

ABUSO E DIPENDENZA DA BENZODIAZEPINE

Luigi Janiri, Gabriella Gobbi

Istituto di Psichiatria e Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Le benzodiazepine (BDZ) rappresentano la categoria di farmaci maggiormente prescritta in Italia e nei paesi occidentali, tanto da ritenere che vi sia un iperuso di essi.

L'incremento della prescrizione delle BDZ negli ultimi 25 anni si può interpretare alla luce sia di un'espansione della "domanda" che di un incremento dell'"offerta" di tali psicofarmaci. La prima appare conseguente a vari fattori: 1) il marcato aumento della patologia da stress e da disadattamento (insonnia, sindromi nevrotiche e ansioso-depressive, psicosomatosi, etc.); 2) la territorializzazione dell'assistenza psichiatrica, in cui la risposta psicofarmacoterapeutica gioca un ruolo determinante; 3) la progressiva diffusione della cultura della fuga dalla sofferenza mediante il ricorso a sostanze psicoattive. Il secondo è riconducibile all'ampia disponibilità delle BDZ sui mercati legale e illegale (cosiddetto "mercato grigio") e alla scarsa vigilanza che i medici talvolta operano nella prescrizione degli psicofarmaci, spesso prestando insufficiente attenzione ai rischi di abuso e di dipendenza che questi possono indurre nel paziente²⁰.

I farmaci legali attivi a livello di SNC di cui sia stata riferita una tendenza all'abuso, si possono così classificare: 1) oppiacei naturali e di sintesi; 2) sedativo-ipnotici e ansiolitici (tra cui barbiturici e BDZ); 3) anestetici generali; 4) psicostimolanti e anoressizzanti; 5) antidepressivi; 6) anticolinergici e 7) altri farmaci prescritti non per le loro proprietà psicotrope e di ignoto potenziale d'abuso (antitussigeni, analgesici, etc.). Recentemente sono stati segnalati tra i tossicodipendenti casi di abuso di psicofarmaci ritenuti scarsamente appetibili quali i neurolettici. È evidente che il problema dell'abuso di farmaci legali psicoattivi è limitato per quelle categorie di psicofarmaci, quali gli antidepressivi e gli antipsicotici, cui si applicano indicazioni circoscritte e gestioni specialistiche, mentre è invece più significativo per quei farmaci come le BDZ che sono indicate e prescritte per un più ampio spettro di patologie e sintomi, di pertinenza anche non strettamente psichiatrica².

MECCANISMO D'AZIONE DELLE BDZ

Il principale meccanismo attraverso cui le BDZ esplicano la loro attività farmacologica è l'interazione con il recettore per il GABA, di cui attualmente si conoscono due sottotipi: GABA_A e GABA_B. Il primo è un complesso recettoriale, la cui stimolazione determina l'apertura di un canale permeabile agli ioni cloro. Il secondo è un recettore accoppiato alla proteina G, la cui stimolazione causa chiusura dei canali per il calcio e apertura dei canali per il potassio; esso è attivato dal baclofene ed antagonizzato dal flaclofene⁸.

Le BDZ si legano al recettore GABA_A, che ha un sito allosterico non solo per le BDZ, ma anche per i barbiturici e gli steroidi (glucocorticoidi e neurosteroidi). Il medesimo sito di riconoscimento per le BDZ è inoltre in grado di interagire con antagonisti (ad es. il flumazenil) e agonisti inversi (beta-carboline) delle BDZ. Una volta legate all'oro recettore, queste agiscono come modificatori allosterici positivi, variando la conformazione spaziale del complesso proteico ed aumentando l'affinità recettoriale per il GABA³. Solo a dosi molto superiori a quelle terapeutiche le BDZ possono modulare direttamente il canale per il cloro, senza la mediazione del GABA²⁶. Il complesso recettoriale GABA_A-canale per il cloro è stato isolato e purificato mediante tecniche di biologia molecolare ed è risultato costituito da diverse subunità polipeptidiche denominate: α , β , γ , δ che a loro volta posseggono da tre a sei varianti^{15, 23}. Le BDZ si legano alla subunità α , il GABA alla β , mentre la subunità γ è necessaria affinché il legame BDZ-recettore sia efficace nel modulare la conduttanza al cloro¹⁷. Sembra inoltre che alla subunità γ si leghi la molecola dell'alcol etilico¹³.

Due recettori del GABA sono stati identificati, omega I e omega II, situati in regioni diverse del SNC; l'omega I si trova prevalentemente nel cervelletto e nella substantia nigra e sarebbe associato alla subunità α , mentre il recettore omega II si trova in alte concentrazioni nel midollo spinale e nell'ippocampo e sembra preferenzialmente associato alle subunità α_2 , α_3 e α_5 ²⁵. Le 1,4-BDZ si legano con relativa non selettività sia all'omega I che all'omega II¹⁰, mentre molecole di recente caratterizzazione, quali le imidazopiridine, si legano selettivamente ai recettori omega I. Poiché tali farmaci agiscono prevalentemente come ipnoinducenti, e non hanno effetti sull'ansia, si ipotizza che i recettori omega I possano mediare l'attività sedativo-ipnotica²¹, laddove gli omega II medierebbero l'attività ansiolitica centrale¹⁰.

Quanto al potenziale tossicomaniaco delle BDZ, sono stati messi a punto, analogamente ad altre sostanze *addictive*, test sull'animale e sull'uomo atti a valutare: gli effetti in acuto (intensità e proprietà di rinforzo), la capacità di indurre dipendenza fisica e il potenziale di abuso di tali farmaci psicoattivi²⁰. Nonostante essi dimostrino una pericolosità nettamente minore in confronto ad altri sedativi quali i barbiturici e l'alcol, non si può dire che siano sprovvisti di potenziale tossicomaniaco.

USO, IPERUSO, USO IMPROPRIO, ABUSO E DIPENDENZA

Il consumo di BDZ può essere caratterizzato in vario modo a seconda delle modalità (pattern) comportamentali messe in atto e delle conseguenze psico-sociali che ne derivano

Uso

Per uso si intende il consumo a seguito della somministrazione corretta del farmaco, cioè la prescrizione di esso quando se ne ravveda l'indicazione terapeutica, per un periodo limitato e a una determinata posologia. Inoltre la corretta prescrizione richiede anche la scelta di una BDZ ad hoc, tenendo conto delle differenze farmacocinetiche che caratterizzano le diverse molecole, in particolare il tipo di metabolismo (formazione o meno di metaboliti attivi) e la lunghezza dell'emivita plasmatica (il tempo impiegato dal farmaco a ridursi alla metà della concentrazione originale: in altre parole si può usare il parametro dell'emivita per misurare la durata dell'effetto). Infatti alcuni pazienti anziani, o con disturbi epatici o renali, potrebbero presentare reazioni collegate strettamente alla presenza di metaboliti attivi o alla prolungata esposizione e all'accumulo di un prodotto a lunga emivita. In base al disturbo che si intende curare va scelta una BDZ ad emivita ultra-breve, breve o medio-lunga. La scelta di una BDZ ad emivita lunga dovrebbe essere riservata a quei casi in cui è opportuno per il paziente evitare somministrazioni ripetute durante la giornata (ad es. ove sussista un rischio di abuso), in una strategia terapeutica di breve durata e dove un eventuale maggiore sedazione non crei problemi, anzi venga perseguita. Le BDZ ad emivita breve sono indicate allorché il trattamento viene ragionevolmente previsto per un tempo prolungato, particolarmente nella cura dell'insonnia, evitando così la sonnolenza mattutina.

Iperuso

Con questo termine si intende l'uso eccessivo per dosaggio e durata del farmaco. In esso si comprende il fenomeno dell'iperprescrizione e dell'automedicazione abituale sotto "controllo" o meglio dietro consenso del medico, in una relazione medico-paziente in cui le responsabilità appaiono largamente condivise. Numerose sono le cause per cui l'iperuso di BDZ va aumentando negli ultimi anni e sono tutte legate alle caratteristiche generali positive di questi farmaci²⁴: 1) rapporto rischi /benefici a forte vantaggio dei secondi rispetto ai primi; 2) buona tollerabilità anche a lungo termine; 3) minime controindicazioni; 4) scarsa tossicità anche in soggetti anziani e in pazienti affetti da malattie croniche; 5) buona maneggevolezza e/o associabilità; 6) basso costo. Tali qualità delle BDZ ne hanno condizionato la diffusione su larga scala con sottovalutazione e scarsa previsione dei fenomeni di seguito descritti.

Uso improprio o *misuse*

L'uso improprio contempla l'utilizzo erroneo, fuorviante e inadeguato al soggetto e alle circostanze di un farmaco rispetto alle indicazioni, al dosaggio, alla durata e alla modalità della terapia. Esso caratterizza pazienti predisposti all'abuso/dipendenza, i quali generalmente: 1) assumono dosaggi più di 4 volte maggiori di quelli raccomandati; 2) sono in terapia da più di 12 mesi e 3) presentano un'anamnesi positiva per uso associato con alcol o altri farmaci psicoattivi¹⁹.

Abuso

Rifornimento da fonti illegali e comportamento manipolativo, con prescrizioni ottenute da più medici (diversi comunque da chi ha originariamente posto l'indicazione terapeutica), contraddistinguono poi la fase dell'abuso, caratterizzata per definizione dallo sviluppo del comportamento tossicomaniaco del paziente¹⁹. L'instaurarsi dell'abuso di BDZ tende ad avverarsi soprattutto in soggetti con disturbi di personalità di tipo dipendente e in soggetti che sono già dipendenti da alcol ed eroina²⁴. L'uso di sedativi in condizione di poli-abuso/dipendenza, per combattere sintomi di astinenza o per aumentare o smorzare gli effetti di altre sostanze d'abuso, in assenza di una dipendenza specifica da sedativi, impone la diagnosi categoriale di abuso secondo il DSM-IV¹. Parimenti l'abuso di BDZ è marcato dall'impiego in situazioni a rischio di incolumità per il soggetto (ad es. guida di automezzi) e dalle conseguenze distruttive sul comportamento socialmente adattato.

Dipendenza

La dipendenza da BDZ, secondo il DSM-1V¹ è caratterizzata da aspetti biologici, quali l'insorgenza della *tolleranza*, del *rebound* sintomatologico alla sospensione e/o della *sindrome d'astinenza*, e da aspetti psicosociali, quali il desiderio persistente della sostanza (*craving*), l'interruzione, riduzione o compromissione di attività sociali e lavorative, l'uso continuativo della sostanza nonostante la presenza di disturbi psicofisici e di complicanze che lo controindicano.

Laux e Puryear (1984) valutando numerose casistiche hanno distinto tre tipi di dipendenza da BDZ: 1) primaria da alti dosaggi (dosi da 5 volte maggiori di quelle terapeutiche); 2) primaria da bassi dosaggi (terapeutici); 3) secondaria (nell'abuso di più farmaci, in particolare associata all'alcoldipendenza)¹².

TOLLERANZA E ASTINENZA

Tolleranza

La tolleranza è un fenomeno complesso, definito come il venir meno dell'effetto di un farmaco nel tempo o come il bisogno di aumentare il dosaggio per mantenere l'effetto stesso. Essa può essere farmacocinetica, con alterazioni del metabolismo del farmaco o della sua biodisponibilità, oppure farmacodinamica, con una diminuzione della sensibilità del complesso recettore-effettore⁵. Il primo tipo di tolleranza che si verifica con le BDZ è di tipo farmacocinetico, a seguito della stimolazione degli enzimi che le metabolizzano, per induzione della sintesi o per un meccanismo a retroazione negativa. La tolleranza farmacodinamica costituisce la base biologica della tolleranza funzionale e psico-comportamentale⁵. ~ nozione acquisita che la tolleranza agli effetti sedativi delle BDZ si sviluppa rapidamente e selettivamente, tanto da far parlare di tolleranza acuta¹⁶. Alcuni studi dimostrano sviluppo di tolleranza a particolari effetti sul SNC entro le 24 ore dall'inizio del trattamento con BDZ¹⁸. Poco si sa della tolleranza che si instaura con l'uso a lungo termine di BDZ (assunzione cronica): anche se alcuni pazienti sembrano diventare rapidamente tolleranti agli effetti ansiolitici e non riducono le dosi quando lo stress e il disagio appaiono superati, è probabile che questo fenomeno sia più tipico dei trattamenti cronici con BDZ¹⁸. È stato inoltre osservato che la tolleranza cronica è favorita dalla lunghezza del trattamento⁷ e che esiste cross-tolleranza tra BDZ e farmaci della stessa classe, come barbiturici ed alcol⁴.

Sindrome di astinenza

Il *pattern* temporale e la gravità della sindrome di astinenza variano a seconda del tipo di molecola assunta e delle sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche all'emivita della sostanza. Per esempio, l'astinenza da BDZ a più breve durata d'azione, rapidamente assorbite e prive di metaboliti attivi (per es. triazolam) può cominciare entro qualche ora dall'ultima assunzione della sostanza; l'astinenza da molecole con metaboliti a lunga durata d'azione (per es. diazepam) non comincia prima di 2-6 giorni, raggiunge il picco d'intensità durante la seconda settimana e diminuisce in modo considerevole durante la terza e la quarta settimana. Quanto più a lungo la sostanza è stata assunta e quanto più elevati sono stati i dosaggi usati, tanto maggiore sarà la tendenza a sviluppare una grave astinenza. Dosaggi approssimativamente di 40 mg di diazepam al giorno producono più facilmente sintomi clinicamente rilevanti di astinenza, e a dosi ancora maggiori (ad es., 100 mg di diazepam) si verificano più facilmente crisi epilettiche o delirium astinenziali, caratterizzati da disturbi di coscienza e cognitivi, con allucinazioni visive, tattili, o uditive¹. Infine alcuni autori ritengono che le BDZ a breve emivita di eliminazione possono con più facilità indurre fenomeni astinenziali in confronto con le BDZ *long-acting*¹¹.

Marks (1978) descrive due tipi di astinenza da BDZ: 1) una sindrome minore, caratterizzata da ansia, debolezza, letargia, tremori, vertigini, insonnia, nausea-vomito, anoressia, ipotensione posturale e mioclonie, e 2) una sindrome maggiore con delirium, ipotermia e convulsioni¹⁴. Alla stessa stregua dell'etanolo, la dipendenza da BDZ può indurre come fenomeni astinenziali: iperattività neurovegetativa, tremori, insonnia, delirium, delirium tremens e crisi di grande male¹. Per un pronto riconoscimento anche di sintomi minori e meno frequenti e per una valutazione clinica ripetuta della sindrome d'astinenza da BDZ, sono state proposte varie *rating scale* e questionari. Uno strumento utile nello studio di questi sintomi nell'anziano si è rivelata la "BDZ withdrawal symptoms check-list" di Janiri et al. (1991) a 24 items e con range di punteggio tra 0 e 2 (assente - presente - severo), mostrata in Tabella 1⁶.

Tabella 1

1- Sensazione di irrealtà
2 - Sensibilità eccessiva al rumore
3 - Sensibilità eccessiva alla luce
4 - Sensibilità eccessiva al gusto
5 - Sensibilità eccessiva al tatto
6- Peculiare sapore in bocca
7- Dolore muscolare
8 - Contrazione muscolare
9- Scosse e tremori
10 - Formicolio (mani, braccia, gambe)
11 - Capogiri
12 - Sensazione di svenire
13- Sensazione di malessere
14-Depressione
15 - Dolore agli occhi
16-Sensazione che gli oggetti si muovano
17-Allucinazioni
18-Incapacità di controllare i movimenti
19-Perdita di memoria
20-Perdita di appetito
21 - Difficoltà di addormentamento
22 - Risveglio precoce
23 - Incubi
24-Assenza di sogni. Il decorso della sintomatologia è generalmente prevedibile in base

BDZ Withdrawal Symptoms Check-List (Janiri et al., 1991).

Altre sindromi da sospensione:

Diversamente dalla sindrome di astinenza, di cui l'ansia è una delle componenti psicologiche, accanto ai sintomi somatici e dispercettivi, la repentina sospensione di un trattamento con BDZ può indurre la comparsa di uno stato d'ansia con la stessa sintomatologia preesistente al trattamento, ma di intensità decisamente superiore ai livelli di base. Questa sindrome, che raggiunge il suo acme acutamente e pressoché senza latenza, diversamente dal ritorno dei sintomi primari che è più tardivo (picco tra le 2 e le 3 settimane dall'interruzione), è stata chiamata ansia *rebound*. Analogamente può insorgere un'insonnia *rebound*.

PROGRAMMA DI TRATTAMENTO DELLA CRISI D'ASTINENZA

Strettamente correlata all'identificazione della sindrome di dipendenza da BDZ, e cioè al corretto inquadramento diagnostico dei sintomi e alla valutazione del grado di impregnazione farmacologica, è la gestione della dipendenza intesa come un programma di trattamento comprensivo di più aspetti e soprattutto di più momenti. Secondo il modello da noi adottato²⁰, la disintossicazione/disassuefazione è un programma di trattamento farmacologico da effettuarsi preferenzialmente in regime di ricovero e che si compone dei seguenti momenti terapeutici:

1. lo scalaggio lento della BDZ, in accordo con i dati della letteratura², operazione che potrà richiedere anche un periodo prolungato, ciò dipendendo dall'emivita plasmatica del farmaco e dal suo *release* dai compartimenti periferici di deposito: per tale ragione non è consigliabile la sostituzione del farmaco con uno di diverso range di emivita; tutt'al più si può sostituire una BDZ a breve con una a lunga emivita per non precipitare una sindrome d'astinenza;
2. la contemporanea copertura con GABA-agonisti non benzodiazepinici che possono fungere anche da anticomiciali (carbamazepina, valproato, dipropilacetamide); considerando che le BDZ diminuiscono il *turnover* di catecolamine e serotonina, è possibile utilizzare anche antidepressivi sedativi e neurolettici;
3. l'eventuale trattamento sintomatico della sindrome di astinenza (antidolorifici, miorellassanti);
4. il ricorso a farmaci come la clonidina ed il propranololo, utili come anti-astinenziali sia sintomatici (ipertensione, tachicardia) che eziopatogenetici in virtù dell'attività anti-noradrenergica;
5. trattamento della depressione reattiva alla perdita dell'oggetto di dipendenza e degli eventuali fenomeni *rebound*: antidepressivi a spettro ansiolitico ed ipnoinducente come l'amitriptilina ed alcuni antidepressivi atipici (trazodone, mianserina); in casi di inibizione psicomotoria e di apatia/amotivazione, soprattutto nel poli-

abuso alcol-BDZ, sono indicati altri antidepressivi, triciclici e non, a spettro stimolante, e gli inibitori selettivi del *reuptake* di serotonina.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association (1995) DSM-IV - Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Masson, Milano.
2. Bellantuono C, Tansella M (1993) Gli psicofarmaci nella pratica terapeutica (III ed), Il Pensiero Scientifico, Roma.
3. Costa E (1991) The allosteric modulation of GABAA receptors. Seventeen years of research. *Neuropsychopharmacology* 4: 225-235.
4. Greenblatt DJ, Schader RI (1975) Treatment of the alcohol withdrawal syndrome. In: Manual of psychiatric therapeutics, Schader RI (ed), Little Brown, Boston, pp. 211-235.
5. Hollister LE (1981) Dependence on benzodiazepines: a review of research results, Szara SL and Ludford JP (eds), NIDA Res. Monograph 33, Rockville, Maryland, pp70-82.
6. Janiri L, Di Giovanni A, Tempesta E (1991) Benzodiazepine withdrawal in elderly subjects. In: Current practices and future developments in the pharmacotherapy of mental disorders, Meltzer HY and Nerozzi D (eds), Elsevier, Amsterdam, pp. 233-238.
7. Khan A, Hornblow AR, Walshe JWB (1981) Benzodiazepine dependence: a general practice survey. *NZMedJ* 94: 19-21.
8. Korpi ER (1994) Role of GABAA receptors in the action of alcohol and in alcoholism: recent advances. *Alcohol Alcohol* 29: 115-129.
9. Lader MH (1983) Dependence on benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*, 44: 121-127.
10. Langer SZ, Arbilla S (1988) Imidazopyridines as a tool for the characterization of benzodiazepine receptors: a proposal for a pharmacological classification as omega receptors subtypes. *Pharmacol Biochem Behav* 29: 763-773.
11. Lapierre YD (1981) Benzodiazepine withdrawal. *Canad J Psychiatry*, 26: 93-95.
12. Laux G, Puryear DA (1984) Benzodiazepines: misuse, abuse and dependency, *Am. Fam. Physicians*, 30: 139-147.
13. Lin LH, Whiting P, Harris RA (1993) Molecular determinants of general anesthetic action: role of GABAA receptor structure. *J Neurochem*, 60: 1548-1553.
14. Marks J (1978) The benzodiazepines: use, overuse, misuse, abuse, St. Leonard's House, MPT Press, Lancaster, England.
15. Oisen RW, Tobin AJ (1990) Molecular biology of GABAA receptors. *FASEB J*, 4:1469-80.
16. Petursson H, Lader MH (1981) Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br MedJ*, 283: 643-645.
17. Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH (1989) Importance of a novel GABAA receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature*, 338: 582-585.
18. Roseberry HC, Chiu TH (1985) Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 9: 123-131.
19. Singh AN (1983) A clinical picture of benzodiazepine dependence and guidelines for reducing dependence. In: Current observations on benzodiazepine therapy, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 14-18.
20. Tempesta E, Janiri L (1986) L'abuso di farmaci psicotropi e la dipendenza da benzodiazepine. In: Patologia ambientale e sociale, ANMIRS, Roma, pp. 189-208.
21. Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Barusi R, Simeoni S (1990) Mutual cooperation between Cyclic Alternating Pattern and major dynamic events of sleep. In: Barthouil P (ed) *Insomnia and Imidazopyridines*, Excerpta Medica, Amsterdam.
22. Tyrer P, Seivewright N (1984) Identification and management of benzodiazepine dependence. *Postgrad MedJ*, 60: 41-46.
23. Vicini S (1991) Pharmacologic significance of the structural heterogeneity of the GABA_A receptor-chloride ion channel complex. *Neuropsychopharmacology*, 4: 9-15.
24. Volterra V, Ruggeri M (1990) La dipendenza da benzodiazepine. Un allarmismo eccessivo per un problema mal affrontato. In: *Volti dell'ansia*, Vella G., Siracusano A (eds), Il Pensiero Scientifico, Roma, pp. 103-112.
25. Wieland HA, Luddens H, Seeburg PH (1992) Molecular determinants in GABA_A receptor subtypes. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 47: 29-40.
26. Zorumsky CE, Lemberg KE (1991) Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatry*, 148: 162-73.