

ANSIOLITICI E SEDATIVI

Il disturbo d'ansia rientra nei disturbi della sfera psichiatrica.

Il termine ansia viene utilizzato sia per descrivere il sintomo che la malattia.

Il sintomo si manifesta associato a situazioni patologiche come la depressione maggiore ma indica anche un disturbo, una situazione che si associa a un pericolo, una minaccia a cui il soggetto può essere esposto o paura.

Il termine ansia deve essere differenziato dal concetto di paura; nella paura si ha un pericolo identificabile, nell'ansia non si ha fonte di pericolo, non è una condizione che trova una spiegazione razionale nella spiegazione di una minaccia/pericolo.

L'ansia ha anche un significato positivo, in quanto può essere una condizione che ci aiuta a pianificare la modalità con cui gestire una determinata situazione di threat, un qualcosa che innesca in noi la necessità di reagire a una determinata condizione.

Il connotato positivo è evidenziato dal fatto che *livelli moderati di ansia sono in grado di potenziare performance cognitive*.

Quando questa condizione si cronicizza e l'intensità è grave si sfocia in una condizione di tipo patologico.

SINTOMI

- *Fisiologici*, legati all'attivazione del *sistema nervoso simpatico*; si ha aumento della frequenza cardiaca, della respirazione, sudorazione
- *Cognitivi*; consapevolezza di essere esposto a una minaccia, una situazione che ci altera l'equilibrio omeostatico
- *Comportamentali*, desiderio di sfuggire o di reagire alla condizione

Most common mental illness in the U.S. with 19 million of the adult (ages 18-54) affected.

Anxiety disorders cost more than \$42 billion a year.

More than \$22 billion are associated with the repeated use of healthcare services.

Anxiety is highly treatable (up to 90% of cases), but only one-third of those who suffer from it receive treatment

People with an anxiety disorder are 3-5 times more likely to go to the doctor and 6 times more likely to be hospitalized for psychiatric disorders than non-sufferers. —> hanno probabilità 3-5 volte superiore di andare dal medico

Depression often accompanies anxiety disorders

È una condizione molto diffusa e per quanto sia trattabile e gestibile con trattamenti farmacologici o meno solo 1/3 delle persone che soffrono di disturbo d'ansia ricevono un trattamento adeguato.

Percezione dello stato d'ansia o sviluppo di ansia legato a una certa situazione viene interpretato come situazione finalizzata allo specifico momento, senza pensare che sia condizione persistente nell'individuo —> non ci si rende conto che potrebbe essere uno stato patologico.

Evento che genera ansia significa che in futuro ci saranno altre condizioni che genererà ansia—> importante consapevolezza della diagnosi e della gestione terapeutica del disturbo, sia farmacologico che non.

Disturbi d'ansia secondo DSM-5

1. Generalized Anxiety Disorder (GAD)
2. Social Anxiety Disorder (Social Phobia)
3. Specific Phobia
4. Panic Disorder
5. Agoraphobia
6. Separation Anxiety Disorder
7. Anxiety Disorder Due To Another Medical Condition
8. Substance/Medication-Induced Anxiety Disorder
9. Selective Mutism
10. Other Specified Anxiety Disorder
11. Unspecified Anxiety Disorder

Risposta al trattamento non è uguale per tutti i disturbi d'ansia, alcuni sono più ostici nel trattamento.

Prevalenza dei disturbi d'ansia nell'arco della vita è del 25%—> 1 persona su 4 nel corso della vita sviluppa una situazione di questo tipo.

COMBINAZIONE DI SINTOMI

Molti di questi disturbi sono connessi tra di loro—> continuità in alcuni patologie, per esempio forme di ansia diverse che si intercalano tra di loro, ansia associata da depressione...

Ci sono condizioni in cui si ha chiara sovrapposizione del GAD e del disturbo depressivo maggiore.

Ci sono disturbi sottosoglia, condizioni in cui si ha *distimia*, riduzione del tono dell'umore, come anche ansia subsintomatica che possono convivere tra di loro.

Sintomi convivono tra di loro, si manifesta componente ansiosa o depressiva e l'altra componente è sottosoglia—> importante per la diagnosi, in base a prevalenza di un aspetto rispetto all'altro il trattamento farmacologico è diverso.

Nelle condizioni sottosoglia, la depressione subsintomatica e l'ansia subsintomatica sono latenti e vengono scatenate da un evento particolare (stress, ma anche qualsiasi altro evento che modifica equilibrio psico-fisico dell'individuo stesso). Si ha lo sviluppo di una condizione connotata.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Nel trattamento dell'ansia generalizzata in prima linea si utilizzano i farmaci *ansiolitici*. Nel caso di disturbi non solo di ansia ma anche del disturbo depressivo si ha associazione tra ansiolitici e antidepressivi—> grossa utilità anche nei disturbi d'ansia

1. **BENZODIAZEPINE (BDZ)**

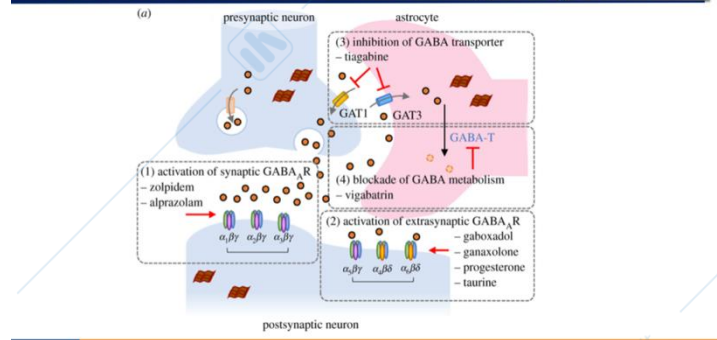
Sono i farmaci d'elezione per il trattamento dell'ansia che hanno come bersaglio farmacologico il sistema GABAergico.

Sono molto efficaci ma hanno anche molte problematiche di tollerabilità.

BDZ sono molecole sviluppate negli anni '60 e sono ancora molto utilizzate, anche se dalla scoperta le conoscenze si sono ingigantite.

livello neurone presinaptico che a livello astrocitario possono esser bloccati e si ha innalzamento delle C di GABA—>tiagabina—> vigabatrina inibizione GABA transaminasi —> inibizione degradazione del GABA, si ha maggior B del GABA

Modulation of the GABAergic system



GABA_A

È un recettore canale composto da 5 subunità di diverso tipo α , β , γ , δ , ϵ , π , θ .

Ci sono 6 diverse subunità α , che garantiscono eterogenicità nella risposta, in quanto a seconda della combinazione della subunità le caratteristiche fisiologiche del recettore sono diverse e anche la localizzazione può essere diversa.

Di conseguenza le funzioni modulate dal recettore sono diversificate.

Esistono anche 3 subunità β e 3 γ .

Ogni subunità è caratterizzata da un 4 D transmembrana; dominio N-terminale extracellulare, 4 D transmembrana e la coda C-terminale che è extra-cellulare.

Quando il canale si trova in membrana assume una conformazione per cui il D transmembrana 2 si affaccia all'interno del canale; questo dominio D2 *determina la selettività dello ione che fluisce* in base agli aa che lo compongono.

Essendo un recettore canale funziona rispondendo al GABA, il quale determina l'apertura del canale e l'ingresso dello ione.

L'azione inibitoria del GABA è dovuta al fatto che va ad attivare il flusso di ioni **cloruro**, che nella cellula determina **iperpolarizzazione** della cellula.

La cellula si iperpolarizza e viene inibita.

NB non necessariamente il GABA va a deprimere le funzioni del SNC; il GABA funziona per sincronizzare l'attività di diversi circuiti e la mancanza di GABA o la ridotta funzionalità dei neuroni GABAergici è alla base di alcune alterazione nella sincronizzazione nei circuiti e alla formazione di deficit funzionali.

Il GABA interagisce con il recettore a cavallo tra la subunità α e la subunità β e per attivare il recettore sono necessarie due molecole di GABA.

Il recettore del GABA è anche in grado di legare anche altre molecole come

- BDZ; il sito di legame delle BDZ è a cavallo tra subunità α e subunità γ . È un sito diverso rispetto al sito del GABA, ma agisce da modulatore allosterico del GABA. Sono stati identificati specifici aa con cui BDZ interagisce con recettore—> residui di Hys
- Barbiturici
- Anestetici generali
- Etanolo

- Steroidi neuroattivi—> legati a funzione ormonale, metaboliti di progesterone e androgeni sono potenti modulatori della trasmissione GABAergica

EFFETTI COLLATERALI MODULAZIONE GABAergica

In ordine crescente come tossicità in caso modulazione non sia controllata

- Ansiolitica
- Anticonvulsione
- Sedazione
- Atassia
- Coma-anestesia
- Depressione respiratoria

I farmaci vanno a potenziare la trasmissione fino a un valore massimo, soglia da non oltrepassare. BDZ hanno grande successo perché non superano la soglia, a differenza dei barbiturici.

BDZ

Gli agonisti delle BDZ possono avere attività

- Ansiolitica
- Sedativo-ipnotici
- Miorilassante
- Anticonvulsione
- Amnestico
- Dipendenza
- Tolleranza

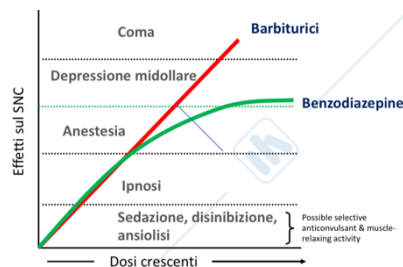
Gli agonisti parziali hanno attività ansiolitica —> attività modulatoria parziale; si abbassa potenziamento e quindi limita

Gli antagonisti non hanno nessun effetto clinico—> utili per contrastare effetto BDZ

Gli antagonisti inversi parziali e gli antagonisti inversi delle BDZ hanno effetto proamnestico, ansiogenico, pro-convulsione

BDZ E BARBITURICI

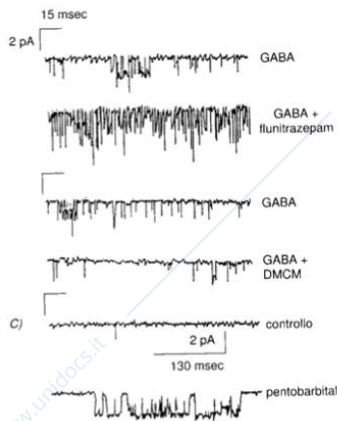
Sono entrambi farmaci in grado di potenziare la trasmissione GABAergica.



Le BDZ utilizzate a dosi crescenti potenziano via via il sistema GABAergico; tuttavia essendo un modulatore allosterico positivo, avrà sempre bisogno del GABA per esplicare la sua azione per esplicare la sua azione; ci sarà un limite nella risposta dovuta alla presenza del GABA, in quanto in assenza del NT non si può potenziare la sua azione.

BDZ ha crescendo di attività; inizialmente ha attività ansiolitica e sedativa, con aumentare delle dosi anche ipnotico, anestetico ma poi questa azione va a plateau, in quanto in mancanza di GABA non posso potenziare ulteriormente il sistema—> resta modulatore allosterico positivo che non va ma oltre soglia della tossicità.

I barbiturici agiscono all'interno del canale; il barbiturico ha sito di legame interno al canale del cloro e agisce mantenendo aperto il canale e così facendo *prolunga azione del GABA*.



A bassi dosaggi il profilo non si distingue dalla benzodiazepine, è modulatore positivo dell'azione del GABA; tuttavia ad alte dosi il barbiturico è in grado di aprire il canale GABAergico anche in assenza di GABA. Non si ha freno all'azione tossica, per cui risulta più tossico rispetto alle BDZ.

Possono indurre coma, depressione del centro del respiro e coma

Con patch clamp vado a misurare correnti all'interno del canale GABA; in presenza di GABA si hanno inflessioni verso il basso che denotano l'apertura del canale.

Se al GABA unisco le BDZ si ha frequenza maggiore delle inflessioni verso il basso—> aumento della frequenza di apertura,

prolungamento dell'apertura.

Se somministro con GABA il barbiturico l'apertura è indipendente dal GABA

Con BDZ non ho tossicità elevata in termini di sicurezza dell'individuo, ma se si associa all'uso di BDZ alcol che potenzia altrettanto la trasmissione GABAergica sinergia può essere pericolosa.

Barbiturico è sempre pericoloso—> usato per suicidio in alte dosi

IT delle benzodiazepine è piaciuto ampio rispetto a barbiturico, che non viene più utilizzato come ansiolitico o ipnotico

Agonista pieno del sito delle BDZ ha potenziamento della trasmissione, mentre agonista parziale ha potenziamento minore; agonista parziale ha azione prevalentemente ansiolitica, mentre gli altri hanno anche componenti sedativa

BDZ

- chlordiazepoxide (Librium®)
- diazepam (Valium®)
- clonazepam (Klonopin®)
- clorazepate (Tranxene®)
- lorazepam (Ativan®)
- oxazepam (Serax®)
- alprazolam (Xanax®)
- Triazolam

DIFFERENZE TRA BDZ

Non ci sono differenze per quanto riguarda la capacità di legare in maniera diversa un recettore GABA rispetto a un altro, BDZ non discriminano tra i diversi sottotipi di GABA; azione diversificata più dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Ci sono due tipologie di differenze

1. FARMACOCINETICO,

si riferisce all'emivita del farmaco. A seconda dell'emivita abbiamo un impiego diverso delle BDZ.

È importante anche il metabolismo di queste molecole; Alcune BDZ sono già attive come il diazepam,

mentre altre sono inattive, come prazepam e clorazepato e in vivo vengono biotrasformati in *desmetildiazepam*.

Il diazepam viene metabolizzato anch'esso a desmetildiazepam, BDZ attiva che viene biotrasformato in *oxazepam*, altrettanto attivo → metaboliti sono tutti attivi → nella considerazione dell'emivita del farmaco devo considerare anche quella del metabolita attivo.

I metaboliti vengono inattivati per coniugazione e poi vengono escreti a livello urinario.

Ci sono molecole come *Lorazepam* che non vengono biotrasformate in un metabolita attivo per cui ha un'emivita minore.

Nella durata d'azione intervengono anche polimorfismi genici che riguardano enzimi della biotrasformazione.

Sono state identificate tre fasce di durata dell'azione delle benzodiazepine:

- BDZ a lunga durata d'azione; hanno complessivamente un'emivita superiore alle 24 h → clorazepato, clordiazepossido, diazepam, flurazepam
- BDZ a emivita intermedia, tra le 10 e le 20 ore → quarazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam
- BDZ a breve durata d'azione, tra le 3 e le 8 ore → oxazepam, triazolam

Benzodiazepine	Peak Plasma Level (Hour)	Speed of onset	Benzodiazepine	Elimination Half Life (Hour)
Alprazolam	1-2	Intermediate	Alprazolam	7-27
Chlordiazepoxide	1-4	Intermediate	Chlordiazepoxide	5-30
Clonazepam	1-2	Intermediate	Clonazepam	18-50
Diazepam	0.5-2	Very Fast	Diazepam	20-80
Lorazepam	2-4	Intermediate	Lorazepam	10-20
Oxazepam	2-4	Slow	Oxazepam	5-20

Emivita si riflette sull'azione del farmaco; se necessario dell'effetto ipnotico-sedativo cerco BDZ con emivita minore, se cerco ansiolitico necessario azione protratta nel tempo

Ci possono essere problemi di interazioni con farmaci metabolizzati da citocromi.

BDZ possono essere assunte per limitati periodi di tempo

FARMACO	CONCENTRAZIONE PLASMATICA	NOTE
Cimetidina Disulfiram Iproniazide Contraccettivi orali	↑	Inibiscono il metabolismo delle BDZ
Rifampicina	↓	Potenzia il metabolismo delle BDZ
Alcol IMAO		Aumento della tossicità
Fenitoina Digitalici		Il diazepam aumenta le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci

2. FARMACODINAMICO

Due elementi sono portanti, potenza e efficacia.

La *potenza* è la misura della dose di farmaco necessaria per avere un effetto; è rappresentata dalla posizione delle curve sull'asse delle X → tanto più la curva è spostata a sx tanto minore sarà la dose necessaria per avere un certo effetto e quindi la potenza è maggiore.

L'*efficacia* è l'entità del potenziamento che posso avere; BDZ con efficacia ridotta è agonista parziale → clordiazepam, imidazenil. → capacità di potenziare trasmissione

Distinguiamo tra le BDZ:

- A. AGONISTI TOTALI : buona attività intrinseca (producono un effetto massimale sul recettore).—> Diazepam, Midazolam, Flunitrazepampos
- B. AGONISTI PARZIALI : debole attività intrinseca (non producono un effetto massimale anche quando tutti i recettori sono occupati), antagonizzano gli effetti degli agonisti totali—> Clonazepam, Bretazenil, Clordiazepossido—> danno azione ansiolitica ma non potenziano eccessivamente la trasmissione
- C. ANTAGONISTI : debolissima o nulla attività intrinseca ma buona potenza, interferiscono o prevengono l'interazione sia di agonisti che di agonisti inversi con il recettore.—> Flumazenil, impediscono a BDZ di agire.
Viene utilizzato nelle situazioni di overdose di BDZ; BDZ non espone il soggetto a rischio per vita ma in caso di somministrazione con alcol possono essere pericolosi—> in situazione emergenziale vengono utilizzati per spiazzare BDZ —> “antidoto”

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Generalized Anxiety Disorder
- Panic Disorder (alprazolam)
- Insonnia—> sono ipnotici
- Schizophrenia—> somministrate non per migliorare sintomatologia ma per avere effetto sedativo per controllare episodio acuto di psicosi
- Muscolare spasms (diazepam)
- Depression—> ansia fa parte del disturbo depressivo—> associazione con BDZ, anche perché queste hanno azione rapida, non hanno latenza
- Seizure Disorders, epilepsy (clonazepam , diazepam)
- Delirium
- Alcohol Withdrawal—> astinenza da alcol
- Conscious Sedation—> (flurazepam long acting, temazepam intermediate, triazolam short)

I principali uso sono disturbo d'ansia, insonnia e panico.

Tra i problemi relativi all'uso delle BDZ troviamo l'**amnesia anterograda**; può essere di lunga o breve durata ed è *l'incapacità di ricordare tutto ciò che avviene dopo l'assunzione del farmaco*.

Le benzodiazepine sono anche usate in associazione ad altre molecole per trattamento di fobie, attacchi di panico, per le convulsioni

Proprietà sedative non permettono una somministrazione prolungata delle BDZ—> vanno assunte per periodi limitati di tempo, in quanto possono essere associate a dipendenza e abuso

Major indication is for the treatment of severely debilitating anxiety

Effective as hypnotics, as they possess many of the same sedative qualities as barbiturates—> Therefore useful in treatment of insomnia

Effective muscle relaxants

Generate anterograde amnesia

Lorazepam → long-lasting amnesia

Midazolam → short-lasting amnesia

Useful for panic attacks and phobias

- Efficacy may be less than that achieved with SSRI's
- Treatment of alcohol withdrawal
- Effective anticonvulsant (treatment of epilepsy)

Advantages:

- Rapid onset
- Anxiolysis
- Low-level side effects

Disadvantages:

- Impaired psychomotor performance and alertness
- Potential for dependence and abuse

RECETTORI GABA

I recettori GABA_A sono eterogenei, in quanto esistono diversi sottotipi per ogni subunità con modificazioni diverse.

Ci sono alcuni tipi sottotipi recettoriali più comuni degli altri ($\alpha 3\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 1\beta 3\gamma 2$) ma ci sono anche altri recettori composti da altre subunità.

BDZ agisce a cavallo tra la subunità α e γ , su particolari residui; in particolare le BDZ sono in grado di potenziare la trasmissione dei recettori GABA che contengono la subunità $\alpha 1/2/3/5$ ma non recettori che contengono la subunità $\alpha 4$ o $\alpha 6$

Queste subunità non sono presenti in maniera omogenea nel cervello; si ha differente localizzazione delle subunità e localizzazione di diversi recettori

Uno studio di ibridizzazione in situ mette in luce dove sono espresse le diverse subunità; la subunità $\alpha 1$ si trova in recettori GABA localizzati nella corteccia cerebrale, alcune aree sottocorticali nell'ippocampo, nel cervelletto e bulbi olfattivi.

L'espressione di $\alpha 2$ a livello della corteccia invece è più limitata, è più alta nell'ippocampo ma non è presente negli strati più interni

L'espressione di $\alpha 5$ è massima a livello dell'ippocampo.

Le altre subunità sono più ubiquitarie

- ➔ BDZ interagisce con diverse subunità α in diversi distretti e questo, in base alla dose, determinerà un certo tipo di risposta.

La separazione tra attività ansiolitica e attività sedativa è **molto stretta**, non è netta. Questa separazione è un'esigenza dal punto di vista clinico, in quanto nel caso di un disturbo d'ansia si assume BDZ come ansiolitico e sedazione è effetto collaterale—> rallentamento psicomotorio e sonnolenza sono negativi.

Si è cercato di comprendere se le diverse subunità avessero un ruolo specifico nell'azione farmacologica e terapeutica delle BDZ; attraverso manipolazioni genetiche si è stabilito che:

$\alpha 1$ subunit: sedation

$\alpha 2$ subunit: anxiolysis.

$\alpha 3$ subunit: processing of sensory motor information related to a schizophrenia endophenotype.

$\alpha 4$ subunit: sedative, hypnotic and anesthetic effects of some agents in the thalamus.

$\alpha 5$ subunit: (extrasynaptic) associative temporal and spatial memory by inhibitory modulation of activities in the hippocampus.

$\beta 3$ subunit: sedation, hypnosis and anesthesia by, e.g., pentobarbital, propofol and etomidate, but not by the neurosteroidal anesthetic alfaxalone).

➔ Subunità $\alpha 1$ responsabile dell'attività sedativa, $\alpha 2$ è coinvolta nell'attività ansiolitica e miorelissante, anticonvulsiva.

➔ Se avessi una BDZ che interagisce selettivamente con la subunità alfa 1 (non esiste ancora) avremmo una

molecola per trattare l'ansia che non dà sedazione né altri effetti collaterali come amnesia e dipendenza.

→ Non c'è separazione tra azione e l'altra

EFFETTI COLLATERALI E TOSSICITA'

Sono molecole relativamente sicure e efficaci ma richiedono precauzioni in termini di modalità d'impiego e durata d'impiego

- A *bassi dosi* possiamo avere sedazione, rallentamento motorio, disorientamento, confusione mentale sedation, drowsiness, ataxia, lethargy, mental confusion, motor and cognitive impairments, disorientation, slurred speech, amnesia, dementia, etc.
- Ad alte dosi effetti vengono potenziati → mental and psychomotor dysfunction can progress to hypnosis

Sono pericolosi perché sono in grado di deprimere il centro del respiro ne caso in cui sinergizzi con altre sostanze che hanno azione depressiva su SNC

Nell'utilizzo di BDZ come sonniferi hanno breve durata d'azione; possono creare rebound nei giorni successivi

Quelle a lunga durata d'azione se prese alla sera possono generare sonnolenza il giorno seguente.

Si genera tolleranza, nel tempo la risposta al farmaco diminuisce per cui devo assumerne dosaggi incrementali,

Si genera anche dipendenza di tipo

- Fisico; si ha recrudescenza dei sintomi quando si interrompe il trattamento
- Psicologico; necessità di utilizzare il farmaco stesso

L'abuso di BDZ rappresenta un aspetto importante nella gestione della terapia; vengono prescritti per periodi limitati per ridurre l'insorgenza di tolleranza e dipendenza.

Possono limitare fluttuazioni nel tono dell'umore in soggetti che assumono cocaina o altri tipi di sostanze

SINDROME DA ASTINENZA DA BDZ

Si hanno sintomi come insonnia, sudorazione, tremori, irritabilità, stato d'ansia, aumento della frequenza cardiaca.... → opposti a quelli indotti da BDZ.

Bisogna cercare di minimizzare la comparsa di questa sintomatologia che molto spesso è associata alla tempistica di eliminazione; farmaci con breve durata d'azione sono più a rischio perché l'azione cessa rapidamente e rebound è molto più apparente.

Bisogna prima passare a molecole con lunga durata d'azione e poi lentamente scalare questi farmaci per poi eliminarli, non si deve avere brusca interruzione.

→ Si cerca molecole con affinità per diverse subunità per avere molecole più specifiche

FLUMAZENIL (Romazicon)

È l'antagonista per il recettore delle BDZ; ha elevata affinità e bassa attività in strinse a e agisce spiazzando le BDZ.

È in grado di attenuare alcuni sintomi delle BDZ e ripristina la funzionalità del sistema.

Trattamento di Flumazenil in assenza di BDZ non porta a nessuna conseguenza; la sua azione dipende dalla capacità di spiazzare la BDZ ma non ha attività sulla trasmissione GABAergica.

Se BDZ è presente riduco risposta a BDZ

Viene somministrato per via endovenosa per ridurre astinenza, le ricadute legate alla detossificazione e per ridurre desiderio di introdurre BDZ

FARMACI SEROTONINERGICI

Le benzodiazepine hanno il pregio di funzionare rapidamente; funzionano in BT e sono in grado di rimediare sintomatologia in breve termine.

Ci sono poi i farmaci serotoninergici; i neuroni serotoninergici sono localizzati nei nuclei del rafe e proiettano a diverse regioni; proiettano nell'area limbica, nelle aree corticali, aree sottocorticali etc.

La serotonina è un importante mediatore delle reazioni ansiose e della paura; si ritiene che nei disturbi d'ansia ci sia uno squilibrio nella trasmissione serotoninergica, con il vantaggio che la modulazione serotoninergica offre più garanzie di sicurezza rispetto alla modulazione del sistema GABAergico.

Abbiamo un'azione indiretta che comporta una latenza temporale nella risposta clinica.

Tra gli ansiolitici serotoninergici ricordiamo **bupirone**, antagonista del recettore 5-HT_{1A}, autorecettore che se attivato va incontro a progressiva desensibilizzazione e aumento del tono serotoninergico.

Sono utilizzati anche SSRI

BUSPIRONE

Ha attività ansiolitica importante e a differenza delle BDZ

- non produce sedazione
- non determina impairment delle capacità motorie
- Non ha un effetto negativo sulle funzioni mnemoniche
- Non induce dipendenza e quindi non dà sintomatologia di astinenza al termine del trattamento
- Richiede latenza d'azione; necessita di almeno una settimana di tempo per agire

Viene utilizzato nel caso di **ansia cronica**

Pharmacokinetics:

- Rapidly absorbed orally.
- Rapid first-pass effect.
- Elimination half-life = 2-4 hrs.
- Metabolism is primarily hepatic.

SSRI

SSRI sono antidepressivi che aumentano i livelli di serotonina.

Sono molto efficaci nel trattamento della depressione ma anche in diversi sistemi d'ansia come per esempio l'ansia sociale, i disturbi di panico, nel disturbo ossessivo-compulsivo.

Hanno una differenza nell'impiego nell'ansia rispetto all'impiego nella depressione; si comincia con dosaggi inferiori e complessivamente la risposta si ha con un dosaggio inferiore a quello antidepressivo—> ansia gestibile con dose inferiore, quindi si ha una riduzione degli effetti collaterali.

All'inizio della terapia questi farmaci possono *dare senso di agitazione, l'ansia può peggiorare all'inizio*; la strategia è quella di associare un ansiolitico a una BDZ all'inizio, la quale controlla efficacemente il disturbo per poi lentamente passare all'antidepressivo con uno schema posologico crescente per poi togliere la BDZ (va presa per periodo limitato) e poi passare ad antidepressivo per un periodo più prolungato.

Son farmaci efficaci; sia SSRI (citalopam) sia SNRI (velafaxina) sono usati; a seconda del tipo d'azione posso avere azione su diversi farmaci—> hanno diverse indicazioni per esempio su disturbo ossessivo-compulsivo, in stress post traumatico...

Sono efficaci nelle diverse forme d'ansia, dove le BDZ sono poco utilizzate

I vantaggi:

- Efficacia
- Non creano dipendenza
- Efficaci in diverse condizioni

Svantaggi

- Latenza nella risposta terapeutica
- Effetti collaterali—> serotoninergici, più importante agitazione all'inizio
- Interazioni farmacologiche
- Sindrome di discontinuità—> se si interrompe la terapia in modo brusco perché si è raggiunto obiettivo relativamente stabile si può avere ricaduta

Condition	Pharmacotherapy Option
Obsessive compulsive disorder	SSRI Clomipramine
Social anxiety disorder	SSRI/SNRI
Panic disorder	SSRI/SNRI TCA Benzodiazepine
PTSD	SSRI
Generalized anxiety disorder	SSRI/SNRI Benzodiazepine Buspirone

Posso utilizzare anche TCA ma hanno grossi effetti collaterali

ALTRE OPZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'ANSIA

1. β -BLOCCANTI

Agiscono sulla componente simpatica

Possono essere utili per coloro che hanno manifestazione periferica accentuata e possono

Propranolol (Inderal®) Atenolol (Tenormin®)

- Helpful with performance anxiety by suppressing sympathetic nervous system activity and autonomic symptoms (palpitation/tremor)
- Side effects: bradycardia, hypotension, depression, nightmares, insomnia

2. COMBINAZIONE DI FARMACI

3. ANTIPSICOTICI—> in studio per i pazienti anziani

COMPOSTI IN FASE III—> agitazione Alzheimer

- ALORADINE PH94B - chemoreceptor cell modulator—> social anxiety disorder
- Dextromethorphan analogue —> agitation Alzheimer
- Brexpiprazole—> agitation Alzheimer)

BDZ sono sconsigliate in Alzheimer perché possono portare a peggioramento della situazione

IPNOTICI

La distinzione tra le BDZ può essere fatta su base farmacodinamico (potenza ed efficacia) ma anche di farmacocinetica (emivita).

Se utilizzo BDZ come ipnotico mi aspetto che la molecola agisca rapidamente e che abbia un'azione che sia affinata dal punto di vista temporale—> azione ipnotica va a migliorare disturbi del sonno.

Le BDZ vanno a indurre il sonno ma si cerca di usare molecola che non generino sonnolenza il giorno seguente, che non abbiano quindi azione protratta al giorno dopo.

Le BDZ usate come ipnotici sono

1. Fluorazepam (commercializzato come Dalmine); manifesta l'azione in massimo 45 min alla dose di 15-30 Mg QHS. L'effetto è maggiore in terapia prolungata in quanto si ha l'accumulo di metaboliti attivi
2. Temazepam (commercializzato come Restoril); migliora il mantenimento del sonno anche se ha azione ritardata rispetto al farmaco precedente; dovrebbe essere assunta circa 2 ore prima di coricarsi.
3. Triazolam (commercializzata come Halcion), ha un' emivita breve e viene consigliato per un trattamento a breve termine.
È utile per persone che hanno difficoltà ad addormentarsi

Se utilizzo un farmaco come ipnotico devo andare a valutare l'impatto che questi hanno sulla **qualità del sonno**.

BDZ aumentano il tempo totale di sonno e riducono la latenza all'addormentamento ma **non favoriscono un sonno fisiologico**, in quanto queste prevencono la transizione dalla fase di sonno leggero (sono 2) verso il sonno più profondo, che garantisce all'organismo un recupero dal punto di vista fisiologico e funzionale.

I barbiturici nel passato erano utilizzati come ipnotici ma ora non lo sono più perché hanno un profilo di tollerabilità molto inferiore delle BDZ; hanno IT molto ristretto e possono determinare depressione del centro del respiro e di conseguenza se il soggetto abusa di queste sostanze può andare incontro a coma e morte —> impiego molto limitato, utilizzati solo in alcune forme di epilessia.

Agiscono aumentando il periodo di apertura del canale GABA; a bassi dosaggi si ha azione facilitatoria sul GABA ma aumentando la dose i barbiturici vanno ad attivare il recettore del GABA anche in assenza della molecola—> mantengono aperto il canale

I barbiturici sono **importanti induttori farmacometabolici**; potenziano l'attività dei citocromi e di conseguenza possono interferire in maniera significativa con il metabolismo di altri farmaci.

Utilizzi:

Ultra-short t_{1/2}: Used for general anesthesia —> thiopental, methohexital

- Sedative—> Amobarbital (amytal), pentobarbital

Phenobarbital è usato come anticonvulsione

FARMACI IPNOTICI NON BENZODIAZEPINICI

1. Zolpidem
2. Zaleplon
3. Eszopiclone
4. Ramelteon

I primi 3 sono anche detti composti Z e vanno a modulare il sistema GABAergico

1. ZOLPIDEM (ambien)

L'azione sedativa è data dal legame specifico con la subunità $\alpha 1$ del recettore GABA, quella che contribuisce maggiormente nell'azione sedativa, $\alpha 2$ ansiolitica.

A supporto di questa specificità di legame si è osservato che flumazenil è in grado di bloccare l'azione di questo farmaco.

Viene utilizzato nel trattamento dell'insonnia; ha scarsa attività per la possibilità di dare miorilassamento e attività anticonvulsivante.

È associata a un minor rischio di dipendenza e sindrome da astinenza

Ha emivita molto rapida, viene metabolizzato a livello epatico da CYP3A4.

Ci possono essere effetti collaterali come nausea e sonnolenza, vertigini encefalea

2. ZALEPLON (stilnovo)

È meno selettivo rispetto a Zolpidem, interagisce maggiormente con subunità $\alpha 1$ ma è in grado di modulare anche $\alpha 2$ e $\alpha 3$.

Non ha effetti anticonvulsivanti.

Come effetto negativo ha alterazioni psicomotorie e cognitive.

Il vantaggio di questi composti rispetto alle BDZ vede la riduzione di tolleranza, dipendenza fisica e sindrome d'astinenza; questi farmaci sono potenti ipnotici e hanno ridotti effetti collaterali, per questo risultano più maneggevoli.

NB effetti collaterali dipendono dal soggetto; non tutti sviluppano tolleranza, ma il rischio associato è elevato.

3. ESZOPICLONE (lunesta)

È commercializzato solo negli USA, non è approvato in EU

Viene utilizzato nel trattamento dell'insonnia; lega il recettore A ma sembra legarlo in una subunità diversa, la subunità ω ; per questo potrebbe avere un profilo diverso.

La localizzazione dei recettori GABA con questa subunità sembra essere più concentrata nel cervello

This subunit is found more in the brain as opposed to the spine where the other class of the GABA receptors are found

Thought to be safer than benzodiazepines, but still have serious potential for abuse, and reported rebound insomnia with discontinued use

Effectiveness of the drug is dose dependent

4. RAMELTEON

Ha un meccanismo diverso rispetto ai farmaci precedenti, in quanto è un **agonista dei recettori della melatonina MT_1 e MT_2** .

La melatonina è coinvolta nel controllo dei ritmi circadiani e la loro sincronizzazione; di conseguenza l'attività del ramelteon è quella di *favorire il sonno ma anche correggere le alterazioni dei ritmi circadiani*; è molto utile nel trattamento di insonnia o disturbi del sonno causate da alterazione dei ritmi circadiani.

Non dà dipendenza