori primari di alte dosi di BZD. Il pz. riceveva 1 mg di FLU-IL per 12 ore diurne, ricevendo, solo nei primi 3 giorni, basse dosi di BZD per via orale (2 mg di clonazepam il primo giorno, 1 mg il secondo, 0,5 il terzo, poi stop). L'infusione di diazepam era stata ovviamente sospesa contestualmente con l'inizio del FLU-IL. L'infusione di FLU è durata 7 giorni, alle stesse dosi. Con questo regime fasico il craving e l'astinenza per le 2 sostanze (misurato con visual analogic scale quotidianamente e con scala di Mintzer e CIWA-Ar per i sintomi astinenziali) sono state ben controllate. Il paziente non ha lamentato disturbi del ritmo sonno-veglia.

In merito al tono dell'umore, il paziente ha descritto una sintomatologia ansiosa dopo i primi quattro giorni di ricovero, oltre a esplicitare una marcata deflessione del tono dell'umore presente almeno da due anni, per cui abbiamo iniziato terapia con citalopram.

Il paziente ha sempre avuto un ottimo rapporto col personale sanitario e un atteggiamento determinato a completare la procedura.

Alla fine del ricovero, durato 14 giorni, il paziente è stato accompagnato dalla partner direttamente alla riabilitazione alcolica, dove è rimasto per le previste 4 settimane del programma standard. Durante questo periodo S. non ha assunto altra terapia eccetto che l'an-

tidepressivo, non mostrando segni astinenziali tardivi né per alcol né per BZD. A 6 mesi dalla dimissione dalla riabilitazione alcolica era segnalato come astinente per le 2 sostanze. A 12 mesi era segnalato come ricaduto nel solo abuso alcolico.

CASE REPORT 2

La signora B. una caucasica di 44 anni di età, single, ipertesa, ha avuto una lunga storia di abuso di sostanze illecite, soprattutto eroina. Ha deciso di sottoporsi a un programma di metadone durante la gravidanza, nel 2002, continuando la terapia sostitutiva per un paio d'anni senza più ricadute in eroina o altre sostanza illecite, nemmeno dopo la sospensione del metadone. Nel 2007 ha cominciato a bere in modo problematico, sviluppando rapidamente dipendenza. Nello stesso anno entra in una comunità terapeutica per alcolisti, dove rimane per 4 mesi. All'uscita B. rapidamente ricade nell'abuso di alcol. Per questo motivo, presso il SerT che l'ha sempre avuta in cura, inizia un trattamento di GHB in mantenimento, con immediati effetti positivi sul craving alcolico. Con questo trattamento B. si mantiene astinente dall'alcol.

Nel 2009 B. inizia a richiedere dosi sempre maggiori di GHB, che le vengono via via accordate ma che comportano affidi sempre più limitati del farmaco. Nel 2010 il consumo di GHB raggiunge dosi veramente notevoli (circa 180 ml/die) con somministrazione quotidiana c/o il SerT, cosa che rende difficile a B. avere un rapporto lavorativo e che le causa un sentimento di colpa importante per la nuova dipendenza, pur mantenendosi astinente da alcol e droghe. B. si limita ad assumere il farmaco c/o il SerT, non ricorrendo mai a vie di approvvigionamento illegali.

Dopo una consulenza psichiatrica, le viene prescritto alprazolam a dosi crescenti, nel tentativo di limitare l'uso del GHB. Il risultato è che B. inizia ad assumere stabilmente 2 mg/die di alprazolam, senza calare l'uso di GHB. Nel 2012, con la piena adesione di B., viene

programmato un ricovero ospedaliero per sospendere l'uso di GHB in reparto qualificato per le disintossicazioni da alcol. Le viene somministrata una terapia con dosi medie di BZD e neurolettici, ma in 5° giornata B. lascia il ricovero per craving da GHB e chiede (e ottiene) di rientrare in terapia, raggiungendo in breve le alte dosi di prima del ricovero. Pressata dal SerT, che non riesce più a gestire tal terapia, viene indirizzata, dopo 3 mesi dal fallito ricovero, a Medicina delle Dipendenze, dove esplicita, durante la visita di programmazione, tutta la sua paura di non reggere il craving da sospensione da GHB e descrivendo come "terribile" l'esperienza del ricovero precedente. La pz. viene rassicurata sulla possibilità di ricever dosi particolarmente alte di BZD e, in seguito, essere sottoposta a trattamento di risensibilizzazione con flumazenil in infusione lenta (FLU-IL). B. accetta e viene ricoverata 15 giorni dopo.

Decorso del ricovero. Al momento dell'ingresso B. assumeva 200 ml/die di GHB, 2 mg di alprazolam, 100 mg di sertralina e terapia antipertensiva. All'ingresso il GHB veniva sospeso e B. veniva trattata con infusione di alte dosi di BZD, i primi giorni, mediamente, 80 mg di diazepam, con dosi aggiuntive in caso di craving. Con questo schema B. riferiva un craving significativo ma sopportabile, limitato ad alcuni momenti nei primi 3 giorni di ricovero ma bassi livelli astinenziali. Con il 7° giorno di ricovero, l'infusione di diazepam veniva bruscamente sospesa ed iniziava infusione di FLU-IL (1mg/die), con solo 1 cp. da 2 mg di clonazepam, la sera. Anche in questa fase nessun sintomo astinenziale significativo si è manifestato alla misurazione quotidiana con scale CIWA e Mintzer²²⁻²⁴ ed il craving per GHB, alcol, BZD è rimasto a livelli bassi o assenti.

La terapia durava 10 gg. e B. veniva dimessa con 1 mg di clonazepam oltre agli antipertensivi ed antidepressivi normalmente assunti.

Ad un controllo telefonico a 6 mesi B. era astinente dall'alcol e non aveva più assunto GHB. Un ulteriore controllo a 12 mesi c/o il SerT confermava il buon andamento clinico di B.: non assumeva più GHB e non era più ricaduta in alcol o droghe. Contattata direttamente B. confermava di stare molto bene e di essere molto contenta del

percorso intrapreso; su consiglio dello psichiatra continuava ad assumere dosi terapeutiche di BZD.

CONCLUSIONI

Un misuso di BZD da parte degli etilisti è stato osservato da molto tempo e la paura di indurre una co-dipendenza è stata descritta come il freno principale manifestato dai medici britannici nell'usare BZD nei loro pazienti etilisti. Gli etilisti tendono ad assumere le BZD per beneficiare del loro effetto ansiolitico, finendo per assumerle talvolta a dosi rapidamente progressive per il fenomeno della tolleranza crociata.

Nel caso di un ricovero per una doppia dipendenza/tolleranza alcol-BZD vanno messi in conto i seguenti fattori di complessità: un ricovero di durata maggiore e quindi più costoso; un uso maggiore di BZD (l'uso di neurolettici va considerato con cautela perché potrebbe abbassare la soglia epilettogena)¹⁶. In questi casi è possibile trattare in modo sequenziale pazienti refrattari a BZD con dosi molto più elevate di quelle convenzionali, evitando di accentuare o risvegliare una dipendenza BZD già presente, oppure di dovere usare farmaci sicuramente più problematici come i barbiturici²¹.

Nella nostra opinione l'uso di FLU-IL si è dimostrato un valido supporto anche in questo caso di doppia dipendenza, esattamente come facciamo ormai da anni nei casi di monodipendenza da alte dosi di BZD. Il trattamento è semplice e sicuro e la recente introduzione della via sottocutanea di infusione (non nel caso presentato) ne ha ulteriormente migliorato la semplicità d'impiego.

Il misuso di GHB è di gran lunga meno prevalente di quello alcolico o da BZD. Ciò nondimeno, una dipendenza iatrogena anche a dosi molto elevate è di non raro riscontro in Italia, uno dei pochi paesi dove il farmaco è ammesso. A lato di queste modalità esiste un largo abuso del farmaco⁷, fuori dal controllo medico, a scopo euforizzante.

Il trattamento della sindrome da sospensione da GHB può essere particolarmente problematico e da trattare in modo aggressivo.

Il craving poi, come per tutte le sostanze d'abuso, può complicare notevolmente la compliance ed il decorso del trattamento.

Nella nostra opinione l'uso di FLU-IL si è dimostrato un valido supporto anche in questo caso di doppia dipendenza/tolleranza. Nel caso presentato, le alte dosi di BZD usate hanno tenuto basso il craving per GHB, vero punto problematico di B. che aveva fatto fallire un recente ricovero in ambiente specialistico, senza scatenare una nuova dipendenza/abuso da BZD, molto probabile in casi come quello presentato. Vi sono evidenze sperimentali che un disaccoppiamento recettoriale GABA_A-BZD può avvenire in tempi molto brevi, ancor più rapidi in chi ha già sviluppato tolleranza in precedenza^{19,26}. Questo, secondo quanto ci è dato di sapere, è il primo caso descritto di doppia disintossicazione GHB-BZD usando FLU-IL.

Conflitto di interessi

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Caputo F, Francini S, Brambilla R, Vigna-Taglianti F, Stoppo M, Del Re A, Leggio L, Addolorato G, Zoli G, Bernardi M (2011). Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients with and without psychiatric comorbidity. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:450-456.
2. Chick J, Nutt DJ (2011). Substitution therapy for alcoholism: time for re-appraisal? *J Psychopharm* 26:205-212.
3. Lader M (2011). Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 106:2086-2109.
4. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A (2009). The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 18:675-686.
5. Caputo F, Francini S, Stoppo M, Lorenzini F, Vignoli T, Del Re A, Comaschi C, Leggio L, Addolorato G, Zoli G, Bernardi M (2009). Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study. *J Psychopharmacol* 23:883-890.
6. Ungur LA, Neuner B, John S, Wernecke K, Spies C (2013). Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcohol Clin Exp Res* 37:675-686.
7. Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI (2001). Acute toxicity and withdrawal syndromes related to γ -hydroxybutyrate (GHB) and its analogues γ -butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Drug Test Anal.* 3:417-425.
8. Chouinard G (2004). Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl. 5): 7-12.
9. Marriott S, Tyrer P (1993). Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Saf* 9: 93-103.
10. Nutt DJ, King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis (2010). *Lancet* 376:1558-1565.
11. Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA (2007) Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol* 22: 292-298.
12. Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu EC, Chang CM, Lin KM (2009) Predic-

- tors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend* 104: 140-146.
13. O'Brien CP (2005) Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 66 (Suppl. 2):28-33.
 14. Liebrez M., Boesch L., Stohler R., Caflisch C (2010) Agonist substitution—a treatment for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction* 105:1870-1874.
 15. Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI (1988). Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry* 145: 1501-1506.
 16. Albiero A, Brigo F, Faccini M, Casari R, Quaglio G, Storti M, Fiaschi A, Bongiovanni LG, Lugoboni F (2011). Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy Behav* 23:168-170.
 17. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C (2002). Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol* 7:385-395.
 18. Hulse G, O'Neil G, Morris N, Bennett K, Norman A, Hood S (2012). Withdrawal and psychological sequelae, and patient satisfaction associated with subcutaneous flumazenil infusion for the management of benzodiazepine withdrawal - a case series. *J Psychopharmacol* 27:222-227.
 19. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar J, Hulse GK (2012). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol* Nov 5. doi: 10.1111/bcp.12023. [Epub ahead of print]
 20. Lugoboni F, Faccini M, Quaglio G, Casari R, Albiero A, Pajusco B (2011). Agonist substitution for high-dose benzodiazepine-dependent patients: let us not forget the importance of flumazenil. *Addiction* 106:853.
 21. Lugoboni F, Faccini M, Albiero A, Casari R (2012). Un colpo al cerchio ed un colpo alla botte: il ruolo del flumazenil nelle disintossicazioni miste alcol-benzodiazepine. *Mission* 35: 37-39.
 22. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mathewson S, Verbanck P, Des Jarlais DC, Lugoboni F (2012). High dose benzodiazepine dependence: Description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry Res* 198:457-62.
 23. Faccini M, Leone R, Pajusco B, Quaglio G, Casari R, Albiero A, Donati M, Lugoboni F (2012). Lormetazepam Addiction. Data Analysis from an Italian Medical Unit for Addiction. *Risk manage Healthcare Pol* 5:43-48.
 24. Hood S, O'Neil G, Hulse G (2009). The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol* 23:401-409.

25. Lugoboni F & Quaglio G (2013). Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance. Br J Clin Pharmacol in press. Editorial.
26. Lalive, A.L., Rudolph, U., Luescher, C., Tan, K.R. (2011). Is there a way to curb benzodiazepine addiction? Swiss Med. Wkly 141, w13277.

È possibile applicare il modello di trattamento della dipendenza da eroina alla dipendenza da benzodiazepine?

Angelo Giovanni Icro Maremmani^{1,2}, Silvia Bacciardi¹, Icro Maremmani^{1,2,3}

RIASSUNTO

Le benzodiazepine (BDZ), nonostante la comprovata maneggevolezza, possono portare, in taluni soggetti, allo sviluppo di complicanze mediche, uso problematico fino a comportamenti disadattivi, tolleranza, e addiction. Negli anni si è assistito a un numero crescente di soggetti affetti da addiction. Per il trattamento di tale condizione clinica non esiste, però, un protocollo standardizzato e riconosciuto efficace. Nonostante siano presenti diversi tipi d'interventi farmacologici, lo scopo comune dei trattamenti continua a essere quello mirato alla disintossicazione a breve termine seguita da totale astensione. Alla luce del trattamento con agonisti oppiacei, posto

¹ Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Universitario Santa Chiara, Università di Pisa.

² Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali (AU-CNS), Pietrasanta, Lucca.

³ Istituto Scienze del Comportamento "G. De Lisio" Pisa.

Icro Maremmani, MD; Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Universitario Santa Chiara, Università di Pisa, Via Roma, 67 56100 PISA, Italia. Telefono +39 0584 790073, Fax +39 0584 72081, E-mail: maremman@med.unipi.it.

come paradigma nel trattamento delle sostanze d'abuso, è possibile applicare tale programma anche alla dipendenza da BDZ. Si tratta di un approccio sostitutivo dalla BDZ abusata a una BDZ-agonista caratterizzata da lenta azione, lunga emivita ed elevata potenza (es. clonazepam), seguendo un protocollo a fasi consecutive (induzione, stabilizzazione, mantenimento, sospensione del farmaco sotto controllo medico). L'abuso di depressori del sistema nervoso centrali (come alcol e BDZ) è frequente in soggetti dipendenti da oppiacei. Tale associazione tra sostanze sembra essere non casuale, bensì dipendere da una cross reattività su base metabolica. L'uso di BDZ da parte di pazienti in MMT porta a un quadro clinico più complicato con prognosi sfavorevole (es. scarso adattamento psicosociale, poliabuso di sostanze, comportamenti a rischio, periodi di ritenzione in trattamento più brevi). L'approccio al trattamento della dipendenza da BDZ in pazienti in MMT ha mostrato scarsi risultati. Laddove il tentativo di disintossicazione da BDZ abbia fallito l'approccio del mantenimento con BDZ (clonazepam) ha mostrato buoni risultati. La possibilità di utilizzare dosaggi flessibili e individualizzati di mantenimento nei pazienti eroinomani e dipendenti da BDZ ha portato a maggior ritenzione in trattamento e, nel lungo termine riguardo alla prognosi, non ha evidenziato differenze rispetto ai soggetti in MMT che non presentavano dipendenza da BDZ.

Parole chiave

Dipendenza da benzodiazepine; trattamento di mantenimento con clonazepam; trattamento di mantenimento metadonico ad alti dosaggi; outcome.

Il DSM-5 ha portato alcuni cambiamenti nella categorizzazione dei disturbi legati all'uso di sostanze. Nonostante la nuova versione, il termine clinico *addiction* non è entrato nella nomenclatura ufficiale, benché, si sia tentato di far maggiore chiarezza rispetto al concetto di dipendenza. La dipendenza fisica è presente per alcune sostanze d'abuso così come per alcuni farmaci psicoattivi (beta bloccanti, analgesici, antidepressivi...) e deve essere ben distinta dall'*addiction* il cui core è rappresentato da craving e discontrollo comportamentale. Il DSM-5 elimina le diagnosi di *abuso* e *dipendenza* e le sostituisce con *disturbo da uso di sostanza*. Tale diagnosi rischia di essere iperinclusiva e la comparsa di specificatori di gravità evidenzia sottogruppi di pazienti, distinti in base alla gravità di malattia. Benché sia stato ommesso dalla terminologia ufficiale, il termine *addiction* descrive i casi più gravi di tossicodipendenza, identificando i disturbi da uso di sostanza di severità elevata [38, 40]. Nella moderna farmacopea le BDZ rappresentano una delle classi farmacologiche più utilizzate, sia dal medico specialista, sia di medicina generale, per combattere svariate condizioni psicopatologiche tra le quali le più frequenti sono rappresentate da stati ansiosi, alterazione del profilo ipnico e spasmi muscolari. Nonostante la comprovata maneggevolezza, questi farmaci possono portare, in taluni soggetti, allo sviluppo di complicanze mediche, uso problematico fino a comportamenti disadattivi, tolleranza, e addiction [5, 23, 32, 44].

Si rende necessario porre ancora più attenzione alla prescrizione delle BDZ in popolazioni speciali, quali soggetti affetti da malattie mentali come disturbi dell'umore e d'ansia [1, 2, 5, 44] e da disturbi da uso di sostanza, tra cui l'eroinomania e l'alcolismo [9, 17, 19]. Studi su modelli animali hanno permesso di chiarire, a livello molecolare, la capacità "addittiva" di questi farmaci, che agiscono tramite specifici sottotipi dei recettori GABA(A), attivando le vie mesolimbiche dopaminergiche con la stimolazione delle aree cerebrali della ricompensa [12]. Questo meccanismo può essere alla base dell'ampio uso problematico che viene fatto da parte di poliabusatori anche in ambienti ricreazionali delle "club scene" [22]. A causa della possibili-

tà dello sviluppo di un disturbo da uso di sedativi, ansiolitici e ipnotici [7], alcuni medici si mostrano reticenti nella prescrizione di BDZ [16]. Tuttavia, a presente, non esistono chiare indicazioni riguardo alle modalità di prescrizione, nonostante siano state stilate linee guida che ne raccomandano la somministrazione per periodi brevi e solo a un numero ridotto di pazienti. Studi di farmaco-epidemiologia sconfessano tali indicazioni mostrando come nella pratica medica le BDZ siano prescritte per periodi prolungati e ad ampie popolazioni di pazienti [2]. La somministrazione di tali sostanze nel lungo periodo porta a un quadro clinico d'intossicazione cronica con effetti collaterali dipendenti primariamente dalla dose e dal tempo di assunzione del farmaco. Tra i principali effetti collaterali si ritrova sedazione, amnesia anterograda, alterazione delle capacità visospaziali e visomotorie, alterazioni nella coordinazione motoria e nel linguaggio, sintomatologia cognitiva con rallentamento della processazione delle informazioni esterne, deficit nell'apprendimento verbale e nella capacità di concentrazione [43, 49]. Se le BDZ sono prescritte cronicamente, si assiste a un rapido sviluppo di tolleranza che si manifesta con la comparsa di una sintomatologia astinenziale, una volta si tenti di sospenderne l'assunzione; tale condizione vale per tutte le BDZ, ma è drammaticamente evidente in quelle a minore emivita [39, 41]. Farmacocinetica e farmacodinamica delle BDZ sono alla base delle differenti proprietà terapeutiche che identificano i diversi utilizzi clinici; la rapida azione farmacologica porta a un buon controllo dell'ansia, mentre la lenta azione propende per una maggior stabilità dei livelli plasmatici e un'azione anticonvulsivante. È in base alla rapidità di azione del farmaco e alla sua emivita che il medico deve individuare un indicatore di potenziale abuso [25, 33, 35]. Ad esempio, l'alprazolam, a causa della breve emivita, sviluppa più frequentemente sintomatologia astinenziale e comportamenti appetitivi [20, 46]. L'uso ubiquitario e disregolato delle BDZ ha portato, negli anni, a un numero crescente di soggetti affetti da addiction.

Per il trattamento di tale condizione clinica, non esiste un protocollo standardizzato e riconosciuto universalmente efficace. Nonostante

siano presenti diversi tipi d'interventi farmacologici, lo scopo comune dei trattamenti continua a essere quello mirato alla disintossicazione a breve termine seguita da totale astensione. Alla luce delle evidenze scientifiche nel campo delle dipendenze, il modello del perseguimento dell'astinenza forzata ha dato scarsi risultati, basti pensare a quelli ottenuti nel trattamento della dipendenza da oppiacei [30].

Il modello del mantenimento metadonico, segue, invece, un approccio di stabilizzazione con agonisti oppiacei, che si basa su due fondamenti scientifici: (1) agire con un "effetto antagonista" sulla sostanza di abuso (effetto bloccante) e (2) sostenere il sistema colpito dalla sostanza d'abuso (azione agonista) con un "effetto anticraving" che limiti fino all'estinzione, il comportamento di ricerca della sostanza d'abuso [29]. Questi concetti sono alla base del trattamento metadonico come descritto da Dole [11]. Il trattamento di mantenimento metadonico (MMT) è costituito da 4 fasi successive: induzione, stabilizzazione, mantenimento e riduzione/sospensione del farmaco sotto controllo medico [28]. La "fase d'induzione" ha due scopi principali e successivi: (1) estinguere, con dosaggi che variano secondo il livello di tolleranza del paziente, la sindrome astinenziale che generalmente si presenta all'ingresso in trattamento e (2) aumentare progressivamente il dosaggio fino a raggiungere il livello di blocco narcotico. Una volta raggiunto il dosaggio bloccante l'obiettivo è di eliminare i comportamenti di craving e di perdita di controllo che portano all'assunzione ("fase di stabilizzazione"). La filosofia del MMT è centrata sulla "fase di mantenimento" che s'ispira a due principi, il primo statico e il secondo dinamico. L'elemento statico si caratterizza per il mantenimento di quelle condizioni che hanno portato all'estinzione dei processi tossicomani, con un buon recupero sul piano del funzionamento globale, mentre l'aspetto dinamico è composto dalla riabilitazione sociale. L'ultima fase, conclusiva del trattamento, è la "riduzione farmacologica sotto controllo medico" in cui la riduzione del dosaggio del farmaco dev'essere lenta, graduale, individualizzata e omeostatica, nella quale, cioè, il paziente non deve avvertire alcun minimo sintomo astinenziale né disagio fisico [28].

Il modello del mantenimento può essere applicato anche all'addiction alle benzodiazepine. Il farmaco di elezione per questo modello appare essere il Clonazepam. La scelta del clonazepam (CNZ) si basa sulle proprietà farmacocinetiche e sull'elevata potenza di questo farmaco. La lunga emivita di circa cinquanta ore permette una stabile copertura dei livelli plasmatici evitando la comparsa di sintomatologia astinenziale, mentre il lento ingresso in circolo lo rende scarsamente appetibile per pratiche tossicomane. L'elevata potenza è necessaria per rendere in qualche modo il cervello del soggetto meno sensibile alla BDZ abusata [6]. Nella pratica clinica, il dosaggio della BDZ inizialmente abusata, è progressivamente ridotto, mentre il dosaggio del CNZ è progressivamente aumentato fino a ottenere la completa sostituzione tra i due farmaci. Questo processo permette di eliminare completamente la BDZ originale non incorrendo in fasi d'intossicazione, né di astinenza. Le quattro fasi del MMT vanno ricalcate fedelmente, con particolare attenzione alla "fase di mantenimento" in cui il soggetto deve mostrare un recupero da un punto di vista psicopatologico e del funzionamento globale. Ancora più delicata deve essere la fase finale di "riduzione farmacologica sotto controllo medico" con una riduzione della posologia della BDZ sostitutiva, il più possibile omeostatica [27].

Nello specifico, di seguito è riportata la metodologia da seguire nel trattamento di mantenimento con clonazepam (CMT):

1. Fase d'induzione: dapprima è necessario identificare il reale dosaggio assunto della BDZ abusata, verificandone l'azione sedativa sul soggetto. Metà di questo dosaggio va sostituito con uno equivalente di CNZ e l'assunzione delle due BDZ va continuata prestando attenzione che non si presentino né sintomi d'intossicazione, né astinenziali.
2. Fase di stabilizzazione: generalmente dopo due settimane si può portare a termine la completa sostituzione della BDZ abusata in CNZ.
3. Fase di Mantenimento: il paziente deve assumere, in maniera stabile e continuativa, il dosaggio di clonazepam raggiunto per un perio-

do sufficiente a eliminare il craving per la BDZ abusata. Tale fase è accompagnata dal recupero psico-sociale del paziente. È importante mantenere un umore stabile, assenza di ansia e irritabilità, ripristinare il corretto profilo ipnico e assistere a un miglioramento sul piano del funzionamento globale.

4. Riduzione del farmaco sotto controllo medico: dopo un periodo di almeno sei mesi, il paziente può iniziare la fase finale del trattamento. Grazie alla farmacocinetica del CNZ, è possibile compiere una lenta diminuzione della dose assunta senza l'insorgenza di sintomi astinenziale, né di disagio. È indicato ridurre la posologia di clonazepam effettuando una riduzione minima del dosaggio e mantenendo tale cambiamento stabile per qualche giorno (es. ridurre 1-3 gocce la settimana). In questa maniera si assiste a una riduzione di tipo omeostatico, con un cambiamento posologico non percepito. La fase di disimpegno richiede un tempo variabile in mesi, a seconda del dosaggio di clonazepam assunto durante il mantenimento [27]. Laddove non sia possibile un disimpegno completo, la riduzione del dosaggio del clonazepam a un livello minimo di mantenimento è pratica accettabile, se si sono ottenuti risultati favorevoli per il paziente, dal punto di vista psico-fisico e attitudinali (tabella. 1)

Con la procedura appena descritta, nonostante la preponderanza del "modello di disintossicazione", pazienti affetti da una severa dipendenza da BDZ, e che hanno fallito nel percorso di disintossicazione possono ottenere benefici da programmi terapeutici di "sostituzione" [24].

L'abuso di depressori del sistema nervoso centrale (come alcol e BDZ) è frequente in soggetti dipendenti da oppiacei. Si ritiene che tale associazione tra sostanze non sia casuale, bensì dipenda da una cross reattività su base metabolica. Il passaggio attraverso due forme apparentemente diverse di dipendenza (utilizzo di oppiacei e BDZ) sarebbe in realtà il risultato di un destino metabolico comune, nel quale la remissione dell'utilizzo di oppiacei lascia il passo a una sola apparente nuova forma morbosa, l'abuso di sedativi. L'uso di BDZ da

parte di pazienti in MMT comporta un quadro clinico più severo e una prognosi sfavorevole (scarso adattamento psicosociale, poliabuso di sostanze, comportamenti a rischio, periodi di ritenzione in trattamento più brevi) [4, 10, 14, 18, 47, 48]. L'uso di BDZ aumenta il rischio di mortalità in soggetti tossicomani [31] e il numero di positività urinarie nei soggetti in MMT [21]. I soggetti che utilizzano BDZ all'interno di un MMT presentano una maggior gravità tossicomantica, praticano scambio di siringhe, assumono BDZ e psicostimolanti per via endovenosa. Tale gruppo si caratterizza per maggiore gravità dal punto di vista psicopatologico e più grave alterazione nel funzionamento sociale, rispetto ai pari in MMT senza abuso di BDZ [13]. Alla luce di queste considerazioni, alcuni autori sostengono la necessità di interrompere l'uso delle BDZ prima [34] o durante l'ingresso in MMT. In quest'ottica, il Centro di Stoccolma per i Disturbi da Dipendenza sostiene che le BDZ non dovrebbero mai essere prescritte a pazienti in trattamento con agonisti oppiacei. Nel caso fosse presente l'uso di BDZ, i soggetti dipendenti da oppiacei dovrebbero assolutamente cessarne l'uso prima dell'ingresso in MMT e/o trattamento con buprenorfina (Johan Franck, 2013: personal communication). Secondo altri Autori, l'assunzione di BDZ, sotto stretto controllo medico, potrebbe portare vantaggi ai pazienti, tra i quali una globale riduzione delle sostanze abusate [14]. Le BDZ influiscono sia sulla risposta alle terapie sia sui risultati di test di valutazione delle performance [26]. I pazienti dipendenti da BDZ e oppiacei riferiscono una sintomatologia astinenziale minore durante il trattamento con buprenorfina rispetto al trattamento con metadone [37]. Il MMT è efficace sulla dipendenza da oppiacei, mentre il suo impiego nel caso di dipendenza da altre sostanze di abuso rimane poco chiaro. Il trattamento della dipendenza da BDZ in pazienti in MMT ha dato scarsi risultati. Laddove il tentativo di disintossicazione da BDZ sia fallito, il trattamento di mantenimento con BDZ (clonazepam) ha dato, invece, buoni risultati [50].

Nella nostra pratica clinica abbiamo osservato come, su un campione di eroinomani in MMT con dipendenza da BDZ, l'aggiunta di un trattamento di mantenimento con benzodiazepine, secondo il

modello del CMT [27] possa dare buoni risultati in termini di outcome. Un gruppo di pazienti eroinomani in MMT affetti da una grave dipendenza da BDZ e un gruppo di pari in MMT non dipendenti da BDZ sono stati confrontati al fine di valutare i diversi esiti di trattamento (ritenzione in trattamento, uso concomitante di sostanze, miglioramento clinico e funzionamento generale).

Il trattamento al quale sono stati sottoposti nel nostro servizio si differenzia da quello standard praticato nei Servizi Pubblici. In Italia sono disponibili, a livello territoriale, strutture pubbliche nelle quali i trattamenti con agonisti oppiacei sono effettuati a dosaggio non bloccante. La dose del farmaco prescritto, così come la durata del trattamento, sono limitate, in contrapposizione con i suggerimenti che provengono dalla pratica clinica [3, 8, 15, 36, 42, 45]. In questi centri, i pazienti possono negoziare, col medico, la riduzione sia dei dosaggi di terapia, sia del tempo necessario al completamento del programma terapeutico e questo avviene indipendentemente dagli esiti degli esami tossicologici delle urine. Al contrario di quanto avviene presso questi servizi pubblici, tutti i pazienti che hanno preso parte al nostro studio hanno dovuto seguire un rigido protocollo di trattamento, caratterizzato da dosaggi farmacologici almeno bloccanti e incentrato sulla fase di mantenimento. Dopo l'iniziale fase d'induzione, messa in atto in massima sicurezza, il dosaggio degli agonisti oppiacei è stato aumentato progressivamente fino a quando gli esami tossicologici hanno individuato, al massimo, una positività urinaria nei sessanta giorni precedenti. In questa condizione il paziente è stato definito "stabilizzato". La fase di stabilizzazione è stata raggiunta entro il massimo di un anno, pena l'esclusione dal programma; riguardo al massimo dosaggio metadonico assunto quotidianamente, invece, non sono stati posti limiti. I pazienti, qualora fosse stato reputato necessario, hanno ricevuto terapia a base di psicofarmaci (stabilizzanti del tono dell'umore, antipsicotici, antidepressivi).

I risultati dello studio hanno evidenziato, all'inizio del trattamento, negli eroinomani con dipendenza da BDZ una maggiore presenza di alterazioni dello stato di coscienza, depressione, disturbi del sonno,

eccitamento, disturbi della memoria, ansia, alterazioni della condotta alimentare ed episodi di violenza, anche auto-diretta, marcate alterazioni nella vita sociale e nel tempo libero, un intervallo temporale maggiore tra inizio dell'uso di eroina e ingresso in trattamento, una gravità della storia tossicomana minore.

Alla fine dell'osservazione, i pazienti con grave dipendenza da BDZ mostravano una ritenzione in trattamento maggiore, una minor gravità di malattia, un miglior adattamento sociale, una maggior negatività agli screening tossicologici e un dosaggio di metadone superiore nella fase di stabilizzazione, rispetto ai pari.

Questi risultati supportano l'idea che la dipendenza da BDZ possa essere trattata secondo il modello del mantenimento farmacologico sia nei casi di dipendenza da BDZ primitiva sia nel caso di concomitante uso di BDZ e oppiacei.

BIBLIOGRAFIA

1. Albiero A., Brigo F., Faccini M., Casari R., Quaglio G., Storti M., Fiaschi A., Bongiovanni L. G., Lugoboni F. (2012): Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy Behav.* 23(2): 168-170.
2. Baldwin D. S., Talat B. (2012): Should benzodiazepines still have a role in treating patients with anxiety disorders? *Hum Psychopharmacol.* 27(3): 237-238.
3. Brady T. M., Salvucci S., Sverdlov L. S., Male A., Kyeyune H., Sikali E., Desale S., Yu P. (2005): Methadone dosage and retention: an examination of the 60 mg/day threshold. *J Addict Dis.* 24(3): 23-47.
4. Brands B., Blake J., Marsh D. C., Sproule B., Jeyapalan R., Li S. (2008): The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis.* 27(3): 37-48.
5. Brunette M. F., Noordsy D. L., Haiyi X., Drake R. E. (2003): Benzodiazepine use and abuse among patients with several mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiat Serv*(54): 1395-1401.
6. Chouinard G. (2004): Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry.* 65: 7-12.
7. Compton W. M., Volkow N. D. (2006): Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend.* 83 Suppl 1: S4-7.
8. D'ippoliti D., Davoli M., Perucci C. A., Pasqualini F., Bargagli A. M. (1998): Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug Alcohol Depend.* 52(2): 167-171.
9. Darke S., Ross J., Mills K., Teesson M., Williamson A., Havard A. (2010): Benzodiazepine use among heroin users: baseline use, current use and clinical outcome. *Drug Alcohol Rev.* 29(3): 250-255.
10. Demaria P. A., Jr., Sterling R., Weinstein S. P. (2000): The effect of stimulant and sedative use on treatment outcome of patients admitted to methadone maintenance treatment. *Am J Addict.* 9(2): 145-153.
11. Dole V. P., Nyswander M. E., Kreek M. J. (1966): Narcotic Blockade. *Arch Intern Med.* 118: 304-309.
12. Dragt S., Nieman D. H., Schultze-Lutter F., Van Der Meer F., Becker H., De Haan L., Dingemans P. M., Birchwood M., Patterson P., Salokangas R. K., Heinimaa M., Heinz A., Juckel G., Graf Von Reventlow H., French P., Stevens H., Ruhrmann S., Klosterkotter J., Linszen D. H., Group E. (2012): Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 125(1): 45-53.

13. Drake S., Swift W., Hall W., Ross M. (1993): Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend.* 34(1): 67-70.
14. Eiroa-Orosa F. J., Haasen C., Verthein U., Dilg C., Schafer I., Reimer J. (2010): Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 112(3): 226-233.
15. Faggiano F., Vigna-Taglianti F., Versino E., Lemma P. (2003): Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 3(CD00 2208).
16. Farnsworth M. G. (1990): Benzodiazepine abuse and dependence: misconceptions and facts. *J Fam Pract.* 31(4): 393-400.
17. Fatseas M., Denis C., Lavie E., Auriacombe M. (2010): Relationship between anxiety disorders and opiate dependence--a systematic review of the literature: implications for diagnosis and treatment. *J Subst Abuse Treat.* 38(3): 220-230.
18. Ghitza U. E., Epstein D. H., Preston K. L. (2008): Self-report of illicit benzodiazepine use on the Addiction Severity Index predicts treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 97(1-2): 150-157.
19. Glatt M. M. (1978): Benzodiazepine abuse in alcoholics. *Lancet.* 2(8101): 1205.
20. Juergens S. M. (1997): Benzodiazepines, other sedative, hypnotic, and anxiolytic drugs, and addiction. In: Miller N. S. (Ed.) *The principles and practice of addictions in psychiatry.* Saunders, Philadelphia. pp. 177-178.
21. Kamal F., Flavin S., Campbell F., Behan C., Fagan J., Smyth R. (2007): Factors affecting the outcome of methadone maintenance treatment in opiate dependence. *Ir Med J.* 100(3): 393-397.
22. Kurtz S. P., Surratt H. L., Levi-Minzi M. A., Mooss A. (2011): Benzodiazepine dependence among multidrug users in the club scene. *Drug Alcohol Depend.* 119(1-2): 99-105.
23. Lalive A. L., Rudolph U., Luscher C., Tan K. R. (2011): Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly.* 141: w13277.
24. Liebrez M., Boesch L., Stohler R., Caflisch C. (2010): Agonist substitution--a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction.* 105(11): 1870-1874.
25. Liebrez M., Boesch L., Stohler R., Caflisch C. (2010): Benzodiazepine dependence: when abstinence is not an option. *Addiction.* 105(11): 1877-1878.
26. Lintzeris N., Mitchell T. B., Bond A., Nestor L., Strang J. (2006): Interac-

- tions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol.* 26(3): 274-283.
27. Maremmani A. G. I., Rovai L., Rugani F., Bacciardi S., Pacini M., Dell'osso L., Maremmani I. (2013): Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: a case report. *Case Reports in Psychiatry.* Article ID 367594(<http://dx.doi.org/10.1155/2013/367594>): 1-4.
 28. Maremmani I., Pacini M. (2009): The Phases of Treatment. In: Maremmani I. (Ed.) *The Principles and Practice of Methadone Treatment.* Pacini Editore Medicina, Pisa. pp. 87-96.
 29. Maremmani I., Pacini M., Canoniero S., Maremmani A. G. I., Tagliamonte A. (2010): Dose Determination in Dual Diagnosed Heroin Addicts During Methadone Treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 12(1): 17-24.
 30. Maremmani I., Pacini M., Lubrano S., Lovrecic M. (2003): When 'enough' is still not 'enough'. Effectiveness of high-dose methadone in the treatment of heroin addiction. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 5(1): 17-32.
 31. Mccowan C., Kidd B., Fahey T. (2009): Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *BMJ.* 338: b2225.
 32. Naqvi H., Hussan S., Dossa F. (2009): Benzodiazepine: slow sand of addiction. *J Pak Med Assoc.* 59(6): 415-417.
 33. O'brien C. P. (2005): Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry.* 66 Suppl 2: 28-33.
 34. Peles E., Schreiber S., Adelson M. (2010): 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug Alcohol Depend.* 107(2-3): 141-148.
 35. Poisnel G., Dhilly M., Le Boisselier R., Barre L., Debruyne D. (2009): Comparison of five benzodiazepine-receptor agonists on buprenorphine-induced mu-opioid receptor regulation. *J Pharmacol Sci.* 110(1): 36-46.
 36. Pollack H. A., D'anno T. (2008): Dosage patterns in methadone treatment: results from a national survey, 1988-2005. *Health Serv Res.* 43(6): 2143-2163.
 37. Reed L. J., Glasper A., De Wet C. J., Bearn J., Gossop M. (2007): Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J Clin Psychopharmacol.* 27(2): 188-192.
 38. Regier D. A., Kuhl E. A., Kupfer D. J. (2013): The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry.* 12(2): 92-98.

39. Rickels K., Schweizer E., Case W. G., Greenblatt D. J. (1990): Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry*. 47(10): 899-907.
40. Roehr B. (2013): American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ*. 346: f3591.
41. Romach M., Busto U., Somer G., Kaplan H. L., Sellers E. (1995): Clinical aspects of chronic use of alprazolam and lorazepam. *Am J Psychiatry*. 152(8): 1161-1167.
42. Salamina G., Diecidue R., Vigna-Taglianti F., Jarre P., Schifano P., Bargagli A. M., Davoli M., Amato L., Perucci C. A., Faggiano F. (2010): Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse*. 45(12): 2076-2092.
43. Salzman C. (1993): Benzodiazepine treatment of panic and agoraphobic symptoms: use, dependence, toxicity, abuse. *J Psychiatr Res*. 27 Suppl 1: 97-110.
44. Sansone R. A., Griffith K. A., Sansone L. A. (2005): Panic disorder, alcohol and substance abuse, and benzodiazepine prescription. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 7(5): 246-248.
45. Schifano F., Bargagli A. M., Belleudi V., Amato L., Davoli M., Diecidue R., Versino E., Vigna-Taglianti F., Faggiano F., Perucci C. A. (2006): Methadone treatment in clinical practice in Italy: need for improvement. *Eur Addict Res*. 12(3): 121-127.
46. Sellers E. M., Ciraulo D. A., Dupont R. L., Griffiths R. R., Kosten T. R., Romach M. K., Woody G. E. (1993): Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*. 54 (sup 10): 64-75.
47. Shaffer H. J., Lasalvia T. A. (1992): Patterns of substance use among methadone maintenance patients. Indicators of outcome. *J Subst Abuse Treat*. 9(2): 143-147.
48. Somers C. J., O'connor J. (2012): Retrospective study of outcomes, for patients admitted to a drug treatment centre board. *Ir Med J*. 105(9): 295-298.
49. Stewart S. A. (2005): The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 66 Suppl 2: 9-13.
50. Weizman T., Gelkopf M., Melamed Y., Adelson M., Bleich A. (2003): Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry*. 37(4): 458-463.

Dall'epidemiologia al trattamento. Alternative alle BZD

Annalisa Rizzetto*, Giuseppe Imperadore**

INTRODUZIONE

L'impiego delle benzodiazepine nell'ambito della pratica psichiatrica quotidiana rappresenta una strategia di intervento da tempo validata sia dalle evidenze disponibili in letteratura sia dall'esperienza clinica sin qui accumulata. L'efficacia, la rapidità dell'effetto terapeutico, la generale buona maneggevolezza e tollerabilità hanno permesso a questa classe di farmaci un utilizzo di tipo prevalentemente dimensionale (manifestazioni ansiose parossistiche e non, disturbi del ritmo sonno-veglia, stati di agitazione psicomotoria) che ha finito per interessare l'intera nosografica psichiatrica.

Si somministrano trattamenti benzodiazepinici a scopo ansiolitico e/o ipnoinducente a pazienti che soffrono di diversi tipi di disturbi d'ansia così come a pazienti affetti da disturbi psicotici (di tipo affettivo e non), da gravi disturbi di personalità o da sintomi non cognitivi nell'ambito delle demenze. Ne consegue che per la natura spesso recidivante se non addirittura cronica della maggior parte di queste patologie, il trattamento con benzodiazepine viene sovente portato avanti

* Dipartimento di Salute Mentale ULSS 22.

** Dipartimento Interaziendale per la Salute Mentale ULSS 20.

nel tempo, talvolta senza alcuna rivalutazione della effettiva necessità, favorendo l'instaurarsi dei fenomeni di abuso e dipendenza.

Nel corso della relazione, partendo da una analisi delle evidenze disponibili in letteratura, si cercherà di ridefinire che cosa si intenda per uso razionale delle benzodiazepine nei diversi disturbi psichiatrici in cui queste sono comunemente utilizzate e di proporre alcune alternative di tipo farmacologico che ne possano ridurre i tempi di somministrazione se non addirittura evitare l'impiego.

INSONNIA

L'impiego delle benzodiazepine nel trattamento dei disturbi del ritmo sonno-veglia (insonnia iniziale, intermedia e terminale) è ampiamente sostenuto dalle evidenze disponibili in letteratura e dall'esperienza clinica in tale ambito. I fattori di maggior rilevanza da considerare nella gestione di tale trattamento sono: la scelta del composto; la definizione della posologia e la durata del trattamento stesso. Nonostante il differente grado di affinità delle BDZ rispetto i diversi sottotipi recettoriali contribuisca a definire il profilo farmacologico dei singoli composti, i criteri di scelta sono essenzialmente di tipo farmacocinetico: *tipo di metabolismo e lunghezza dell'emivita*. Sulla base di tali caratteristiche alcuni composti sono stati considerati dagli autori di prima scelta, trovando una collocazione specifica nella regolazione del ritmo sonno-veglia.

Per quanto riguarda dosi e tempi di somministrazione, nonostante la presenza in letteratura di standard di trattamento (range posologici, durata massima consigliata), nella pratica clinica si privilegia il principio dell'individualizzazione della cura. Come regola generale si ricorda la necessità di iniziare il trattamento con dosaggi bassi, al fine di saggiare la reattività individuale (effetti terapeutici, indesiderati e idiosincrasici) per poi arrivare a definire la cosiddetta dose minima efficace. Come nel caso del dosaggio, anche la durata del trattamento farmacologico deve essere individualizzata a seconda delle esigenze

del singolo paziente. È evidente, pertanto, che dare indicazioni sulla durata di un trattamento con benzodiazepine eccessivamente restrittive (es. non più di 4 settimane) o viceversa troppo permissive (es. almeno 6 mesi di trattamento) rappresenta comunque una semplificazione del problema e può risultare di scarsa utilità per la pratica clinica (Bellantuono & Imperadore, 2007).

L'esperienza clinica insegna che se in molti casi trattamenti di breve durata (es. alcune settimane) sono sufficienti per garantire una risoluzione completa del disturbo del ritmo sonno-veglia del paziente, in altri, invece, può essere necessario prolungare il trattamento anche per molti mesi. In quest'ultimo caso la rivalutazione periodica della necessità di proseguimento del trattamento sia nel setting di medicina generale sia in quelli specialistici rappresenta l'unica strategia efficace per evitare un impiego non razionale delle benzodiazepine.

La possibilità di utilizzare strategie farmacologiche alternative alle benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia non può non tenere conto del corretto inquadramento diagnostico del problema (insonnia primaria o secondaria a disturbo psichiatrico in corso). Negli ultimi anni sono stati, infatti, condotti diversi studi finalizzati ad analizzare il rapporto esistente tra insonnia e disturbi psichiatrici (in particolare disturbi depressivi e d'ansia) che hanno concluso in maniera univoca per la presenza di una relazione bidirezionale: da un lato l'insonnia è uno dei sintomi somatici più rilevanti dei disturbi depressivi e d'ansia, dall'altro la sua persistenza, nonostante il trattamento, rappresenta un fattore predittivo negativo di risposta agli antidepressivi e un fattore di rischio di ricaduta nelle forme depressive ricorrenti (Franzen & Buysse, 2008). La possibilità di un corretto inquadramento diagnostico consente, laddove si confermi la presenza di un disturbo psichiatrico di tipo depressivo o ansioso, l'immediata associazione del trattamento antidepressivo a quello benzodiazepinico con concrete possibilità di sospendere quest'ultimo in caso di remissione clinica. Nei casi in cui si confermi una scarsa risposta al trattamento ipnoinducente, nonostante l'ottimizzazione della dose o il cambiamento del farmaco, può risultare utile il ricorso, in associazione o in sostituzione, a farmaci non benzodiazepinici

per il controllo del ritmo sonno-veglia. Nell'ambito dei trattamenti antidepressivi, sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche, vengono considerati farmaci di prima scelta composti quali la mirtazapina, la amitriptilina e il trazodone, utilizzabili in genere a dosi inferiori a quelle impiegate per avere un vero e proprio effetto antidepressivo.

Nei casi di insonnia resistente, al fine di evitare una posologia troppo elevata di benzodiazepine e/o di permetterne la graduale riduzione sino alla sospensione, potrebbe essere utile impiegare una bassa dose di quetiapina, antipsicotico di seconda generazione caratterizzato da un basso rischio di effetti indesiderati di tipo neurologico e da una buona attività sedativa. Laddove il disturbo del ritmo sonno-veglia si associ alla presenza di sintomatologia ansiosa anche nel corso della giornata, il ricorso a questo tipo di farmaco potrebbe garantire il controllo della sintomatologia evitando l'impiego di una politerapia.

Una ultima osservazione inerente l'impiego delle benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia è quella relativa al loro impiego nei pazienti anziani. Il rischio di favorire un peggioramento cognitivo in caso di trattamento protratto (soprattutto con benzodiazepine ad emivita lunga) è presente, infatti, in pazienti anziani con o senza iniziale decadimento cognitivo. Alcuni dati recenti della letteratura arrivano a suggerire come un uso di benzodiazepine (nel senso di nuovo uso e non di impiego nel passato) rappresenti un fattore di rischio nel paziente anziano per lo sviluppo di demenza (Billioti de Gage et al, 2012). Come precedentemente detto, la scelta di composti alternativi alle benzodiazepine quali gli antidepressivi sopra citati (mirtazapina e trazodone) o alcuni antipsicotici a basso rischio di induzione di effetti neurologici (quetiapina e promazina) rappresenta la strategia farmacologica generalmente raccomandata.

DISTURBI D'ANSIA

L'efficacia delle benzodiazepine nelle fasi acute di alcuni dei principali disturbi d'ansia è in realtà sostenuta da evidenze robuste pro-

venienti da studi clinici controllati. Una recente revisione della letteratura sottolinea come tali composti risultino efficaci nel trattamento in acuto del disturbo d'ansia generalizzato, del disturbo da panico, del disturbo d'ansia sociale e, seppur in maniera meno rilevante, del disturbo post-traumatico da stress (Baldwin et al, 2005). Non vi sono al contrario dati che ne supportino l'efficacia nella cosiddetto trattamento di continuazione (variabile in genere dai 6 ai 12 mesi), né in quello di prevenzione delle ricadute (della durata in genere di anni). Ne consegue che in tale ambito l'impiego delle benzodiazepine trova una sua collocazione razionale esclusivamente nelle prime settimane di trattamento, periodo che coincide con la cosiddetta fase di latenza dell'azione degli antidepressivi, trattamenti di scelta per tali disturbi.

La possibilità di arrivare alla riduzione e all'eventuale auspicabile sospensione della terapia benzodiazepinica è in generale una conseguenza del livello di risposta ottenuto dalla somministrazione degli antidepressivi, risposta che può variare dal semplice miglioramento dei sintomi in termini di intensità e frequenza sino alla completa remissione degli stessi e al ripristino di un completo funzionamento sociale. Per tale motivo nella pratica clinica quotidiana va sempre ricercata la completa remissione della sintomatologia, mettendo in atto strategie di ottimizzazione (aumento della dose) o di sostituzione del farmaco in caso di risposta parziale. Tra le classi di antidepressivi comunemente utilizzate nel trattamento dei disturbi d'ansia si ricordano gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (in generale ben tollerati e privi di sostanziali controindicazioni in pazienti con rilevante comorbidità organica), alcuni antidepressivi triciclici quali clomipramina e imipramina (gravati da potenziali effetti collaterali di tipo cardiovascolare e di tipo anticolinergico) e alcuni inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina quali la venlafaxina.

Nell'ambito del disturbo d'ansia generalizzato va infine ricordato il potenziale impiego del pregabalin, farmaco anticonvulsivante derivato dell'acido gamma-amino-butirrico (GABA) il cui meccanismo d'azione è fondato sul legame alla sub-unità accessoria, la proteina alfa2-gamma, dei canali del calcio nel sistema nervoso centrale. Tale

azione determina una riduzione del flusso dello stesso ione nel terminale nervoso a cui segue una riduzione della liberazione di neurotrasmettitori quali il glutammato, la noradrenalina e la sostanza P. Dalla inibizione della liberazione di neurotrasmettitori ad attività attivanti-eccitatorie conseguono gli effetti clinici del farmaco, quali l'effetto antalgico, antiepilettico e ansiolitico.

Rispetto ai farmaci di confronto quali gli antidepressivi, il pregabalin, la cui efficacia in tale ambito è sostenuta dai dati di diversi studi clinici controllati, presenta indubbi vantaggi potenziali in termini di rapidità d'azione e di profilo di tollerabilità (Wensel et al, 2012). Tali differenze verrebbero ancor più enfatizzate nel caso di pazienti affetti da disturbi d'ansia in comorbidità con disturbo bipolare in cui l'impiego degli antidepressivi, soprattutto in assenza di uno stabilizzatore dell'umore, rappresenta un fattore di rischio significativo per una destabilizzazione a breve (viraggio ipo o maniacale) e/o a lungo termine (induzione di rapida ciclicità) della patologia di base.

DISTURBI DELL'UMORE

L'impiego delle benzodiazepine nel trattamento dei disturbi dell'umore non è considerato una strategia farmacologica di prima scelta per la loro sostanziale mancanza di efficacia in tali patologie. Le benzodiazepine non hanno infatti alcuna attività antidepressiva o antimaniacale specifica, ma possono essere utilizzate in modo dimensionale laddove la componente o i sintomi d'ansia determinino una sofferenza soggettiva particolarmente significativa. Alcune forme depressive (in letteratura generalmente definite come "depressioni ansiose" o "depressioni agitate") possono infatti presentare una componente d'ansia talmente elevata da mascherare parzialmente o completamente il sottostante disturbo dell'umore. Anche in questo caso l'impiego delle benzodiazepine potrebbe risultare utile ed efficace nel periodo di latenza dell'azione degli antidepressivi, andando successivamente a una graduale riduzione sino alla sospensione una

volta ottenuta la remissione clinica. Alcuni autori in realtà sottolineano come la presenza di una rilevante componente d'ansia e/o di agitazione nell'ambito di un apparente disturbo dell'umore di tipo depressivo, deponga per la possibile presenza di un quadro misto, riconducibile più ad un disturbo di tipo bipolare che unipolare. L'adesione a tale approccio psicopatologico e di conseguenza nosografico ha in realtà importanti conseguenze dal punto di vista farmacologico, se consideriamo come le più recenti linee guida internazionali dedicate al trattamento della depressione bipolare considerino di prima scelta farmaci antipsicotici di seconda generazione quali la quetiapina e l'olanzapina, definendo di seconda scelta l'eventuale impiego di antidepressivi, preferibilmente secondo la maggior parte degli autori, in associazione a farmaci stabilizzatori dell'umore (sali di litio, anticonvulsivanti quali acido valproico e carbamazepina) (Nivoli et al, 2011).

Per quanto riguarda la prescrizione delle benzodiazepine nel paziente ipomaniacale o maniacale, le linee guida si esprimono in maniera uniforme nel consigliarne un impiego in fase acuta in caso di presenza di significativa componente ansiosa e di agitazione psicomotoria o di disturbo del ritmo sonno-veglia. Tale trattamento non va mai considerato di prima scelta nelle fasi di continuazione (stabilizzazione della remissione ottenuta in acuto) e mantenimento (profilassi delle ricadute) dove proprio gli stabilizzatori dell'umore e gli antipsicotici di seconda generazione trovano allo stato attuale delle conoscenze la loro indicazione principale (Nivoli et al, 2012). L'elevato rischio di comorbidità con uso di sostanze (benzodiazepine comprese) che caratterizza il disturbo bipolare rappresenta un ulteriore elemento clinico che dovrebbe portare ad una graduale sospensione delle benzodiazepine una volta superata la fase acuta.

DISTURBI DI PERSONALITÀ

Le evidenze scientifiche disponibili in letteratura sul trattamento farmacologico dei disturbi di personalità coincidono essenzialmente

con quelle relative al disturbo borderline. I dati di prescrizione delle benzodiazepine in tale contesto sono piuttosto allarmanti, in quanto secondi solo a quelli di prescrizione degli antidepressivi ed in linea con quelli relativi agli antipsicotici. In realtà, come molti studi hanno dimostrato, non esiste un trattamento farmacologico considerato efficace nella terapia del disturbo borderline di personalità e ciò è dimostrato dal fatto che allo stato attuale non vi è alcuna classe o singolo composto che ha una indicazione specifica in tal senso.

Gli approcci al trattamento farmacologico del disturbo borderline sono essenzialmente di due tipi: un approccio a quelli che vengono considerati i sintomi nucleari del disturbo borderline (instabilità affettiva, impulsività ed aggressività, rischio suicidiario, etc.) ed un approccio essenzialmente dimensionale, basato sul cosiddetto cluster sintomatologico prevalente (Nosè et al, 2006). In entrambi i casi non vi sono dati di letteratura che supportino l'impiego delle benzodiazepine, farmaci per cui, in considerazioni delle caratteristiche peculiari del paziente borderline, viene in realtà segnalato un elevato rischio di dipendenza e abuso. Per tali motivi le benzodiazepine vengono considerate dalla maggior parte delle linee guida gli unici farmaci psicotropi decisamente controindicati per tale tipologia di pazienti. Eventuali sintomi appartenenti alla componente ansiosa potranno essere trattati, a seconda dei casi, utilizzando farmaci antidepressivi, antipsicotici di seconda generazione e/o stabilizzatori dell'umore.

Come precedentemente detto, la letteratura in realtà non è in grado di guidare il clinico nella scelta del trattamento essendo il quadro psicopatologico spesso mutevole ed in generale complesso, non sempre caratterizzato da una dimensione stabile dominante. Proprio tali caratteristiche del disturbo borderline di personalità portano alcuni autori a pensare, non in assenza di critiche, che l'approccio più razionale al trattamento farmacologico di tale disturbo sia rappresentato dal ricorso ad una polifarmacoterapia che preveda l'associazione tra antidepressivi, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore.

SINTOMI NON COGNITIVI DELLA DEMENZA

I sintomi non cognitivi della demenza, chiamati anche Behavioural Psychotic Symptoms of Dementia, vengono considerati sintomi secondari, cioè espressione del tentativo di adattamento dell'individuo ai sintomi cognitivi e al conseguente deficit di funzionamento. Si tratta di un gruppo eterogeneo di sintomi che comprende: alterazioni dell'umore (depressione, euforia, labilità emotiva); ansia; sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, misidentificazioni o falsi riconoscimenti); sintomi neurovegetativi (alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'appetito, del comportamento sessuale); disturbi dell'attività motoria (acatisia, affaccendamento afinalistico, vagabondaggio); comportamenti specifici (agitazione, aggressività verbale o fisica, vocalizzazione persistente, perseverazione). Essi non rappresentano una entità diagnostica ma costituiscono una dimensione clinica fondamentale della demenza. Il loro decorso è spesso fluttuante e non sempre concomitante all'andamento dei sintomi cognitivi e funzionali della demenza.

I sintomi non cognitivi hanno una alta variabilità interindividuale, sia nei diversi tipi di demenza, sia nella tipologia, gravità ed epoca di comparsa. Dati provenienti da recenti ricerche hanno evidenziato come nella demenza vascolare la gravità della demenza non sembrerebbe aver alcun impatto sulla frequenza dei sintomi non cognitivi, mentre al contrario nella demenza a corpi di Lewy e nella demenza di Alzheimer la gravità della demenza sarebbe spesso associata ad un aumento di sintomi non cognitivi clinicamente rilevanti.

Il possibile, per quanto spesso controindicato, impiego delle benzodiazepine avviene di solito nella fase iniziale di insorgenza di tali sintomi, fase in cui prevalgono, infatti, ansia, preoccupazione eccessiva e tristezza. Successivamente, la presenza di disturbi della percezione, del contenuto di pensiero e del comportamento porterebbero il clinico ad orientarsi verso altre strategie farmacologiche privilegiando in genere la prescrizione di farmaci antipsicotici. Pur potendo scegliere tra numerose classi di psicofarmaci (neurolettici, antiepilettici, ansiolitici, antidepressivi, anticolinesterasici), allo stato attuale non vi

è alcun consenso su quali siano i trattamenti più efficaci per i diversi sintomi non cognitivi della demenza.

In realtà la maggior parte degli studi non solo sconsiglia l'impiego delle benzodiazepine sui cluster sintomatologici dove sembrerebbero poter essere più efficaci, ma suggerisce di evitare il più possibile il loro impiego per il rischio di un peggioramento cognitivo (a breve e lungo termine), di cadute a terra e di un incremento della stessa condizione di agitazione psicomotoria per cui vengono somministrate. Ne consegue che il controllo dei sintomi comportamentali e di agitazione psicomotoria prevede l'impiego di farmaci antipsicotici che rappresentano ovviamente il trattamento di prima scelta nel caso di comparsa di sintomatologia di tipo ideo-percettiva (Ballard & Waite, 2006). Tali composti, il cui impiego è tutt'altro che scevro da rischi, sono diventati negli ultimi anni oggetto di diverse studi che non sempre hanno portato a conclusioni omogenee e sufficientemente rassicuranti dal punto di vista della tollerabilità.

Al fine di vigilare e guidare, almeno in parte, il percorso decisionale, l'AIFA, con un primo comunicato nel 2005 e con un aggiornamento nel 2009, ha fornito una serie di indicazioni sul monitoraggio dei pazienti affetti da demenza eleggibili ad una terapia antipsicotica che possono guidare il clinica nella gestione della terapia. Gravità dei disturbi comportamentali e assenza di risposta ad altre strategie farmacologiche e non rappresentano i fattori clinici da considerare al momento della scelta del trattamento. La partenza con una dose bassa ed una titolazione graduale nel tempo favoriscono la tollerabilità al farmaco antipsicotico selezionato che, in caso di efficacia, dovrebbe essere somministrato per un periodo variabile tra 1 e 3 mesi per poi essere gradualmente ridotto sino alla sospensione completa. Gli alti tassi di risposta al placebo (40%) provenienti dagli studi clinici controllati ci ricordano come si è davanti a sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo che possono ridursi spontaneamente nel breve periodo.

In considerazione della sensibilità dei pazienti alla tossicità dei farmaci psicotropi, viene consigliato il ricorso alla monoterapia evitando l'uso concomitante di due o più antipsicotici; tale pratica che dovrebbe

be essere eccezionale risulta in realtà sin troppo diffusa con tassi di prescrizione di associazioni nel 14% dei pazienti dementi istituzionalizzati. Anche l'associazione tra antipsicotici e benzodiazepine viene generalmente sconsigliata nonostante sia utilizzata in circa il 17% dei pazienti dementi istituzionalizzati. Per il loro effetto antistaminico, particolarmente rilevante in alcuni composti, gli antipsicotici possono svolgere sia una azione ipnoinducente sia una azione di tranquillizzazione nel corso della giornata grazie a una somministrazione frazionata in termini di dose e orario. Una eccezione è rappresentata dai quei pazienti divenuti dementi e che presentano una lunga storia di assunzione di benzodiazepine, specie a scopo ipnoinducente, il cui svezamento può risultare particolarmente arduo se non impossibile.

Una ultima raccomandazione relativamente all'impiego degli antipsicotici nel trattamento dei sintomi non cognitivi della demenza è quella relativa ai potenziali rischi cardiovascolari conseguenti alla loro somministrazione ed in particolare al rischio di aumento del QTc che predispone all'improvvisa insorgenza di aritmie ventricolari che si possono manifestare come episodi sincopali e nelle forme più gravi causare morte improvvisa da arresto cardiaco. I farmaci antipsicotici tradizionali che prolungano in maniera maggiore l'intervallo QTc sono la pimozide e l'aloiperidolo e per tale motivo è controindicato il loro impiego in associazione con altri farmaci potenzialmente in grado di dare lo stesso effetto indesiderato, tra i quali gli stessi antipsicotici, o in presenza di altri fattori di rischio quali alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (ipomagnesemia, ipopotassiemia), patologie cardiache sottostanti e sindrome del QT lungo. Una valutazione basale del QTc (non è possibile la somministrazione di antipsicotici con un valore superiore ai 500 m/sec) ed in corso di trattamento, soprattutto nel caso di raggiungimento di una dose elevata e/o di una titolazione rapida, viene in realtà indicata per tutti gli antipsicotici, sia tradizionali sia di seconda generazione.

L'impiego di altre classi di farmaci quali gli anticonvulsivanti (acido valproico e carbamazepina) nel controllo dei disturbi del comportamento della demenza non è in realtà supportato da evidenze forti

disponibili in letteratura. Gli stessi antidepressivi, potenzialmente utili nelle prime fasi di comparsa di sintomi non cognitivi della demenza, quali ansia e depressione, non sembrano in grado di mostrare una significativa efficacia nelle fasi successive di malattia. I soli trazodone e mirtazapina sembrano mantenere una specifica indicazione nel controllo dell'agitazione notturna e dei disturbi del sonno dei pazienti affetti da demenza.

CONCLUSIONI

L'impiego delle benzodiazepine nella pratica psichiatrica quotidiana può essere considerato razionale laddove si tengano in considerazione alcuni principi generali sia di tipo farmacologico sia di tipo clinico. Le benzodiazepine sono farmaci efficaci nel trattamento a breve termine di specifiche dimensioni cliniche (ansia, disturbo del ritmo sonno-veglia, agitazione psicomotoria) riscontrabili nella maggior parte dei disturbi psichiatrici. La sostanziale assenza di evidenze relativamente ad una loro efficacia nel medio e lungo termine suggerisce un costante monitoraggio del loro impiego per evitare i ben noti fenomeni di abuso e dipendenza. Le caratteristiche del disturbo psichiatrico di base sono in grado di condizionare in maniera significativa l'appropriatezza della scelta del trattamento benzodiazepinico nel controllo dei sintomi sopra riferiti. La natura recidivante se non addirittura cronica di alcuni di essi (disturbi d'ansia e dell'umore), la predisposizione all'abuso di alcune tipologie di pazienti (disturbi borderline di personalità e disturbi dell'umore) e le caratteristiche cliniche di alcune specifiche patologie (demenza) rappresentano controindicazioni all'impiego delle benzodiazepine se non in caso di trattamenti in acuto e/o a breve termine.

La presenza di alternative farmacologiche efficaci consente un impiego razionale delle benzodiazepine, limitandone l'uso inappropriato o eccessivamente prolungato nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Baldwin IS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JRT, de Boer JA, Fineberg NA, Knapp M, Scott J & Witchenn HU. (2005). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 19 (6): 567-596.
2. Ballard C & Waite J. (2006). Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease (Review). *The Cochrane Library*, Issue 2.
3. Bellantuono C & Imperadore G. (2007). Psicofarmacoterapia. In: *Manuale di Psichiatria* (Siracusano A. ed.): 685-729. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
4. Billioti de Gage S, Begaud B & Bazin F. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *British Medical Journal*, 345: e6231.
5. Franzen PL & Buysse DJ. (2008). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 4: 473-481.
6. Nivoli A, Murru A, Goikolea JM, Crespo JM, Montes JM, Gonzales-Pinto A, Garcia-Portilla P, Bobes J, Saiz-Ruiz J & Vieta E. (2012). New treatment guidelines for acute bipolar mania: A critical review. *Journal of Affective Disorders*, 140: 125-141.
7. Nivoli A, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, Gonzales-Pinto A, Fontoulakis KN & Vieta E. (2011). New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 129, 14-26.
8. Nosè M, Cipriani A, Biancosino B, Grassi L & Barbui C. (2006). Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 21: 345-353.
9. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein B I, Rector N A, McIntyre R S, Beaulieu S, Swinson R & Yatham L N. (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, 24 (1), 6-22.
10. Wensel TM, Powe KW & Cates ME. (2012). Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *The Annals of Pharmacotherapy* 46 (3): 424-429.

Storie di benzodiazepine

Patrizia Guadagnini

A Pier, Fabio, Rebecca e Marco,
con i quali è divenuto possibile
prima immaginarmi e poi
sperimentarmi come psicologa.

...Nell'istante in cui qualcuno assiste alle
nostre azioni, volenti o nolenti ci adattia-
mo agli occhi che ci osservano e nulla di
ciò che facciamo ha più verità...

*Milan Kundera, L'insostenibile leggerezza
dell'essere*

PREMESSA

Ad osservare il mondo di chi sperimenta gli effetti di sostanze psicoattive, ed in particolare di quelli la cui esperienza è riorganizzata nel modo di pensare, di sentire e di esistere intorno al consumo di farmaci, ci si accorge che si tratta di un fenomeno complesso, che non si esaurisce nella dimensione biologica. Ma, come per altre azioni e comportamenti, dotati di senso e significato, che possono perdurare e prolungarsi nel tempo, è possibile esplorarne la complessità attraverso i diversi moventi e ragioni presenti nelle convinzioni, nelle credenze, nelle aspettative che le persone palesano attraverso quello

che sono, che sentono, che sperimentano e che vorrebbero essere.

A partire dai significati, dunque, attraverso cui viene costruita l'esperienza personale, in particolare l'esperienza del consumo che le persone praticano, si conferiscono effetti al proprio senso di identità, in una coerenza passata e in una continuità futura. Senso di identità in costante trasformazione, attraverso cui le persone rivelano un senso di autoefficacia e l'interpretazione di se stessi, degli altri e del mondo, "collegato con il senso d'identità autobiografica non separabile dalle attese degli altri" (Salvini 2012). Dunque, non solo per un sentimento interiore, ma anche attraverso le continue conferme che riceviamo dall'esterno.

Quello di cui si va osservando nel presente lavoro sono le narrazioni di persone, alle quali ad un certo momento della propria storia biografica vengono prescritte benzodiazepine (BZD). Si tratta di un numeroso gruppo di farmaci ampiamente prescritti in tutte le branche della medicina, ormai da più di 50 anni, le cui proprietà ansiolitiche, sedative e miorilassanti divengono "specchi per le allodole", inganni generativi di situazioni conflittuali, di sofferenza soggettiva, di inadeguata integrazione sociale.

Abbagli, dunque, nelle conseguenze e negli effetti: da una parte negli elementi "empirici" neurobiologici (gli equilibri neurochimici, gli effetti di intossicazione, i meccanismi di tolleranza e gli effetti somatici) e dall'altra in quelli "simbolici", culturalmente costruiti, identitari, situati e intenzionali. Di quest'ultimi elementi, è possibile osservare gli effetti "pragmatici" intorno all'identità personale e sociale. Elementi costituiti dall'esperienza di sé che divengono reali negli effetti che producono: nell'idea di sé, nell'autorganizzazione percettiva e adattativa, nelle "autovalutazioni e autopercezioni socialmente e culturalmente situate, talvolta resistenti al cambiamento, ma anche modificabili dal tempo e dalle scelte delle persone" (Salvini 2012).

Prescrizioni farmacologiche di un mondo in cui piuttosto che **"sentire persone che sentono è meglio avere persone che non sentono"**. Indicazioni e istruzioni che, anziché risolvere, vanno costituendosi come "tentate soluzioni", nel porre rimedio a ciò che può

accadere a taluni, donne e uomini. Ad esempio, trovarsi talvolta presi da eventi della propria biografia: a partire da vicende della storia affettiva e del ciclo di vita, da scarsa ed insoddisfacente qualità e durata del sonno, o da accentuati stati d'ansia, ovvero improvvisa attivazione fisiologica transitoria e situazionale, o da bisogni imposti dalle aspettative su di sé e altrui o prescritti dal contesto socioculturale di appartenenza.

Con l'emergere di una cultura omologante e dalle prescrizioni ascrivibili sulla base di comportamenti di competitività, oggi il problema del consumo di BZD, e dei farmaci psicoattivi in generale, diviene rilevante, suscitando da una parte, nelle persone l'intenzione e la richiesta di utilizzarle come rimedio veloce e autogestibile; dall'altra, da parte degli "esperti", la convalida ad una larga prescrizione e commercializzazione, dettate più da successi commerciali e dalla mancata condivisione, con le persone assistite, delle modalità di utilizzo (eludendo, in tal senso, la possibilità di esplicitare precise indicazioni, ad esempio in merito all'utilizzo per brevi periodi di tempo).

In alcune, non rare, situazioni, parte del reddito e del tempo viene assorbito nell'acquisto, nella gestione e consumo di farmaci psicoattivi, così come nelle storie che verranno poi descritte.

Alle narrazioni di queste persone, si aggiungono le azioni e le interazioni di chi scrive, con l'obiettivo di rompere la coerenza della carriera biografica di consumatori di sostanze psicoattive e di interferire, inoltre, con i processi attribuzionali che pongono le persone come immutabili: muovendosi, dunque, in un'ottica di cambiamento e mettendo le persone nella condizione di modificare la centralità del problema, ricostruendosi attorno ad altri contenuti.

Ancora si amplificano le voci narranti, che intrecciandosi costituiscono la trama narrativa: ci si muove, infatti, all'interno di un servizio medico ospedaliero, legittimato all'erogazione di interventi volti al contrasto ed alla graduale emancipazione dal consumo di BZD.

Si va narrando, dunque, di storie di consumo di farmaci che, come talune storie di consumo di sostanze psicoattive, quando finiscono, sembra non finiscano mai: storie di BZD.

«Tutto è racconto, Martin. Quello che crediamo, quello che conosciamo, quello che ricordiamo e perfino quello che sogniamo. Tutto è racconto, narrazione, una sequenza di eventi e personaggi che comunicano un contenuto emotivo. Un atto di fede è un atto di accettazione, accettazione di una storia che ci viene raccontata. Accettiamo come vero solo quello che può essere narrato».

Il gioco dell'angelo, Carlos Ruiz Zafón

“LA SECONDA POSSIBILITÀ: LA STORIA DI CHI NON SMETTE DI SCEGLIERE”

Fu nell'estate del 2011 che A. cominciò a “scegliere” e fu ricoverata presso il reparto di Medicina delle Dipendenze per risolvere il suo problema con il lormetazepam. Il suo ricovero durò dieci giorni e venne dimessa con la seguente diagnosi: “Detossificazione da BZD ed avviamento a programma riabilitativo ambulatoriale. Dipendenza da BZD in paziente con sindrome mista ansioso depressiva grave. Tabagismo”.

Poco dopo il ritorno a casa mi chiamò da una cabina telefonica. Nonostante le difficoltà economiche, decise di considerare come risorsa e di vedere in prospettiva la possibilità di attuare un cambiamento rispetto alla propria storia e identità biografica, attraverso l'occasione di un percorso di sostegno psicologico. E così mi cercò chiedendomi, con un certa premura, un appuntamento presso il servizio. Erano 17 anni che non sceglieva più e al posto suo lo faceva il Minias. Cominciò per non sentire dolore (neanche amore, nulla), dopo lo spegnersi della madre, nel ciclo naturale di vita.

Al nostro primo incontro si presentò attraverso due racconti: uno intitolato “Minias” in cui si percepiva come se fosse “in gabbia” e che desiderava ad ogni costo chiudere, e l'altro portava come titolo un “gabbiano che vola”, libera di scegliere e di posare interesse

e attenzione verso qualsiasi cosa d'altro che non fossero le gocce. Quei farmaci che per tanto tempo l'avevano imprigionata, costretta in gabbia entro la quale più "non sentiva".

Così intraprese il suo percorso, pur non avendo consapevolezza di ciò che si sarebbe condiviso poi, la sua richiesta ed esigenza. La prima prescrizione su cui la invitai a lavorare fu "l'lo narrante", una sorta di diario in cui trascrivere una volta al giorno tutto quello che le veniva in mente, ovvero quello che pensava nel momento in cui lo pensava. Di settimana in settimana, di mese in mese, incontro dopo incontro, la sua produzione arrivò a cinque quaderni straripanti di parole, discorsi, eventi e considerazioni.

Nello stesso periodo mantenne continuità con il servizio, in regime di post-ricovero e poi periodicamente con i medici, al fine di monitorare e modificare di volta in volta la terapia farmacologica. Grazie allo scalaggio della terapia (era stata dimessa con dosi medio-basse di clonazepam), processo che richiede una osservazione continuativa, A. riuscì a gestire i passaggi necessari volti al contrasto del consumo di BZD, con una totale emancipazione dal consumo delle stesse e la conclusione del percorso di sostegno.

A seguito di alcuni momenti descritti come "critici", quali imprevedibili e improvvise attivazioni fisiologiche, stati d'ansia transitori e situazionali, dopo neanche un mese A. chiese nuovamente l'intervento del servizio, trovandosi pertanto a riutilizzare, in senso terapeutico, una terapia farmacologica.

Evidenziando alcune criticità, A. riuscì ad esplicitare alcuni temi, riconosciuti come faticosi, quali forme di pensiero e di azioni problematiche, adattative ed utilizzate come "tentate soluzioni" ma generative di situazioni conflittuali, di sofferenza soggettiva e di inadeguata integrazione sociale e dagli effetti disfunzionali, eludendo, tuttavia, fino a quel momento, la possibilità di individuare soluzioni finalizzate ad attuare cambiamenti in questa direzione.

In questo senso, permanevano alcune preoccupazioni, emerse in questa successiva occasione, in merito all'aspetto relazionale, alla competenza di responsabilità e alla capacità di attuare scelte auto-

me, descrivendo un certo modo di essere, di percepire e di agire difficoltoso, agendo l'esperienza di cui subiva gli effetti secondari spiacevoli; replicandola, poi, attraverso i comportamenti di evitamento nelle attività quotidiane e di continue richieste di aiuto verso le persone.

Dunque tornò a scegliere, occupandosi di alcuni aspetti del suo modo di pensare, percepire ed agire, fino a quel momento non gestiti e lasciati al caso.

In questa seconda occasione sperimentai con A. il protocollo della terapia strategica breve, finalizzato alla risoluzione del disturbo di panico. Non fu cosa facile, ma soprattutto si rivelò efficace dal momento in cui si esplicitò da parte di A. la continua delega delle scelte al marito. Da parte del marito, infatti, perdurava da anni il mantenimento dello stato delle cose e di quelle azioni che non le permettevano di "scegliere" altro, da quello sperimentato fino a quel momento. Come, ad esempio, non uscire di casa se non accompagnata dal marito e non svolgere gli impegni e le attività quotidiane.

Ci vollero da una parte il defilarsi e sottrarsi del marito, sia in senso affettivo che sentimentale, e dall'altra, con me, una telefonata risolutiva. Durante quello scambio telefonico A. affermava di non voler più proseguire in niente e, anzi, di non voler più nemmeno "esistere". A queste parole risposi con un semplice stratagemma, come ne avevo utilizzati altri generali e specifici nel corso del tempo, chiedendole il motivo, dunque, del cercarmi e di venirmelo a dire, visto che aveva già deciso di non voler né proseguire né esistere.

Questo fu il momento della "scelta" con la s maiuscola! Poco dopo, un messaggio al cellulare, che mi annunciava la conferma a partecipare all'incontro fissato per la settimana successiva.

Da qui tutto si trasformò: anche il dolore atroce, quale quello dell'abbandono, divenne spinta costruttiva e generativa di una biografia e identità altra da quella della dipendenza dalle gocce. Di nuovo donna attiva, libera e capace di scegliere.

Ora, trascorsi poco più di due anni, restituitele responsabilità e intenzionalità, va concludendosi la sua partecipazione agli incontri: A. lavora, è affettivamente di nuovo impegnata, sta sperimentando un

percorso di emancipazione anche dal consumo di tabacco (non fuma più da 1 mese), e non smette di scegliere.

“SCACCO MATTO AL LORMETAZEPAM”

Inizìò con l’attesa del sorgere del giorno.

In questa storia si narra di una giovane donna, Giulia, che inizia a consumare BZD, ancora in quell’età in cui ci si potrebbe sentire smaniosi di esperienze e al tempo stesso inconsapevoli di ciò di cui si fa esperienza, anche se il corpo non è più fanciullo ma è quello di donna. Nella bellezza dei suoi vent’anni, e su consiglio della madre (dunque non per insonnie amorose, ma poiché sperimenta scarsa ed insoddisfacente qualità e durata del sonno, a causa dei turni di lavoro), sperimenta fin dai primi mesi quantità rilevanti di BZD, fino ad arrivare a 7 boccette al giorno.

La prima “mossa di scacchi” la fece più di un anno fa, quando fu ricoverata presso il reparto di Medicina delle Dipendenze per essere sottoposta a trattamento detossificante da BZD. Superò i dieci giorni di ricovero detossificante e venne dimessa con la medesima diagnosi del caso precedente.

Le feci visita durante il ricovero in alcune occasioni, momenti in cui si sperimentava cognitivamente smarrita, la memoria che faticava e quasi costantemente confusa, sperimentando in alcune occasioni un *craving* violento per il suo Minias. Segni, questi, di alcuni deficit cognitivi a cui si può incorrere con un uso prolungato di BZD.

Con lei ciò di cui pian piano mi accorsi furono i costanti errori nel persistere a forzarla al massimo “là dove erano i suoi limiti” (Sacks 1986), come già osservai con altre persone.

“Se è vero che l’uomo incontra la propria natura apprendendola dagli altri”, si potrebbe non escludere dunque da questo incontro quell’idea di sé che si potrebbe chiamare “*identità biografica*”. (Salvini, 1993). Tutto ciò che per Giulia era il mondo e la sua storia biografica si concentrava troppo sui difetti, sulle mancanze e su ciò che ve-

niva considerato problematico, e troppo poco sulle risorse e capacità.

Fino a questo momento Giulia aveva avuto accesso solo ad una parte delle sue possibilità. Era quella "sbagliata", quella che "sentiva troppo", in quelle sue infinite sfumature del "sentire": sia nel suo entusiasmarsi, nel fervore e nella partecipazione appassionata, sia nell'inquietudine, nel disinteresse e nella confusione. Inopportuna ed impropria rispetto a come ci si dovrebbe "sentire" in merito agli eventi, nei sentimenti rispetto a se stessi, agli altri e al mondo.

A volte sono proprio le persone che ci stanno intorno che non ci permettono di "cambiare", poiché faticano a vederci "diversi", altro da quello che siamo stati ai loro occhi. Così per Giulia il costante assillo di definirsi e non lasciarsi solo definire, come in "Così è (se vi pare)" di Pirandello, dove la donna su cui fomentano e infiammano dubbi, moglie e figlia, si descrive come non essere "nessuna", permettendosi di affermare: "sono colei che mi si crede". Come se Giulia si domandasse costantemente "chi sono io"?, le cui risposte si rivelano ricerche di conferme e di riconoscimenti da parte degli altri e del contesto intorno. Come intenta a sostenere senza sosta un esame, Giulia sperimenta in molte occasioni di non essere nessuna, e di esistere come altri la credono.

Nel corso del tempo e degli incontri, l'esperienza che si va costruendo con Giulia si muove attraverso l'utilizzo di stratagemmi narrativi, di discrasie rispetto a ciò che afferma con le parole, di discorsi e di occasioni di discontinuità biografica, all'interno delle quali prende forma il cambiamento.

A Giulia si offre la possibilità di costruire una nuova storia di sé, basata sulla sua intenzionalità, come attrice protagonista, attiva di ciò che agisce, percepisce e pensa; nella quale lei si trasforma in una donna che sa rispondere alle offese senza soccombere, competente nel suo lavoro, che sa come fare nella relazione con persone prevaricanti, che riesce a gestire una notte al lavoro, che è la mamma che abbraccia e gioca con il suo piccolo e vivace bimbo. Quando questo avviene, Giulia muove il suo "cavallo" e riesce a condurlo al centro della scacchiera. A differenza di tutte le altre pedine ha facoltà di

muoversi anche se il percorso non è sgombro, stupendosi delle infinite possibilità che riesce a cogliere, non più costretta ad un'unica agire dell'esperienza di sé, come quando per "non sentire", le gocce erano le sole mosse che utilizzava. Lungo e complesso il follow-up farmacologico, gestita dai medici di MDD, durante il quale Giulia smette con successo ed apparente facilità di fumare.

Il finale non è certo e già scrivibile, Giulia si trova costantemente a sperimentarsi in divenire: nel presente, in cui a volte fatica a stare e come in uno specchio scruta la sua immagine, frutto dello sguardo degli altri intorno a sé, a mettere in discussione le sue straordinarie capacità ed infinite possibilità. Quello che sappiamo, ma soprattutto a cui Giulia di sé piace raccontare, è che ha fatto scacco matto al lormetazepam, e ha vinto la partita!

BIBLIOGRAFIA

1. Sacks O., (1986), *L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello*. Adelphi Edizioni, Milano.
2. Salvini A., Zanellato L., (1998), *Psicologia clinica delle tossicodipendenze*. Lombardo editore, Roma.
3. Salvini A., (1998), *Argomenti di Psicologia Clinica*. UPSEL, Padova.
4. Salvini A., Dondoni M. (2011), *Psicologia clinica dell'interazione e psicoterapia*. Giunti.
5. Salvini A., (2012), in *Scienza dell'Interazione*, n.1-2, 2012 "*Eccessi nosografici e abusi diagnostici: il caso delle Vigeoressia*", rivista edita dalle Scuole di Specializzazione in Psicoterapia Interazionista.
6. Turchi G.P., (2002). *Tossicodipendenza, generare il cambiamento tra mutamento di paradigma ed effetti pragmatici*. UPSEL, Padova.
7. Turchi G.P., et al. (2006). *Per una svolta paradigmatica nell'ambito degli interventi sul consumo di sostanze illegali - dall'epistemologia della cura alla prospettiva del cambiamento*. II edizione, Atti del convegno, Padova 2-4 luglio 2004, Roma: Aracne editore.

Il punto di vista dei pazienti (1).

Storia di Marzia

“OGNI MURO È UNA PORTA”

(Camus, Taccuini)

Mi chiamo Marzia, ho 53 anni, sono sposata con tre figli, docente di filosofia presso un liceo. Il dna trentino mi vuole lavoratrice instancabile, “donna bionica” per gli amici, impegnata non solo in vari ambiti nella scuola, ma anche in attività di volontariato: un doposcuola per ragazzi della zona in cui vivo, fondato con alcuni amici, è attivo da due decenni ed è oggi affiancato da interventi di sostegno a famiglie disagiate.

Alla fine del 2007, a cinquant’anni, forse per la morte di mio padre seguita a una lunga malattia forse per la fase della vita, o per certe preoccupazioni per i figli, mi sentivo inquieta, faticavo a prendere sonno, a volte sentivo battere il cuore, i pensieri si accavallavano, e mi lamentavo molto di questa situazione. Fino ad allora non avevo avuto nessun rapporto con i farmaci, se non nelle occasioni classiche. Non sapevo cosa fossero sonniferi, calmanti, tranquillanti termini tanto generici nella forma quanto ignoti nella sostanza. Mia sorella, mio medico di base, mi ha proposto “poche gocce” di minias, 3 o 4, “per rilassarmi la sera”. Proprio buone, dolci, sciolte nell’acqua vanno a formare una deliziosa miscela; poi la boccetta è lì. Per due anni tutto bene, le mie 3 o 5, 10 gocce bastavano allo scopo: un po’ di piacevole

intontimento serale. Anche mio padre le aveva assunte nell'ultimo periodo della vita. Giornate e impegni si susseguivano come sempre e i ritmi di lavoro erano piuttosto intensi. Come sono andate poi le cose? Si sa che la vita è quella che è, il primogenito che stressa con problemi esistenziali, "cazzeggia" alla grande, e ritarda a laurearsi, un marito che fa sentire la sua presenza con rimproveri sull'educazione sbagliata che "hai dato a tuo figlio". Il tempo passa e, lentamente, le dosi di gocce aumentano.

Nell'agosto 2009 il desiderio di liberarmi da questo "vincolo" e di affrontare anche il problema di qualche chilo di troppo mi porta da un medico internista. Le parlo (è una dottoressa) della mia condizione di malessere generale, dichiarando che assumo questo farmaco e che vorrei smettere, ma non so come; prende atto di tutto, mi prescrive esami del sangue, e mi consiglia una visita neurologica. Nel mese di settembre sono dal secondo specialista: lo porto a conoscenza della situazione; mi visita accuratamente, mi fa fare prove di stabilità, di equilibrio, mi dice che va tutto bene, che non ho problemi neurologici.

Nel periodo successivo mi concentro sul problema del peso e delle solite coliti. Nel gennaio 2010 mi rivolgo ad una nota dietista della città: sono in forte sovrappeso e il minias svolge una funzione di rilassamento della pancia, cancella cattivi pensieri, mi permette di ingozzarmi senza immediate e dolorose conseguenze... Quelle dolci gocce, assunte senza acqua, forse sono già il pensiero dominante della giornata. La specialista, a cui non nascondo la situazione, non affronta mai direttamente l'argomento. In quattro sedute di terapia mi chiede di parlare del mio passato e delle abitudini alimentari della famiglia. Io, piuttosto determinata, non mi aspettao una "psicologa" e ho da subito forti perplessità sull'efficacia per me di questo metodo. Vorrei dimagrire e vorrei che qualcuno mi dicesse qualcosa del Minias: non mi sento ascoltata. E poi, mi ripeto, "quando vorrò uno psicologo non cercherò un dietista...". Nell'ultimo incontro le esprimo le mie perplessità: mi risponde che non sarei dimagrita perché mi rifiuto farmi aiutare. Sono adirata e al punto di partenza per questa fallimentare e costosa esperienza.

Dall'aprile al dicembre del 2010, dopo essere ancora aumentata di peso, inizio un nuovo percorso con un medico dietista. Due volte al mese per quattro mesi e dieta ferrea con buste liofilizzate: una sfida al giudizio perentorio della specialista precedente. Dimagrisco sei chili subito, e poi mantengo il peso per un certo periodo. Alla prima visita gli dico, tra le altre informazioni, del Minias: non prende in considerazione il problema.

Devo dire che nessuno si stupisce quando nomino il Minias, ho l'impressione che tutti lo conoscano ma non lo considerino un problema di loro pertinenza.

Nel frattempo le gocce giornaliere aumentano, ne assumo alcune anche nel primo pomeriggio, in tutto sono diventate settanta o cento: la boccetta si svuota in sempre minor tempo, in meno giorni, la porto in borsa e prima di qualsiasi attività – colloqui, incontri, commissioni varie – una “ciucciattina” ci sta bene.

Nella primavera del 2011 sono a circa una boccetta al giorno. Inizia il primo ma serio tentativo di smettere da sola. Dal mese di febbraio ho seriamente intrapreso, con i consigli del mio medico di base, la strada della riduzione lenta e quotidiana delle gocce. Foglio A3, tabella indicante giorni, numero di gocce assunte in partenza, la riduzione di dieci gocce al giorno. Quel foglio macchiato e consumato che ancora conservo dice che partivo da una boccetta intera. Con un'attenzione certosina conto e riconto le gocce della boccetta minias originale e dei diversi tipi di generici. Non volevo credere ai miei occhi, le ho contate di fronte a mia sorella: 620 minias, 450 generico DOC, più piccole e dense le prime, più grosse le seconde. Cose da pazzi. Uso il generico perché costa meno, 7 euro al giorno contro i 9 del Minias. Dopo un mese circa, forse un po' di più, arrivata a 50 gocce, non riesco più a resistere e ricomincio. Mi rivolgo ad uno psichiatra. Credo di aver trovato il posto giusto per me. Ascoltando la mia storia, mi trova, tra tutte le altre cose, un po' depressa. Si riparte da zero, scalando gradualmente e lentamente le gocce e affiancando la terapia con Trittico e sertralina. Mi fido e sono decisa. Per due mesi va bene, ma arrivata a 50 gocce resisto per un po', poi non più.

Interrompo allora le sedute per due mesi, poi ricomincio da zero... che disastro, la seconda volta mi sento già sconfitta in partenza. L'ultimo incontro risale al marzo 2012. Da allora ho vissuto il periodo più buio. 1 o 2 boccette al giorno, bevute d'un fiato, appena uscita dalla farmacia, o in auto al semaforo, prima di arrivare a casa o a scuola...

Conosco tutti i turni delle farmacie e i farmacisti mi conoscono. Molti di loro, senza problemi mi danno il Minias e non chiedono o non timbrano la ricetta. I farmacisti, su richiesta, mi danno le più diverse risposte sulla differenza della goccia tra originale e generico: peso specifico, grandezza del forellino, densità del preparato. È il pensiero dominante della mia breve giornata: è annullata la vita sociale, rimango assente da scuola per diversi giorni al mese, dichiaro a tutti che sono depressa. Sono proprio disperata e piango spesso, mi faccio dormire di 13-14 ore consecutive, un pranzo al giorno lungo due ore in cui mangio in modo compulsivo qualsiasi cosa, cotta, cruda, surgelata. Con dolore ricordo i mesi in cui non ero in grado di fare niente. Gli sguardi stupiti, preoccupati, addolorati degli amici non mi toccano. Cerco di sfuggire ai miei familiari e di non vedere le lacrime negli occhi di mia figlia. Alcune errori compiuti al lavoro mettono definitivamente in crisi le mie certezze professionali e non so veramente come andrà a finire la mia vita.

Siamo in estate e vado al mare con le "scorte". Come me le procuravo, dosi quotidiane e quantitativi? Molte ricette ma soprattutto farmacisti "no problem". Alcuni, come mi vedono alzano la mano segnando con le dita 1 o 2? Conosco perfettamente turni di farmacie aperte, note e meno note. Faccio il giro settimanale in quasi tutte, con o senza ricetta. La scelta della farmacia è frutto di un accurato calcolo: mi presento con ricetta che sarà timbrata, con ricetta che non sarà timbrata (può essere riutilizzata), senza ricetta. A proposito di scontrini: il commercialista mi ha consigliato di fare il 730 e ho avuto circa 600 euro di rimborso per due anni.

Negli ultimi mesi del 2012 sto ancora cercando una soluzione. Decido di andare a Verona, da un noto specialista dei disturbi alimentari che mi è stato consigliato e che mi visita il 22 dicembre. Anche

a lui dico del Minias e ricevo un consiglio, un discreto consiglio. “Io la posso aiutare per il peso – mi dice – ma per il Minias faccia un salto qui vicino, nello stesso edificio dal dott. Lugoboni”. Mi sono fidata e affidata. Sono stata poi accompagnata in tutte le fasi della disintossicazione, dalla visita al ricovero, alla terapia, al periodo post-dimissioni. Oggi, a distanza di dieci mesi, sono fisicamente a posto: sono ritornata al mio peso normale senza sforzo, non prendo nessun tipo di medicina. Credevo di essermi distrutta fegato, pressione, tiroide, ma tutti i valori, dopo qualche tempo, sono rientrati.

Sono ancora sorpresa. Quando mi guardo indietro e penso agli inizi, a come ho iniziato ad assumere quelle prime gocce. Un po’ a caso, senza conoscere la differenza tra camomilla ed una benzodiazepina... ma ero proprio tenuta a conoscerla?

Ancora non ci sono parole che possano esprimere l’esperienza fatta. Chi mi ha educato mi ha detto che in terra c’è un pezzo di cielo; ecco, senza ironia o sentimentalismi, è proprio così. In una meravigliosa struttura pubblica, attraverso l’incontro con professionisti, in una stanza di ospedale, in una settimana d’inverno ho riscoperto la dignità e la bellezza della vita.

Il punto di vista dei pazienti (2). Storia di Luciana

Un criterio un po' cattivello ha detto che metà degli italiani sono stati drogati dalla tivù e l'altra metà dagli psicofarmaci. Io faccio parte dell'altra metà. O meglio: ne facevo parte fino a pochissimo tempo fa.

Oggi spero di aver ripreso il controllo di me stessa, e della mia vita. Mi chiamo Luciana, ho qualche anno sopra i 50 e vivo in una città del Piemonte. Sono un'insegnante in pensione, felicemente sposata e senza figli. Ma le mie giornate sono piuttosto piene: faccio volontariato al 118 – il numero telefonico delle emergenze sanitarie – ho tante amiche, pratico vari sport e mi piace viaggiare.

Dopo la laurea in Agronomia, ho sempre lavorato intensamente: al mattino insegnavo in una scuola superiore, al pomeriggio collaboravo con l'università, poi in palestra, due ore tutti i giorni. Sono sempre stata un vulcano, fin da ragazzina. A un certo punto, però, mi sono spenta.

Tutto è cominciato in modo banale, come capita a molte persone. Avevo trent'anni, e ho perso contemporaneamente due uomini che amavo moltissimo: mio padre, che morì, e il mio fidanzato, che mi lasciò per un'altra. Due lutti che non sono stata capace né di reggere né di elaborare. Passavo la notte a piangere, senza chiudere occhio. E le giornate erano pesantissime.

Oggi la diagnosi sarebbe facilissima: depressione. Allora no, era solo un male oscuro. Non c'era la diagnosi e nemmeno la cura ap-

propriata. Venivo definita “ansiosa”, “preoccupata”, “provata dal lutto”. Odiavo la sofferenza. E chiesi aiuto ad un amico, più giovane di me, psichiatra. L’aiuto me lo diede: “prima di andare a letto, prendi una di queste pastigline”. Disse proprio così: pastigline, vezzeggianti come caramelle. E io cominciai ad assumerle con la stessa leggerezza. Funzionavano, eccome. La dose del tranquillante era minima, un milligrammo, e bastava per superare la notte. Al mattino, ristorata dal sonno, stavo bene. Col passare delle ore l’angoscia tornava, ma tiravo avanti discretamente. Riuscivo ad andare a lavorare, ad affrontare i ragazzi e credo di essere stata anche una brava insegnante. Non facevo nemmeno troppe assenze: solo quando mi capitava di non riuscire a trattenere il pianto mentre ero in classe mi prendevo qualche giorno di riposo. Ogni volta che ero a corto di pastigline, c’era l’amico psichiatra e le sue confezioni ospedaliere. Per un po’ di anni non ho avuto nemmeno bisogno di andare in farmacia a comperarle. Dormivo, lavoravo con grande senso del dovere, uscivo con le amiche. Ogni mattina mi alzavo con una speranza, l’attesa di una novità, di un cambiamento. E invece no, giornate tutte uguali, tutte storte o, peggio, il giorno dopo più storto di quello precedente. Anche se riuscivo a vivere, ad alzarmi dal letto, prendermi cura di me e gestire la quotidianità, la depressione era sempre la mia ombra. Così le pastiglie sono diventate due, la seconda verso le 18, “l’ora che volge al desio”. E qualche volta tre. È automatico: basta una notte insonne nonostante il farmaco, per allungare la mano verso il blister sul comodino. La sera dopo, per essere sicura di addormentarti, ne prendi subito due insieme: almeno sei certa di essere libera dall’angoscia della solitudine per qualche ora. Finite le lezioni, l’università, la palestra, tornavo in una casa vuota, dove non c’era nessuno ad aspettarmi. Non mi mancavano le storie d’amore, anzi, ne ho perso il conto, ma finivano sempre male. Gli uomini, regolarmente, mi lasciavano. Chissà, forse era la mia malattia non diagnosticata a spaventarli. Di certo, io ogni volta aggiungevo un pezzo di sofferenza alla mia sofferenza. E una mezza pastiglia per sentirmi meno distrutta. Oggi so che questo è un sintomo dell’astinenza: l’abuso di tranquillanti o “ansiolitici”, farmaci

delle grande famiglia delle benzodiazepine, li rende sempre meno efficaci, e questo fa venire voglia di prendere la pastiglia un po' prima del solito, ogni giorno sempre di più. Quando l'intervallo aumenta, chi ne è dipendente finisce inevitabilmente per raddoppiare la dose. Non so dire quante pasticche fossero richiamate dalla loro perdita di efficacia e quante dall'aumento del mio dolore. Di sicuro c'era che il tempo passava ed io ero sempre sola. Ero arrivata a quattro pastiglie da un milligrammo l'una quando l'amico psichiatra, che nel frattempo aveva accumulato esperienze, mi ha consigliato di provare a smettere, mandandomi da un suo collega. Il medico mi ha proposto di sostituire le pastiglie con un farmaco in gocce. Era un placebo, acqua fresca. Me ne accorsi subito. E dopo una notte di insonnia, angoscia e rabbia – perché mi sentivo presa in giro come una sciocca – decisi che il tentativo sarebbe finito lì. Le mie amiche, quando mi vedevano armeggiare con le mie pillole, mi davano affettuosamente della "drogata". Ma io ho sempre fatto spallucce. Figuriamoci, sto benissimo, non è un farmaco da tossicomani, non ho problemi di memoria né deficit di attenzione, non sono insonnolita, perché dovrei rinunciare?

Ho continuato a prenderle e, per risparmiare, chiedevo al medico di prescrivermi il dosaggio superiore: 2,5 milligrammi. Come tutti i "tossici" da farmaci, avevo i miei "pusher" di fiducia: medici amici che mi facevano le ricette senza troppi problemi, titolari di farmacie che mi conoscevano da una vita e mi davano le pastiglie anche senza ricetta o con ricetta scaduta o, ancora, senza timbrarla ogni volta, così da permettermi di prenderne qualche confezione in più. Cercavo inoltre di rivolgermi a specialisti diversi e di non andare sempre nella stessa farmacia, in modo da non destare troppi sospetti. La situazione è precipitata quando, insieme con l'età, è cresciuta la mia fragilità. Esasperata dalla solitudine, ho fatto... una pazzia senile. Nel 2004 ho deciso di sposarmi con un uomo che il caso aveva portato nella mia vita. Un gran bel ragazzo, di 16 anni più giovane di me. Del Senegal. Non un grande amore, per carità, ma mi piaceva molto fisicamente e per la sua personalità. E questo mi bastava. Le mie amiche hanno cercato di mettermi in guardia, ma io non ne ho voluto sapere. È stato un

errore. Il matrimonio non ha funzionato da subito. Anche se non era di religione islamica e aveva una discreta cultura, c'erano comunque troppe differenze perché la nostra coppia potesse reggere. Ho cercato di inserirlo nella mia famiglia e nel mio ambiente, ma è stato impossibile, perché lui vedeva nemici ovunque. Non si sentiva accettato e in parte aveva ragione. Ma, soprattutto, beveva troppo. Non che non me ne fossi accorta. Ma, come spesso succede a noi donne, pensavo che sarei stata in grado di aiutarlo e che avrebbe smesso. Ovviamente non è andata così, anzi. Stava fuori tutta la notte e io lo aspettavo con gli occhi sbarrati: tornerà, non tornerà, avrò l'ennesimo incidente (ha distrutto tre automobili in cinque anni di matrimonio), farà del male a qualcuno... È così che da due pastiglie da 2,5 milligrammi al giorno passai di colpo a tre: una al tramonto, due prima di andare a letto. E all'inizio di quest'anno, per dormire più profondamente, ho aggiunto altre benzodiazepine. In gocce, però, per avere maggiore arbitrio, maggiore "generosità" quando ne sentivo il bisogno. Ho cominciato a perdere il conto di quante ne prendevo, tra compresse di lorazepam e gocce di alprazolam. La voglia di uscire dal tunnel è stata più forte della frustrazione del fallimento. Ho detto a mio marito che ne avevo abbastanza di lui e a giugno ci siamo separati. Dopo aver passato la vita a compiangere la mia solitudine, l'essermi resa conto che, in fondo, stare per conto mio era infinitamente meglio che essere male accompagnata, mi ha dato coraggio. Ad agosto ho deciso che mi sarei liberata anche dalla schiavitù dei farmaci. È stato sempre il solito amico psichiatra ad indirizzarmi al centro di Verona specializzato nella cura delle dipendenze. I medici hanno verificato la mia idoneità al trattamento: ero seria e molto motivata, perciò hanno deciso di programmare un ricovero, il 4 novembre. Non è stata una passeggiata. Per dieci giorni ho vissuto con una flebo al braccio. Comfort, certo: camera singola, tv e bagni personali, persino una cyclette. Ma io mi sentivo una reclusa. La seconda notte non ho dormito, e l'ho trascorsa leggendo. La terza, facendo parole crociate. Ma la crisi di astinenza che avevo provato quelle 2 volte che avevo tentato, per un paio di giorni, a restare senza lorazepam (scariche di adrenalina,

insonnia, nausea, crampi allo stomaco, tremori, caldo e freddo) non arrivava. Non è stata una passeggiata, ma nemmeno per un minuto ho pensato che non ce l'avrei fatta. Poi la fase acuta dell'astinenza è passata e ho cominciato a stare bene. Ho assunto per qualche mese un antidepressivo, poi non ho più avuto bisogno di nulla. Presto farò un viaggio in Marocco: dormirò anche nel deserto, sotto le tende, e sarà un bel banco di prova per la mia ansia. Spero di riuscire a superarla. Di non avere più bisogno di "caramelle" per dormire.

*Terza
parte*

LE BZD NEL POLIABUSO

L'impiego delle BZD nel DSM tra disturbi mentali e comorbidità per uso di sostanze

Milena Provenzi, Giuseppe Tisi, Emanuela Giampieri & Massimo Clerici

INTRODUZIONE

L'utilizzo delle Benzodiazepine (BDZ) è ampiamente diffuso nella popolazione generale: tra le ricerche disponibili, uno studio effettuato su 5000 pazienti nel Regno Unito (Ohayon et al., 1998) ha rilevato come il 3.5% del campione – rappresentativo della popolazione generale – avesse assunto regolarmente farmaci ad azione psicotropa. Di questi le BDZ costituiscono addirittura il 63%. Sul territorio italiano è stato possibile misurare come – di 1771 pazienti, sottopopolazione in contatto o in carico ai servizi psichiatrici – poco meno di un terzo (30%) assumesse BDZ (Veronese et al., 2006): di costoro, solo il 17% dei casi sospendeva tale terapia, mentre la rimanente maggioranza dei pazienti mostrava un utilizzo di tali farmaci continuativo e protratto nel tempo. Nella pratica clinica di ambito psichiatrico, pertanto, l'utilizzo delle BDZ (chiamate anche, storicamente, tranquillanti minori) si applica ad una notevole varietà di patologie, in cui lo spettro sintomatologico fenotipico è caratterizzato prevalentemente da sintomi o segni d'ansia, irritabilità, insonnia o agitazione.

Più recentemente (Dell’Osso e Lader, 2013) una revisione sistematica condotta sul tema ha fatto emergere come, dai dati esistenti in letteratura, si evidenzino fondamentalmente sei gruppi diagnostici nei quali l’utilizzo delle BDZ si mostra prevalente ed importante, tenuto conto anche dell’efficacia degli stessi farmaci nel trattare le manifestazioni sintomatiche del disturbo. Oltre allo spettro dei disturbi d’ansia e dell’umore, comprendente quindi una grande varietà di patologie particolarmente diffuse, le altre condizioni prevalenti sono i disturbi del sonno, la gestione della sintomatologia associata alla sindrome da sospensione da abuso alcolico, le diverse condizioni cliniche ascrivibili alla diagnosi di delirium (indipendentemente dalla causa specifica), il comportamento aggressivo o violento nei pazienti affetti da disturbi psicotici e, infine, le *neuroleptic related conditions*, quali discinesia tardiva o acatisia acuta.

Oltre a tali condizioni ormai definite, è empiricamente evidente dalla clinica come l’efficacia sui sintomi d’ansia o sull’agitazione, nelle loro multiformi manifestazioni individuali, renda l’utilizzo delle BDZ “trasversale” rispetto alla diagnosi psicopatologica *strictiori sensu* e dunque rilevante, in pratica, nella totalità dei disturbi psichiatrici. A latere, si deve osservare come la diffusione di questa categoria di farmaci non sia unicamente imputabile alla prescrizione dello psichiatra: infatti, anche in numerose condizioni cliniche di tipo neurologico (ad es., epilessia, distonie, etc.), gastrointestinale (ad es., colite spastica) o cardiovascolare (ad es., tachicardia, ipertensione, etc.) le BDZ costituiscono, frequentemente, parte del trattamento prescritto dagli alltri specialisti o dai MMG.

In diverso ambito – e per i loro effetti genericamente sedativi, ansiolitici, ipnoinduttori e miorilassanti – le BDZ vengono utilizzate quali sostanze d’abuso a scopo ricreazionale, oggi sempre più frequentemente in concomitanza con le più diverse droghe (O’Brien, 2005): tra le motivazioni “a monte” di tali diversi comportamenti tossicofilici si riscontrano, tra l’altro, l’effetto di *enhancement* prodotto dalle BDZ in concomitanza con sostanze “sedative” (quali alcol ed oppioidi; Lintzeris et al., 2007), oppure l’efficacia nel “tamponamento” de-

gli effetti di sostanze quali, in primis, gli stimolanti (cocaina, ecstasy ed anfetamine) o i cannabinoidi. Questo impiego “combinato” aumenta i rischi, prevalentemente organici, correlati all’assunzione (ad esempio, l’overdose per accumulo...) o quelli psicopatologici (effetti particolarmente deleteri riguardano, da questo punto di vista, le performance psicomotorie ed i deficit cognitivi, anche sul lungo termine; Oliver et al., 2004; Pirnay et al., 2004).

Va infine menzionato come ricercatori e clinici abbiano rilevato, in questi ultimi anni, una diffusione delle BDZ al di fuori del contesto istituzionale sanitario e legale, agevolata – in certi contesti – da un mercato nero o grigio che garantisce l’accesso al farmaco anche in assenza della prescrizione medica (Ibanez et al., 2013). A dispetto dell’efficacia ampiamente riconosciuta nella gestione di un’ampio spettro sintomatologico e sindromico ascrivibile a molteplici patologie, le BDZ presentano quindi importanti limitazioni di impiego correlate, principalmente, allo sviluppo di importanti quadri clinici di assuefazione, tolleranza ed astinenza – pure o miste nell’associazione ad altre sostanze – che definiscono espliciti quadri di abuso e di dipendenza, oltreché di disturbi indotti (in primis, la sintomatologia depressiva e/o veri e propri disturbi dell’umore).

La rilevanza di tali quadri clinici può essere verificata dal clinico – sia esso MMG, specialista, o psichiatra – in contesti molto differenziati, alcuni dei quali saranno oggetto di una breve descrizione a seguire.

1. IL CASO DEL PRONTO SOCCORSO

Per valutare l’utilizzo delle BDZ nella popolazione generale, nonché la comorbilità con uso di sostanze, abbiamo considerato un campione di 665 pazienti (dei quali 311 femmine e 354 maschi) consecutivamente presentatisi al Pronto Soccorso dell’AO San Gerardo nel corso del secondo semestre dell’anno 2012. Il gruppo indagato è costituito da soggetti per i quali, sulla base della manifestazione sintomatologica presentata, è stato richiesto ed effettuato il dosaggio

ematico del farmaco da parte del medico internista referente del caso. Il sospetto abuso o l'intossicazione, sintomi neurologici compatibili con assunzione di sostanze o farmaci sedativi, nonché l'ingestione – appurata o riferita – incongrua dei farmaci sono le principali motivazioni riportate a giustificazione dell'esecuzione del dosaggio ematico. La tabella a seguire riassume i dati emersi, in relazione al fatto che i pazienti fossero noti o meno ai servizi psichiatrici.

Come si evince dai dati, l'intossicazione da BDZ riguarda il 16.3% dei pazienti non in carico ai servizi, rispetto al 28.6% di quelli noti ed in carico al DSM. Inoltre, anche il semplice utilizzo delle stesse è ricavabile da un dato estemporaneo quale il dosaggio effettuato in Pronto Soccorso, che mostra come il 61.4% dei pazienti non in carico ai servizi presentassero un dosaggio ematico all'interno del range di rilevabilità ed al di sotto di quello convenzionalmente suggestivo di intossicazione. 29 pazienti sui 157 in carico al DSM – quindi il 64.4% del campione – avevano, inoltre, un'anamnesi recente positiva per impiego/abuso di sostanze o alcol. Ovviamente, le limitazioni più importanti di questa rilevazione a campione sono reperibili sul versante della ricostruzione anamnestica: in particolare, nella difficoltà di ricostruire con precisione la storia precedente di abuso di sostanze a partire dall'accesso in un contesto centrato sull'emergenza quale il Pronto Soccorso, così come la "quantificazione" precisa dell'utilizzo di BDZ in pazienti non in carico ai Servizi.

TABELLA 1. Impiego BDZ secondo contatto o meno con i Servizi Psichiatrici.

	IN CARICO AI SERVIZI	NON IN CARICO AI SERVIZI
Dosaggio inferiore al limite rilevabile (<3nm/ml)	27 (17.2%)	114 (22.4%)
Dosaggio in range (<300ng/ml)	85 (54.2%)	312 (61.4%)
Intossicazione (>300ng/ml)	45 (28.6%)	82 (16.3%)

2. IL CONTESTO TERRITORIALE

È stato preso in considerazione un campione di 136 pazienti in carico ai Servizi Psichiatrici territoriali per valutare la prevalenza di utilizzo delle BDZ mettendola in relazione al tipo di diagnosi psichiatrica e valutando la durata di utilizzo delle stesse. Per far ciò è stato convenzionalmente considerato come cut-off un utilizzo continuativo dei farmaci superiore ai sei mesi. Al momento della rilevazione 71 pazienti, corrispondenti al 52.2% del campione, erano in terapia con BDZ: di questi, il 90.1% (ossia 64 pazienti) continuativamente per un periodo maggiore di 6 mesi. È importante evidenziare come il 69% di quei pazienti assumesse già BDZ al momento della presa in carico da parte del Servizio Psichiatrico: le BDZ erano state prescritte prevalentemente dal MMG e, in misura minore, da altri specialisti (principalmente neurologi) o, addirittura, assunte senza prescrizione medica: ciò avviene, ad esempio, nei casi in cui il familiare/conoscente è in terapia con BDZ e ne consiglia l'utilizzo 'fornendo' il farmaco.

Dei 55 pazienti senza BDZ in terapia (47,8%) solo 8 le avevano assunte in passato riuscendo poi a sospenderne l'assunzione in un arco di tempo inferiore ai 6 mesi. Come già accennato precedentemente, benché alcune categorie diagnostiche siano maggiormente rappre-

FIGURA 1. Distribuzione dell'utilizzo di BZD in relazione alla diagnosi.

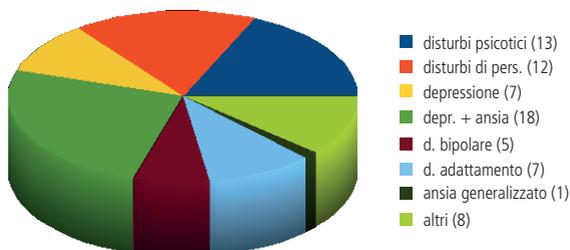
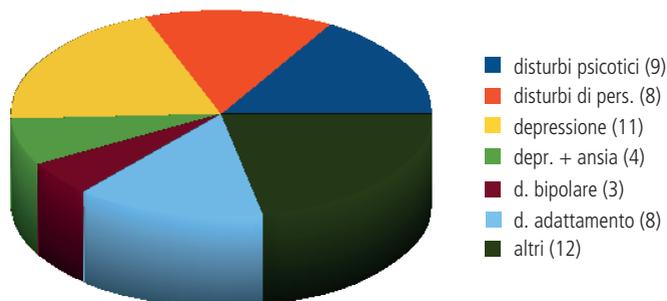


FIGURA 2. Profilo diagnostico in pazienti non utilizzatori di BDZ.



sentate (disturbi d'ansia e dell'umore), l'utilizzo di BDZ è diffuso in modo transnosografico.

La comorbidità da sintomatologia ansioso/depressiva costituisce, pertanto, lo spettro psicopatologico maggiormente rappresentato (includendo anche i 7 pazienti con Disturbo dell'Adattamento con manifestazione sintomatologica mista depressivo-ansiosa) mentre la presenza di disturbi d'ansia "puri" è, di per sé, meno significativa.

Nella Figura 2 vengono invece riassunte le diagnosi dei pazienti che non risultavano in terapia con benzodiazepine.

In questo caso, per quanto il campione non sia quantitativamente rilevante, si ricava una prevalenza della comorbidità ansia/depressione più bassa, mentre le "altre" diagnosi sono egualmente rappresentate, sebbene in percentuali lievemente differenti.

3. LA RICERCA NAZIONALE PADDI

Lo studio PADDI, acronimo di *Psychiatric and Addictive Dual Diagnosis in Italy*, è stato realizzato dal nostro gruppo di ricerca nel 2005 e si proponeva i seguenti obiettivi: stimare la prevalenza della "doppia diagnosi" tra gli utenti dei DSM italiani; individuare le carat-

teristiche sociodemografiche e cliniche associate all'aver ricevuto un trattamento da parte di un Servizio specialistico per le dipendenze (SerD); individuare fattori di rischio per lo sviluppo di dipendenza. Dai dati raccolti in questo ambito è stato possibile ricavare la prevalenza – attuale (al momento della rilevazione) e lifetime – di utilizzo delle BDZ, mettendola inoltre in relazione con la diagnosi psichiatrica: ciò è avvenuto sia nelle comunità terapeutiche tradizionali per tossicodipendenti (CT) che in quelle rivolte appunto agli utenti con doppia diagnosi. Le tabelle a seguire rappresentano la sintesi di tale lavoro.

I dati ricavati dallo studio di popolazioni di pazienti in trattamento comunitario mostrano, sorprendentemente, una percentuale di pazienti in terapia con BDZ nettamente inferiore rispetto alle popolazioni analizzate nelle precedenti sezioni. Ciò suggerisce che una gestione terapeutica continuativa e quotidiana, come quella attuabile in un ambiente protetto quale quello comunitario, consente di buon grado una limitazione dell'uso di questi farmaci, avvicinandosi ad un impiego "ideale" come quello regolamentato dalle linee-guida, cioè mirato e soprattutto circoscritto nel tempo. In un contesto terapeutico "integrato" la terapia psicofarmacologica risulta quindi più adeguatamente prescritta e monitorata. Inoltre, non si rilevano differenze significative tra pazienti psichiatrici e pazienti in doppia diagnosi.

In particolare nel secondo caso, quando cioè una patologia psichiatrica si associa ad una dipendenza, la problematicità gestionale della terapia con BDZ sembra più rilevante in quanto correlata ad aspetti critici che il paziente, tendenzialmente, non è in grado di gestire in autonomia: per tale motivo i "fattori stressanti" ambientali combinati con la modalità tossicofilica di base che inquina spesso anche l'assunzione della terapia prescritta inducono non di rado al perseverare di comportamenti d'abuso e, conseguentemente, all'aggravarsi/recidivare della patologia psichiatrica stessa.

Da notare, infine, come – sia nelle CT che nelle Comunità DD – l'assunzione di BZD sia comunque prevalente nei disturbi dell'umore e ciò con maggiore rilevanza sia rispetto ai disturbi d'ansia che rispetto ai disturbi psicotici o di personalità.

POPOLAZIONE INDAGATA IN COMUNITÀ TERAPEUTICA TRADIZIONALE

TABELLA 2. Prevalenza di utilizzo delle BDZ nelle Comunità Terapeutiche tradizionali.

	LIFETIME	ATTUALE*
BZD in tp	45 (15.5%)	20 (6.9%)
No BZD	246 (84.5%)	267 (91.7%)

*1 paziente mancante

TABELLA 3. Distribuzione per diagnosi lifetime.

	SENZA BZD	CON BZD
Nessuna diagnosi (94 pz)	83 (88.3%)	11 (11.7%)
Psicosi (27)	24 (88.9%)	3 (11.1%)
Umore (119)	95 (79.8%)	24 (20.2%)
Ansia (30)	26 (86.6%)	4 (13.4%)
Altra (3)	3 (100%)	0

TABELLA 4. Distribuzione per diagnosi attuale.

	SENZA BZD	CON BZD
Nessuna diagnosi (94 pz)	93 (100%)	0*
Psicosi (27)	23 (95.8%)	1 (4.2%)**
Umore (119)	105 (97.2%)	3 (2.8%)***
Ansia (30)	30 (100%)	0
Altra (3)	3 (100%)	0

*1 mancante

**3 mancanti

***11 mancanti

POPOLAZIONE INDAGATA IN COMUNITÀ TERAPEUTICA PER DOPPIA DIAGNOSI

TABELLA 5. Prevalenza di utilizzo delle BDZ nelle Comunità Terapeutiche Doppia Diagnosi.

	LIFETIME	ATTUALE*
BZD in tp	42 (15.4%)	15 (5.6%)
No BZD	231 (84.6%)	254 (94.4%)

TABELLA 6. Distribuzione per diagnosi lifetime.

	SENZA BZD	CON BZD
Nessuna diagnosi (34 pz)	29 (85.2%)	5 (14.8%)
Psicosi (21)	19 (90.4%)	2 (9.6%)
Umore (63)	44 (69.8%)	19 (30.2%)
Ansia (19)	16 (84.2%)	3 (15.8%)
Altra (1)	1 (100%)	0

TABELLA 7. Distribuzione per diagnosi attuale.

	SENZA BZD	CON BZD
Nessuna diagnosi (34 pz)	34 (100%)	0
Psicosi (21)	19 (100%)	0*
Umore (63)	52 (96.3%)	2 (3.7%)**
Ansia (19)	19 (100%)	0
Altra (1)	1 (100%)	0

*2 mancanti

**9 mancanti

CONCLUSIONI

Il problema del consumo di benzodiazepine e delle condizioni di abuso e dipendenza ad esso correlato rappresenta dunque un aspetto importante della pratica clinica oggi, non esclusivamente in relazione alla gestione routinaria dei disturbi mentali che i Dipartimenti di Salute Mentale – e gli psichiatri in genere – si trovano a garantire ed a monitorare nell’ambito della salute mentale. I più diversi contesti interessati dal problema, come brevemente descritto in questo contributo dimostrano che l’uso delle BZD oggi è ampiamente generalizzato e richiede interventi di prevenzione collettiva a partire da una corretta informazione, nonché dalla conoscenza dei rischi correlati a tale impiego. Il ruolo delle campagne di informazione e la disponibilità di linee-guida per l’intervento in psichiatria e in medicina generale a partire dalle buone prassi cliniche rappresentano, pertanto, obiettivo primario dell’aggiornamento del MMG e degli specialisti tutti. A questo livello, la sensibilizzazione che le Società scientifiche e professionali, nonché le Istituzioni sanitarie possono svolgere apre prospettive di rilevante importanza nella consapevolezza che un impiego corretto degli strumenti terapeutici a disposizione può contribuire ampiamente anche ai processi di de-stigmatizzazione in corso d’opera nella salute mentale che mirano a rendere chi è affetto da sofferenza psichica e patologie psichiatriche sempre più simile – e non meno oggetto di attenzione – ai pazienti abitualmente affetti da malattie organiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Dell'Osso B, Lader M. *Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal*. European Psychiatry 2013; 28(1):7-20.
2. Ibanez GE, Levi-Minzi MA, Rigg KK, Mooss AD. *Diversion of benzodiazepines through healthcare sources*. Journal of Psychoactive Drugs. 2013; 45(1):48-56.
3. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. *Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients*. Drug and Alcohol Dependence. 2007; 91(2-3):187-94.
4. O'Brien CP. *Benzodiazepine use, abuse and dependence*. Journal of Clinical Psychiatry. 2005; 66 suppl 2:28-33.
5. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. *Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population*. Journal of Clinical Epidemiology 1998;(3):273-83.
6. Oliver P, Forrest R, Keen J. *Benzodiazepines and cocaine as risk factors in fatal opioid overdoses*. National Treatment Agency for Substance Misuse April 2007 Research Briefing No. 31.
7. Pirnay S, Borron S, Giudicelli C, Tourneau J, Baud F, Ricordel I. *A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths*. Addiction 2004;99:978-88.
8. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. *Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation*. European Journal of Clinical Pharmacology 2007;63:867-73.

Benzodiazepine e Poliabuso

Felice Nava

ABSTRACT

L'abuso di benzodiazepine è un fenomeno frequente nei polia-busatori e impone una adeguata gestione clinica del paziente, con l'individuazione di precisi e preordinati obiettivi terapeutici.

Il capitolo descrive il fenomeno del poliabuso associato al consumo di benzodiazepine, sia in termini neurobiologici che clinici, con particolare riguardo al coabuso di oppiacei e benzodiazepine, individua le maggiori complicazioni dell'abuso di benzodiazepine nei polia-busatori e suggerisce le principali indicazioni di trattamento.

Parole chiave: benzodiazepine, poliabuso, metadone, oppiacei

INTRODUZIONE

Il fenomeno del poliabuso è in continua crescita. Si stima che in Italia più del 60% dei consumatori di sostanze abusa più di una sostanza (Relazione al Parlamento, 2011). Fra le sostanze più abusate

si annoverano le benzodiazepine, che sono fra i farmaci più venduti al mondo. A questo proposito si ricorda che le benzodiazepine, insieme agli oppioidi, sono fra le sostanze più abusate al mondo (Gryten, 1998; Joranson et al., 2000; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2008).

Le benzodiazepine che sono strutturalmente rappresentate dalla fusione di un anello di benzene e di una diazepina, sono molecole in grado di agire come modulatori allosterici positivi del recettore GABA_A. In altri termini, le benzodiazepine incrementano gli effetti del GABA sul proprio recettore, incrementando il flusso cellulare in entrata dello ione Cloro, determinando una iperpolarizzazione cellulare.

Le benzodiazepine hanno effetti sedativi, ansiolitici e miorilassanti. Gli effetti sedativi e ansiolitici delle benzodiazepine sono dovuti all'attivazione delle diverse subunità alpha dei recettori GABA_A (McKernan et al., 2000), mentre gli effetti miorilassanti all'attivazione del sito recettoriale GABA/Barbiturico/Steroide (Bateson, 2004; Campo_Soria et al., 2006).

Le benzodiazepine hanno effetti rinforzanti, sono cioè molecole in grado di stimolare il sistema della gratificazione. Studi compiuti sull'uomo hanno dimostrato che le benzodiazepine vengono auto-somministrate, alla stregua delle sostanze d'abuso (Cole, Chiarello, 1990; Griffiths, Weerts, 1997; Woods et al., 1992), sebbene presentino un effetto meno rinforzante rispetto a quest'ultime.

L'abuso di benzodiazepine è spesso definito come "ricreazionale" con la finalità di provocare effetti di "euforia" o di "intossicazione" (Griffiths, Johnson, 2005). Si stima che negli Stati Uniti ogni anno vi siano almeno 180.000 nuovi "abusatori" di benzodiazepine, di cui molti sono poliabusatori (Crane, Nemanski, 2004; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2010).

Lo scopo del capitolo è di descrivere, sia in termini clinici che neurobiologico, il ruolo delle benzodiazepine nel complesso fenomeno del poliabuso.

IL FENOMENO CLINICO E NEUROBIOLOGICO DEL POLIABUSO CON CONSUMO DI BENZODIAZEPINE

Per poliabuso si definisce l'uso concomitante di due o più sostanze da parte di un individuo con modalità e pattern d'uso del tutto variabili e che non necessariamente possono implicare lo sviluppo di uno stato di dipendenza. Il poliabuso è caratterizzato dall'uso concomitante o piuttosto ravvicinato di varie classi di sostanze senza che il soggetto, nella maggioranza dei casi, ne divenga dipendente. In particolare, in base ai pattern d'uso possiamo distinguere tre tipologie di consumatori (Nava, Leonardi, 2012):

1. i soggetti che non sono dipendenti da alcuna sostanza;
2. coloro che sono dipendenti da una classe di sostanze, ma non da una altra;
3. coloro che sono dipendenti da varie classi di sostanze.

Le benzodiazepine possono essere implicate in tutte le forme precedenti di poliabuso.

In genere i policonsumatori che utilizzano le benzodiazepine, consumano quest'ultime per:

- per aumentare gli effetti di una sostanza (es. l'uso delle benzodiazepine per potenziare gli effetti dell'eroina);
- per ridurre gli effetti di una sostanza (es. l'uso delle benzodiazepine per ridurre gli effetti della cocaina);
- sostituire gli effetti di una sostanza mancante (es. l'uso di benzodiazepine in mancanza dell'eroina);
- ridurre gli effetti sgradevoli di una sostanza (es. l'uso di benzodiazepine per contrastare l'insonnia provocata dall'uso di cocaina);
- auto medicare l'astinenza dovuta ad una sostanza (es. l'uso di benzodiazepine per contrastare l'astinenza da eroina o da alcol).

Dal punto di vista farmacologico le interazioni farmacologiche più frequenti nel poliassuntore che utilizza benzodiazepine sono:

- di tipo additivo (quando le sostanze hanno effetti simili fra loro e l'effetto finale è la somma delle azioni che avrebbero le singole sostanze): es. benzodiazepine + alcol;

- di tipo antagonistico (quando gli effetti di una sostanza annullano gli effetti di una altra, anche solo dal punto di vista comportamentale): es. benzodiazepine + cocaina;
- di tipo sinergico (quando una sostanza è in grado di aumentare gli effetti di una altra): es. benzodiazepine + eroina.

I meccanismi neurobiologici che sono alla base del poliabuso sono complessi.

Gli studi neurobiologici attribuiscono alla componente genetica ed ambientale e agli effetti delle sostanze d'abuso sul cervello un ruolo determinante per lo sviluppo ed il mantenimento della tossicodipendenza e dell'alcolismo. Negli ultimi anni i progressi neurobiologici hanno, però, permesso di comprendere il diverso "peso" delle componenti genetiche e di quelle ambientali nella varie forme di consumo (Tsuang et al., 1998). Del resto, è noto come nell'alcolismo la componente genetica giochi un ruolo estremamente importante, superiore a quanto accade nell'uso di altre sostanze come l'eroina o la cocaina (Ducci, Goldman, 2008). Nel caso del poliabuso la componente genetica sembra avere un ruolo decisivo nel comportamento d'uso, in modo del tutto simile a quanto accade nell'alcolismo. Studi compiuti su gemelli hanno evidenziato che per l'alcolismo la correlazione positiva con la componente genetica è di 0.5-0.6, mentre per il poliabuso è ancora più alta (0.4-0.8) (Uhl et al., 2008). Se un determinato assetto genetico risulta determinante per sostenere il poliabuso, la scelta delle sostanze da utilizzare risulta strettamente dipendente dalla loro disponibilità ambientale. Un interessante studio condotto sui gemelli ha, infatti, dimostrato che l'ambiente, più che i geni, risulta determinante per la scelta della sostanza d'abuso (Kendler et al., 2003). Altri recenti studi di epigenetica hanno permesso di capire come i fattori ambientali possono favorire l'espressione di determinati geni, anche coinvolti nei meccanismi che controllano il consumo delle sostanze. In particolare, alcuni studi genetici hanno dimostrato che determinati fattori ambientali o alcune esperienze come l'uso di sostanze possano favorire la trascrizione di specifici geni. Si tratta dei cosiddetti *clock genes* (es. i geni Per1 e Per2), che possono influenzare una specifica risposta neurobiologica alle so-

stanze d'abuso e quindi favorire o meno lo sviluppo di meccanismi di uso o di poliabuso (Malison et al., 2006; Perreau Lenz et al., 2007). In questo contesto i fattori genetici, insieme a quelli ambientali, possono determinare lo sviluppo ed il mantenimento dell'uso e del poliabuso.

Sulla base delle più recenti evidenze neurobiologiche e sul modello delle tipologie di Cloninger per i disturbi di personalità, si è proposta una classificazione che divide i poliabusatori in due tipologie, ognuna con una prevalente e differente attività neurobiologica, clinica e comportamentale (Tab. 1) (Nava, 2011).

I poliabusatori che consumano benzodiazepine, si trovano probabilmente in eguale proporzione in entrambe le suddette tipologie e sono più frequenti, per motivi neurobiologici che clinici fra i pazienti in terapia sostitutiva e nei consumatori di oppiacei, e con una frequenza minore nei soggetti in astinenza alcolica e nei cocainomani (Cole, Chiarello, 1990; Jones et al., 2012).

TABELLA 1. Classificazione dei Poliabusatori.

CARATTERISTICHE	TIPO A	TIPO B
Età di esordio	+ tardiva	+ precoce
Sesso	maschio/femmina	prevalentemente maschio
Dipendenza/Abuso	spesso presente	spesso assente
Pattern d'uso	definito	non definito
Fattori genetici	elevati	molto elevati
Fattori di personalità	basso tasso di impulsività; alto evitamento del danno	alto tasso di impulsività e novelty seeking
Gravità del poliabuso	meno grave; tendenzialmente cronico	maggiormente grave; episodico
Psicopatologia	gravità minore	gravità maggiore
Neurobiologia	sistema dopaminergico e dinorfinergico, sistema nocicettina/orfanina, asse dello stress	sistema GABA e oppioidi

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEL CO-ABUSO DI BENZODIAZEPINE E DI OPIACEI

Numerosi studi suggeriscono come l'abuso di benzodiazepine sia particolarmente diffuso fra i pazienti in terapia sostitutiva e i consumatori di oppiacei. Gli studi epidemiologici indicano che il 51-70% dei soggetti in terapia a mantenimento con metadone o buprenorfina abusa di benzodiazepine (Gelkopf et al., 1999; Hartog, Tusel, 1987; Lavie et al., 2009; Neilsen et al., 2007; San et al., 1993; Stitzer et al., 1981; Thirion et al., 2002). Una percentuale analoga di abusatori di benzodiazepine è presente anche nei consumatori di eroina (Dark, Hall, 1995; Darke et al., 1992). In molti di questi soggetti, si sviluppa anche una dipendenza da benzodiazepine. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato che circa dal 18-54% dei nuovi ammessi alla terapia con metadone presentano la necessità di una disintossicazione da benzodiazepine (Gelkopf et al., 1999; Rooney et al., 1999; Specka et al., 2011). Le benzodiazepine maggiormente abusate da questa categoria di soggetti sono il diazepam (Du Pont, 1998, Iguchi et al., 1993), il midazolam (Bruce et al., 2008) e l'alprazolam (Fernandez-Sovrino et al., 2009).

Studi preclinici dimostrano come le benzodiazepine siano in grado di modulare gli effetti degli oppioidi e viceversa (Lopez et al., 1990; Sasaki et al., 2002; Tien, 2007). Le benzodiazepine hanno anche dimostrato di essere in grado di alterare gli effetti farmacocinetici degli oppioidi. In particolare, uno studio condotto sull'uomo ha dimostrato come il diazepam sia in grado di inibire a livello microsomiale epatico l'N-dimetilazione del metadone (Iribarne et al., 1997). Un altro effetto di interazione farmacodinamica è stato dimostrato con il midazolam in soggetti che assumono buprenorfina (con una riduzione del metabolismo dell'oppiaceo) (Chang, Moody, 2005).

Interessanti studi neurobiologici hanno dimostrato come diversi effetti indotti dalle benzodiazepine, compresi quelli rinforzanti, potrebbero essere parzialmente mediati dal sistema oppioidi (Spryaki et al., 1985). Altre evidenze dimostrano come soggetti che co-abusano

di benzodiazepine ed oppioidi possano presentare una amplificazione degli effetti agonisti mu degli oppioidi (con una maggiore incidenza di rischio di episodi di overdose). In particolare, uno studio ha dimostrato che il 72% di pazienti a mantenimento con metadone che usano regolarmente benzodiazepine avvertono un aumento dell'effetto dell'oppiaceo (Stitzer et al., 1981). Similmente un altro studio ha dimostrato che i consumatori di eroina percepiscono maggiormente gli effetti dell'eroina se questa è associata alla somministrazione di flurazepam (Strang, 1994). Una recente ricerca ha dimostrato che fra i pazienti in trattamento con metadone il 45,5% di essi usa le benzodiazepine per provare effetti di "maggiore euforia" e "piacere intenso" (Chen et al, 2011). Altri studi hanno dimostrato come nei soggetti in terapia con metadone (con dosi comprese fra i 50-120 mg/die), il diazepam (con dosi comprese fra i 20 e 40 mg) sia in grado di produrre forte miosi (con un effetto maggiore di quanto si sarebbe osservato con la sola somministrazione di metadone) (Preston et al., 1984). Più recentemente altri studi hanno dimostrato come la somministrazione di 40 mg di diazepam sia in grado di prolungare gli effetti e la sedazione indotta dall'assunzione di metadone o buprenorfina (Lintzeris et al., 2007).

LE COMPLICAZIONI INDOTTE DAL POLIABUSO CON CONSUMO DI BENZODIAZEPINE

Le complicazioni dell'uso delle benzodiazepine nei poliabusatori sono importanti.

Il poliabuso associato al consumo di benzodiazepine è correlato ad una alta percentuale di episodi di overdose (Kerr et al., 2005). Gli studi indicano come il 62-72% dei soggetti che hanno avuto una overdose, hanno consumato più di una sostanza di abuso, fra cui anche le benzodiazepine (Backmund et al., 1999; Darke et al., 1996). La causa maggiore di morte per overdose nei poliabusatori è dovuta a depressione respiratoria (White, Irvine, 1999). Gli oppioidi sono in gra-

do di inibire il centro del respiro attraverso l'attivazione dei recettori mu e delta agli oppioidi (White, Irvine, 1999), mentre le benzodiazepine attraverso i recettori del GABA, che sono diffusamente presenti anche a livello dei centri del respiro (Skatrud et al., 1988). Gli studi clinici hanno dimostrato come l'uso concomitante di benzodiazepine e di oppioidi sia associato con lo sviluppo di episodi di overdose che possono essere anche fatali (Darke et al., 1996; Perret et al., 2000). In particolare, si è notato come la metà dei consumatori di eroina possa sviluppare un episodio non fatale di overdose (Pollini et al., 2006), e come nei casi di overdose fatale le benzodiazepine siano rilevabili nei liquidi biologici del 50-80% dei casi (Grasse et al., 2003; Oliver, Keen, 2003; Stenhouse, Grieve, 2000; Ward, Barry, 2001). L'uso di trattamenti agonisti, in associazione all'uso di benzodiazepine, è in grado di aumentare di molte volte il rischio di overdose. Uno studio retrospettivo ha dimostrato come l'uso di metadone e benzodiazepine sia in grado di aumentare il rischio di depressione respiratoria (Lee et al., 2012). Infatti, le benzodiazepine sono state ritrovate nel 40-80% delle morti per overdose in soggetti in trattamento con metadone (Brugal et al., 2005; Chan et al., 2006; Ernst et al., 2002; Mikolaenko et al., 2002; Pirnay et al., 2004; Wolf et al., 2004; Zador, Sunjic, 2000) e fino all'80% delle morti di soggetti in trattamento con buprenorfina (Kintz, 2001; Pirnay et al., 2004; Reynaud et al., 1998). In particolare, il rischio di overdose con buprenorfina aumenta notevolmente quando quest'ultima sostanza viene utilizzata per via parenterale (Corkey et al., 2004; Paulozzi et al., 2009; Pirnay et al., 2004; Vormfeld, Poser, 2001; Walsh et al., 1994; Wolff, 2002).

Una altra complicanza dell'uso combinato di benzodiazepine ed oppiacei è la riduzione dell'effetto del naloxone, quando viene utilizzato per il trattamento dell'overdose e dell'intossicazione. In questi casi il co-abuso di benzodiazepine espone ad un maggior rischio dell'efficacia dell'antidoto di contrastare l'overdose o l'intossicazione.

Altre complicanze del poliabuso associato all'uso di benzodiazepine sono lo sviluppo di gravi forme di dipendenza fisica e di astinenza (Puntillo et al., 1997). L'astinenza da oppioidi è, infatti, caratterizzata

da crampi addominali, diarrea, dolori muscolo-scheletrici, insonnia ed ansia (Herridge, Gold, 1988), mentre l'astinenza da benzodiazepine è caratterizzata da ansia, paura, agitazione, confusione e attacchi di panico. In questa categoria di soggetti l'interruzione improvvisa di entrambe le sostanze è in grado di determinare un quadro sindromico misto e gravi convulsioni che possono essere anche fatali (Durbin, 1994).

I soggetti in trattamento con metadone che abusano di benzodiazepine hanno una maggiore probabilità di sviluppare lifetime dipendenza da alcol e cocaina (Ross, Darke, 2000). Questo effetto è probabilmente dovuto, da una parte al blocco dei recettori mu degli oppioidi, e dall'altra dalle capacità rinforzanti degli effetti delle benzodiazepine, che sarebbero in grado di mantenere attivi i meccanismi neurobiologici del craving, anche nei confronti delle altre sostanze.

Alcuni studi hanno dimostrato come l'uso di benzodiazepine nei pazienti in trattamento con metadone siano in grado di ridurre la percentuale di soggetti in trattamento (Brands et al., 2008; Eiro-Orosa et al., 2010). Inoltre, gli studi dimostrano come i poliabusatori che utilizzano benzodiazepine usano maggiormente antidepressivi e sperimentano maggiori episodi di depressione (Rooney et al., 1999). Gli studi dimostrano, inoltre, nei soggetti che sono in terapia con agonisti e abusano di benzodiazepine un aumento della probabilità di comorbidità psichiatrica (3 volte maggiore) e di ospedalizzazione psichiatrica.

Consumatori di oppiacei che abusano di benzodiazepine presentano, inoltre, un maggior rischio di contrarre l'HIV e l'HCV per varie ragioni fra cui: un maggior uso di sostanze per via parenterale, di scambio di siringhe e della paraphernalia (Breen et al., 2004; Darke et al., 1992, 1995; Forsyth et al., 1993; Kintz, 2001; Klee et al., 1990).

CONCLUSIONI

Il fenomeno del poliabuso in associazione del consumo/abuso di benzodiazepine è in incremento. Esso non è tipico di alcune categorie

di soggetti come i soggetti in terapia agonista, i consumatori di oppiacei, i soggetti in astinenza alcolica ed i cocainomani.

Le complicazioni più temibili del poliabuso associato all'uso di benzodiazepine sono l'incremento e la gestione degli episodi di overdose, la comparsa di eventuali forme di astinenza, l'aumento della probabilità di sviluppare altre forme di abuso e/o dipendenza, la riduzione della ritenzione in trattamento nei soggetti in terapia agonista, e l'aumento del rischio di contrarre malattie infettive.

Il management clinico e terapeutico del poliabusatore che consuma benzodiazepine è complesso. In questa tipologia di pazienti appare sempre opportuno progettare un intervento volto a ridurre la minimizzazione dei rischi. Gli interventi in questo senso dovrebbero essere brevi e precoci e caratterizzati da un forte lavoro motivazionale. In ogni caso è bene ricordare che solo raramente un poliabusatore vorrà interrompere simultaneamente l'uso di tutte o della maggior parte delle sostanze che consuma. Per questa ragione il terapeuta dovrà formulare un programma di cura che tenga conto delle priorità condivise e che sia in grado di cominciare con l'obiettivo del raggiungimento dell'astinenza di almeno una sostanza. È utile ricordare che spesso nella categoria dei poliabusatori, specie se consumano benzodiazepine, si può sviluppare una tolleranza crociata, per cui nel proporre o nel lavorare per il raggiungimento dell'astinenza per una determinata sostanza, bisognerà essere cauti nel non favorire l'aumento del consumo di un'altra.

BIBLIOGRAFIA

1. Backmund M., Pfab F., Rupp P., Zilke T., Haufiger N., 1999. Intoxikationen suchtkranker durch drogen und psychotrope substanzen. *Notarzt*, 15: 29-33.
2. Bateson A.N., 2008. The benzodiazepine site of the GABA_A receptor: an old target with new potential? *Sleep Med.*, 5: S9-S15.
3. Brands B., Blake J., Marsh D.C., Sproule B., Jeyapalan R., Li S., 2008. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J. Addict. Dis.*, 27: 37-48.
4. Breen C.L., Degenhardt L.J., Bruno R.B., Roxburgh A.D., Jenkinson R., 2004. The effects of restricting publicly subsidised temazepam capsules on benzodiazepine use among injecting drug users in Australia. *Med. J. Aust.*, 181: 300-304.
5. Bruce R.D., Govindasamy S., Sylla S., Haddad M.S., Kamarulzaman A., Altice F., 2008. Case series of buprenorphine injectors in Kuala Lumpur, Malaysia. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 34: 511-517.
6. Brugal M.T., Domingo-Salvany A., Puig R., Barrio G., De Garcia Olalla P., de la Fuente L., 2005. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*, 100: 981-989.
7. Campo-Soria C., Chang Y., Weiss D.S., 2006. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 148: 984-990.
8. Chan G.M., Stajic M., Marker E.K., Hoffman R.S., Nelson L.S., 2006. Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data. *Acad. Emerg. Med.*, 13: 543-547.
9. Chan Y., Moody D.E., 2005. Effect of benzodiazepines on the metabolism of buprenorphine in human liver microsomes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60: 875-881.
10. Chen K.W., Berger C.C., Forde D.P., D'Adamo C., Weintraub E., Gandhi D., 2011. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*, 11: 90.
11. Cole J.O., Chiarello R.J., 1990. The benzodiazepines as drug of abuse. *J. Psychiatr. Res.*, 24 (Suppl. 2): 135-144.
12. Corkery J.M., Schifano F., Ghodse A.H., Oyefeso A., 2004. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum. Psychopharmacology*, 19: 565-576.

13. Crane E.H., Nemanski N., 2004. The DAWN Report, July 2004. Office of Applied Studies, US Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
14. Darke S.G., Hall W., 1995. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug Alcohol Depend.*, 39: 231-235.
15. Darke S.G., Hall W., Ross M., Wodak A., 1992. Benzodiazepine use and HIV risk taking behaviour among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend.*, 31: 31-136.
16. Darke S.G., Ross J. Hall W., 1996. Overdose among heroin users in Sydney, Australia. I. Prevalence and correlates of non-fatal overdose. *Addiction*, 91: 405-411.
17. Ducci F., Goldman D., 2008. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction*, 103: 1414-1428.
18. Du Pont R.L., 1988. Abuse of benzodiazepines: the problems and the solutions. *Am. J. Drug Alcohol.*, 14: 1-69.
19. Durbin C.G., 1994. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz.*, 1: 64-74.
20. Eiroa-Orosa F.J., Haasen C., Verthein U., Dilg C., Schafer I., Reimer J., 2010. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.*, 112: 226-233.
21. Ernst E., Bartu A., Popescu A., Ileutt K., Hansson R., Plumley N., 2002. Methadone-related deaths in Western Australia 1993-99. *EMCDDA; Lisbon: 2010. Selected Issue.*
22. Fernandez-Sobrinho A.M., Fernandez-Rodriguez V., Lopez-Castro J., 2009. Benzodiazepines use in a sample of patients on a treatment program with opiate derivatives (PTDO). *Adicciones*, 21: 143-146.
23. Forsyth A.M., Farquhar D., Gemmell M., Shewan D., Davies J.B., 1993. The dual use of opioids and temazepam by drug injectors in Glasgow (Scotland). *Drug Alcohol Depend.*, 32: 277-280.
24. Gelkopf M., Bleich A., Hayward R., Bodner G., Adelson M., 1999. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend.*, 55: 63-68.
25. Grass H., Behnsen S., Kimont H., Staak M., Kaferstein H., 2003. Methadone and its role in drug-related fatalities in Cologne 1989-2000. *Forensic Sci. Int.*, 132: 195-200.
26. Griffiths R.R., Johnson M.W., 2005. Relative abuse liability of hypnotic

- drugs: a conceptual frame work and algorithm for differentiating among compounds. *J. Clin. Psychiatry*, 66: 31-41.
27. Griffiths R.R., Weerts E.M., 1997. Benzodiazepine self-administration in human and laborator animals: implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology*, 134: 1-37.
 28. Hartog J., Tusel D.J., 1987. Valium use and abuse by methadone maintenance clients. *Int. J. Addiction*, 22: 1147-1154.
 29. Herridge P., Gold M.S., 1988. Pharmacological adjunct in the treatment of opioid and cocaine addicts. *J. Psychoactive Drugs*, 20: 233.242.
 30. Iguchi M.Y., Handelsman L., Bickel W.K., Griffiths R.R., 1993. Benzodiazepines and sedative use abuse by methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend.*, 32: 257-266.
 31. Iribarne C., Dreano Y., Bardou L.G., Menez J.F., Berthou F., 1997. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicol.*, 117: 13-23.
 32. Jones J.D., Mogali S., Comer S.D., 2012. Polydrug use: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.*, 125: 8-18.
 33. Kerr T., Marsh D., Li K., Montaner J., Wood E., 2005. Factors associated with methadone maintenance therapy use among a cohort of polysubstance using injection drug users in Vancouver. *Drug Alcohol Depend.*, 80: 329-335.
 34. Kintz P., 2001. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci. Int.*, 121: 65-69.
 35. Klee H., Faugier J., Hayes C., Boulton T., Morris J., 1990. AIDS-related risk behaviour, polydrug use and temazepam. *Br. J. Addict.*, 85: 1125-1132.
 36. Lavie E., Fatseas M., Denis C., Auriacombe M., 2009. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment program in Taiwan. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy*, 7: 11.
 37. Lee H.Y., Li J.H., Wu L.T., Wu J.S., Yen C.F., Tang H.P., 2012. Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy*, 7: 11.
 38. Lintzeris N., Mitchell T.B., Bond A.J., Nestor L., Strang J., 2007. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend.*, 91: 187-194.
 39. Lopez F., Miller L.G., Thompson M.L., Schatzki A., Chesley S., Greenblatt D.J., Shader R.I., 1990. Chronic morphine administration augments ben-

- zodiazepine binding and GABAA receptor function. *Psychopharmacology*, 101: 545-549.
40. Malison R.T., Kranzler H.R., Yang B.Z., Gelernter J., 2006. Human clock, PER1 and PER2 polymorphisms: lack of association with cocaine dependence susceptibility and cocaine-induced paranoia. *Psychiatr. Genet.*, 16: 245-249.
 41. McKernan R.M., Rosahl T.W., Reynolds D.S., Sur C., Wafford K.A., et al., 2000. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA_A receptor alpha1 subtype. *Nat. Neurosci.*, 3: 587-592.
 42. Mikolaenko I., Robinson C.A. Jr., Davis G.G., 2002. A review of methadone deaths in Jefferson County, Alabama. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 23: 299-304.
 43. Nava F., 2011. Il matching trattamentale nella clinica delle dipendenze: un'esigenza di appropriatezza nei fenomeni di uso e poliabuso. *Italian Journal of Addiction Research*, 1(2): 3-11.
 44. Nava F. Leonardi C., 2012. Poliabusatori. In: Zero Coca (Editors: Serpelloni G., Randazzo L., Marino V.), *Dipartimento Politiche Antidroga, Roma*, 214-220.
 45. Nielsen S., Dietze P., Lee N., Dunlop A., Taylor D., 2007. Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity. *Addiction*, 102: 616-622.
 46. Oliver P., Keen J., 2003. Concomitant drugs of misuse and drug using behaviours associated with fatal opiate-related poisonings in Sheffield, UK, 1997-200. *Addiction*, 98: 191-197.
 47. Paulozzi L.J., Logan J.E., Hall A.J., McKinstry E., Kaplan J.A., Crosby A.E., 2009. A comparison of drug overdose deaths involving methadone and other opioid analgesics in West Virginia. *Addiction*, 104: 1541-1548.
 48. Perreau-Lenz S., Zghoul T., Spanagel R., 2007. Clock genes running amok. Clock genes and their role in drug addiction and depression. *EMBO Rep.*, 8: S20-S23.
 49. Perret G., Deglon J.J., Kreek M.J., Ho A., La Harpe R., 2000. Lethal methadone intoxications in Geneva, Switzerland, from 1994 to 1998. *Addiction*, 99: 978-988.
 50. Pirnay S., Borron S., Giudicelli C., Tourneau J., Baud F., Ricordel I., 2004. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone associated deaths. *Addiction*, 99: 1647-1653.
 51. Pollini R.A., McCall L., Mehta S.H., Vlahov D., Strathdee S.A., 2006. Non-

- fatal overdose and subsequent drug treatment among injection drug users. *Drug Alcohol Depend.*, 83: 104-110.
52. Preston K.L., Griffiths R.R., Stitzer M.L., Bigelow G.E., Liebson I.A., 1984. Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 36: 534-541.
 53. Puntillo K., Casella V., Reid M., 1997. Opioid and benzodiazepine tolerance and dependence: application of theory to critical practice. *Heart Lung*, 26: 317-324.
 54. Reynaud M., Petit G., Potard D., Courty P., 1998. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction*, 93: 1385-1392.
 55. Rooney S., Kelley G., Bamford L., Sloan D., O'Connor J.J., 1999. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. *Ir. J. Psychol. Med.*, 168: 36-41.
 56. Ross J., Darke S., 2000. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction*, 95: 1785-1793.
 57. San L., Torrens M., Castillo C., Porta M., de la Torre R., 1993. Consumption of buprenorphine and other drugs among heroin addicts under ambulatory treatment: results from cross sectional studies in 1988-1990. *Addiction*, 88: 1341-1349.
 58. Sasaki K., Fan L.W., Tien L.T., Ma T., Loh H.H., Ho I.K., 2002. The interaction of morphine and gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic systems in anxiolytic behavior: using mu-opioid receptor knockout mice. *Brain Res. Bull.*, 57: 689-694.
 59. Skatrud J.B., Begle R.L., Busch M.A., 1988. Ventilatory effects of single, high-dose triazolam in awake human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 44: 684-689.
 60. Specka M., Bonnet U., Heilmann M., Schifano F., Scherbaum N., 2011. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum. Pharmacology*, 26: 404-411.
 61. Spyraiki C., Kazandjian A., Varonos D., 1985. Diazepam-induced place preference conditioning: appetitive and anti-aversive properties. *Psychopharmacology*, 87: 225-232.
 62. Stenhouse G., Grieve J.H., 2003. Drug-related deaths in Grampian, Scotland. *Scott. Med. J.*, 48:111-113.
 63. Stitzer M.L., Griffiths R.R., McLellan A.T., Grabowski J., Hawthorne J.W., 1981. Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosages. *Drug Alcohol Depend.*, 8: 189-199.

64. Strang J., 1994. Intravenous benzodiazepine abuse. *Br. Med. J.*, 289: 964.
65. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4586 Findings), 2010. Rockville, MD.
66. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2011. The TEDS Report: Substance Abuse Treatment Admissions for Abuse of Benzodiazepines. Center for Behavioural Health Statistics and Quality; Rockville, MD.
67. Thirion X., Lapierre V., Micallef J., Ronfle E., Masut A., Pradl V., Coudert C., Mabriez J.C., Sanmarco J.L., 2002. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend.*, 65: 197-204.
68. Tien L.T., Ma T., Fan L.W., Loh H.H., Ho I.K., 2007. Autoradiographic analysis of GABAA receptors in mu-opioid receptor knockout mice. *Neurochem Res.*, 32: 1891-1897.
69. Tsuang M.T., Lyons M.J., Meyer J.M. et al., 1998. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55: 967-972.
70. Uhl G.R., Dragon T., Johnson C. et al., 2008. "Higher order" addiction molecular genetics: convergent data from genome-wide association in humans and mice. *Biochem. Pharmacol.*, 75: 98-111.
71. Vormfeld S.V., Poser W., 2001. Death attributed to methadone. *Pharmacopsychiatry*, 34: 217-222.
72. Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L., Cone E.J., Bigelow G.E., 1994. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 55: 569-580.
73. Ward M., Barry J., 2001. Opiate-related deaths in Dublin. *Ir. J. Med. Sci.*, 170: 35-37.
74. White J.M., Irvine R.J., 1999. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*, 94: 961-972.
75. Wolff K., 2002. Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Ther. Drug Monit.*, 24: 375-378.
76. Woods J.H., Katz J.L., Winger G., 1987. Abuse liability of benzodiazepines. *Pharmacol. Rev.*, 39: 251-413.
77. Zador D., Sunjic S., 2000. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction*, 95: 77-84.

Le benzodiazepine in un'ampia coorte di decessi per overdose

Manuela Licata*, Federica Palazzoli*, Patrizia Verri*,
Benedetta Pajusco**, Fabio Lugoboni**

INTRODUZIONE

L'uso delle benzodiazepine (BZD) data da più di 50 anni. La prima BZD, il clordiazepossido, venne approvata nel 1960, principalmente per trattare ansia ed insonnia.

Già negli anni '70 il diazepam diveniva il farmaco più venduto nel Regno Unito ed negli USA. La chiave di tale rapido e duraturo successo è stata spiegata: le BZD possono dare dipendenza e tolleranza anche in tempi brevi per cui il loro uso è stato raccomandato per un tempo molto limitato (2-4 settimane)^{1,2}. Tali raccomandazioni sono state largamente disattese dai medici pratici e, non va dimenticato, dai pazienti stessi. Non è facile ignorare i rapidi benefici che tali farmaci apportano con effetti collaterali così limitati; ciò vale forse ancor di più nei contesti di cura dei soggetti con dipendenza da sostanze (TD), dove la richiesta dei pazienti è forse più insistente. A volte i medici di questi contesti, come i SerT o i centri di salute mentale, minimizzano il rischio delle BZD. Infatti una delle chiavi per comprendere l'enorme diffusione delle

* Cattedra e Servizio di Medicina legale Università di Modena e Reggio Emilia.

** Unità di Degenza di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, AOUI, Verona.

Corresponding author: Fabio Lugoboni, fabio.lugoboni@ospedaleuniverona.it

BZD sta nella loro sostanziale mancanza di tossicità acuta, veramente con pochi eguali, anche se il co-uso con alcol, oppioidi e farmaci neurolitici amplifica di molto la loro tossicità. Allo stesso tempo, l'uso cronico rivela una serie di effetti collaterali rilevanti tra cui deterioramento cognitivo, incidenti stradali, cadute e dipendenza. Per questi motivi l'uso delle BZD nei TD è ritenuto inadatto e particolarmente rischioso. La tolleranza da BZD è stata segnalata già nel 1961 da Hollister, dopo pochi mesi dall'entrata in commercio del clodiazepossido¹⁻³, ma questa ed altre segnalazioni lungo gli anni 60 e 70 sono state oscurate dalle entusiastiche applicazioni di questi farmaci, capaci di mandare in soffitta i barbiturici. Uno degli ostacoli che ha impedito una corretta focalizzazione del problema della dipendenza dalle BZD è il considerare, da parte di medici e pazienti, che passare anni prendendo 1-2 pillole al giorno sia più accettabile che combattere quotidianamente con ansia ed insonnia. In altre parole una tacita accettazione dell'uso a lungo termine delle BZD, fenomeno che coinvolge tra il 2 ed il 7.5% della popolazione dei paesi ad alto sviluppo economico³.

Al momento attuale sono inoltre pochi gli studi che abbiano valutato la qualità di vita negli assuntori cronici di BZD. Il fenomeno è stato maggiormente indagato negli eroinomani in terapia metadonica di mantenimento con un'unanime conclusione che le BZD peggiorano molto la qualità di vita di questi pazienti⁴.

OBIETTIVI

Abbiamo voluto valutare la consistenza della diffusione delle BZD in una coorte di TD deceduti per overdose, farmaci che possono essere una concausa in questi eventi fatali^{4,5}. Inoltre il fenomeno del poliabuso è ritenuto, unanimemente, fonte di complessità terapeutica dagli operatori dei SerT.

Al fine di conoscere la diffusione dell'uso/misuso di BZD si è ritenuto utile verificare, nell'ambito post-mortem di un'ampia coorte di overdose l'estensione dell'assunzione di tali farmaci.

In Italia, nel 2012, sono decedute 390 persone di overdose, principalmente per eroina e, secondariamente, per cocaina come cause primarie.

L'età media dei deceduti era di 37 anni e con una prevalenza del sesso maschile, pari al 88%. Nella regione oggetto della nostra ricerca, l'Emilia Romagna, il tasso di mortalità per overdose è stato dello 0,5 x 100.000 abitanti, coincidente con il dato medio italiano. Il nostro campione (triennale) ha quindi la consistenza del 10% circa di tutte le overdose registrate lo scorso anno in Italia⁵.

CASISTICA E METODI

Il presente studio è stato effettuato sui liquidi biologici prelevati a un totale di 40 soggetti sottoposti ad autopsia presso l'Istituto di Medicina legale di Modena nell'arco di 3 anni, in cui sono state valutate le tipologie di BZD e di un ventaglio di altre sostanze, lecite e non. Tutte le analisi sono state eseguite mediante l'utilizzo di un metodo ultra-sensibile in LC-ESI-MS/MS.

Le finalità degli accertamenti tossicologici erano rivolte ad una migliore definizione del caso dal punto di vista medico-legale ossia erano richieste indagini allo scopo di stabilire l'eventuale influenza di farmaci nel determinismo dell'evento lesivo, di documentare la congruità della terapia farmacologia o di escludere l'influenza lesiva di xenobiotici.

I campioni biologici analizzati per il presente studio sono stati il sangue centrale. In tutti i casi, oltre alla ricerca specifica delle BZD, sono state altresì effettuate la ricerca di alcol etilico, sostanze stupefacenti e psicotrope.

È stato utilizzato un cromatografo liquido (AGILENT 1200 LC binary pump) accoppiato ad uno spettrometro di massa (API 4000 Q TRAP (Applied Biosystem) munito di autocampionatore. L'acquisizione e l'elaborazione dei dati è stata eseguita utilizzando il software Analyst Versione 1.4.1 (Applied Biosystem/MTD SCIEX)⁶⁻⁹.

Le curve di calibrazione sono risultate lineari nei range di interesse (0,5-1000 ng/ml); i valori dei vari coefficienti di correlazione (r^2) sono

risultati tutti superiori allo 0,990. Il limite di quantificazione (LLOQ) e il limite di rivelazione (LLOD) sono stati stimati come la più bassa quantità di analita con un rapporto segnale rumore (s/r) uguale o maggiore rispettivamente di 10 e 3. I valori di LLOD e LLOQ sono stati stimati rispettivamente nel range di 0,1 ng/ml e 0,3ng/ml¹⁰¹².

RISULTATI

I 40 TD studiati erano maschi nel 90%, con un'età media di 36 anni. La sostanza principale di decesso è risultata essere l'eroina (positività per monoacetil-morfina) o fortemente sospettata di esserlo (positività per la sola morfina) nell'82,5% dei casi (33 su 40). In 6 era la cocaina ed in 1 un mix farmacologico. I TD positivi per metadone erano 3, pari al 9,1% dei TD assuntori oppioidi (3 su 33). Complessivamente, erano in carico ad un SErT 16 TD (il 40%).

L'alcol è stato rinvenuto a dosi superiori lo 0,5 g/l nel 20% dei casi; solo nel 7,5% dei casi superava però la soglia di 1 g/l.

I derivati della cannabis sono stati rinvenuti nel 15% dei casi (6 su 40). Ancor più sporadico il riscontro di anfetamine e metanfetamine. Nessuno dei 3 TD in metadone è risultato positivo per alcol o cannabinoidi, in compenso erano tutti positivi alle BZD.

In 5 casi (12,5%) era presente un antidepressivo, in 2 casi (5%) un antipsicotico. Solo nel 2,5% (1 caso) era presente uno stabilizzatore dell'umore.

Dalle indagini tossicologiche, mirate alla determinazione delle BZD nei campioni biologici oggetto di studio, si è evidenziata una positività nel 62,5% dei casi, oltre il 70% nei TD eroinomani. I maschi erano positivi alle BZD nel 58,3 dei casi (21 su 36), mentre le femmine lo erano nel 100% dei casi (4 su 4).

Gli xenobiotici più frequentemente riscontrati sono stati: diazepam, delorazepam, flurazepam, lorazepam, alprazolam e lormetazepam.

Lorazepam, lormetazepam ed alprazolam, insieme, rappresentavano il 52% delle BZD.

TABELLA 1.

N° 40 OVERDOSE	TD DA EROINA (%)	TD COCAINA ET AL. (%)	SESSO M (%)	ETÀ MEDIA	BZD POS. (%)	IN CARICO AI SERT (%)
33 (83)	7 (17)	36 (90)	36 anni	25 (63)	16 (40)	

TABELLA 2.

N° 33 EROINOMANI	SESSO M (%)	SESSO F (%)	ETÀ MEDIA	IN CARICO AD UN SERT (%)	TCH POS. (%)	N (%) ALCOL POS. N (%) ALCOL > 1 G/L)	BZD POS. (%)
Non-Metadone N. 30	30 (91)	3 (9)	35	11 (79)	5 (17)	7 (23%); 3 (10%)	20 (67)
Metadone N. 3	3 (100)	0 (0)	36	3 (21)	0 (0)	0 (0); 0 (0)	3 (100)

TABELLA 3.

N° 33 EROINOMANI	N. TD (%)	ETÀ MEDIA	IN CARICO AD UN SERT (%)	NON IN CARICO AD UN SERT (%)	TERAPIA PSICHIATRICA (QUALSIASI, %)
Positivi BZD	23 (70)	35	13 (93)	10 (53)	10 (43)
Negativi BZD	10 (30)	36	1 (7)	9 (47)	0 (0)
Totale	33 (100)	35	14	19	10 (30)

Nel 53,3% dei casi, si è evidenziata una contestuale assunzione di almeno 2 differenti BZD.

La disamina dei dati anamnestico-circostanziali che prevedeva un'indagine sulle prescrizioni farmacologiche in atto al momento del decesso evidenziava che sui 40 casi da overdose risultavano in cura ad un SERT 16 soggetti (40%) di cui 14 erano in terapia con BZD (87,5%) mentre nei 24 TD morti per overdose e non in carico ad un SerT erano positivi per BDZ solo 11 (45,8%). Se valutata la sola variabile degli eroinomani in carico ad un SerT, la percentuale di positivi alle BZD saliva al 93%.

Le tipologie identificate nei casi di overdose erano riconducibili ad assunzione e/o coassunzioni di diazepam (40%), delorazepam (31%), lormetazepam (21%), flurazepam (14%), alprazolam (14%), lorazepam (7%) clonazepam (7%). Da segnalare la totale mancanza di flunitrazepam (FNZ), dato rilevante soprattutto riferito al gruppo dei TD, poichè il FNZ è la BDZ con più segnalazioni di abuso tra i TD a livello mondiale¹³⁻¹⁷.

DISCUSSIONE

I dati anagrafici della coorte considerata sono risultati essere sovrapponibili ai dati italiani sulle overdose presentati dagli enti governativi. Il rapporto maschi/femmine era 9:1 con un'età media leggermente più bassa della nazionale, 36 contro 37 anni. Anche in questo caso l'overdose da oppioidi è stata nettamente preponderante rispetto a quella da cocaina.

Il primo dato significativo è la bassa percentuale di metadone tra i TD deceduti, ennesima conferma di come questo farmaco sia decisivo nel contrastare il nefasto fenomeno dell'overdose oppioide^{19,20}. Per contro, resta da comprendere perché una percentuale significativa di TD eroinomani (48%) in carico ad un SerT non prendesse metadone o altra terapia sostitutiva. Uno dei 3 TD in metadone aveva solo tracce del farmaco, trattandosi probabilmente di TD che cedeva il metadone

ricevuto in affido. Da rimarcare inoltre è il riscontro di una limitata presenza alcolica nei casi considerati, nulla nei TD in metadone. Il clichè che vede i TD quasi invariabilmente etilisti viene smentito, oltre che dalla pratica clinica, da questi dati²⁰⁻²².

L'uso di cannabinoidi è risultato ancor più contenuto, anche in considerazione di una più prolungata persistenza nei liquidi biologici, rispetto ad altre sostanze. Anche in questo caso, nulla nei TD in metadone.

La cocaina si conferma presenza importante in questa coorte, ed è stata la causa probabilmente primaria di decesso in 6 casi, pari al 15% della coorte. 1 caso era dovuto ad un mix molto composito di farmaci.

Le BZD sono risultate le sostanze più presenti, dopo l'eroina (morfina e monoacetilmorfina nei dosaggi) nelle overdose di questa coorte. Tale dato è peraltro paragonabile ad altre segnalazioni presenti in letteratura^{13,23,24}. Più sorprendente il riscontro di una più alta prevalenza di positività per BZD tra i TD deceduti in carico ad un SerT, rispetto a quelli non in carico. Se venivano considerati gli utenti eroinomani, i positivi alle BZD salivano a valori davvero molto alti contro percentuali quasi dimezzate per i TD morti per eroina non in carico ai SerT. Nel caso dei 3 TD in metadone la presenza di BZD era totale. Se l'indagine veniva ristretta alle BZD più addittive¹⁻⁴, quali il lormetazepam, il lorazepam e l'alprazolam (tale assunzione risultava nel 52%, nei positivi per BZD, a fronte di 26 tipi di BZD registrate in Italia); la percentuale restava più alta, anche in questo caso, per i TD in carico ai SerT.

L'alta prevalenza di BZD nei TD morti per overdose e seguiti presso un SerT deve far riflettere sull'opportunità di prescrizione di tali farmaci, controindicati nei TD per la loro potenzialità d'abuso e correlate con un peggioramento della qualità di vita, soprattutto le BZD ad emivita breve, maggiormente addittive²³⁻²⁶. Paradossalmente, le BZD erano molto più rappresentate nei TD degli antidepressivi, degli stabilizzatori dell'umore e degli antipsicotici, soprattutto negli utenti dei SerT. Tutti i TD in terapia con un farmaco psichiatrico prendevano anche una BZD, nessuno invece era positivo tra quanti non prendevano terapie psichiatriche. Uno slogan molto efficace è stato coniato da al-

cuni AA che hanno studiato l'impatto di questi farmaci nei TD: "Prescrivere BZD ai TD ha il solo significato di promuoverne l'abuso"²⁷.

Altro elemento da rilevare, questa volta positivo, è l'assenza di flunitrazepam (FNZ) e del suo metabolita. In particolare il FNZ è stato associato, oltre all'abuso tra i TD, a comportamenti antisociali, ad una maggiore propensione per comportamenti ad alto rischio¹⁵⁻¹⁸. In un recente studio di farmacovigilanza che ha coinvolto migliaia di pazienti assuntori di BZD il FNZ è risultato essere ancor oggi nel mondo la sostanza a più alto potenziale d'abuso^{15,16}. Tutte queste considerazioni hanno mosso alcuni paesi, tra i quali la Norvegia e l'Italia, ad importanti restrizioni di vendita selettivamente dirette a limitare la vendita di FNZ. In Norvegia tali restrizioni, introdotte nel 2003, hanno portato a significativi cali di vendita di FNZ²⁸; ciò nonostante il FNZ era reperito, in Norvegia in anni successivi all'introduzione delle limitazioni selettive alla vendita, nel 14% dei guidatori coinvolti in incidenti stradali¹⁶, cosa che non si è dimostrata affatto in questa casistica, per quanto riguarda i TD.

Questo dato induce a sostenere da un lato la scomparsa dal mercato clandestino delle specialità medicinali contenenti FNZ, dall'altro come le limitazioni prescrittive (inserimento del FNZ nella tab. II sez. A DPR 309/90) ne abbiano di fatto diminuito o addirittura annullato l'uso. A parziale conferma di quanto detto un recente studio italiano ha segnalato che in un'ampia casistica di pazienti ricoverati per abuso di BZD nessuno assumeva FNZ²⁹. C'è da chiedersi perché queste restrizioni non vengano estese anche ad altre BZD ad alta potenzialità addittiva, come lormetazepam, lorazepam ed alprazolam, vista l'ampia diffusione di tali sostanze anche fuori da ogni ambito prescrittivo²⁹. I SerT, che per cultura e formazione dovrebbero essere più sensibili a questi concetti, dovrebbero applicare tali restrizioni a cominciare da propri utenti.

CONCLUSIONI

Non è facile trarre conclusioni da un simile lavoro; il rischio è di sembrare inutilmente censori o sbrigativi, di fronte ad un sottogrup-

po, come i TD deceduti per overdose, particolarmente grave. Un tentativo va però fatto, per cercare di migliorare l'offerta terapeutica dei SerT e per una migliore qualità d'assistenza verso i TD.

1. Il metadone si dimostra ancora una volta il miglior baluardo verso il rischio di overdose. La cospicua presenza di deceduti per eroina in TD non in metadone merita una riflessione.
2. La presenza di 1 TD in metadone ed in carico ad un SerT, ma con solo tracce di farmaco al momento del decesso impone un'attenta (non facile) selezione degli affidi.
3. Incoraggiante il riscontro di un basso livello, tutto sommato, di abuso alcolico, di cannabinoidi e stimolanti nei TD in carico ai SerT, nullo nei metadonici.
4. Limitato il riscontro di terapie psichiatriche in TD con ogni probabilità ad alta gravità. Le malattie psichiatriche comorbili, presenti in alta percentuale nei TD eroinomani andrebbero riconosciute e trattate in modo specifico, non certo con le BZD, indicate per periodi estremamente brevi.
5. Non è infatti accettabile il diffusissimo ricorrere alle BZD nei TD eroinomani in carico ai SERT, pressoché la totalità dei casi. La presenza di BZD nella totalità dei TD in metadone ne prefigura anche una possibile concausa nel decesso, almeno nei 2 casi con dosi terapeutiche nel sangue, vista la mantenuta tolleranza agli oppioidi che il metadone sembra garantire. Naturalmente una possibile concausa non viene esclusa negli altri casi. Le BZD peggiorano la qualità di vita dei TD, causano dipendenza e tolleranza, aumentano il rischio di overdose e sono ritenute perciò controindicate in questi soggetti³⁰⁻³³. Unica consolazione è che tutto il mondo è paese: una ricerca americana sembra confermare in un'amplissima coorte di eroinomani che la causa di misuso di BZD si sia dimostrata l'entrata in terapia metadonica nei servizi specialistici, come pare di capire nel nostro studio^{4,31}.

Una consolazione davvero magra.

BIBLIOGRAFIA

1. Cloos J.M. (2010). Benzodiazepines and addiction: long term use and withdrawal. *www.PsychiatricTimes.com*.
2. Chouinard G., (2004). Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*. 65: 7-12.
3. Petitjean S., Ladewig D., Meier C.R., Amrein R., Wiesbeck G.A. (2007). Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol*. 22: 292-298.
4. Specka M., Bonnet U., Heilmann M., Schifano F., Scherbaum N. (2011). Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol* 26:404-11.
5. Uso di sostanze stupefacenti in Italia e stato delle tossicodipendenze in Italia. Dati 2012. *www.quotidianosanita.it*
6. Thieme D., Sachs S., (2003). Improved screening capabilities in forensic toxicology by application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 492: 171-186.
7. Marin SJ., Coles R., Merrell M., McMillin GA., (2008). Quantitation of Benzodiazepines in urine, serum, plasma and meconium by LC-MS/MS, *J Anal Toxicol*. 32: 491-498.
8. Matuszewski B.K., Constanzer M.C., Charez-Eng CM(2003). Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methoTD based on HPLC-MS/MS. *Anal Chem*. 75: 3019-3030.
9. Miyaguchi T., Kuwayama K., Tsujikawa K., Kanamori T., Iwata YT., Inoue H., Kishi T., (2006). A method for screening for various sedative-hypnotics in serum by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry, *Forensic Science Int*. 157: 57-70.
10. Smink BE., BranTDma JE., Dijkhuizen A., Lusthof KJ., de Gier JJ., Egberts AG., (2004). Quantitative analysis of 33 benzodiazepines, metabolites and benzodiazepines-like substances in whole blood by liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry. *J Chromat B*. 811: 13-20.
11. Gergov M., Ojanperä I., Vuori E. (2003) Simultaneous screening for 238 drugs in blood by liquid chromatography-ionspray tandem mass spectrometry with multiple-reaction monitoring. *J Chromat B*. 795: 41-53.
12. Mueller CA., Weinmann W., Dresen S., Schreiber A., Gergov M., (2005). Development of a multi-target screening analysis for 301 drugs using a Q-

- Trap Liquid chromatography/tandem mass spectrometry system and automated library searching. *Rapid Comm Mass Spectrometry*. 19: 1332-1338.
13. O'Brien CP, (2005). Benzodiazepine use, abuse and dependence *J Clin Psychiatry*. 66: 28-33.
 14. Mounteney J., Haugland S., (2009). Earlier Warning: a multi-indicator approach to monitoring trenTD in the illicit use of medicines. *Int J Drug Policy*. 20: 161-169.
 15. Gustavsen I., Bramness JG., Skurtveit S., Engeland A., Neutel I., Morland J. (2008). Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med*. 9: 818-822.
 16. Derman AM., Edman G., Meurling AW., Levander S., Kristiansson M., (2010). Flunitrazepam intake in male offenders. *Nord J Psychiatry*; Epub ahead of print.
 17. Lane SD., Cherek DR., Nouvion SO., (2008) Modulation of human risky decision making by flunitrazepam. *Psychopharmacol*. 196: 177-88.
 18. Amato L., Davoli M., Perucci CA., Ferri M., Faggiano F., Mattick RP., (2005). An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. 28:321-329.
 19. Maremmani I., Pani PP., Pacini M., Perugi G., (2007). Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat*. 33: 91-98.
 20. Ciraulo DA., SanTD BF., Shader RI., (1988). Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry*. 145: 1501-1506.
 21. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Lammertyn J., van Nieuwenhuizen C., Broekaert E., (2011). Exploratory study on domain-specific determinants of opiate-dependent individuals' quality of life. *Eur Addiction Res*. 17:198-210.
 22. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Broekaert E., (2010). Quality of Life among opiate-dependent individuals: A review of literature. *Int J Drug Policy*. 21, 364-380.
 23. Liebrez M., Boesch L., Stohler R., Catfish C., (2010). Agonist substitution-a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction*. 105: 1870-4.
 24. Domingo-Salvany A., Brugal M.T., Barrio G., González-Saiz F., Bravo M.J., De la Fuente L., (2010). Gender differences in health related quality of life of young heroin users. *Health and Quality of Life Outcomes*.8: 145.

25. Lugoboni F., Faccini M., Quaglio G., Casari R., Albiero A., Pajusco B. (2011). Agonist substitution for high-dose benzodiazepine-dependent patients: let us not forget the importance of flumazenil. *Addiction*. 106: 853.
26. Ventegodt T., Merrick O., (2003). Psychoactive Drugs and QOL. *Sci World J*, 3, 694-698.
27. Brunette MF., Douglas L., NoorTDy T., Haiyi X., Robert ED., (2003). Benzodiazepine use and abuse Among Patient with Severe Mental illness and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Psychiatry Services*. 54: 1395-1399.
28. Bramness JG., Skurtveit S., Furu K., Engeland A., Sakshaug S., Ronning M., (2006). Changes in sale and use of flunitrazepam in Norway after 1999. *TITDskr Nor Laegeforen*. 126: 589-90.
29. Faccini M., Leone R., Pajusco B., Quaglio G., Casari R., Albiero A., Donati M., Lugoboni F., (2012). Lormetazepam addiction: data analysis from an Italian medical unit for addiction. *Risk Manag Healthc Policy*. 5: 43-48.
30. Vorma H., Naukkarinen H., Sarna S., Kuoppasalmi K., (2004). Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence. *Addict Behav*. 29: 1059-65.
31. Chen KW., Berger CC., Forde DP., D'Adamo C., Weintraub E., Gandhi D (2011). Benzodiazepine Use and Misuse Among Patient in a Methadone Program. *BMC Psychiatry*. 11: 90-97.
32. BranTD B., Blake J., Marsh DC., Sproule B., Jeyapalan R., Li S., (2008). The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addiction Dis*. 27: 37-48.
33. Lequeille X., Launay C., Dervaux A., Kanit M. (2009). Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature. *Encephale*. 35: 220-225.

Di quali benzodiazepine abusano i soggetti in trattamento metadonico?

Marco Faccini, Rebecca Casari, Elisabetta Velo, Fabio Lugoboni

1. INTRODUZIONE

Le benzodiazepine (BZD) sono i farmaci più prescritti in quasi tutti i paesi occidentali. C'è una distanza notevole tra le raccomandazioni per un uso ristretto e l'attuale pratica medica. Le BZD sono indicate per il trattamento a termine (2 o 4 settimane) dell'ansia grave, isolata o associata a insonnia o a malattie psicosomatiche/psichiatriche di breve durata (Guida all'uso dei farmaci, Ministero della Salute 2004). L'opinione che le considerava tra i farmaci più sicuri ha iniziato ad entrare in crisi già negli anni sessanta, con la descrizione dei primi casi d'abuso e dipendenza, senza però che queste segnalazioni, sempre più numerose e documentate, riuscissero a limitarne la prescrizione e la loro diffusione^{1,2}. Molti studi epidemiologici hanno mostrato una prevalenza del loro uso nella popolazione generale piuttosto elevata, con variazioni tra diversi paesi e diversi studi. Uso per lungo tempo ed uso di alte dosi sono fenomeni diversi: il primo è stimato coinvolgere dal 2 al 7,5% della popolazione generale (farmacodipendenza da do-

Unità di Degenza di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, AOUI, Verona.
Corresponding author: Marco Faccini, marco.faccini@ospedaleuniverona.it
tel. 045 8128291

si terapeutiche), mentre il secondo l'1-2% (dipendenza da alte dosi di BZD, situazione fortunatamente molto più limitata, in cui la tolleranza porta ad assumere una o più BZD con frequenza e dosi sempre maggiori; in altre parole una vera e propria *addiction*.) sempre della popolazione generale³⁻⁵. La quota di abusatori aumenta drammaticamente nel caso si considerino i tossicodipendenti da sostanze illecite (TD), fino a superare il 50%⁶⁻⁸.

In Italia le BZD non sono rimborsabili dal SSN, scelta che non è riuscita a ridurre i consumi per il costo relativamente basso, e i dati sul loro utilizzo sono difficili da raccogliere, essendo disponibili solo tramite questionari ad hoc ed i dati di vendita.

In Italia il consumo di BZD, espresso in DDD/1000 abitanti/die (DDD = *daily defined dose*, cioè una dose definita da esperti dell'OMS come media giornaliera nell'adulto), è in lenta, costante crescita. La tabella 1 riporta i dati di vendita delle BZD dal 1983 al 2012, evidenziando un netto aumento tra il 1983 e il 1990; negli anni successivi il consumo si è sostanzialmente stabilizzato, con variazioni relative alle singole molecole⁹.

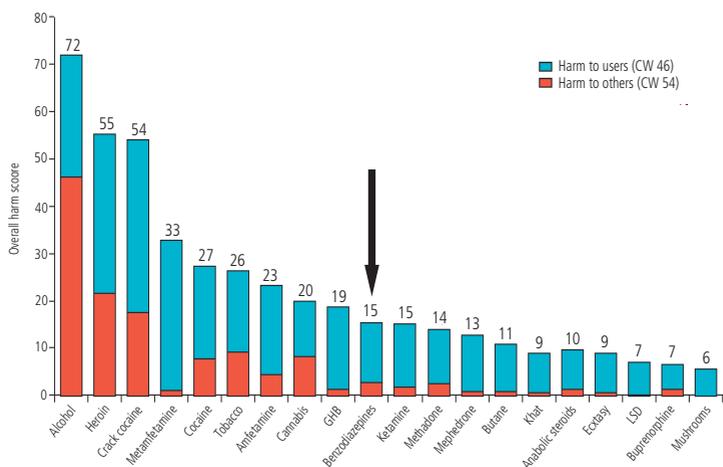
TABELLA 1.

FARMACO (DDD)	ANNO DI RIFERIMENTO						
	1983	1990	2005	2009	2010	2011	2012
Lormetazepam	1,1	3,6	11,5	12,7	13,3	14,1	14,2
Lorazepam	10,6	15,4	14,2	13,4	13,3	13,3	12,8
Alprazolam	0	1,4	6,7	7,7	8,0	8,6	8,7
Triazolam	1,1	6,8	3,1	3,4	3,4	3,5	3,5
Zolpidem	–	–	2,8	3,1	3,3	3,6	3,8
Delorazepam	2,9	3,9	2,7	2,6	2,6	2,7	2,6
Diazepam	3,7	2,9	1,7	1,5	1,5	1,5	1,5
Benzodiazepine	40,5	51,4	50,7	51,6	52,2	54,0	53,7

Una quota rilevante di questi farmaci sfugge inoltre alla prescrizione medica, trovando nella concessione senza regolare ricetta la propria fonte di approvvigionamento⁴⁻⁷. Reperire il farmaco, nei casi di *addiction*, porta a chiedere la prescrizione a medici differenti, a falsificare le ricette; i soldi spesi per l'acquisto aumentano progressivamente, il lavoro, la famiglia, la vita sociale e relazionale ne risentono pesantemente. Le BZD sono farmaci caratterizzati dalla mancanza di tossicità anche ad alte dosi, privi di seri effetti collaterali legati al loro utilizzo improprio. Questa circostanza ha ingenerato spesso l'erronea convinzione che la somministrazione di dosi maggiori e per un periodo di tempo prolungato, anche se sconsigliata, non possa risultare dannosa.

La pericolosità della dipendenza da BZD è stata giustamente messa in risalto da Nutt *et al.* nella ormai nota scala di pericolosità delle sostanze d'abuso, posizionandosi prima di molte droghe illecite¹⁰.

FIGURA 1.



David J Nutt, *Independent Scientific Committee on Drugs*. Lancet, 2010

La dipendenza da BZD è sostanzialmente trascurata pur essendo la crisi d'astinenza potenzialmente grave e pericolosa come quella alcolica, con cui ha molti punti in comune (sono entrambe sostanze attive sul sistema GABA) ed è caratterizzata da una serie di segni e sintomi che cominciano a manifestarsi entro qualche ora o qualche giorno dalla sospensione del farmaco¹⁻⁸. Ma a differenza dell'alcol, l'offerta terapeutica per la detossificazione da BZD è molto limitata¹¹.

Da alcuni anni il Servizio di Medicina delle Dipendenze (MDD), come pochissimi centri al mondo, applica il trattamento con Flumazenil in infusione lenta (FLU), come proposto da *Gerra et al.*; si tratta di una metodica innovativa che funziona selettivamente nei casi di dipendenza da alte dosi di BZD. Il trattamento permette di sospendere completamente in tempi rapidissimi dosi altissime di BZD in modo ben tollerato e con scarsi effetti collaterali. Il FLU agisce come agonista parziale e determina un *reset* dei recettori per le BZD che risultano, alla fine del trattamento, praticamente normalizzati. Il trattamento con FLU si applica anche ai soggetti poliabusatori, con disturbo *borderline* di personalità o con doppia diagnosi. Anche per dosi particolarmente alte di BZD viene ottenuta la sospensione completa del farmaco d'abuso o comunque il rientro a dosaggi terapeutici (dimissione con dosaggi di 0,5-2 mg di clonazepam), in tempi limitati, 7-9 giorni¹²⁻¹⁵.

2. MATERIALI E METODI

Abbiamo ricercato nell'archivio del Servizio di MDD le detossificazioni da BZD nei soggetti con dipendenza da oppioidi in terapia sostitutiva con metadone (MTD) in mantenimento, allo scopo di valutare la tipologia dei farmaci d'abuso, i dosaggi, le modalità di approvvigionamento ed assunzione.

I dati relativi a 60 TD in trattamento MTD con abuso di alte dosi di BZD sono stati raccolti nel periodo 2004-2013, tra quanti hanno fatto richiesta di ricovero per disintossicazione presso il centro specialistico di MDD, che da 9 anni ricovera anche tale tipologia di pazienti¹¹. Tutti i TD

sono stati inviati dai SerT di riferimento con espressa richiesta di disassuefazione selettiva, all'interno del progetto terapeutico in atto. Era da noi richiesta, come a tutti i ricoverati, la firma del consenso informato relativa alla procedura terapeutica, in questo caso con FLU. Il MTD veniva mantenuto alla dose di ingresso, non essendo oggetto di intervento.

3. RISULTATI

Rivedendo la casistica di 489 ricoveri (dato aggiornato al luglio 2013) effettuati finora dal servizio di MDD per detossificazione da alte dosi di BZD, tutti con metodica FLU, abbiamo selezionato 60 soggetti, in terapia con metadone a dosi variabili e personalizzate, circa il 12% del campione totale. Erano 48 maschi (80%) e 12 femmine (20%), con età media di 39 anni al momento del ricovero (Tab.2).

Alcune loro caratteristiche sociodemografiche: non coniugati 64%, coniugati 16%, conviventi 16%; disoccupati 46%, occupati 33%; con scolarità dell'obbligo 70% (media inferiore 54% ed elementare 16%), diploma 29%, laurea 2%; provenienza da regioni del nord 82%, del sud 15%, del centro 3%. L'età media della prima assunzione di una qualsiasi BZD era 25 anni (range 17-44 anni; media F 26 anni - M 25 anni), l'uso continuativo della BZD causa della dipendenza risaliva in media a 6 anni prima del ricovero (range 5-350 mesi; media F 52 mesi - M 79 mesi). Possiamo stimare che l'età media all'inizio dell'abuso fosse di circa 33 anni. Una patologia psichiatrica

TABELLA 2.

SESSO	N.	%	ETÀ MEDIA (ANNI)	ETÀ RANGE (ANNI)
Maschi	48	80	39	23-59
Femmine	12	20	40	27-56
Totale	60	100,0	39	23-59

era stata diagnosticata in 52 soggetti (87%). Una storia di crisi convulsive verificatesi durante precedenti tentativi di riduzione o scalaggio della BZD era presente in 8 soggetti (13%). Per 19 soggetti (32%) era riportata una via di assunzione non solo orale.

Per quanto riguarda la tipologia delle BZD (Tab. 3), nei nostri ricoveri il lormetazepam (LMZ) ha mostrato una prevalenza significativamente

TABELLA 3.

TIPO DI BZD	MASCHI N (%C)	FEMMINE N (%C)	TOTALE N (%C)
Lormetazepam	29 (60,4)	6 (50,0)	35 (58,3)
Lorazepam	8 (16,7)	2 (16,7)	10 (16,7)
Diazepam	5 (10,4)	0	5 (8,3)
Alprazolam	2 (4,2)	1 (8,3)	3 (5,0)
Clonazepam	2 (4,2)	1 (8,3)	3 (5,0)
Bromazepam	2 (4,2)	0	2 (3,3)
Zolpidem	0	1 (8,3)	1 (1,7)
Triazolam	0	1 (8,3)	1 (1,7)
Totale	48 (80)	12 (20)	60 (100)

TABELLA 4.

TIPO DI BZD	N	MESI USO CONTINUATIVO (MEDIA)	DOSE MEDIA (MG)	N° VOLTE DDD [^] MEDIA	EDD [°] (MG)	DOSE MAX (MG)	DDD [^] (MG)	EDD [°] (MG)	TDR ^{°°} (MG)	HTD ^{^^} (MG)
Lormetazepam	35	70	89	89	445	300	1	1-2	1-2	2
Lorazepam	10	87	36	15	360	125	2,5	1	1-6	10
Diazepam	5	83	98	10	98	175	10	10	4-40	Variabile
Alprazolam	3	27	8	8	160	10	1	0,5	0,25-4	10 DAP
Clonazepam	3	23	25	3*	500	50	8*	0,5	0,5-8	20*

*dose antiepilettica; [^]DDD=daily defined dose; [°]EDD=equivalent dose of diazepam; TDR=therapeutic dose range; HTD=highest recommended therapeutic dose.

maggiore rispetto alle altre BZD, rappresentando più della metà dei casi (58%); anche i suoi dosaggi si sono rivelati mediamente più elevati. Inoltre prevaleva nettamente l'uso delle gocce rispetto ad altre formulazioni e tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$). In numero nettamente minore tutte le altre BZD (lorazepam, alprazolam, diazepam ecc.); pur essendo tra le più diffuse e vendute in Italia, sono risultate molto meno coinvolte nei nostri casi di grave abuso.

Si segnala fra i farmaci d'abuso presenti nella nostra casistica la completa assenza del flunitrazepam, in passato causa di gravi e diffusi abusi soprattutto fra i dipendenti da oppioidi.

Il dato di prevalenza del LMZ non pare dipendere da altre variabili da noi considerate: non c'è significatività statistica associando la tipologia delle BZD all'età o il sesso, alla presenza di patologia psichiatrica associata, alla provenienza aggregata (nord, centro, sud ed isole).

Nella Tabella 4, che riassume alcuni dati relativi alle cinque BZD più frequenti nella nostra casistica, vengono anche riportate le equivalenze tra le varie BZD espresse in DDD e EDD, le dosi terapeutiche (TDR) e quelle massime (HTD). I dati di equivalenza in letteratura non sono univoci e pertanto anche la nostra elaborazione potrebbe non essere da tutti condivisa.

Nella nostra casistica esiste una differenza significativa tra le diverse BZD nel parametro "mesi di uso continuativo": l'abuso di lorazepam ed diazepam è mediamente presente da più tempo prima della detossificazione rispetto alle altre BZD. Se l'equivalenza di dosaggio viene rapportata con il diazepam ($EDD = \text{equivalent dose of diazepam}$), possiamo rilevare che la media dell'intero campione risulta di 422 mg al giorno, un dosaggio che rende molto problematica l'ipotesi di un approccio standard di detossificazione (lenta riduzione).

Confrontando le due BZD maggiormente usate in Italia, LMZ e lorazepam (LRZ), entrambe note per avere elevato potere additivo come tutte le BZD a breve emivita, rileviamo che nel nostro gruppo di TD in terapia sostitutiva l'abuso di LMZ supera di 3,5 volte il LRZ, a differenza della classifica di vendita, dove il LRZ vende il triplo del LRZ (rapporto OSMED 2013, dati di vendita, espressi in euro)⁹. La di-

stinzione per altre variabili, quali sesso, fasce d'età, anno di ricovero, alcuni dati socio-demografici (scolarità e stato occupazionale), non ha rilevato differenze tra i due farmaci. La significatività statistica si è ottenuta invece per i seguenti confronti: la DDD media del LMZ è risultata significativamente maggiore rispetto a quella del LRZ: i TD del nostro studio assumevano giornalmente 89 volte la dose ritenuta media di LMZ, mentre nel caso del LRZ "solo" di 15 volte ($p < 0,001$); inoltre un numero significativamente maggiore di soggetti che abusavano di LMZ assumevano la BZD per via impropria (non orale) rispetto a i soggetti abusatori di LRZ. A questo proposito segnaliamo in questa casistica almeno due casi di gravi problematiche legate all'uso iniettivo del LMZ (tromboflebite bilaterale agli arti inferiori).

4. DISCUSSIONE

Questi nostri dati sembrano confermare i risultati di un recente studio effettuato negli Stati Uniti sull'uso e abuso di BZD tra i pazienti in terapia con metadone, che ha evidenziato come dei circa 200 pazienti intervistati, il 47% facesse uso regolare di BZD, la maggior parte di loro senza prescrizione medica; gli AA puntualizzavano anche che il contatto con il servizio aveva implementato l'uso ed indotto l'abuso di BZD¹⁶. Altri studi hanno rilevato tra i TD in MTD che l'uso di BZD peggiora i livelli d'ansia, di depressione e dello stress percepito, rispetto ai TD che non ne hanno mai fatto uso, raccomandando di sviluppare interventi efficaci per ridurre i livelli di consumo di queste sostanze^{17,18}. Uno studio recente di metanalisi stimava l'uso costante di BZD nei TD in metadone pari al 60%¹⁹. Più laconicamente, un autore importante come Brunette concludeva dicendo che l'unico effetto che le BZD hanno sui soggetti TD è di stimolarne l'abuso²⁰.

Questo studio vuole porre l'accento su un problema emergente poco conosciuto e purtroppo molto poco valutato, ossia come la dipendenza da alte dosi di BZD sia un fenomeno non infrequente, che può essere trattato in modo adeguato. Tale fenomeno ha un impatto

fortemente negativo sulla vita delle persone, a prescindere dalla situazione sociale. La letteratura inerente alla qualità della vita (QoL) delle persone che abusano di queste sostanze è ancora scarsa^{21,22}.

È, o dovrebbe essere, prassi comune nei SerT italiani ridurre al minimo la prescrizione di BZD, ma è finora stato impossibile eliminarne il consumo improprio. Nella nostra casistica il primo contatto con BZD è successivo a quello con le sostanze illecite (25 anni risulta l'età media) e spesso è indotto da un medico, per trattare sintomi specifici senza troppo valutare il rischio di abuso. Se in passato il farmaco più utilizzato in modo tossicomano fu il flunitrazepam (*Roipnol/Darkene®*), da anni il LMZ (generico o *Minias®*) pare averlo sostituito e l'assunzione di alte dosi di LMZ, spesso per via endovenosa, è segnalata da alcuni anni, perlopiù in modo aneddotico. Il LMZ si è dimostrato particolarmente pericoloso non solo in quanto è stato scelto per l'abuso dal maggior numero di TD, ma perché chi lo assumeva raggiungeva l'*addiction* in tempi più rapidi e con livelli di assunzione di particolare gravità; aveva inoltre la caratteristica di indurre più frequentemente diversione verso la via endovenosa. Da rimarcare il fatto che il LMZ si è dimostrato un fenomeno nazionale, al di sopra di tradizioni prescrittive locali. Insomma caratteristiche sovrapponibili, nel passato, al "famigerato" flunitrazepam.

Fuori dalla popolazione dei politossicodipendenti inoltre esiste un gruppo di assuntori cronici di BZD, di dimensioni ancora imprecise, misconosciuto e spesso non in carico a strutture sanitarie. Sono spesso situazioni derivanti da prescrizioni mediche non controllate, dimenticate e prolungate senza tener conto delle indicazioni sull'uso corretto delle BZD. Il dato per noi sorprendente è stato che anche nel gruppo dei monodipendenti alle BZD abbiamo osservato una richiesta abnorme di detossificazioni da LMZ, non del tutto correlabile con la diffusione del farmaco sul mercato italiano. Anche in questo caso, le proprietà del farmaco, disponibile anche come generico, ma molto più apprezzato nel suo marchio originale, sembrano essere particolari, rispetto alle altre BZD. Alcune caratteristiche sembrano facilitarne l'abuso: il ristretto indice terapeutico, la formulazione in gocce, il buon sapore.

Nella nostra recente casistica il LMZ costituisce la principale BZD, con quasi i 2/3 dei casi, in modo simile a quanto avviene nei casi monoabuso di BZD nella popolazione generale. Il trend di vendita del LMZ è giustificato dalla maggior efficacia/potenza d'azione rispetto alle altre BZD, ma sicuramente nasconde anche altri aspetti da indagare¹². Il fatto di essere in soluzione alcolica al 95% (20 ml a confezione) può giocare un ruolo in soggetti particolarmente sensibili a segnali di rinforzo dopaminergico.

In conclusione, intendiamo richiamare l'attenzione sulla pericolosità dell'uso delle BZD tra i TD in carico ai SerT. Le malattie psichiatriche comorbili, presenti in alta percentuale nei TD andrebbero riconosciute e trattate in modo specifico, non certo con le BZD, indicate per periodi estremamente brevi.

L'uso di BZD nei TD è estremamente delicato non solo per il rischio di dipendenza, ma ancor di più per il rischio tolleranza, di gran lunga più frequente in chi lo ha già sviluppato per un'altra sostanza. È il motivo per cui si usa il MTD e non altri oppioidi in questi soggetti. Le BZD peggiorano la qualità di vita dei TD, aumentano il rischio di overdose e sono ritenute perciò controindicate in questi soggetti^{4-8,16-20}. Naturalmente molti TD sono già da anni in terapia con una o più BZD, spesso a dosi terapeutiche, e toglierle in questi casi non è affatto facile. Raccomandiamo di non usare il LMZ, nemmeno a dosi basse, per l'altissimo rischio di tolleranza ed abuso nei TD.

A nostro avviso il LMZ andrebbe ritirato dal commercio, almeno nella sua formulazione in gocce che esiste, va sottolineato, solo in Italia e Spagna¹². Il LMZ è invece venduto in tutto il mondo e non ha ricevuto, fino ad ora, segnalazioni analoghe a quelle contenute nel presente studio. I dati di vendita però segnalano un aumento esponenziale del LMZ, primo come vendite in Italia in base alla DDD, terzo come valore di vendite in euro, dopo lorazepam ed alprazolam. Questi dati ne sono ulteriore, drammatica conferma. Nel silenzio assordante di chi dovrebbe vigilare, a livello istituzionale, e non lo fa. Facciamolo almeno noi con i nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashton H. (2005) The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinions in Psychiatry*. 18: 249-255.
2. Cloos J.M. (2010). Benzodiazepines and addiction: long term use and withdrawal. *www.PsychiatricTimes.com*.
3. Petitjean S., Ladewig D., Meier C.R., Amrein R., Wiesbeck G.A. (2007). Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *International Clinical Psychopharmacology*. 22: 292-298.
4. Fang S.Y., Chen C.Y., Chang I.S., Wu E.C., Chang C.M., Lin K.M. (2009). Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Dependence*. 104: 140-146.
5. Lugoboni F, Quaglio G (2013). Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Apr 25. doi: 10.1111/bcp.12148. [Epub ahead of print]
6. O'Brien C.P. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*. Suppl.2, (66): 28-33.
7. Vorma H., Naukkarinen H., Sarna S., Kuoppasalmi K. (2004). Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence. *Addictive Behaviors*. 29: 1059-65.
8. Liebreiz M., Boesch L., Stohler R., Caflisch C (2010). Agonist substitution-a treatment for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction* 105:1870-4.
9. OSMED (2013). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2012. *www.agenziafarmaco.gov.it*.
10. Nutt D.J., King L.A., Phillips L.D., (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 375:1558-65.
11. Lugoboni F, Faccini M., Casari R., Quaglio G., Gamba F, Guadagnini P, Vicentini E., Mezzelani P. (2011). Un servizio ospedaliero ampiamente dedicato alla dipendenza da benzodiazepine: l'esperienza di Medicina delle Dipendenze del Policlinico di Verona. *Personalità & Dipendenze*. 17: 25-34.
12. Faccini M, Leone R, Pajusko B, Quaglio G, Casari R, Albiero A, Donati M, Lugoboni F (2012) Lormetazepam addiction: data analysis from an Italian medical unit for addiction. *Risk Management Healthcare Policy*. Epub 2012 Jun 12.

13. Gerra, G, Zaimovic, A, Giusti, F, Moi, G, Brewer, C (2002) Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol* 7: 385-395.
14. Hood, S, O'Neil, G, Hulse, G (2009) The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol* 23: 401-409.
15. Lugoboni F, Faccini M., Quaglio G., Casari R., Albiero A., Pajusco B. (2011). Agonist substitution for high-dose benzodiazepine-dependent patients: let us not forget the importance of flumazenil. *Addiction*. 106: 853.
16. Chen KW., Berger CC., Forde DP, D'Adamo C., Weintraub E., Gandhi D (2011). Benzodiazepine Use and Misuse Among Patient in a Methadone Program. *BMC Psychiatry*. 11:90-97.
17. Brands B., Blake J., Marsh DC., Sproule B., Jeyapalan R., Li S. (2008). The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *Journal of Addiction Diseases*. 27:37-48.
18. Specka M., Bonnet U., Heilmann M., Schifano F., Scherbaum N. (2011) Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Human Psychopharmacology*. 26:404-411.
19. Lequeille X., Launay C., Dervaux A., Kanit M. (2009). Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature. *Encephale* 35:220-225.
20. Brunette M.F., Douglas L., Noordsy, Haiyi X., Robert E. D., (2003). Benzodiazepine use and abuse Among Patient with Severe Mental illness and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Psychiatry Services*. 54: 1395-1399.
21. Ventegodt and Merrick (2003). Psychoactive Drugs and QOL. *The Scientific World Journal*, 3: 694-698.
22. De Maeyer J., Vanderplasschen W., Broekaert E. (2010). Quality of Life among opiate-dependent individuals: A review of literature. *International Journal of Drug Policy*. 21: 364-380.

Il Management dell'Abuso di Benzodiazepine in Carcere

Felice Nava

ABSTRACT

Le benzodiazepine sono fra i farmaci più utilizzati dalla popolazione detenuta. Nel detenuto esse sono indicate per il trattamento delle convulsioni, dell'ansia e dell'insonnia.

In ambiente carcerario l'utilizzo di benzodiazepine espone i pazienti ad un rischio almeno dieci volte maggiore di sviluppare forme di abuso o dipendenza. Per questa ragione l'uso di benzodiazepine deve essere evitata nella popolazione carceraria più "fragile" come i soggetti psichiatrici e/o alcol/tossicodipendenti. Più in generale nel contesto carcerario le benzodiazepine devono essere utilizzate per brevi periodi di tempo e preferendo la somministrazioni di molecole a lunga durata d'azione. In alcuni casi, come nel trattamento a lungo termine dell'ansia, i farmaci antidepressivi, come gli inibitori del reuptake della serotonina, possono sostituirsi all'uso delle benzodiazepine, presentando, rispetto a quest'ultime, una limitata potenzialità d'abuso.

Parole chiave: benzodiazepine, antidepressivi tricicli, inibitori del reuptake della serotonina, carcere

INTRODUZIONE

Una grandissima percentuale della popolazione adulta nel mondo è esposta all'uso di farmaci psicoattivi. Questa percentuale è particolarmente elevata nella popolazione carceraria, dove più del 50% riceve un trattamento psicofarmacologico.

In molti casi il trattamento farmacologico con farmaci psicoattivi in carcere è giustificato da due ragioni: il controllo comportamentale dell'aggressività e dell'impulsività ed il trattamento dell'insonnia (Brown, 1978). Molti dei detenuti che ricevono un trattamento farmacologico sono alcol/tossicodipendenti con un problema psichiatrico associato.

Le benzodiazepine sono fra i farmaci psicoattivi più utilizzati in carcere.

L'USO DELLE BENZODIAZEPINE NEL CONTESTO CARCERARIO

Circa il 39% della popolazione adulta con dei problemi psichiatrici utilizza benzodiazepine (Veronese et al., 2007). Fra i soggetti alcol/tossicodipendenti la percentuale del consumo di benzodiazepine si incrementa al 50% (Farre et al., 1998). Ciò è dovuto a varie ragioni fra cui una maggiore incidenza della co-morbilità psichiatrica fra i consumatori di sostanze e per la loro tendenza al policonsumo (Lintzeris et al., 2006). Gli studi hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con benzodiazepine è inefficace nel contrastare l'ansia, l'insonnia o l'agitazione, ma che spesso viene mantenuto dai medici, con il fine di evitare lo sviluppo di una grave sindrome astinenziale.

I rischi maggiori per lo sviluppo di una dipendenza da benzodiazepine è il loro uso nel tempo (maggiore di 6 mesi), l'assunzione di alte dosi, l'uso di composti a breve emivita, l'età avanzata, l'uso senza prescrizione e supervisione medica (Livingston, 1978; Clark et al., 2004; Kan et al., 2004). Nei soggetti che ne sono diventati dipendenti, l'in-

terruzione o la riduzione della terapia è in grado di indurre ansia, insonnia, agitazione, irritabilità, tensione muscolare, ed in casi estremi, convulsioni, confusione, deliri ed allucinazioni (Livingston, 1994).

Nel contesto carcerario più del 50% della popolazione detenuta assume regolarmente benzodiazepine e per questa il rischio di sviluppare una qualche forma di abuso e/o dipendenza è particolarmente elevato per varie ragioni, fra cui una elevata prevalenza di problemi psichiatrici (più del 30% della popolazione detenuta soffre di un disturbo psichiatrico in asse I).

Le più importanti indicazioni all'uso di benzodiazepine nella popolazione detenuta sono il trattamento delle convulsioni e dell'insonnia. In realtà la maggior parte della popolazione carceraria riceve un trattamento benzodiazepinico per il controllo dell'agitazione psicomotoria. Un interessante studio ha dimostrato come la popolazione carceraria abbia una probabilità dieci volte maggiore, rispetto alla popolazione generale, di ricevere un trattamento benzodiazepinico e di sviluppare una qualche forma di abuso e/o dipendenza (Elger et al., 2004).

Poiché nel contesto carcerario l'utilizzo delle benzodiazepine è particolarmente diffuso, anche per lungo tempo e con dosaggi elevati, il rischio di sviluppo nella popolazione detenuta di forme di abuso e/o dipendenza e di grave astinenza è elevatissimo. L'esperienza clinica dimostra come la sindrome astinenziale possa essere particolarmente grave in ambiente carcerario e come la sua gestione possa essere particolarmente complicata, tanto da dover essere, a volte, gestito in ambiente ospedaliero (Livingston, 1978; Owen, Tyrer, 1983). Per questa ragione, appare opportuno, soprattutto per i soggetti che provengono dalla libertà con terapie benzodiazepiniche, di non interrompere bruscamente la somministrazione del farmaco e di ridurne gradualmente il dosaggio.

Le misure principali per ridurre lo sviluppo di una dipendenza di benzodiazepine in carcere sono: evitare l'uso di benzodiazepine in soggetti con problemi di alcol/tossicodipendenza e di disturbi mentali e di limitare l'uso di benzodiazepine, soprattutto come ipnotici

(preferendo l'uso di altri farmaci come l'idrossizina o le fenotiazine) e come anti-ansia (preferendo l'uso di anidepressivi come gli inibitori del reuptake della serotonina) A questo proposito è utile ricordare come nel contesto carcerario l'insonnia, insieme al controllo dell'aggressività e dell'impulsività, sia una delle principali cause di uso di benzodiazepine (Elger, 2008).

L'USO DI BENZODIAZEPINE NEL DETENUTO: LIMITI E BENEFICI

L'uso in carcere di benzodiazepine, e composti analoghi come lo zolpidem, presenta dei vantaggi e degli svantaggi. I vantaggi dell'utilizzo di queste sostanze sono la loro grande efficacia clinica come ipnotici e ansiolitici e la loro elevata maneggevolezza.

A differenza di quanto si possa credere l'uso di benzodiazepine in carcere non comporta esclusivamente degli svantaggi. L'uso in carcere di benzodiazepine, in soggetti senza una storia pregressa di tossicodipendenza, si è dimostrato in grado di prevenire nel detenuto "fragile" la comparsa di overdose e l'eventuale "iniziazione" all'uso di sostanze. Ad ogni modo il rischio maggiore in carcere dell'utilizzo delle benzodiazepine è la comparsa di forme, anche gravi, di abuso e/o dipendenza. Per questa ragione le benzodiazepine, in ambiente carcerario, dovrebbero essere utilizzate non con dosaggi elevati (Tab. 1) e per non più di sei mesi.

In molti casi, però, i soggetti che entrano in carcere assumono da un lungo periodo benzodiazepine, spesso anche benzodiazepine a breve emivita, anche senza supervisione medica (Elger, 2004a; Elger, 2004b). Per questa categoria di soggetti, appare difficile proporre terapie farmacologiche alternative all'uso di benzodiazepine e sarebbe sempre opportuno: sostituire la somministrazione della benzodiazepina a breve emivita con una a più lunga durata d'azione (Tab. 2), instaurare uno stretto monitoraggio clinico dell'assunzione, fra cui un controllo periodico tossicologico.

TABELLA 2. Dosi consigliate massime giornaliere di benzodiazepine, o di composti simili, da utilizzare in carcere.

FARMACO	DOSAGGIO MASSIMO GIORNALIERO
Idroxyzina	300 mg/die
Zopiclone	7.5 mg/die
Bromazepam	18 mg/die
Prazepam	60 mg/die
Meprobamato	2 compresse/die
Nitrazepam	5 mg/die
Clonazepam	6 mg/die
Oxazepam	150 mg/die
Zolpidem	10 mg/die
Lorazepam	7.5 mg/die
Clorazepato	90 mg/die
Clobazam	60 mg/die
Diazepam	40 mg/die
Alprazolam	4 mg/die

TABELLA 2. Dosi equivalenti di diazepam.

FARMACO	DOSE EQUIVALENTE (IN MG) A 10 MG DI DIAZEPAM
Alprazolam	0.5
Bromazepam	5
Clordiazepossido	25
Clonazepam	0.5
Flunitrazepam	1
Lorazepam	1
Nitrazepam	10
Oxazepam	20
Prazepam	10
Temazepam	20
Triazolam	0.5
Zolpidem	20
Zopiclone	20

Più in generale le raccomandazioni dell'uso delle benzodiazepine nel detenuto sono riassunte in Tab. 3. (Lerat et al., 2011; Reeves, 2012).

TABELLA 1. Raccomandazioni dell'uso di benzodiazepine (BDZ) in carcere.

1.	Prima dell'inizio della prescrizione di BDZ compiere una accurata diagnosi e trattare le eventuali patologie psichiatriche associate.
2.	Le BDZ sono composti che possono sviluppare dipendenza: non somministrare alte dosi di BDZ in carcere e limitare il loro uso nel tempo.
3.	Prescrivere solo una BDZ per volta. Se necessario dividere le dosi durante la giornata, somministrando la dose più alta alla sera. Non accumulare più di una BDZ per volta (per es. un ansiolitico ed un ipnotico).
4.	Le forme di abuso sono più frequenti con la somministrazione di BDZ a breve emivita.
5.	Utilizzare preferibilmente BDZ a più lunga emivita.
6.	Evitare di utilizzare BDZ per il trattamento della depressione o di prescriberle in soggetti depressi in trattamento farmacologico antidepressivo (riducono gli effetti farmacologici degli antidepressivi).
7.	Evita di somministrare le BDZ a soggetti che utilizzano, o hanno utilizzato di recente, sostanze d'abuso.
8.	Nei soggetti anziani, con gravi patologie epatiche o renali Non utilizzare alte dosi di BDZ in soggetti anziani e con gravi patologie epatiche e renali. In questa categoria di soggetti è utile somministrare BDZ a breve emivita.
9.	Non interrompere mai bruscamente il trattamento con BDZ, ma ridurlo progressivamente.
10.	La sindrome d'astinenza da BDZ deve essere sempre adeguatamente trattata farmacologicamente, se necessario anche in ambiente ospedaliero.

L'USO DI NEUROLETTICI E ANTIDEPRESSIVI NEL DETENUTO IN ALTERNATIVA ALLE BENZODIAZEPINE

L'uso in carcere di neurolettici o antidepressivi per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia è indicato esclusivamente nei detenuti che presentano in associazione gravi disturbi psichiatrici o che sono alcol/tossicodipendenti. In altre parole l'utilizzo di questa categoria di farmaci per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia è consigliato esclusivamente per i detenuti che presentano un rischio maggiore di sviluppare forme di abuso e/o dipendenza. Del resto sono proprio queste categorie di pazienti che presentano un rischio maggiore di misuso (cioè inosservanza delle modalità di assunzione) e di diversione (cioè di cessione ad altri del farmaco).

Abbiamo detto che fra i farmaci alternativi alle benzodiazepine vi sono sia i neurolettici che gli antidepressivi. Essi devono, però, essere utilizzati con particolare attenzione ed in casi selezionati.

I neurolettici sono farmaci poco maneggevoli in quanto possono abbassare la soglia delle convulsioni, causare sintomi extrapiramidali ed alterare il ritmo cardiaco. In alternativa alle benzodiazepine in ambiente carcerario, si utilizzano, off-label, diversi neurolettici atipici, come ad esempio, la quietapina, soprattutto per il trattamento dell'insonnia. Il loro uso deve essere scoraggiato per almen due ragioni: il rischio di abuso e gli alti costi.

Alla stregua dei neurolettici anche gli antidepressivi devono essere utilizzati con estrema cautela in carcere per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia. L'esperienza clinica ha dimostrato come i tricicli (come ad es. l'amitriptilina) siano efficaci come sedativi ed ipnotici, ma che non devono essere utilizzati in carcere (Jaeger, Monceau, 1996; Elger et al., 2002). Essi presentano, infatti, un basso indice terapeutico ed in caso di overdose sarebbero molto pericolosi in quanto non dispongono di un antidoto (l'overdose da benzodiazepine può essere trattata efficacemente con il flumazenil). Ad ogni modo, l'evidenza clinica ha dimostrato come gli antidepressivi siano particolarmente efficaci sul sonno "solo" nei soggetti che presentano una depressione

cl clinicamente evidente e che, in ogni caso, tali effetti tendono a scomparire dopo circa tre settimane di trattamento (Sateia, Nowell, 2004; Roehrs, Roth, 2007). Fra gli antidepressivi più efficaci nel trattamento dell'insonnia vi sono gli inibitori del reuptake della serotonina, che se vengono assunti anche in grandi quantità, non sono in grado di indurre quadri clinici gravi di overdose (a differenza degli antidepressivi triciclici); mentre devono essere evitati gli inibitori del reuptake della noradrenalina (come ad es. la venlafaxina) che sono "attivanti" e presentano potenziali gravi effetti collaterali a livello cardiaco (es. ipertensione e tachicardia).

CONCLUSIONI

L'uso delle benzodiazepine nel contesto carcerario non deve essere aprioristicamente stigmatizzato, ma deve essere riservato a precise indicazioni cliniche che sono: il trattamento delle convulsioni e dell'insonnia e nelle situazioni in cui il trattamento benzodiazepinico nel detenuto era già stato impostato in libertà e da lungo tempo. Nel detenuto per il trattamento a lungo termine dell'ansia è sempre consigliabile utilizzare antidepressivi, come gli inibitori del reuptake della serotonina.

In tutti i casi nel detenuto il trattamento benzodiazepinico deve avvenire per breve tempo (non superiore ai sei mesi) ed evitando i dosaggi elevati e la somministrazione di benzodiazepine a breve emivita.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown C.R., 1978. The use of benzodiazepines in prison populations. *J. Clin. Psychiatry*, 39: 219-222.
2. Clark R.E., Xie H., Brunette M.F., 2004. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J. Clin. Psychiatry*, 65: 151-155.
3. Elger B.S., 2004a. Management and evolution of insomnia complaints among non-substance-misusers in Swiss remand prison. *Swiss Med. Wkly*, 134: 486-499.
4. Elger B.S., 2004b. Prevalence, types and possible causes of insomnia in a Swiss remand prison. *Eur. J. Epidemiol.*, 19: 665-677.
5. Elger B.S., 2008. Prisoners' insomnia: to treat or not to treat? Medical decision-making in places of detention. *Med. Sci. Law*, 48: 307-316.
6. Farre M., Teran M.T., Roset P.N., Mas M., Torrens M., Cami J., 1998. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology*, 140: 486-495.
7. Jaeger M, Monceau M., 1996. Le consommation des médicaments psychotropes en prison. Ramonville Saint-Agne, Editions Erés.
8. Kan C.C., Hilberink S.R., Breteler M.H., 2004. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Compr. Psychiatry*, 45: 88-94.
9. Lerat M.C., Cabelguenne D., Lassia J., Meunier F., Zimmer L., 2011. Impact of pharmacist and clinician dual intervention on prescribed benzodiazepines in prisoner patients: a retrospective study. *Fund. Clin. Pharmacol.*, 25: 762-767.
10. Lintzeris N., Mitchell T.B., Bond A., Nestor L., Strang J., 2006. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26: 274-283.
11. Livingston M.G., 1994. Benzodiazepine dependence. *Br. J. Hosp. Med.*, 51: 281-286.
12. Owen R.T., Tyrer P., 1983. Benzodiazepine dependence a review of the evidence. *Drug*, 25: 385-398.
13. Reeves R., 2012. Guideline, education, and peer comparison to reduce prescriptions of benzodiazepines and low-dose quetiapine in prison. *J. Correct. Health Care*, 18: 45-52.
14. Roehrs T., Ruth T., 2007. The effect of drugs on sleep quality and architecture. *UpToDate, Version 13.1*.

15. Sateia M.J., Nowell P.D., 2004. Insomnia. *Lancet*, 364: 1959-1973.
16. Seal D.W., Belcher L., Morroe K., Eldridge G., Binson D., Kacanek D., Margolis A.D., McAuliffe T., Simms R., 2004. A qualitative study of substance use and sexual behavior among 18- to 29-year-old men while incarcerated in the United State. *Health Educ. Behav.*, 31: 775-789.
17. Veronese A., Garatti M., Cipriani A., Barbui C., 2007. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 63: 867-873.

*Quarta
parte*

**LE BZD...
QUESTE SCONOSCIUTE.
IL RUOLO DELLA DIDATTICA**

Le conoscenze degli studenti di scienze infermieristiche e degli infermieri professionali riguardo alle benzodiazepine

Selenia Serra, Beatrice Tonin

Con il contributo di Oliva Marognoli e Fabio Lugoboni

INTRODUZIONE

Nel corso del triennio, l'Università degli Studi di Verona, organizza dei corsi di formazione per gli studenti. Tra i corsi di formazione, vi è un seminario di 60 minuti che affronta il tema delle benzodiazepine (BZD).

Da questo meeting abbiamo colto l'importanza e la pericolosità di questi farmaci e, pensando all'uso spropositato che ci sembra aver notato nei reparti, ci siamo proposte di elaborare un questionario da sottoporre agli studenti e agli infermieri.

L'obiettivo del questionario è quello di capire quanto la formazione modifichi le conoscenze sull'uso prolungato delle BZD.

OBIETTIVI

L'obiettivo principale è quello di valutare quanto la formazione modifichi le conoscenze sull'uso delle BZD, per questo si è scelto di effettuare due studi paralleli. Nel primo studio la popolazione di controllo è rappresentata dal gruppo studenti del 1° anno di Scienze

Infermieristiche, mentre come popolazione sperimentale, dal gruppo studenti del 3° anno di corso.

Nel secondo studio, la popolazione di controllo è rappresentata dagli studenti del 3° anno di corso (laureandi), mentre la popolazione sperimentale, dal gruppo infermieri professionali operanti in clinica.

Il fine di questo studio è sviluppare una maggior attenzione da parte degli studenti-futuri infermieri, verso tutti i pazienti che assumono BZD e allo stesso tempo valutare il livello d'informazione-formazione esistente nell'ambito universitario e ospedaliero.

MATERIALI E METODI

È stato somministrato un questionario agli studenti infermieri del primo e terzo anno del corso di laurea in infermieristica a Verona e agli Infermieri della Casa di Cura Dott. Pederzoli. Il periodo di raccolta dati è stato Ottobre 2012 per gli studenti laureandi del corso di laurea; mentre Novembre 2012 per gli studenti infermieri del primo anno di corso. I questionari sono stati distribuiti e compilati nelle aule della facoltà di Medicina e Chirurgia (Istituti Biologici) a Verona. Il tempo a disposizione per la compilazione è stato di 10 minuti.

I questionari sono stati distribuiti agli infermieri nel Novembre 2012.

Come criteri di inclusione dei partecipanti alla ricerca è stato previsto che i soggetti fossero studenti del primo anno con assenza di formazione relativa alla farmacologia generale e specialistica e la partecipazione al Seminario sul tema delle BZD, e studenti laureandi con nozioni di farmacologia e formazione sulle BZD acquisite tramite il Seminario con approfondimento specialistico e Infermieri che svolgono la loro professione nei reparti di degenza, sala operatoria e day-hospital (chirurgico, oncologico), con formazione ordinaria sulle BZD.

I criteri di esclusione riguardano gli studenti del secondo anno del corso di laurea, in quanto hanno nozioni di farmacologia, ma non hanno concluso l'iter di formazione riguardo le BZD e gli studenti non presenti in aula il giorno della compilazione del questionario.

I partecipanti sono stati accuratamente randomizzati.

Nessuno dei partecipanti ha ricevuto un compenso economico per la partecipazione allo studio.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico. Tutti i soggetti coinvolti hanno dato il loro consenso informato.

1. Campione

Nello studio è stato previsto di includere 300 studenti del primo anno di corso e 300 studenti laureandi.

Il gruppo infermieri era composto da 148 infermieri.

Applicando il metodo della randomizzazione, gli studenti sottoposti allo studio sono risultati essere: 165 per gli appartenenti al primo anno, 108 per gli studenti del terzo anno di corso e 103 infermieri.

Durante l'analisi della randomizzazione sono risultati al primo anno di corso 23 questionari nulli e 95 esclusi, per un totale di 118 questionari; tra gli studenti laureandi, 34 sono risultati nulli e 36 gli esclusi, per un totale di 70 questionari; mentre per gli infermieri, 24 sono risultati nulli e 22 esclusi, per un totale di 46 questionari.

2. Strumenti

Il questionario consta di 10 item a risposta chiusa, ed è in forma anonima.

Il questionario serve per analizzare le conoscenze sull'uso delle BZD e per sondare i livelli di formazione ricevuta, durante il corso di laurea triennale, dagli studenti del terzo anno rispetto al sapere degli studenti del primo anno di corso, privi di formazione didattica; inoltre serve per valutare le conoscenze degli infermieri con esperienza lavorativa sul campo.

Il questionario è stato costruito a partire dalla riflessione su quali fossero la formazione e le conoscenze relative all'uso delle BZD e per valutare se il Seminario multidisciplinare abbia avuto un feedback positivo. Tali domande, vanno a indagare le conoscenze e i problemi correlati alle BZD e la relativa formazione dei partecipanti.

Le domande del questionario possono essere divise in due sezioni,

la prima sezione tiene conto degli effetti dell'assunzione del farmaco, in relazione all'effetto che esso esercita sul paziente; la seconda sezione indaga sul livello di conoscenza rispetto alla tolleranza terapeutica indotta da un uso prolungato di BZD e sulla formazione ricevuta durante gli studi universitari.

I 10 item vertono nella prima sezione:

- sull'influenza che possono avere le BZD sulla qualità di vita del paziente (item 1);
- prendono in considerazione il paziente nella sua totalità tenendo conto dell'azione che esse esercitano a livello psicologico e fisico (item 2-3);
- analizzano se l'assunzione di BZD potenzia il rischio di cadute nell'anziano (item 7);
- considerano se la co-assunzione alcolica aumenta l'effetto sedativo (item 5);

Nella seconda sezione affrontano:

- il tema dell'astinenza (effetto da sospensione) legato all'assunzione prolungata del farmaco (item 4);
- la conoscenza epidemiologica rispetto alla percentuale dell'uso continuativo di BZD in Italia nella popolazione adulta (item 8);
- il fenomeno della tolleranza terapeutica indotta dal farmaco (item 9);
- la problematica dell'uso cronico a basse dosi rispetto l'uso acuto ad alte dosi (item 10).

Il questionario è preceduto da una lettera di presentazione, nella quale viene descritto lo scopo dello studio, il numero degli item, l'anonimato, e viene richiesto ai partecipanti di dare traccia del giorno della rispettiva data di nascita.

3. Analisi dei dati

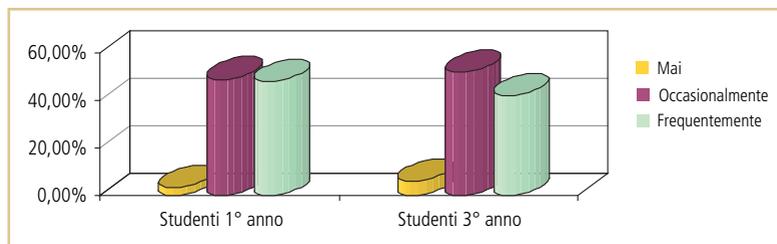
I dati sono presenti con percentuali e metodo "Delta" (il metodo Delta, permette di determinare le distribuzioni campionarie asintotiche di stimatori per funzioni del parametro di un modello statistico ossia, stima la differenza fra le percentuali di due processi). Le variabili opzionali per l'analisi del questionario, spesso e molto frequentemen-

te, sono state accorpate, in un'unica variabile sotto la voce, frequentemente, per una facile lettura dell'analisi statistica dei risultati.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Domanda 1

Secondo lei le BDZ incidono positivamente sulla qualità di vita del Paziente?

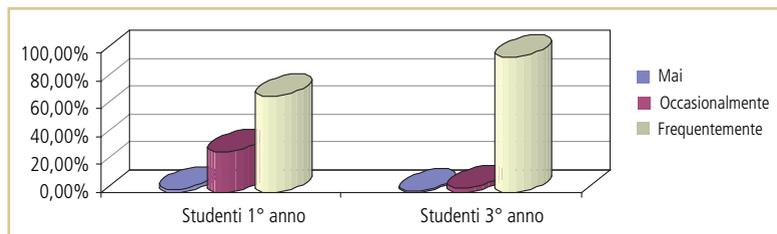


Dal confronto tra gli studenti del primo e quelli del terzo anno, non si evincono differenze. Dall'analisi statistica è emerso che il confronto non è statisticamente significativo ($p=0,4$).

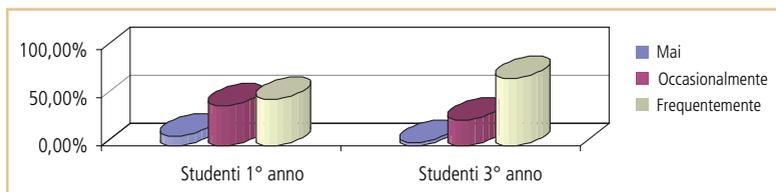
All'item n°1 il 44,7% degli infermieri dei reparti considerati ha risposto occasionalmente ed il 53,4% frequentemente. Del gruppo controllo (composto dagli studenti del 3°anno), ha risposto occasionalmente il 51,9% ed il 44,7% frequentemente.

Domanda 2

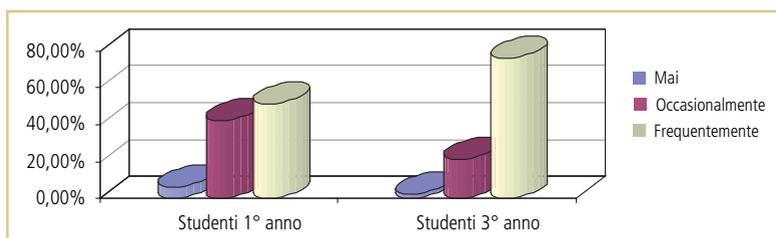
Secondo lei le BDZ possono creare dipendenza psicologica?



Domanda 3

Secondo lei le BDZ possono creare dipendenza fisica?

Domanda 4

Le BDZ possono dare astinenza (effetto da sospensione)?

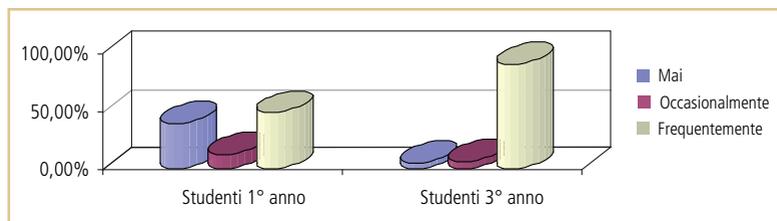
Gli studenti del terzo anno del corso di laurea, hanno recepito, in un'ora di lezione, che una buona parte dei soggetti (il 50%) tende ad utilizzare le BZD in modo prolungato, col rischio, così facendo, che si crei dipendenza psicologica e astinenza. I risultati comparati tra gli studenti sono statisticamente significativi ($p < 0,01$).

La maggioranza di entrambi i campioni analizzati, studenti terzo anno e infermieri, considera le BZD un farmaco utile per il paziente, senza far trasparire alcun pregiudizio a riguardo; ma lo reputa allo stesso tempo responsabile della dipendenza psicologica che si instaura in seguito ad un'assunzione cronica del farmaco. Anche il gruppo infermieristico, che non aveva ricevuto formazione specifica in merito all'utilizzo delle BZD è consapevole dei ben noti effetti collaterali tra cui l'astinenza psico-fisica che si manifesta alla sospensione della terapia. Tra gli studenti del primo anno, non si evince una netta prevalenza tra le opzioni.

Alla domanda posta ai partecipanti circa la dipendenza fisica, si nota la tendenza a considerare questa situazione un evento sporadico mentre nella letteratura corrente è ritenuto un fenomeno piuttosto frequente; come riscontrato dallo studio di, Asthon C.H. (2002), le BZD sono potenzialmente farmaci che producono assuefazione: la dipendenza psicologica e quella fisica si possono verificare entro alcune settimane o mesi dall'uso continuativo o ripetuto. Inoltre, Lader M. (2011), ha riscontrato che l'effetto rebound (da sospensione) è più probabile che si verifichi quando si interrompono le BZD ad azione breve, anche dopo solo giorni o notti di utilizzo, i sintomi di astinenza possono insorgere dopo 4-6 ore di utilizzo e sono uguali ai sintomi di insonnia e ansia.

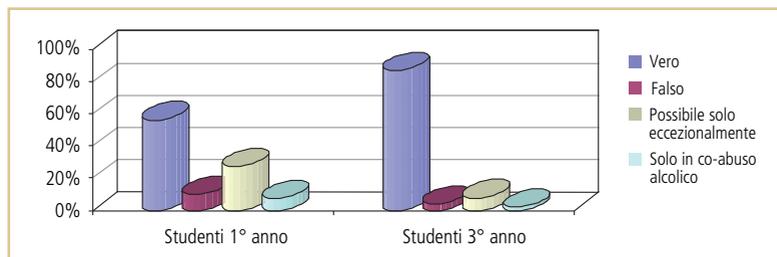
Domanda 5

Le BDZ se assunte in co-assunzione alcolica, possono potenziare la loro azione sedativa?



Domanda 9

Il fenomeno della tolleranza da BDZ (la necessità di aumentare progressivamente le dosi per perdita di efficacia del farmaco) è:



Considerando l'aspetto legato alle proprietà cinetiche e dinamiche del farmaco, è stato chiesto se l'assunzione di BZD possa dare tolleranza e la maggioranza del campione analizzato ha confermato la possibilità dello sviluppo di tolleranza psico-fisica in accordo alle evidenze scientifiche presenti in letteratura, ma il campione infermieri lo considera un evento eccezionale; mentre il campione studenti terzo anno, ritiene che sia un fenomeno piuttosto frequente. La significatività statistica riportata è $p\text{-value} < 0,008$.

L'87% degli studenti del terzo anno di corso, hanno risposto correttamente alla domanda; da ciò possiamo evincere come la formazione ricevuta nel triennio di studi, integrata con un'ora di Seminario, sia riuscita ad evidenziare il problema legato alla tolleranza e alla co-assunzione alcolica.

Dall'analisi statistica risulta significativo il confronto tra gli studenti del primo e terzo anno ($p < 0,01$).

La tolleranza a molti degli effetti delle BZD si sviluppa con l'uso continuativo: la dose iniziale della droga se assunta in quantitativi costanti per un certo lasso di tempo avrà sempre meno effetto e sarà quindi necessario assumere una dose più alta per riuscire ad ottenere l'effetto iniziale.

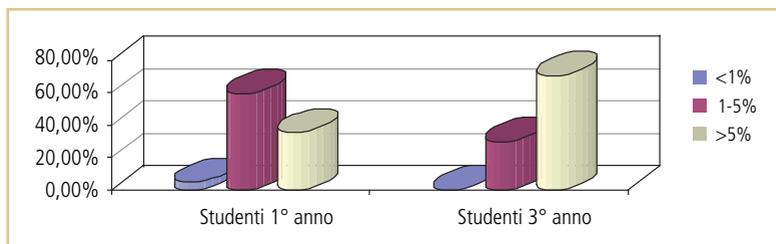
Ashton C.H. (2002), ha riscontrato che, la tolleranza agli effetti ansiolitici, si sviluppa più lentamente, ma esistono poche prove che le BZD mantengono la loro efficacia dopo alcuni mesi. Infatti, l'uso continuativo a lungo termine di questi farmaci può aggravare i disturbi legati all'ansia. Molti pazienti si accorgono che i sintomi dell'ansia aumentano progressivamente negli anni nonostante l'assunzione continuativa di questi farmaci e l'attacco di panico e l'agorafobia possono presentarsi per la prima volta dopo anni di uso continuativo. Questo peggioramento dei sintomi durante l'uso prolungato di BZD probabilmente è dovuto allo sviluppo della tolleranza agli effetti ansiolitici ed i sintomi "da astinenza" insorgono anche se vi è l'assunzione continuativa di droga. Tuttavia, la tolleranza può anche non essere totale ed infatti i consumatori cronici a volte riferiscono che il farmaco continua ad essere efficace.

Come già citato le BZD vengono utilizzate per placare i sintomi dell'ansia e dell'insonnia, quindi sono dei farmaci miorilassanti, che se assunti insieme ad alcolici potenziano la loro azione sedativa.

È evidente, tra gli studenti del terzo anno e gli infermieri, che l'assunzione alcolica in concomitanza con BZD aumenta la sedazione del paziente.

Domanda 8

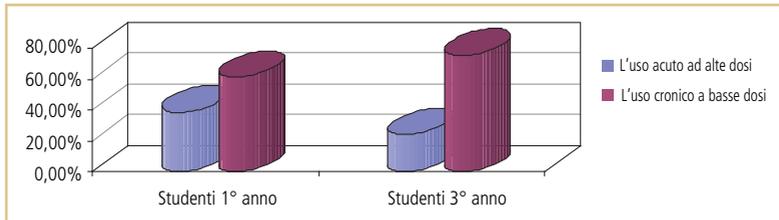
Secondo lei qual è la percentuale dell'uso continuativo delle BDZ in Italia nella popolazione adulta?



Vi è una netta differenza tra il gruppo studenti del primo, e del terzo anno. Il gruppo degli studenti del 3° anno, dopo aver ricevuto formazione ha risposto correttamente al quesito; il confronto è statisticamente significativo ($p < 0,01$).

I dati in letteratura, affermano che, la percentuale dell'uso continuativo in Italia è del 7%. A questo proposito, il rapporto nazionale 2011 sull'utilizzo dei farmaci eseguito dall'Osservatorio Nazionale ha mostrato che un elevato numero di pazienti utilizza BZD in modo continuativo. Di tale dato sono a conoscenza sia gli infermieri che gli studenti laureandi che hanno partecipato al presente studio.

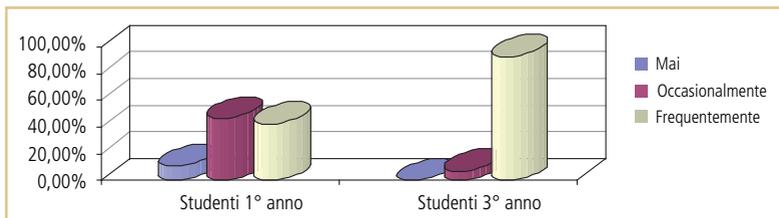
Domanda 10

Secondo lei, è più problematico, in ambito terapeutico:

Dall'analisi statistica si desume che la comparazione, tra gli studenti del primo anno e del terzo, è statisticamente significativa ($p < 0,01$); gli studenti del 3° anno mostrano di aver recepito correttamente l'uso delle BZD: un uso molto utile nel breve periodo, anche ad alte dosi, mentre l'uso prolungato, anche se a dosi modeste, come abbiamo visto, può essere molto problematico (Lader M., *Addiction*, 2011).

Per quanto riguarda il campione degli Infermieri invece, entrambe le situazioni sono state ritenute problematiche. Forse perché dalla loro esperienza infermieristica vi è poca chiarezza a riguardo; poiché i pazienti che sono chiamati ad assistere, assumono cronicamente, sia BZD a lungo termine sia breve ed è forse sottovalutato il problema dell'uso cronico seppur a basse dosi terapeutiche. Applicando l'analisi statistica emerge quindi una differenza significativa, tra il gruppo terzo anno e il gruppo infermieri.

Domanda 7

Le BDZ possono influire sulle cadute nell'anziano?

Dai risultati possiamo notare che gli studenti del terzo anno rispetto agli studenti del primo, non hanno dubbi sulla correlazione tra BZD e cadute nell'anziano, infatti nessuno di loro (0%) ha segnato come possibile risposta esatta l'opzione "Mai", ma il 92,6% degli studenti del 3° anno, rispetto al 42,8% di quelli del 1° anno ha risposto con opzione "Frequentemente", così come si può notare dal grafico.

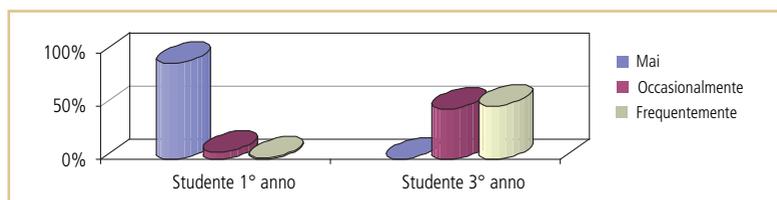
Béland et al. (2009), hanno riscontrato che le BZD restano di largo uso tra gli anziani residenti in comunità, dal 10% al 41,6%. Studi condotti tra gli anziani hanno riportato una durata media di utilizzo di 10 anni, pertanto ciò ci suggerisce che l'uso ottimale di questo farmaco non è sempre raggiunto. Di conseguenza, molti anziani frequentemente sperimentano gli effetti iatrogeni delle BZD. Questi includono disturbi cognitivi, una ridotta autonomia funzionale, cadute e fratture dell'anca, rallentamento psicomotorio, delirio, ospedalizzazioni, incidenti d'auto, tassi di suicidio più elevati e dipendenza.

Lo studio risulta statisticamente significativo ($p < 0,01$).

I dati raccolti tra i laureandi ed il campione infermieri, riguardo il rischio di cadute, non ha fatto sorgere alcun dubbio. Infermieri e laureandi sono concordi nell'affermare che i pazienti che assumono BZD sono esposti a un rischio maggiore di sviluppare complicanze, ad esempio le cadute nell'anziano. A tale proposito gli infermieri della Casa di Cura Polispecialistica Dott. Pederzoli riferiscono che all'interno dei loro reparti viene utilizzata sistematicamente la scala di Hendrick (che valuta il rischio di cadute nell'anziano) nei pazienti che assumono BZD, in quanto ritenuti esposti ad un alto rischio di cadute.

Domanda 6

Ha ricevuto una formazione circa la gestione delle BDZ, durante la sua formazione didattica?



Quest'ultimo punto, motivo di tutto il nostro studio, ha affrontato il tema della formazione. Gli studenti del primo anno di corso non hanno ricevuto formazione sulla gestione delle BDZ all'inizio dell'anno accademico; diversamente invece è avvenuto per gli studenti laureandi i quali, nello specifico, hanno risposto al quesito scegliendo l'opzione "Occasionalmente" per il 48,1% e l'opzione "Frequentemente" per il restante 50,9%. Lo studio è statisticamente significativo ($p < 0,01$).

La situazione degli infermieri appare molto "frammentaria". Molti infermieri, infatti, hanno ricevuto una formazione occasionale, altri frequentemente, ma un numero non indifferente ha affermato di non aver mai ricevuto formazione. Questo dimostra che le conoscenze da loro possedute circa la gestione di questa classe farmaceutica è data più dall'esperienza "sul campo" che didattica o nei casi dove si è ricevuta una minima formazione, questa è stata avvalorata dalle proprie esperienze professionali, ponendole al pari delle conoscenze acquisite dagli studenti laureandi. Pertanto se emerge questo dallo studio significa che la formazione procede nella giusta direzione, in quanto i laureandi posseggono le conoscenze sulla problematicità di gestione di tali farmaci al pari di un infermiere che ha appreso questo con la propria professione.

Al termine del questionario somministrato sono state sottoposte tre domande aggiuntive che valutavano modalità, tempo e forma di somministrazione del questionario. Queste domande sono state proposte per capire se si era utilizzato il giusto mezzo di somministrazione, se era stato calcolato un tempo adeguato di risposta e per verificare la correttezza della forma delle domande. Da tutti i partecipanti, il riscontro è stato positivo per tutte e tre le domande poste.

CONCLUSIONI

Questo studio mostra l'impatto che può avere una semplice ora di lezione seminariale sulle BZD, volta a descrivere l'effetto di questa usatissima classe farmacologica sulla qualità di vita dei paziente al fine di porre una maggior attenzione da parte degli studenti-futuri infermieri verso tutti i pazienti che assumono BZD.

All'interno del nostro studio sono stati coinvolti gli infermieri, in quanto ritenuti garanti dell'assistenza infermieristica al paziente e del benessere dell'assistito, si trovano quotidianamente a gestire tale categoria farmaceutica. Pertanto, pensiamo che forse sarebbe corretto coinvolgere sempre più l'infermiere per una corretta educazione circa la gestione di questi farmaci e vorremmo che fosse lui in prima persona a segnalare al medico eventuali casi di abuso dello stesso. Per fare questo però, non si può pretendere che un infermiere, solo con l'esperienza personale, acquisisca la formazione sulla gestione delle BZD e dei pazienti da esse dipendenti, perché ciò richiederebbe di apprenderlo a proprie spese e col passare degli anni; forse servirebbe una maggior volontà da parte della Salute Pubblica di educare il Paziente a non superare né la dose né il tempo di prescrizione per evitare automedicazioni o uso improprio del farmaco.

Nel 2010, alcuni ricercatori britannici, (coordinati da David Nutt, consulente governativo per le droghe) cercarono di comparare per tutte le sostanze, legali o illegali, la pericolosità intrinseca e sociale. Le BZD si collocano al centro della tabella, risultando più dannose di droghe ritenute "micidiali" quali l'ecstasy, l'LSD, il mefedrone.

Pur avendo queste conoscenze, la popolazione medica e la Sanità Pubblica non propongono campagne di educazione al paziente, per contrastare l'uso cronico molto frequente di BZD.

All'infermiere non si richiede nulla che sia al di fuori delle sue competenze ma solo ciò che riguarda il suo agire professionale ovvero: educare, osservare e istruire il paziente.

Concludendo, con una riflessione possiamo affermare che: "non siamo contro le BZD, ma l'importante è che se ne faccia buon uso".

Il ruolo formativo di un Centro per il Trattamento delle Dipendenze. Le opportunità da non tralasciare

Fabio Lugoboni, Marco Faccini, Rebecca Casari, Patrizia Guadagnini, Paolo Delaini*, Paolo Mezzelani

«Everything in Health is complicated and nothing is simple». *Grimshaw*

INTRODUZIONE

Ogni processo medico-sanitario non può trascurare due elementi di fondamentale importanza: la diagnosi ed il trattamento. È innegabile che questi 2 elementi, che si affineranno poi con l'esperienza individuale nata dalla pratica, debbano entrare a far parte dell'iter formativo universitario di ogni operatore di salute. La formazione dei medici, in particolare, è innegabilmente un problema cruciale per poter erogare alla popolazione le cure di cui necessita. Purtroppo nel caso della dipendenza da sostanze (pur essendo, con fumo ed alcol, la prima causa di morte evitabile nei paesi medicalmente più sviluppati), ciò non avviene come dovrebbe [1-3]. Questa mancanza di formazione specifica coinvolge tutti i gradi formativi che un medico e altri

Unità di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona (AOUIV).

* Farmacista, esperto di Storia della Farmacologia, Università di Bologna.

operatori di salute (infermieri, psicologi, assistenti sociali, educatori professionali ecc.) devono affrontare per poter ricoprire un ruolo curativo, sia a livello dei corsi di laurea che di quelli di specializzazione. La maggior parte dei medici non si sentono competenti nel trattare le dipendenze e questo comporta che raramente i medici trattano le dipendenze. Il trattamento dell'abuso di sostanze è generalmente considerato una patologia al limite della medicina, particolarmente poco gratificante; ciò riguarda anche sostanza come le benzodiazepine (BZD), tipico esempio di dipendenza iatrogena: il medico ne è la causa ma non si sente coinvolto nel processo di disassuefazione (**Tab. 1**).

TABELLA 1.

CIÒ CHE DICONO I MEDICI AI LORO PAZIENTI SULLA PROCURATA DIPENDENZA DA BZD:
• Questo farmaco è perfettamente sicuro.
• Lei è come un diabetico: deve andare avanti per tutta la vita.
• Sono io il dottore qui!
• ...e non smetta di prenderlo perché poi non fa più effetto!
• Lei è troppo sensibile ai farmaci.
• Si sente agitato? Cambio la diagnosi in sindrome maniaco-depressiva.
• Dipendenza? È un piccolo prezzo da pagare.
• Se lo prende come le ho detto io non avrà problemi.
• Non posso aiutarla se non vuole prendere le medicine.
• Lo può prendere per 20 anni senza problemi!
• Non sono convinto che possa essere astinenza.
• Mai sentito che qualcuno abbia avuto problemi con le BZD!
• Prenda due di questi e mi chiami la prossima settimana.
• O prende il Valium o io non la curo più!

(da: www.bzd.org)

Naturalmente non si tratta di un problema limitato al nostro paese bensì diffuso in molti paesi medicalmente avanzati [4-6].

Molte sono le patologie studiate in medicina che non si vedranno mai nel corso della vita professionale, a scapito di patologie veramente frequenti e letali come la dipendenza da droghe illecite, dei *big killer* fumo ed alcol, sempre per non parlare del fenomeno BZD, farmaci davvero popolarissimi, *top-seller* ormai incontrastati dagli anni '60.

L'assenza di formazione specifica comporta una significativa mancanza di coinvolgimento nei processi di cura (nel senso ampio del termine), ritenendo troppo spesso l'uscita da una dipendenza più un evento che un processo, più un fatto privato del paziente, legato ad una sua cattiva abitudine, piuttosto che "una normale malattia mentale" codificata e con precise linee-guida nella cura. Questi sono i motivi per cui le *addiction* dovrebbero essere parte integrante dell'insegnamento universitario [1-7]. È ritenuto assodato da una corposa letteratura scientifica che un'efficace azione per promuovere un affrancamento dalle dipendenze patologiche debba prevedere quasi sempre una duplice azione di *counseling* e di trattamento farmacologico (quando disponibile), poichè i tentativi individuali del paziente senza adeguato sostegno sono spesso destinati a fallire nel breve termine.

I medici oppongono a queste osservazioni generalmente 3 obiezioni: la mancanza di tempo da dedicare al paziente con questo tipo di patologia, la mancanza di formazione specifica e la presenza di strutture specialistiche come i SerD [5,6,9,10]. Una tale visione a compartimenti stagni presenta sempre più difficoltà a reggere in un periodo di forti restrizioni di investimenti come quello attuale e sempre più frequentemente, e da più parti, viene ipotizzato che la medicina territoriale potrebbe (o dovrebbe) occuparsi dei casi meno complicati di dipendenza e/o di quelli stabilizzati dopo cure specialistiche. Avviene così per quasi tutte le patologie croniche, dal diabete mellito all'ipertensione, dalla BPCO alla cardiopatia ischemica.

La formazione degli studenti non viene fatta per un motivo molto semplice: mancano gli insegnanti preparati a questo [5,6]. È ovvio che non si può insegnare quello che non si conosce. Anche in un campo

TABELLA 2. Formazione ricevuta in ambito pneumologico; dati nazionali.



AIMAR, 2008

molto meno stigmatizzante come il tabagismo, con riferimento alle Scuole di Specialità di Pneumologia Italiane, è desolante osservare la carenza di formazione denunciata dai medici (**Tab. 2**).

Il processo rischia di diventare un circolo vizioso che va necessariamente interrotto. Una valida formazione universitaria e post-laurea dovrebbe avere 3 obiettivi: superare lo stigma negativo nei confronti dei pazienti affetti da queste patologie, fornire le basi fisiopatologiche e far conoscere i trattamenti e le risorse esistenti [4,5,6].

Illustriamo un decennio di intensa attività formativa intrapresa da un piccolo gruppo di medici ospedalieri (supportati da altri *health professional* che hanno aderito con entusiasmo a queste iniziative), che è riuscito a ritagliarsi un ruolo significativo all'interno dell'Università locale e, di conseguenza, in altri importanti spazi formativi.

OBIETTIVI

Abbiamo voluto descrivere in questo articolo in modo dettagliato tutti i momenti formativi legati in modo diretto ed indiretto all'*addic-*

tion, dalla fenomenologia, alla diagnosi, alle patologie correlate ed alle cure, effettuati nel corso dell'ultimo decennio dall'Unità Semplice Organizzativa di Medicina delle Dipendenze (MDD) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona. Obiettivo dichiarato di questo articolo è di invogliare altri servizi che si occupano di dipendenze patologiche, i SerD *in primis*, a percorrere strade analoghe nel tentativo di disseminare sempre più conoscenze sull'*addiction* per completare l'azione terapeutica e permettere ad un maggior numero possibile di soggetti migliori *chances* di trattamento. Una più adeguata formazione permetterebbe all'intero mondo dei servizi che si occupano di disagio psichico, di acquisire personale più formato e motivato, più conscio della propria *mission* come avviene in tutti i centri specialistici, invece del "salto nel buio" di cui tutti, credo, conserviamo memoria [11,12].

METODI

MDD è un'unità semplice organizzativa, aggregata ad una delle 3 Medicine del Policlinico GB Rossi dell'AOUI di Verona [13]. Questo ha permesso a MDD di avere una larga autonomia operativa ed un *budget* autonomo. Attualmente l'unità consta di 1 medico responsabile, 1 medico titolare di incarico di alta specialità in alcologia, 1 dirigente medico a tempo determinato, tutti 3 di formazione internistica, 2 con lunga esperienza nei SerD. Il servizio dispone inoltre di 1 amministrativo a tempo indeterminato e di 1 psicologo borsista, con esperienza acquisita in comunità terapeutica. Intorno al servizio ruotano solitamente 1-3 psicologi tirocinanti.

MDD dispone di 4 letti di degenza, interamente dedicati alla disintossicazione da sostanze. I medici di MDD sono normalmente coinvolti nell'attività ambulatoriale divisionale, di consulenza ai reparti, di guardia attiva notturna e festiva interdivisionale.

STORIA DI UN'ESPERIENZA FORMATIVA

La prevalenza di medici d'inquadramento ospedaliero all'interno di un policlinico universitario impone spesso un loro frequente impiego nell'attività didattica, essendo solitamente difficile per i medici universitari adempiere ai loro doveri di assistenza, didattica e ricerca senza il supporto dei colleghi ospedalieri. Anche MDD è stata cooptata nel processo d'insegnamento ma, visto il campo di interessi ritenuto sicuramente cadetto rispetto ad altri temi, è sempre stato chiesto molto poco a livello didattico. All'inizio, circa 10 anni fa, le sole opportunità di didattica erano un corso elettivo sulle droghe d'abuso di 6 ore ed 1 ora di lezione, ogni 2-3 anni, alla scuola di Specialità in Medicina Interna.

L'opportunità di questi 2 filoni d'insegnamento esistenti ha portato MDD ad autocandidarsi per nuovi corsi elettivi (CE) per gli studenti di medicina. I CE costituiscono parte integrante del curriculum formativo dello studente di medicina, fornendo almeno 15 crediti sui 360 solitamente richiesti. Essi sono stati pensati per la personalizzazione del curriculum dello studente e per un allargamento culturale. Si richiamano esplicitamente a principi di multidisciplinarietà e di inclusione di argomenti normalmente non compresi nel *core curriculum* dei Corsi ad Insegnamento Integrato. La tipologia dei CE può essere basata su:

- Corsi monografici.
- Seminari.
- Internati clinici e di laboratorio.
- Partecipazione certificata a Convegni e Congressi.
- Frequenza in ambulatori di medicina generale.
- Internati elettivi in cliniche accreditate.
- Frequenza di Corsi Integrati presso altre facoltà.
- Attività culturali promosse dalle associazioni studentesche.

A ben vedere i CE si prestano a non poche soluzioni e proposte anche al di fuori dallo stretto ambito accademico.

Attualmente, presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Verona, i CE tenuti da MDD sono 10 e rappresentano il 9% circa di tutti i CE della Facoltà di Medicina. Ma, se considerata la

presenza studentesca, contando una presenza media di 50 studenti, contro una media di 10-15 studenti di tutti gli altri corsi, i CE di MDD fanno segnare una presenza significativa.

Gli argomenti trattati nei CE sono (**Tab. 3**):

- Storia d'uso, abuso e dipendenza dalle droghe (di 6 ore, per 60 studenti).
- Droghe d'abuso (di 8 ore, per 60 studenti).
- Alcolismo (di 6 ore, per 60 studenti).
- Dipendenza da benzodiazepine (di 4 ore, per 60 studenti).
- Problematiche d'abuso dei *pain killer* oppioidi (di 2 ore, per 60 studenti).
- Tabagismo (di 6 ore, per 60 studenti).
- Conduzione di gruppi terapeutici (interattivo, di 6 ore per massimo 40 studenti).
- Colloquio motivazionale (interattivo, di 6 ore per massimo 15 studenti).
- Aspetti psicopatologici delle dipendenze (di 4 ore, per 60 studenti).
- Aspetti clinici e sociali delle dipendenze comportamentali (di 6 ore, per 60 studenti).

I CE, negli ultimi anni, hanno sempre fatto il tutto esaurito come presenze. Il limite numerico è imposto dalla capienza delle aule e, se interattivi, da esigenze di didattica.

TABELLA 3.

ATTIVITÀ DIDATTICA ANNUALE DI MDD
• Corsi Elettivi Universitari annuali: 10 (50 ore/anno).
• Corso di Perfezionamento e Master Universitari: (8 ore/anno).
• Lezioni frontali c/o Scuole di specialità: <ul style="list-style-type: none"> • Scuola di Spec. Medicina Interna (4 ore/anno). • Scuola di spec. Psichiatria (4 ore/anno). • Scuola di Formazione medicina Generale (6 ore/anno). • Scuola di spec. Medicina d'Urgenza (4 ore/anno).

Le lezioni di specialità sono cresciute più gradualmente ma, essendo rivolte a medici laureati, offrono una formazione potenzialmente più incisiva. Attualmente le scuole di specializzazione interessate dall'attività didattica sono 4 (Medicina Interna, Psichiatria, Scuola di Formazione in Medicina Generale e Medicina D'Urgenza). Le lezioni consistono in 4-6 ore di lezione frontale per anno. Di particolare rilievo il rapporto con la Scuola di Psichiatria. Grazie al nuovo ordinamento delle scuole di specializzazione, gli specializzandi, nell'ambito del cosiddetto "tronco comune", fanno un periodo di 2 mesi (durante il primo ed il secondo anno) dove, oltre alla corsia, frequentano i nostri letti ed ambulatori imparando a diagnosticare ed trattare le dipendenze ed in particolare la dipendenza dalle BZD [14-15]. Particolarmente utile per gli specializzandi si è rivelata la conduzione con tutor delle consulenze nei reparti per i casi di dipendenza. È cosa nota infatti che lo psichiatra venga messo maggiormente in difficoltà dai casi acuti con doppia diagnosi [16,17].

MDD ha inoltre stipulato 3 convenzioni con altrettante Università per tirocinanti psicoterapeuti di formazione cognitivo-comportamentale, una presenza significativa perchè si tratta solitamente di psicologi con buone capacità di lavoro, se ben integrati nelle attività cliniche.

Per il corso di laurea in Scienze Infermieristiche, MDD ha insegnato da anni dipendenza dalle droghe e da BZD. L'insegnamento presso Scienze Infermieristiche è uno dei più proficui, interessando circa 300 studenti per seminario. Nonostante sia noto e radicato uno stigma negativo anche per gli infermieri nei confronti dei pazienti dipendenti da sostanze [4], è da questo ramo d'insegnamento che sono giunte più frequentemente richieste di tesi di laurea, normalmente 4-5 per anno, quasi tutte legate al tema delle BZD.

Ma il ramo formativo più incisivo è un altro ancora: quello dei medici tirocinanti per l'esame di stato.

MDD ha visto inizialmente con scarso favore la presenza di questi giovani medici inviati per un mese a frequentare, tra gli altri, un reparto di medicina o assimilati, per il fatto che insegnare loro l'attività di corsia è molto impegnativo in termini di tempo; mentre gli specia-

lizzandi sono autorizzati a svolgere mansioni effettive, i tirocinanti no. L'esperienza ci ha insegnato che questi neolaureati, quasi sempre assegnati in modo casuale alle strutture che ne fanno richiesta, mostrano vivo interesse per le tematiche inerenti alle dipendenze, soprattutto la dipendenza dalle BZD, molto più vicina al mondo medico. Lo stesso discorso può essere esteso ai tirocini post laurea in Psicologia.

L'esperienza accumulata e la presenza di altre realtà legate alla ricerca in neuroscienze dell'Università di Verona, prima fra tutte quella portata avanti dai proff. Chiamulera e Leone, ci ha permesso di tenere lezioni sulla dipendenza da benzodiazepine nel master universitario, organizzato dalla Facoltà di Farmacologia dell'Università di Verona sulle "Reazioni avverse ai farmaci", giunto alla sua terza edizione e di organizzare un Corso di Perfezionamento Universitario in Tabagismo.

RISULTATI

È difficile portare dei risultati concreti sull'intensa attività formativa svolta. Possiamo farlo in modo parziale, valutando la partecipazione ai vari eventi, sempre molto elevata.

2 tesi in Scienze Infermieristiche hanno evidenziato un elevato indice di apprendimento, sia a livello interno (pre-post test al primo ed al terzo anno), sia nei confronti di un gruppo infermieristico strutturato, formato all'esterno del Policlinico, su tematiche spesso trascurate dai medici stessi come la dipendenza dalle BZD, oggetto di uno specifico seminario attivato da alcuni anni da MDD per gli studenti di Scienze Infermieristiche [B. Tonin, S. Serra. V. di articolo successivo].

Il risultato delle lezioni di specialità è senza dubbio legato al notevole incremento delle richieste di consulenza per dipendenza presso i vari reparti, richieste più che raddoppiate negli ultimi 3 anni.

MDD ha ospitato numerosi convegni e congressi sulle dipendenze, nel corso degli anni.

DISCUSSIONE

La formazione sulle dipendenze patologiche deve diventare un punto qualificante per portare l'offerta terapeutica ad un buon livello. Organizzare dei CE sulle dipendenze è piuttosto facile. L'importante è autocandidarsi. Pensare che un professore universitario chiami di sua iniziativa un medico operante in un SerD è cosa piuttosto remota. Il medico (ma vale anche per altre figure professionali) deve iniziare a pensarsi come depositario di un bagaglio di conoscenze peculiari, clinicamente e socialmente rilevanti che altri intuiscono come utili ma non pensano di poter utilizzare. Un collaboratore esterno, con titoli adeguati, secondo noi ha buone probabilità di suscitare l'interesse di qualche docente universitario attento. In fondo sono collaborazioni a costo zero, estremamente apprezzate attualmente.

I CE elettivi su temi così d'attualità, se ben condotti, trovano sicura attenzione da parte degli studenti che partecipano per libera scelta e senza sostenere esami.

Un pò più complessa è l'attività nelle scuole di specializzazione. Anche in questo caso però, essendo attività gratuite, è possibile col tempo dare un contributo che verrà senz'altro apprezzato e reiterato: l'importante, come sempre, è iniziare. Lo stesso vale per le Scuole di Formazione in Medicina Generale, un'ibrida via di mezzo tra tirocinio e scuola di specialità a tutti gli effetti. In questo caso i docenti sono medici di medicina generale, sicuramente più abbordabili dei docenti universitari. Anche in questo caso bisogna candidarsi. Spesso questi corsi prevedono lezioni sull'alcolismo: si tratta solo di allargare la visuale didattica, per esempio anche alle BZD, argomenti che trovano estrema attenzione tra gli specializzandi. E questi potenziali discenti saranno i medici di medicina generale di un domani molto prossimo. Lo stesso dicasi per le scuole di Scienze Infermieristiche. L'insegnamento porta inoltre frequentemente la possibilità di richiesta di tesi che, apparentemente gravose, rappresentano un'opportunità per fare studi da cui originano pubblicazioni che andranno ad incrementare i titoli con cui poi ci si potrà

andare a candidare dai docenti universitari, molto sensibili a questi aspetti. Un circolo virtuoso.

Da non trascurare infine la presenza dei tirocini post-laurea, sia per medici che per psicologi. Portare questi giovani laureati negli ambulatori dove si curano le dipendenze significa far vivere loro una situazione di apprendistato preziosa, superiore a qualsiasi formazione teorica.

La possibilità di istituire corsi *on-line* può essere allettante e costo-efficace, come dimostrato negli Stati Uniti [18-20], ma se non si riesce a suscitare un interesse precocemente nel corso di studi, sarà più difficile creare un coinvolgimento in professionisti già affermati, spesso con limitate disponibilità di tempo e con le già citate barriere mentali attivate. La nostra esperienza dimostra che è possibile “catturare” l’attenzione dei giovani studenti su questi temi. L’importante è creare uno spazio per farlo.

«È necessaria una grande professionalità quando si ha a che fare con le vite degli altri». *Chalmers*

BIBLIOGRAFIA

1. Friedmann PD, McCullough D, Saitz R. Screening and intervention for illicit drug abuse: a national survey of primary care physicians and psychiatrists (2001). *Archives of Internal Medicine*; 161: 248-251.
2. Rasyidi E, Wilkins JN, Danovitch I (2012). Training the next generation of providers in addiction medicine. *Psychiatr Clin North Am.* 35: 461-480.
3. Isaacson JH, Fleming M, Kraus M (2000). A national survey of training in substance use disorders in residency programs. *J Stud Alcohol.* 2000; 61: 912-915.
4. Cadiz DM, O'Neill C, Butell SS, Epeneter BJ, Basin B (2012). Quasi-experimental evaluation of a substance use awareness educational intervention for nursing students. *Journal of Nursing Education.* 51: 411-415.
5. Miller NS, Sheppard LM, Colenda CC, Magen J (2001). Why physicians are unprepared to treat patients who have alcohol – and drug – related disorders. *Academy Medicine.* 76: 410-418.
6. Tontchev GV, Housel TR, Callahan JF, Kunz K, Miller MM, Blondell RD (2011). Specialized Training on Addictions for Physicians in the United States. *Substance Abuse.* 32: 84-92.
7. Stolz D, Langewitz W, Meyer A, Pierer K, Tschudi P, S'ng CT, Strobel W, Perruchoud AP, Fagerstrom K, Tamm M (2012). Enhanced Didactic Methods of Smoking Cessation Training for Medical Students - A Randomized Study. *Nicotine & Tobacco Research.* 14: 224-228.
8. Pretti G, Roncarolo F, Bonfanti M, Bettinelli E, Invernizzi G, Ceccarelli M, Carreri V, Tenconi M (2012). Survey among GP's about their smoking habits, opinions and behaviours in smoking prevention in Lombardy (Northern Italy). *Epidemiologia e Prevenzione.* 30:343-347.
9. Nocks JJ (1980). Instructing medical students on alcoholism: what to teach with limited time. *J Med Educ.* 55: 858-864.
10. Aiutare a smettere di fumare è più facile di quanto pensi. A cura di F. Lugoboni, SEED Torino, 2012.
11. Soyka M, Gorelick DA (2009). Why should addiction medicine be an attractive field for young physicians? *Addiction.* 104: 169-172.
12. Polydorou S, Gunderson EW, Levin FR (2008). Training Physicians to Treat Substance Use Disorders. *Current Psychiatry Report.* 10: 399-404.
13. Lugoboni F, Quaglio GL, Faccini M, Pajusco B, Casari R, Albiero A, Mezzelani P (2010). Una Unità di Degenza interamente dedicata alle dipenden-

- ze da sostanze: i primi 10 anni di attività di Medicina delle Dipendenze del Policlinico di Verona. *Mission* 31: 10-15.
14. Galanter M, Dermatis H, Calabrese D (2002). Residencies in addiction psychiatry: 1990 to 2000, a decade of progress. *American Journal on Addictions*. 11:192-199.
 15. Galanter M. Addiction Psychiatry Fellowships. Center for Medical Fellowships in Alcoholism and Drug Abuse at NYU; New York: [Accessed May 13, 2010]. Available at: <http://www.med.nyu.edu/substanceabuse/assets/07FellowshipsWeb.pdf>.
 16. Tinsley JA (2004). Workforce information on addiction psychiatry graduates. *Academy Psychiatry*. 28: 56-59.
 17. Renner JA (2004). How to train residents to identify and treat dual diagnosis patients. *Biological Psychiatry*. 56: 810-816.
 18. Parish SJ, Ramaswamy M, Stein MR (2006). Teaching about substance abuse with objective structured clinical exams. *Journal of General Internal Medicine*. 21: 453-459.
 19. Burke T (2002). Implementation of the ABPN maintenance of certification program. ABPN diplomate. *Newsletter of the American Board of Psychiatry and Neurology*. 1:1-3.
 20. The Drug Addiction Treatment Act of 2000 (DATA 2000) [Accessed May 7, 2008]. Available at: <http://www.buprenorphine.samhsa.gov>.

Grafica e impaginazione a cura di
Danisa Fantoni e Francesca Tegeser