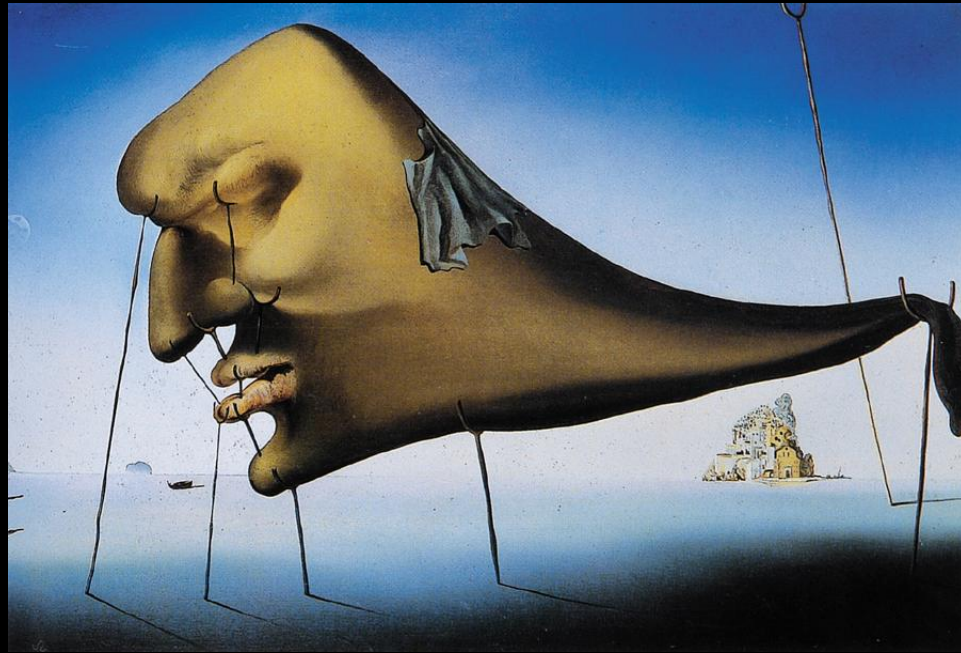


Ansiolitici ipnotici e sedativi



Salvador Dalí, *Il sonno*, 1937

Inquadramento

- **Ansiolitico**: farmaco usato per attenuare e curare stati di ansia e di angoscia.
- **Sedativo**: farmaco che induce diminuzione dell'attività e modera l'eccitazione.
- **Ipnotico**: farmaco che produce sonnolenza e facilita l'instaurarsi e il mantenimento di un sonno che ha caratteristiche EEG simili al sonno naturale e da cui il soggetto è facilmente risvegliabile.
- La sedazione è un effetto collaterale di molti farmaci (es. anti-istaminici, anti-psicotici).
- Alcuni sedativo-ipnotici (barbiturici e altri anestetici generali, etanolo) deprimono il SNC in modo dose-dipendente:
 - calma, sonnolenza (sedazione) → sonno (ipnosi) → coma → anestesia chirurgica → depressione respiratoria (fino a blocco respiratorio).
- Altri sedativo-ipnotici (benzodiazepine e altri agonisti del recettore per le benzodiazepine), pur deprimendo il SNC, non producono anestesia chirurgica né arresto respiratorio.

Classificazione

Benzodiazepine

Altri agonisti del recettore benzodiazepinico (“Z compounds”)

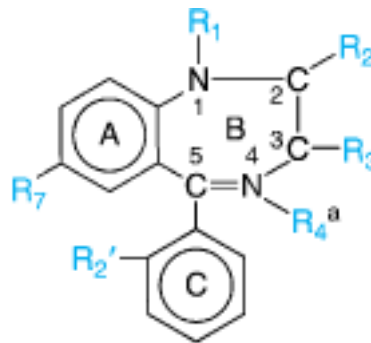
Congeneri della melatonina

Barbiturici

Altri (es. anti- H_1 : difenidramina)

Benzodiazepine (BDZ)

Chimica

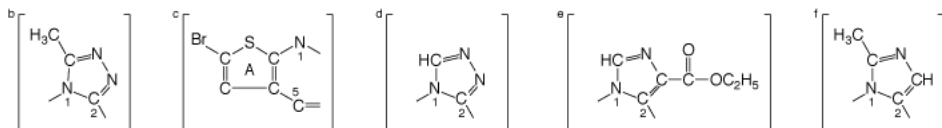


Struttura-base:
Un anello benzenico (A)
condensato con un anello
diazepinico a 7 atomi (B).

BENZODIAZEPINE	R1	R2	R3	R7	R2'
Alprazolam	[Fused triazolone ring] ^(b)		—H	—Cl	—H
Brotizolam	[Fused triazolone ring] ^(b)		—H	[Thieno ring] ^(a) ^(c)	—Cl
Chlordiazepoxide ^(a)	(—)	—NHCH3	—H	—Cl	—H
Clobazam ^(a,x)	—CH3	$\text{C}=\text{O}$	—H	—Cl	—H
Clonazepam	—H	$\text{C}=\text{O}$	—H	—NO ₂	—Cl
Clorazepate	—H	$\text{C}=\text{O}$	—COO—	—Cl	—H
Demoxepam ^(a,x,y)	—H	$\text{C}=\text{O}$	—H	—Cl	—H
Diazepam	—CH3	$\text{C}=\text{O}$	—H	—Cl	—H
Estazolam	[Fused triazolone ring] ^(d)		—H	—Cl	—H
Flumazenil ^(a)	[Fused imidazole ring] ^(e)		—H	—F	[Oxazolone] ^(g)
Flurazepam	—CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	$\text{C}=\text{O}$	—H	—Cl	—F
Lorazepam	—H	$\text{C}=\text{O}$	—OH	—Cl	—Cl
Midazolam	[Fused imidazole ring] ^(f)		—H	—Cl	—F
Nitrazepam ^(x)	—H	$\text{C}=\text{O}$	—H	—NO ₂	—H
Nordazepam ^(x,z)	—H	$\text{C}=\text{O}$	—H	—Cl	—H
Oxazepam	—H	$\text{C}=\text{O}$	—OH	—Cl	—H
Quazepam	—CH ₂ CF ₃	$\text{C}=\text{O}$	—H	—Cl	—F
Temazepam	—CH ₃	$\text{C}=\text{O}$	—OH	—Cl	—H
Triazolam	[Fused triazolone ring] ^(b)		—H	—Cl	—Cl

(x) Not available for clinical use in the U.S. (y) Major metabolite of chlordiazepoxide. (z) Major metabolite of diazepam and others; also referred to as nordiazepam and desmethyldiazepam.

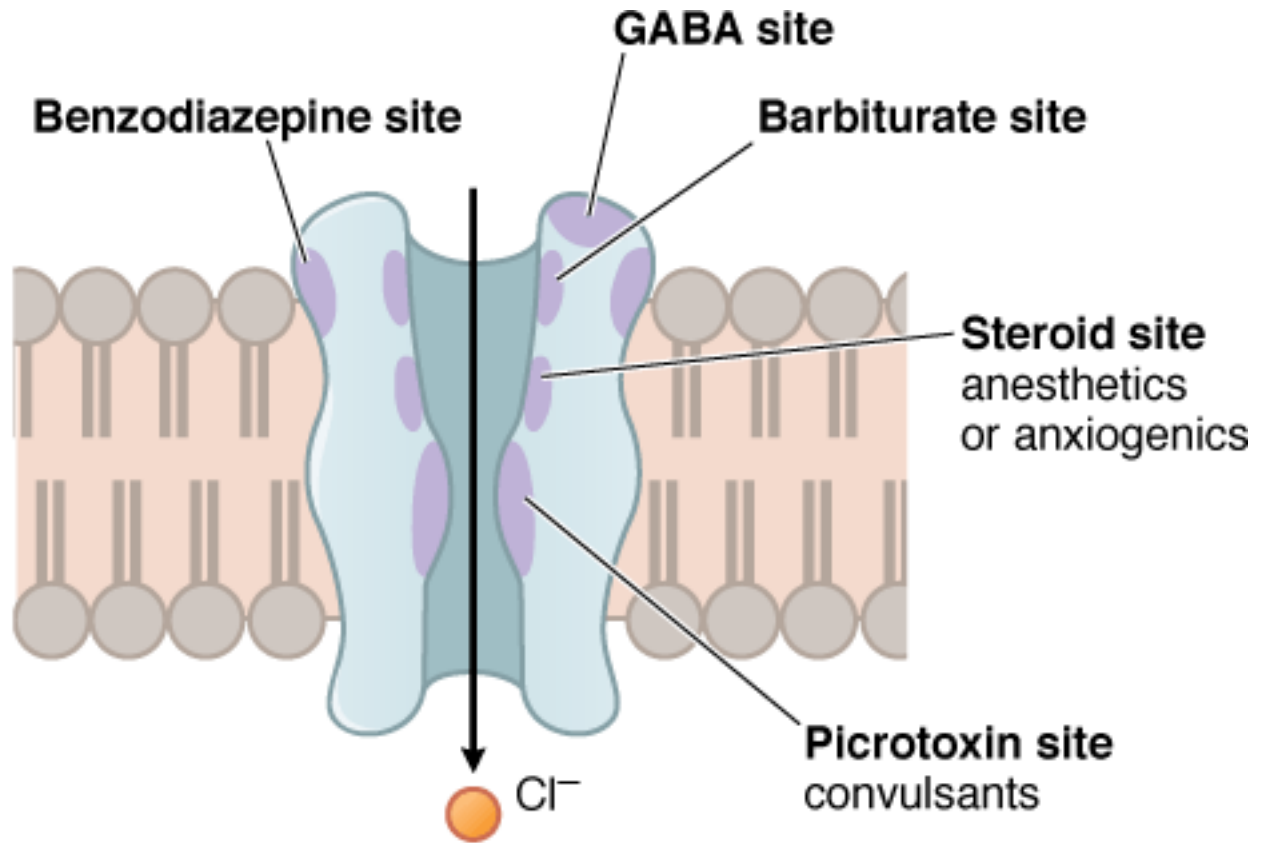
(a) No substituent at position 4, except for chlordiazepoxide and demoxepam, which are N-oxides; R₄ is —CH₃ in flumazenil, in which there is no double bond between positions 4 and 5; R₄ is O in clobazam, in which position 4 is C and position 5 is N.



(g) No ring C.

Meccanismo d'azione

Sito d'azione: il recettore GABA_A .



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Meccanismo d'azione

- Modulazione allosterica del recettore GABA_A: legano un sito distinto da quello che lega il GABA.
- Nessuna attivazione diretta del recettore: nessun effetto in assenza di GABA (in vitro).
- Affinità nanomolare.
- Potenzimento delle correnti ioniche (cloro) indotte dal GABA: spostamento a sinistra della curva concentrazione-riposta del GABA, senza aumento della corrente massima.
- Questo effetto dipende da una maggiore frequenza di apertura del canale in presenza di GABA (i barbiturici prolungano il tempo di apertura del canale).

Meccanismo d'azione

- Recettore GABA_A:
 - 16 subunità diverse (7 famiglie: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ε , π , θ);
 - splicing alternativo per alcune subunità (es. α_6 , γ_2);
 - grande eterogeneità nella composizione molecolare → differenze nella farmacologia (in particolare per le benzodiazepine).
- Le benzodiazepine si legherebbero all'interfaccia tra le subunità α e γ .
 - recettori ricostruiti in vitro senza subunità γ rispondono ai barbiturici ma non alle BDZ;
 - mutazioni della subunità α_1 in topi transgenici inducono perdita della sedazione e dell'amnesia da BDZ ma non da etanolo;
 - mutazioni della subunità α_2 inducono perdita dell'effetto ansiolitico da BDZ.
- Possibilità di sviluppo di nuovi farmaci con profili d'azione più ristretti?

Effetti

- Sedazione.
- Ipnosi:
 - non anestesia;
 - riduzione del tempo di latenza del sonno; aumento del tempo totale di sonno; riduzione dei movimenti spontanei durante il sonno;
 - riduzione complessiva del sonno a onde lente e del sonno REM, anche se con aumento dei cicli REM (gli Z compounds hanno effetti meno intensi su questo parametro);
 - sensazione soggettiva di sonno profondo e ristoratore;
 - più importanti le proprietà farmaco-cinetiche che quelle farmacodinamiche.

Effetti

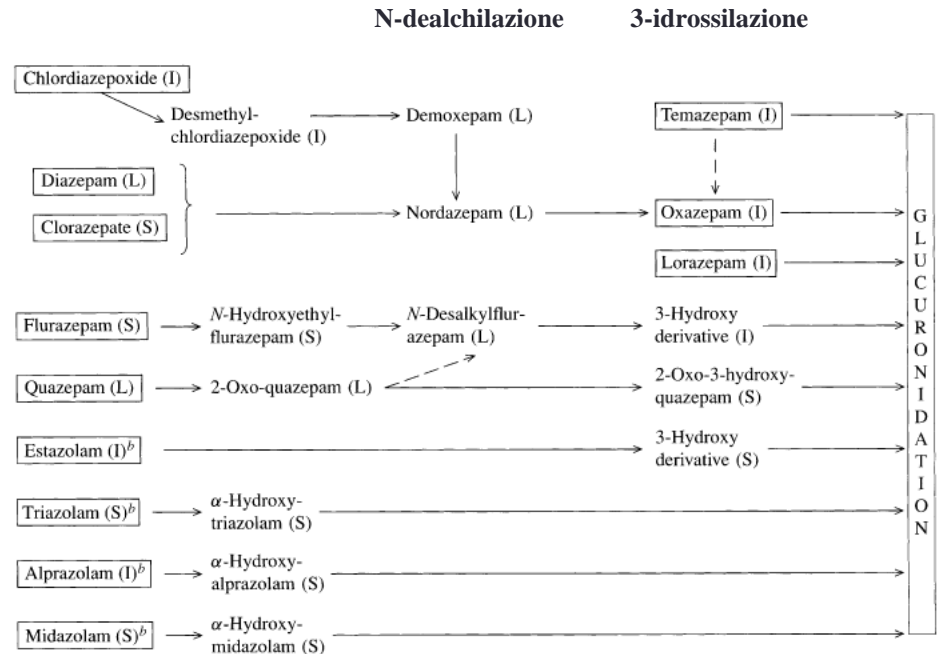
- Riduzione dell'ansia:
 - a dosaggi che non compromettono significativamente le funzioni motorie.
- Rilassamento muscolare:
 - a dosaggi che non producono rilevante sedazione con il clonazepam.
- Attività anticonvulsivante:
 - effetto “preferenziale” di clonazepam, nitrazepam, nordazepam.
- Gastrointestinale: miglioramento della sintomatologia GI di origine ansiosa?
 - l'effetto (se esiste) è probabilmente indiretto.

Farmaco-cinetica

- Assorbimento:
 - completamente assorbite dopo somministrazione orale;
 - assorbimento per via intramuscolare molto variabile, a volte incompleto per la scarsa idrosolubilità (es. diazepam).
- Distribuzione:
 - elevato legame alle proteine plasmatiche (70-99%), ma non interazioni significative con altri farmaci a questo livello;
 - volume di distribuzione ampio (lipofilità), variabile da composto a composto;
 - redistribuzione.

Farmaco-cinetica

- **Metabolismo:**
 - molti metaboliti attivi prolungano l'effetto;
 - quelli che non hanno metaboliti attivi (midazolam, triazolam, oxazepam, lorazepam) tendono ad avere effetti più brevi.



- **Eliminazione:**
 - prevalentemente renale.

Farmaco-cinetica

- Le proprietà farmaco-cinetiche (in particolare l'emivita) influenzano l'impiego clinico.
- Emivita dell'effetto: 4 categorie
 - ad azione **ultra-breve** o **breve** (emivita < 6h): es. triazolam;
 - a durata d'azione **intermedia** (emivita 6-24h): es. estazolam;
 - a **lunga** durata d'azione (emivita > 24h): es. diazepam.
- L'emivita dell'effetto include quella dei metaboliti attivi.

Usi terapeutici

- Tutti i disturbi d'ansia.
- Insonnia.
- Convulsioni (epilessia).
- Premedicazione anestetica.
- Delirium tremens.

- Intercambiabilità delle diverse BDZ.
- L'uso terapeutico dipende principalmente dall'emivita (es. lunga per l'uso come ansiolitici o anti-convulsivanti, breve per l'uso come ipnotici).

Vie di somministrazione e Usi terapeutici

COMPOUND (TRADE NAME)	ADMINISTRATION (a)	EXAMPLES OF THERAPEUTIC USES (b)	COMMENTS	t _{1/2} , hours (c)	SEDATIVE-HYPNOTIC DOSAGE, mg (d)
Alprazolam (XANAX)	Oral	Anxiety disorders, agoraphobia	Withdrawal symptoms may be especially severe	12±2	—
Chlordiazepoxide (LIBRIUM, others)	Oral, IM, IV	Anxiety disorders, management of alcohol withdrawal, anesthetic premedication	Long-acting and self-tapering because of active metabolites	10±3.4	50-100, qd–qid (e)
Clonazepam (KLONOPIN)	Oral	Seizure disorders, adjunctive treatment in acute mania and certain movement disorders	Tolerance develops to anticonvulsant effects	23±5	—
Clorazepate (TRANXENE, others)	Oral	Anxiety disorders, seizure disorders	Prodrug; activity due to formation of nordazepam during absorption	2.0±0.9	3.75-20, bid–qid (e)
Diazepam (VALIUM, others)	Oral, IM, IV, Rectal	Anxiety disorders, status epilepticus, skeletal muscle relaxation, anesthetic premedication	Prototypical benzodiazepine	43±13	5-10, tid–qid (e)
Estazolam (PROSOM)	Oral	Insomnia	Contains triazolo ring; adverse effects may be similar to those of triazolam	10–24	1-2
Flurazepam (DALMANE)	Oral	Insomnia	Active metabolites accumulate with chronic use	74±24	15-30
Lorazepam (ATIVAN)	Oral, IM, IV	Anxiety disorders, preanesthetic medication	Metabolized solely by conjugation	14±5	2-4
Midazolam (VERSED)	IV, IM	Preanesthetic and intraoperative medication	Rapidly inactivated	1.9±0.6	— (f)
Oxazepam (SERAX)	Oral	Anxiety disorders	Metabolized solely by conjugation	8.0±2.4	15-30, tid–qid (e)
Quazepam (DORAL)	Oral	Insomnia	Active metabolites accumulate with chronic use	39	7.5-15
Temazepam (RESTORIL)	Oral	Insomnia	Metabolized mainly by conjugation	11±6	7.5-30
Triazolam (HALCION)	Oral	Insomnia	Rapidly inactivated; may cause disturbing daytime side effects	2.9±1.0	0.125-0.25

(a) IM, intramuscular injection; IV, intravenous administration; qd, once a day; bid, twice a day; tid, three times a day; qid, four times a day. (b) The therapeutic uses are identified as examples to emphasize that most benzodiazepines can be used interchangeably. In general, the therapeutic uses of a given benzodiazepine are related to its t_{1/2} and may not match the marketed indications. The issue is addressed more extensively in the text. (c) Half-life of active metabolite may differ. See Appendix II for additional information. (d) For additional dosage information, see Chapter 13 (anesthesia), Chapter 17 (anxiety), and Chapter 19 (seizure disorders). (e) Approved as a sedative-hypnotic only for management of alcohol withdrawal; doses in a nontolerant individual would be smaller. (f) Recommended doses vary considerably depending on specific use, condition of patient, and concomitant administration of other drugs.

Reazioni avverse

- Molto ben tollerate (IT elevato).
- Compromissione psico-motoria:
 - dose-dipendente, inizia a dosi sub-ipnotiche;
 - stanchezza, incoordinazione motoria, aumento del tempo di reazione; confusione;
 - esito: compromissione della capacità di guidare o azionare macchinari complessi;
 - da notare che:
 - tutti questi effetti sono potenziati da altri sedativi (es. etanolo);
 - la maggior parte dei soggetti li sottostima;
 - l'incidenza aumenta con l'età;
 - amnesia retrograda (furti, flunitrazepam come *date rape drug*).

Reazioni avverse

- Effetti paradossi:
 - incubi, irritabilità, agitazione, disinibizione e alterato controllo.
- Tolleranza farmaco-metabolica. Esiste anche una componente farmacodinamica?
 - Certa la tolleranza agli effetti ipnotici e anticonvulsivanti, dubbi sullo sviluppo di tolleranza agli effetti ansiolitici.
- Possibile (raro) sviluppo di dipendenza.
 - Sintomi dell'astinenza: ansia, insonnia, disforia, tremore.

Reazioni avverse

- Respirazione: nessun effetto in soggetti sani.
 - Possibile depressione respiratoria in associazione con altri neurodepressivi (es. alcol) o a dosi elevate (pre-anestesia o endoscopia → attenzione ai pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO).
 - Possibile peggioramento delle apnee notturne per diminuzione del tono muscolare nelle vie aeree → attenzione ai pazienti con BPCO e *obstructive sleep apnea*.
- Apparato cardio-circolatorio: nessun effetto in soggetti sani.
 - A dosi elevate (pre-anestesia) possibile diminuzione della PA e aumento della FC.

Z compounds

Z compounds

- Zaleplon, zolpidem, eszopiclone.
- **Chimica:**
 - strutture non correlate fra loro né con la struttura-base delle BDZ.
- **Meccanismo d'azione:**
 - identico a quello delle BDZ (agonisti del sito BDZ del recettore GABA_A);
 - meno selettivi delle BDZ per i recettori GABA_A contenenti la subunità α_1 → minori effetti anticonvulsivanti e miorilassanti.

Z compounds

- **Farmaco-cinetica:**

- efficaci per os; assorbimento rapido (meno di 1h);
- biodisponibilità limitata (zolpidem 70% ma ridotta dal cibo; zoleplon 30%; eszopiclone 80%);
- metabolizzazione per ossidazione e coniugazione; non metaboliti attivi;
- emivita breve (zolpidem 2h; zoleplon 1h; eszopiclone 6h).

- **Indicazioni:**

- **insonnia:** efficaci nel favorire l'inizio del sonno, non ne modificano la durata; l'effetto sembra mantenersi a lungo termine (eszopiclone, zolpidem, ma l'indicazione per lo zolpidem è di uso a breve termine).

- **Reazioni avverse:**

- minore potenziale di dipendenza e abuso rispetto alle BDZ (?);
- possibile sedazione mattutina da zolpidem e eszopiclone;
- disgeusia: sapore amaro in bocca con l'eszopiclone.

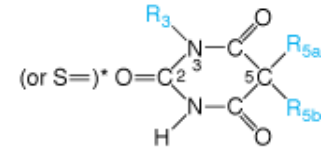
Congeneri della melatonina

Ramelteon

- **Chimica:** analogo della melatonina.
- **Meccanismo d'azione:**
 - agonista dei recettori MT1 ed MT2 per la melatonina;
 - la melatonina è implicata nel sonno: i suoi livelli nel nucleo soprachiasmatico aumentano in fase di addormentamento e scendono prima del risveglio.
- **Farmaco-cinetica:**
 - ben assorbito per os, picco in 1h; scarsissima biodisponibilità (<2%);
 - metabolismo epatico (P450), emivita 2h.
- **Indicazioni:**
 - insonnia (anche cronica: no tolleranza a 6 mesi): effetto superiore al placebo.
- **Reazioni avverse:** nessuna significativa.

Barbiturici

Barbiturici



Formula generale

- **Chimica:** derivati dell'acido barbiturico.
- **Meccanismo d'azione:**
 - facilitazione del legame del GABA al recettore GABA_A (come le BDZ);
 - aumento del tempo di apertura del canale (le BDZ aumentano la frequenza di apertura); necessarie le subunità α e β (non le γ);
 - blocco dei recettori AMPA;
 - a dosi elevate, aumento della conduttanza al cloro anche in assenza di GABA;
 - a dosi elevate, inibizione di Na⁺ e K⁺ canali.
- **Effetti:**
 - depressione del SNC, dalla sedazione all'ipnosi all'anestesia generale;
 - aumento di durata del sonno e alterazione della composizione (↓ REM);
 - effetto anticonvulsivante;
 - effetto ansiolitico (inferiore alle BDZ);
 - tolleranza farmaco-metabolica (a comparsa relativamente rapida) e farmacodinamica (prolungata, crociata con altri neuro-depressivi, si associa a riduzione del già basso IT); abuso e dipendenza.

Barbiturici

- **Farmacocinetica:**

- bene assorbiti per os; somministrati ev per induzione dell'anestesia (tiopentale) e per lo stato di male (fenobarbitale);
- distribuzione ampia e redistribuzione al tessuto adiposo;
- metabolismo epatico (principalmente ossidazione e coniugazione);
- eliminazione renale, in parte immodificati; emivita più lunga negli anziani.

- **Indicazioni:**

- induzione e mantenimento dell'anestesia generale;
- convulsioni (stato di male);
- (insonnia, sedazione pre-chirurgica).

Barbiturici

- **Reazioni avverse:**

- depressione postuma del SNC: compromissione dei riflessi e della capacità di giudizio, instabilità dell'umore;
- eccitazione paradossa;
- potenziamento reciproco con altri neuro-deprimenti;
- blocco gangliare (a dosi relativamente elevate) → ipotensione;
- depressione respiratoria (margine accettabile con l'effetto anestetico);
- induzione del sistema P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4) → interazioni con farmaci (es. anticoncezionali);
- induzione dell'ALA sintetasi → aumento della sintesi di porfirine e crisi acute in pazienti con porfiria intermittente;
- **intossicazione acuta:**
 - a dosi 10 volte superiori a quella ipnotica (basso IT!);
 - sintomatologia: coma, ipotensione, collasso circolatorio, depressione respiratoria, morte;
 - trattamento: diuresi forzata alcalina (se funzione renale e cardiaca sono conservate).

Trattamento dell'insonnia

- Disturbo molto comune.
- Necessità di diagnosi accurata.
- Ipnotico “perfetto” (l'attività fisica?):
 - induzione di sonno fisiologico;
 - nessun effetto residuo nel giorno successivo (sedazione o ansia da rimbalzo);
 - nessuna interazione con altri farmaci;
 - no tolleranza e dipendenza.

Trattamento dell'insonnia

- Principali controversie:
 - (1) Trattamento farmacologico o non farmacologico?
 - (2) Ipnotici a breve o lunga durata d'azione?
- (1) Trattamento farmacologico o non farmacologico?
 - Rapporto rischio/beneficio: effetti collaterali degli ipnotici contro rischi dell'insonnia non trattata.
- (2) Attenzione a non compromettere la fase diurna:
 - BDZ ad azione breve e Z-compounds per chi fatica ad addormentarsi e conduce vita attiva; BDZ a lunga emivita per chi soffre d'ansia diurna.

Trattamento dell'insonnia

- Categorie di insonnia:
 - **transitoria** (<3 gg, da breve stress ambientale o situazionale): igiene del sonno (es. attività fisica, rispetto dei bioritmi, eliminazione dell'alcol, ...); se farmaci, BDZ a basse dosi per 2-3 notti;
 - **a breve termine** (3 gg – 3 sett, da stress personale: malattia, lutto, ...): igiene del sonno; BDZ per 7-10 notti;
 - **a lungo termine** (>3 sett., senza apparente causa): studio in centri specializzati; igiene del sonno, terapie comportamentali (tecniche di rilassamento, restrizione del sonno, controllo degli stimoli), limitato uso di farmaci (tolleranza, rimbalzo dopo sospensione, alterazione della struttura del sonno, effetti indesiderati in fase diurna).

Trattamento dell'insonnia

- Particolari tipi di insonnia:
 - associata a malattie psichiatriche: di solito risponde al trattamento della patologia;
 - associata ad altre patologie (insufficienza cardiaca, BPCO): di solito risponde al trattamento della patologia;
 - condizionata (associazione del letto ad attività di veglia, es. TV, computer, videogiochi): rimozione dalla camera da letto degli elementi condizionanti.
- Problematiche relative all'insonnia nell'anziano:
 - sonno polifasico; maggiore sensibilità alle BDZ → possibile compromissione cognitiva diurna.
- Rischi di abuso e di dipendenza:
 - passare a BDZ a lunga emivita e poi scalare.