



# Appropriatezza prescrittiva delle benzodiazepine

Gianluca Trifirò, Ordinario di Farmacologia all'Università di Verona, analizza indicazioni appropriate, differenze tra le diverse molecole, rischi dell'uso cronico, interazioni farmacologiche, gestione del paziente anziano e strategie di deprescrizione per prevenire tolleranza, dipendenza e sindromi da astinenza

di **Nicola Miglino**

con la collaborazione di **Salvatore Crisafulli**

Ricercatore con Tenure Track di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e sanità pubblica - Università di Verona

**L**e benzodiazepine sono tra i farmaci più prescritti nella pratica clinica e continuano a rappresentare uno strumento terapeutico efficace per il controllo di sintomi acuti quali ansia, attacchi di panico e insonnia grave. Tuttavia, il loro utilizzo è da tempo al centro dell'attenzione della comunità scientifica per il rischio di tolleranza, dipendenza, declino cognitivo e altri eventi avversi associati ai trattamenti prolungati.

**In medicina generale**, la sfida non riguarda soltanto la scelta della molecola più appropriata, ma soprattutto la corretta definizione delle indicazioni, della durata della terapia e delle modalità di sospensione. **Una prescrizione appropriata** richiede infatti una valutazione attenta delle caratteristiche del paziente, delle possibili interazioni farmacologiche e del rapporto tra benefici attesi e rischi nel medio-lungo periodo.

Per approfondire questi aspetti abbiamo intervistato **Gianluca Trifirò**, Professore Ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona, che offre una lettura aggiornata delle evidenze disponibili e indicazioni pratiche per una gestione sicura e razionale delle benzodiazepine nella medicina territoriale.



**Prof. Trifirò, quali sono oggi le indicazioni realmente appropriate all'uso delle benzodiazepine in medicina generale?**

“ Sono circoscritte principalmente al trattamento a breve termine di sindromi acute e reattive, quali disturbi d'ansia e attacchi di panico, dell'insonnia gra-

ve e degli spasmi muscolari severi. Le benzodiazepine sono **adatte per terapie strettamente sintomatiche e di breve durata**, massimo 4 settimane per l'insonnia e 8-12 settimane per i disturbi d'ansia, mentre deve essere evitato un trattamento cronico che può essere invece riservato, in base alla patologia psichiatrica da trattare, ad altri psicofarmaci quali antipsicotici ed antidepressivi, eventualmente associati a interventi psicoterapeutici strutturati. Il compito più complesso e delicato del medico di Medicina generale è soprattutto la rigorosa gestione del limite temporale e la programmazione della *deprescrizione* delle benzodiazepine fin dal primo giorno di terapia ”.



**Dal punto di vista farmacologico, perché l'uso delle benzodiazepine dovrebbe essere limitato nel tempo?**

“ L'uso prolungato delle benzodiazepine innesca **processi di neuroadattamento**: la continua stimolazione allosterica dei recettori Gaba-A provoca una *down-regulation* recettoriale, ovvero una diminuzione del numero di recettori o dell'affinità recettoriale. Questo meccanismo cellulare si traduce clinicamente nello sviluppo di tolleranza, fenomeno per cui sono richieste dosi sempre crescenti di farmaco per ottenere lo stesso effetto terapeutico, e di dipendenza fisica e psicologica. Oltre le quattro settimane, l'efficacia clinica originaria diminuisce, mentre permane il rischio di effetti avversi cognitivi e psicomotori. Inoltre, la dipendenza può determinare sindromi di astinenza in caso di brusca sospensione del trattamento ”.

## UN RIFERIMENTO NELLA FARMACOLOGIA CLINICA



**Gianluca Trifirò** è Professore Ordinario di Farmacologia e farmacologo clinico presso l'Università e l'Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona, dove coordina il servizio di *medication review e deprescribing*. Specialista in Farmacologia clinica, ha conseguito un Master of Science in clinical epidemiology e un PhD in Farmacoepidemiologia presso l'Erasmus medical center di Rotterdam. È direttore del Master di II livello in Farmacovigilanza, Farmacoepidemiologia, Farmacoeconomia & Real World Evidence dell'Università di Verona. Autore di oltre 350 pubblicazioni scientifiche internazionali, svolge attività di ricerca nell'ambito della farmacovigilanza, della farmacoepidemiologia e della sicurezza dei farmaci.



### Quali differenze tra le varie benzodiazepine hanno un impatto concreto sulla scelta del farmaco?

“ I parametri farmacocinetici e farmacodinamici delle benzodiazepine guidano la scelta prescrittiva. Dal punto di vista farmacodinamico, questi farmaci possono differire in termini di potenza e di persistenza del legame al recettore. Tuttavia, sono le differenze farmacocinetiche a guidare maggiormente la scelta del farmaco e, in primo luogo, l'emivita e il tipo di metabolismo. Questi fattori comportano implicazioni cliniche differenti, che potranno aiutare il prescrittore nella scelta della molecola. **Le molecole a emivita lunga** e che generano metaboliti attivi soggetti ad accumulo garantiscono una copertura ansiolitica costante e minor rischio di *rebound*, ma espongono a sedazione diurna prolungata, fenomeno definito *hangover*. Per tale motivo sono indicate nel trattamento di disturbi d'ansia. **Le molecole a emivita breve-intermedia** sono invece prevalentemente indicate per la gestione dell'insonnia poiché hanno un ridotto effetto *hangover* che limita la qualità di vita del paziente trattato anche al di fuori del periodo del sonno ”.



### Come dovrebbe orientarsi un medico di famiglia nella scelta della molecola in un paziente anziano?

“ Nei pazienti anziani si riduce il metabolismo epatico di fase I e aumenta il volume di distribuzione per i farmaci lipofili a causa dell'incremento della massa gras-

sa, prolungandone l'emivita e causando un'eccessiva depressione del sistema nervoso centrale, con aumentato rischio di declino cognitivo, *delirium*, cadute e fratture. **La scelta d'elezione**, pertanto, ricade sulle benzodiazepine che vengono metabolizzate solo per reazioni di coniugazione - fase II - quali lorazepam, oxazepam e temazepam. A causa delle suddette variazioni farmacocinetiche, è opportuno iniziare la terapia con benzodiazepine negli anziani utilizzando un terzo della dose ottimale e monitorare gli effetti cognitivi e la sedazione. Una raccomandazione importante rimane quello di evitare utilizzi prolungati ”.



### Quali sono i principali rischi associati all'uso cronico e quali meccanismi li spiegano?

“ Tra i principali rischi associati all'uso cronico di benzodiazepine rientrano il declino cognitivo e psicomotorio, stanchezza, sedazione residua, instabilità posturale con rischio di cadute, e amnesia anterograda. Dal punto di vista farmacodinamico, **l'iperattivazione cronica del sistema inibitorio Gabaergico** altera i circuiti di neuroplasticità corticale e ippocampale, interferendo con i normali processi di consolidamento della memoria. A ciò si aggiunge, come detto in precedenza, il rischio di sviluppare dipendenza fisica che aumenta all'aumentare delle dosi e delle durate di somministrazione di tali farmaci con conseguente aumento del rischio di sindrome di astinenza in caso di troppo rapida sospensione della terapia con tali psicofarmaci ”.



### Dopo quanto tempo iniziano a svilupparsi tolleranza e dipendenza e da cosa dipendono?

“ La tolleranza all'effetto ipnotico si sviluppa molto rapidamente, spesso in un arco di tempo che può andare da due a quattro settimane, mentre quella agli effetti ansiolitici può richiedere alcuni mesi. **La dipendenza fisica** può invece instaurarsi in modo significativo già dopo 3-4 settimane di assunzione quotidiana ininterrotta e il rischio è maggiore in caso di dosaggi elevati e terapie prolungate nel tempo. Questi fenomeni sono dose-dipendenti e strettamente legati alla potenza e alla cinetica della molecola: benzodiazepine ad alta potenza e a breve emivita, come l'alprazolam o il lorazepam, tendono a indurre dipendenza più rapidamente e a generare sintomi da *craving* inter-dose per la loro rapida dissociazione dal recettore ”.



### Quali interazioni farmacologiche sono più rilevanti e potenzialmente pericolose nella pratica territoriale?

“ Una delle interazioni clinicamente più rilevanti delle benzodiazepine è l'assunzione concomitante di **farmaci deprimenti del sistema nervoso centrale**, come oppioidi, barbiturici, antipsicotici, ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici di prima generazione. In particolare, l'uso concomitante di oppioidi, soprattutto quelli forti e ad alto dosaggio, produce una grave sinergia deprimente sui centri respiratori bulbari, che può portare fino a coma e morte. Ugualmente pericoloso è il **sinergismo con l'alcol** che non dovrebbe essere assunto durante il corso di terapia con benzodiazepine. Sul piano farmacocinetico, gli inibitori del Cyp3A4 bloccano il metabolismo epatico di fase I delle benzodiazepine ossidate, così da poterne determinare un aumento dei livelli plasmatici con relativo incremento della possibile tossicità ”.



### Qual è il razionale farmacologico alla base della sospensione graduale?

“ La sospensione graduale, o *tapering*, è necessaria per permettere il ripristino dell'omeostasi recettoriale. A causa della *down-regulation* dei recettori Gaba-A indotta dall'uso cronico di benzodiazepine, una brusca interruzione lascia il sistema nervoso ipereccitabile di fronte ai normali livelli di glu-

tammato. Questo squilibrio eccitatorio/inibitorio causa la **sindrome da astinenza**, caratterizzata da insonnia grave, ansia di rimbalzo, tachicardia, fino a crisi convulsive. Una riduzione iperbolica, con intervalli di 2-4 settimane consente una progressiva *up-regulation* dei recettori, minimizzando il rischio di rimbalzi sintomatologici e/o fenomeni di astinenza ”.



### In quali pazienti o condizioni cliniche le benzodiazepine dovrebbero essere evitate o usate con particolare cautela?

“ A causa della loro azione miorilassante, le benzodiazepine sono controindicate in pazienti con *miastenia gravis*, sindrome delle apnee ostruttive del sonno e nell'insufficienza respiratoria grave. Inoltre, vanno evitate anche in pazienti con gravi insufficienze epatiche, in quanto possono aumentare il rischio di encefalopatia, e in pazienti con glaucoma ad angolo stretto, a causa della loro capacità di determinare midriasi e conseguente aumento della pressione intraoculare. **Questi farmaci non devono essere usati durante la gravidanza** perché, soprattutto nel primo trimestre, aumentano il rischio di malformazioni congenite, mentre neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale ”.



### Quali sono, dal punto di vista farmacologico, gli errori più frequenti nella prescrizione delle benzodiazepine che un medico di famiglia dovrebbe evitare?

“ Dal punto di vista farmacologico, l'errore principale è il **rinnovo automatico della prescrizione** senza una rivalutazione periodica del rapporto rischio-beneficio del farmaco. Altre criticità frequenti includono: la scelta di molecole a emivita breve per l'ansia generalizzata, che innesca rapida tolleranza e ansia *rebound* inter-dose; il mancato aggiustamento posologico nell'anziano, a causa della ridotta *clearance* epatica e renale, che lo espone a sedazione eccessiva, declino cognitivo e cadute. Infine, costituisce un errore l'uso cronico senza pianificare fin dall'inizio una strategia di *deprescribing* iperbolico per prevenire la sindrome da astinenza ”.