

FARMACI SEDATIVO-IPNOTICI

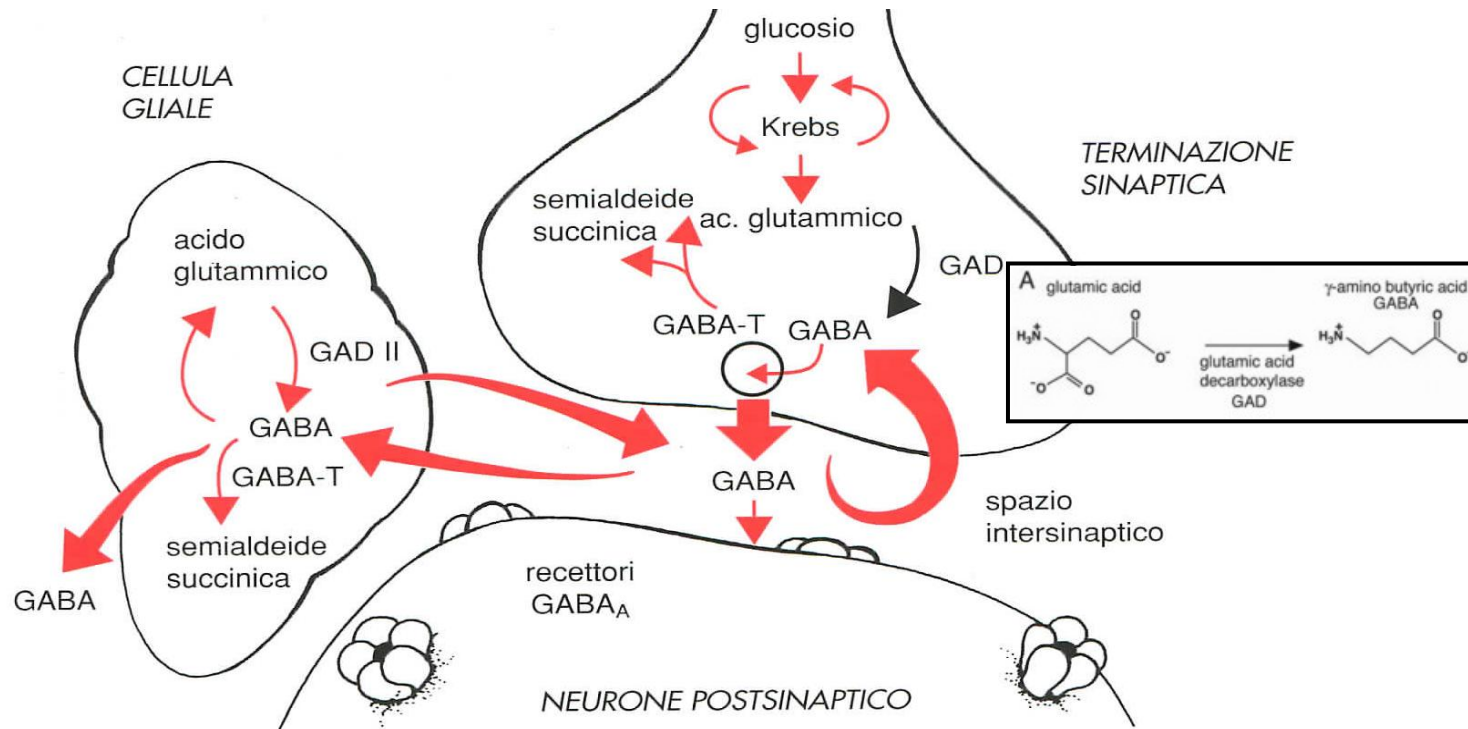
Farmaci che inducono una graduale (dose-dipendente) sedazione del sistema nervoso centrale
Vengono principalmente utilizzati per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia



BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

TRASMISSIONE GABAERGICA

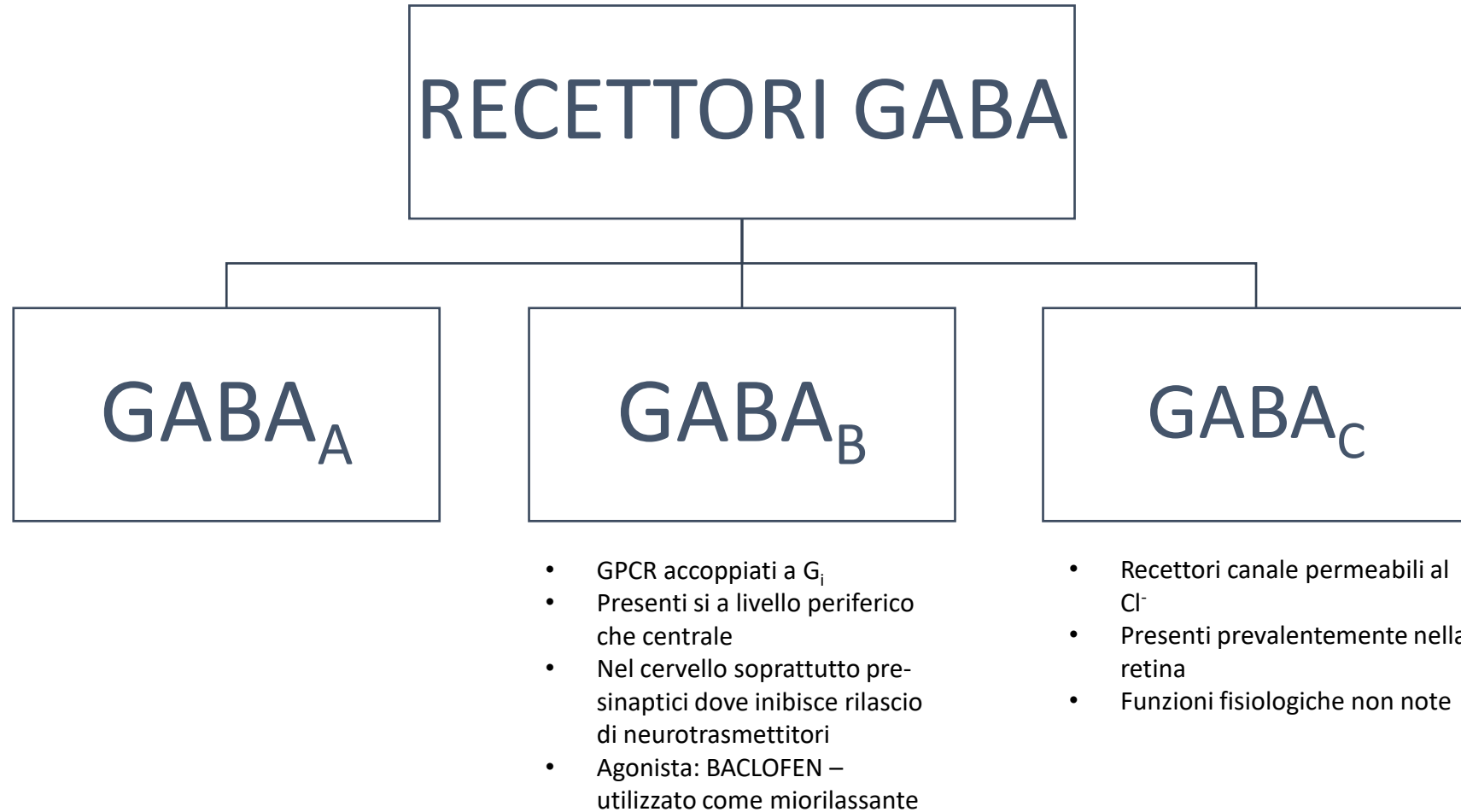
L'acido gamma-amminobutirrico (GABA) è il neurotrasmettitore inibitorio più abbondante presente nel cervello dei mammiferi (circa il 35-40% delle sinapsi sono GABAergiche)



- ☐ 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

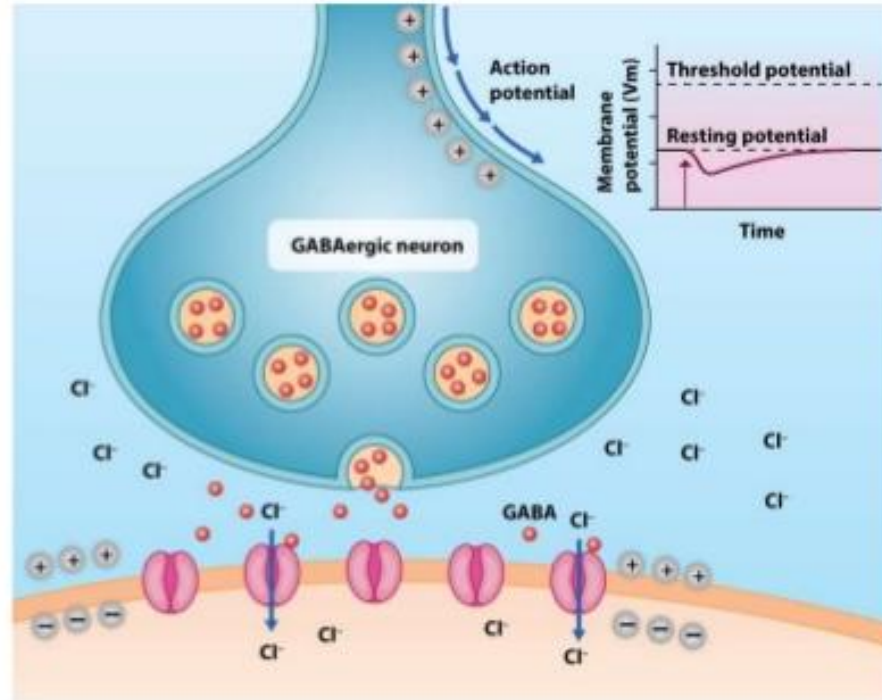
BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

TRASMISSIONE GABAERGICA



BENZODIAZEPINE – FARMACODINAMICA

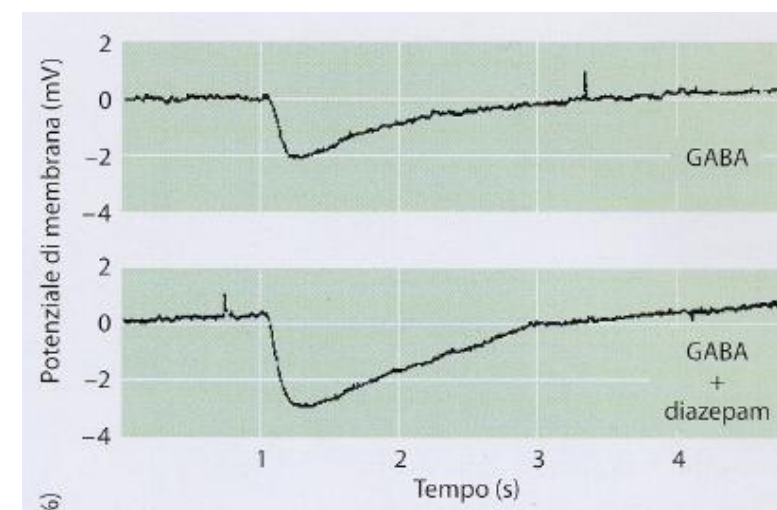
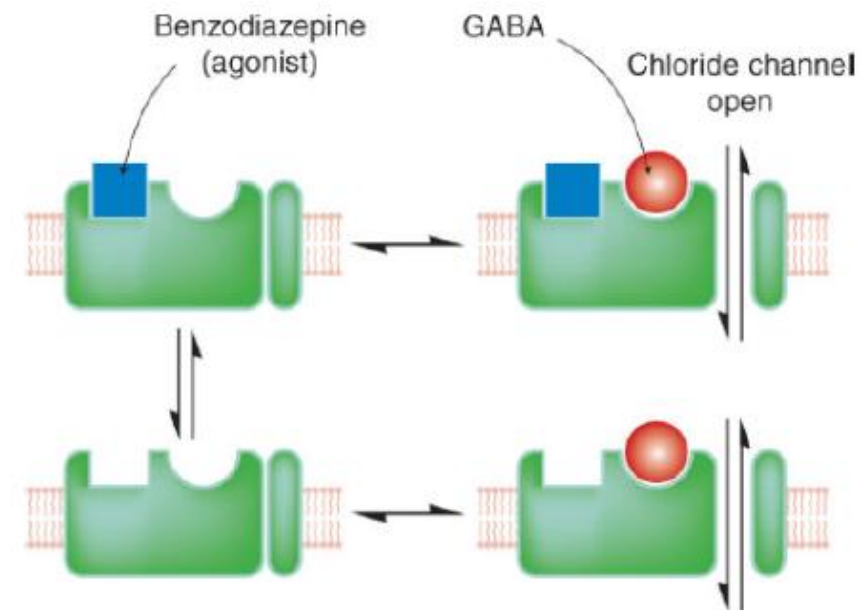
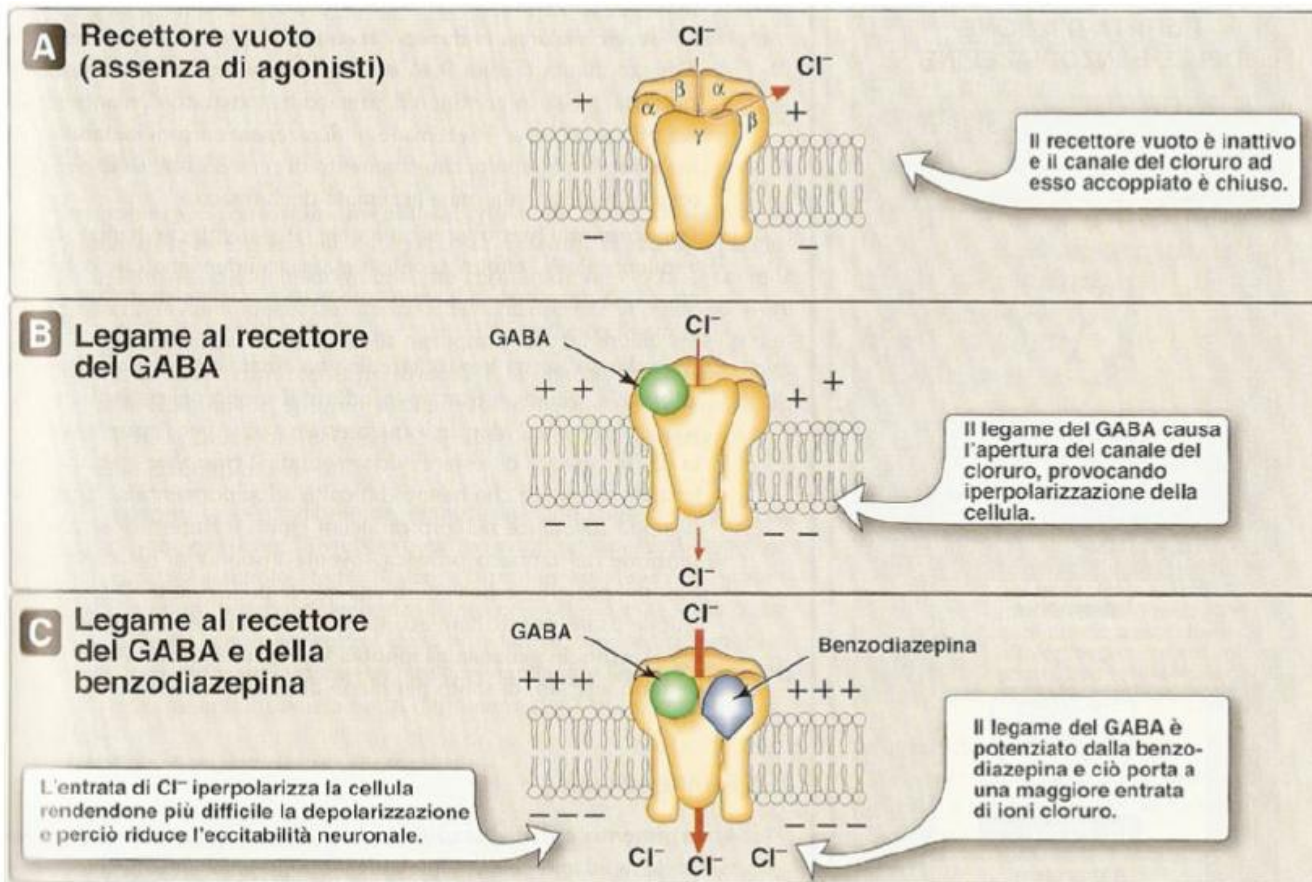
RECETTORE GABA_A



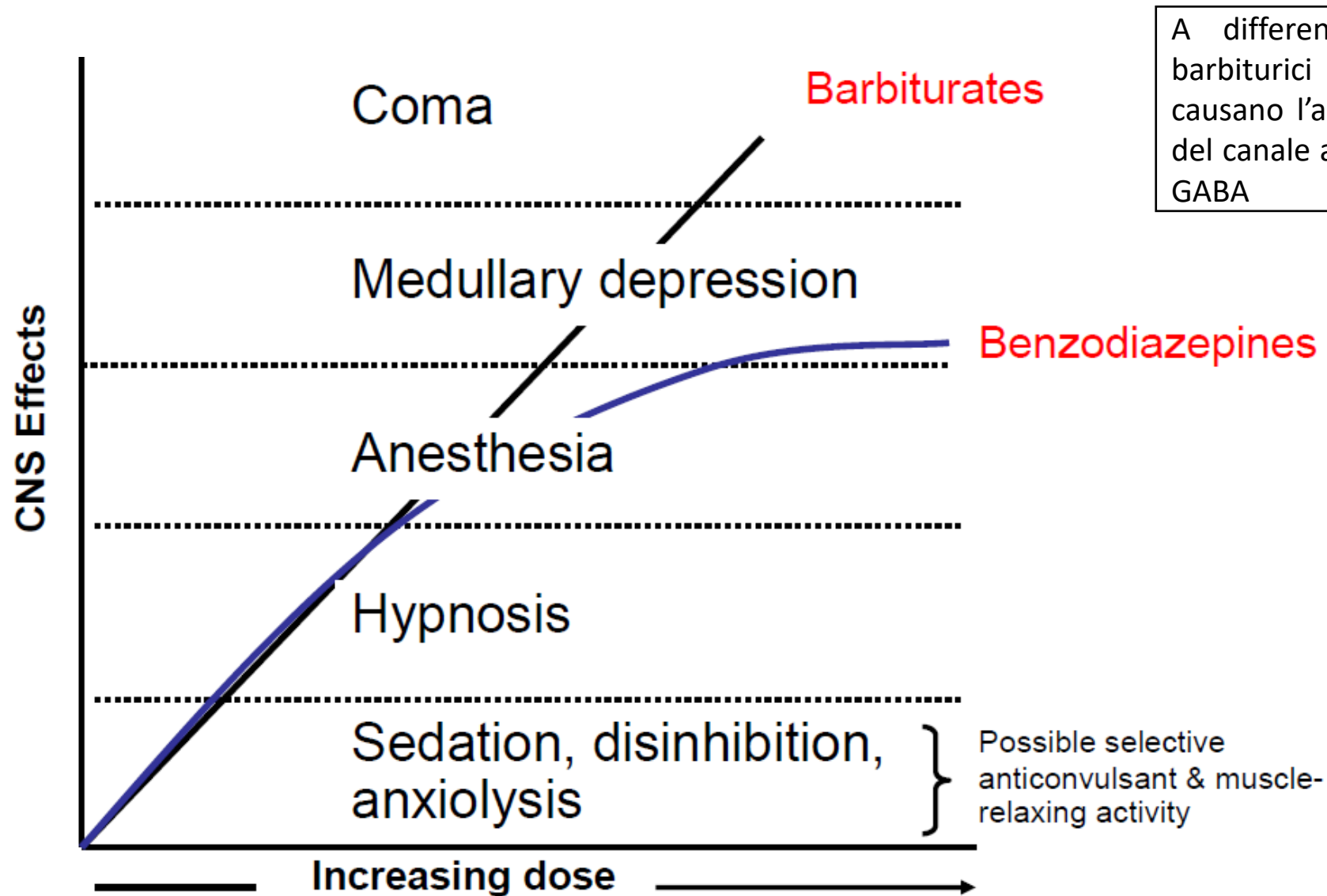
GABA è un neurotrasmettitore inibitorio che causa l'apertura di canali per il Cl⁻ nel neurone post-sinaptico iperpolarizzando la membrana

BENZODIAZEPINE - FARMACODINAMICA

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



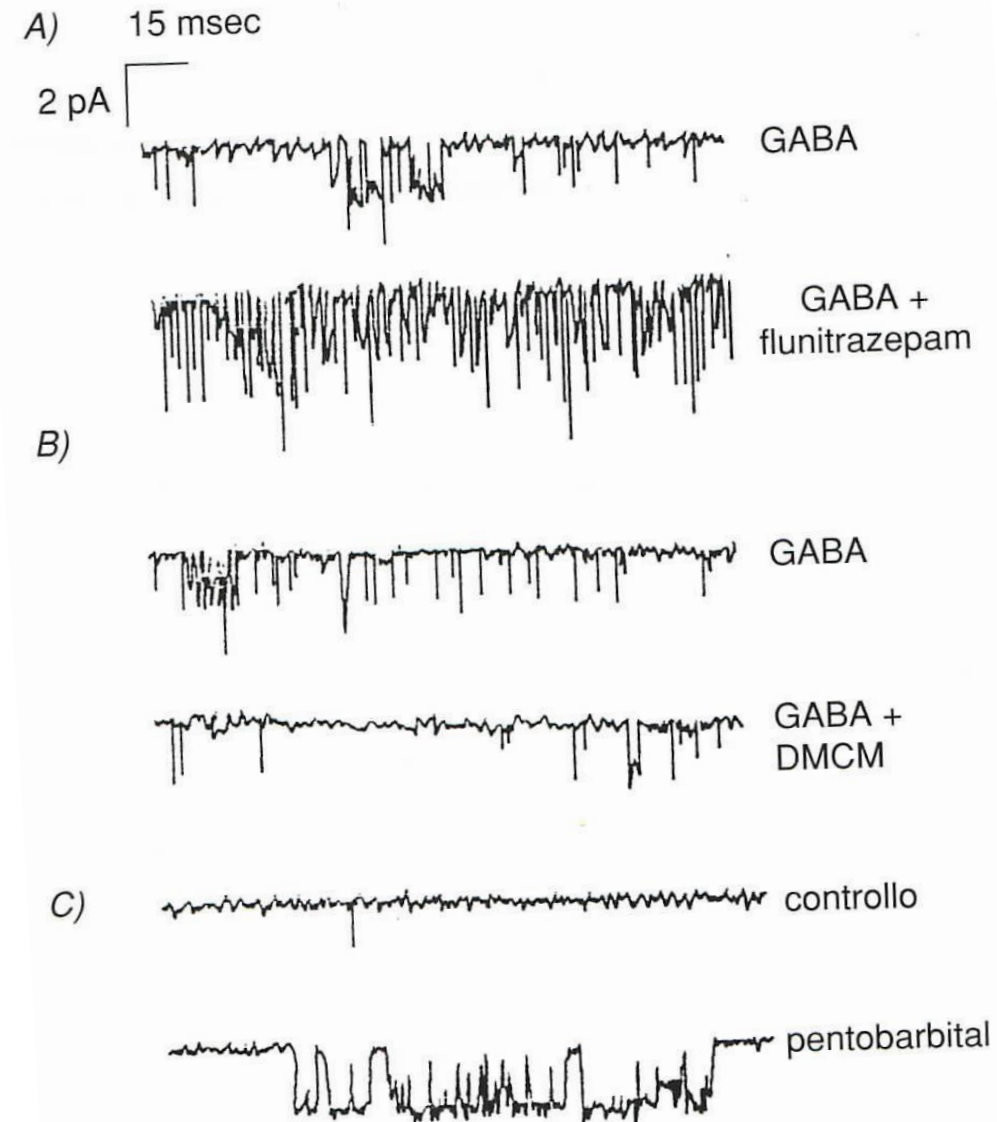
CURVA DOSE-EFFETTO DELLE BENZODIAZEPINE



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

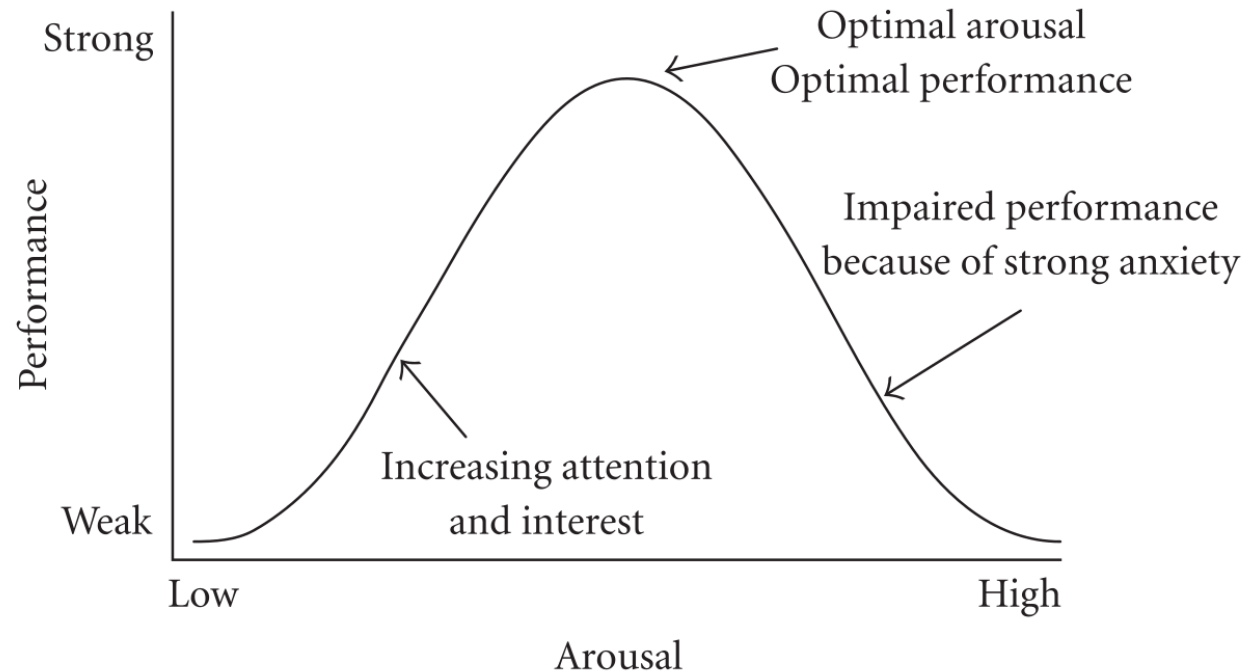


USI CLINICI DELLE BENZODIAZEPINE

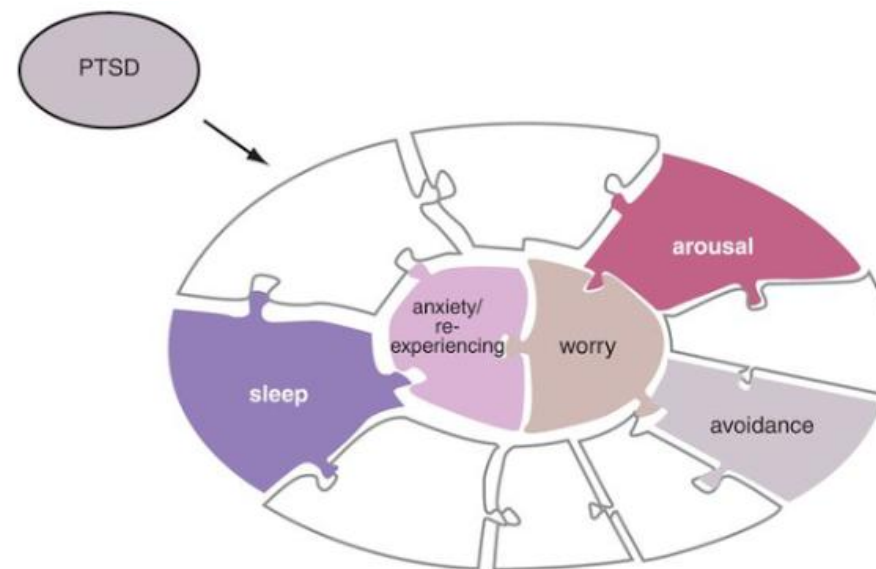
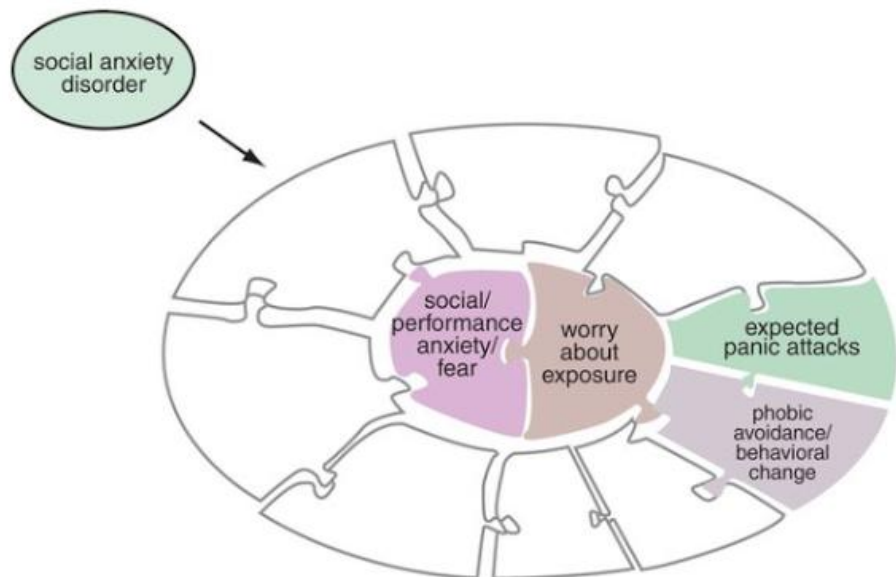
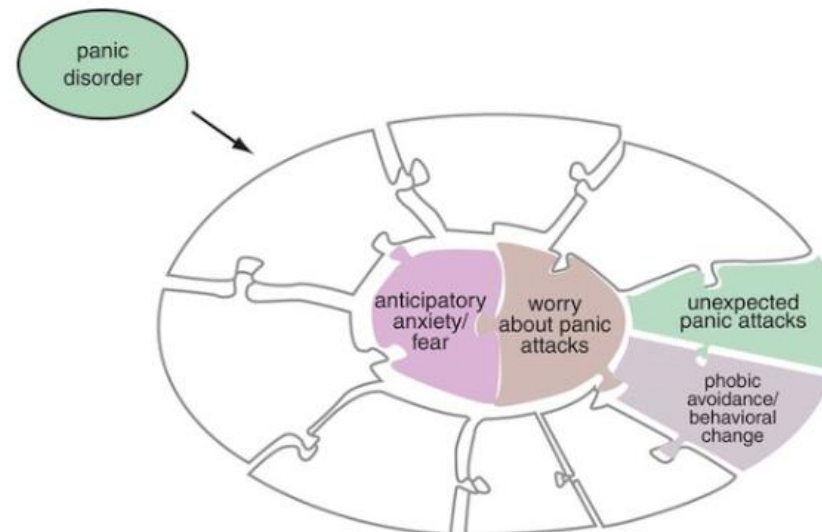
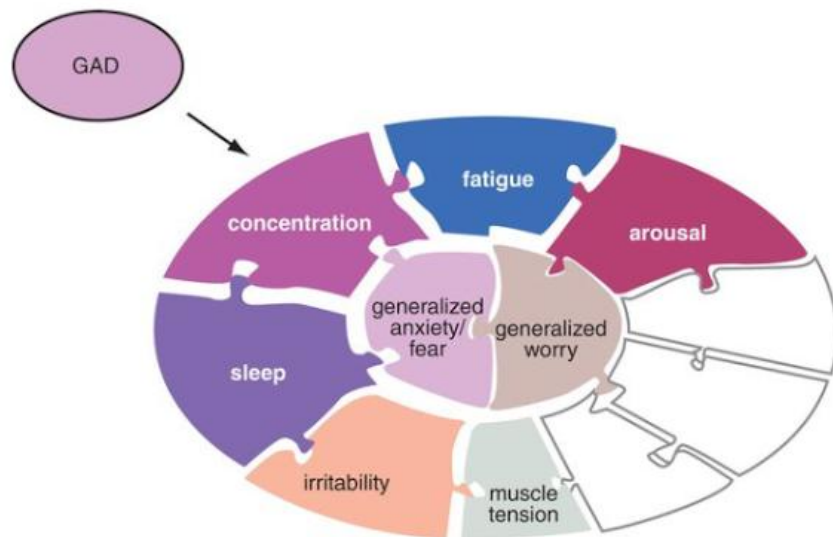
- ☐ Ansiolisi
- ☐ Ipnosi
- ☐ Premedicazione in anestesia: sedazione e amnesia prima di interventi chirurgici (e medici)
- ☐ Somministrazione endovenosa come componente dell'anestesia
- ☐ Controllo dell'astinenza da etanolo
- ☐ Rilasciamento muscolare in dolori neuromuscolari specifici
- ☐ Trattamento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



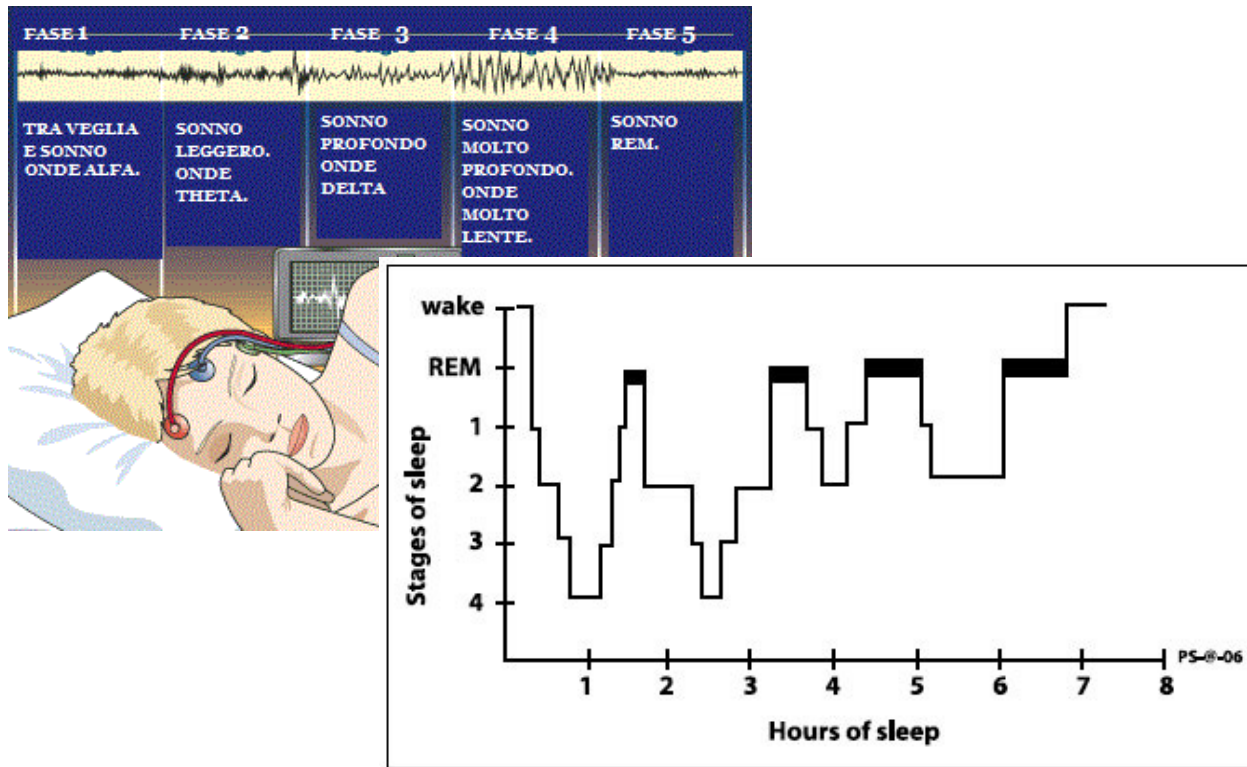
BENZODIAZEPINE COME ANSIOLITICI



BENZODIAZEPINE COME ANSIOLITICI

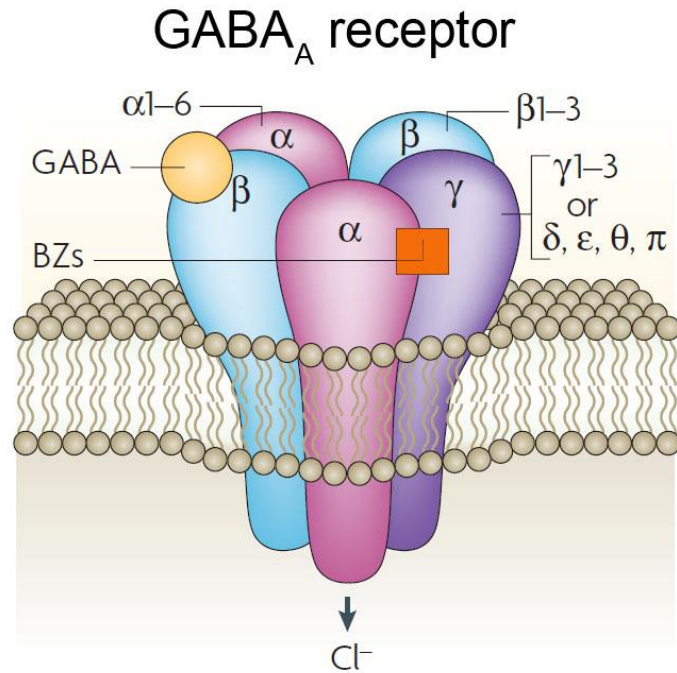
- ❑ BZD sono efficaci nel trattamento dell'ansia generalizzata - efficaci in acuto e in cronico
- ❑ Effetti collaterali: deficit cognitivi e della memoria, deficit motorio, rallentamento dei tempi di reazione - il paziente non valuta correttamente questi sintomi
- ❑ Nella terapia cronica possono dare 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 paradosso (rare, anziani): aumento ansia, attacchi di panico, irrequietezza, aggressività, irritabilità

BENZODIAZEPINE COME IPNOINDUCENTI

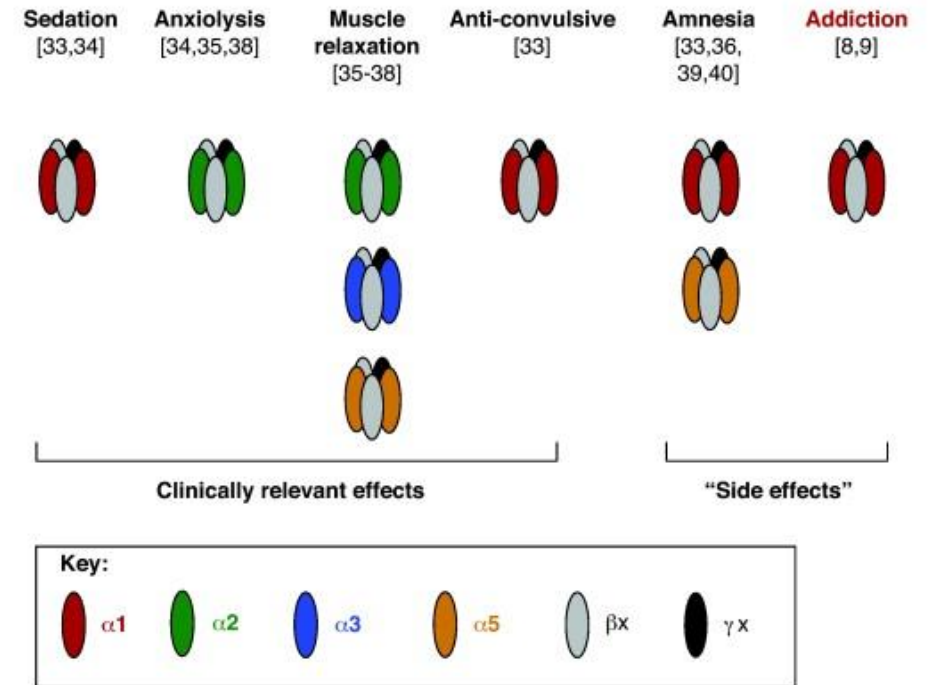


- ❑ Trattamenti non farmacologici (comportamentali) fondamentali per il trattamento dell'insonnia a lungo termine
- ❑ Le BZD rendono rapido l'addormentamento, riducono il numero di risvegli notturni e complessivamente aumentano la durata del sonno.
- ❑ Le BZD alterano la composizione del sonno: riducono 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

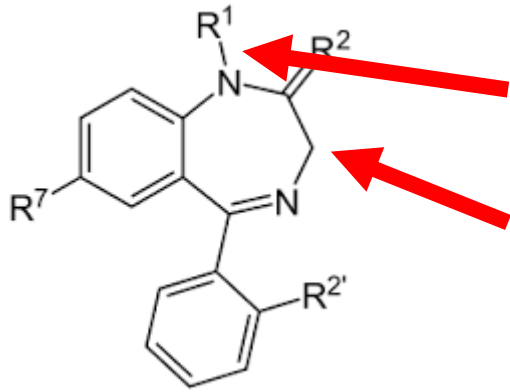
DISTRIBUZIONE

- ☐ 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
- ☐ ridistribuzione del tessuto adiposo

- ☐ attraversano la placenta e vengono secreti nel latte materno

BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

METABOLISMO E DURATA D'AZIONE



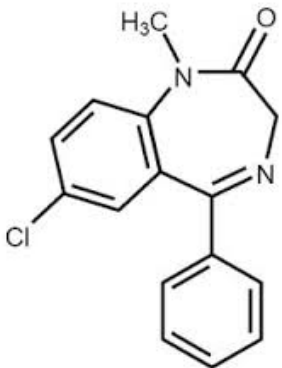
REAZIONE DI FASE 1

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

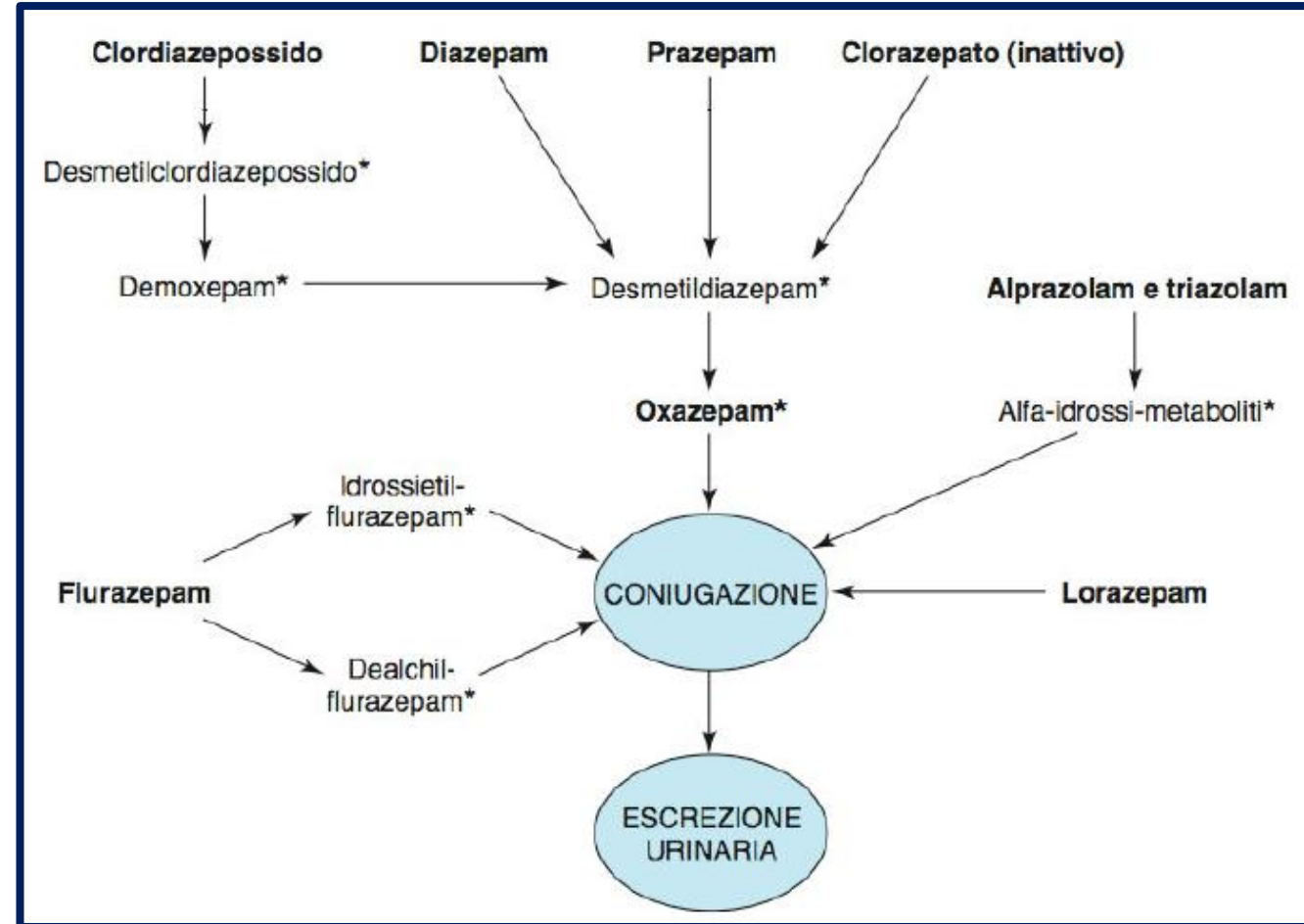
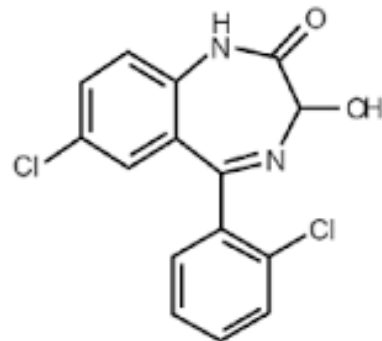
REAZIONI DI FASE 2

Coniugazione con acido glucuronico

DIAZEPAM

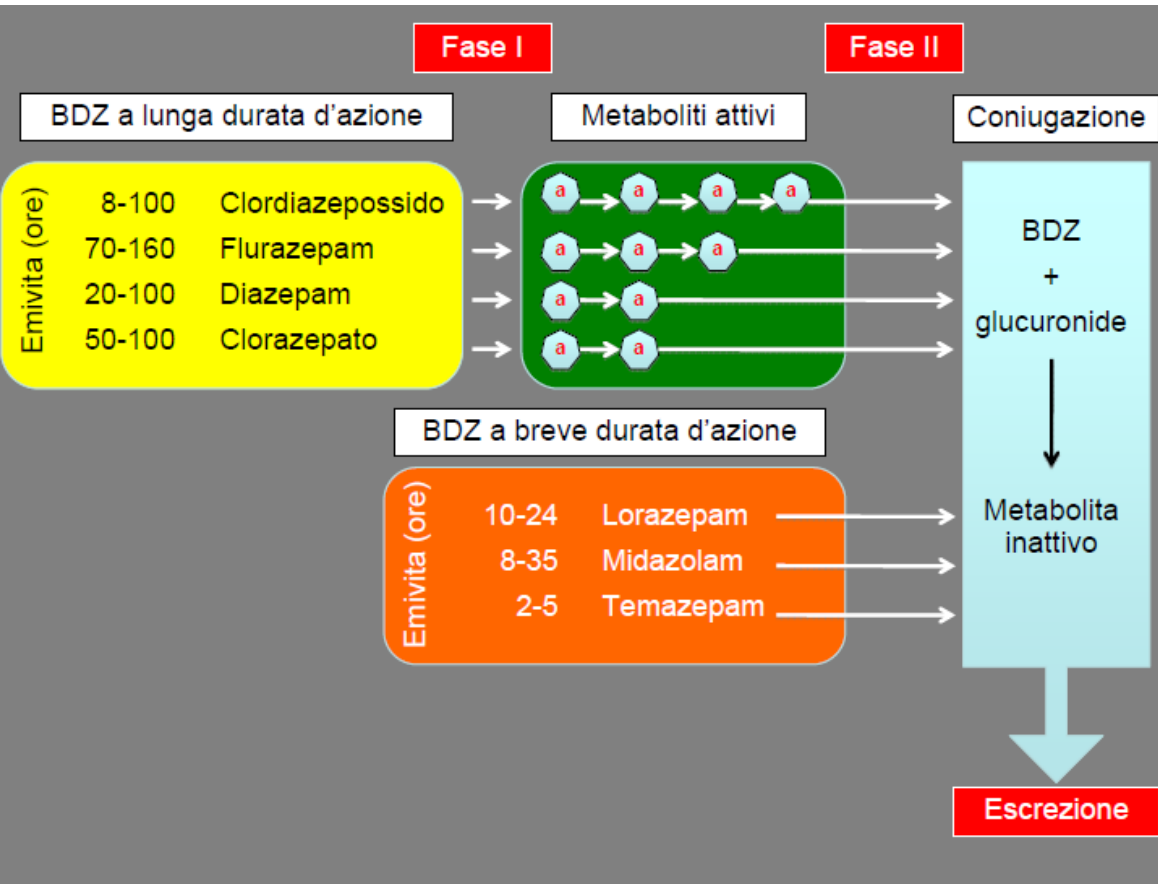


LORAZEPAM



BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

METABOLISMO E DURATA D'AZIONE



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

- ☐ **Ansia generalizzata cronica**
- ☐ Ipnoinducanti – insonnia terminale
- ☐ Anticonvulsivanti
- ☐ Miorilassanti

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

- ☐ **Ipnoinducanti** (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

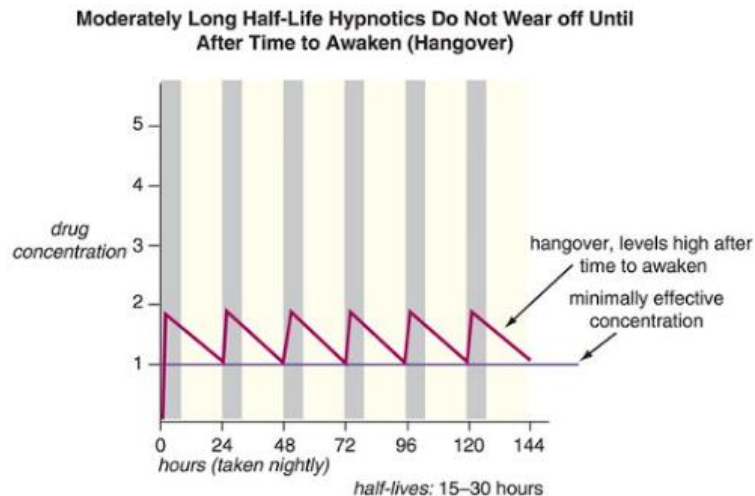
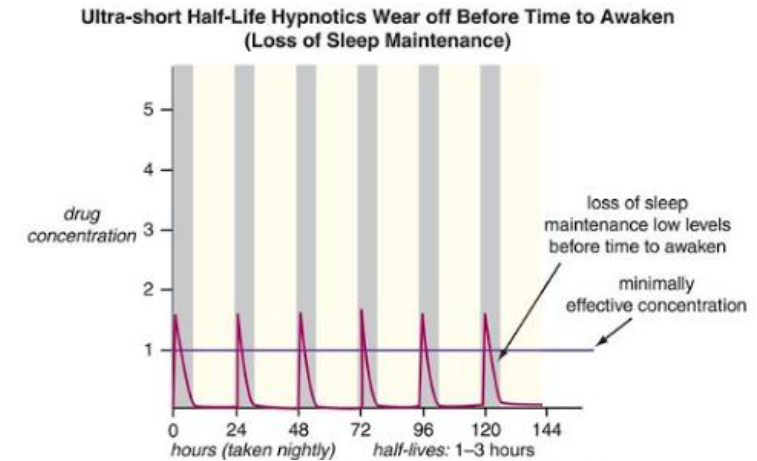
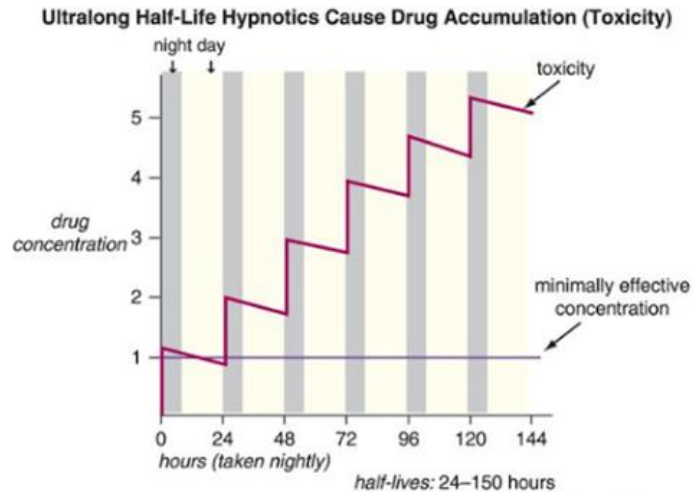
BREVISSIMA

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

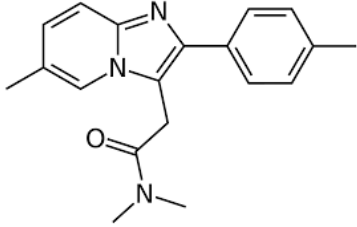


BENZODIAZEPINE – FARMACOCINETICA

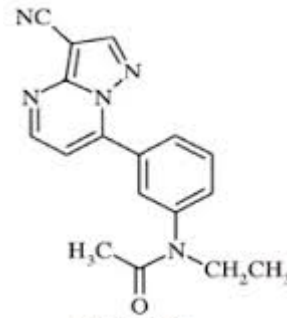
METABOLISMO E DURATA D'AZIONE

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)	Ipnótico* Il midazolam è usato come anestetico endovenoso
Zolpidem ^b	2	No		Ultra breve (~ 4 ore)	Ipnótico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	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	Ipnótico, 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)

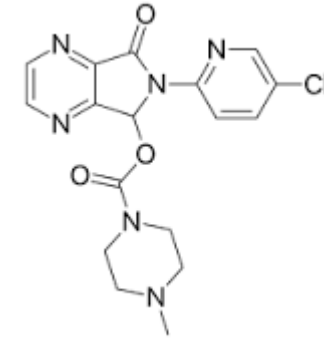
«FARMACI Z»



ZOLPIDEM



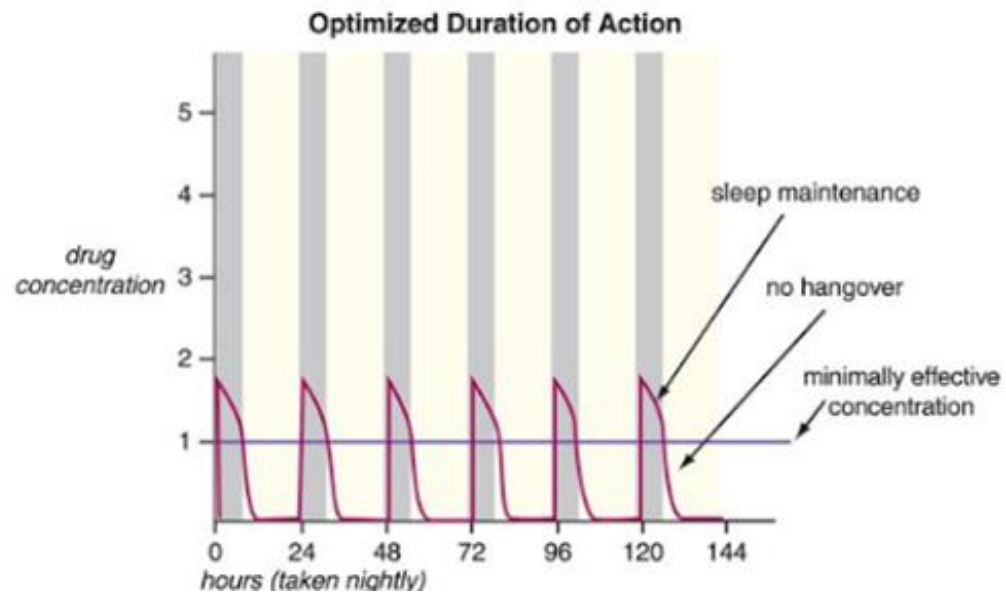
ZALEPLON



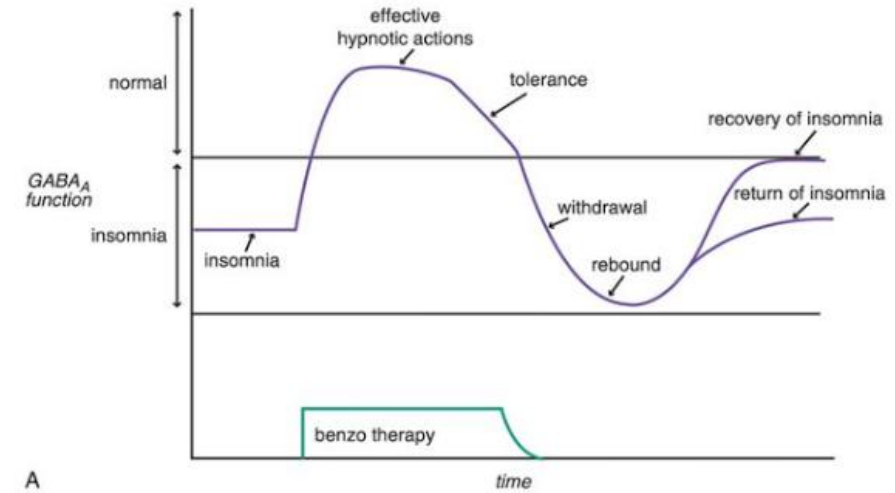
ZOPICLONE

- ❑ Sono composti strutturalmente diversi dalle BZDs ad azione agonista sul sito di legame delle BZSs 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

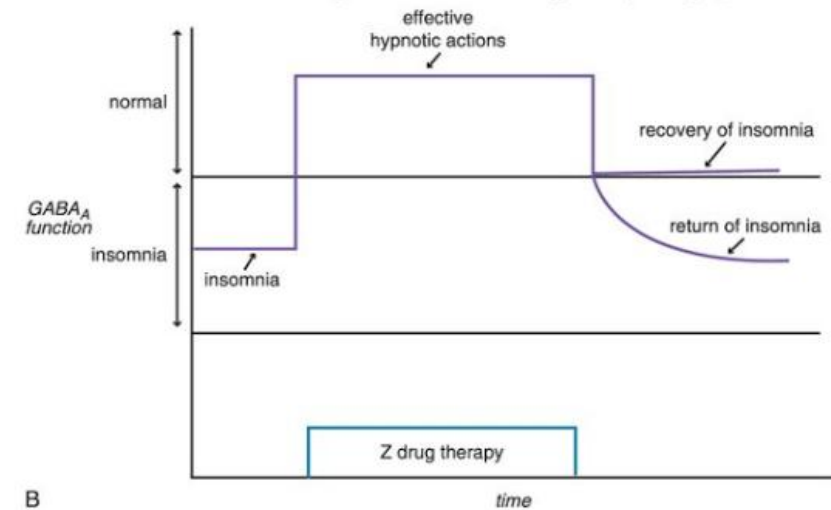
Zolpidem CR



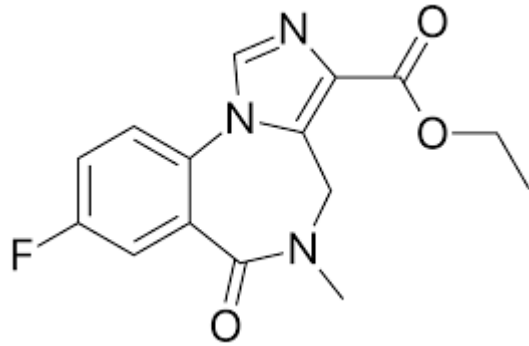
Long-Term Effects of Benzo Hypnotics



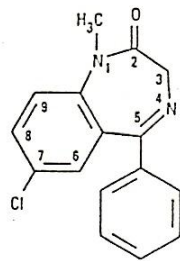
Long-Term Effects of GABA_A PAMs ("Z drugs")



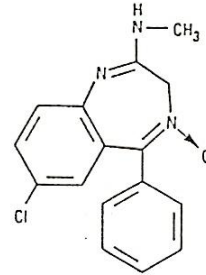
FLUMAZENIL



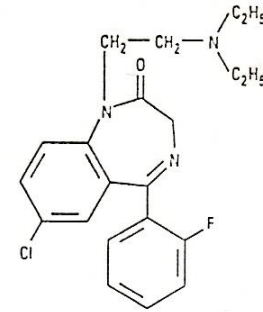
- ❑ Antagonista competitivo del sito di legame delle BZD
- ❑ Somministrato per via endovenosa nei casi di sovradosaggio da BZD e per inibire gli effetti sedativi delle BZD somministrate nel corso di interventi diagnostici e in anestesia
- ❑ Non efficace nei casi di sovradosaggio di barbiturici



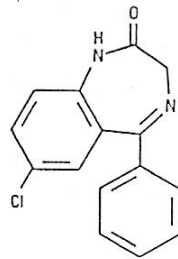
Diazepam



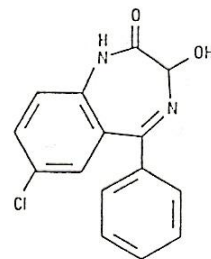
Clordiazepossido



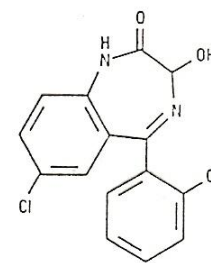
Flurazepam



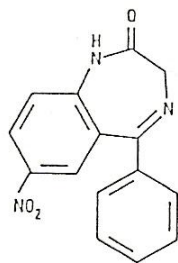
Demetildiazepam



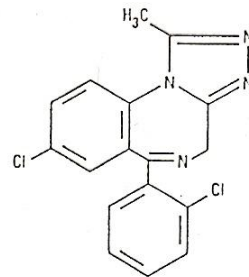
Oxazepam



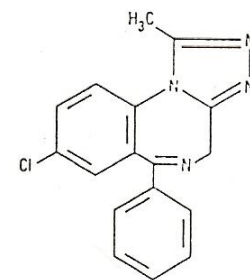
Lorazepam



Nitrazepam



Triazolam



Alprazolam

Figura 21-2. Struttura chimica delle benzodiazepine.