

benzodiazepine

Classe numerosa di sostanze
Larga prescrizione e diffusione
Misuso ed abuso

Una delle cause più frequenti cause di
intossicazione da farmaci:

Accidentale
a scopo suicida
con intenti criminali

Benzodiazepines: History

- 1950s - Invented by Swiss chemists who identified its sedative effects
- 1950s–60s - Chlordiazepoxide (Librium) marketed as a safer alternative to barbiturates; along with newer benzodiazepines (BZDs), promoted as having no dependence-inducing properties!
- 1970s–80s - BZDs most commonly prescribed drug class in the world. They remain the 'most prescribed' drug class in Australia
- 1990s on - Some decline in the number of prescriptions due to problems related to dependence and reduced therapeutic value. Generally safer than barbiturates, problems are with longer term and polydrug use
- 1998 - 8.89 million prescriptions dispensed.

farmacocinetica

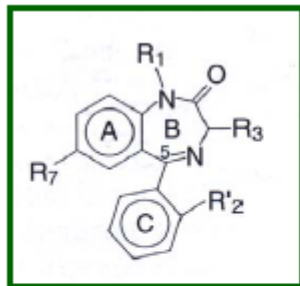
- Assorbimento buono per os, irregolare i.m.
- Distribuzione elevato legame alle proteine. Vd elevato.
- Metabolismo. Dipende dalla struttura. Numerosi metaboliti attivi con T/2 variabili.

Problemi:

- Persistenza effetti farmacologici dopo risoluzione del sovradosaggio acuto
- Difficoltà a monitorare l'intox sulla base dei livelli urinari della sostanza assunta
- Ox microsomiali, coniugazioni
- Eliminazione renale e biliare (circolo e.e.)

- Classificazione chimica
- Classificazione clinica sulla base dell'emivita
- Possibile classificazione sulla base dell'attività farmacologica. Diversi sottotipi di recettori alle BZ

Struttura chimica delle benzodiazepine



1-4 benzodiazepine

A - anello aromatico

B - anello diazepinico

C - sostituente benzenico

2- chetobenzodiazepine

gruppo chetonico in posizione 2

diazepam

3-idrossibenzodiazepine

gruppo ossidrilico in posizione 3

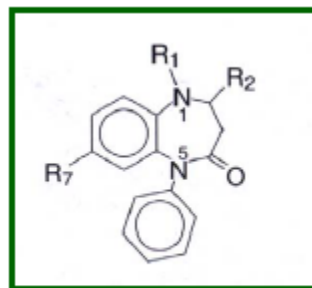
lorazepam

7- nitrobenzodiazepine

gruppo nitroso in posizione 7

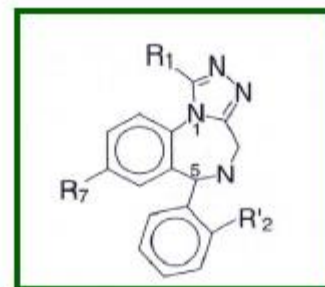
clonazepam

clobazam



1-5 benzodiazepine

N in posizione 1 e 5

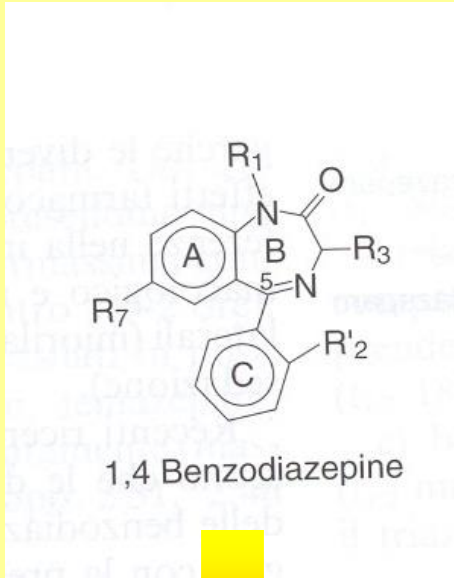


triazolobenzodiazepine

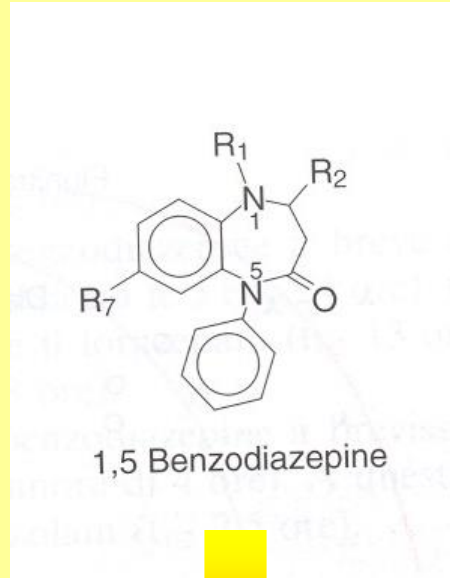
Anello triazolico in posizione 5

triazolam

STRUTTURA CHIMICA DELLE BENZODIAZEPINE



Diazepam (VALIUM)
Lorazepam (TAVOR)
Oxazepam
Clonazepam
Flunitrazepam (ROHYPNOL)
Temazepam (NORMISON)
Bromazepam (LEXOTAN)



Clobazam



Triazolam (HALCION)
Alprazolam (XANAX)

Emivita lunga (1 - 4 giorni)

clordiazepossido	librium, reliberan
clorazepato	transene
diazepam	ansiolin, noan, tranquirit, valium
flurazepam	dalmadorm, felison, flunox, remdue, valdorm
nitrazepam	mogadon
flunitrazepam	darkene, roipnol, valsera
clonazepam	rivotril
prazepam	prazene, trepidan
bromazepam	compendium, lexotan
delorazepam	en

Emivita intermedia (10 - 20 ore)

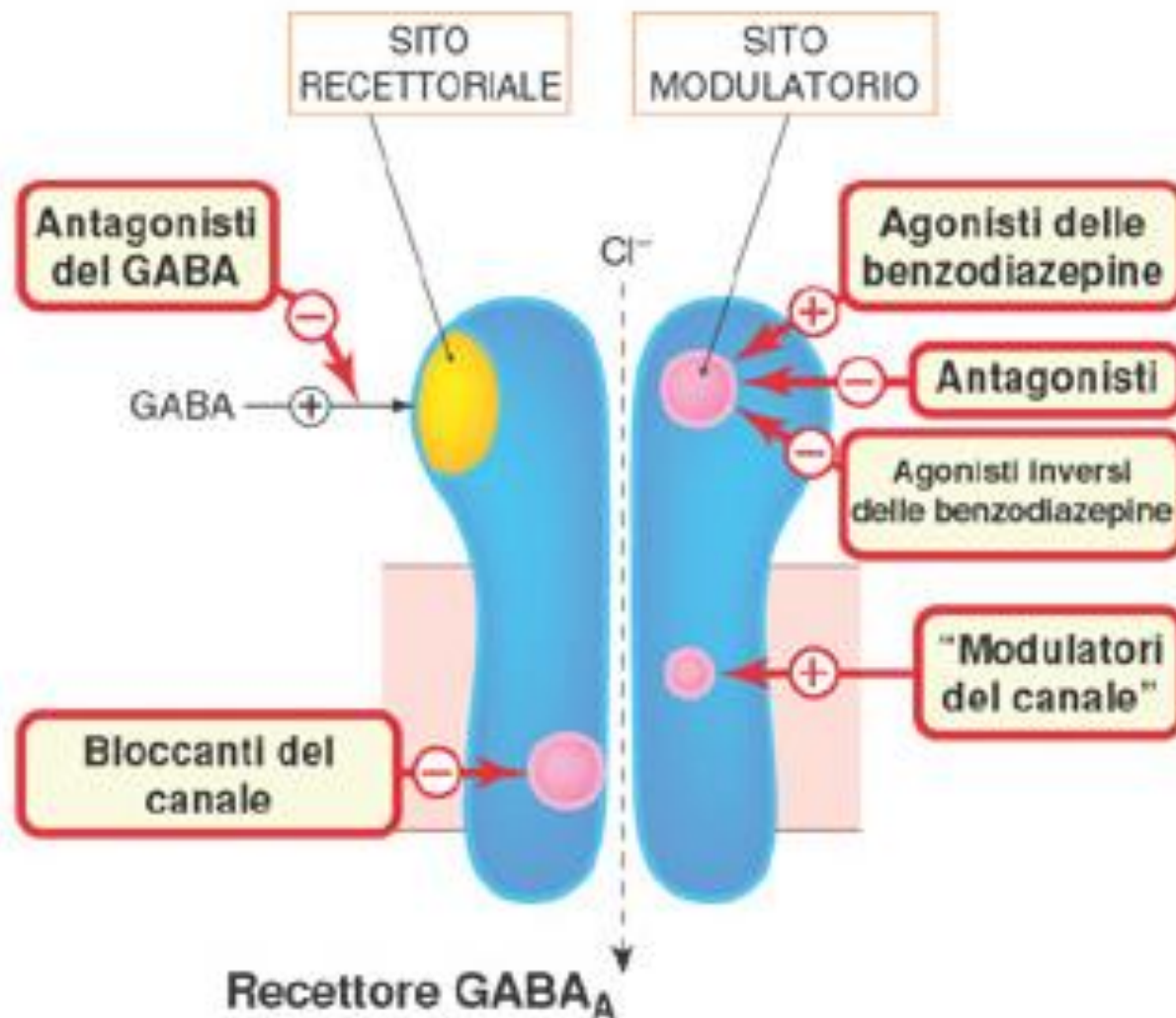
oxazepam	limbial
lorazepam	control, lorans, tavor
temazepam	euipnos, normison
alprazolam	frontal, valeans, xanax
lormetazepam	minias

Emivita breve o brevissima (1.5 - 6 ore)

triazolam	halcion, songar
midazolam	ipnovel

Mecc azione

- Modulatori allosterici del recettore GABA_A
- Potenziano quindi il legame del GABA al sito recettoriale, aumentando la frequenza di aperture del canale (al contrario, i barbiturici riconoscono direttamente un sito nel canale)
- Non interagiscono col recettore GABA_B



**Composto da 5 subunità, di diverso tipo (α , β , γ , δ , ϵ , π θ). Di norma (α , β , γ).
 Le proprietà farmacologiche dipendono essenzialmente dalla subunità α**

Proposed roles of GABA_A receptor subtypes in benzodiazepine action.

	α_1	α_2	α_3
Sedation	+	-	-
Anxiolysis	-	+	-
Myorelaxation	-	ND	ND
Anticonvulsion	+	-	-

+, the response to diazepam is blunted in mice carrying the histidine to arginine mutation in the respective subunit. -, the response to diazepam in the mutated mice is unaltered compared to wild-type mice. ND, not determined.

PRINCIPALI EFFETTI FARMACOLOGICI DELLE BENZODIAZEPINE

- Riduzione dell'ansia e dell'aggressività
- Sedazione e induzione del sonno
- Riduzione del tono e del coordinamento muscolare
- Amnesia anterograda
- Effetto anticonvulsivante

- Effetto di rinforzo positivo (uso ricreazionale “ to get high”)

Rinforzo positivo

- Increased with rapid drug effect - eg alprazolam
- Subjective effects - high - e.g. diazepam, lorazepam, triazolam, flunitrazepam, and alprazolam.
- Speed of onset of pleasurable effects - eg GHB
- Increased reinforcement in those with history of drug abuse

CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI D'ANSIA

Table 1 | **Categories of anxiety disorders, their prevalence and most common treatments***

Disorder	Symptoms	Lifetime prevalence (%)	Treatments
Generalized anxiety	Unrealistic, excessive and long-lasting worry, motor tension, restlessness, irritability, difficulty sleeping, hypervigilance	5	Benzodiazepines, SSRIs, venlafaxine, buspirone, cognitive/behavioural therapy
Panic disorder (often associated with agoraphobia)	Brief, recurrent, unexpected episodes of terror (peak within 10 min), sympathetic crises, dyspnoea (shortness of breath), fear of dying and losing control, de-realization	3	SSRIs, benzodiazepines, cognitive/behavioural therapy
Post-traumatic stress disorder	Following an extremely stressful event (involving actual or threatened injury), recurrent episodes of fear often triggered by reminders of initial trauma (re-experiencing and avoidance), autonomic arousal	3	SSRIs, cognitive/behavioural therapy
Social phobia	Aversion, fear, autonomic arousal in unfamiliar social settings	13	SSRIs, benzodiazepines, cognitive/behavioural therapy
Specific phobia	Aversion, fear, autonomic arousal in specific situations (exposure to animals, blood and so on)	11	Behavioural therapy (exposure)
Obsessive-compulsive disorder	Recurrent obsessions and compulsions: obsessions are persistent, intrusive or inappropriate thoughts that cause anxiety; compulsions are repetitive acts that the sufferer feels driven to perform to alleviate anxiety	2	SSRIs, behavioural therapy

*As described in DSM-IV (REF. 1) and in REF. 76. DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association* Vol 4; SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitor.

USO CLINICO DELLE BENZODIAZEPINE

- Ipnosi
- Ansiolisi
- Premedicazione in anestesia: sedazione e amnesia prima di interventi chirurgici (e medici)
- Somministrazione endovenosa come componente dell'anestesia bilanciata
- Controllo dell'astinenza da etanolo o da altri farmaci sedativo-ipnotici
- Rilasciamento muscolare in dolori neuromuscolari specifici
- Trattamento dell'epilessia e degli stati convulsivi
- In psichiatria come presidio diagnostico e terapeutico
- Usi criminali: flunitrazepam e “date rape drug”

Effetti indesiderati che si manifestano nel corso del normale uso terapeutico

- Sonnolenza diurna (hangover)
- Confusione
- Amnesia
- Ridotta coordinazione motoria
- Rallentamento dei riflessi
- Peggioramento dello stato d'umore depressivo
- Eccitazione paradossa
- Interazione con etanolo
- Evitare in gravidanza ed allattamento
- Tolleranza e dipendenza (sop polidipendenze)

- Tendenza all'aumento della dose e all'abuso
- astinenza

Tolleranza

Questa si sviluppa riguardo agli effetti **anticonvulsivante e ipnotico**, in minor misura riguardo a quello **ansiolitico**. La tolleranza all'effetto sedativo può essere un elemento favorevole nel trattamento dell'ansia.

Dipendenza

Essa si manifesta con una **sindrome di astinenza** alla brusca sospensione del trattamento, con **stato d'ansia, insonnia, irritabilità, nausea, cefalea, palpitazioni, tremore, sudorazione**.

Le molecole più pericolose per gravità della dipendenza e severità delle crisi sono quelle a breve emivita ed elevata attività intrinseca.

Intossicazione da BZ

- Farmaci relativamente sicuri, di norma non letali in overdose quando assunti da soli. Letali solo in caso di assunzione con altri neurodepressivi
- Es diazepam
dosi terap 2-20 mg
dosi letali (approx) 3,5-35 g (IT 175-17500)
Morfina dosi ter 10-20 mg, letali 60-200 (IT 3-20)

La patogenesi dell'intossicazione è una estensione degli effetti terapeutici → eccessiva inibizione

sintomi

Profondo ipotono muscolare con ipo- o ariflessia NON accompagnato da altrettanta insufficienza cerebrale.

Il pz è sonnolento ma risvegliabile, reattivo a stimoli acustici e/o dolorosi intensi.

Presente il riflesso pupillare.

Respiro e circolo di norma non alterati

terapia

Risoluzione spontanea entro 12-24 ore nella maggior parte dei casi

Lavanda gastrica + carbone attivo + catartici

Flumazenil 0.3 mg e.v. (ripetuti fino a 10 mg)

Assistenza respiratoria quando richiesta