

Uso e abuso delle benzodiazepine in pratica clinica

Occorre riflettere sull'appropriatezza delle prescrizioni delle benzodiazepine in pratica clinica, consapevoli che un uso non monitorato non può essere considerato in linea con le evidenze scientifiche.

Inoltre, considerato il loro ambito di utilizzo è consigliabile una valutazione psicologica del paziente per attivare e potenziare le difese psichiche

Ferdinando Pellegrino
Psichiatra
Salerno

Una recente analisi retrospettiva condotta dalla Columbia University ha messo in evidenza un frequente uso inappropriato delle benzodiazepine (BDZ) riproponendo l'importanza della appropriatezza prescrittiva di tali molecole (*JAMA Psychiatry* 2015; 72: 136-42).

L'inappropriatezza prescrittiva riguardante le BDZ può essere rapportata alla somministrazione di dosaggi non terapeutici, alla prescrizione per tempi non adeguati, eccessivamente lunghi, all'utilizzo auto-terapico, all'assenza di monitoraggio, alla frequente associazione di diverse BDZ, alla scarsa valutazione complessiva dei rischi connessi alla loro prescrizione (ad esempio negli anziani o in soggetti adusi a forme di dipendenza).



Le BDZ sono note per la vasta estensione delle aree cliniche di utilizzo; si tratta di farmaci prescritti per il trattamento di malattie o di quadri clinici in quasi tutte le branche mediche e chirurgiche; trovano, infatti, indicazione tra l'altro nel trattamento dell'agitazione psicomotoria, in anestesia generale, nell'astinenza da oppiacei o etilica, negli attacchi di panico, nell'ansia generalizzata, nei disturbi comportamentali degli anziani, nella fibromialgia, nel trattamento dell'insonnia o della sindrome serotoninergica.

► Benefici delle BDZ

I benefici legati all'utilizzo delle BDZ sono evidenti poiché si tratta di molecole caratterizzate da un alto indice terapeutico; occorre tuttavia riportare il loro utilizzo in margini più ristretti e appropriati, così come richiesto dall'AIFA nel 2011 nelle note riguardanti l'"Armonizzazione delle indicazioni terapeutiche dei medicinali contenenti benzodiazepine", in applicazione al Decreto del Ministero della Salute del 3.6.1999.

Dal punto di vista clinico pur avendo un vasto campo di impiego, il loro utilizzo deve rientrare nell'ambito delle indicazioni previste considerando, che se pur nel complesso le BDZ hanno indicazioni aperte, ovvero applicabili a svariate condizioni cliniche, l'attuale tendenza è quella di utilizzarle per

indicazioni mirate, sempre più specifiche.

In particolare, nell'ambito dei disturbi per i quali la singola molecola trova indicazione nella scheda tecnica viene chiaramente specificato che le "BDZ sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio". Ne consegue che ogni prescrizione necessita di una valutazione clinica che deve considerare due livelli, di cui il primo mirato a identificare la centralità e la struttura del disturbo (nucleo psicopatologico) e il secondo centrato a valutare la significatività clinica dei sintomi per poter stabilire la soglia per la diagnosi.

In pratica occorre stabilire quanto la sintomatologia (ad esempio un attacco di panico) compromette il funzionamento globale del soggetto; si tratta in ogni caso di una valutazione clinica attenta innanzitutto alla diagnostica differenziale e all'identificazione di patologie sia fisiche che psichiche in comorbidità. Per i disturbi dello spettro ansioso-depressivo molte patologie fisiche o anche l'uso di farmaci (tabella 1) possono estrinsecarsi con una sintomatologia ansiosa o depressiva che richiede una specifica attenzione.

► Scelta appropriata della molecola

Nel formulare il piano terapeutico la scelta della BDZ deve basarsi sulle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola; poiché tutte le BDZ hanno proprietà ansiolitiche, miorilassanti, ipnotici e anticonvulsivanti, la scelta del farmaco deve richiedere la conoscenza della molecola che si uti-

Tabella 1

Sintomi psichici secondari all'uso di farmaci

I sintomi psichici possono essere secondari all'uso di sostanze medicamentose. Alcuni esempi:

Disturbi psichiatrici

- Il 2% dei pazienti in terapia con Ace-inibitori deve interrompere la cura per gli effetti collaterali neuropsichiatrici
- La teofillina ha effetti neuropsichiatrici dose-dipendenti
- Fino al 5% dei pazienti che assumo corticosteroidi manifestano alterazioni dello stato mentale
- La levotiroxina (T4) ha effetti collaterali dose-dipendenti prevedibili
- Interferone e disturbi depressivi e maniacali
- Pantoprazolo: cefalea, vertigini, sonnolenza, stanchezza e nervosismo. Insonnia

Insonnia iatrogena
Citalopram, cortisone, sertralina, triazolam, risperidone, lamotrigina, ecc.

lizza, in particolare dell'emivita, del dosaggio e delle modalità di somministrazione.

Nel valutare la presenza di controindicazioni o in pazienti a rischio che richiedono adeguamenti posologici o controlli clinici più ravvicinati, occorre considerare che alcune patologie per le quali le BDZ sono controindicate si manifestano spesso con sintomi fisici o psichici che possono mimare un disturbo psichico; ciò richiede particolare attenzione in termini di diagnostica differenziale e di valutazione del quadro clinico.

La miastenia grave può manifestarsi con debolezza muscolare, ansia e sintomi cognitivi minori; l'insufficienza epatica con irritabilità, depressione, delirium, debolezza, stanchezza e anoressia; altre controindicazioni alle BDZ sono la grave insufficienza respiratoria, la sindrome apnea notturna e il glaucoma ad angolo chiuso che solitamente si manifesta con un dolore in regione orbitaria, spesso associato a nausea, che può essere confuso con un attacco di emicrania o con una cefalea orbitaria e colpisce generalmente gli

anziani ipermetropi e di sesso femminile.

Le BDZ non sono indicate in gravidanza; il loro utilizzo nei primi tre mesi di gravidanza è associato al labbro leporino e alla palatoschisi, negli ultimi mesi all'ipotonìa muscolare del neonato, mentre è noto che nel corso dell'allattamento vengono escrete dal latte materno.

In alcune schede tecniche l'utilizzo delle BDZ in gravidanza è controindicato ma allo stesso tempo viene considerato fattibile in particolari circostanze che, tuttavia, devono essere attentamente valutate e monitorate.

Un altro aspetto da considerare è la comorbidità con la depressione; occorre sottolineare che non solo non sono indicate nella depressione, ma è possibile che nel corso del trattamento con BDZ possa essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le BDZ possono tuttavia essere utilizzate in associazione con gli antidepressivi nelle forme depressive con una forte componente ansiosa.

Non vi è alcuna razionalità nell'utilizzare in associazione due o più

BDZ neanche laddove si vogliono utilizzare BDZ o altre molecole specificamente indicate come ipnoinducenti.

Nella maggior parte dei casi la determinazione progressiva della posologia, iniziando con dosaggi bassi, consente un adeguato controllo della sintomatologia; deve però essere chiaro fin dall'inizio che la terapia deve avere un limite temporale ben definito, nel range di due-tre settimane.

A tal fine è fondamentale l'associazione di un programma psicologico volto a definire le migliori strategie di coping, ovvero a valutare gli aspetti personologici che possono aiutare a meglio gestire la sintomatologia; in alcuni casi è indicata una psicoterapia ben strutturata e di sufficiente durata.

Evidentemente esistono però quadri clinici che richiedono trattamenti protratti nel tempo; se per definizione alcuni disturbi sono cronici e invalidanti - come l'ansia generalizzata di entità grave - non ci si deve meravigliare sull'opportunità di optare per trattamenti protratti o cronici anche laddove

vengono utilizzati farmaci come gli antidepressivi.

Anche a tal proposito si dovrebbe riflettere sull'efficacia/tollerabilità degli antidepressivi stessi, nonché delle BDZ, piuttosto che parlare di dipendenza da farmaci.

► Monitoraggio nel tempo ed effetti collaterali

Appare quindi evidente l'importanza di monitorare il quadro clinico nel tempo, con controlli periodici, valutando l'efficacia, la sicurezza e la necessità del trattamento; la persistenza di una sintomatologia cronica e invalidante - com'è noto e come risulta evidente nella pratica clinica - non consente la sospensione del trattamento ovvero rende necessari trattamenti a lungo termine; si ravvisa così la necessità di operare studi longitudinali per valutare l'appropriatezza dei trattamenti a lungo termine fino a poter definire delle linee guida in tal senso.

Nella *tabella 2* vengono riportati i principali effetti collaterali delle BDZ.

Per ciò che concerne l'utilizzo a dosi non terapeutiche delle BDZ o a scopo suicidario l'overdose letale è rara, particolarmente tossiche e letali risultano invece le associazioni con alcol, metadone e altre sostanze medicamentose o droghe.

In caso di assunzione a dosi non terapeutiche viene utilizzato il flumazenil, antagonista competitivo dei recettori delle BDZ; il suo utilizzo richiede un accurato monitoraggio delle funzioni vitali in ambiente protetto e per il tempo necessario.

Molto controverso è il tema che riguarda le modalità patologiche d'uso delle BDZ, laddove si instaura una vera dipendenza (F13.2, dipendenza da Sedativi, Ipnotici o Ansiolitici); il problema è sottostimato e scarsamente valutato fin dalla prima prescrizione delle BDZ; vi sono indubbiamente delle limitazioni d'uso di tali molecole in soggetti particolarmente vulnerabili all'adozione di comportamenti d'abuso (tossicofilici), ma una maggiore sensibilizzazione del medico in tal senso può prevenire l'insorgenza di quadri d'abuso difficili poi da gestire.

Tabella 2

Reazioni avverse delle benzodiazepine

Le reazioni avverse da BDZ sono principalmente dovute a una accentuazione del loro effetto farmacologico, in particolare si segnala:

- Sedazione eccessiva: sonnolenza, affaticamento (dose dipendente)
- Diminuzione della performance psicomotoria e cognitiva
- Effetti residui (*hangover*)
- Disfunzioni cerebellari (atassia/disartria)
- Amnesia (in acuto: breve durata, anterograda; uso cronico alterazione della memoria di rievocazione)
- Effetti paradossi (irritabilità, ostilità, aggressività, ecc.)

Le BZD vanno particolarmente monitorate in soggetti anziani, in presenza di malattie polmonari (ostruttive croniche, apnee morfeiche), di demenza o insufficienza epatica dove occorre valutare con attenzione l'utilizzo concomitante di farmaci epatotossici. Così come vanno valutate le interazioni farmacodinamiche, ad esempio l'uso concomitante di cimetidina, carbamazepina, alcool, antistaminici, neurolettici.

► Conclusioni

Nel complesso occorre quindi riflettere sull'appropriatezza delle prescrizioni delle BDZ nella pratica clinica, consapevoli che un uso non monitorato, al di fuori di un programma terapeutico ben definito, non può essere condiviso né considerato in linea con le evidenze scientifiche; considerato inoltre l'ambito di utilizzo della BDZ è sempre consigliabile una valutazione psicologica del paziente in modo da attivare e potenziare le sue difese psichiche.