

# FARMACI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2018 • Volume 17 • N. 3 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

## Benzodiazepine ipnotiche: dal recettore alla pratica clinica

---

## Hypnotic benzodiazepines: from the receptor to clinical practice

**G. Biggio, L. Ferini-Strambi\***

*Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia Università di Cagliari.  
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente  
Istituto di Neuroscienze, CNR Cagliari - Cittadella Universitaria di Monserrato*

*\*Professore Ordinario di Neurologia.*

*Direttore Dipartimento di Neurologia Ospedale San Raffaele - Turro  
Direttore del Centro Disturbi del Sonno Università Vita-Salute San Raffaele - Milano*

# Benzodiazepine ipnotiche: dal recettore alla pratica clinica

## Hypnotic benzodiazepines: from the receptor to clinical practice

G. Biggio, L. Ferini-Strambi\*

*Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia Università di Cagliari. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente Istituto di Neuroscienze, CNR Cagliari - Cittadella Universitaria di Monserrato*

*\*Professore Ordinario di Neurologia. Direttore Dipartimento di Neurologia Ospedale San Raffaele - Turro  
Direttore del Centro Disturbi del Sonno Università Vita-Salute San Raffaele - Milano*

### Abstract

*The introduction of benzodiazepines in medical practice has been a real revolution in the treatment of diseases such as acute anxiety attacks, sleep disorders and some forms of epilepsy. Up to now, about 500 benzodiazepines have been synthesized, about thirty of which are the most used psychotropic drugs in medical practice and among the most prescribed drugs by doctors all over the world, thanks to their high efficacy, selectivity of action and great maneuverability. These drugs induce their effects by interacting with specific receptors present in the human brain and selectively enhancing the action of gamma-aminobutyric acid (GABA), the most important neurotransmitter inhibitor contained in the mammalian brain. This article presents the history, the pharmacology, the mechanism of action and the effects of benzodiazepines, especially in the management of insomnia, and the latest molecules of the class, in particular the triazolam, which is characterized by an interesting profile of effectiveness and safety in sleep disorders.*

### La storia

La storia dei farmaci ansiolitici è legata a Leo Sternbach (1), un chimico ebreo di origine austro-ungarica che, assunta la nazionalità polacca subito dopo la prima guerra mondiale, inizia la sua carriera all'Università di Cracovia e successivamente (dal 1940) lavora come ricercatore nell'industria farmaceutica Roche, prima a Basilea, quindi negli Stati Uniti nel laboratorio di ricerca di Nutley, cittadina del New Jersey non lontana da New York. All'inizio degli anni '50 con la scoperta dei "tranquillanti maggiori" (clorpromazina e reserpina) molecole a potente azione sedativa e con l'ormai intenso uso dei barbiturici, cresce enormemente l'interesse e l'esigenza di trovare nuovi farmaci attivi a livello del sistema nervoso centrale, così la Roche invita Sternbach

### Riassunto

*L'introduzione delle benzodiazepine nella pratica medica ha costituito una vera e propria rivoluzione nella terapia di patologie quali attacchi di ansia acuta, disturbi del sonno e alcune forme di epilessia. Fino ad oggi sono state sintetizzate circa 500 benzodiazepine, una trentina delle quali sono gli psicofarmaci più utilizzati nella pratica medica e tra i farmaci più prescritti dai medici di tutto il mondo, grazie alle loro elevata efficacia, selettività d'azione e grande maneggevolezza. Questi farmaci inducono i loro effetti interagendo con dei recettori specifici presenti nel cervello dell'uomo e potenziando selettivamente l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il più importante neurotrasmettitore inibitore contenuto nel cervello dei mammiferi. In questo articolo vengono presentati la storia, la farmacologia, il meccanismo di azione e gli effetti delle benzodiazepine, soprattutto nella gestione dell'insonnia, e le ultime molecole della classe, in particolare il triazolam, che si caratterizza per un interessante profilo di efficacia e sicurezza proprio nei disturbi del sonno.*

ch a sintetizzare molecole a potenziale attività sedativa, ipnotica e ansiolitica.

Per sintetizzare queste nuove molecole Sternbach ha davanti a sé due possibilità: la prima consiste nel classico metodo della modificazione della struttura molecolare di composti già esistenti per ottenere la sintesi di analoghi strutturali con una più elevata attività biologica, approccio non molto promettente né originale dal momento che altre industrie farmaceutiche (Wallace, Ciba, SFK, etc.), nella ricerca di nuovi tranquillanti, avevano già intrapreso questo tipo di ricerca; la seconda possibilità è quella di cercare un tipo completamente nuovo di molecola partendo da composti la cui attività biologica è sconosciuta. Nella ricerca di queste molecole Sternbach ricorda di aver portato con sé da Cracovia alcune "benzoeptoxidiazepine", sintetizzate prima della guerra come potenziali coloran-

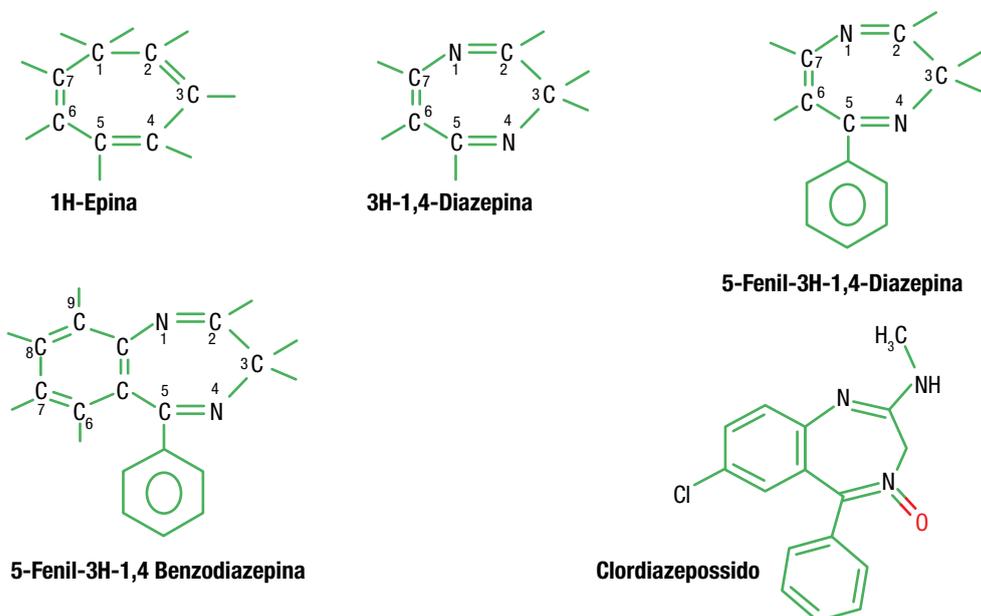
ti. Pertanto nel 1954, partendo dalle strutture di queste sostanze, Sternbach sintetizza una serie di composti, le quinazoline, che però nei primi test si dimostrano prive degli effetti farmacologici sperati. La mancanza di risultati e il nuovo grande interesse manifestato dalla Roche per gli antibiotici fa sì che, a metà del 1955, a Sternbach venga richiesto di interrompere la ricerca sulle quinazoline e di iniziare un nuovo progetto per isolamento, purificazione e degradazione di nuovi antibiotici, lavoro che lo impegna fino alla fine del 1957. È in questo periodo che, durante una ripulita del laboratorio, un suo collaboratore ritrova, tra beute, flaconi, provette e cilindri contenenti polveri e liquidi di ogni tipo, due sostanze: una base, battezzata "Ro 5-0690", e il suo idrocloruro. Si tratta di un derivato delle quinazoline che era stato preparato nel 1955 modificando la struttura delle molecole originali con metilammina, ma non era stato sottoposto ai test farmacologici perché, subito dopo la loro sintesi, Sternbach aveva dovuto abbandonare il progetto per dedicarsi agli antibiotici. Poiché il prodotto risultava puro e la sua composizione chimica ben definita, Sternbach decise di non scartarlo e di fare un ultimo tentativo inviando il composto al laboratorio di farmacologia per la sperimentazione sull'animale.

Alcuni giorni dopo Sternbach ricevette una telefonata di Lowell Randall, direttore del Dipartimento di Farmacologia della Roche che, entusiasta, gli comunicava i risultati di straordinario interesse relativi allo studio della sua molecola. Questa era risultata

estremamente attiva in tutti i test utilizzati per lo screening di tranquillanti e sedativi. Gli esperimenti su topi, ratti e gatti avevano rivelato un ottimo effetto sedativo e miorellassante, una potente azione ansiolitica e anticonvulsivante e a dosi maggiori un prolungato effetto ipnotico. Inoltre, ciò che era considerato sensazionale, e che quindi colpì l'attenzione di Randall, era il fatto che la molecola, pur avendo efficacia ipnotica, era praticamente priva di effetti tossici. Infatti, nessuno degli animali trattati era deceduto anche a distanza di diversi giorni dal trattamento.

La molecola somministrata a scimmie molto aggressive del genere Rhesus diede ancora un risultato estremamente interessante diminuendo il comportamento aggressivo e rendendo questi animali mansueti a dosi che non riducevano l'attività locomotoria. Questi test preliminari dimostrarono, quindi, che il composto Ro 5-0690 era una molecola decisamente superiore, per efficacia e selettività, al meprobamato e ai barbiturici, a quel tempo farmaci d'elezione nella terapia ansiolitica, ipnotica e antiepilettica. Inoltre, a differenza della clorpromazina e della reserpina questa molecola non mostrava apparenti effetti sul sistema nervoso autonomo. La molecola di Sternbach risulta quindi essere in assoluto il primo farmaco a selettiva attività ansiolitica-ipnotica completamente privo di tossicità acuta. Questi strabilianti risultati entusiasmarono sia la Roche che Sternbach e i suoi collaboratori, i quali, con un più approfondito studio, stabilirono che la struttura

Figura 1. Processo di sintesi del clordiazepossido: dall'epina alla benzodiazepina.



chimica ottenuta dal trattamento con metilammina non era un analogo strutturale delle quinazoline, come pensavano inizialmente, ma un nuovo composto, una 1,4-benzodiazepina, cioè una molecola costituita da un anello aromatico (benzenico) condensato con un anello diazepinico (costituito da sette atomi: cinque di carbonio e due di azoto) che conteneva un sostituente arilico in posizione 5 (Fig. 1). Questa molecola venne chiamata clordiazepossido e rappresentò il principio attivo di un farmaco, "Librium" che in pochi anni divenne il farmaco d'elezione nella terapia dei disturbi d'ansia e delle turbe del sonno, e fece la fortuna della Roche. Infatti, dopo essere stato provato con successo su 16.000 pazienti, nel 1960 il Librium entrò nel mercato americano e quindi nel mercato mondiale diventando uno tra i farmaci più prescritti in assoluto. Con la scoperta del clordiazepossido iniziò la ricerca frenetica dei suoi derivati e analoghi sempre più efficaci e più specifici. Ciò portò nei due anni successivi a sintetizzare una nuova e più potente benzodiazepina "il diazepam", che costituì il principio attivo di un farmaco, "Valium" il cui nome dal 1963 ad oggi è conosciuto almeno quanto quello dell'Aspirina. Sebbene le benzodiazepine abbiano ottenuto un immediato e straordinario successo nella pratica clinica, si sono dovuti aspettare circa 15 anni per capire il meccanismo d'azione coinvolto nei loro effetti farmacologici e terapeutici. Risale infatti agli anni 1975-77 la scoperta che le benzodiazepine agiscono selettivamente a livello delle sinapsi GABAergiche facilitando l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). Queste evidenze sono state ottenute indipendentemente da Erminio Costa e coll. (2) al National Institute of Mental Health di Washington D.C. e da Willy Haefely e coll. (3) nei laboratori Hoffmann La Roche di Basilea. Questi due gruppi di ricerca, utilizzando differenti approcci sperimentali (Costa, metodiche biochimiche e comportamentali; Haefely, tecniche elettrofisiologiche), hanno dimostrato che le benzodiazepine potenziano la funzione delle sinapsi GABAergiche attraverso una facilitazione dell'azione inibitoria del GABA. L'evidenza che il GABA era il solo neurotrasmettitore con cui le benzodiazepine andavano a interagire in modo selettivo, si è ottenuta nel 1977, con la dimostrazione che la deplezione (-85%) delle concentrazioni cerebrali di questo trasmettitore indotte da un'elevata dose di isoniazide, un farmaco convulsivante capace di bloccare la glutammicoacilodecarbossilasi, aboliva totalmente l'effetto anticonvulsivante delle benzodiazepine (4). Questo esperimento dimostrò in maniera inequivocabile che la presenza di GABA a livello delle sinapsi era il fattore essenziale perché le benzodiazepine potessero indurre i loro effetti farmacologici. La scoperta del meccanismo GABAergico è stata seguita a breve

distanza di tempo da un'altra importante evidenza: "nel cervello dei mammiferi, uomo compreso, sono presenti siti di legame specifici per le benzodiazepine i quali sono diversi da quelli del GABA". Questa scoperta ottenuta indipendentemente da C. Braestrup in Danimarca e da H. Mohler alla Hoffman La Roche di Basilea (5) ha portato ad un iniziale scetticismo verso il meccanismo GABAergico descritto da Costa e Haefely. Infatti, l'evidenza che i siti di legame delle benzodiazepine erano diversi da quelli del GABA sembrò inizialmente un dato contraddittorio rispetto all'ipotesi che le benzodiazepine potenziavano l'effetto del GABA. Questo dilemma fu risolto nel 1978 quando John Tallman et al. (5) dimostrarono che i siti di legame del GABA e delle benzodiazepine, sebbene differenti, erano tra loro funzionalmente associati. Da allora la storia di questi farmaci straordinari non si è più fermata ed è stata costellata da altre straordinarie e affascinanti scoperte associate all'uso terapeutico e soprattutto alla comprensione dei meccanismi biologici che modulano i processi emozionali.

La scoperta del flumazenil (1981) (5,6), selettivo antagonista competitivo delle betacarboline ansiogene (1980) (5,6), nonché la sintesi di nuove molecole non benzodiazepiniche quali i ciclopirroloni, le imidazopiridine e le pirazolopirimidine, molecole capaci di attivare in modo più selettivo il recettore delle benzodiazepine e le sinapsi GABAergiche, hanno messo a disposizione della pratica clinica nuovi ed efficaci farmaci capaci di modulare le alterazioni della sfera emozionale e i meccanismi molecolari associati al ciclo sonno-veglia in modo più selettivo e con minimi effetti collaterali. Fino ad oggi sono state sintetizzate circa 500 benzodiazepine, una trentina delle quali sono farmaci prescritti dai medici di tutto il mondo che, insieme alle più recenti molecole non benzodiazepiniche sopra citate, rappresentano la terapia d'elezione negli attacchi d'ansia acuta, nei disturbi del sonno e in alcune forme di epilessia. Al contrario, nella patologia ansiosa cronica questi farmaci hanno dimostrato importanti limiti.

## La chimica

I primi due composti della classe delle 1,4-benzodiazepine sono stati il clordiazepossido (7-cloro-2-metilammino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-ossido), commercializzato nel 1960 e il più potente diazepam, disponibile dal 1963. L'immediato e straordinario successo terapeutico e commerciale di questi due prototipi ha conseguentemente stimolato la sintesi di numerosi altri derivati ottenuti dalla struttura base delle 1,4-benzodiazepine. Una suddivisione complessiva delle benzodiazepine sulla base della

loro struttura comprende: -1,4-benzodiazepine; -1,5-benzodiazepine; -triazolo-benzodiazepine; -tieno-diazepine.

Le 1,4- e le 1,5- benzodiazepine differiscono fra loro sostanzialmente per la posizione degli atomi di carbonio e azoto nelle posizioni isometriche 4 e 5 dell'anello diazepinico. Alle 1-4 benzodiazepine appartengono le importanti sottoclassi dei 3-idrossiderivati, con un gruppo idrossilico (-OH) in posizione 3 (per es. oxazepam, lorazepam, lormetazepam e temazepam) e dei 7-nitroderivati, con un gruppo nitrico (-NO<sub>2</sub>) in posizione 7 (per es. clonazepam, nitraxepam e flunitrazepam).

Le 1, 5-benzodiazepine, esemplificate da clobazam e triflupazepam, hanno attività simile a quella dei derivati 1,4, ma potrebbero differenziarsi da queste per alcuni effetti collaterali, quali minori alterazioni a livello cognitivo.

Le triazolo-benzodiazepine presentano un anello triazolico condensato a quello diazepinico in posizione 1-2. A questo gruppo appartengono composti quali alprazolam e triazolam\* (Fig. 2).

Le tieno-diazepine presentano invece un anello tiofenico al posto di quello benzenico e sono esemplificate dal composto clotiazepam.

L'introduzione delle benzodiazepine nella pratica medica ha costituito un evento di straordinaria importanza, una vera e propria rivoluzione nella terapia delle succitate patologie. Grazie a questi farmaci è stato possibile, per la prima volta, antagonizzare in breve tempo le crisi d'ansia e/o indurre il sonno in individui patologicamente insonni. L'elevata efficacia, la selettività d'azione e la grande maneggevolezza hanno inoltre permesso alle benzodiazepine di diventare gli psicofarmaci più utilizzati nella pratica medica nonché di essere da oltre cinquant'anni tra i farmaci più prescritti in assoluto a livello mondiale.

La scoperta che nel cervello dell'uomo esistono dei recettori specifici per le benzodiazepine e l'evidenza che questi farmaci inducono i loro effetti (ansiolitico, ipnotico, anticonvulsivante) interagendo con questi recettori e potenziando selettivamente l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il più importante neurotrasmettitore inibitore presente nel cervello dei mammiferi, uomo compreso, ha permesso di capire i meccanismi neurochimici che modulano la funzione dei centri nervosi deputati al controllo degli stati emozionali e che sono alla base della fisiopatologia dei disturbi d'ansia e delle turbe del sonno (5,6).

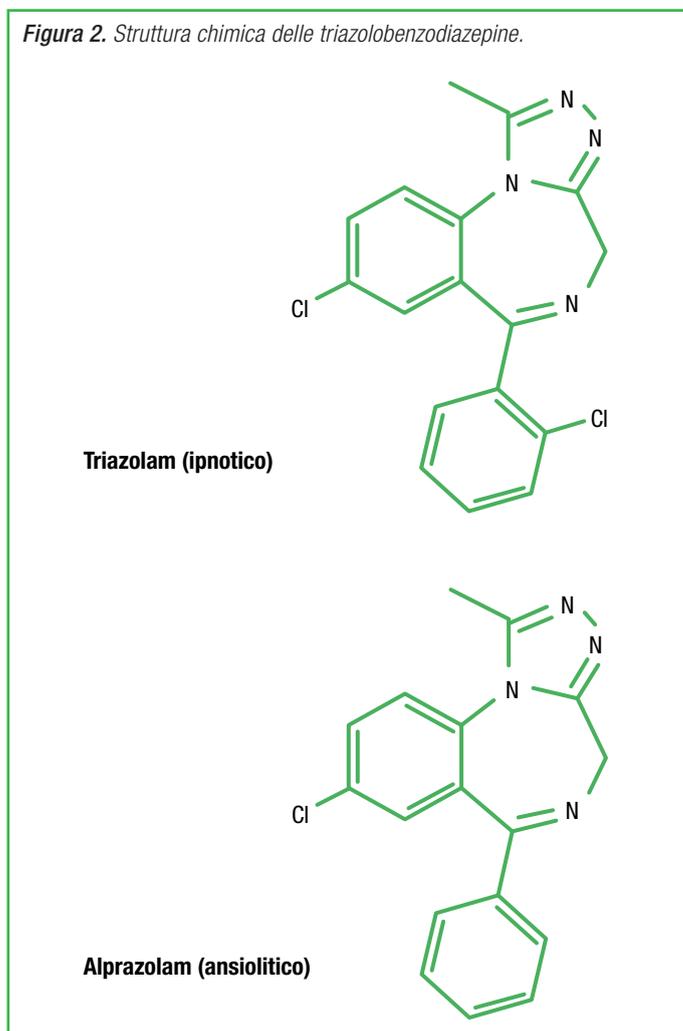
Queste ricerche hanno suggerito l'ipotesi che alla base di molti disturbi della sfera emozionale vi possano essere alterazioni funzionali selettive a carico di specifici processi chimici a livello delle sinapsi GABAergiche in specifiche aree cerebrali.

L'ipotesi di una base chimica nel controllo delle emozioni è stata ulteriormente avvalorata dall'evidenza sperimentale e clinica che negli animali di laboratorio e nell'uomo attraverso la somministrazione di molecole ( $\beta$ -carboline) ad azione opposta a quella delle benzodiazepine, ma capaci di legarsi ad alta affinità ai recettori per questi farmaci, è possibile indurre sintomi conflittuali, paura, ansia e insonnia, simili a quelli presenti nelle patologie della sfera emozionale (6).

## Farmacologia delle benzodiazepine

I principali effetti farmacologici delle benzodiazepine sono: ansiolitico, sedativo, ipnotico e anticonvulsivante. Somministrate a dosi opportune per via endovenosa, possono indurre anche un ef-

Figura 2. Struttura chimica delle triazolobenzodiazepine.



\* Songar, Valeas

fetto anestetico generale. Questi effetti sono indotti da dosaggi praticamente privi di effetti collaterali rilevanti e/o tossicità. L'effetto ansiolitico è spesso associato a una evidente azione sedativa e, a dosaggi elevati, ad atassia. Le benzodiazepine possono indurre una marcata azione rilassante della muscolatura scheletrica e, nei soggetti anziani, amnesia.

La sintesi di numerosi derivati benzodiazepinici ha permesso nel 1980 di trovare una molecola capace di legarsi con altissima affinità al sito di riconoscimento delle benzodiazepine senza attivarlo. Questa molecola, chiamata flumazenil, rappresenta l'antagonista selettivo capace di bloccare e prevenire attraverso un meccanismo competitivo tutti gli effetti delle benzodiazepine (5,6).

L'efficacia delle benzodiazepine dipende essenzialmente dalla farmacocinetica e dalla farmacodinamica recettoriale. Infatti, l'emivita di una benzodiazepina e dei suoi eventuali metaboliti, e la loro capacità di attivare il recettore GABA<sub>A</sub> con efficacia e selettività sufficiente a inibire l'attività dei neuroni, rappresentano i parametri preminenti per stabilire l'attività farmacologica e quindi l'efficacia clinica di queste molecole.

Molte delle benzodiazepine utilizzate in clinica hanno in genere una notevole efficacia, spesso di gran lunga superiore a quella necessaria a riequilibrare lo stato di attivazione dei neuroni interessati. Sono infatti mezzi terapeutici efficacissimi che per una appropriata terapia ansiolitica o ipnotica dovrebbero essere utilizzati ai dosaggi minimi efficaci e per il tempo minimo necessario.

### Farmacocinetica

La farmacocinetica è fondamentale nel determinare l'inizio dell'effetto clinico del farmaco, la sua durata d'azione e la possibilità di accumulo. In particolare, l'emivita plasmatica e la possibilità di formazione di metaboliti attivi sui recettori delle benzodiazepine rivestono una importanza decisiva nella farmacologia della molecola e pertanto sono parametri determinanti nella scelta del farmaco nonché nel dosaggio e tempo di terapia. È utile ricordare che le benzodiazepine non sono tutte uguali, esse presentano notevoli differenze sia dal punto di vista farmacocinetico che farmacodinamico. Infatti, molte benzodiazepine danno origine a metaboliti dotati di una propria attività terapeutica che riflette un'efficacia recettoriale spesso superiore a quella della molecola madre nonché una emivita talvolta più prolungata. Come precedentemente sottolineato, le concentrazioni plasmatiche della molecola madre e dei suoi metaboliti attivi sono parametri cruciali nel determinare i livelli cerebrali e quindi il grado di efficacia del farmaco.

Questi studi hanno permesso di suggerire, quale "benzodiazepina ideale", una molecola con emivita medio-breve, priva di metaboliti attivi sui recettori GABA<sub>A</sub> e con una attività intrinseca sufficiente a mantenere o riportare la soglia di eccitabilità dei neuroni nei limiti fisiologici ogni volta che eventi stressanti o patologici ne abbiano iperattivato la funzione. Questa molecola, se utilizzata in modo razionale (dosaggio minimo efficace, ridotto tempo di terapia), dovrebbe rappresentare un mezzo terapeutico a basso rischio di effetti collaterali, in particolare priva di inibizione psicomotoria la mattina al risveglio.

Le benzodiazepine, dopo somministrazione orale, sono ben assorbite dal tratto gastro-enterico. Subiscono un metabolismo epatico con una ossidazione (dando luogo a metaboliti attivi) o glicuroconjugate (come il lorazepam).

Considerando l'emivita, le benzodiazepine possono essere classificate in tre classi:

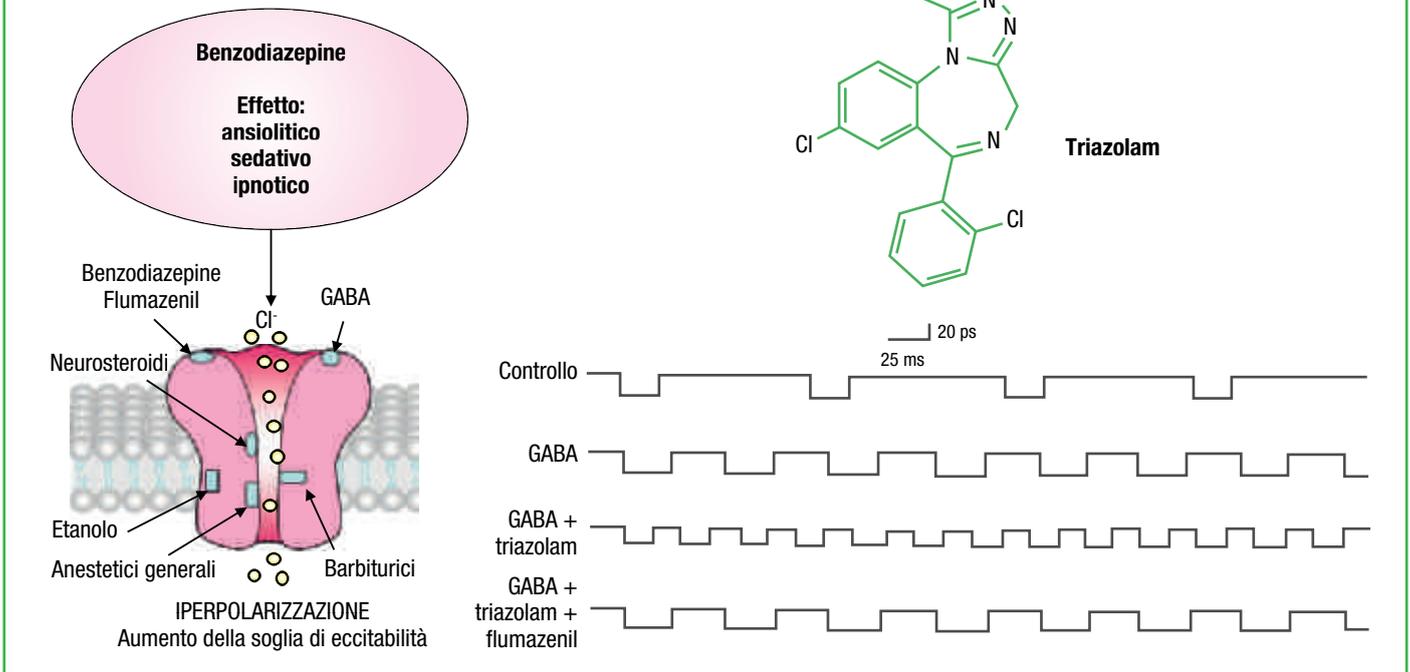
1. benzodiazepine a emivita breve prive di metaboliti attivi (t<sub>1/2</sub> inferiore alle 3 ore come il triazolam). Questa benzodiazepina viene utilizzata come ipnotico in condizioni che rendono opportuna un'azione breve. A causa della rapida eliminazione, se il farmaco viene assunto prima della mezzanotte il rischio di sedazione diurna residua è minimo o assente.
2. benzodiazepine a emivita intermedia prive di metaboliti attivi a media o lunga emivita (t<sub>1/2</sub> compreso tra 6-12 ore come il lorazepam, alprazolam, bromazepam, etc.). Queste benzodiazepine assunte prima di andare a dormire, al fine di ottenere un effetto prolungato (per esempio nell'ansia cronica), inducono rallentamento psicomotorio al risveglio.
3. benzodiazepine a lunga emivita con metaboliti attivi a lunga emivita (t<sub>1/2</sub> superiore alle 24 ore). Appartengono a questa classe diazepam, desmetildiazepam, etc.

Il legame alle proteine plasmatiche delle benzodiazepine e dei loro metaboliti è tra il 7 e il 90%. Grazie alla buona liposolubilità, tutte le benzodiazepine penetrano facilmente e si distribuiscono esattamente nei tessuti dell'organismo, soprattutto quelli ricchi di lipidi come il cervello, il polmone e il tessuto adiposo. La concentrazione nel liquido cefalo-rachidiano è simile a quella riscontrata nel plasma (7).

### Farmacodinamica

Le benzodiazepine inducono i loro effetti farmacologici potenziando la trasmissione GABAergica. Tale azione avviene attraverso un legame selettivo su un sito "recettore per le benzodiazepine" differente da quello del GABA, localizzato sul recettore GABA<sub>A</sub> e funzionalmente associato ad esso (Figg. 3,4).

**Figura 3.** L'attivazione del recettore GABA<sub>A</sub> da parte delle benzodiazepine aumenta la frequenza di apertura del canale allo ione cloro con conseguente iperpolarizzazione della membrana.

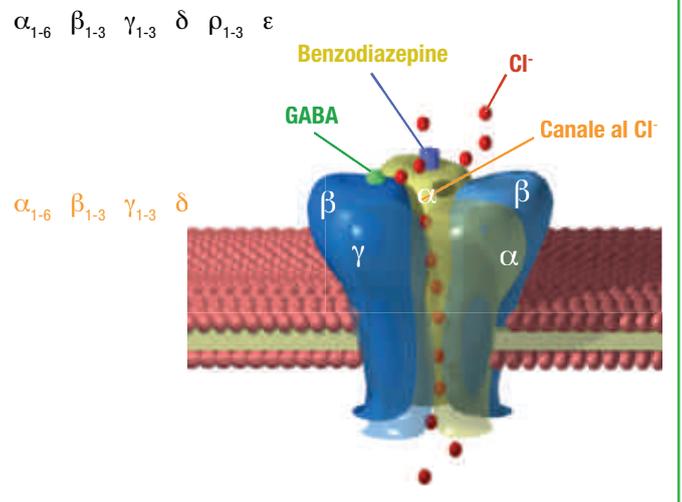


Attivando il loro sito di legame le benzodiazepine aumentano la frequenza di apertura del canale allo ione cloro (8), effetto che si traduce in una maggiore iperpolarizzazione della membrana con conseguente aumento della soglia di eccitabilità del neurone e quindi di grande protezione contro gli eventi stressanti (Fig. 3). Tutti gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sono antagonizzati selettivamente dal flumazenil attraverso il blocco competitivo del sito di legame di questi farmaci (Fig. 3).

## Recettore GABA<sub>A</sub>

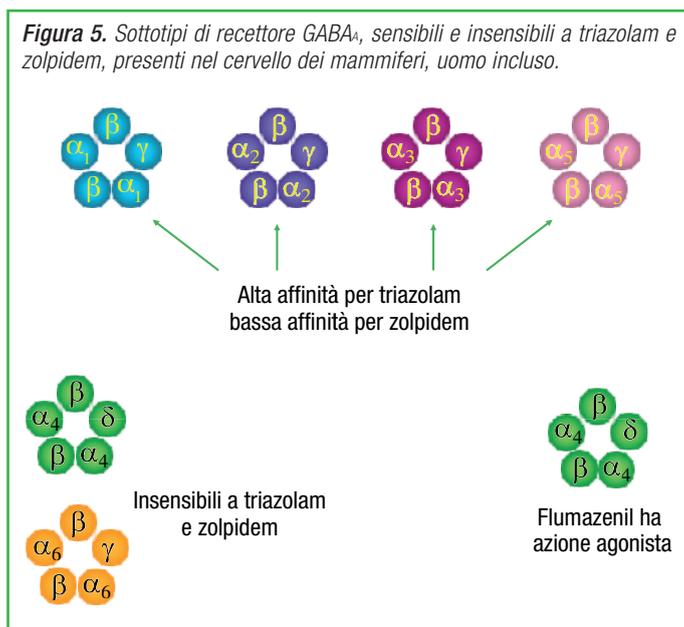
Il recettore GABA<sub>A</sub> appartiene alla famiglia di recettori ionotropici ed è selettivamente associato al canale allo ione cloro (9,10). Questo recettore è strutturalmente un pentamero costituito da 5 diverse subunità proteiche disposte in modo da dare origine a un canale permeabile allo ione cloro. Le più diffuse e importanti subunità del recettore GABA<sub>A</sub> presenti nel cervello umano e convenzionalmente indicate con le lettere dell'alfabeto greco sono le seguenti: subunità  $\alpha$  presente con 6 isoforme ( $\alpha 1 - \alpha 6$ ), subunità  $\beta$  con tre isoforme ( $\beta 1 - \beta 3$ ), subunità  $\gamma$  con 3 isoforme ( $\gamma 1 -$

**Figura 4.** Le subunità che compongono il recettore GABA<sub>A</sub> nel cervello dei mammiferi sono presenti in diverse isoforme.



$\gamma 3$ ); subunità  $\delta$  e  $\epsilon$  (Fig. 4). Queste glicoproteine espresse in tempo reale da 19 differenti geni si assemblano sulla membrana del neurone a costituire il recettore GABA<sub>A</sub> sul quale si trova localiz-

zato oltre al sito di legame del GABA anche quello delle benzodiazepine (Figg. 3,4). In funzione del numero e della differente distribuzione delle subunità, i neuroni possono esprimere differenti sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub>.



Sulla base degli studi molecolari, i sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub> sensibili all'azione delle benzodiazepine più rappresentati nel cervello dei mammiferi, uomo incluso, sono i seguenti: ( $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ ;  $\alpha_2\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_3\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_5\beta\gamma_2$ ) (Fig. 5); (9,10).

I recettori  $\alpha_4\beta\delta$ ;  $\alpha_6\beta\gamma_2$ , pur essendo espressi da molti neuroni, risultano essere insensibili all'azione delle benzodiazepine e a zolpidem (Fig. 5) (9,10). Al contrario, su alcuni di essi (in particolare quelli contenenti  $\alpha_4$  e  $\delta$ ) l'antagonista flumazenil ha una efficace azione da agonista cioè, paradossalmente, attiva il canale allo ione cloro come farebbe il diazepam (Fig. 5) (9,10).

### Effetti delle benzodiazepine, in particolare quello ipnotico

Sebbene nel cervello dei mammiferi vi siano differenti sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub> le benzodiazepine, non avendo selettività recettoriale, possiedono una affinità e efficacia molto simili sui sottotipi  $\alpha_1\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_2\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_3\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_5\beta\gamma_2$ . di recettore GABA<sub>A</sub> che mediano i loro più importanti effetti farmacologici.

È rilevante sapere che gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sono mediati da differenti sottotipi di recettori.

Il sottotipo  $\alpha_1\beta\gamma_2$  media soprattutto l'effetto sedativo ma anche quello amnesico delle benzodiazepine. Al contrario, l'effetto ansiolitico è mediato dai recettori dove sono presenti le subunità  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$  e quello miorilassante da quelli con le subunità  $\alpha_3$ . Il sottotipo contenente l' $\alpha_5$  sembra essere coinvolto nel mediare l'effetto amnesico delle benzodiazepine (Fig. 6) (9,10).

Lo studio a livello recettoriale dell'effetto ipnotico delle benzodiazepine si è dimostrato molto complesso. Infatti, non sembra esistere un sottotipo di recettore GABA<sub>A</sub> capace di mediare selettivamente l'effetto ipnotico di questi farmaci. Per ottenere un efficace effetto ipnotico e un sonno profondo è necessario attivare allo stesso tempo i seguenti sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub>:  $\alpha_1\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_2\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_3\beta\gamma_2$ ;  $\alpha_5\beta\gamma_2$  (Fig. 6; Tab. I). In particolare, recenti studi suggeriscono che i recettori contenenti le subunità  $\alpha_2$ , soprattutto quelli localizzati nelle vie ascendenti ipotalamiche e pontine siano coinvolti nella generazione di sonno non-REM (11-13).

Nel loro insieme questi studi suggeriscono che le azioni sedativa e ipnotica delle benzodiazepine sono dissociate e mediate da differenti sottotipi di recettori e differenti circuiti neurali (13-17).

La terapia dei disturbi del sonno dovrebbe indurre un sonno duraturo limitando al massimo l'inibizione psicomotoria e l'eccessivo effetto sedativo al risveglio sia nei soggetti giovani che anziani/vecchi.

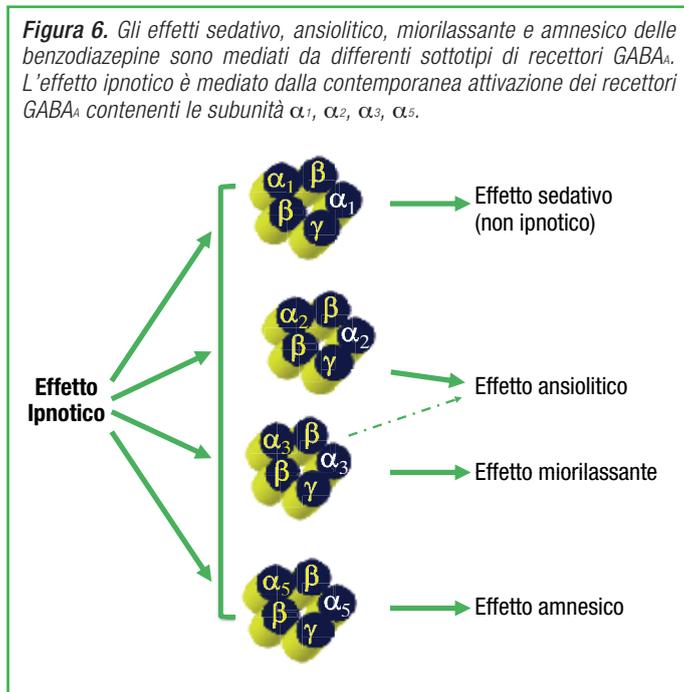
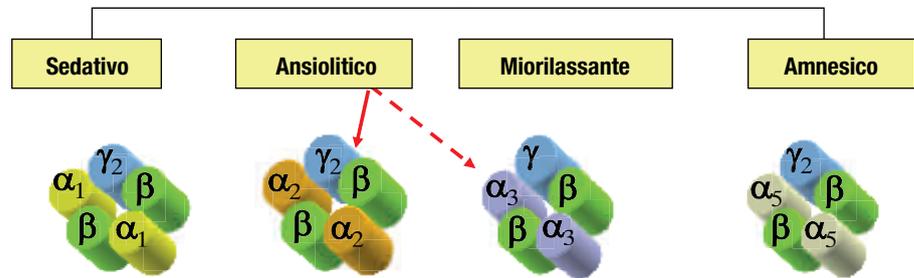


Tabella I. L'effetto ipnotico è mediato dalla contemporanea attivazione dei recettori GABA<sub>A</sub> contenenti  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_5$ .

### Effetto ipnotico



Triazolam (K <sub>i</sub> , nM)	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3
Zolpidem (K <sub>i</sub> , nM)	13,6 ± 0,8	131 ± 54	131 ± 54	>20,000

Minore è il valore della K<sub>i</sub>, più elevata è l'affinità della molecola per il recettore. Triazolam, al contrario di Zolpidem, ha una elevatissima affinità per i sopra riportati sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub>.

L'affinità per il recettore coincide con la potenza della molecola:

Triazolam, K<sub>i</sub> 1,2 nM - dose ipnotica 0,125 mg; Zolpidem, K<sub>i</sub> (α<sub>1</sub>) 13,5 nM, K<sub>i</sub> (α<sub>2</sub>, α<sub>3</sub>) 131 nM - dose ipnotica 10 mg

## Il disturbo da insonnia

Il disturbo da insonnia è caratterizzato da una predominante insoddisfazione del soggetto riguardo alla quantità o alla qualità del sonno, associata a:

- 1) difficoltà a prendere sonno, oppure
  - 2) frequenti risvegli nella notte, oppure
  - 3) risveglio precoce al mattino, senza riuscire a riaddormentarsi.
- Oltre ad almeno uno di questi aspetti, per fare diagnosi di disturbo da insonnia occorre però anche la presenza di ripercussioni negative durante il giorno a livello sociale, lavorativo, scolastico. Nelle più recenti classificazioni dei disturbi del sonno (18,19) è specificato che nel disturbo da insonnia cronico la difficoltà del sonno deve verificarsi almeno 3 volte a settimana e persistere per almeno 3 mesi.

Partendo dai dati epidemiologici, l'insonnia è sicuramente un problema rilevante. Nella sua forma cronica interessa circa il 10% della popolazione generale adulta (20) e le percentuali aumentano notevolmente quando si considerano i pazienti che afferiscono in un ambulatorio di medicina generale (21,22).

Le conseguenze diurne del cattivo sonno in un soggetto insonne sono facilmente intuibili per quanto riguarda attenzione, memoria, abilità motorie; ma negli ultimi anni numerose ricerche hanno evidenziato come il disturbo da insonnia è anche strettamente

legato a patologie croniche internistiche e neurologiche. Peraltro basta pensare a tutte le varie funzioni del sonno notturno, quando si susseguono le varie fasi ipniche.

È noto che ci sono due tipi fondamentali di sonno. Il primo è il sonno non-REM (NREM), suddiviso in tre stadi che esprimono un progressivo approfondimento del sonno stesso: lo stadio 1 (addormentamento), lo stadio 2 (sonno leggero) e lo stadio 3 (o sonno profondo o sonno ad onde lente, SWS). Il secondo tipo di sonno è il sonno REM, caratterizzato da movimenti oculari rapidi, dall'assenza di attività muscolare e da un metabolismo cerebrale sovrapponibile a quello osservato in veglia: per questo, il sonno REM è anche chiamato sonno paradossale. Sinteticamente si può affermare che il sonno profondo NREM, che prevale nella prima parte della notte, è necessario soprattutto per il recupero delle energie fisiche (tutte le funzioni dell'organismo rallentano), il sonno REM, che prevale nell'ultima parte della notte ed è caratterizzato dall'attività onirica, è invece importante per il consolidamento della memoria, in particolare quella emotiva, e in un certo senso per il benessere mentale.

Ma per comprendere l'importanza del sonno e quindi del trattamento di un disturbo da insonnia, occorre fare brevemente alcune osservazioni. Nelle prime ore del sonno la pressione arteriosa diminuisce e la frequenza cardiaca rallenta: questi fenomeni di "dipping" sono collegati alla inibizione del cortisolo. Nel caso di sonno

ridotto o frammentato, la mancata inibizione del cortisolo, insieme all'iperattivazione del sistema ortosimpatico, può spiegare il riscontro dell'associazione tra insonnia e ipertensione. Un recente lavoro di revisione sistematica (23) ha evidenziato che questa associazione è particolarmente evidente in presenza di sintomi di insonnia e di riduzione oggettiva del tempo di sonno, valutata strumentalmente. Bathgate e Fernandez-Mendoza (24) sostengono chiaramente che l'insonnia cronica è un forte candidato da inserire nella lista dei fattori di rischio per l'ipertensione, aggiungendosi peraltro ad un altro noto disturbo del sonno quale la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). L'OSAS, è bene ricordarlo, è una delle cause più importanti dell'ipertensione farmacoresistente. Pertanto, la valutazione del sonno dovrebbe far parte dell'assessment routinario dei pazienti con elevati valori pressori. Un'altra funzione importante del sonno è il suo ruolo nella regolazione dell'appetito. È ampiamente noto che un buon sonno, sia in termini qualitativi che quantitativi, garantisce una normale produzione di leptina, ormone della sazietà. Viceversa, un sonno ridotto e di cattiva qualità determina un'aumentata produzione di grelina, con conseguente aumento della fame. Questo spiega i risultati di un recente studio svedese condotto in oltre 18.000 soggetti con età media di 60 anni (25) che ha evidenziato una significativa associazione tra sintomi di insonnia con ridotta durata del sonno e obesità.

Ma è anche noto che l'insonnia determina una iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il conseguente sviluppo di insulino-resistenza. L'associazione insonnia e diabete di tipo 2 è molto comune: la prevalenza dell'insonnia nei pazienti diabetici è intorno al 40-50%, e la prevalenza di diabete di tipo 2 nei pazienti insonni è superiore al 20% (26). Alcuni studi hanno mostrato che l'insonnia è un fattore di rischio per il diabete, paragonabile a quelli tradizionali, come il sovrappeso, la familiarità positiva e l'inattività fisica (27). Il rischio sembra aumentare soprattutto quando la durata dell'insonnia è superiore a 4 anni e quando il soggetto ha un'età inferiore a 40 anni (28).

L'insonnia cronica non è soltanto fattore di rischio per malattie internistiche, ma è anche un elemento importante nelle malattie neurologiche. Essa è spesso presente nelle patologie neurologiche e può essere legata alla patologia neurologica di per sé, al suo aggravamento o, a volte, anche alle terapie farmacologiche. È interessante notare che le caratteristiche dell'insonnia si modificano con l'evoluzione della malattia neurologica. Ad esempio, uno studio longitudinale condotto in pazienti con malattia di Parkinson (29) ha evidenziato che l'insonnia prevalente nelle fasi iniziali della malattia è quella caratterizzata da difficoltà di addormentamento,

mentre nelle fasi successive prevale un disturbo del mantenimento del sonno, con numerosi risvegli nel corso della notte.

L'identificazione e il trattamento dell'insonnia determinano un significativo miglioramento della qualità della vita nel paziente neurologico, ma alcuni recenti studi suggeriscono che il problema è ancora più importante. Dopo gli studi condotti in modelli animali che hanno evidenziato che la privazione di sonno accelera l'aggregazione di  $\beta$ -amiloide in placche extracellulari, caratteristiche della malattia di Alzheimer, sono apparsi in letteratura studi clinici che hanno mostrato che alcuni disturbi del sonno, inclusa l'insonnia cronica, sono da considerare marker predittivi del possibile sviluppo di una patologia neurodegenerativa. Uno studio prospettico condotto in Taiwan (30) ha evidenziato che l'insonnia incrementa il rischio di demenza (OR 2.14). Una recente metanalisi, che ha analizzato 12.926 pubblicazioni, ha mostrato che l'insonnia cronica aumenta solo il rischio di malattia di Alzheimer, mentre l'OSAS aumenta il rischio di tutte le forme di demenza, inclusa quella vascolare (31). L'insonnia cronica è anche fattore di rischio per lo sviluppo successivo di malattia di Parkinson (OR 2.91), come evidenziato da uno studio prospettico condotto in due coorti entrambe costituite da oltre 90.000 soggetti adulti (32).

## Effetto degli ipnotici benzodiazepinici sulla struttura del sonno

Numerosi studi hanno evidenziato che gli ipnotici benzodiazepinici riducono la latenza di addormentamento, il numero di risvegli intrasonno e quindi la quantità di veglia intrasonno. Per quanto riguarda l'architettura del sonno, gli effetti principali sono globalmente una riduzione dello stadio 1 NREM e un aumento dello stadio 2 NREM. Non si osserva invece un effetto significativo sulla percentuale dello stadio 3 NREM (SWS), a differenza dello zolpidem che ne determina un incremento (33).

Ma al di là di questi aspetti generali, è sicuramente l'emivita del farmaco che può avere un peso fondamentale. La prima fase del sonno, ove prevale lo SWS è regolata soprattutto dall'attivazione della trasmissione GABAergica attraverso i sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub> (13,14) mentre nella seconda fase (sonno REM) col ridursi dell'attività GABAergica si ha l'attivazione della trasmissione colinergica (12-17). Allora un farmaco ipnotico a emivita intermedia (6-12 ore) o lunga (>24) induce una attivazione della trasmissione GABAergica che si protrae oltre il primo periodo di sonno, anche nella fase di sonno REM con conseguente impossibilità di attivazione dei neuroni colinergici la cui ridot-

ta funzione si traduce in una significativa alterazione del pattern fisiologico del sonno REM.

Questo aspetto della fisiologica struttura ipnotica è importante anche per quanto succede nella realtà clinica. Spesso il paziente, anche in assenza di indicazione da parte del medico, assume l'ipnotico non al momento di andare a letto, ma nel corso della notte. È questa la situazione, non infrequente, dell'insonnia con "middle-of-the-night awakenings". L'assunzione in questo caso di un farmaco come zolpidem, che aumenta significativamente lo stadio 3 NREM, potrebbe alterare il fisiologico percorso del sonno notturno. È stato invece recentemente rilevato (34) che il triazolam, utilizzato nel risveglio intrasonno, è in grado di aumentare il tempo totale di sonno e di ridurre il numero dei risvegli e la percentuale di stadio 1 NREM, anche al basso dosaggio di 0,0625 mg. L'utilizzo del farmaco al minimo dosaggio efficace è una regola molto importante da seguire, anche nel caso delle benzodiazepine ipnotiche, per ridurre gli eventuali effetti residui al mattino. È noto che nella valutazione del polisonnogramma, oltre agli aspetti della classica macrostruttura del sonno con gli stadi NREM e la fase REM, si possono considerare aspetti microstrutturali, come il Cyclic Alternating Pattern (35). Durante il CAP, si riconoscono fasi di attivazione dell'attività cerebrale (fasi A), alternate a fasi in cui l'attività EEG torna ad essere stabile (fasi B). Il CAP rappresenta una caratteristica fisiologica del sonno NREM, ma la sua percentuale risulta incrementata in alcune patologie, come l'insonnia: un CAP molto elevato indica una marcata instabilità del sonno. Sia benzodiazepine, come il lorazepam e il triazolam, sia zolpidem e zopiclone sono in grado di ridurre significativamente la percentuale CAP (36), mentre il placebo non ha effetto sulla microstruttura del sonno. E anche questo è un punto molto importante. Una recente metanalisi (37) sull'effetto placebo negli studi farmacologici controllati nell'insonnia ha evidenziato che questo effetto è presente sui sintomi dell'insonnia, ma non sui dati oggettivi polisunnografici. Le ultime ricerche sulle possibili conseguenze dell'insonnia cronica hanno chiaramente indicato come fenotipo ad alto rischio, il soggetto insonne con effettiva riduzione del tempo totale di sonno (38): di fronte all'impossibilità di eseguire una registrazione poligrafica notturna in tutti i pazienti insonni, è importante trattare l'insonne con una terapia che abbia un reale effetto sulla struttura del sonno.

### Le linee guida sul trattamento dell'insonnia

In base a quanto abbiamo finora esposto, per una più appropriata terapia ipnotica è preferibile utilizzare un composto ad emivita breve (2-3 ore) in grado di potenziare solo inizialmente i mecca-

nismi fisiologici (GABAergici) di induzione del sonno e quindi limitare al minimo nelle ore successive l'inibizione dei neuroni colinergici associati alla fase di sonno REM.

Ma recentemente sono state pubblicate delle linee guida da parte di società scientifiche internazionali sul trattamento più adeguato per l'insonnia. Le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (39) e dell'European Sleep Research Society (40) ribadiscono che la terapia di prima scelta è la terapia cognitivo-comportamentale (Cognitive-behavioral therapy for insomnia, CBT-I), la quale insegna ad evitare gli atteggiamenti sbagliati nei confronti del sonno. Spesso gli insonni hanno percezioni e pensieri distorti sul non dormire abbastanza e sugli effetti collaterali che ne possono derivare. La CBT-I include varie tecniche, come il controllo dello stimolo e la restrizione del sonno. Quest'ultima consiste nel ridurre il tempo trascorso a letto e renderlo il più possibile vicino al tempo effettivo di sonno. Tuttavia, la CBT-I non è facilmente disponibile, motivo per cui il trattamento farmacologico resta quello più largamente utilizzato.

In base alle linee guida americane e considerando i farmaci in commercio in Italia, solo lo zolpidem e il triazolam sono i composti suggeriti per il trattamento a breve termine dell'insonnia. Il "breve termine" sostanzialmente deriva dalla mancanza di studi clinici randomizzati con un lungo periodo di trattamento. La pratica clinica suggerisce comunque di preferire composti a breve emivita, come quelli suggeriti dalle linee guida americane, e di utilizzare le minime dosi efficaci. Questo è importante anche alla luce della sospensione della terapia.

Per le linee guida europee, benzodiazepine, agonisti recettoriali delle benzodiazepine e alcuni antidepressivi (trazodone e doxepina) sono efficaci nel trattamento a breve termine dell'insonnia. Invece, antistaminici, antipsicotici, melatonina e fitoterapici non sono raccomandati per il trattamento dell'insonnia, come pure trattamenti alternativi quali omeopatia e agopuntura.

### Triazolam e zolpidem

Valutiamo ora in maniera più approfondita triazolam e zolpidem, che sono i farmaci ipnotici più utilizzati tra quelli suggeriti dalle linee guida americane. Queste due molecole possiedono una emivita breve più o meno sovrapponibile (2-3 ore), ma una farmacodinamica differente. Infatti, studi *in vitro* hanno dimostrato che triazolam e zolpidem hanno affinità di legame (misurata mediante le costanti di affinità  $K_nM$ ) molto diverse per i differenti sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub>. L'imidazopiridinazolpidem, conosciuta anche come "Z-drug" sebbene chimicamente distinta dalle classiche benzodiazepine, agisce sui sottotipi di recettori

delle benzodiazepine in modo differente rispetto al triazolam. Infatti, a differenza del triazolam, zolpidem possiede una maggiore (~10 volte) affinità per il sottotipo di recettore GABA<sub>A</sub> contenente la subunità $\alpha$ 1 rispetto a quelli contenenti le subunità $\alpha$ 2 o  $\alpha$ 3 ed è virtualmente privo di affinità per i recettori contenenti la subunità $\alpha$ 5. Al contrario, l'affinità di legame ai principali sottotipi del recettore GABA<sub>A</sub> è molto più elevata (da 10 a 100 volte) per triazolam che per zolpidem (Tab. I). Più in dettaglio il triazolam rispetto a zolpidem ha una affinità 10 volte maggiore per il recettore GABA<sub>A</sub> contenente la subunità $\alpha$ 1 e oltre 100 volte maggiore per i sottotipi con la subunità $\alpha$ 2 e  $\alpha$ 3 necessarie per un ottimale effetto ipnotico e inoltre, al contrario di zolpidem, si lega anche al recettore GABA<sub>A</sub> contenente la subunità $\alpha$ 5.

È noto che l'uso cronico di triazolam e di zolpidem può causare la progressiva alterazione della funzione del neurone con conseguente riduzione della soglia di eccitabilità neuronale. È necessario quindi assumere questi farmaci alla dose minima efficace e possibilmente non quotidianamente, per ridimensionare il fenomeno dell'eccitabilità neuronale.

È interessante notare che sia per triazolam (34) che per zolpidem (41) ci sono dati che indicano il possibile utilizzo in modo intermittente. Questa strategia per evitare lo sconsigliato uso di ipnotici a lungo termine, anche con il conseguente rischio di dipendenza, non ha ancora secondo le linee guida europee (40) dati di supporto sufficienti.

Un recente studio finlandese sul trend di utilizzo a lungo termine di benzodiazepine ansiolitiche e ipnotiche (dal 2006 al 2014) ha evidenziato una generale tendenza alla diminuzione con l'eccezione di clonazepam e zolpidem (41). Questo studio sottolinea anche il problema della continuità della prescrizione: dopo il primo contatto diretto tra medico e paziente, spesso la ripetizione della prescrizione del farmaco avviene senza un rapporto "face-to-face" e quindi senza la necessaria valutazione della necessità di continuare il trattamento. Una ricerca norvegese relativa a pazienti anziani (>70 anni) ha confermato che la prescrizione di benzodiazepine e farmaci ipnotici da parte del medico di medicina generale avviene nel 62% dei casi per contatto telefonico o per email (42).

Dietro al trattamento a lungo termine con un ipnotico può esserci anche il problema di abuso. Ancora una volta, non tutti i composti sembrano avere lo stesso rischio. Ci sono dati in letteratura che hanno evidenziato un rischio particolarmente spiccato con il lormetazepam, in particolare se assunto in gocce (43). Non è la formulazione orale liquida di per sé a determinare questo elevato rischio di abuso, poiché uno studio condotto sui dati del Network

Italiano di Farmacovigilanza per il periodo 2014-2017 non ha rilevato un rischio aumentato per zolpidem e triazolam in gocce rispetto ai rispettivi composti in compresse (44).

### Effetti collaterali delle benzodiazepine

Sono numerosi gli studi condotti nel corso degli anni che hanno evidenziato effetti collaterali indesiderati delle benzodiazepine, tra cui tolleranza, dipendenza, rebound dell'insonnia, effetto hangover, alterazioni dei processi mnesici. Ancora una volta, le caratteristiche farmacocinetiche dei vari composti, come pure la dose di farmaco utilizzata, hanno un peso significativamente diverso sulla gravità di questi effetti collaterali. È interessante notare come le benzodiazepine approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per la prescrizione nell'insonnia siano cinque, ma solo triazolam e temazepam sono raccomandate dalle linee guida americane. La lunga emivita di quazepam, estazolam e flurazepam può spiegare una maggiore frequenza di debolezza, problemi di memoria e difficoltà a mantenere l'equilibrio al mattino al risveglio.

Anche l'aumento del rischio di incidenti stradali osservato con le benzodiazepine dipende dalle dosi e dal tipo specifico di composto utilizzato: quelli con vita media intermedia (6-12 ore) e lunga (>12 ore) possono avere un impatto negativo sulle funzioni psicomotorie al mattino (45). Un effetto negativo sulla capacità di guida strettamente legato alle dosi più alte è stato osservato anche per zolpidem e zaleplon (46).

Le alte dosi di ipnotico, nel contesto di una politerapia, sono anche alla base di un aumentato rischio di cadute e fratture di femore. Una metanalisi che ha incluso 25 studi diversi (19 caso-controllo e 6 di coorte) ha evidenziato un 13-30% di aumentato rischio di fratture attribuibili all'uso di benzodiazepine (47). Nel caso di trattamento ipnotico, anche in rapporto a questo problema, rimane valido il consiglio di utilizzare le benzodiazepine a emivita breve e a bassi dosaggi al fine di ridurre gli effetti collaterali come vertigini e debolezza muscolare. Interessante il riscontro che il rischio di cadute è riportato maggiore nelle fasi iniziali del trattamento. Questo aspetto è valido anche per lo zolpidem. Riguardo a quest'ultimo, una recente metanalisi che ha incluso 9 studi diversi ha riportato un 92% di aumentato rischio di fratture (48).

È noto che le benzodiazepine possono alterare la memoria, provocando soprattutto amnesia anterograda e interferendo con i processi di consolidamento della memoria. Questo è specialmente evidente negli anziani, nei quali le funzioni mnesiche sono fisiologicamente più "fragili". Peraltro, studi condotti in volontari

sani giovani adulti hanno mostrato un effetto negativo anche sulla memoria a lungo termine da parte di benzodiazepine a lunga emivita (49). Nel trattamento dell'insonnia con un ipnotico bisogna peraltro tenere in considerazione che un sonno ridotto e frammentato ha di per sé un impatto negativo sulle funzioni cognitive del paziente. I recenti studi, tutti retrospettivi tranne uno prospettico, che hanno evidenziato una possibile associazione tra utilizzo a lungo termine di benzodiazepine e demenza presentano diversi problemi metodologici (50). Solo uno studio prospettico controllato con un follow-up superiore a 30 anni potrebbe stabilire la possibile associazione (50).

Una limitazione da sempre ritenuta importante nell'uso delle benzodiazepine ipnotiche è la possibile interferenza sulla respirazione notturna, e, quindi, la controindicazione nei pazienti con patologie respiratorie. È questo un problema potenzialmente rilevante, poiché recenti lavori hanno sottolineato come una elevata percentuale di pazienti con OSA può in realtà lamentare insonnia (51). Due metanalisi hanno chiaramente indicato che ipnotici benzodiazepinici, zolpidem e zopiclone utilizzati in pazienti con OSA non determinano un peggioramento della gravità della sindrome, misurata con l'indice di apnee/ipopnee (52,53):

tuttavia, zolpidem e triazolam diminuiscono la minima saturazione di O<sub>2</sub> notturna (53).

Ma occorre fare due ultime precisazioni. In caso di paziente con insonnia farmacoresistente, è opportuno studiare il soggetto con un monitoraggio cardiorespiratorio notturno perché potrebbe trattarsi di OSA: quindi, in questo caso, il paziente va trattato adeguatamente per il disturbo respiratorio notturno. Sempre nell'OSA, essendo la comorbidità con l'insonnia molto frequente, si può pensare all'associazione di un trattamento specifico per le apnee (ad esempio, ventilazione notturna con CPAP) con un farmaco ipnotico: in questo caso, si ottiene un miglioramento della qualità del sonno notturno e contemporaneamente aumenta la compliance del paziente nell'utilizzo del ventilatore notturno. Infine, un recentissimo studio epidemiologico (54) ha riportato che tra i farmaci ansiolitici ipnotici più utilizzati (diazepam, temazepam, clordiazepossido, lorazepam, nitrazepam, zopiclone e zolpidem) nel Regno Unito, il temazepam, lo zopiclone e lo zolpidem sono risultati quelli ad un più elevato rischio di morte in persone che tentano il suicidio assumendo dosi elevate di questi farmaci. In questo studio non è stato preso in considerazione il triazolam.

### Triazolam

La triazolobenzodiazepina triazolam si caratterizza per una peculiare farmacocinetica e farmacodinamica. Le proprietà farmacocinetiche studiate nell'uomo hanno evidenziato che, alle dosi terapeutiche, il triazolam viene assorbito rapidamente, si lega per l'89% circa alle proteine plasmatiche e raggiunge il massimo picco plasmatico in circa 1,3 h. Il triazolam, avendo un'elevata liposolubilità supera facilmente la barriera ematoencefalica e raggiunge nell'arco di 1h il picco di concentrazione cerebrale. La molecola madre e gli stessi metaboliti, per altro non attivi sul recettore GABA<sub>A</sub>, hanno un'emivita media di 2-3 ore. Il triazolam viene escreto sotto forma di metaboliti idrossilati al 91% attraverso le urine e al 9% attraverso le feci. Non vi sono evidenze di accumulo nei tessuti, incluso quello nervoso, né della molecola madre né dei metaboliti nell'arco di 24h. Al contrario di altre benzodiazepine come diazepam e clordiazepossido e della imidazopiridinazolpidem, il trattamento a lungo termine con triazolam non induce attivazione di enzimi a livello epatico, infatti, il triazolam, al contrario delle sopracitate molecole, non lega il recettore periferico alle benzodiazepine (PBR) altamente concentrato a livello epatico. Il rapido assorbimento e la immediata distribuzione a livello cerebrale conferiscono a questa molecola la capacità di poter attivare i sottotipi di recettori GABA<sub>A</sub>, che mediano l'effetto ipnotico, limitatamente alla prima fase (SWS) di sonno. Al contrario, la breve emivita (2-3 h) e la successiva rapida eliminazione con la conseguente riduzione della concentrazione dopo le prime 3 ore, limitano in modo significativo l'attivazione della trasmissione GABAergica inibitoria durante la successiva fase (REM) di sonno; una condizione che: a) permette l'attivazione della trasmissione colinergica associata a questa fase di sonno, b) evita il rallentamento psicomotorio al risveglio. In tutti gli studi su volontari sani e su pazienti insonni triazolam riduce la latenza di inizio del sonno e i risvegli notturni e prolunga la durata totale del sonno in modo altamente significativo rispetto al placebo. Questa molecola rappresenta un rimedio efficacissimo per ripristinare un sonno soddisfacente e ristoratore nella maggior parte dei soggetti che soffrono di disturbi del sonno e vengono seguiti dal medico di medicina generale.

## Bibliografia

1. Sternbach LH. The Benzodiazepines Story. *J Med Chem* 1979; 22(1):1-7.
2. Costa E, Guidotti A, Mao CC and Suria A. New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines. *Life Sciences* 1975;17:167-186.
3. Haefely W, Kulcsár A, Möhler H. Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. *Psychopharmacol Bull* 1975;11(4):58-59.
4. Biggio G, Brodie BB, Costa E, Guidotti A. Mechanisms by which diazepam, muscimol, and other drugs change the content of cGMP in cerebellar cortex. *Proc Natl AcadSci U S A* 1977;74(8):3592-3596.
5. Biggio G, Costa E, eds. Benzodiazepine Recognition Site ligands: Biochemistry and Pharmacology. Raven Press, New York 1983, Vol. 38.
6. Biggio G, Concas A and Costa E, eds, GABAergic Synaptic Transmission. Adv. in Biochem. Psychopharm, Raven Press, New York 1992, Vol. 47.
7. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Curr Drug Metab* 2010;11(9):815-829.
8. Study RE, Barker JL. Diazepam and (-)-pentobarbital: fluctuation analysis reveals different mechanisms for potentiation of gamma-aminobutyric acid responses in cultured central neurons. *Proc Natl AcadSci U S A* 1981;78(11):7180-7184.
9. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 2012;287(48):40224-40231.
10. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(9):685-697.
11. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci* 2015;18(11):1641-1647.
12. Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. *Sleep Med Rev* 2017;32:85-94.
13. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70(2):197-245.
14. Anacleit C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, Fuller PM. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 2014;17(9):1217-1224.
15. Jones BE. Principal cell types of sleep-wake regulatory circuits. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:101-109.
16. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:186-192.
17. Chen L, Yin D, Wang TX, Guo W, Dong H, Xu Q, Luo YJ, Cherasse Y, Lazarus M, Qiu ZL, Lu J, Qu WM, Huang ZL. Basal Forebrain Cholinergic Neurons Primarily Contribute to Inhibition of Electroencephalogram Delta Activity, Rather Than Inducing Behavioral Wakefulness in Mice. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(8):2133-2146.
18. DSM 5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.
19. ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
20. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia. What we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
21. Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, Ferini-Strambi L et al. Studio Morfeo. Insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med* 2004;5:67-75.
22. Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract* 2017;34(1): 20-24.
23. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA et al. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018 (in press).
24. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure. Recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20: 52.
25. Cai GH, Theorell-Haglow J, Janson C et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med* 2018;46:81-87.
26. Hein M, Lanquart JP, Loas G et al. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in insomnia sufferers. A study on 1311 individuals referred for sleep examinations. *Sleep Med* 2018;46:37-45.
27. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia. A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018 (in press).
28. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E et al. Sleep Disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;30:11-24.
29. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J et al. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology* 2017;88(4):352-358.
30. Hung H, Li YC, Chen HJ et al. Risk of dementia in patients with primary insomnia. A nationwide population-based case-control study. *BMC Psychiatry* 2018;18(1):38.
31. Shi L, Chen SJ, Ma MY et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia. A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;40:4-16.
32. Hsiao YH, Chen YT, Tseng CM et al. Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders. A population-based cohort study. *J Sleep Res* 2017;26(5):623-628.
33. Uchimura N, Nakajima T, Hayash K et al. Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: a randomized crossover comparative study with brotizolam. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:22-29.
34. Ferini-Strambi L, Marelli S, Zucconi M et al. Effects of different doses of triazolam in the middle-of-the-night insomnia: a double-blind, randomized, parallel group study. *J Neurol* 2017;264:1362-1369.

35. Parrino L, Grassi A, Milioli G. Cyclic alternating pattern in polysomnography: what is it and what does it mean? *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(6):533-541.
36. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC et al. Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, and zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20(3):253-263.
37. Yeung V, Sharpe L, Glozier N et al. A systematic review and meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms. *Sleep Med Rev* 2018;38:17-27.
38. Fernandez-Mendoza J. The insomnia with short sleep duration phenotype: an update on its importance for health and prevention. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30(1):56-63.
39. Sateja MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults. An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307-349.
40. Rieman D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700.
41. Parrino L, Smerieri A, Giglia F et al. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:40-50.
42. Sundseth AC, Gjelstad S, Straand J et al. General practitioners' prescriptions of benzodiazepines, Z-hypnotics and opioid analgesics for elderly patients during direct and indirect contacts. A cross-sectional, observational study. *Scand J Prim Health Care* 2018;36(2):115-122.
43. Federico A, Tamburin S, Maier A et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci* 2017;38: 137-142.
44. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Oldani A et al. Might hypnotic drug formulation impact on the potential for abuse? *Sleep Med* 2017;40:e94-e95.
45. Roth T, Eklov SD, Drake CL, Verster JC. Meta-analysis of on-the-road experimental studies of hypnotics: effects of time after intake, dose, and half-life. *Traffic Inj Prev* 2014;15(5):439-445.
46. Verster JC, Mooren L, Bervoets AC, Roth T. Highway driving safety the day after using sleep medication: the direction of lapses and excursions out-of-lane in drowsy drivers. *J Sleep Res* 2018;27(3):e12622.
47. Xing D, Ma XL, Ma JX et al. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014;25(1):105-120.
48. Park SM, Ryu J, Lee DR et al. Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(10):2935-2944.
49. Smirne S, Ferini-Strambi L, Pirola R et al. Effects of flunitrazepam on cognitive functions. *Psychopharmacology* 1989;98(2):251-256.
50. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D*. 2017;17(4):493-507.
51. Cho YW, Kim KT, Moon HJ et al. Comorbid Insomnia With Obstructive Sleep Apnea: Clinical Characteristics and Risk Factors. *J Clin Sleep Med* 2018;14(3): 409-417.
52. Zhang XJ, Li QY, Wang Y et al. The effect of non-benzodiazepine hypnotics on sleep quality and severity in patients with OSA: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2014;18(4):781-789.
53. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD011090.
54. Geulayov G, Ferrey A, Casey D, Wells C, Fuller A, Bankhead C, Gunnell D, Clements C, Kapur N, Ness J, Waters K, Hawton K. Relative toxicity of benzodiazepines and hypnotics commonly used for self-poisoning: An epidemiological study of fatal toxicity and case fatality. *J Psychopharmacol* 2018;32(6):654-662.

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.  
ALTAMURA C.  
AMBROSIONI E.  
BASSETTI M.  
BELLIA V.

BIANCHI PORRO G.  
CACCIAPUOTI F.  
CAMANNI F.  
CARRATÙ L.  
CARRUS P.

CONCIA E.  
CRINÒ L.  
DAL PALÙ C.  
DE GRANDIS D.  
DI BIAGIO A.

ESPOSITO S.  
FERRARA P.  
LUISETTI M.  
MALERBA M.  
MANCINI M.

OLIVIERI D.  
PUDDU P.  
SCAGLIONE F.  
SIRTORI C.  
STERNIERI E.

TODESCO S.  
VAIRA D.  
VISCOLI C.

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 **MEDIZIONI** S.r.l. - Cod. 02/18  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
tel. 06.81153040 - fax. 06.81153063  
medizioni@medizioni.it

Vol. 17 - n. 3/2018 - settembre-dicembre  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di novembre 2018