

FARMACI SEDATIVO-IPNOTICI

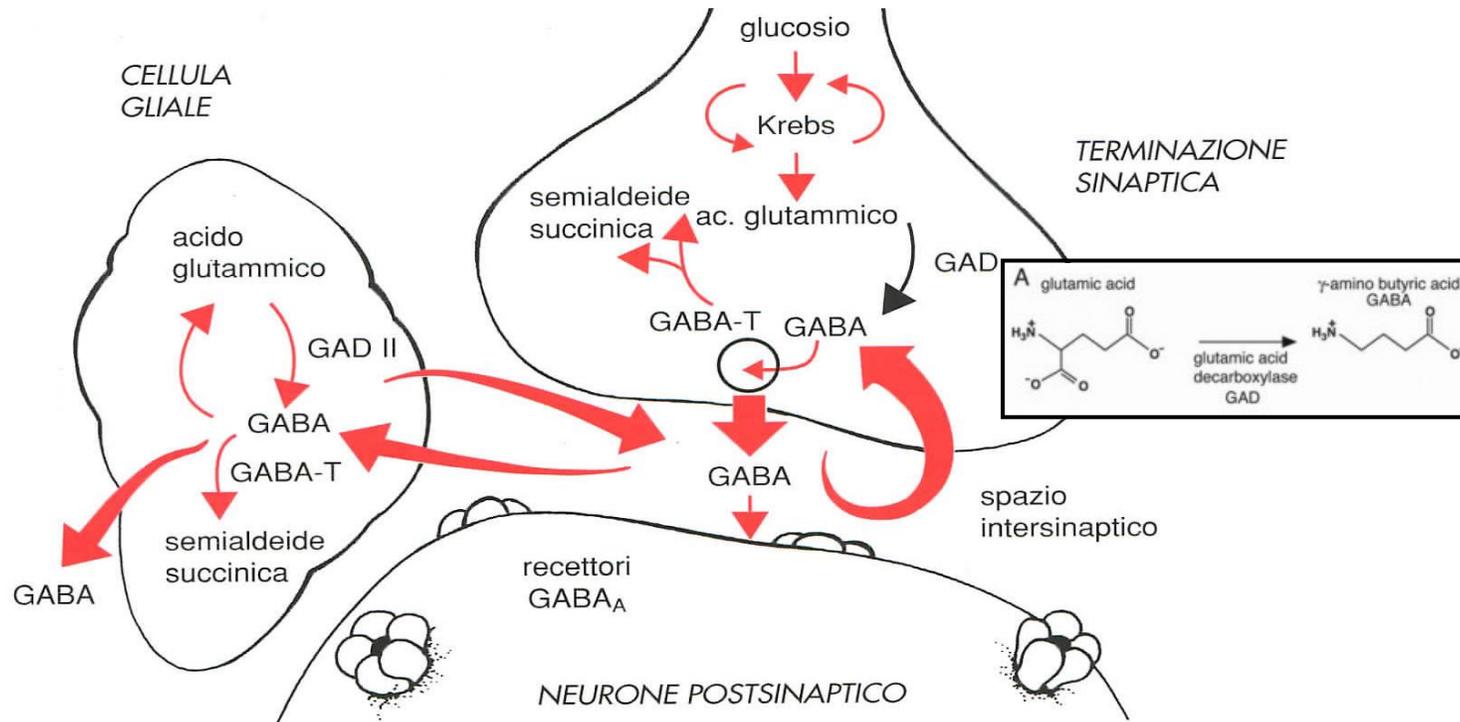
Farmaci che inducono una graduale (dose-dipendente) sedazione del sistema nervoso centrale
Vengono principalmente utilizzati per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia



BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

TRASMISSIONE GABAERGICA

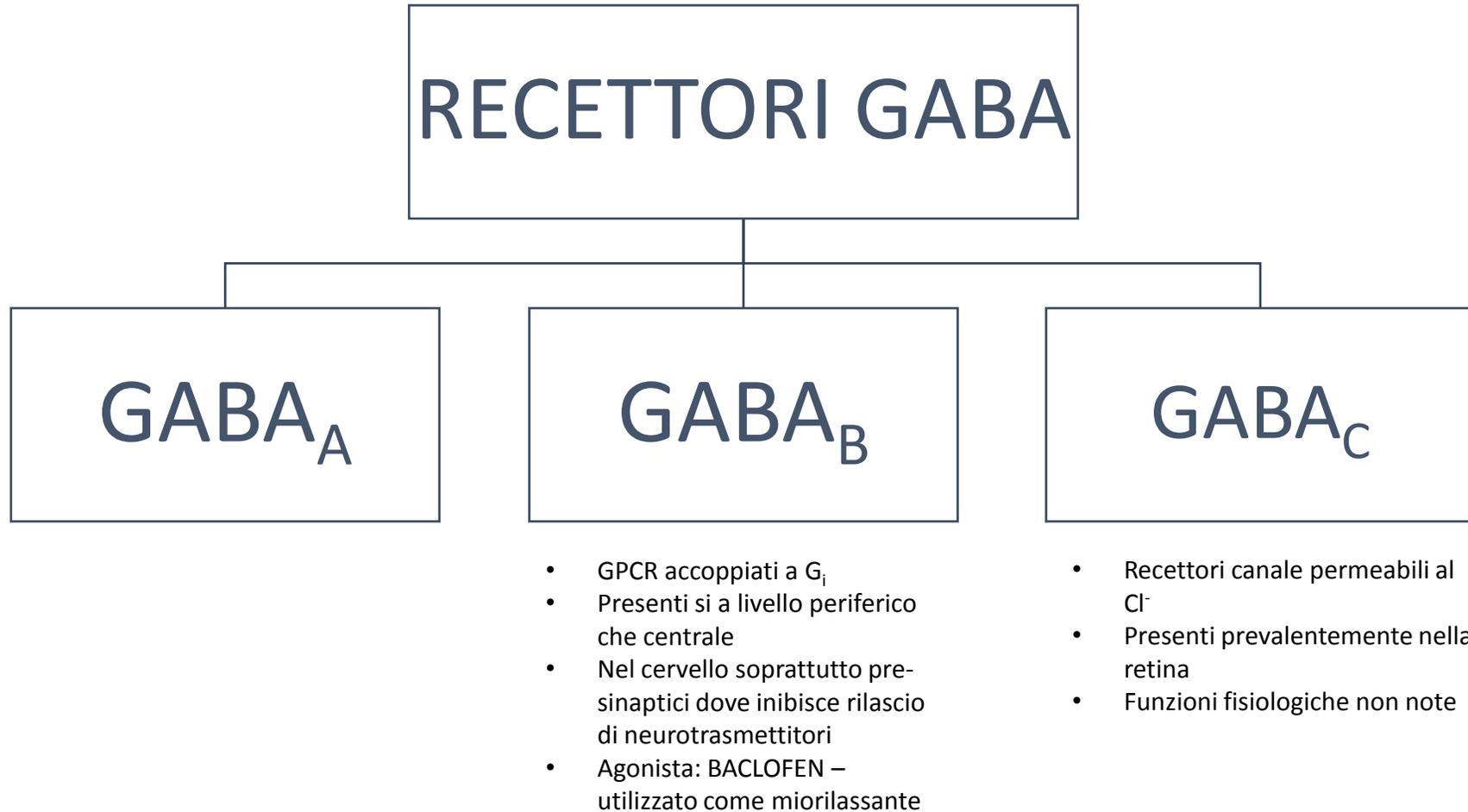
L'acido gamma-amminobutirrico (GABA) è il neurotrasmettitore inibitorio più abbondante presente nel cervello dei mammiferi (circa il 35-40% delle sinapsi sono GABAergiche)



- ❑ Il GABA viene sintetizzato a partire dall'acido glutammico dall'enzima glutammato decarbossilasi (GAD) e immagazzinato nelle vescicole sinaptiche
- ❑ Ricaptazione sia a livello pre-sinaptico che gliale
- ❑ Il GABA viene degradato dall'enzima GABA-T a semialdeide succinica

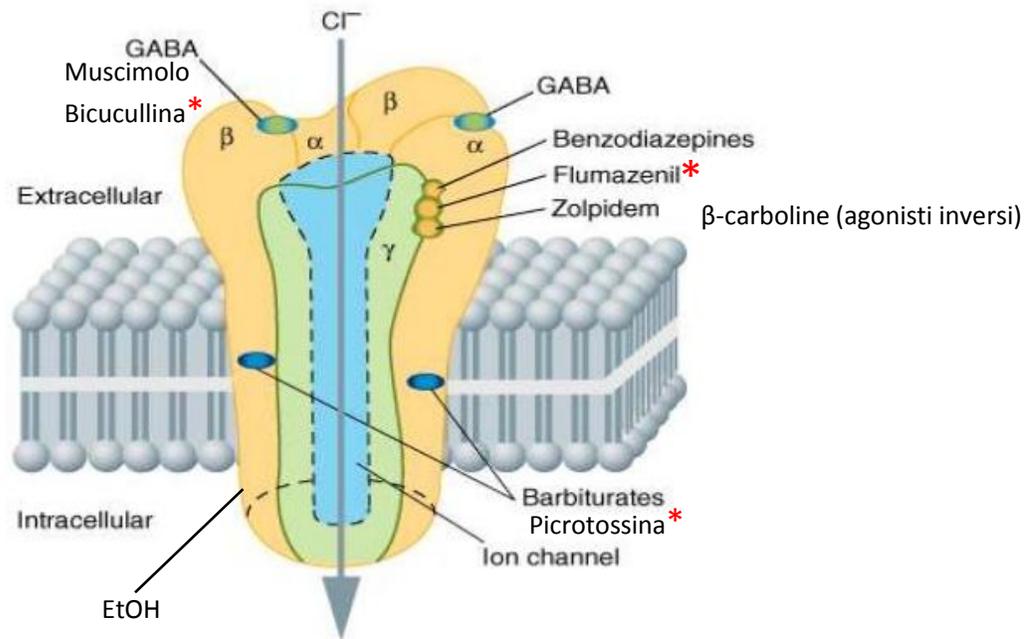
BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

TRASMISSIONE GABAERGICA

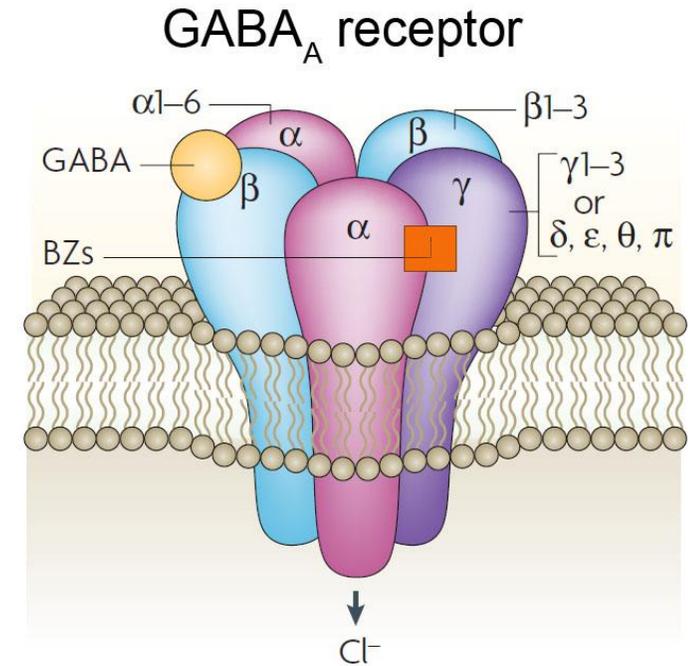


BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

RECETTORE GABA_A



GABA_A è un pentamero costituito da due subunità α, due subunità β e una subunità γ



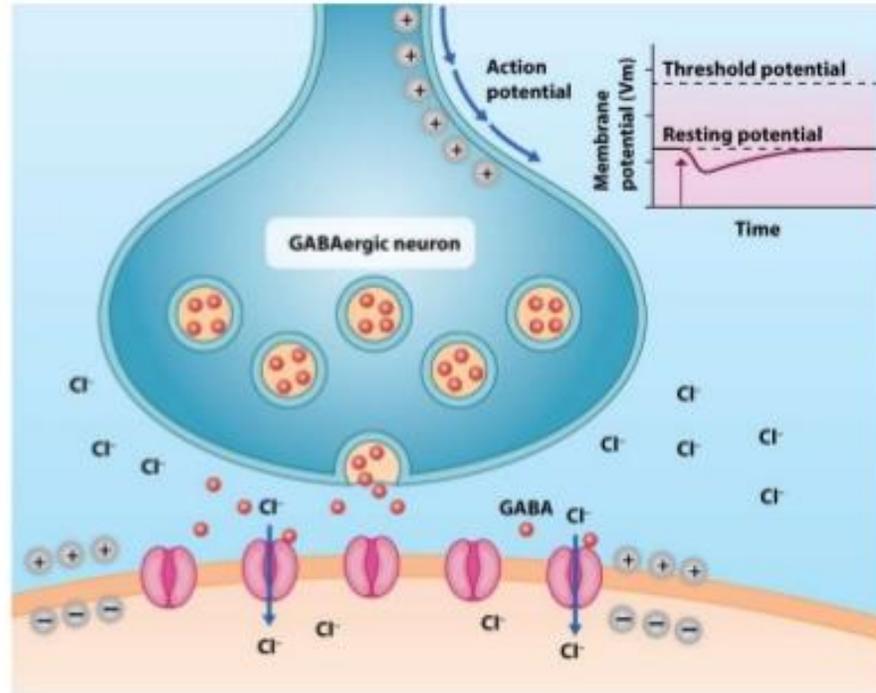
Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

Esistono diversi sottotipi delle subunità che costituiscono il recettore GABA_A generano diversi sottotipi recettoriali

Le BZD legano un sito tra le subunità α e γ
Le BZD riconoscono le subunità α₁, α₂, α₃ e α₅ ma non le subunità α₄ e α₆

BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

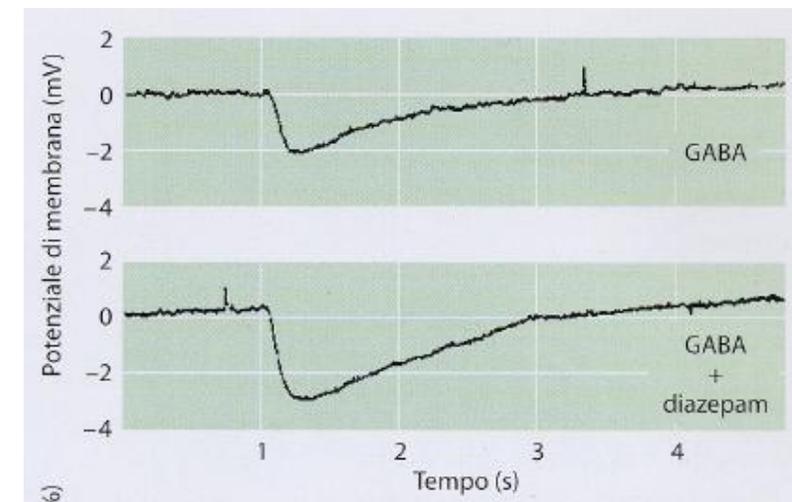
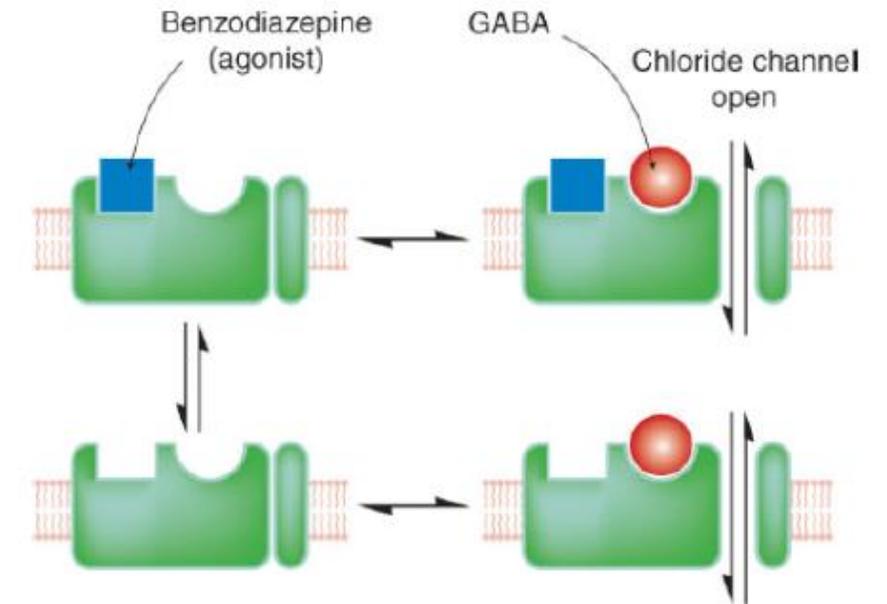
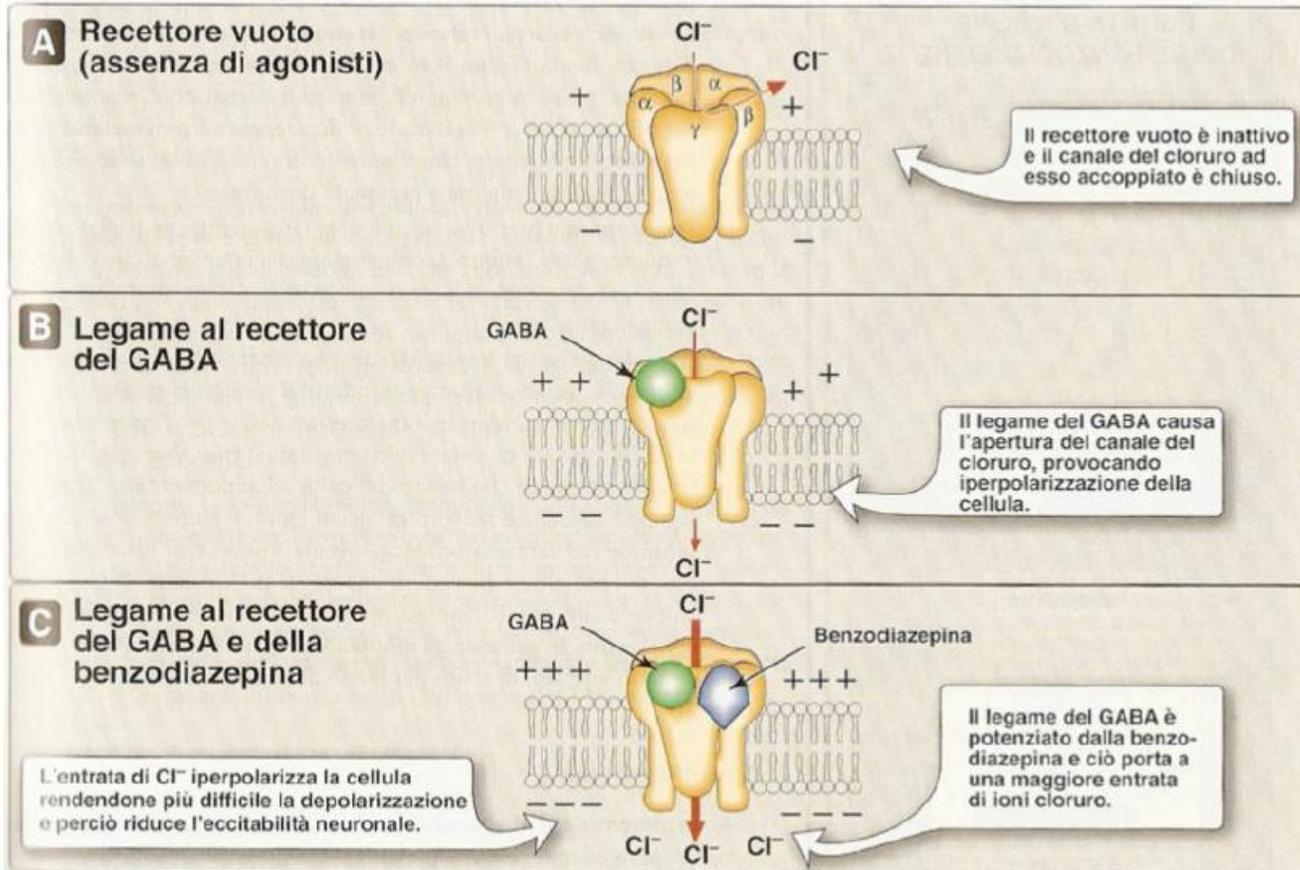
RECETTORE GABA_A



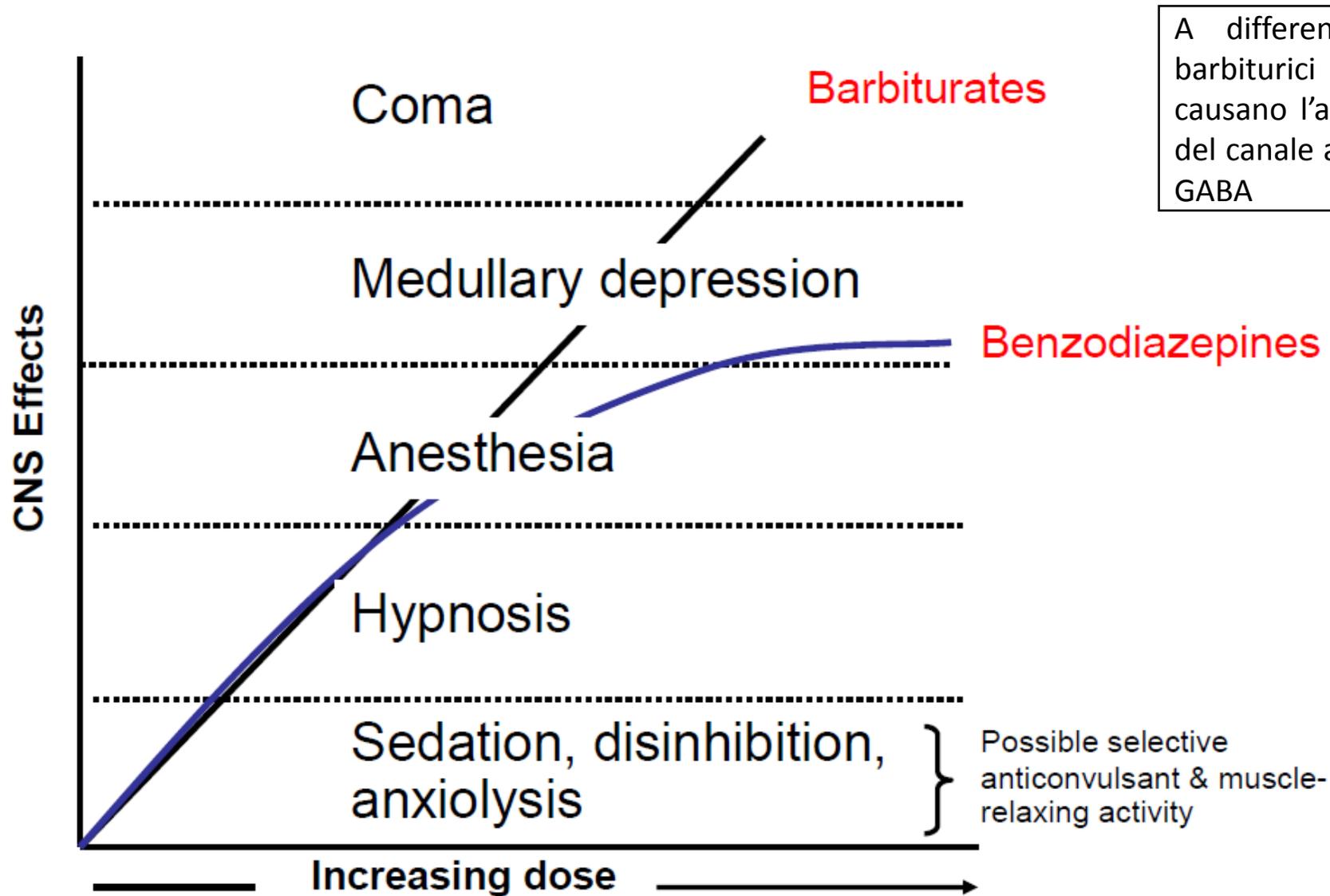
GABA è un neurotrasmettitore inibitorio che causa l'apertura di canali per il Cl⁻ nel neurone post-sinaptico iperpolarizzando la membrana

BENZODIAZEPINE - FARMACODINAMICA

Le BZD sono **modulatori allosterici positivi** del recettore **GABA_A**



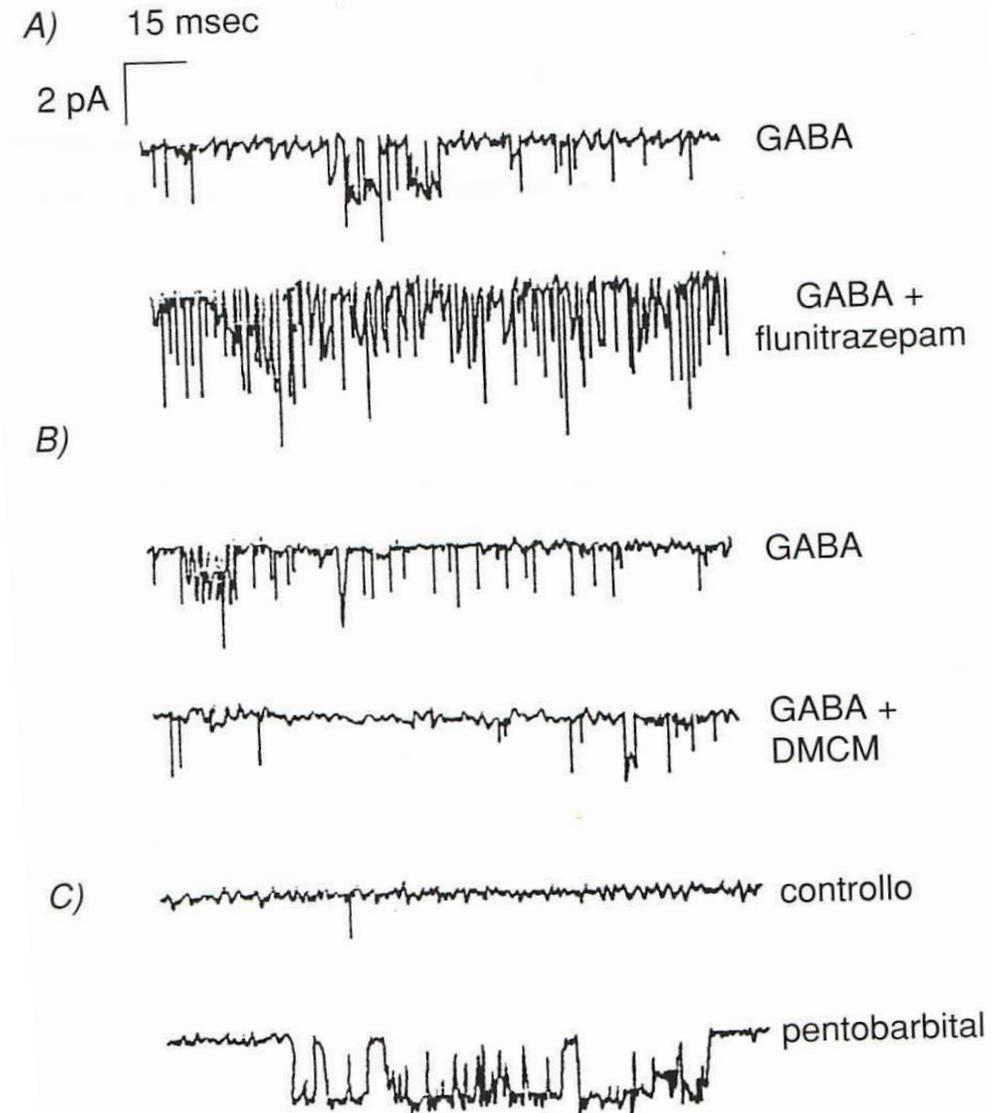
CURVA DOSE-EFFETTO DELLE BENZODIAZEPINE



A differenza delle BZD i barbiturici a dose elevate causano l'apertura del canale del canale anche in assenza di GABA

β -carboline (agonisti inversi) – azione ansiogena e pro-convulsivante

BENZODIAZEPINE vs BARBITURICI

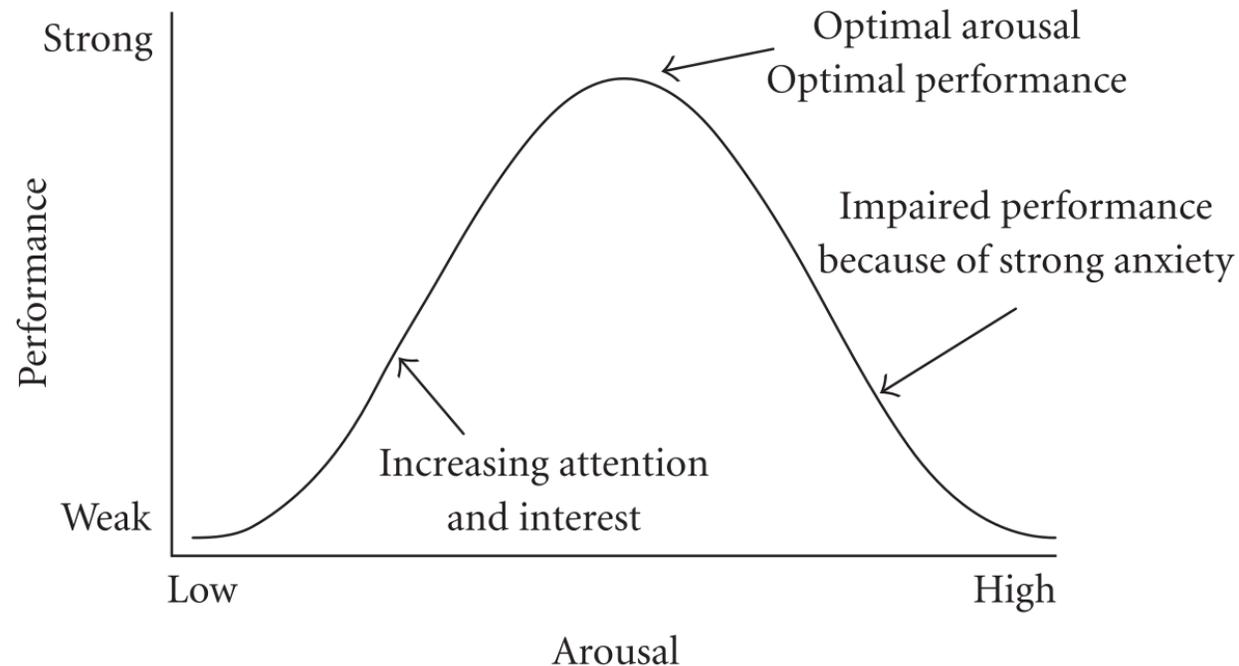


USI CLINICI DELLE BENZODIAZEPINE

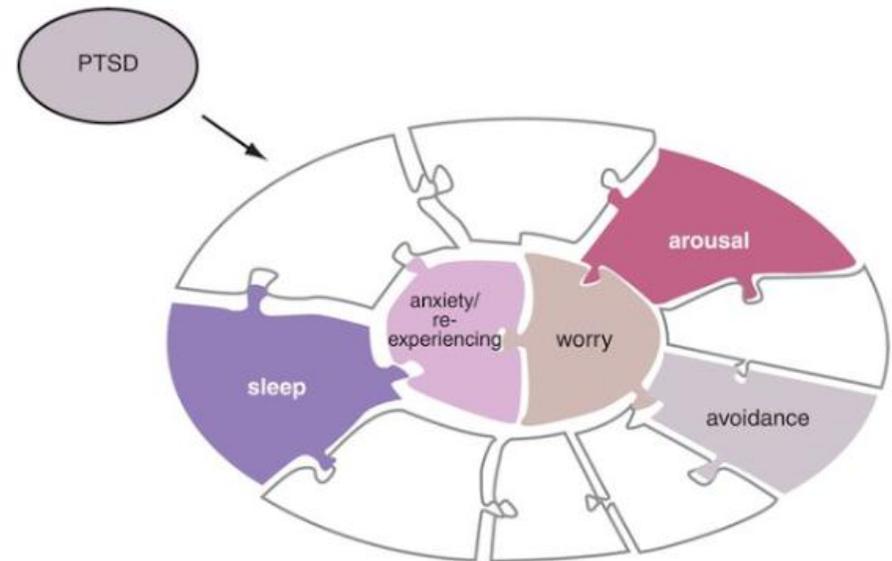
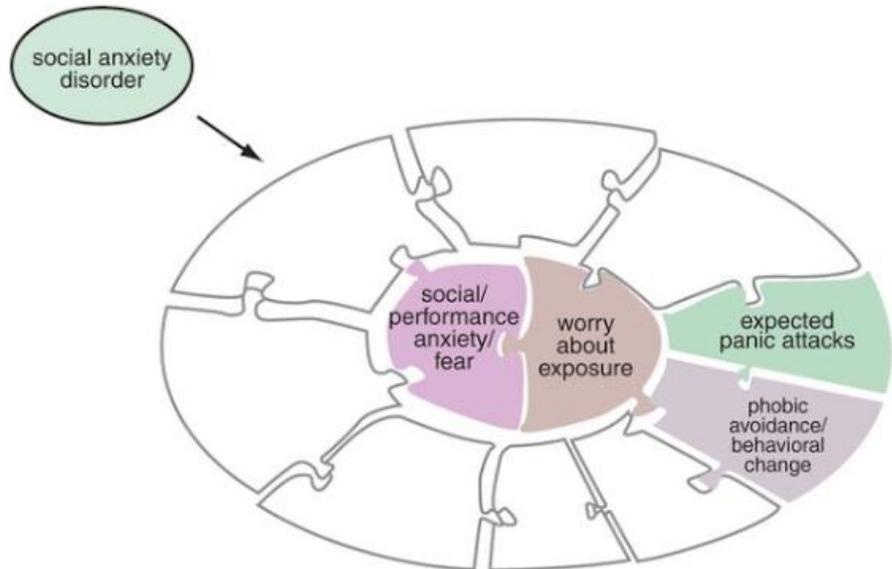
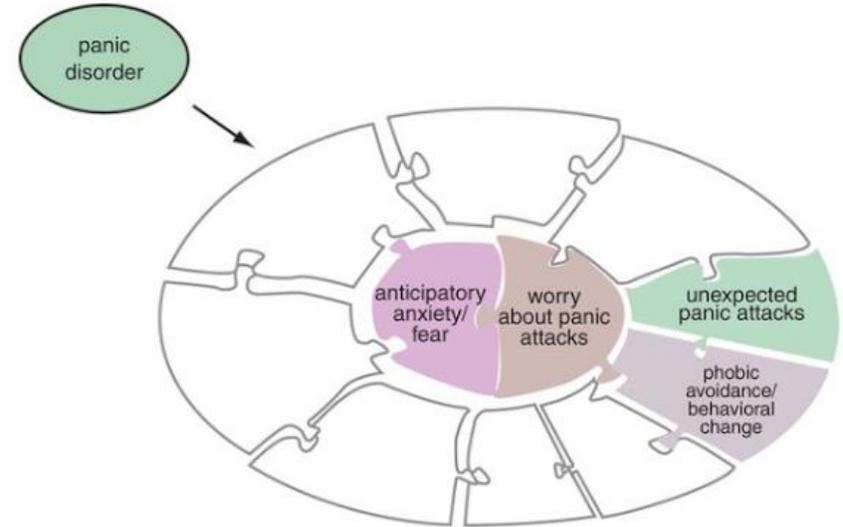
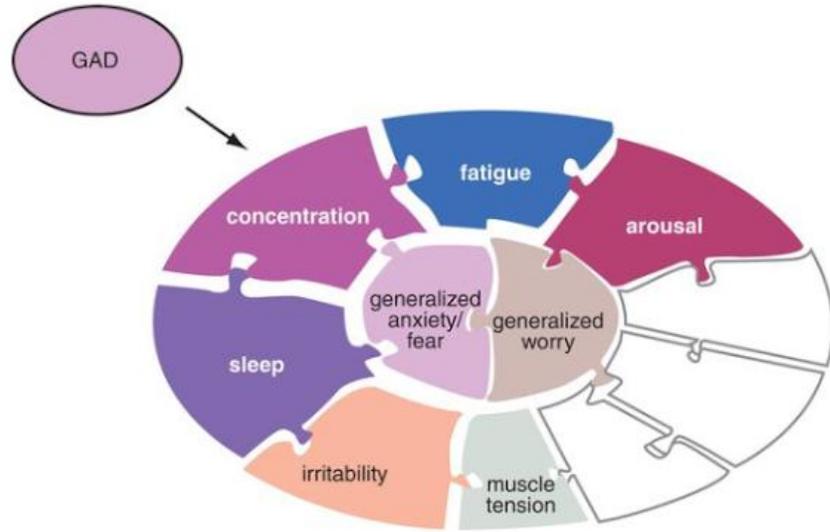
- Ansiolisi
- Ipnosi
- Premedicazione in anestesia: sedazione e amnesia prima di interventi chirurgici (e medici)
- Somministrazione endovenosa come componente dell'anestesia
- Controllo dell'astinenza da etanolo
- Rilasciamento muscolare in dolori neuromuscolari specifici
- Trattamento dell'epilessia e degli stati convulsivi

BENZODIAZEPINE COME ANSIOLITICI

- ❑ L'ansia consiste in un insieme complesso di emozioni che includono PREOCCUPAZIONE, PAURA e APPRENSIONE
- ❑ Alla componente emozionale si aggiungono sensazioni fisiche quali tachicardia, respiro corto, sudorazione, tremore, nausea
- ❑ E' una risposta fisiologica ad un pericolo / stimolo stressante reale
- ❑ Diventa un disturbo quando il pericolo non è reale, la risposta ansiosa è spropositata e non consente all'individuo di affrontare il pericolo / stress (presunto o reale)



BENZODIAZEPINE COME ANSIOLITICI



BENZODIAZEPINE COME ANSIOLITICI

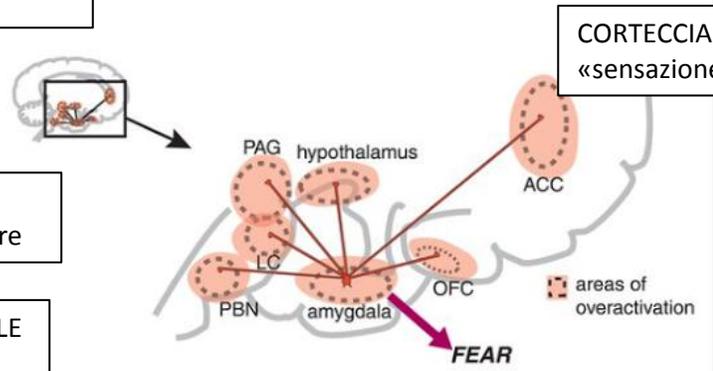
IPOTALAMO
Attivazione asse
ipotalamo-ipofisi-surrene

GRIGIO PERIACQUEDUTTALE
risposta motoria

LOCUS CERULEO
Risposta cardiovascolare

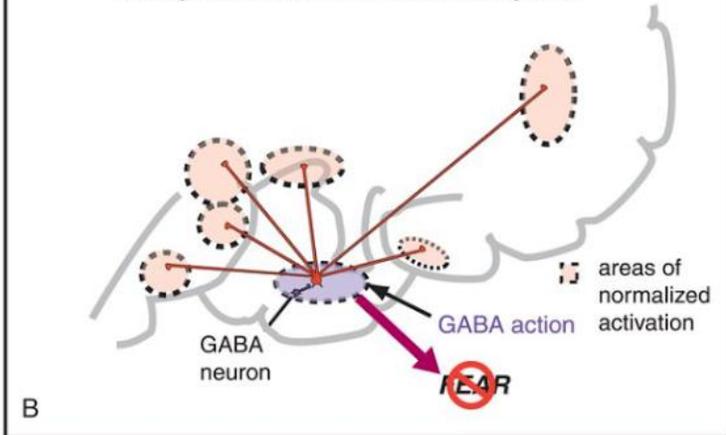
NUCLEO PARABRACHIALE
respirazione

Hyperactive Amygdala and Fear

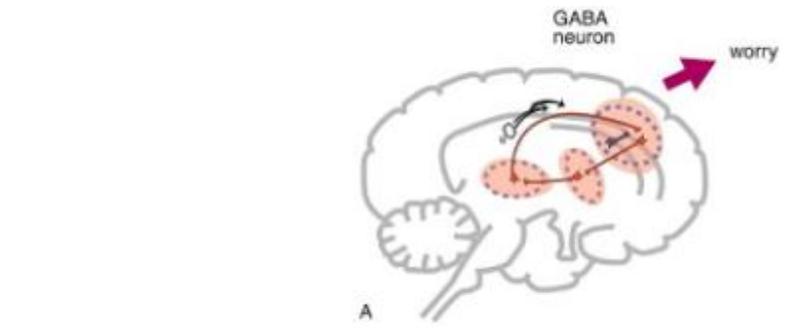


CORTECCIA CINGOLATA ANTERIORE
«sensazione di allarme»

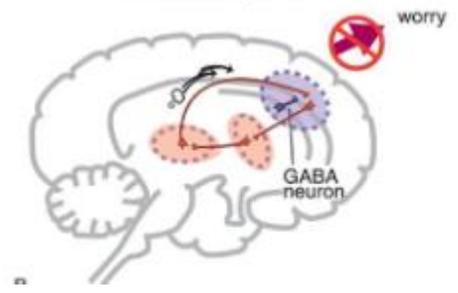
Therapeutic Actions of Benzodiazepines



Hyperactive CSTC Circuits and Worry



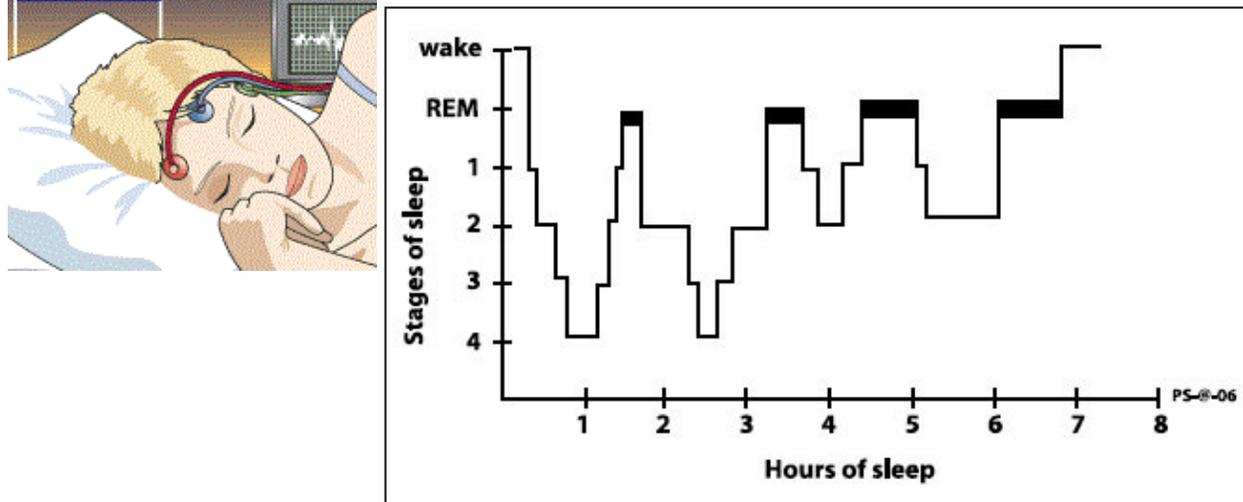
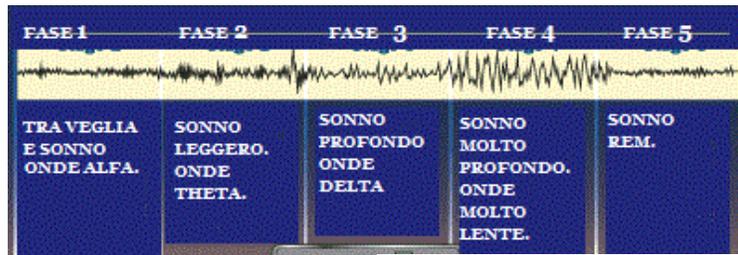
Therapeutic Actions of Benzodiazepines



BENZODIAZEPINE COME ANSIOLITICI

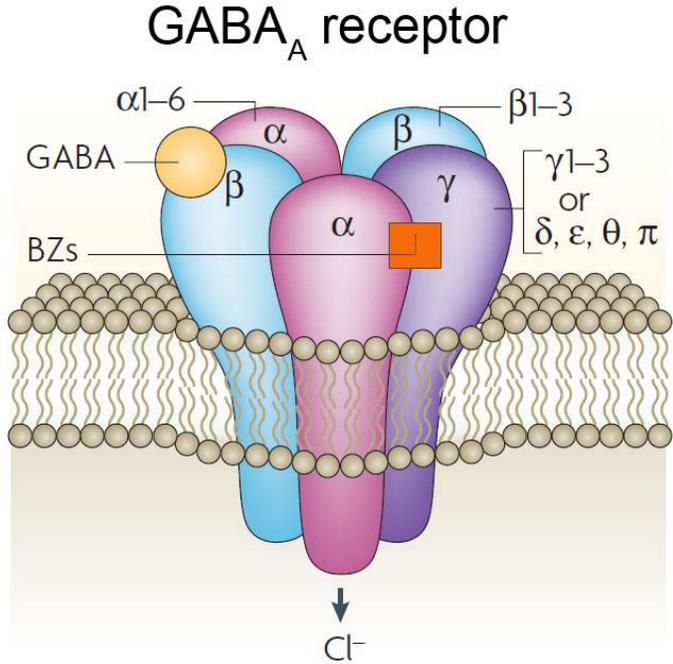
- ❑ BZD sono efficaci nel trattamento dell'ansia generalizzata - efficaci in acuto e in cronico
- ❑ Effetti collaterali: deficit cognitivi e della memoria, deficit motorio, rallentamento dei tempi di reazione - il paziente non valuta correttamente questi sintomi
- ❑ Nella terapia cronica possono dare origine a tolleranza (il paziente aumenta la dose per ottenere l'effetto ansiolitico - abuso) e dipendenza (aumento dell'ansia e insonnia in seguito ad interruzione brusca - necessaria interruzione graduale)
- ❑ Idealmente le BZD dovrebbero essere utilizzate per brevi periodi e associate ad altri farmaci che producono effetti ansiolitici sostenuti nel tempo (trattamento cronico con SSRIs) e a terapia comportamentale
- ❑ Nei pazienti con attacchi di panico si preferisce il trattamento cronico con SSRIs
- ❑ Le BZD non devono essere utilizzate nei pazienti con PTSD perché generalmente sono pazienti soggetti ad abuso di sostanze e in particolare di etanolo (sinergismo tra EtOH e BZD)
- ❑ Reazioni paradossale (rare, anziani): aumento ansia, attacchi di panico, irrequietezza, aggressività, irritabilità

BENZODIAZEPINE COME IPNOINDUCENTI

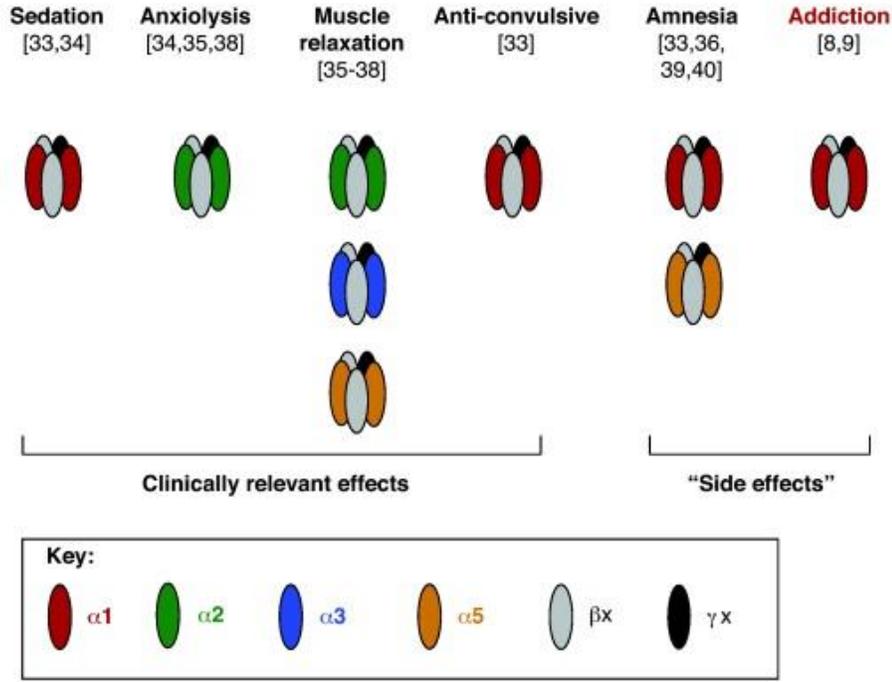


- ❑ Trattamenti non farmacologici (comportamentali) fondamentali per il trattamento dell'insonnia a lungo termine
- ❑ Le BZD rendono rapido l'addormentamento, riducono il numero di risvegli notturni e complessivamente aumentano la durata del sonno.
- ❑ Le BZD alterano la composizione del sonno: riducono la fase 1, riducono le fasi 3 e 4 e aumentano la fase 2 del sonno. Riducono inoltre la durata delle fasi di sonno REM
- ❑ Nonostante queste alterazioni il paziente insonne riporta complessivamente un senso di sonno profondo e ristorazione
- ❑ Effetti collaterali: hangover il giorno successivo, a lungo termine possono insorgere tolleranza e dipendenza (insonnia peggiora dopo interruzione brusca)
- ❑ In soggetti sani dosi ipnotiche di BZD sono prive di effetti sulla respirazione, tuttavia occorre fare attenzione in pazienti con grave BPCO e con apnee notturne
- ❑ Attenzione al sinergismo con etanolo ed altri depressori del SNC

RECETTORE GABA_A



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008



TRENDS in Neurosciences

BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

- orale: la più comune; l'insorgenza dell'effetto dipende dalla velocità di assorbimento
- rettale: valida alternativa quando non è possibile somministrare per os (es. nei bambini con convulsioni); raggiungimento dei livelli plasmatici terapeutici molto rapido
- endovenosa: consente di avere l'effetto più rapido, indicata quindi per i trattamenti di emergenza ed in anestesia

ASSORBIMENTO

- dopo somministrazione orale è praticamente completo

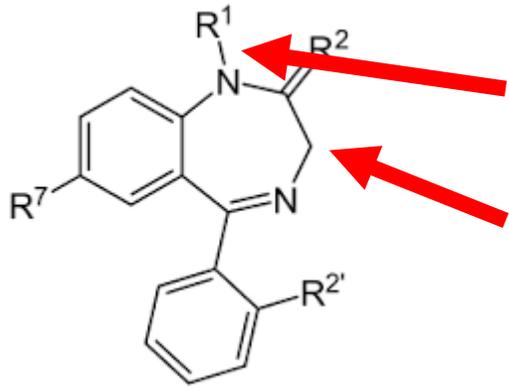
DISTRIBUZIONE

- distribuzione molto rapida (molto lipofile, attraversano facilmente le membrane biologiche) – la concentrazione nel liquido cerebrospinale è approssimativamente equivalente alla concentrazione di farmaco libero nel plasma
- elevato legame alle proteine plasmatiche
- redistribuzione del tessuto adiposo

- attraversano la placenta e vengono secreti nel latte materno

BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

METABOLISMO E DURATA D'AZIONE

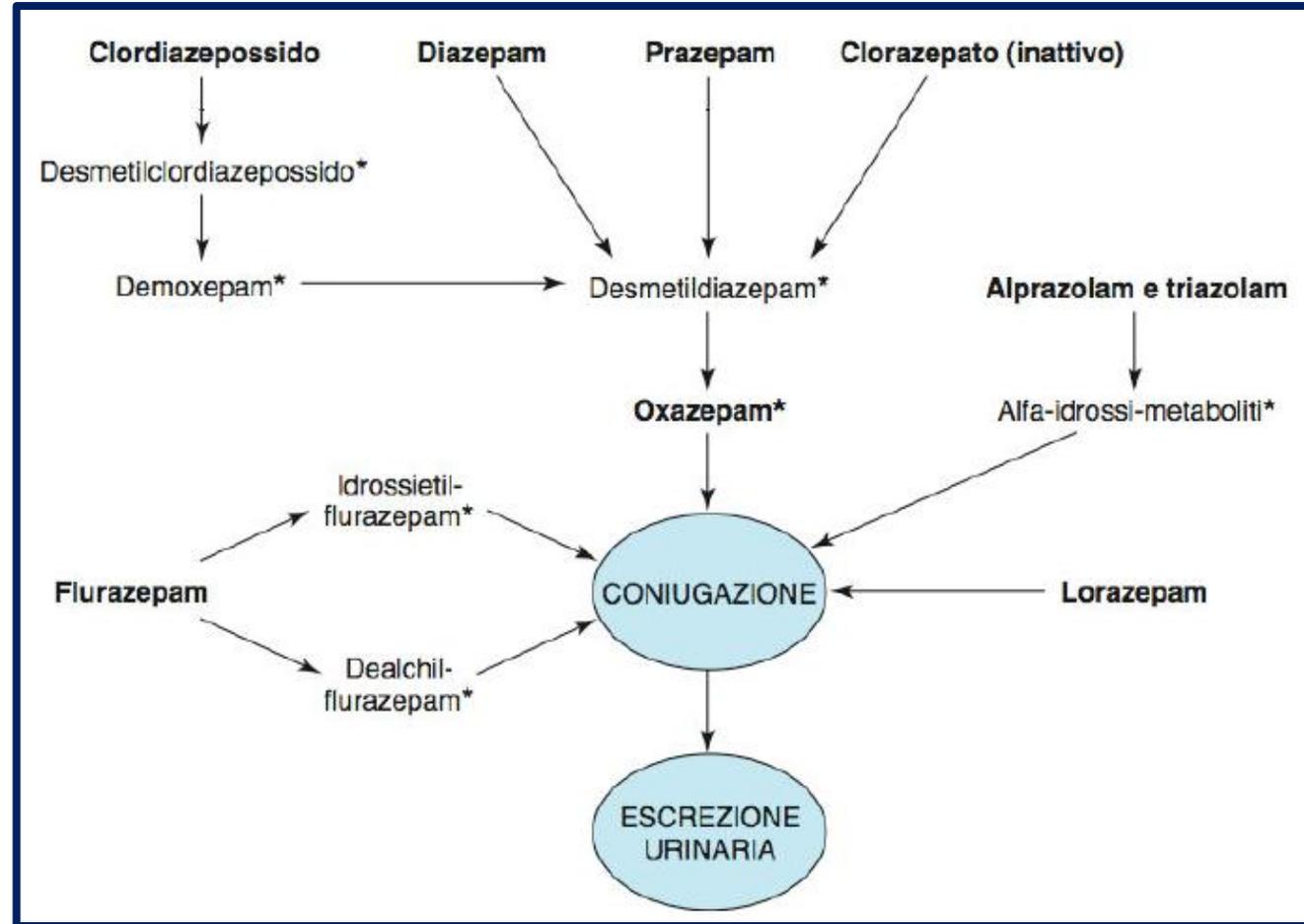


REAZIONE DI FASE 1

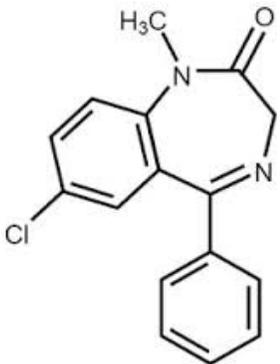
- 1) Dealchilazione – metaboliti attivi
- 2) Idrossilazione - metaboliti attivi

REAZIONI DI FASE 2

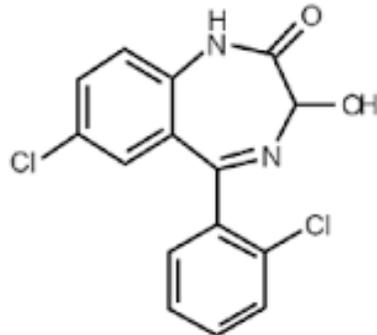
Coniugazione con acido glucuronico



DIAZEPAM

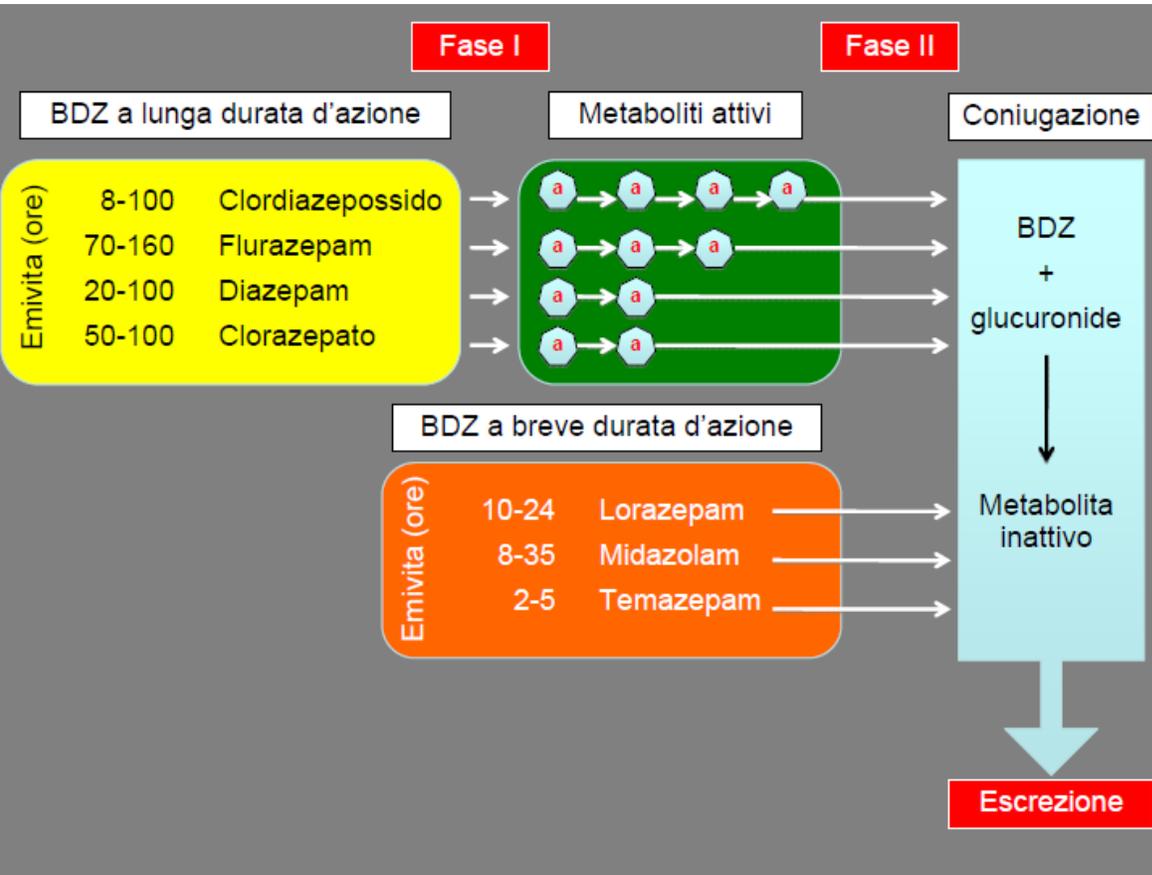


LORAZEPAM



BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

METABOLISMO E DURATA D'AZIONE



BZD EMIVITA LUNGA (>48 ore) / INTERMEDIA (24 – 48 ore)

- Ansia generalizzata cronica**
- Ipnoinducenti – insonnia terminale
- Anticonvulsivanti
- Miorilassanti

BZD EMIVITA BREVE (8 – 24 ore) / BREVISSIMA (< 8 ore)

- Ipnoinducenti** (insonnia iniziale) – rapidità di eliminazione consente di evitare hangover
- Condizioni di ansia non grave e occasionale
- Anestesia
- BZD che non richiedono reazioni metaboliche di fase I sono da prediligere in soggetti anziani, con funzionalità epatiche compromesse e in co-terapia con farmaci che inibiscono metabolismo ossidativo (i.e. contraccettivi orali)
- Attenzione sindrome d'astinenza!

LUNGA

Diazepam
Prazepam
Clordiazepossido
Flurazepam

INTERMEDIA

Flunitrazepam
Nitrazepam
Bromazepam
Estazolam

BREVE

Lorazepam
Oxazepam
Alprazolam

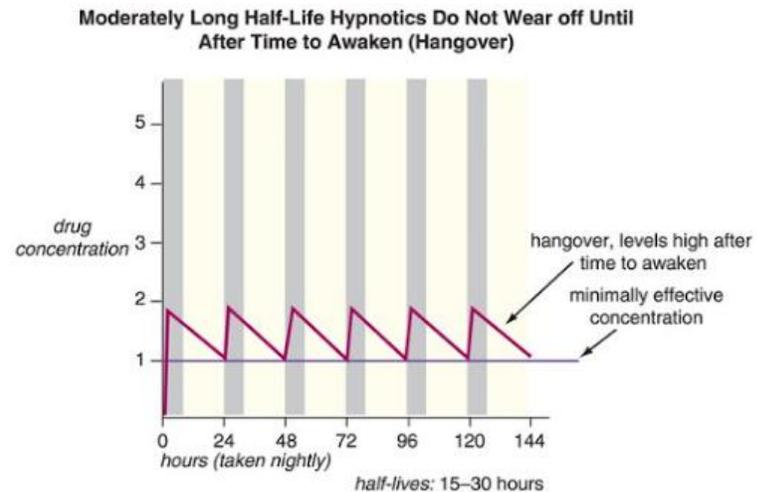
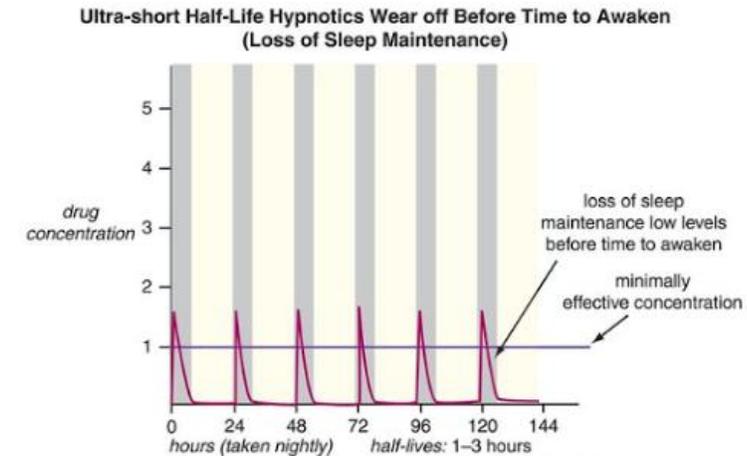
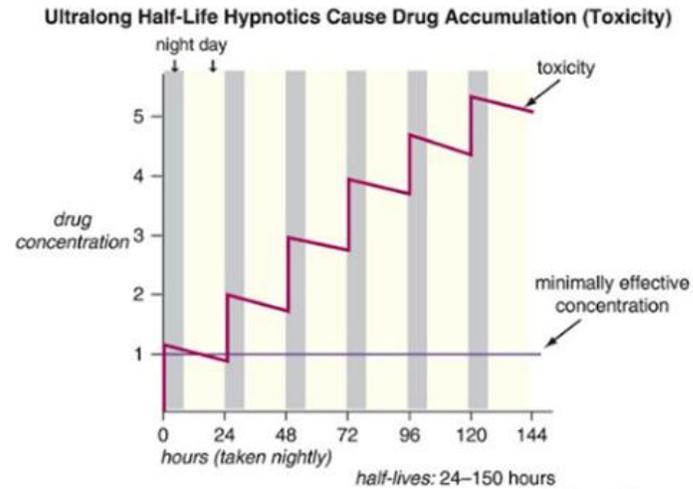
BREVISSIMA

Triazolam
Midazolam

BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

METABOLISMO E DURATA D'AZIONE

□ Il farmaco ipnotico ideale deve avere rapida insorgenza dell'effetto, una durata d'azione sufficiente per mantenere il sonno tutta la notte, non presentare effetti residui il mattino successivo

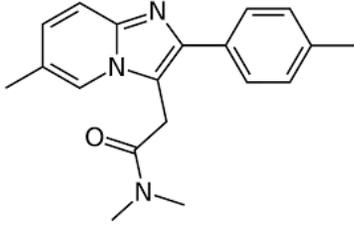


BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

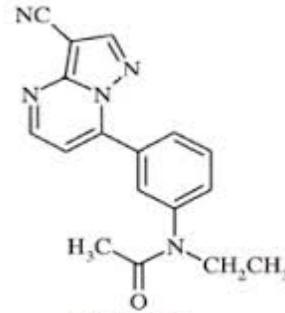
METABOLISMO E DURATA D'AZIONE

Farmaco	Emivita del composto originale (ore)	Metabolita attivo	Emivita del metabolita (ore)	Durata complessiva dell'effetto	Usi principali
Triazolam ^a , midazolam	2-4	Derivato idrossilato	2	Ultra breve (< 6 ore)	Ipnotico* Il midazolam è usato come anestetico endovenoso
Zolpidem ^b	2	No		Ultra breve (~ 4 ore)	Ipnotico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lometazepam	8-12	No		Breve (12-18 ore)	Ansiolitico, ipnotico
Alprazolam	6-12	Derivato idrossilato	6	Media (24 ore)	Ansiolitico, antidepressivo
Nitrazepam	16-40	No		Media	Ipnotico, ansiolitico
Diazepam, clordiazepossido	20-40	Nordiazepam	60	Lunga (24-48 ore)	Ansiolitico, miorilassante Diazepam usato e.v. come anticonvulsivante
Flurazepam	1	Desmetilflurazepam	60	Lunga	Ansiolitico
Clonazepam	50	No		Lunga	Anticonvulsivante, ansiolitico (spec. nella mania)

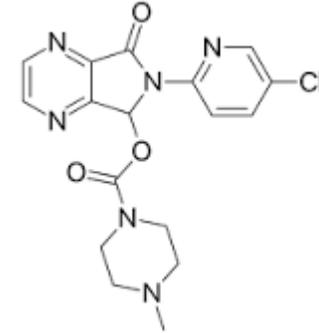
«FARMACI Z»



ZOLPIDEM



ZALEPLON

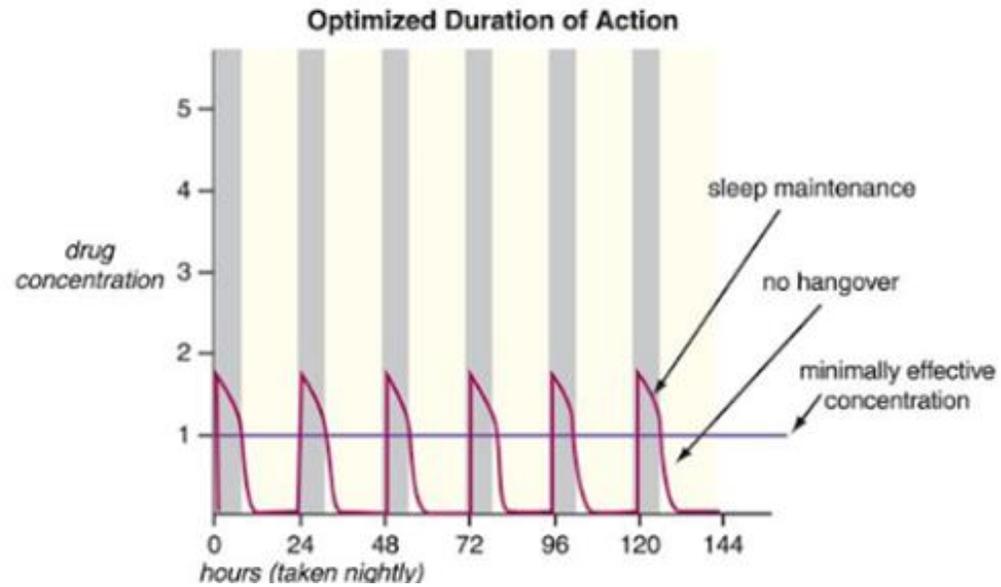


ZOPICLONE

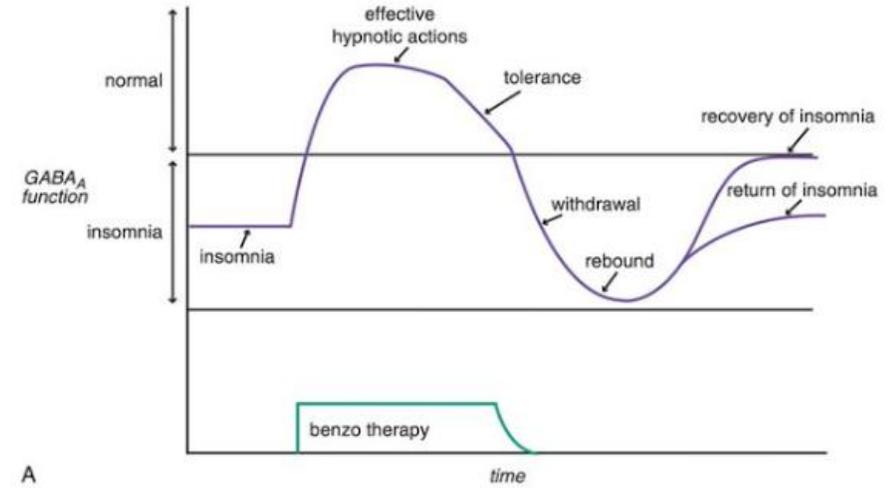
- ❑ Sono composti strutturalmente diversi dalle BZDs ad azione agonista sul sito di legame delle BZDs sul recettore $GABA_A$
- ❑ Sono selettivi per i recettori $GABA_A$ che contengono subunità α_1
- ❑ Utilizzati come ipnoinducenti ma privi di attività ansiolitica, miorilassante e anticonvulsivante

«FARMACI Z»

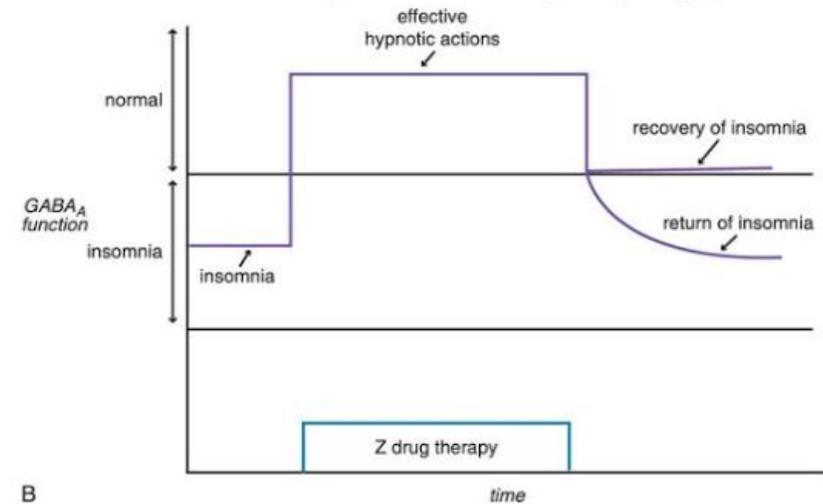
Zolpidem CR



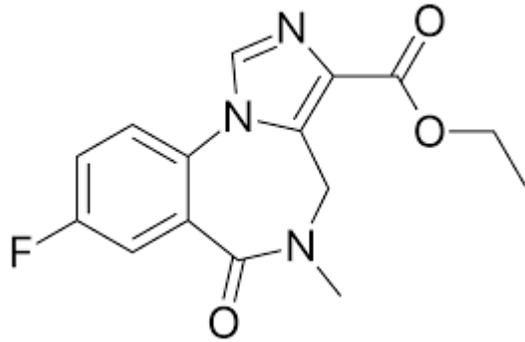
Long-Term Effects of Benzo Hypnotics



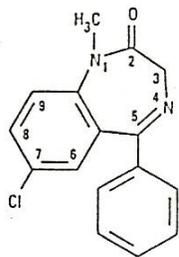
Long-Term Effects of GABA_A PAMs ("Z drugs")



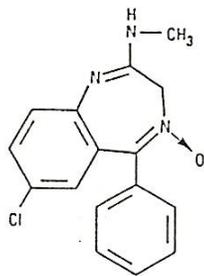
FLUMAZENIL



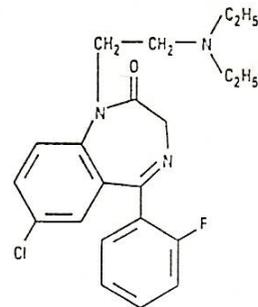
- ❑ Antagonista competitivo del sito di legame delle BZD
- ❑ Somministrato per via endovenosa nei casi di sovradosaggio da BZD e per inibire gli effetti sedativi delle BZD somministrate nel corso di interventi diagnostici e in anestesia
- ❑ Non efficace nei casi di sovradosaggio di barbiturici



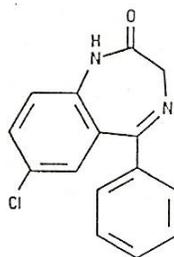
Diazepam



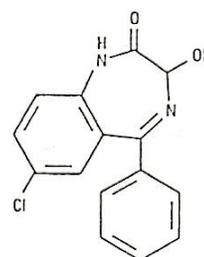
Clordiazepossido



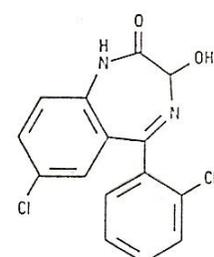
Flurazepam



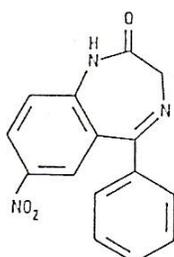
Demetildiazepam



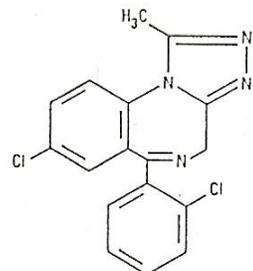
Oxazepam



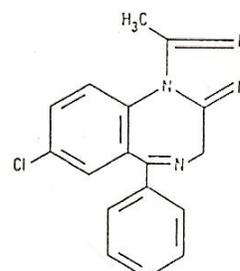
Lorazepam



Nitrazepam



Triazolam



Alprazolam

Figura 21-2. Struttura chimica delle benzodiazepine.