

UNIVERSITY OF  
NEWCASTLE



School of Neurosciences  
Division of Psychiatry  
The Royal Victoria Infirmary  
Queen Victoria Road  
Newcastle upon Tyne NE1 4LP

# **Le benzodiazepine Come agiscono e come sospenderne l'assunzione**

**Informazioni mediche ottenute presso una clinica per la  
disassuefazione dalle benzodiazepine**

**PROFESSORESSA C HEATHER ASHTON, DM, FRCP**

**PROTOCOLLO PER IL TRATTAMENTO  
DELLA DISASSUEFAZIONE DALLE  
BENZODIAZEPINA**

**Edizione Riveduta  
Agosto 2002**

## **PREFAZIONE 2001**

Questi capitoli furono scritti nel 1999 su richieste fatte da diversi lettori degli Stati Uniti che erano preoccupati per i problemi collegati all'assunzione di benzodiazepine a lungo termine. Diverse richieste di informazioni provenienti dal Canada, dall'Australia e dal Regno Unito dimostrano che i consigli forniti nel presente manuale possono essere di aiuto ad un pubblico più vasto. Di conseguenza, sono state apportate alcune aggiunte soprattutto per i lettori del Regno Unito.

Nell'anno 1985 fu introdotto nel Regno Unito un elenco limitato di benzodiazepine che possono essere prescritte dal sistema sanitario nazionale. Fra queste benzodiazepine c'erano il diazepam, il clordiazepossido, il lorazepam e l'oxazepam indicati per problemi d'ansia; il nitrazepam ed il temazepam per problemi d'insonnia. Il triazolam, che inizialmente appariva su questo elenco, fu poi escluso. Altre compresse per dormire, ora disponibili nel Sistema Sanitario Nazionale, sono le benzodiazepine lopraxolam e lormetazepam ed altri due farmaci, lo zopiclone e lo zolpidem, i quali, sebbene non siano benzodiazepine, agiscono allo stesso modo ed hanno gli stessi effetti indesiderati, fra i quali ci sono la dipendenza e le reazioni da astinenza. Sono stati aggiunti nella presente edizione alcune informazioni sulle benzodiazepine che non comparivano nella prima edizione per gli Stati Uniti ed anche programmi di disassuefazione relativi al clordiazepossido, l'oxazepam e la zopiclona.

Purtroppo la saga delle benzodiazepine è ben lontana dalla sua conclusione. Nonostante l'assunzione di benzodiazepine venga consigliata per un periodo limitato, c'è ancora circa mezzo milione di persone nel Regno Unito che regolarmente assumono benzodiazepine e alle quali questi farmaci sono spesso stati prescritti per anni. Molte di queste persone hanno diversi problemi relativi agli effetti indesiderati, fra questi ci sono la dipendenza e le reazioni dovute all'astinenza dal farmaco, problemi per i quali ricevono pochissimo sostegno ed assistenza. Il problema è ancora maggiore nei paesi (la Grecia, l'India, i paesi del Sudamerica ed altri) dove le benzodiazepine sono disponibili come prodotti da banco. Inoltre, essendo la benzodiazepine comunemente prescritte e facilmente disponibili esse sono entrate a fare parte della "scena della droga". Vengono assunte in forma illegale in dosi molto alte dal 90% di coloro che abusano di diverse droghe ("polydrug abusers") in tutto il mondo, scatenando così altri effetti molto pericolosi (l'AIDS, l'epatite ed rischi per le generazioni a venire) che non venivano nemmeno lontanamente immaginati quando questi farmaci furono introdotti nella pratica medica, quasi 50 anni fa, come una innocua panacea.

Spero vivamente che le informazioni contenute in questo manuale siano di utilità a coloro che assumono le benzodiazepine e che non riescono a trovare assistenza da nessuna altra parte e che questo manuale riesca a creare una maggiore consapevolezza tra coloro che esercitano la professione medica dei pericoli legati alla prescrizione eccessiva a lungo termine delle benzodiazepine. Il merito principale per l'uso della presente monografia dovrebbe andare a Geraldine Burns negli Stati Uniti, a Rand M. Bard in Canada ed a Ray Nimmo e Carol Packer nel Regno Unito non soltanto per la loro competenza ed entusiasmo, ma anche per i loro sforzi nella produzione e distribuzione del presente testo e per averlo reso disponibile in tante parti del mondo attraverso Internet.

**Heather Ashton  
Gennaio 2001**

## **PREFAZIONE ALLA EDIZIONE RIVEDUTA Agosto 2002**

La presente edizione contiene nuove informazioni che ho aggiunto in seguito a molte richieste da parte dei lettori di molte nazioni in Europa, Nordamerica, Australia, Nuova Zelanda, Sudafrica ed India. Tali aggiunte contengono ulteriori informazioni riguardanti la disassuefazione dai farmaci antidepressivi, alcune indicazioni per individui adulti o per gli anziani ed anche un elenco aggiuntivo di tecniche non farmacologiche che possono essere di aiuto nella disassuefazione dalle benzodiazepine. C'è anche una parte finale dove si menzionano altre aree - l'istruzione, la ricerca e le strutture per coloro che assumono i farmaci a lungo termine - dove c'è bisogno di prendere urgentemente dei provvedimenti relativi all'uso delle benzodiazepine. Mi fa enormemente piacere che la presente monografia sia stata utile a molte persone in tutto il mondo e sono grata per i diversi messaggi di ringraziamento che ho ricevuto. Spero anche che questo lavoro incoraggerà i professionisti ed altre persone ad intraprendere studi correttamente controllati tesi al miglioramento della gestione della disassuefazione dalle benzodiazepine. Certamente questo manuale non rappresenta l'ultima parola in questo campo.

**Heather Ashton,  
Newcastle upon Tyne  
Agosto 2002**

## **Professoressa C Heather Ashton, DM, FRCP**

Chrystal Heather Ashton DM, FRCP è Professoressa Emerita di Psicofarmacologia Clinica presso l'Università di Newcastle upon Tyne, Inghilterra.

La Professoressa Ashton si è laureata presso l'Università di Oxford ed ottenne la Laurea con Onorificenze di Primo Grado (First Class Honours Degree) (BA) in Fisiologia nel 1951. Si laureò in Medicina (BM, BCh, MA) nell'anno 1954 ed successivamente ottenne il titolo di Medico in Medicina (DM) nel 1956. Ebbe la nomina di MRCP (Membro del Collegio Reale dei Medici, Londra) nel 1958 e fu eletta FRCP (Membro del Collegio Reale dei Medici, Londra) nel 1975. Diventò anche Consulente di Psicofarmacologia Clinica del Servizio Sanitario Nazionale nel 1975 e Consulente in Psichiatria del Servizio Sanitario Nazionale nell'anno 1994.

Ha lavorato come ricercatrice (nei ruoli di Lecturer, Senior Lecturer, Reader e Professor) e medico clinico presso l'Università di Newcastle upon Tyne dal 1965, prima nel Reparto di Farmacologia e poi nel Reparto di Psichiatria. Le sue ricerche si sono sempre concentrate e si concentrano tuttora sugli effetti che le droghe psicotropiche (nicotina, cannabis, benzodiazepine, antidepressivi ecc.) hanno sul cervello e sul comportamento dell'uomo. Il suo ruolo più importante è stato quello di gestire una clinica per la disassuefazione dalle benzodiazepine per 12 anni, dal 1982 al 1994.

Attualmente, la professoressa Ashton continua ancora nel suo impegno presso il North East Council for Addictions (NECA, Consiglio del Nordest per le Assuefazioni) in qualità di ex-Vicepresidentessa del Comitato Esecutivo e nel quale ancora presta la sua opera. Continua a offrire sostegno ai consiglieri nell'ambito dei problemi legati all'assunzione delle benzodiazepine ed è patrocinatrice del Bristol & District Tranquilliser Project. Negli anno ottanta la professoressa Ashton prestava la sua opera professionale quale esperto negli arbitraggi riguardanti i contenziosi legati alle benzodiazepine del Regno Unito ed ha partecipato all'associazione britannica Victims of Tranquillisers (VOT, Vittime dei Tranquillanti). La professoressa ha fornito prove riguardanti i casi legati al consumo delle benzodiazepine presso il Comitato della Salute (Select Health Committee) della Camera dei Comuni.

Ha pubblicato circa 250 articoli in giornali specializzati, diversi libri ed ha scritto capitoli in libri riguardanti le droghe psicotropiche e più di 50 di questi riguardano le benzodiazepine. Ha fornito prove presso diversi comitati governativi sul fumo del tabacco, del cannabis e sulle benzodiazepine ed è stata invitata a tenere diverse conferenze sulle benzodiazepine nel Regno Unito, in Australia, Svezia, Svizzera ed altri paesi.

La Professoressa Ashton può essere contattata al seguente indirizzo:

Department of Psychiatry  
Royal Victoria Infirmary  
Newcastle upon Tyne  
NE1 4LP  
England UK

## **SOMMARIO**

La presente monografia contiene informazioni utili sugli effetti che le benzodiazepine hanno sul cervello e sull'organismo e sul modo in cui queste azioni sono esercitate e fornisce anche indicazioni dettagliate su come ridurre e poi sopprimere il consumo del farmaco dopo l'assunzione prolungata e su programmi di riduzione e sospensione per diverse benzodiazepine. Vengono descritti nel dettaglio i sintomi da astinenza, di tipo acuto e prolungato, e vengono date delle spiegazioni sulla causa per cui essi possono insorgere e delle indicazioni su come gestirli al meglio. Il messaggio generale di questo testo è che la maggior parte dei consumatori di benzodiazepine a lungo termine che lo desiderano possono con successo sospendere l'assunzione e migliorare così il loro stato di salute e sentirsi più felici.

# CAPITOLO I. LE BENZODIAZEPINE: QUALI EFFETTI HANNO SULL'ORGANISMO

## Informazioni preliminari

### Questo capitolo

#### Le benzodiazepine

- Potenza
- Velocità di eliminazione
- Durata degli effetti
- Azione terapeutica delle benzodiazepine
- Meccanismi di azione

#### Effetti indesiderati delle benzodiazepine

- Eccessiva sedazione
- Interazione con altri farmaci
- Danni alla memoria
- Effetti stimolanti paradossali
- Depressione, ottundimento emotivo
- Effetti indesiderati negli anziani
- Effetti indesiderati durante la gravidanza
- Tolleranza
- Dipendenza
  - Dipendenza da dosi terapeutiche
  - Dipendenza da dosi elevate dietro prescrizione medica
  - Abuso ricreazionale delle benzodiazepine

#### Costi socioeconomici del consumo prolungato delle benzodiazepine

#### Lecture consigliate

Tabella 1. Le benzodiazepine ed altri farmaci simili

Tabella 2. Azioni terapeutiche delle benzodiazepine

Tabella 3. Alcuni costi socioeconomici del consumo a lungo termine delle benzodiazepine

Fig. 1. Diagramma del meccanismo di azione del neurotrasmettitore GABA (acido gamma aminobutirico) e delle benzodiazepine sulle cellule nervose (neuroni) del cervello

## CAPITOLO I

### LE BENZODIAZEPINE: COME AGISCONO SULL'ORGANISMO

#### INFORMAZIONI PRELIMINARI

Per dodici anni (1982-1994) gestii una Clinica per la Disintossicazione dalle Benzodiazepine per individui desiderosi di sospendere l'assunzione di tranquillanti e sonniferi. Molto di quello che oggi so su questo argomento mi fu insegnato da questi coraggiosi e da lungo sofferenti uomini e donne. Ascoltando le storie di più di 300 "pazienti" e seguendo i loro progressi da vicino (settimana per settimana e talvolta giorno per giorno), poco a poco appresi ciò che l'uso prolungato e le successive riduzione e sospensione delle benzodiazepine veramente comportano.

La maggior parte delle persone che frequentavano la clinica assumevano benzodiazepine dietro prescrizione medica da anni, a volte da più di 20 anni. Esse desideravano sospendere il consumo del farmaco perché non si sentivano bene e si accorgevano che forse questi farmaci, che si erano dimostrate efficaci all'inizio del trattamento, ora le facevano stare male. Presentavano molti sintomi, sia fisici che psicologici. Alcuni erano depressi e/o ansiosi; alcuni presentavano la sindrome del colon irritabile, oppure accusavano disturbi di tipo cardiaco e neurologico. Molti si erano sottoposti in ambito ospedaliero ad approfondite analisi gastrointestinali, cardiologiche e neurologiche (quasi sempre con risultati negativi). Ad un certo numero di queste persone era stata (erroneamente) diagnosticata la sclerosi multipla. Molti avevano perso il lavoro a causa delle malattie ricorrenti.

Da allora, le esperienze di questi pazienti sono state confermate da diversi studi, da migliaia di pazienti che frequentano gruppi di supporto per i consumatori di tranquillanti nel Regno Unito ed in altre parti di Europa e da molti soggetti che invano hanno cercato di ricevere aiuto negli Stati Uniti. E' interessante notare che sono stati gli stessi pazienti, e non coloro che esercitano la professione medica, ad accorgersi che l'uso prolungato delle benzodiazepine può causare problemi.

#### QUESTO CAPITOLO

Alcuni lettori possono forse decidere di procedere direttamente al capitolo che tratta della sospensione delle benzodiazepine (Capitolo II). Tuttavia, si consiglia a coloro i quali desiderano meglio comprendere i sintomi che si possono presentare durante la sospensione del farmaco e le tecniche da applicare (e quindi riuscire a gestire meglio il processo di riduzione e successiva sospensione del farmaco) di acquisire prima dimestichezza con quello che fanno le benzodiazepine nell'organismo, come agiscono, come l'organismo si adatta all'uso cronico e con i motivi per cui si manifestano i sintomi. Questi argomenti vengono trattati nel presente capitolo.

#### LE BENZODIAZEPINE

**Potenza.** Molte sono le benzodiazepine disponibili (Tabella 1) ma esistono grandi differenze di potenza fra di esse cosicché dosaggi equivalenti possono variare in potenza fino a 20 volte. Ad esempio, 0,5 milligrammi (mg) di alprazolam (Xanax) equivalgono in modo approssimativo a 10 mg di diazepam (Valium, Ansiolin, Tranqurit). Quindi, una persona che assuma 6 mg di alprazolam al dì, dose che viene prescritta non rare volte negli Stati Uniti, sta assumendo l'equivalente di circa 120 mg di diazepam, il che corrisponde a una dose molto elevata. Tali differenze di potenza non sono sempre state sufficientemente considerate dai medici ed alcuni di quest'ultimi non sarebbero d'accordo con le equivalenze proposte in questo manuale. Tuttavia, gli individui che assumono benzodiazepine potenti come ad esempio l'alprazolam, il lorazepam (Lorans) o il clonazepam (Rivotril) tendono ad assumere dosi relativamente elevate. Questa differenza di potenza diviene molto importante quando si tratta di passare da una benzodiazepina all'altra, ad esempio quando si passa al diazepam durante il processo di riduzione e successiva sospensione del farmaco, come descritto nel prossimo capitolo.

**Velocità di eliminazione.** Le benzodiazepine hanno anche differenze importanti per quanto riguarda la velocità alla quale vengono metabolizzate (nel fegato) e poi eliminate dall'organismo (nelle urine) (Tabella 1). Ad esempio, la "emivita" (cioè il tempo che trascorre fino a quando la concentrazione di una sostanza nel sangue diminuisce alla metà del suo valore iniziale dopo una singola dose) nel caso del triazolam (Halcion)

è soltanto di 2-5 ore, mentre l'emivita del diazepam è di 20-100 ore, e quella di un metabolita attivo del diazepam (desmetildiazepam) è di 36-200 ore. Questo significa che la metà delle sostanze attive del diazepam sono ancora riscontrabili nel flusso sanguigno fino a 200 ore dopo una singola dose. Conseguentemente, è ovvio che con l'assunzione ripetuta del farmaco si produce un accumulo dello stesso, che così aumenta la concentrazione della sostanza nel sangue (principalmente nei tessuti grassi). Come mostra la Tabella 1, c'è una notevole differenza tra diversi individui nella velocità con cui essi metabolizzano le benzodiazepine.

**Tabella 1. LE BENZODIAZEPINE E DROGHE SIMILI<sup>5</sup>**

<b>Benzodiazepina</b>	<b>Emivita (in ore)<sup>1</sup> [metabolita attivo]</b>	<b>Scopo<sup>2</sup> Commer- ciale</b>	<b>Dosaggi orali equivalenti (appross.) (mg)<sup>3</sup></b>
Alprazolam (Xanax)	6-12	a	0,5
Bromazepam (Lexotan)	10-20	a	5-6
Clordiazepossido (Librium)	5-30 [36-200]	a	25
Clonazepam (Rivotril, Clonopin)	18-50	a,e	0,5
Clorazepato (Transene)	[36-200]	a	15
Diazepam (Valium, Ansiolin, Tranquirit)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (Esilgam)	10-24	h	1-2
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazepam (Dalmadorm)	[40-250]	h	15-30
Halazepam (Paxipam)	[30-100]	a	20
Lorazepam (Tavor, Lorans)	10-20	a	1
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	h	10
Oxazepam (Serpax)	4-15	a	20
Prazepam (Prazene)	[36-200]	a	10-20
Quazepam (Quazium)	25-100	h	20
Temazepam (Normison)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0,5
<b>Farmaci non-benzodiazepinici con effetti simili<sup>4</sup></b>			
Zaleplona (Sonata)	2	h	20
Zolpidem (Stilnox, Ivadal, Niotal)	2	h	20
Zopiclone (Imovane)	5-6	h	15

1. Emivita: tempo che trascorre fino a quando la concentrazione nel sangue diminuisce fino a metà del suo valore più alto dopo una singola dose del farmaco. L'emivita del metabolita attivo viene riportata fra parentesi quadre. Questo lasso di tempo può variare notevolmente fra un individuo ed un altro.
2. Scopo commerciale: sebbene tutte le benzodiazepine abbiano un'azione simile, sono di solito commercializzate come ansiolitici (a), sonniferi (h) o come anticonvulsivanti (e).
3. Queste equivalenze non sono in accordo con quelle riportate da alcuni autori. Sono basate sull'esperienza clinica ma possono variare da un individuo all'altro.
4. Questi farmaci sono diversi dalle benzodiazepine a livello chimico, ma esercitano gli stessi effetti sull'organismo ed hanno lo stesso meccanismo di azione.
5. Tutti questi farmaci sono indicati soltanto per un uso di breve durata (2-4 settimane al massimo).

**Durata degli effetti.** La velocità di eliminazione di una benzodiazepina è chiaramente un fattore molto importante nella determinazione della durata dei suoi effetti. Nonostante ciò, la durata apparente dell'azione

è notevolmente minore a quella dell'emivita del farmaco. Nel caso della maggior parte delle benzodiazepine, gli effetti evidenti solitamente scompaiono entro alcune ore. Tuttavia, finché i farmaci sono presenti nell'organismo, continuano ad esercitare effetti molto sottili. Tali effetti possono evidenziarsi durante l'assunzione continuativa o possono insorgere sotto forma di sintomi da astinenza quando si diminuisce il dosaggio o quando si interrompe l'assunzione del farmaco.

**Azione terapeutica delle benzodiazepine.** Indipendentemente dalla loro potenza, velocità di eliminazione e durata degli effetti, l'azione che questi farmaci esercitano sull'organismo è quasi la stessa per tutte le benzodiazepine e questo è vero sia che vengano prescritte come ansiolitici, come ipno-inducenti o come anticonvulsivanti (Tabella1). Tutte le benzodiazepine esercitano cinque effetti principali che vengono utilizzati in modo terapeutico: ansiolitico, ipno-inducente, miorelassante, anticonvulsivante ed amnesici (deterioramento della memoria) (Tabella 2).



**Tabella 2. AZIONE TERAPEUTICA DELLE BENZODIAZEPINE (NELL'USO E BREVE TERMINE)**

<b>Azione</b>		<b>Uso clinico</b>
<b>Ansiolitica</b>	- dà sollievo dell'ansia	- Ansia ed attacchi di panico, fobie
<b>Ipno-inducente</b>	- favorisce il sonno	- Insonnia
<b>Miorilassante spastico</b>	- rilassa i muscoli	- Spasmi muscolari, disordini di tipo
<b>Anticonvulsivante</b>	- arresta gli attacchi e le convulsioni	- Attacchi in seguito ad intossicazione da farmaco, alcune forme di epilessia
<b>Amnesia</b>	- riduce la memoria a breve termine	- Premedicazione prima degli interventi chirurgici, somministrazione di sedativi per interventi di chirurgia minore

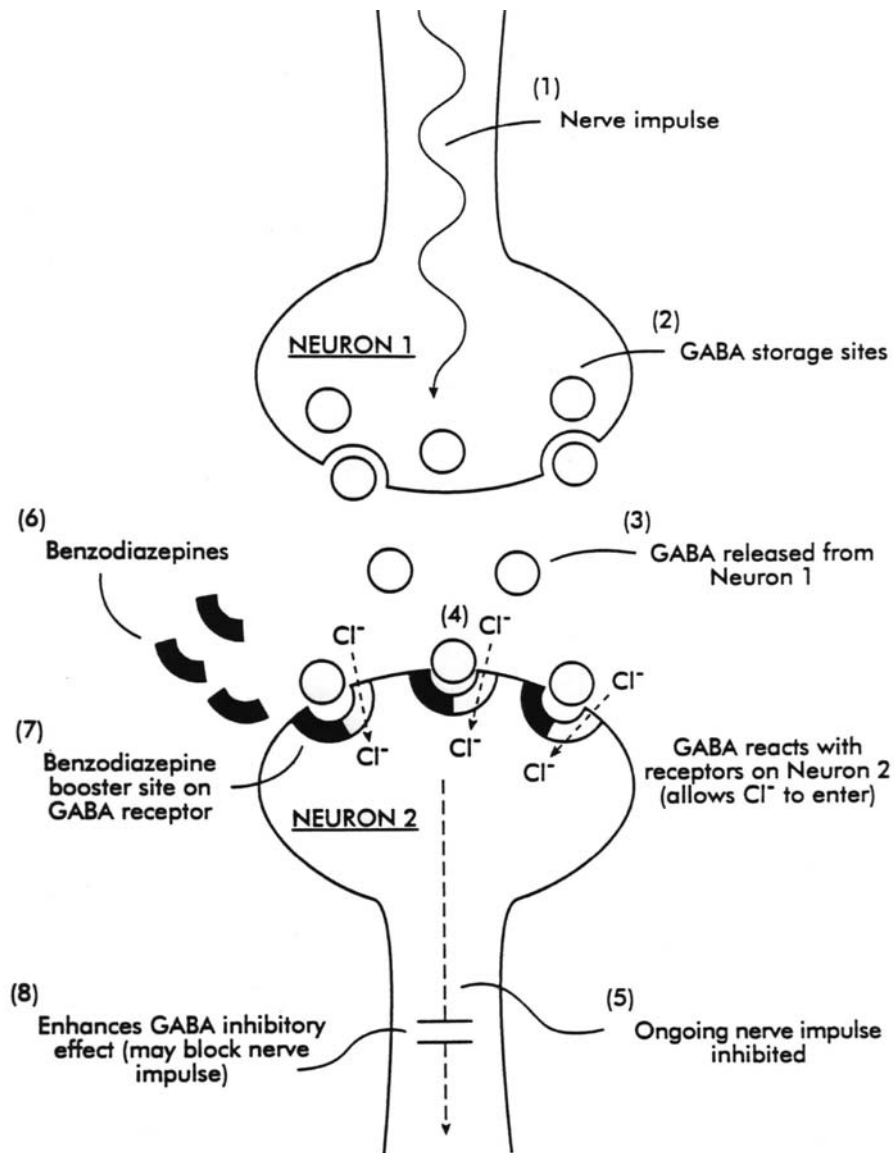
**Altri usi clinici che utilizzano gli effetti combinati:**

- Disintossicazione dall'alcool
- Psicosi acuta accompagnata da ipereccitabilità ed aggressività

Queste azioni, esercitate in misura diversa dai vari tipi di benzodiazepine, conferiscono ai farmaci alcune proprietà mediche utili. Pochi farmaci possono competere con le benzodiazepine in termini di efficacia, immediatezza dell'azione e bassa tossicità acuta. Se utilizzate per un breve periodo, le benzodiazepine possono essere di aiuto, alcune volte possono perfino arrivare a salvare la vita in una vasta gamma di disturbi clinici come dimostra la Tabella 2. Quasi tutti gli svantaggi delle benzodiazepine risultano dall'uso prolungato (uso continuativo per più di alcune settimane). Il Comitato sulla Sicurezza dei Farmaci del Regno Unito raccomandò nel 1988 che le benzodiazepine fossero in generale riservate a trattamenti di breve durata (soltanto 2-4 settimane).

**Meccanismo di azione.** Qualsiasi persona che cerchi di sospendere l'assunzione di benzodiazepine si renderà conto che, oltre all'azione terapeutica di queste droghe, esse hanno profondi effetti sulla mente e sull'organismo. Infatti, in modo diretto o indiretto, le benzodiazepine influenzano quasi tutti gli aspetti della funzione del cervello. Per coloro che sono interessati a sapere come e perché questo succeda viene fornita di seguito una breve spiegazione dei meccanismi attraverso i quali le benzodiazepine sono capaci di esercitare effetti di così grande portata.

Tutte le benzodiazepine aumentano l'azione di una sostanza chimica naturale del cervello, il GABA (acido gamma-aminobutirico). Il GABA è un neurotrasmettitore, un agente che trasmette i messaggi da una cellula nervosa (neurone) del cervello ad un'altra. Il messaggio che il GABA trasmette è un messaggio di tipo inibitorio: dice ai neuroni con le quali esso entra in contatto di rallentare o di smettere di generare impulsi nervosi. Poiché circa il 40% dei milioni di neuroni in tutto il cervello rispondono al GABA, questo significa che il GABA ha un potere generico calmante sul cervello: esso è, in un certo senso, il tranquillante ed il sonnifero naturale di cui dispone l'organismo. Questa azione naturale del GABA viene potenziata dalle benzodiazepine, le quali esercitano in questo modo un'influenza inibitoria (spesso in misura eccessiva) sui neuroni (Fig. 1).



- (1) Impulso nervoso
- (2) Siti di immagazzinamento del GABA
- (3) GABA rilasciato dal neurone 1
- (4) Il GABA reagisce con i recettori del neurone 2 (permette che entri il Cl<sup>-</sup>)
- (5) Impulso nervoso inibito
- (6) Benzodiazepine
- (7) Sito in cui avviene il potenziamento del recettore del GABA da parte delle benzodiazepine
- (8) Incrementa l'effetto inibitorio del GABA (può addirittura bloccare l'impulso nervoso)

**Fig. 1. Diagramma raffigurante il meccanismo di azione del neurotrasmettitore GABA (acido gamma aminobutirico) e delle benzodiazepine sulle cellule nervose (neuroni) del cervello**

(1,2) L'impulso nervoso provoca il rilascio del GABA proveniente dai siti di immagazzinamento sul neurone 1

- (3) Il GABA viene rilasciato nello spazio che c'è tra i neuroni
- (4) Il GABA reagisce con i recettori del neurone 2; la reazione permette che entrino nel neurone gli ioni cloro (Cl<sup>-</sup>)
- (5) Questo effetto inibisce l'ulteriore avanzamento dell'impulso nervoso
- (6,7) Le benzodiazepine reagiscono con il sito di potenziamento sui recettori GABA
- (8) Questa azione incrementa gli effetti inibitori del GABA; l'impulso nervoso può essere bloccato in modo completo

Il modo in cui il GABA trasmette il suo messaggio inibitorio è come se fosse attraverso un ingegnoso apparecchio elettronico. La reazione che avviene nei siti (recettori GABA) sulla parte esterna del neurone ricevente provoca l'apertura di un canale, permettendo così che le particelle con carica negativa (ioni cloro) passino nella parte interna del neurone. Questi ioni negativi "sovraccaricano" il neurone rendendolo meno reattivo ad altri neurotrasmettitori che normalmente l'ecciterebbero. Le benzodiazepine reagiscono anche nei loro siti speciali (recettori benzodiazepinici), situati nei recettori GABA. L'azione combinata di una benzodiazepina in questo sito agisce potenziando gli effetti del GABA, permettendo ad altri ioni di cloruro di entrare nel neurone e facendolo più resistente all'eccitazione. I diversi sottotipi di recettori benzodiazepinici esercitano azioni leggermente diverse. Un sottotipo in particolare (l'alfa 1) è responsabile degli effetti sedativi, mentre un altro (l'alfa 2) è responsabile degli effetti ansiolitici, ed entrambi, sia l'alfa 1 che l'alfa 2, come anche l'alfa 5, producono gli effetti anticonvulsivi. Tutte le benzodiazepine agiscono, in maggiore o minore misura, su tutti questi sottotipi di recettori benzodiazepinici e tutti potenziano l'azione del GABA sul cervello.

Come risultato di questo potenziamento degli effetti inibitori del GABA provocato dalle benzodiazepine, diminuisce la produzione del cervello dei neurotrasmettitori eccitatori, compresi norepinefrina (noradrenalina), serotonina, acetilcolina e dopamina. Tali neurotrasmettitori eccitatori sono indispensabile per mantenere il normale stato di vigilia, per la memoria, per il tono muscolare e il coordinamento, per le reazioni emotive, per la secrezione delle ghiandole endocrine, per il controllo dei battiti cardiaci e della regolazione della pressione sanguigna e per moltissime altre funzioni e tutte queste funzioni possono essere compromesse dalle benzodiazepine. Esistono anche altri recettori benzodiazepinici, non legati al GABA, che si trovano nei reni, nel colon, nelle cellule del sangue e nella corteccia surrenale ed alcune benzodiazepine agiscono anche su questi. Sono questi ultimi effetti, diretti ed indiretti, che causano i ben noti effetti indesiderati delle benzodiazepine.

## **EFFETTI INDESIDERATI DELLE BENZODIAZEPINE**

**Eccessiva sedazione.** L'eccessiva sedazione è un'estensione dose-dipendente degli effetti sedativi/ipnotici delle benzodiazepine. Fra gli altri sintomi ci sono la sonnolenza, difficoltà di concentrazione, mancanza di coordinamento, debolezza muscolare, capogiri e confusione mentale. Quando le benzodiazepine vengono assunte di sera per favorire il sonno, la sedazione può persistere anche il giorno successivo come se fossero gli effetti di una "sbornia", in particolar modo se si assumono sostanze che si eliminano lentamente (Tabella 1). Tuttavia, la tolleranza agli effetti sedativi di solito si sviluppa nell'arco di una settimana o due ed i pazienti ansiosi che assumono le benzodiazepine durante il giorno raramente accusano sonnolenza sebbene è possibile che vengano danneggiati il discernimento sottile ed alcune funzioni della memoria.

L'eccessiva sedazione dura più a lungo ed è più marcata negli anziani e può contribuire ad aumentare il rischio di cadute e fratture. Stati confusionali acuti si sono verificati negli anziani anche in seguito a dosi modeste di benzodiazepine. L'eccessiva sedazione provocata dalle benzodiazepine contribuisce ad aumentare il rischio di incidenti domestici ed del lavoro e vari studi effettuati in diversi paesi hanno dimostrato un'associazione significativa fra l'uso di benzodiazepine ed il rischio di incidenti stradali gravi. Individui che assumono benzodiazepine dovrebbero perciò essere messi a conoscenza dei rischi ai quali essi possono incorrere durante la guida e l'uso di macchinari da lavoro.

**Interazioni con altri farmaci.** Le benzodiazepine hanno effetti accumulativi con altri farmaci aventi effetti sedativi, come altri farmaci ipno-inducenti, alcuni antidepressivi (ad esempio l'amitriptilina [Laroxyl, Triptizol], la doxepina [Sinequan, Zonalon,]), potenti tranquillanti o neurolettici (ad esempio la proclorperazine

[Stemetil], trifluoperazina [Modalina]), anticonvulsivi (ad esempio il fenobarbital, la fenitoina [Aurantin], la carbamazepina [Tegretol]), antistaminici (ad esempio la difenidramina [Benadryl], la prometazina [Farganesse]), opiacei (l'eroina, la morfina e la meperidina) nondimeno l'alcool. Pazienti che assumono benzodiazepine dovrebbero essere opportunamente informati di queste interazioni. Se i farmaci sedativi vengono assunti in dosi eccessive, le benzodiazepine possono aumentare il rischio di morte.

**Danni alla memoria.** Si sa da molto tempo che le benzodiazepine provocano l'amnesia, un effetto che viene utilizzato in modo terapeutico quando queste droghe vengono somministrate come premedicazione prima delle operazioni di chirurgia maggiore o per piccoli interventi chirurgici. La perdita della memoria nel caso di avvenimenti spiacevoli è infatti un utile effetto in tali circostanze. A questo scopo, vengono utilizzate dosi abbastanza alte oppure si può somministrare per via endovenosa una benzodiazepina a breve azione (ad esempio il midazolam).

L'assunzione orale di benzodiazepine nell'ambito dei dosaggi utilizzati per l'insonnia o per l'ansia può causare un deterioramento della memoria. Diventa carente l'acquisizione di nuove informazioni, in parte per la mancanza di concentrazione ed attenzione. Inoltre, questi farmaci provocano un deficit nella memoria "episodica", nel ricordo degli avvenimenti recenti, delle circostanze in cui essi si sono verificati e della sequenza in cui sono accaduti. Al contrario, non vengono danneggiate altre funzioni della memoria (la memoria per le parole, la capacità di ricordare numeri telefonici per alcuni secondi ed il richiamo di ricordi nel passato remoto). Il deterioramento della memoria episodica qualche volta può portare a vuoti di memoria o "blackouts". Si ritiene che in alcuni casi, tali vuoti di memoria possono essere la causa di comportamenti atipici, come ad esempio il taccheggio.

Spesse volte le benzodiazepine vengono prescritte nei casi di reazioni acute allo stress. In un primo momento, è possibile che questi farmaci diano sollievo alla tensione provocata da certi avvenimenti catastrofici, ma se essi vengono assunti per più di qualche giorno, possono impedire il normale adattamento psicologico al trauma. Nel caso di una perdita o di un lutto, questi farmaci possono anche impedire il processo di sofferenza ed elaborazione della perdita, il quale può rimanere irrisolto per anni. In altri stati di ansia, compresi i disordini di panico e l'agorafobia, le benzodiazepine possono inibire il processo di apprendimento di tecniche alternative per gestire lo stress, compresi i trattamenti psicologici di tipo cognitivo comportamentale.

**Effetti stimolanti paradossali.** Talvolta, le benzodiazepine provocano eccitamento paradossale con incremento dell'ansia, insonnia, incubi, allucinazioni nella fase iniziale del sonno, irritabilità, comportamento iperattivo o aggressivo ed un aggravamento degli attacchi nei pazienti epilettici. Sono stati riferiti attacchi di rabbia e comportamento violento, compresa l'aggressione fisica (e perfino l'omicidio) in particolar modo dopo la somministrazione del farmaco per via endovenosa, ma anche in seguito alla somministrazione orale. Sono molto più comuni altri casi meno gravi di aumento dell'irritabilità e della tendenza a litigare e questi sono spesso riferiti dagli stessi pazienti o dalle loro famiglie. Tali reazioni sono simili a quelle che frequentemente provoca l'alcool e si osservano con la maggior frequenza negli individui ansiosi e aggressivi, nei bambini e negli anziani. E' possibile che queste reazioni siano dovute allo scatenarsi o all'inibizione di certe tendenze comportamentali che sono normalmente soppresse dalle restrizioni e le regole sociali. Sono stati attribuiti alle benzodiazepine alcuni casi di violenza su neonati, di aggressioni verso la moglie e verso gli anziani.

**Depressione, ottundimento emotivo.** Le persone che assumono benzodiazepine per lunghi periodi, come gli alcolizzati ed i pazienti assuefatti ai barbiturici, sono spesso depressi ed è possibile che la depressione compaia per la prima volta durante l'assunzione prolungata di benzodiazepine. Le benzodiazepine possono sia provocare che aggravare la depressione, forse dovuto al fatto che esse riducono la produzione nel cervello di neurotrasmettitori quali la serotonina e la norepinefrina (noradrenalina). Nonostante ciò, l'ansia e la depressione spesso coesistono e le benzodiazepine vengono spesso prescritte in casi misti di ansia e depressione. Talvolta, questi farmaci sembrano precipitare le tendenze suicide in tali pazienti. Fra i primi 50 pazienti che frequentavano la mia clinica per la disassuefazione delle benzodiazepine (studiati nel 1987), dieci avevano preso dosi eccessive di farmaco che richiedevano il ricovero ospedaliero mentre erano sotto terapia benzodiazepinica cronica. Soltanto due di loro avevano una storia di malattia depressiva che risaliva a prima che gli fossero state prescritte le benzodiazepine. In questi pazienti, la depressione migliorava dopo la sospensione dell'assunzione di benzodiazepine e nessuno di loro assunse una dose eccessiva durante il periodo di follow-up che andava da 10 mesi fino a 3,5 anni dopo la sospensione del farmaco. Nell'anno 1988 il Comitato sulla Sicurezza dei Farmaci del Regno Unito raccomandava che "le benzodiazepine non

dovrebbe essere utilizzate come unica terapia per trattare la depressione o l'ansia associata a depressione. In tali pazienti, si potrebbe precipitare il suicidio".

La "anestesia emotiva", cioè la incapacità di provare piacere o dolore, è un sintomo comune lamentato da coloro che fanno uso prolungato di benzodiazepine. Probabilmente, questo ottundimento emotivo è legato all'effetto inibitorio che hanno le benzodiazepine sui processi che si svolgono nei centri dell'emotività del cervello. Gli ex-consumatori di benzodiazepine si dispiacciono amaramente di questa mancanza di risposta emotiva verso i membri della famiglia – bambini e coniugi o compagni – durante il periodo nel quale assumevano la droga. L'uso cronico delle benzodiazepine può essere causa di mancanza di armonia familiare e perfino di separazione.

**Effetti indesiderati negli anziani.** Gli anziani sono più sensibile dei giovani agli effetti depressivi che le benzodiazepine hanno sul sistema nervoso centrale. Le benzodiazepine possono causare confusione, deambulazione notturna, amnesia, atassia (perdita di equilibrio), effetti tipici della sbornia e "pseudodemenza" (talvolta attribuiti erroneamente al mal di Alzheimer) negli anziani e dovrebbero essere evitati laddove possibile. L'aumento della sensibilità alle benzodiazepine negli anziani è dovuto in parte al fatto che essi metabolizzano i farmaci in modo meno efficiente degli individui più giovani, cosicché gli effetti del farmaco durano più a lungo e l'accumulazione della stessa dovuta all'uso continuativo avviene più facilmente. Tuttavia, anche con pari concentrazioni nel sangue, gli effetti depressivi delle benzodiazepine sono maggiori negli anziani, forse perché questi hanno meno cellule nervose e meno capacità cerebrale di riserva della gente più giovane.

Per questi motivi, di solito, si consiglia che se si devono utilizzare le benzodiazepine negli anziani, il dosaggio dovrebbe essere dimezzato rispetto a quello consigliato per gli adulti, e la somministrazione (come nel caso degli adulti) dovrebbe essere soltanto di breve durata (2 settimane). Inoltre, le benzodiazepine che non hanno metaboliti attivi (ad esempio l'oxazepam [Serpax], il temazepam [Normison]) sono meglio tollerate di altre che hanno metaboliti ad eliminazione lenta (ad esempio il clordiazepossido [Librium], il nitrazepam [Mogadon]). Le potenze delle diverse benzodiazepine sono equivalenti in modo approssimativamente uguale sia per gli anziani che per i più giovane (Tabella 1).

**Effetti indesiderati durante la gravidanza.** Le benzodiazepine attraversano la barriera della placenta e se vengono assunte dalla futura madre in modo continuativo durante l'ultima parte della gravidanza, anche in dosi terapeutiche, possono causare complicazioni nel neonato. Il feto ed il neonato metabolizzano le benzodiazepine molto lentamente, e concentrazioni apprezzabili possono permanere nel neonato fino a 2 settimane dopo la nascita, il che può portare alla "floppy infant syndrome" con mancanza di tono muscolare, eccessiva sedazione ed incapacità di succhiare. I sintomi derivati dalla sospensione del farmaco possono insorgere dopo circa due settimane e si manifestano con uno stato di ipereccitabilità, pianto stridulo e difficoltà di nutrimento.

Sembra che le benzodiazepine somministrate in dosi terapeutiche pongano un rischio modesto di malformazioni congenite. Tuttavia, l'uso continuativo di questi farmaci nelle madri può intaccare la crescita fetale intrauterina e ritardare lo sviluppo cerebrale. C'è una crescente preoccupazione che successivamente questi bambini possano essere propensi al disturbo di deficit di attenzione, all'iperattività, alle difficoltà di apprendimento e ad uno spettro di disturbi di tipo autistico.

**Tolleranza.** La tolleranza a molti degli effetti delle benzodiazepine si sviluppa con l'uso continuativo: la dose iniziale della droga a poco a poco ha meno effetto ed è necessario assumere una dose più alta per riuscire ad ottenere l'effetto iniziale. Questo spesso ha portato i medici ad incrementare il dosaggio nelle ricette o ad aggiungere un altro tipo di benzodiazepina e così alcuni pazienti hanno finito per assumere due benzodiazepine contemporaneamente.

Tuttavia, la tolleranza ai diversi effetti delle benzodiazepine si sviluppa a velocità diverse ed in misura diversa. La tolleranza agli effetti ipnotici si presenta rapidamente e le documentazioni relative al sonno hanno dimostrato che l'architettura del sonno, compresa quella del sonno profondo (sonno ad onde lente) e l'attività onirica (inizialmente soppressi dalle benzodiazepine), ritornano ai livelli che avevano prima del trattamento dopo alcune settimane di uso continuativo di benzodiazepine. Allo stesso modo, coloro che assumono il farmaco durante il giorno per problemi legati all'ansia non sentono più la sonnolenza diurna dopo alcuni giorni.

La tolleranza agli effetti ansiolitici si sviluppa più lentamente, ma esistono poche prove che le benzodiazepine mantengono la loro efficacia dopo alcuni mesi. Infatti, l'uso continuativo a lungo termine di questi farmaci può anche aggravare i disturbi legati all'ansia. Molti pazienti si accorgono che i sintomi dell'ansia aumentano progressivamente negli anni nonostante l'assunzione continuativa di questi farmaci e gli attacchi di panico e l'agorafobia possono presentarsi per la prima volta dopo anni di uso continuativo. Questo peggioramento dei sintomi durante l'uso prolungato di benzodiazepine probabilmente è dovuto allo sviluppo della tolleranza agli effetti ansiolitici ed i sintomi "da astinenza" insorgono anche in presenza continuativa della droga. Tuttavia, la tolleranza può anche non essere totale ed i consumatori cronici a volte riferiscono che il farmaco continua ad essere efficace, il che in parte può essere dovuto al fatto che l'assunzione della droga sopprime gli effetti provocati dalla "astinenza". Nonostante ciò, nella maggior parte dei casi tali sintomi scompaiono progressivamente dopo la riduzione e successiva eliminazione delle benzodiazepine. Tra i primi 50 pazienti che frequentavano la mia clinica, 10 pazienti manifestarono agorafobia per la prima volta mentre assumevano le benzodiazepine. I sintomi agorafobici diminuirono enormemente entro un anno dalla sospensione del farmaco, anche in quei pazienti confinati alle loro case, e nessuno di loro soffriva d'agorafobia al momento del follow-up (10 mesi fino a 3,5 anni dopo la sospensione del farmaco).

La tolleranza agli effetti anticonvulsivi delle benzodiazepine rende questi farmaci generalmente inadatti per il controllo efficace a lungo termine dell'epilessia. La tolleranza agli effetti motori delle benzodiazepine si possono sviluppare in misura notevole e così è possibile che la gente anziana che assume dosi molto elevate è capace di andare in bicicletta e di giocare a giochi con la palla. Tuttavia, non sembra che si presenti la tolleranza totale agli effetti sulla memoria e sulle capacità cognitive. Molti studi dimostrano che il deterioramento di queste funzioni permane nei consumatori cronici di benzodiazepine e che queste si recuperano lentamente, sebbene a volte in modo incompleto, dopo la sospensione del farmaco.

La tolleranza è un fenomeno che si sviluppa nel caso di molte persone che consumavano droghe in modo cronico (compreso l'alcool, l'eroina e la morfina ed il cannabis). L'organismo risponde alla presenza continuativa della droga con una serie di adattamenti che tendono a sovrastare gli effetti della droga. Nel caso delle benzodiazepine, i cambiamenti compensatori si verificano a livello del GABA e dei recettori benzodiazepinici, i quali diventano meno reattivi ed in questo modo diminuisce l'effetto inibitore del GABA e delle benzodiazepine. Nel contempo, si verificano dei cambiamenti nei sistemi secondari controllati dal GABA e l'attività dei neurotrasmettitori eccitatori tende a ripristinarsi. La tolleranza ai diversi effetti delle benzodiazepine può variare da un individuo all'altro – probabilmente come risultato delle differenze intrinseche nella struttura neurologica e chimica di ciascuno, differenze che si riflettono nelle caratteristiche della personalità e nella suscettibilità allo stress. Lo sviluppo della tolleranza è uno dei motivi per cui individui diventano dipendenti dalle benzodiazepine, e questo concetto prepara la scena per la sindrome da astinenza, la quale viene descritta nel prossimo capitolo.

**Dipendenza.** Le benzodiazepine sono potenzialmente farmaci che producono assuefazione: la dipendenza psicologica e quella fisica si possono instaurare entro alcune settimane o mesi dall'uso continuativo o ripetuto. Ci sono diversi tipi di dipendenza dalle benzodiazepine che si intersecano e si sovrappongono tra di loro.

**Dipendenza dalla dose terapeutica.** Le persone che sono diventate dipendenti dalle benzodiazepine in dosi terapeutiche di solito presentano diverse delle caratteristiche che elenchiamo qui di seguito:

1. Assumono le benzodiazepine ai dosaggi "terapeutici" prescritti (dosi solitamente basse) da diversi mesi o da diversi anni.
2. Hanno iniziato progressivamente ad avere "bisogno" delle benzodiazepine per potere svolgere le normali attività quotidiane.
3. Hanno continuato ad assumere benzodiazepine anche se è scomparsa l'indicazione per la quale i farmaci venivano loro prescritte inizialmente.
4. Fanno fatica a sospendere l'assunzione del farmaco oppure a ridurre il dosaggio a causa dei sintomi da "astinenza" che si presentano.

5. Se stanno assumendo una benzodiazepina di azione a breve termine (vedi Tabella 1) manifestano sintomi d'ansia tra le dosi oppure provano un urgente desiderio di assumere la dose successiva.
6. Si rivolgono al medico con regolarità per riuscire ad avere le ricette per cura continuativa.
7. Diventano ansiose se non è facile ottenere la prossima ricetta; è anche possibile che portino le compresse con loro dappertutto e che assumano qualche dose in più prima che si verifichi una situazione ritenuta stressante o prima di trascorrere una notte in un altro letto che non è il loro.
8. E' possibile che abbiano aumentato il dosaggio rispetto a quello prescritto inizialmente.
9. E' possibile che presentino sintomi d'ansia, panico, agorafobia, insonnia, depressione e sintomi fisici che aumentano nonostante continuino ad assumere il farmaco.

E' enorme il numero di individui a cui vengono prescritte le benzodiazepine in tutto il mondo. Ad esempio, negli Stati Uniti, quasi l'11 per cento di una vasta popolazione studiata nel 1990 riferiva di avere fatto uso di benzodiazepine l'anno precedente. Sembra che circa un 2 per cento della popolazione adulta degli Stati Uniti (circa 4 milioni di persone) abbia fatto uso di benzodiazepine prescritte come farmaci ipno-inducenti o tranquillanti in modo regolare per 5 a 10 anni ed oltre. Cifre simili si riscontrano nel Regno Unito, nella maggior parte di Europa ed in alcuni paesi asiatici. Un'elevata proporzione di questi consumatori a lungo termine deve essere in qualche misura dipendente dal farmaco. Non è chiaro in quale modo sono dipendenti, però. Ciò dipende in qualche modo da come viene definito il concetto di dipendenza. Comunque, molti studi hanno dimostrato che un 50-100 per cento dei consumatori a lungo termine di benzodiazepine hanno difficoltà a sospenderne l'assunzione a causa dei sintomi da astinenza, i quali vengono descritti nel Capitolo III.

**Dipendenza da una dose elevata prescritta.** Una minoranza dei pazienti che cominciano ad assumere benzodiazepine che vengono loro prescritte iniziano ad avere "bisogno" di dosi sempre più alte. All'inizio, questi pazienti riescono a convincere i loro medici ad aumentare la dose prescritta nelle ricette, ma quando raggiungono i limiti delle dosi che questi medici gli prescrivono, è possibile che cerchino di contattare diversi medici o che si rivolgano ai reparti ospedalieri per ottenere ulteriori scorte del farmaco che essi stessi si autoprescrivono. Talvolta, questo gruppo di consumatori abbina l'uso erroneo di benzodiazepine con un consumo eccessivo dell'alcool. I pazienti che rientrano in questo gruppo tendono ad essere persone altamente ansiose, depresse e qualche volta presentano problemi di personalità. In alcuni casi hanno una storia di uso improprio di un altro sedativo o di alcool. Non è tipico che consumino droghe illegali ma a volte cercano di ottenere le benzodiazepine "nella strada" se non hanno altri metodi per avere il farmaco.

**Abuso ricreazionale delle benzodiazepine.** L'uso ricreazionale di benzodiazepine sta diventando un problema sempre più grave. Un'alta proporzione (30-90 per cento) di coloro che assumono diverse droghe (o "polydrug abusers") in tutto il mondo consumano anche le benzodiazepine. In questo contesto, le benzodiazepine vengono assunte da questi individui per aumentare lo stato di eccitazione che provocano le droghe illegali, specialmente gli opiacei, e per alleviare i sintomi da astinenza causati da altre droghe di cui abusano (gli opiacei, i barbiturici, la cocaina, le anfetamine e l'alcool). Le persone a cui sono state prescritte le benzodiazepine durante il periodo di disintossicazione dall'alcool a volte diventano dipendenti dalle benzodiazepine e qualche volta abusano delle benzodiazepine che ottengono illegalmente e possono ricadere nell'alcoolismo. A volte vengono consumate dosi elevate di benzodiazepina per ottenere uno stato in cui si è "su di giri".

E' stato riferito in diversi paesi l'uso ricreazionale di diazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, triazolam, flunitrazepam ed altre benzodiazepine. Di solito questi farmaci vengono assunti per via orale, spesso in dosi molto più alte di quelle utilizzate a livello terapeutico (ad esempio 100 mg di diazepam od una dose giornaliera equivalente) ma alcuni consumatori assumono le benzodiazepine iniettandole per via endovenosa. Coloro che assumono queste dosi elevate sviluppano un alto grado di tolleranza alle benzodiazepine e, sebbene in alcuni casi usino il farmaco in modo intermittente, alcuni diventano dipendenti. La disintossicazione di questi pazienti può presentare problemi perché le reazioni da astinenza possono essere molto severe, e si possono presentare perfino le convulsioni.

L'attuale popolazione dei consumatori ricreazionali forse è relativamente modesta, indicativamente un decimo delle persone che assumono dosi terapeutiche prescritte a lungo termine ma probabilmente è pari a qualche centinaio di migliaia negli Stati Uniti ed in Europa occidentale, e sembra che tale cifra sia in aumento. E' un'idea angosciante che l'eccessiva prescrizione medica di benzodiazepine, la quale fa sì che questi farmaci si trovino in molte case, le fece diventare facilmente disponibili ed indubbiamente aiutò il loro ingresso nella scena delle droghe illegali. I modi utilizzati dagli attuali consumatori per ottenere il farmaco in modo illegale sono le ricette falsificate, i furti dalle farmacie oppure l'importazione illecita.

**Costi socioeconomici dell'uso a lungo termine di benzodiazepine.** Sono considerevoli i costi socioeconomici provocati dall'attuale uso elevato ed a lungo termine di benzodiazepine, sebbene siano difficili da quantificare. La maggior parte di questi sono già stati menzionati prima e sono riassunti nella Tabella 3. Queste conseguenze potrebbero essere minimizzate se si limitasse il numero di ricette per l'assunzione a lungo termine di benzodiazepine. Eppure, molti medici continuano a prescrivere le benzodiazepine ed i pazienti che vogliono sospenderne l'assunzione ricevono poca assistenza e sostegno su come affrontare la riduzione e successiva sospensione del farmaco. Il capitolo seguente dà informazioni pratiche sulla sospensione di questi farmaci e si spera che tali informazioni siano di utilità sia a coloro che da tempo assumono le benzodiazepine che ai loro medici.

### **TABELLA 3. ALCUNI COSTI SOCIOECONOMICI DELL'USO PROLUNGATO DI BENZODIAZEPINE**

1. Aumento del rischio di incidenti – incidenti di traffico o domestici o al lavoro.
2. Aumento del rischio di morte in seguito ad una dose eccessiva se il farmaco viene associato con altre droghe.
3. Aumento del rischio di tentativi di suicidio, specialmente in casi di depressione.
4. Aumento del rischio di comportamento aggressivo e di attacchi violenti.
5. Aumento del rischio di taccheggio ed altri comportamenti asociali.
6. Contribuzione alla mancanza di armonia coniugale o domestica e separazione dovuta al deterioramento emotivo e cognitivo.
7. Contribuzione alla perdita del lavoro, alla disoccupazione, alla perdita del lavoro a causa di malattie.
8. Costi degli studi in ambito ospedaliero / visite / ricoveri.
9. Effetti indesiderati durante la gravidanza e nel neonato.
10. Potenziale dipendenza ed abuso (terapeutico e ricreazionale).
11. Costi delle ricette di questi farmaci.
12. Costi dei contenziosi.

### **LETTURE CONSIGLIATE**

- Ashton, H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *British Journal of Addiction* (1987) 82, 665-671.
- Ashton, H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* (1994) 48, 25-40.
- Ashton, H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals* (1995) 25,158-165.



## CAPITOLO II

# COME RIDURRE E SOSPENDERE L'ASSUNZIONE DELLE BENZODIAZEPINE DOPO L'USO PROLUNGATO

### Informazioni preliminari

#### Perché Lei dovrebbe abbandonare le benzodiazepine?

#### Prima di iniziare il processo di riduzione e successiva sospensione delle benzodiazepine

- Consulti il Suo medico e farmacista
- Si assicuri che dispone di adeguato sostegno psicologico
- Trovi lo stato d'animo giusto
  - Abbia fiducia
  - Abbia pazienza
  - Scelga la Sua strada

#### Il processo di riduzione e successiva sospensione

- Riduzione del dosaggio
- Passaggio ad una benzodiazepina di lunga azione
- Impostare e rispettare il programma di riduzione
- La sospensione del farmaco negli anziani
- Sospensione degli antidepressivi

#### Lettere consigliate

#### Programmi di riduzione lenta della dose

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera elevata (6 mg) di alprazolam (Xanax) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Semplice riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 40 mg di diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 6 mg di lorazepam (Lorans, Tavor) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera (serale) di 10 mg di nitrazepam (Mogadon) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 1,5 mg di clonazepam (Clonopin, Rivotril) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 3 mg di clonazepam (Clonopin) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 4 mg di alprazolam (Xanax) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 3 mg di lorazepam (Lorans, Tavor) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera (serale) di 30 mg di temazepam (Normison) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 60 mg (20 mg tre volte al dì) di oxazepam (Serpax) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 75 mg (25 mg tre volte al dì) di clordiazepossido (Librium)

Riduzione e successiva sospensione iniziando da una dose giornaliera di 15 mg di zopiclone (Imovane) sostituendolo con il diazepam (Valium)

Tabella per la riduzione e successiva sospensione degli antidepressivi

## CAPITOLO II

# COME RIDURRE LA DOSE E SUCCESSIVAMENTE SOSPENDERE L'ASSUNZIONE DI BENZODIAZEPINE DOPO L'USO PROLUNGATO

### INFORMAZIONI PRELIMINARI

Quando ho iniziato l'attività nella mia Clinica per la Disassuefazione dalle Benzodiazepine nell'anno 1982, nessuno aveva molta esperienza nella disassuefazione da questi farmaci. Eppure, come abbiamo già spiegato nel Capitolo I, c'erano molte pressioni da parte degli stessi pazienti per avere sostegno ed aiuto su come ridurre la dose del farmaco e successivamente sospenderne l'assunzione. Così cercammo insieme la strada migliore. All'inizio la riduzione (e successiva sospensione) era un processo fatto di tentativi (e qualche volta di errori), ma attraverso questa esperienza emersero alcuni principi generali riguardanti la sospensione del farmaco, cioè delle indicazioni che funzionano meglio nella maggior parte dei casi. Questi principi generali, che sono il risultato delle osservazioni fatte su 300 pazienti che hanno frequentato la clinica fino al 1994, sono poi stati confermati negli anni successivi da centinaia di altri consumatori di benzodiazepine con i quali sono stata a contatto in gruppi di sostegno nel Regno Unito ed all'estero per coloro che assumono tranquillanti e da altri contatti personali con diversi individui in molti paesi.

Divenne subito chiaro che l'esperienza di sospensione del farmaco di ogni persona è unica. Sebbene ci siano molte caratteristiche comuni, ciascun individuo ha un suo andamento personale dei sintomi durante la riduzione del farmaco. Questi sintomi differiscono in qualità, in tipo, in severità, in sviluppo e durata ed in molte altre caratteristiche. Tale varietà non deve sorprendere perché l'andamento della riduzione del farmaco dipende da molti fattori: la dose, il tipo e potenza della benzodiazepina, la durata dell'azione e la durata dell'assunzione della particolare benzodiazepina in causa, il motivo per cui è stata prescritta, la personalità e la vulnerabilità individuale di ogni paziente, il suo stile di vita, gli stress a cui è sottoposta la persona e le sue esperienze passate, la velocità di riduzione ed il sostegno di cui il paziente può disporre durante la riduzione del farmaco e dopo la sospensione, per menzionarne solo alcuni. Per questo motivo, i consigli sulla riduzione/sospensione del farmaco che forniamo sono soltanto una guida generica; ciascuno deve cercare i modi che meglio gli si addicono e seguire la propria strada. Ma questa guida è nata dalle esperienze di molte persone che sono riuscite a completare con successo la sospensione del farmaco, dalle esperienze di un gran numero di uomini e donne di età compresa fra i 18 e gli 80 anni con diverse storie familiari, diverse occupazioni, diverse storie di assunzione di farmaci e che avevano ridotto la dose di assunzione a diverse velocità. La percentuale di successo è stata molto alta (più del 90%), e coloro che hanno sospeso l'assunzione, anche dopo più di 20 anni di dipendenza dal farmaco, si sentivano meglio sia a livello fisico che mentale.

Così, per coloro che cominciano, molti ex-consumatori di benzodiazepine affermeranno che quasi tutti quelli che veramente lo desiderano possono ridurre la dose e successivamente sospendere l'assunzione del farmaco. Ma non meravigliatevi se i vostri sintomi (o la loro assenza) sono diversi da quelli di altre persone che affrontano lo stesso processo.

### PERCHÉ LEI DOVREBBE ABBANDONARE LE BENZODIAZEPINE?

Come abbiamo già detto nel Capitolo I, l'uso prolungato delle benzodiazepine può dar luogo a molti effetti indesiderati come il deterioramento della memoria e delle funzioni cognitive, ottundimento emotivo, depressione, ansia sempre più forte, sintomi fisici e dipendenza. Tutte le benzodiazepine possono causare questi effetti, sia che vengano assunte come sonniferi o come droghe ansiolitiche. Le ripercussioni sociali ed economiche dell'uso cronico delle benzodiazepine vengono riassunte nella Tabella 3 (Capitolo I).

Inoltre, vari studi indicano che le benzodiazepine non sono più efficaci dopo alcune settimane o mesi di uso continuativo. Questi farmaci perdono molta della loro efficacia perché si sviluppa il fenomeno di tolleranza (vedi pag. 8). Quando si produce la tolleranza, possono comparire sintomi "da astinenza" nonostante il paziente continui ad assumere il farmaco. In questo modo, i sintomi che manifestano molte persone che assumono benzodiazepine per lungo tempo sono un miscuglio degli effetti indesiderati del farmaco e degli

effetti “da astinenza” che si manifestano a causa della tolleranza. Il Comitato sulla Sicurezza dei Farmaci ed il Collegio Reale degli Psichiatri del Regno Unito in molte dichiarazioni (1988 and 1992) arrivarono alla conclusione che le benzodiazepine sono inadatte per i trattamenti continuativi e che, in generale, dovrebbero essere prescritte soltanto per periodi di 2-4 settimane.

Inoltre, l'esperienza clinica dimostra che la maggior parte delle persone che assumono le benzodiazepine per lunghi periodi veramente si sente meglio dopo avere sospeso l'assunzione della droga. Molte persone che assumono benzodiazepine hanno detto che soltanto dopo avere sospeso l'assunzione del farmaco si sono accorte di avere funzionato al di sotto delle loro reali capacità per tutti gli anni che l'avevano assunto. Era come se un tulle o un velo si fosse alzato davanti ai loro occhi: lentamente, talvolta all'improvviso, i colori diventavano più brillanti, l'erba appariva più verde, la mente era più lucida, le paure svanivano, l'umore migliorava e la forza fisica ritornava.

Quindi, ci sono validi motivi perché coloro che assumono le benzodiazepine per lunghi periodi sospendano l'assunzione se si sentono insoddisfatti del trattamento. Molte persone hanno paura della sospensione del farmaco, ma in alcuni casi sono enormemente esagerati i resoconti di persone che riferiscono di avere passato “le pene dell'inferno”. Con l'aiuto di un programma di riduzione graduale e personalizzato, come indichiamo più avanti, la riduzione e successiva sospensione possono essere abbastanza tollerabili e perfino facili, specialmente quando la persona che assume il farmaco comprende la causa e l'indole di tutti i sintomi che si manifestano e, quindi, non ha più paura. Molti “sintomi da astinenza” sono semplicemente dovuti alla paura della sospensione (o alla paura di avere quella paura). Le persone che hanno avuto cattive esperienze in questo senso potrebbero avere ridotto il dosaggio troppo velocemente (spesso dietro consiglio dei loro medici !) e senza che venissero loro fornite alcuna spiegazione sul perché dei loro sintomi. Dall'altra parte ci sono persone che riescono a sospendere l'assunzione delle benzodiazepine senza avere assolutamente alcun sintomo: secondo alcuni esperti, il numero di questi individui può essere anche un 50%, anche dopo un anno di assunzione cronica. Anche se tale cifra fosse esatta (il che è opinabile) non è consigliabile sospendere l'assunzione delle benzodiazepine all'improvviso.

Il vantaggio che deriva dall'interruzione dell'assunzione delle benzodiazepine non necessariamente significa che tutti coloro che assumono questi farmaci per lungo tempo dovrebbero sospendere l'assunzione. Nessuno dovrebbe essere costretto o convinto a sospendere l'assunzione di questi farmaci contro la propria volontà. Infatti, le persone che vengono spinte a ridurre e poi interrompere il farmaco e poi lo fanno contro voglia di solito non hanno successo. D'altro canto, sono molto alte le possibilità di raggiungere il successo per quelli che sono sufficientemente motivati. Come abbiamo già detto, quasi tutti coloro che veramente vogliono sospendere l'assunzione delle benzodiazepine possono farlo. Sta a voi.

## **PRIMA DI INIZIARE IL PROCESSO DI RIDUZIONE E SUCCESSIVA SOSPENSIONE DELLE BENZODIAZEPINE**

Una volta che Lei si è deciso a ridurre e poi sospendere l'assunzione del farmaco, ci sono alcune cose che deve fare prima di iniziare.

**(1) Consulti il suo medico.** E' possibile che il suo medico abbia delle opinioni ben formate su quanto opportuno possa essere per Lei sospendere l'assunzione delle benzodiazepine. In pochi casi, può essere inopportuno ridurre e poi sospendere l'assunzione del farmaco. Alcuni medici, specialmente negli Stati Uniti ritengono che il trattamento a lungo termine con benzodiazepine sia indicato nel caso di alcuni disturbi legati all'ansia, al panico ed alle fobie e per alcuni disordini di tipo psichiatrico. Tuttavia, le opinioni degli esperti differiscono e, anche se non è consigliabile arrivare alla completa sospensione del farmaco, può essere indicata una riduzione del dosaggio oppure corsi intermittenti di terapie prevedendo alcuni intervalli in cui non si assume il farmaco.

Il consenso del medico e la sua collaborazione sono necessari poiché sarà egli/ella a prescrivere i farmaci. Molti medici sono incerti su come gestire il processo di riduzione e successiva sospensione delle benzodiazepine e non sanno se intraprendere questo processo oppure no, ma Lei può rassicurarlo dicendogli che sarà Lei a prendersi cura del Suo proprio programma e che stabilirà un ritmo che sia comodo, sebbene Lei possa considerare la possibilità di avvalersi qualche volta dei consigli del medico. E' importante che sia **Lei** ad avere il controllo del proprio programma. Non permetta che il Suo medico le imponga una scadenza. Si senta libero di “procedere mano a mano che si apre la strada”, come dicevano i Quaccheri.

E' una buona idea di preparare un programma di riduzione della dose per gli stadi iniziali (vedi sotto) e darne una copia al medico. Lei può fare lui presente che è importante avere una certa flessibilità e, conseguentemente, che il ritmo della riduzione si può modificare in qualsiasi punto del programma. Può anche darsi che si presentino circostanze che ad un certo punto richiedano un'interruzione della riduzione. Poi si può riprendere con un programma calibrato in base a come si sente ed il Suo medico può continuare a prescrivere il farmaco secondo il nuovo programma. (Tutto questo viene spiegato nel dettaglio più avanti in questo capitolo).

Per concludere, è possibile che il Suo medico gradisca ricevere della letteratura sulla sospensione delle benzodiazepine, ad esempio, gli articoli riportati sotto Letture consigliate alla fine dei Capitoli I e III e del presente capitolo.

**(2) Si assicuri di avere adeguato sostegno psicologico.** Il sostegno necessario a volte può venire dal coniuge, o dal partner dalla famiglia o da un amico. Un medico comprensivo può anche essere la persona che offre sostegno e consulenza. Il consulente ideale dovrebbe essere una persona che se ne intende della riduzione delle benzodiazepine o che è pronto a leggere sull'argomento ed imparare. Non è necessario che sia una persona che ha affrontato la riduzione/sospensione del farmaco in prima persona, a volte gli ex-consumatori che hanno avuto esperienze negative possono spaventare gli altri insistendo sui propri sintomi. Spesso, l'aiuto di uno psicologo clinico, un consulente preparato od un altro terapeuta è di grande aiuto, specialmente quando si insegnano le tecniche di rilassamento, la respirazione profonda, il modo di gestire un attacco di panico, ecc.. Alcune persone trovano che siano d'aiuto altre tecniche alternative, come l'aromaterapia, l'agopuntura o lo yoga, ma queste tecniche probabilmente aiutano soltanto la persona a rilassarsi. Dalla mia esperienza, l'ipnoterapia non ha aiutato quelli che facevano uso di benzodiazepine da lungo tempo. Le tecniche di rilassamento vengono descritte nel Capitolo III.

Piuttosto che (o oltre a ) costosi terapeuti, Lei ha bisogno di qualcuno su cui possa fare affidamento, qualcuno che La sosterrà frequentemente e costantemente, per molto tempo, sia durante la riduzione del farmaco che per alcuni mesi dopo la sua sospensione. I gruppi di sostegno volontari possono essere di enorme aiuto. Di solito sono gestiti da persone che hanno sperimentato la riduzione/sospensione del farmaco e che, quindi, capiscono tutto il tempo e la pazienza che occorre, e possono anche fornire informazioni utili sulle benzodiazepine. Può essere molto incoraggiante scoprire che Lei non è da sola e che ci sono tanti altri che hanno problemi simili al Suo. Tuttavia, non si lasci ingannare pensando che deve temere che avrà tutti i sintomi che hanno riferito tutti gli altri. Tutti sono diversi ed alcune persone, seguendo il programma giusto e con l'aiuto del sostegno più indicato, non hanno proprio nessun sintomo. Molte persone, in effetti, sono riuscite ad abbandonare i tranquillanti da sole e senza l'aiuto di nessuno.

### **(3) Trovi lo stato d'animo giusto**

- **Abbia fiducia** – Lei **ce la può fare**. Se si sente incerto, provi a fare per alcuni giorni una piccolissima riduzione della dose che assume (ad esempio, provi a ridurre il dosaggio giornaliero di circa un decimo o un ottavo. Può darsi che riesca a fare questo tagliando a metà o in quattro parti una delle compresse). Probabilmente noterà che non c'è differenza e se è ancora in dubbio, all'inizio punti ad una riduzione della dose e non alla completa sospensione del farmaco. Probabilmente desidererà continuare una volta che ha iniziato.
- **Abbia pazienza**. Non c'è alcun bisogno di affrettare il processo di riduzione/sospensione. Il suo organismo (ed il cervello) forse hanno bisogno di tempo prima che riescano ad adattarsi dopo anni di assunzione di benzodiazepine. Molti individui hanno impiegato un anno e più per completare il processo di sospensione del farmaco. Quindi, non vada di fretta e, soprattutto, non provi ad interrompere il farmaco bruscamente.
- **Scelga la Sua strada** – non si aspetti una soluzione rapida e miracolosa. Può anche essere ricoverato presso una struttura ospedaliera o presso un centro specializzato per la "disintossicazione". Questo tipo di approccio comporta di solito un programma piuttosto veloce di riduzione della dose, è "sicuro" dal punto di vista medico ed in alcuni casi comprende anche il sostegno psicologico di cui si ha bisogno. Questi centri sono forse adatti ad una minoranza di pazienti con difficoltà psicologiche importanti. Tuttavia, questo approccio spesso toglie al paziente la possibilità di esercitare in prima persona il controllo del processo di riduzione e sono frequenti gli

inconvenienti quando il paziente ritorna alla propria casa. In gran parte, questo è dovuto al fatto che non c'è stato il tempo di costruirsi una tecnica alternativa per vivere meglio. Una lenta riduzione della dose nel proprio contesto dà di solito il tempo necessario perché si operino gli adattamenti fisici e psicologici necessari e permette di continuare normalmente con la propria vita, di calibrare il processo adattandolo al proprio stile di vita e di imparare strategie alternative per riuscire a vivere senza le benzodiazepine.

## IL PROCESSO DI RIDUZIONE E SUCCESSIVA SOSPENSIONE

**(1) Riduzione della dose.** Non c'è assolutamente alcun dubbio che qualsiasi persona che pretenda di sospendere l'assunzione prolungata di benzodiazepine debba ridurre la dose lentamente. La riduzione/sospensione brusca o eccessivamente veloce, specialmente partendo da dosi elevate, può provocare sintomi gravi (convulsioni, reazioni psicotiche, acuti stati d'ansia) e può incrementare il rischio che si presentino sintomi prolungati da astinenza (vedi Capitolo III). Una riduzione lenta significa che il dosaggio diminuisce progressivamente, di solito in un arco di tempo che dura alcuni mesi. L'obiettivo è quello di ottenere una diminuzione graduale, costante e lenta della concentrazione delle benzodiazepine nel sangue e nei tessuti, in modo tale che i meccanismi naturali del cervello riprendano a poco a poco a svolgere la loro normale funzione. Come è già stato spiegato nel Capitolo I, se assunte per un lungo tempo, le benzodiazepine assumono il controllo di molte delle funzioni svolte dal naturale sistema tranquillante dell'organismo che sono nelle mani del neurotrasmettitore GABA. Di conseguenza, i recettori del GABA che si trovano nel cervello diminuiscono in numero e si verifica anche un decremento delle funzioni del GABA. Una riduzione brusca della dose di benzodiazepina lascia il cervello in uno stato di insufficiente attività del GABA, il che risulta in uno stato di ipereccitabilità del sistema nervoso. Questa ipereccitabilità è la causa principale della maggior parte dei sintomi di astinenza che verranno trattati nel prossimo capitolo. Tuttavia, un lento e graduale ritiro della sostanza dall'organismo permette alle funzioni naturali di riprendere il controllo dell'attività che era stata smorzata dalla presenza del farmaco. Ci sono prove scientifiche che la ripresa delle funzioni del cervello impiega molto tempo. Il recupero dopo l'assunzione prolungata di benzodiazepina non è molto diverso dal progressivo processo di guarigione dell'organismo dopo un intervento di chirurgia maggiore. La guarigione del corpo e della mente è un processo lento.

L'esatto ritmo di riduzione è una questione individuale e dipende da molti fattori, tra cui la dose ed il tipo di benzodiazepina che si sta assumendo, la durata dell'assunzione, la personalità e lo stile di vita del paziente, le esperienze passate, la vulnerabilità ed anche la velocità (forse determinata geneticamente) con cui l'organismo si ristabilisce. Di solito, Lei stesso è il migliore giudice ed è Lei che deve avere il controllo e procedere al ritmo che trova più adatto. E' possibile che debba affrontare tentativi da parte di altre persone (operatori sanitari, medici) di convincerla a velocizzare il processo di riduzione. Il classico periodo di sei settimane adottato da molte cliniche e da diversi medici è troppo veloce per coloro che assumono benzodiazepine da molto tempo. In realtà, il ritmo di riduzione, a patto che sia sufficientemente lento, non è un fattore importantissimo. Che duri 6 mesi, 12 mesi oppure 18 mesi è di poca importanza nel caso di una persona che assume benzodiazepine da anni.

Qualche volta si ritiene che una riduzione della dose troppo lenta semplicemente "prolunga la sofferenza" e che sia meglio finire il più presto possibile. Nonostante ciò, l'esperienza della maggior parte dei pazienti indica che è preferibile operare una riduzione lenta, in particolar modo quando è l'individuo che stabilisce il ritmo. Infatti, molti pazienti trovano che c'è poca o nessuna sofferenza in questo processo. Comunque, non c'è un ritmo di riduzione magico ed ogni persona deve trovare il ritmo che sente più consono. Gli individui che assume dosi basse di benzodiazepina da relativamente poco tempo (meno di un anno) di solito possono ridurre e poi sospendere l'assunzione abbastanza rapidamente mentre è probabile che quelli che assumono dosi elevate di benzodiazepine potenti come lo Xanax ed il Rivotril/Clonopin abbiano bisogno di più tempo.

Alla fine di questo capitolo riportiamo alcuni esempi di programmi di riduzione lenta. Come guida molto approssimativa, possiamo dire che una persona che assume 40 mg di diazepam al dì (o una dose equivalente) potrebbe riuscire a ridurre il dosaggio di 2 mg ogni 1 o 2 settimane fino a quando non raggiunge una dose di 20 mg di diazepam al dì. Per questo ci vorrebbero circa 10 – 20 settimane. Partendo poi da 20 mg di diazepam al giorno, potrebbe essere meglio ridurre la dose giornaliera del farmaco di 1 mg ogni settimana o ogni due settimane. Questo impiegherebbe altre 20 – 40 settimane, così che la durata totale del processo di riduzione/sospensione potrebbe essere di circa 30 - 60 settimane. Comunque, alcuni

preferiscono ridurre la dose più velocemente ed alcuni altri potrebbero volerlo fare ancora più lentamente. (Per ulteriori dettagli, vedi la prossima sezione).

Tuttavia, è importante che durante il processo di riduzione si vada sempre avanti. Se si raggiunge un punto critico, ad esempio, ci si può fermare per alcune settimane se necessario ma si dovrebbe evitare di retrocedere e di incrementare il dosaggio. Alcuni medici consigliano di assumere "compresse di emergenza" (una dose aggiuntiva di benzodiazepine) in situazioni particolarmente stressanti. Probabilmente questa non è una buona idea perché interrompe la graduale diminuzione di concentrazione di benzodiazepine nell'organismo ed anche il processo di apprendimento della capacità di potere vivere senza tali farmaci, il quale è un aspetto essenziale del processo di adattamento della sospensione del farmaco. Se la riduzione della dose è sufficientemente lenta, le "compresse di emergenza" non dovrebbero essere necessarie.

**(2) Passare ad una benzodiazepina a lunga azione.** Nel caso delle benzodiazepine di breve azione come l'alprazolam (Xanax) ed il lorazepam (Lorans/Tavor) (Tabella 1, Capitolo I), non è possibile riuscire ad ottenere una graduale diminuzione del farmaco nel sangue e nei tessuti. Questi farmaci vengono eliminati abbastanza rapidamente e, di conseguenza, le concentrazioni fluttuano tra alti e bassi tra le dosi. E' necessario prendere le compresse diverse volte al giorno e molte persone subiscono una "mini astinenza", e qualche volta un fortissimo desiderio di assumere il farmaco tra una dose e l'altra.

Per coloro che riducono l'assunzione di benzodiazepine partendo da queste droghe potenti e di breve azione è consigliabile passare ad un'altra benzodiazepina di lunga azione che si metabolizza lentamente, come il diazepam. Il diazepam (Valium, Ansiolin, Tranquirit) è una delle benzodiazepine che si smaltiscono più lentamente. Ha un'emivita che arriva alle 200 ore, il che significa che il livello del farmaco nel sangue dopo ogni dose scende alla metà del suo valore in 8,3 giorni circa. Le uniche altre benzodiazepine che hanno un'emivita di simile durata sono il clordiazepossido (Librium), il flunitrazepam (Rohypnol) e il flurazepam (Dalmadorm) e tutte queste si trasformano in un metabolita del diazepam nell'organismo. La lenta eliminazione del diazepam consente di ottenere una diminuzione graduale del livello del farmaco nel sangue e permette all'organismo di adattarsi lentamente alla decrescente concentrazione delle benzodiazepine. Il processo di passaggio ad un'altra benzodiazepina deve essere svolto in modo progressivo, di solito per gradini, sostituendo una dose per volta. In merito a questo ci sono diversi aspetti da considerare. Uno è la differenza di potenza fra diverse benzodiazepine. Molte persone hanno sofferto perché sono passate bruscamente ad una benzodiazepina diversa, meno potente, con un dosaggio erroneo perché il medico non aveva preso questo fattore abbastanza in considerazione. Le potenze equivalenti delle benzodiazepine sono riportate nella Tabella 1 (Capitolo I), ma questi valori sono approssimativi e possono variare da un individuo all'altro.

Un secondo fattore da tenere a mente è che i vari tipi di benzodiazepine, seppure molto simili, hanno profili di azione leggermente diversi. Ad esempio, il lorazepam (Lorans/Tavor) sembra avere un'azione ipnotica minore rispetto a quella del diazepam (probabilmente perché ha un'azione più breve). Così, se qualcuno assume, supponiamo, 2 mg di Lorans/Tavor tre volte al giorno (6 mg in tutto) e passa direttamente a 60 mg di diazepam (la dose equivalente per i problemi d'ansia) è probabile che manifesti molta sonnolenza, ma se passa bruscamente ad una dose molto più bassa di diazepam, probabilmente manifesterà sintomi da astinenza. Operare questo passaggio sostituendo una dose (o parte di una dose) per volta evita questa difficoltà ed aiuta a trovare il dosaggio equivalente adatto a quell'individuo. E' anche utile fare la prima sostituzione nella dose serale e non è sempre necessario che tale sostituzione sia totale. Ad esempio, se la dose serale era di 2 mg di Lorans/Tavor, in alcuni casi questa dose potrebbe essere sostituita con un'altra dose (mista) di 1 mg di Lorans/Tavor più 8 mg di diazepam. Una sostituzione totale della parte rimanente della dose (1 mg) di Lorans/Tavor sarebbe stata di 10 mg di diazepam. Tuttavia, il paziente potrebbe riuscire a dormire bene con questo abbinamento e facendo questa sostituzione parziale avrebbe già fatto una prima riduzione della dose – un primo passo avanti nel processo di riduzione/sospensione. Alla fine di questo capitolo vengono riportati nei programmi di riduzione/sospensione del farmaco alcuni esempi di sostituzioni fatte passo a passo.

Un terzo fattore pratico molto importante è il dosaggio disponibile delle diverse benzodiazepine. Durante il processo di riduzione della dose è necessario assumere un farmaco a lunga azione in modo che si possano fare piccole riduzioni alla volta. Il diazepam (Valium, Ansiolin, Tranquirit) è l'unica benzodiazepina che è ideale a questo scopo perché è disponibile in compresse da 2 mg, divisibili a metà e che si tagliano facilmente per ottenere dosi da 1 mg. Contrariamente, la dose a disposizione in commercio più bassa di lorazepam (Lorans/Tavor) è di 0,5 mg (equivalente a 5 mg di diazepam) [nel regno Unito il dosaggio più

basso disponibile di lorazepam è di 1 mg]; la dose più bassa a disposizione di alprazolam (Xanax) è la compressa da 0,25 mg (anche questa è equivalente a 5 mg di diazepam). Anche tagliando queste compresse a metà, la riduzione più piccola che si potrebbe fare è l'equivalente di 2,5 mg di diazepam. (Alcuni pazienti diventano molto bravi a grattare via piccolissime porzioni dalle compresse). Poiché le dosi in commercio sono a disposizione in una gamma limitata di dosaggi, potrebbe essere necessario passare al diazepam anche se il paziente sta prendendo una benzodiazepina di relativamente lunga azione e di potenza relativamente bassa (ad esempio il flurazepam [Dalmadorm]). Sono anche a disposizione preparazioni liquide di alcune benzodiazepine e, se si desidera, si possono ottenere riduzioni molto modeste diminuendo il volume di ogni dose ed a volte utilizzando una siringa calibrata.

Alcuni medici negli Stati Uniti fanno passare i loro pazienti al clonazepam (Rivotril/Clonopin [Rivotril nel Canada]), credendo che così sarà più facile ridurre e successivamente sospendere l'assunzione del farmaco rispetto a quanto non lo sarebbe partendo, ad esempio, dall'alprazolam (Xanax) o dal lorazepam (Lorans/Tavor) perché il clonazepam si elimina più lentamente. Tuttavia, il Rivotril (Clonopin) è lungi dall'essere il farmaco ideale per questo scopo. Questo è un farmaco estremamente potente, viene eliminato molto più rapidamente del diazepam (Vedi Tabella 1, Capitolo I), e la compressa dal dosaggio più basso disponibile negli Stati Uniti è da 0,5 mg (l'equivalente di 10 mg di diazepam) e 0,25 mg nel Canada (l'equivalente di 5 mg di Valium). E' difficile con questo farmaco riuscire ad ottenere una diminuzione progressiva e lenta della concentrazione nel sangue e ci sono studi che dimostrano che la riduzione e successiva sospensione del farmaco è particolarmente difficile se si parte da una benzodiazepina di alta potenza, compreso il Rivotril (Clonopin). Alcuni individui, comunque, sembrano avere particolari difficoltà nel passare dal Clonopin/Rivotril al diazepam. In tali casi, è possibile fare preparare capsule speciali contenenti piccole dosi, ad esempio un ottavo o un sedicesimo di milligrammo o anche meno, capsule che possono poi essere utilizzate per fare riduzioni molto graduali del dosaggio direttamente dal Clonopin/Rivotril. Queste capsule si possono ottenere soltanto dietro ricetta medica e possono essere preparate dai farmacisti in ambito ospedaliero e da alcuni farmacisti nel Regno Unito, ed anche dai farmacisti che preparano le ricette nel Nordamerica. Una tecnica simile si può applicare a quelle persone che assumono altre benzodiazepine e che fanno fatica ad assumere il diazepam. Per riuscire a contattare un farmacista che prepari le ricette negli Stati Uniti o nel Canada può essere d'aiuto visitare questo sito web: [www.iacprx.org](http://www.iacprx.org). Bisogna stare attenti ed assicurarsi che il farmacista che prepara le ricette riesca a garantire la stessa formula ogni volta che si rinnova la ricetta. Vorrei precisare, tuttavia, che un tale approccio nell'affrontare la riduzione e successiva sospensione delle benzodiazepine può causare problemi e non è consigliato in generale.

**(3) Impostare e rispettare il programma di riduzione.** Nelle pagine successive vengono dati esempi di programmi di riduzione. La maggior parte di questi sono programmi che sono stati veramente usati e ritenuti efficaci da diverse persone che hanno completato il processo di sospensione con successo. Ma ogni programma deve essere personalizzato per adeguarlo alle necessità individuali; non ci sono due programmi che siano esattamente uguali. Di seguito c'è un elenco di alcuni punti da prendere in considerazione quando si prepara il proprio programma.

1. Prepari il programma sulla base dei propri sintomi. Ad esempio, se l'insonnia è un problema importante, prenda la maggior parte del dosaggio all'ora di coricarsi; se uscire da casa al mattino pone dei problemi, allora prenda parte della dose di prima mattina (ma non una dose tanto alta da provocare sonnolenza e da intaccare la capacità di guidare!).

2. Quando passa al diazepam, faccia le sostituzioni in una dose alla volta. Di solito si inizia con la dose serale o con quella che si prende all'ora di coricarsi, poi si fanno le sostituzioni delle altre dosi, una alla volta, lasciando trascorrere alcuni giorni o una settimana fra una sostituzione e l'altra. A meno che Lei non inizi da dosi veramente alte, non c'è bisogno di puntare ad una riduzione nella fase iniziale; semplicemente punti ad assumere un dosaggio che sia approssimativamente equivalente a quello che già prende. Quando avrà completato questa prima fase, allora può iniziare a ridurre lentamente la dose di diazepam.

Tuttavia, se Lei sta prendendo una dose elevata, come ad esempio 6 mg di alprazolam (l'equivalente di 120 mg di diazepam), è possibile che Lei debba fare qualche riduzione mentre passa da una benzodiazepina all'altra, e può darsi che debba fare il passaggio con una parte del dosaggio alla volta (vedi Programma 1). Lo scopo è quello di trovare una dose di diazepam che impedisca il più possibile i sintomi da astinenza ma che non sia talmente elevata da renderla assonnato.



3. Il diazepam viene eliminato molto lentamente e con una, o al massimo due dosi al giorno, si può ottenere una diminuzione progressiva della concentrazione del farmaco nel sangue. Se Lei prende la benzodiazepina tre o quattro volte al dì, è consigliabile ridurre il numero delle dosi a soltanto due dosi giornaliere dopo che ha completato il passaggio al diazepam. Meno spesso prende il farmaco e meno la sua giornata si svilupperà attorno al Suo trattamento.

4. Più alta è la dose che Lei prende all'inizio, più grande potrà essere la riduzione di ogni dose. Ad esempio, potrebbe puntare ad una riduzione del dosaggio di un massimo di un decimo della dose ad ogni diminuzione. Se Lei prende l'equivalente di 40 mg di diazepam, all'inizio potrebbe ridurre 2 – 4 mg ogni settimana o ogni due settimane. Quando arriva ad una dose giornaliera di 20 mg, le riduzioni potrebbero essere di 1 – 2 mg ogni settimana o ogni due settimane. Quando Lei è sceso a 10 mg, probabilmente sono indicate diminuzioni di 1 mg. Partendo da 5 mg di diazepam, alcune persone preferiscono ridurre 0,5 mg ogni settimana o ogni due settimane.

5. Non c'è bisogno di impostare tutto il programma fino alla fine. Di solito è consigliabile programmare le prime settimane e poi rivedere e, se necessario, modificare il programma secondo l'andamento del processo di riduzione. Prepari il Suo medico ad essere flessibile e ad essere pronto a calibrare il programma adattandolo ad un ritmo più lento (o più veloce) in qualsiasi momento.

6. Se possibile, non torni mai indietro. Può fermarsi ad un certo punto del programma e darsi un riposo e non ridurre ulteriormente la dose per alcune settimane se le circostanze cambiano (ad esempio, se c'è una crisi familiare), ma cerchi di evitare di incrementare la dose a metà strada. Non bisogna tornare indietro sul terreno che Lei ha già guadagnato.

7. Eviti di assumere altre compresse in momenti di stress. Impari a controllare i Suoi sintomi. Questo le darà più fiducia e sicurezza che Lei può vivere senza benzodiazepine (vedi Capitolo III, Sintomi da Astinenza).

8. Eviti di supplire alla diminuzione delle benzodiazepine aumentando il consumo di alcool, di cannabis o di altri farmaci da banco. Qualche volta il Suo medico può proporre altri farmaci per alleviare alcuni sintomi (vedi Capitolo III, Sintomi da Astinenza), ma non prenda le pillole per dormire zolpidem (Stilnox, Ivadal, Niotal), zopiclone (Imovane) o Zaleplon (Sonata) poiché questi farmaci esercitano la stessa azione delle benzodiazepine.

9. Eliminare l'ultima compressa: il momento in cui si eliminano gli ultimi milligrammi di solito viene visto come un momento di particolare difficoltà. In parte, questo è dovuto alla paura di come Lei riuscirà a vivere senza alcun farmaco. In realtà, l'ultimo passo è sorprendentemente facile. Le persone di solito sono molto contente per il nuovo senso di libertà che acquisiscono. Ad ogni modo, la dose giornaliera di 1 mg o 0,5 mg di diazepam che Lei sta assumendo alla fine del programma ha pochissimo effetto oltre a quello di mantenere la dipendenza. Non cada nella tentazione di adottare un ritmo lentissimo verso la fine (come ad esempio 0,25 mg al mese). Prenda coraggio e si lanci quando ha raggiunto una dose di 0,5 mg al dì; la completa guarigione non può avvenire fino a quando non ha eliminato completamente l'assunzione del farmaco. Dopo avere completato il processo di sospensione, alcune persone portano con sé per sicurezza alcune compresse "per ogni evenienza", ma scoprono che raramente le prendono.

10. Non diventi ossessionato con il Suo programma di riduzione. Lasci che diventi un modo normale di vivere per i prossimi mesi. Va bene, Lei sta riducendo l'assunzione di benzodiazepine e così stanno facendo tanti altri. Non è un gran problema.

11. Se per qualche motivo al primo tentativo non riesce (o non è riuscito) a sospendere l'assunzione di benzodiazepine, può sempre riprovarci. Dicono che la maggior parte dei fumatori fanno 7 o 8 tentativi prima di riuscire ad abbandonare il fumo. La cosa positiva è che la maggior parte delle persone che fanno un uso prolungato di benzodiazepine ci riescono al primo tentativo. Quelli che devono provare una seconda volta di solito è perché hanno ridotto la dose troppo velocemente la prima volta. Un processo di diminuzione del farmaco abbastanza lento e progressivo, con totale controllo del programma da parte del paziente, quasi sempre viene completato con successo.

#### **(4) La sospensione del farmaco negli anziani.**

Gli anziani possono ridurre la dose dei farmaci e successivamente sospendere l'assunzione con tanto successo quanto gli individui più giovani, anche se assumono le benzodiazepine da anni. Uno studio

recente eseguito su una popolazione di anziani composta da 273 pazienti clinici che assumevano le benzodiazepine da lungo tempo (una media di 15 anni) dimostrò che la riduzione volontaria della dose e la sospensione totale dell'assunzione erano accompagnate da un miglioramento nella qualità del sonno, nello stato generale di salute a livello psicologico e fisico e una riduzione delle visite mediche. Queste scoperte sono state confermate da diversi altri studi su anziani che assumevano benzodiazepine da lungo tempo. Ci sono motivi più impellenti per cui gli anziani dovrebbe ridurre e poi sospendere l'assunzione di benzodiazepine perché, mano a mano che l'età avanza, queste persone diventano sempre più propense alle cadute ed alle fratture, agli stati di confusione, alla perdita della memoria ed ai disordini di tipo psichiatrico (Vedi Capitolo 1).

I metodi di riduzione dell'assunzione delle benzodiazepine che si applicano agli anziani sono simili a quelli consigliati per i più giovani. La mia esperienza mi dimostra che un programma di riduzione lenta viene facilmente tollerato, anche nel caso degli ottantenni che prendono benzodiazepine da 20 anni ed oltre. Qualche volta il programma comporta l'uso di preparati liquidi, se questi sono disponibili, ed una sostituzione con diazepam (Valium) in maniera oculata e progressiva, se necessario. Naturalmente, non esiste un'età precisa che determini l'inizio della "vecchiaia" – forse nella maggior parte dei casi è a 65 o 70 anni che una persona si può definire anziana.

**(5) Gli antidepressivi.** Molte persone che assumono benzodiazepine da molto tempo hanno anche iniziato a prendere farmaci antidepressivi a causa del manifestarsi di uno stato depressivo, o durante l'uso cronico o durante la riduzione del farmaco. Anche gli antidepressivi dovrebbero essere diminuiti lentamente perché anche essi possono dare luogo a reazioni di astinenza (chiamata dagli psichiatri in modo eufemistico "reazione da interruzione di antidepressivi"). Se Lei sta assumendo un farmaco antidepressivo ed anche una benzodiazepina è meglio concludere la sospensione della benzodiazepina prima di affrontare il processo di riduzione dell'antidepressivo. Nella Tabella 13 di questo capitolo viene fornito un elenco degli antidepressivi ed anche alcune brevi indicazioni su come ridurre la dose. Nel Capitolo III (Tabella 2) vengono riportati alcuni sintomi da astinenza ("interruzione") da antidepressivi.

Queste note sono valide nel caso delle persone che stanno programmando e pensando di gestire la propria riduzione/sospensione del farmaco – probabilmente la maggior parte dei lettori. Coloro che contano sull'aiuto di un medico o consulente esperto e comprensivo forse desiderano in qualche modo condividere il peso dell'esperienza. Nella mia clinica per la disassuefazione io di solito preparavo una bozza del programma e poi ne parlavo con ogni paziente. La maggior parte di loro si interessavano molto al programma e a volte proponevano delle modifiche da apportare. Tuttavia, c'erano molti che non gradivano pensare troppi ai dettagli ma volevano semplicemente seguire il programma in modo rigido fino alla conclusione. Questo gruppo aveva altrettanto successo. Pochissimi pazienti (probabilmente, circa 20 pazienti su 300) non volevano sapere niente sul programma, ma soltanto seguivano le istruzioni; alcuni di questi hanno anche partecipato ad un studio clinico di riduzione/sospensione del farmaco. Nel caso di questo gruppo (con il loro consenso o su richiesta) vennero utilizzate compresse placebo e progressivamente somministrate al posto delle benzodiazepine. Anche questo metodo ebbe successo ed alla fine dell'intero processo i pazienti erano stupefatti ed anche molto contenti quando hanno scoperto che erano stati liberi dalle benzodiazepine e che nelle ultime 4 settimane avevano preso compresse placebo. Ci sono diverse strade per arrivare alla stessa meta!

## LETTURE CONSIGLIATE

Ashton, H. (1994) The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction* 89;1535-1541

Trickett, S. (1998) *Coming off Tranquillisers, Sleeping Pills and Antidepressivi*. Thorsons, London.

## PROGRAMMI DI RIDUZIONE LENTA

Nelle pagine successive vengono descritti alcuni programmi di riduzione di diverse benzodiazepine. Programmi come questi hanno funzionato su diversi soggetti, ma forse Lei deve adattarli ai propri bisogni. I riferimenti alla Tabella 1, Capitolo I, la quale riporta le potenze equivalenti di diverse benzodiazepine, dovrebbero essere di aiuto nell'impostazione del Suo programma e per creare un programma adatto a benzodiazepine quali il prazepam (Prazene) e quazepam (Quazium) e ad altre non menzionate.

Dalla mia esperienza, l'unica eccezione alla regola generale della riduzione lenta e progressiva è il triazolam (Halcion). Questa benzodiazepina viene eliminata così velocemente (l'emivita è infatti di 2 ore) che praticamente Lei è in astinenza ogni giorno, dopo avere assunto una dose la sera prima. Per questo motivo, il triazolam può essere sospeso bruscamente senza sostituzione con una benzodiazepina a lunga azione. Se si manifestano sintomi da astinenza, Lei potrebbe seguire un trattamento di breve durata di diazepam cominciando con circa 10 mg, e poi diminuendo la dose come indica il Programma 2. Lo stesso approccio si applica ai farmaci non-benzodiazepinici zolpidem e zaleplon, poiché entrambi hanno un'emivita di 2 ore.

**PROGRAMMA 1 Riduzione e successiva sospensione dell'alprazolam (Xanax) iniziando da una dose giornaliera alta (6 mg) sostituendolo con il diazepam (Valium) (6 mg di alprazolam equivalgono a circa 120 mg di diazepam)**

	Mattino	Mezzogiorno/ pomeriggio	Tardo pomeriggio/ Sera	Dose giornaliera equivalente di Diazepam
Dose iniziale	alprazolam 2 mg	alprazolam 2 mg	alprazolam 2 mg	120 mg
Fase 1 (una settimana)	alprazolam 2 mg	alprazolam 2 mg	(alprazolam 1,5 mg diazepam 10 mg)	120 mg
Fase 2 (una settimana)	alprazolam 2 mg	alprazolam 2 mg	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	120 mg
Fase 3 (una settimana)	(alprazolam 1,5 mg diazepam 10 mg)	alprazolam 2 mg	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	120 mg
Fase 4 (una settimana)	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	alprazolam 2 mg	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	120 mg
Fase 5 (1 - 2 settimane)	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	(alprazolam 1 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	110 mg
Fase 6 (1 - 2 settimane)	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	(alprazolam 1 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 20 mg)	100 mg
Fase 7 (1 - 2 settimane)	(alprazolam 1 mg diazepam 20 mg)	(alprazolam 1 mg diazepam 10 mg)	Interrompa l'alprazolam diazepam 20 mg	90 mg
Fase 8 (1 - 2 settimane)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 20 mg)	(alprazolam 1 mg diazepam 10 mg)	diazepam 20 mg	80 mg
Fase 9 (1 - 2 settimane)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 20 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	diazepam 20 mg	70 mg
Fase 10 (1 - 2 settimane)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 20 mg)	Interrompa l'alprazolam diazepam 10 mg	diazepam 20 mg	60 mg
Fase 11 (1 - 2 settimane)	Interrompa l'alprazolam diazepam 20 mg	diazepam 10 mg	diazepam 20 mg	50 mg
Fase 12 (1 - 2 settimane)	diazepam 25 mg	Interrompa la dose di mezzogiorno e sposti 5 mg di quella dose a ciascuna delle altre (mattino e sera)	diazepam 25 mg	50 mg
Fase 13 (1 - 2 settimane)	diazepam 20 mg	-	diazepam 25 mg	45 mg
Fase 14 (1 - 2 settimane)	diazepam 20 mg	-	diazepam 20 mg	40 mg

**Continuare come da Programma 2, riducendo iniziando con 40 mg di diazepam**

**Programma 1: Note**

1. Non c'è riduzione vera e propria (soltanto sostituzione con diazepam) nelle Fasi 1-4, quindi queste sostituzioni si potrebbero operare ad intervalli settimanali (ma se preferisce, Lei potrebbe prendersi 2 settimane per ogni fase).
2. La dose serale del diazepam potrebbe essere assunta all'ora di coricarsi piuttosto che assieme all'alprazolam se questo di solito lo si prende prima. (Non prenda nessun'altra pastiglia per dormire).
3. Parte della riduzione del farmaco si fa nelle fasi successive durante il passaggio al diazepam (Fasi 5 -11), e così queste fasi si potrebbero svolgere ad intervalli bisettimanali. Anche durante la riduzione della dose, il diazepam dovrebbe bastare per coprire la sospensione dell'alprazolam, perché a questo punto ha già avuto tempo di agire nell'organismo e continuerà ad agire lentamente durante il giorno e la notte. Lo scopo è quello di ottenere una dose di diazepam che aiuti ad evitare il più possibile i sintomi da astinenza ma che allo stesso tempo non sia troppo elevata da provocare sonnolenza.
4. nella Fase 12 è consigliabile passare a due dosi al giorno. Il diazepam ha un'azione lunga e non c'è bisogno di assumerlo più di 2 volte al giorno. Non si deve ridurre la dose in concomitanza con questa modifica (Fasi 11 e 12).

**PROGRAMMA 2 Semplice riduzione con diazepam (Valium) iniziano da 40 mg al di (seguire questo programma per completare il Programma 1)**

	Mattino	Night	Dosaggio totale giornaliero
Dose iniziale	diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	40 mg

Fase 1 (1 - 2 settimane)	diazepam 18 mg	diazepam 20 mg	38 mg
Fase 2 (1 - 2 settimane)	diazepam 18 mg	diazepam 18 mg	36 mg
Fase 3 (1-2 settimane)	diazepam 16 mg	diazepam 18 mg	34 mg
Fase 4 (1 - 2 settimane)	diazepam 16 mg	diazepam 16 mg	32 mg
Fase 5 (1 - 2 settimane)	diazepam 14 mg	diazepam 16 mg	30 mg
Fase 6 (1 - 2 settimane)	diazepam 14 mg	diazepam 14 mg	28 mg
Fase 7 (1 - 2 settimane)	diazepam 12 mg	diazepam 14 mg	26 mg
Fase 8 (1 - 2 settimane)	diazepam 12 mg	diazepam 12 mg	24 mg
Fase 9 (1 - 2 settimane)	diazepam 10 mg	diazepam 12 mg	22 mg
Fase 10 (1 - 2 settimane)	diazepam 10 mg	diazepam 10 mg	20 mg
Fase 11 (1 - 2 settimane)	diazepam 8 mg	diazepam 10 mg	18 mg
Fase 12 (1 - 2 settimane)	diazepam 8 mg	diazepam 8 mg	16 mg
Fase 13 (1 - 2 settimane)	diazepam 6 mg	diazepam 8 mg	14 mg
Fase 14 (1 - 2 settimane)	diazepam 5 mg	diazepam 8 mg	13 mg
Fase 15 (1 - 2 settimane)	diazepam 4 mg	diazepam 8 mg	12 mg
Fase 16 (1 - 2 settimane)	diazepam 3 mg	diazepam 8 mg	11 mg
Fase 17 (1 - 2 settimane)	diazepam 2 mg	diazepam 8 mg	10 mg
Fase 18 (1 - 2 settimane)	diazepam 1 mg	diazepam 8 mg	9mg
Fase 19 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 8 mg	8 mg
Fase 20 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 7 mg	7 mg
Fase 21 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 6 mg	6 mg
Fase 22 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 5 mg	5 mg
Fase 23 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 4 mg	4 mg
Fase 24 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 3 mg	3 mg
Fase 25 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 2 mg	2 mg
Fase 26 (1 - 2 settimane)	-	diazepam 1 mg	1 mg

#### Programma 2: Note

1. Probabilmente Lei potrebbe riuscire a completare le Fasi 1-5 (o anche le Fasi 1-10) ad intervalli settimanali (ma si prenda 2 settimane fra le altre fasi se preferisce).
2. E' meglio completare le fasi posteriori ad intervalli bisettimanali.
3. Quando scende ad una dose di 5 mg al dì, potrebbe iniziare a diminuire di 0,5 mg ogni volta, ma la maggior degli individui riesce a fare riduzioni di 1 mg.
4. Qui avrà bisogno di un abbinamento di compresse di diazepam da 10 mg, 5 mg e da 2 mg per ottenere i dosaggi richiesti.. Tagli a metà le compresse (divisibili) da 2 mg per ottenere dosi di 1 mg.
5. Se la dose iniziale di diazepam è di 20 mg al dì, potrebbe partire dalla Fase 10, ma in quel caso potrebbe fare riduzioni di 1 mg ogni 2 settimane.
6. Se si inizia col Programma 1 (6 mg al dì di alprazolam) continui la sua riduzione utilizzando questo programma.

**PROGRAMMA 3 Riduzione e successiva sospensione del Lorazepam (Lorans/Tavor) iniziando da una dose giornaliera di 6 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (6 mg di lorazepam equivalgono a circa 60 mg di diazepam)**

	Mattino	Mezzogiorno/ pomeriggio	Tardo pom./ sera	Dose giornaliera equivalente di diazepam
Dose iniziale	lorazepam 2 mg	lorazepam 2 mg	lorazepam 2 mg	60 mg
Fase 1 (una sett.)	lorazepam 2 mg	lorazepam 2 mg	(lorazepam 1 mg diazepam 10 mg)	60 mg
Fase 2 (una sett.)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	lorazepam 2 mg	(lorazepam 1 mg diazepam 10 mg)	60 mg
Fase 3 (una sett.)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	lorazepam 2 mg	(lorazepam 0,5 mg diazepam 15 mg)	60 mg
Fase 4 (una sett.)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 0,5 mg diazepam 15 mg)	60 mg
Fase 5 (1 - 2 sett.)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	Stop lorazepam diazepam 20 mg	60 mg
Fase 6 (1 - 2 sett.)	(lorazepam 1 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 1,5 mg diazepam 5 mg)	diazepam 20 mg	55 mg
Fase 7 (1 - 2 sett.)	(lorazepam 1 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 1 mg diazepam 5 mg)	diazepam 20 mg	50 mg
Fase 8 (1 - 2 sett.)	(lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 1 mg diazepam 5 mg)	diazepam 20 mg	45 mg
Fase 9 (1 - 2 sett.)	(lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg)	(lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg)	diazepam 20 mg	40 mg
Fase 10 (1 - 2 sett.)	Stop lorazepam diazepam 5 mg	(lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg)	diazepam 20 mg	35 mg
Fase 11 (1-2sett.)	diazepam 5 mg	stop lorazepam diazepam 5 mg	diazepam 20 mg	30 mg
Fase 12 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 18 mg	28 mg
Fase 13 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 16 mg	26 mg
Fase 14 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 14 mg	24 mg
Fase 15 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 12 mg	22 mg
Fase 16 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	20 mg
Fase 17 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 4 mg	diazepam 10 mg	19mg
Fase 18 (1-2 sett.)	diazepam 4 mg	diazepam 4 mg	diazepam 10 mg	18 mg
Fase 19 (1-2 sett.)	diazepam 4 mg	diazepam 3 mg	diazepam 10 mg	17 mg
Fase 20 (1-2 sett.)	diazepam 3 mg	diazepam 3 mg	diazepam 10 mg	16 mg
Fase 21 (1-2 sett.)	diazepam 3 mg	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	15 mg
Fase 22 (1-2 sett.)	diazepam 2 mg	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	14 mg
Fase 23 (1-2 sett.)	diazepam 2 mg	diazepam 1 mg	diazepam 10 mg	13 mg
Fase 24 (1-2 sett.)	diazepam 1 mg	diazepam 1 mg	diazepam 10 mg	12 mg
Fase 25 (1-2 sett.)	diazepam 1 mg	Stop diazepam	diazepam 10 mg	11 mg
Fase 26 (1-2 sett.)	Interrompa il diazepam	-	diazepam 10 mg	10 mg
Fase 27 (1-2 sett.)	-	diazepam 9mg	9mg	
Fase 28 (1-2 sett.)	-	diazepam 8 mg	8 mg	
Fase 29 (1-2 sett.)	-	diazepam 7 mg	7 mg	
Fase 30 (1-2 sett.)	-	diazepam 6 mg	6 mg	
Fase 31 (1-2 sett.)	-	diazepam 5 mg	5 mg	
Fase 32 (1-2 sett.)	-	diazepam 4 mg	4 mg	
Fase 33 (1-2 sett.)	-	diazepam 3 mg	3 mg	
Fase 34 (1-2 sett.)	-	diazepam 2 mg	2 mg	
Fase 35 (1-2 sett.)	-	diazepam 1 mg	1 mg	
Fase 36	-	Interrompa il diazepam		

**Programma 3: Note**

- Non c'è riduzione vera e propria (soltanto sostituzione con diazepam) nelle Fasi 1-5, quindi queste sostituzioni si potrebbero operare ad intervalli settimanali (ma se preferisce, Lei potrebbe prendersi 2 settimane per ogni fase).
- La dose serale del diazepam potrebbe essere assunta all'ora di coricarsi piuttosto che assieme al lorazepam se questo di solito lo si prende prima. (Non prenda nessun'altra pastiglia per dormire).
- Parte della riduzione del farmaco si fa nelle fasi successive durante il passaggio al diazepam (Fasi 6 -11), e così queste fasi si potrebbero svolgere ad intervalli bisettimanali. Anche durante la riduzione della dose, il diazepam dovrebbe bastare per coprire la sospensione del lorazepam perché a questo punto il diazepam ha già avuto tempo di agire nell'organismo e continuerà ad agire lentamente durante il giorno e la notte. Lo scopo è quello di tenere una dose di diazepam che aiuti ad evitare il più possibile i sintomi da astinenza ma che allo stesso tempo non sia troppo elevata da provocare sonnolenza.
- Le dosi diurne del diazepam vengono eliminate in modo graduale (Fasi 17-25). Nelle fasi successive Lei dovrà soltanto eliminare progressivamente la dose serale facendo riduzioni di 1 mg ogni 1 o 2 settimane.
- Qui avrà bisogno di un abbinamento di compresse di diazepam da 10 mg, 5 mg e da 2 mg per ottenere i dosaggi richiesti.. Tagli a metà le compresse (divisibili) da 2 mg per ottenere dosi di 1 mg.

**PROGRAMMA 4 Riduzione e successiva sospensione di nitrazepam (Mogadon) iniziando da una dose serale giornaliera di 10 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (il nitrazepam ha circa la stessa potenza del diazepam)**

Dose iniziale	Dose serale (ora di coricarsi) nitrazepam 10 mg
Fase 1 (1 sett.)	(nitrazepam 5 mg diazepam 5 mg)
Fase 2 (1 sett.)	Interrompa il nitrazepam diazepam 10 mg
Fase 3 (1 - 2 sett.)	diazepam 9mg
Fase 4 (1 - 2 sett.)	diazepam 8 mg
Fase 5 (1 - 2 sett.)	diazepam 7 mg
Fase 6 (1 - 2 sett.)	diazepam 6 mg
Fase 7 (1 - 2 sett.)	diazepam 5 mg
Fase 8 (1 - 2 sett.)	diazepam 4 mg
Fase 9 (1 - 2 sett.)	diazepam 3 mg
Fase 10 (1 - 2 sett.)	diazepam 2 mg
Fase 11 (1 - 2 sett.)	diazepam 1 mg
Fase 12	Interrompa il diazepam

**Programma 4: Notes**

1. Se Lei sta prendendo più di 10 mg di nitrazepam, sostituisca ogni 5 mg nitrazepam, uno alla volta, con 5 mg di diazepam, poi diminuisca il diazepam in fasi di 1 mg o 2 mg.

**PROGRAMMA 5 Riduzione e successiva sospensione del clonazepam (Clonopin/Rivotril) iniziando da una dose giornaliera di 1,5 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (0,5 mg di clonazepam equivalgono a circa 10 mg di diazepam)**

	Mattino	Mezzogiorno/ pomeriggio	Tardo pom./ sera	Dose giornaliera equivalente di diazepam
Dose iniziale	clonazepam 0,5 mg	clonazepam 0,5 mg	clonazepam 0,5 mg	
Fase 1 (1 sett.)	clonazepam 0,5 mg	clonazepam 0,5 mg	clonazepam 0,25 mg diazepam 5 mg	30 mg
Fase 2 (1 sett.)	clonazepam 0,5 mg	clonazepam 0,5 mg	Stop clonazepam diazepam 10 mg	30 mg
Fase 3 (1 sett.)	clonazepam 0,25 mg diazepam 5 mg	clonazepam 0,5 mg	diazepam 10 mg	30 mg
Fase 4 (1 sett.)	clonazepam 0,25 mg diazepam 5 mg	clonazepam 0,25 mg diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	30 mg
Fase 5 (1 sett.)	Stop clonazepam diazepam 10 mg	clonazepam 0,25 mg diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	30 mg
Fase 6 (2 sett.)	diazepam 10 mg	stop clonazepam diazepam 8 mg	diazepam 10 mg	28 mg
Fase 7 (2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 6 mg	diazepam 10 mg	26 mg
Fase 8 (2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 4 mg	diazepam 10 mg	24 mg
Fase 9 (2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	22 mg
Fase 10 (2 sett.)	diazepam 10 mg	interrompere il diazepam	diazepam 10 mg	20 mg
Fase 11 (2 sett.)	diazepam 8 mg	-	diazepam 10 mg	18 mg
Fase 12 (2 sett.)	diazepam 6 mg	-	diazepam 10 mg	16 mg
Fase 13 (2 sett.)	diazepam 4 mg	-	diazepam 10 mg	14 mg
Fase 14 (2 sett.)	diazepam 2 mg	-	diazepam 10 mg	12 mg
Fase 15 (2 sett.)	interrompere il diazepam	-	diazepam 10 mg	10 mg

**Continui a diminuire la dose rimanente di diazepam riducendo 1 mg ogni 2 settimane (vedi Programma 3 Fase 26)**

**PROGRAMMA 6 Riduzione e successiva sospensione del clonazepam (Clonopin/Rivotril) iniziando da una dose giornaliera di 3 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (1 mg di clonazepam equivale a circa 20 mg di diazepam)**

	<b>Mattino</b>	<b>Mezzogiorno/ pomeriggio</b>	<b>Tardo pom./ sera</b>	<b>Dose giornaliera equivalente di diazepam</b>
Dose iniziale	clonazepam 1 mg	clonazepam 1 mg	clonazepam 1 mg	60 mg
Fase 1 (1 - 2 sett.)	clonazepam 1 mg	clonazepam 1 mg	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 10 mg	60 mg
Fase 2 (1 - 2 sett.)	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 10 mg	clonazepam 1 mg	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 10 mg	60 mg
Fase 3 (1 - 2 sett.)	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 10 mg	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 10 mg	55 mg
Fase 4 (1 - 2 sett.)	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 10 mg	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	stop clonazepam diazepam 15 mg	50 mg
Fase 5 (1 - 2 sett.)	(clonazepam 0,25 mg (diazepam 10 mg	(clonazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	diazepam 15 mg	45 mg
Fase 6 (1 - 2 sett.)	(clonazepam 0,25 mg (diazepam 10 mg	(clonazepam 0,25 mg (diazepam 5 mg	diazepam 15 mg	40 mg
Fase 7 (1 - 2 sett.)	stop clonazepam diazepam 10 mg	(clonazepam 0,25 mg (diazepam 5 mg	diazepam 15 mg	35 mg
Fase 8 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	stop clonazepam diazepam 5 mg	diazepam 15 mg	30 mg
Fase 9 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 2,5 mg	diazepam 15 mg	27.5 mg
Fase 10 (1 - 2 sett.)	diazepam 12 mg	interrompa il diazepam	diazepam 15 mg	27 mg
Fase 11 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	-	diazepam 15 mg	25 mg
Fase 12 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	-	diazepam 14 mg	24 mg
Fase 13 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	-	diazepam 12 mg	22 mg
Fase 14 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	-	diazepam 10 mg	20 mg

**Continui partendo dal Programma 5, Fase 10**

**Nota:** La modesta riduzione (da 27,5 mg a 27 mg) che si fa tra le Fasi 9 e 10 è per permetterLe di adattarsi a soltanto due dosi al giorno



**PROGRAMMA 7 Riduzione e successiva sospensione dell'alprazolam (Xanax) iniziando da una dose giornaliera di 4 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (4 mg di alprazolam equivalgono a circa 80 mg di diazepam)**

	<b>Mattino</b>	<b>Mezzogiorno</b>	<b>Pomeriggio</b>	<b>Sera</b>	<b>Dose giornaliera Equivalente di diazepam</b>	
Dose iniziale	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	80 mg	
Fase 1 (1 sett.)	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0.5 mg diazepam 10 mg)	80 mg	
Fase 2 (1 sett.)	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	80 mg	
Fase 3 (1 sett.)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	80 mg	
Fase 4 (1 sett.)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	80 mg	
Fase 5 (1 sett.)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	stop alprazolam diazepam 20 mg	80 mg	
Fase 6 (2 sett.)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 20 mg)	75 mg	
Fase 7 (2 sett.)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,5 mg diazepam 20 mg)	70 mg	
Fase 8 (2 sett.)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	diazepam 20 mg	65 mg	
Fase 9 (2 sett.)	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	stop alprazolam diazepam 10 mg	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	diazepam 20 mg	60 mg	
Fase 10 (2 sett.)	stop alprazolam diazepam 10 mg	diazepam 10 mg	(alprazolam 0,25 mg diazepam 10 mg)	diazepam 20 mg	55 mg	
Fase 11 (2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 10 mg	interrompa l'alprazolam diazepam 10 mg	diazepam 20 mg	50 mg	
Fase 12 (2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	diazepam 20 mg	45 mg	
Fase 13 (2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	diazepam 20 mg	40 mg	
Fase 14 (2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 20 mg	35 mg	
Fase 15 (2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 15 mg	30 mg	
Fase 16 (2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 12,5 mg	27.5 mg	
Fase 17 (2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	25 mg	
Fase 18 (2 sett.)	diazepam 5 mg	diazepam 2,5 mg	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	22,5 mg	
Fase 19 (2 sett.)	diazepam 5 mg	interrompa la dose di mezzogiorno	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	20 mg	
Fase 20 (2 sett.)	diazepam 4 mg	-	diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	19mg	
Fase 21 (2 sett.)	diazepam 4 mg	-	diazepam 4 mg	diazepam 10 mg	18 mg	

Fase 22 (2 sett.)	diazepam 4 mg	-	diazepam 3 mg	diazepam 10 mg	17 mg
Fase 23 (2 sett.)	diazepam 3 mg	-	diazepam 3 mg	diazepam 10 mg	16 mg
Fase 24 (2 sett.)	diazepam 3 mg	-	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	15 mg
Fase 25 (2 sett.)	diazepam 2 mg	-	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	14 mg
Fase 26 (2 sett.)	diazepam 2 mg	-	interrompa il diazepam	diazepam 10 mg	12 mg
Fase 27 (2 sett.)	stop diazepam	-	-	diazepam 10 mg	10 mg

**Continui a ridurre il diazepam con diminuzioni di 1 mg ogni 2 settimane (vedi Programma 3, Fase 26)**

**Nota:** La dose serale di diazepam si può prendere all'ora di coricarsi invece che assieme all'alprazolam se questo si prende prima.

**PROGRAMMA 8 Riduzione e successiva sospensione del lorazepam (Lorans) iniziando da una dose giornaliera di 3 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (3 mg di lorazepam equivalgono a circa 30 mg di diazepam)**

	Mattino	Mezzogiorno/ pomeriggio	Tardo pom./ sera	Dose giornaliera equivalente di diazepam
Dose iniziale	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	30 mg
Fase 1 (1 sett.)	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	30 mg
Fase 2 (1 sett.)	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	lorazepam 1 mg	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	30 mg
Fase 3 (1 sett.)	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	30 mg
Fase 4 (1 sett.)	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	Stop lorazepam diazepam 10 mg	30 mg
Fase 5 (1 sett.)	Interrompa il lorazepam diazepam 10 mg	(lorazepam 0,5 mg (diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	30 mg
Fase 6 (1 sett.)	diazepam 10 mg	Interrompa il lorazepam diazepam 10 mg	diazepam 10 mg	30 mg
Fase 7 (1-2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 8 mg	diazepam 10 mg	28 mg
Fase 8 (1 - 2 sett.)	diazepam 8 mg	diazepam 8 mg	diazepam 10 mg	26 mg
Fase 9 (1-2 sett.)	diazepam 8 mg	diazepam 6 mg	diazepam 10 mg	24 mg
Fase 10 (1-2 sett.)	diazepam 6 mg	diazepam 6 mg	diazepam 10 mg	22 mg
Fase 11 (1-2 sett.)	diazepam 6 mg	diazepam 4 mg	diazepam 10 mg	20 mg
Fase 12 (1-2 sett.)	diazepam 6 mg	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	18 mg
Fase 13 (1-2 sett.)	diazepam 6 mg	interrompa il diazepam	diazepam 10 mg	16 mg
Fase 14 (1-2 sett.)	diazepam 5 mg	-	diazepam 10 mg	15 mg
Fase 15 (1-2 sett.)	diazepam 4 mg	-	diazepam 10 mg	14 mg
Fase 16 (1-2 sett.)	diazepam 3 mg	-	diazepam 10 mg	13 mg
Fase 17 (1-2 sett.)	diazepam 2 mg	-	diazepam 10 mg	12 mg
Fase 18 (1-2 sett.)	diazepam 1 mg	-	diazepam 10 mg	11 mg
Fase 19 (1-2 sett.)	interrompa il diazepam	-	diazepam 10 mg	10 mg

**Continui a ridurre il diazepam della sera con diminuzioni di 1 mg ogni 1 - 2 settimane (Vedi Programma 3, Fase 26)**

**PROGRAMMA 9** Riduzione e successiva sospensione del temazepam (Eupnos, Dormison) iniziando da una dose serale giornaliera di 30 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (30 mg di temazepam equivalgono a circa 15 mg di diazepam)

	Sera	Dose giornaliera equivalente di diazepam
Dose iniziale	temazepam 30 mg	15 mg
Fase 1 (1 - 2 sett.)	(temazepam 15 mg diazepam 7.5 mg)	15 mg
Fase 2 (1 - 2 sett.)	(temazepam 7.5 mg diazepam 12 mg)	15.75 mg
Stage3 (1 - 2 sett.)	interrompa il temazepam diazepam 15 mg	15 mg
Fase 4 (1 - 2 sett.)	diazepam 14 mg	14 mg
Fase 5 (1 - 2 sett.)	diazepam 13 mg	13 mg
Fase 6 (1 - 2 sett.)	diazepam 12 mg	12 mg
Fase 7 (1 - 2 sett.)	diazepam 11 mg	11 mg
Fase 8 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	10 mg
Fase 9 (1 - 2 sett.)	diazepam 9mg	9mg
Fase 10 (1 - 2 sett.)	diazepam 8 mg	8 mg
Fase 11 (1 - 2 sett.)	diazepam 7 mg	7 mg
Fase 12 (1 - 2 sett.)	diazepam 6 mg	6 mg
Fase 13 (1 - 2 sett.)	diazepam 5 mg	5 mg
Fase 14 (1 - 2 sett.)	diazepam 4 mg	4 mg
Fase 15 (1 - 2 sett.)	diazepam 3 mg	3 mg
Fase 16 (1 - 2 sett.)	diazepam 2 mg	2 mg
Fase 17 (1 - 2 sett.)	diazepam 1 mg	1 mg
Fase 18	interrompa il diazepam	

**PROGRAMMA 10** Riduzione e successiva sospensione dell'oxazepam (Serpax) iniziando da tre dosi di 20 mg al dì (60 mg) sostituendolo con il diazepam (Valium) (20 mg di oxazepam equivalgono a circa 10 mg di diazepam)

	<b>Mattino</b>	<b>Mezzogiorno</b>	<b>Tardo pom. /Sera</b>	<b>Dose giornaliera equivalente di diazepam</b>
<b>Dose iniziale</b>	oxazepam 20 mg	oxazepam 20 mg	oxazepam 20 mg	30 mg
Fase 1 (1 sett.)	oxazepam 20 mg	oxazepam 20 mg	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	30 mg
Fase 2 (1 sett.)	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	oxazepam 20 mg	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	30 mg
Fase 3 (1 sett.)	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	30 mg
Fase 4 (1 - 2 sett.)	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	<b>(Interrompa l'oxazepam diazepam 8 mg)</b>	28 mg
Fase 5 (1 - 2 sett.)	<b>(interrompa l'oxazepam diazepam 8 mg)</b>	(oxazepam 10 mg diazepam 5 mg)	diazepam 8 mg	26 mg
Fase 6 (1 - 2 sett.)	diazepam 8 mg	<b>(interrompa l'oxazepam diazepam 8 mg)</b>	diazepam 8 mg	24 mg
Fase 7 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	diazepam 2 mg	diazepam 10 mg	22 mg
Fase 8 (1 - 2 sett.)	diazepam 10 mg	<b>interrompa la dose di mezzogiorno</b>	diazepam 10 mg	20 mg
Fase 9 (1 - 2 sett.)	diazepam 8 mg	-	diazepam 10 mg	18 mg

**Continui come da Programma 2 partendo dalla Fase 12**

**Programma 10: Note**

1. L'oxazepam è di breve azione (l'emivita è di 4 - 15 ore) così si consiglia la sostituzione con il diazepam (a lunga azione)
2. Si può assumere il diazepam soltanto due volte al giorno
3. Dalla Fase 4 in poi è necessario passare dalle compresse di diazepam da 5 mg a quelle da 2 mg.

**PROGRAMMA 11 Riduzione e successiva sospensione del clordiazepossido (Librium) iniziando da tre dosi di 25 mg al dì (75 mg) sostituendolo con il diazepam (Valium) (25 mg di clordiazepossido equivalgono a circa 10 mg di diazepam)**

	Mattino	Mezzogiorno	Tardo pomeriggio/Sera
Dose iniziale	clordiazepossido 25 mg	clordiazepossido 25 mg	clordiazepossido 25 mg
Fase 1 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 25 mg	clordiazepossido 20 mg	clordiazepossido 25 mg
Fase 2 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 20 mg	clordiazepossido 20 mg	clordiazepossido 25 mg
Fase 3 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 20 mg	clordiazepossido 20 mg	clordiazepossido 20 mg
Fase 4 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 25 mg	clordiazepossido 5 mg	clordiazepossido 25 mg
Fase 5 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 25 mg	-	clordiazepossido 25 mg
Fase 6 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 20 mg	-	clordiazepossido 25 mg
Fase 7 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 20 mg	-	clordiazepossido 20 mg
Fase 8 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 15 mg	-	clordiazepossido 20 mg
Fase 9 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 15 mg	-	clordiazepossido 15 mg
Fase 10 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 10 mg	-	clordiazepossido 15 mg
Fase 11 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 10 mg	-	clordiazepossido 10 mg
Fase 12 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 5 mg	-	clordiazepossido 10 mg
Fase 13 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 5 mg	-	clordiazepossido 5 mg
Fase 14 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 2,5 mg (½ tablet)	-	clordiazepossido 5 mg
Fase 15 (1 - 2 settimane)	clordiazepossido 2,5 mg (½ tablet)	-	clordiazepossido 2,5 mg (½ tablet)
Fase 16 (1 - 2 settimane)	-	-	clordiazepossido 2,5 mg (½ tablet)
Fase 17	-	-	-

**Programma 11: Note**

1. Il clordiazepossido è di lunga azione e non è necessario assumerlo in dose più ravvicinate di due volte al dì (questo spiega le Fasi 4 e 5).
2. Poiché il clordiazepossido è una benzodiazepina a lunga azione, non c'è bisogno di operare la sostituzione con diazepam.
3. Se Lei sta prendendo clordiazepossido in capsule, passi alle compresse dalla Fase 14 in poi perché le compresse si possono tagliare a metà.

**PROGRAMMA 12 Riduzione e successiva sospensione dello zopiclone (Imovane) iniziando da una dose giornaliera di 15 mg sostituendolo con il diazepam (Valium) (15 mg di zopiclone equivalgono a circa 10 mg di diazepam)**

	Dose serale	Dose giornaliera equivalente di diazepam
Dose iniziale	zopiclone 15 mg	10 mg
Fase 1 (1 sett.)	(zopiclone 7.5 mg diazepam 5 mg)	10 mg
Fase 2 (1 sett.)	<b>(interrompa lo zopiclone)</b> diazepam 10 mg	10 mg
Fase 3 (1 - 2 settimane)	diazepam 9mg	9mg
Fase 4 (1 - 2 settimane)	diazepam 8 mg	8 mg

**Poi continui a diminuire la dose di diazepam con riduzione di 1 mg ogni 1 - 2 settimane come da Programma 2**

**Programma 12: Note**

1. E' possibile ridurre la dose partendo direttamente dal zopiclone utilizzando le compresse con il minimo dosaggio disponibili in commercio (3.75 mg), ma ricordiamo che questa dose di zopiclone equivale a 2,5 mg di diazepam, il che comporterebbe delle riduzioni piuttosto brusche della dose.
2. Questo metodo si può anche applicare alla riduzione/sospensione di loprozalam e lormetazepam. 1 mg di ciascuno di questi farmaci equivale a circa 10 mg di diazepam; le loro emivite corrispondono a 6 - 12 ore e 10 - 12 ore rispettivamente.

**TABELLA 13. GLI ANTIDEPRESSIVI**

**Sostanza** **Potenza del dosaggio e preparati disponibili in commercio\*** (Le forme ed i dosaggi si riferiscono al testo originale del manuale in inglese e sono validi per il Regno Unito)

**Triciclici**

amitriptilina (Triptizol, Laroxy)	<u>compresse</u> 10, 25, 50 mg	<u>gocce</u> 25 mg/5ml
amoxapina (Asendis)	<u>Compresse</u> 25, 50, 100 mg	
clomipramina (Anafranil)	<u>capsule</u> 10, 25, 50 mg	<u>sciroppo</u> 25 mg/5ml
dosulepina (Protiaden)	<u>Compresse</u> 25, 75 mg	
doxepina (Sinequan)	<u>capsule</u> 10, 25, 50, 75 mg	
imipramina (Tofranil)	<u>Compresse</u> 10, 25 mg	<u>syrup</u> 25 mg/5ml
lofepramina (Timelit)	<u>Compresse</u> 70 mg	<u>gocce</u> 70 mg/5ml
nortriptilina (Vividyl, Noritren)	<u>Compresse</u> 10, 25 mg	
protriptilina (Concordin, Vivactil)	<u>Compresse</u> 5, 10 mg	
trimipramina (Surmontil)	<u>Compresse</u> 10, 25 mg	

**Antidepressivi associati**

maprotilina (Ludiomil)	<u>Compresse</u> 10, 25, 50, 75 mg	
mianserina (Lantanon)	<u>Compresse</u> 10, 30 mg	
trazodone (Trittico)	<u>capsule</u> 50, 100 mg	<u>Compresse</u> 150 mg <u>gocce</u> 50 mg/5ml
viloxazina (Vicilan)	<u>Compresse</u> 50 mg	

**IMAO (Inibitori delle monoamino-ossidasi)**

fenelzina (Nardil)	<u>Compresse</u> 15 mg
moclobemida (Manerix)	<u>Compresse</u> 150 mg
tranilcipromina (Parmodalin)	<u>Compresse</u> 10 mg

**SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina)**

citalopram (Elopram, Seropram)	<u>Compresse</u> 10, 20, 40 mg	<u>gocce</u> 40 mg/ml (drops)
fluoxetina (Prozac)	<u>capsule</u> 20, 60 mg	<u>gocce</u> 20 mg/5ml
fluvoxamina (Dumirox, Maveral)	<u>Compresse (div)</u> 50, 100 mg	
paroxetina (Sereupin, Seroxat, Eutimil)	<u>Compresse (div)</u> 20, 30 mg	<u>gocce</u> 20 mg/5ml
sertralina (Serad, Zoloft, Tatig)	<u>Compresse</u> 50, 100 mg	

**Altri**

mirtazapina (Remeron)	<u>Compresse(div)</u> 30 mg
nefazodona (Dutonin)	<u>Compresse(div)</u> 100, 200 mg
reboxetina (Edronax)	<u>Compresse(div)</u> 4 mg
venlafaxina (Faxine, Effexor)	<u>Compresse</u> 37.5, 75 mg

\* (div) divisibili; 5ml = 1 cucchiaio

**Linee guida per coloro che assumono benzodiazepine ed anche un antidepressivo e che vogliono ridurre ed eliminare entrambi i farmaci**

1. Completati la totale sospensione della benzodiazepina prima di affrontare quella dell'antidepressivo.
2. Aspetti almeno 4 settimane dopo la sospensione della benzodiazepina prima di passare alla riduzione dell'antidepressivo.
3. Consulti il Suo medico prima di iniziare a ridurre la dose dell'antidepressivo e concordati con lui un programma di riduzione/sospensione.
4. La riduzione/sospensione dell'antidepressivo deve essere fatta in modo progressivo e graduale per evitare che ci siano effetti dovuti all'astinenza.
  - a) Faccia in modo che ogni diminuzione della dose sia il più modesta possibile, ad esempio tagliando le compresse a metà e utilizzando un preparato liquido.
  - b) Se non sono disponibili dosi più basse, riduca la dose prendendo le compresse a giorni alterni, poi ogni due giorni, poi ogni tre, ecc.
  - c) Aspetti 1 - 2 settimane fra una riduzione e l'altra.

- d) Se i sintomi da astinenza sono severi (Capitolo 3, Tabella 2) incrementi leggermente il dosaggio (ad esempio, torni alla dose dell'ultima riduzione). Quando i sintomi sono diminuiti, riprenda la riduzione del farmaco ad un ritmo più lento.
5. Con una riduzione sufficientemente lenta, come ho già detto prima, di solito non si presentano sintomi da astinenza provocati dagli antidepressivi o, se si manifestano, sono leggeri e di breve durata.

### **CAPITOLO III. SINTOMI DI ASTINENZA DALLE BENZODIAZEPINE, SINTOMI DI TIPO ACUTO E PROLUNGATO**

#### **I meccanismi delle reazioni da astinenza**

#### **Sintomi da astinenza di tipo acuto**

#### **I singoli sintomi, le loro cause e come gestirli**

Insonnia, incubi, disturbi del sonno  
Ricordi intrusivi  
Attacchi di panico  
Ipersensibilità motoria  
Depersonalizzazione, derealizzazione  
Allucinazioni, illusioni, percezione distorta  
Depressione, aggressività, ossessioni  
Sintomi muscolari  
Sensazioni corporee  
Il cuore ed i polmoni  
Problemi d'equilibrio  
Problemi digestivi  
Problemi endocrini  
Attacchi, convulsioni

#### **Terapie coadiuvanti durante la riduzione delle benzodiazepine**

Antidepressivi  
Betabloccanti  
Ipno-inducenti e calmanti  
Altri farmaci

#### **L'uso delle benzodiazepine durante la riduzione e dopo avere sospeso l'assunzione**

#### **La dieta, i liquidi e l'esercizio fisico**

#### **Corso del processo di riduzione**

#### **Sintomi da astinenza di tipo protratto**

Ansia  
Depressione  
Disturbi sensoriali e motori  
Possibili meccanismi che fanno sì che persistano i sintomi sensoriali e motori  
Deterioramento della memoria e delle funzioni cognitive  
Le benzodiazepine provocano danni strutturali nel cervello?  
Sintomi di tipo gastrointestinali  
Come gestire i sintomi di tipo prolungato  
Per quanto tempo le benzodiazepine rimangono nell'organismo dopo la sospensione dell'assunzione?

#### **Parte finale**

#### **Lecture consigliate**

Tabella 1. Sintomi di astinenza dalle benzodiazepine  
Tabella 2. Sintomi di astinenza dagli antidepressivi



- Tabella 3. Alcuni sintomi di tipo prolungato da astinenza dalle benzodiazepine  
Tabella 4. Alcune possibili cause dei sintomi di tipo prolungato da astinenza dalle benzodiazepine

### CAPITOLO III

## SINTOMI DI ASTINENZA DALLE BENZODIAZEPINE, SINTOMI DI TIPO ACUTO E PROLUNGATO

Nel Capitolo I abbiamo descritto ciò che fanno le benzodiazepine nell'organismo e come si sviluppano i fenomeni di tolleranza e dipendenza. Nel Capitolo II abbiamo parlato della necessità di fare una diminuzione lenta del farmaco ed abbiamo anche dato esempi pratici di riduzione della dose. Questo capitolo si concentra sui fenomeni che si verificano nell'organismo mano a mano che le benzodiazepine vengono eliminate dall'organismo sia durante la riduzione del dosaggio che dopo la sospensione totale del farmaco. L'argomento principale che viene trattato è costituito dai sintomi da astinenza, e come gestirli se tali sintomi si manifestano.

Non si potrà mai ripetere abbastanza che i sintomi da astinenza si possono ridurre al minimo e possono essere in gran parte evitati se la riduzione del farmaco viene fatta in modo sufficientemente progressivo e lento e se viene personalizzata per soddisfare le esigenze di ciascun paziente, come abbiamo già detto nel Capitolo II. Tuttavia, alcune persone che assumono benzodiazepine da molto tempo cominciano ad avere sintomi "da astinenza" anche quando sono sotto cura con questi farmaci. Questo è dovuto allo sviluppo del fenomeno di tolleranza al farmaco (Capitolo I), fenomeno che qualche volta porta i medici ad incrementare la dose o addirittura ad aggiungere un'altra benzodiazepina. L'analisi dei primi 50 pazienti che si rivolsero alla mia clinica per la disassuefazione delle benzodiazepine dimostra che tutti loro presentavano sintomi quando sono arrivati alla clinica mentre erano ancora sotto cura con benzodiazepine (12 di loro stavano prendendo allo stesso tempo due benzodiazepine che erano state loro prescritte). I loro sintomi comprendevano molti di quelli che fanno parte della serie di sintomi fisici e psicologici che di solito vengono descritti come sintomi da astinenza da benzodiazepina. In questi pazienti, il processo delle graduale e lenta diminuzione della dose del farmaco provocò soltanto un leggero accentuarsi di questi sintomi già presenti, i quali diminuirono dopo la sospensione del farmaco.

Le persone che manifestano sintomi severi di astinenza da benzodiazepina di solito hanno ridotto troppo velocemente la dose del farmaco. La mancanza di spiegazioni su questi sintomi spesso aumenta lo stato di tensione e suscita molte paure ("Sto diventando matto?"). Tali paure, di per sé, aumentano la severità dei sintomi. A causa delle esperienze paurose che avevano avuto, alcuni finirono in uno stato simile a quello del disturbo post-traumatico da stress (o "PTSD", dall'inglese "post-traumatic stress disorder"). Ma fornendo gli elementi per una buona comprensione della natura dei sintomi e dei motivi per i quali gli stessi si presentano, molto si può fare per alleviare lo stato di stupore e di paura legato alla sospensione del farmaco ed anche per prevenire conseguenze a lungo termine. Le reazioni di astinenza, in effetti, sono una risposta normale all'interruzione dell'assunzione di droghe che sono state prese in modo cronico, compreso l'alcool, gli oppiacei, gli antipsicotici, gli antidepressivi ed anche alcuni farmaci prescritti per la cura dell'angina e dell'ipertensione.

**I meccanismi delle reazioni da astinenza.** In generale, le reazioni da astinenza consistono in un'immagine speculare degli effetti iniziali del farmaco. Nel caso delle benzodiazepine, la sospensione brusca ed improvvisa dell'assunzione dopo un uso cronico può dare luogo alla sostituzione del sonno senza sogni con insonnia e incubi; rilassamento muscolare dovuto alla tensione che è aumentata o agli spasmi muscolari; la serenità viene sostituita dall'ansia e dal panico; gli effetti anticonvulsivi vengono sostituiti da attacchi epilettici. Tali reazioni sono causate dal fatto che rimangono bruscamente scoperti i meccanismi di adattamento che hanno avuto luogo nel sistema nervoso in risposta alla presenza cronica del farmaco. La veloce eliminazione del farmaco apre le chiuse, e questo provoca un'iperattività di rimbalzo di tutti i sistemi che erano stati smorzati dalla benzodiazepina e che ora non incontrano più resistenze. Quasi tutti i meccanismi eccitatori del sistema nervoso vanno in "overdrive" e fino a quando non si sviluppano nuovi adattamenti ad uno stato libero dal farmaco, il cervello ed il sistema nervoso periferico si trovano in uno stato di eccessiva eccitazione e di estrema vulnerabilità allo stress.

**Sintomi da astinenza di tipo acuto.** L'effetto principale delle benzodiazepine è l'effetto ansiolitico, e questo è il motivo per cui questi farmaci furono introdotti e sviluppati come tranquillanti. Perciò, quasi tutti i sintomi acuti provocati dall'astinenza sono quelli legati all'ansia. Questi sintomi sono stati descritti in alcuni stati d'ansia da persone che non avevano mai assunto benzodiazepine e furono riconosciuti come sintomi psicologici e fisici associati all'ansia ben prima che fossero scoperte le benzodiazepine. Tuttavia, certi gruppi

di sintomi sono tipici dell'astinenza da benzodiazepina. Fra questi ci sono l'ipersensibilità agli stimoli sensoriali, (ai rumori, alla luce, alle sensazioni tattili, al sapore ed agli odori) ed anche le percezioni distorte (ad esempio, la sensazione che il pavimento onduli, la sensazione di movimento, l'impressione che i muri si inclinino, l'impressione di stare camminando sul cotone). Sembra anche che ci sia una importante incidenza, più di quanto non si veda in generale negli stati d'ansia, dei sintomi di depersonalizzazione e di senso di perdita della realtà, e prurito ed intorpidimento. Le allucinazioni visive, le distorsioni dell'immagine corporea ("ho la testa che mi sembra un pallone/un palloncino"), la sensazione di avere insetti che camminano sulla pelle, gli improvvisi strattoni muscolari e la perdita di peso sono abbastanza comuni durante la riduzione del farmaco, ma piuttosto inusuali negli stati d'ansia.

La Tabella 1 riporta un elenco di sintomi che furono descritti in modo spontaneo dai pazienti che vennero nella mia clinica per la disassuefazione dalle benzodiazepine. Naturalmente è un elenco molto lungo e non è completo ma non tutti i pazienti manifestano tutti i sintomi e nessuno dei sintomi è inevitabile. Durante il processo di riduzione/eliminazione del farmaco sembra che i sintomi cerchino i punti più vulnerabile dell'individuo: se la persona va soggetta ai mal di testa, questi qualche volta peggiorano durante la riduzione del farmaco; se è propenso alla sindrome del "colon irritabile", i problemi digestivi si possono aggravare. Tali sintomi sono quasi sempre passeggeri e possono essere ridotti al minimo. Fanno meno paura e sembrano meno importanti o bizzarri se se ne comprende la causa. Inoltre, i pazienti possono imparare tecniche che aiutino ad alleviare molti di questi sintomi: c'è molto che si può fare per aiutare se stessi.

#### **TABELLA 1. I SINTOMI DI ASTINENZA DALLE BENZODIAZEPINE**

##### **Sintomi "psicologici"**

- Eccitabilità (nervosismo, irrequietezza)
- Insonnia, incubi ed altri disturbi del sonno
- Ansia crescente, attacchi di panico
- Agorafobia, fobia sociale
- Percezioni distorte
- Depersonalizzazione, derealizzazione
- Allucinazioni, percezioni erronee
- Depressione
- Ossessioni
- Pensieri paranoici
- Rabbia, aggressività, irritabilità
- Deterioramento della memoria e mancanza di concentrazione
- Ricordi intrusivi
- "Voglie" (raramente)

##### **Sintomi "fisici"**

- Mal di testa
- Dolori / rigidità - (negli arti, nella schiena, nel collo, nei denti o nelle mascelle)
- Prurito, intorpidimento, alterazione delle sensazioni - (arti, viso, tronco)
- Debolezza (gambe che tremano)
- Spossatezza, sintomi parainfluenzali
- Contrazioni dei muscoli, strattoni, tic, sensazioni di "shock elettrico"
- Tremore
- Capogiri, sensazioni di leggerezza nella testa, equilibrio imperfetto
- Vista offuscata / doppia, occhi infiammati o troppo secchi
- Acufeni
- Ipersensibilità - (alla luce, ai rumori, al tatto, al sapore ed agli odori)
- Sintomi gastrointestinali - (nausea, vomito, diarrea, stitichezza, dolori, distensione, difficoltà nella deglutizione)
- Cambiamenti nell'appetito e/o nel peso
- Secchezza nella bocca, gusto metallico in bocca e percezione inusuale degli odori
- Arrossamento nel viso / sudorazione / palpitazioni
- Eccessiva respirazione
- Disturbi urinari / difficoltà mestruali
- Eruzioni cutanee, prurito
- Convulsioni (raramente)

Tutti questi sintomi sono stati descritti da pazienti che hanno ridotto o sospeso l'assunzione di benzodiazepine; non sono elencati in nessun ordine in particolare e pochi, se ce ne sono, sono specifici della sospensione delle benzodiazepine. Probabilmente l'elenco non è completo. Individui diversi manifestano abbinamenti diversi di sintomi. Non si aspetti di avere tutti questi sintomi!

#### **I SINGOLI SINTOMI, LE LORO CAUSE E COME GESTIRLI**

**Insonnia, incubi, disturbi del sonno.** Il tipo di sonno provocato dalle benzodiazepine sebbene possa sembrare riposante all'inizio, non è un sonno normale. Le benzodiazepine inibiscono sia il sonno in cui si presenta l'attività onirica (sonno REM, o "rapid eye movement") che il sonno profondo (sonno a onde lente, SWS). Il tempo in più di sonno che danno le benzodiazepine si trascorre principalmente nella fase di sonno leggero, denominato sonno di Fase 2. Gli stadi REM e SWS sono le due fasi del sonno più importanti e sono essenziali per la salute. Gli studi sulla mancanza di sonno dimostrano che qualsiasi deficit viene subito compensato con un salto al di sopra dei livelli normali non appena le circostanze lo permettono.

Nel caso delle persone che fanno uso continuativo di benzodiazepine, le fasi REM e SWS tendono a ritornare ai livelli che avevano prima dell'assunzione della droga (a causa della tolleranza) ma il deficit iniziale rimane. Durante la riduzione e dopo la sospensione del farmaco, anche dopo molti anni di assunzione di benzodiazepina, c'è un marcato incremento di rimbalzo del sonno REM, il quale diventa anche più intenso. Di conseguenza, i sogni diventano più vividi e si possono presentare incubi che causano diversi risvegli durante la notte. Questa è una reazione normale alla riduzione/sospensione di benzodiazepine e, per quanto spiacevole, è un segno che la guarigione sta cominciando. Una volta compensato il deficit di sonno REM, di solito dopo circa 4 - 6 settimane dopo la sospensione del farmaco, gli incubi cominciano ad essere meno frequenti e progressivamente scompaiono.

Il ritorno del sonno a onde lente SWS sembra tardare di più dopo la sospensione del farmaco, probabilmente perché i livelli d'ansia sono alti, il cervello è iperattivo ed è difficile rilassarsi completamente. I pazienti possono avere difficoltà a prendere sonno e possono anche manifestare la sindrome delle "gambe senza riposo", improvvisi strattoni muscolari (miocloni) mentre si stanno addormentando o possono scuotersi all'improvviso a causa di un'allucinazione che dà loro l'impressione di avere sentito un forte sparo (allucinazione ipnagogica) e che li fa svegliare un'altra volta. E' possibile che questi disturbi durino diverse settimane e perfino alcuni mesi.

Nonostante ciò, tutti questi sintomi scompaiono col tempo. Il bisogno di dormire è così imperioso che a lungo andare il sonno normale si ristabilisce da solo. Nel frattempo, può essere di aiuto fare attenzione all'igiene del sonno e prendere qualche accorgimento come ad esempio evitare il tè, il caffè, altri stimolanti o l'alcool nelle ore serali, ascoltare nastri per il rilassamento, praticare tecniche per il controllo dell'ansia e fare esercizio fisico. L'assunzione di tutta la dose (o la maggior parte di essa) la sera durante il periodo di riduzione può anche essere di aiuto. Talvolta, può essere indicato un altro farmaco (vedi qui sotto la Sezione sui Farmaci Coadiuvanti).

**Ricordi intrusivi.** Un sintomo affascinante che si manifesta nei pazienti che riducono/sospendono l'assunzione di benzodiazepina è quello che loro riferiscono come episodi di "ricordi intrusivi". La mente all'improvviso rievoca un'immagine molto viva di qualcuno a cui la persona non pensa o che la persona non vede da anni. Qualche volta, il viso dell'altra persona appare quando ci si guarda allo specchio. Il ricordo sembra non essere provocato ed irrompe sovrastando altri pensieri. La cosa interessante riguardo a questi ricordi è che spesso cominciano a manifestarsi allo stesso tempo in cui cominciano i sonni molto intensi. Questi possono presentarsi anche dopo una o due settimane dopo l'inizio della riduzione della dose del farmaco. Poiché gli studi recenti fatti sul sonno indicano che alcuni stadi del sonno (REM e SWS) sono importanti per il funzionamento della memoria, è probabile che i sogni ed i ricordi siano collegati. In entrambi i casi, il fenomeno preannuncia l'inizio del ritorno alla normalità delle funzioni della memoria e, sebbene questo sintomo provochi molto disagio alcune volte, può essere accolto come un segno di recupero e come un passo verso la guarigione.

Il deterioramento della memoria e la concentrazione sono anche queste caratteristiche della riduzione delle benzodiazepine ed è dovuto forse agli effetti continuativi del farmaco. Le persone che danno consulenza ai pazienti durante questo processo devono essere pronti a ripetere gli incoraggiamenti ancora ed ancora, settimana dopo settimana, perché le parole vengono subito dimenticate.

**Attacchi di panico.** Gli attacchi di panico possono comparire per la prima volta durante il processo di riduzione/sospensione, sebbene alcuni pazienti abbiano già dapprima una lunga esperienza di questo sintomo così angosciante. L'attrice Glenda Jackson, la quale non assumeva benzodiazepine, li descriveva nel seguente modo: "Dio, quegli attacchi di panico! Credi di morire; il cuore comincia a battere così forte che ti sembra che stia per saltare fuori dal petto; soffochi e cominci a sentire che non riesci a respirare – e tutto questo accompagnato da scosse e tremori, e dalla sensazione che stai gelando" (Sunday Times Magazine, pag. 15, 17 ottobre, 1999). Questi attacchi sono tipici di alcuni stati d'ansia e sono la conseguenza di vere e proprie tempeste provocate dall'iperattività del sistema nervoso centrale e periferico, in particolar modo dei

centri associati alle reazioni di paura e fuga in risposta alle situazioni di emergenza. I centri del cervello che controllano queste paure sono stati smorzati dalle benzodiazepine e possono avere una contro-reazione di rimbalzo con rinnovata forza mano a mano che le benzodiazepine abbandonano l'organismo.

Per quanto angoscianti essi siano, gli attacchi di panico non sono mai fatali e di solito durano poco più di 30 minuti. In più, è possibile imparare ad esercitare il controllo su di loro. Più avanti, vengono descritti diversi approcci. L'imparare a controllare un attacco di panico è un'abilità che migliora con la pratica e ci si deve esercitare a casa. Tuttavia, gli attacchi di panico (ed altri sintomi di astinenza) sembra sappiano arrivare nei momenti più impensati quando si è via da casa. In tali circostanze, è importante non perdere il controllo e resistere alla tentazione di scappare. Il Dr Peter Tyrer propone la seguente manovra quando un sintomo severo come l'attacco di panico si presenta quando Lei sta spingendo il carrello della spesa al supermercato:

"Faccia respiri più lenti e più profondi, assicurandosi che l'aria scenda in profondità nei polmoni invece che fermarsi nella parte superiore del petto."

"mentre fa questo, troverà che le braccia e le mani si rilassano e che le parti bianche delle nocche non si notano quando afferra il carrello."

"Non si muova fino a quando non sente la tensione fluire fuori dalle mani. Ad ogni respiro profondo dovrebbe sentire che la tensione fluisce e va via mano a mano che i sintomi diminuiscono e spariscono"

*Peter Tyrer, How to Stop Taking Tranquillisers, Sheldon Press, Londra 1986, pag.63.*

La scoperta che un attacco di panico si può controllare senza ricorrere alle compresse è un enorme stimolo per la fiducia in se stessi, ed il sapere imparare e sviluppare nuove tecniche per affrontare lo stress spesso è la chiave del successo nella sospensione delle benzodiazepine. Gli attacchi di panico di solito spariscono entro sei settimane dalla sospensione del farmaco.

**Ansia generalizzata, panico e fobie.** Ci sono molte tecniche non farmacologiche che sono di aiuto nella risoluzione dei problemi legati all'ansia. Qui sotto elenchiamo alcune di queste tecniche, ma è fuori dalla portata di questo manuale fornire dettagli su ogni singola tecnica o menzionarle tutte. Nessuna di esse è essenziale per tutte le persone che prendono i tranquillanti, ma possono essere di aiuto a coloro che hanno difficoltà.

#### (1) **Tecniche psicologiche**

*Terapia comportamentale* – lo scopo è quello di sostituire i comportamenti legati all'ansia con altri atteggiamenti che dimostrano un migliore adattamento

- Rilassamento muscolare progressivo (riduce la tensione muscolare e l'ansia)
- Respirazione diaframmatica (molte persone ansiose sono soggette ad iperventilazione)
- Immagini guidate o "Guided imaging" (si concentra su situazioni piacevoli e rilassanti; i nastri con musica e parole rasserenanti possono anche essere usati a casa).
- Esposizione controllata a situazioni paurose in graduale aumento fino a quando l'ansia diminuisce.

*Terapia cognitiva comportamentale* – Questo tipo di terapia insegna ai pazienti a capire i loro modelli di pensiero in modo tale che la persona riesce a reagire in modo diverso in presenza di situazioni ansiogene

- Terapie per gestire lo stress / gestione dell'ansia (tecniche di apprendimento) Per evitare le situazioni ansiogene e per potere gestire l'ansia (se questa si manifesta)
- Abilità di rieducazione cognitiva

#### (2) **Tecniche mediche complementari**

Agopuntura  
Aromaterapia  
Massaggi, riflessologia  
Omeopatia

### (3) **Esercizi fisici ed altre tecniche**

Sport	- aerobica, jogging, nuoto, "pilates", passeggiate e qualsiasi attività motoria che Lei trovi piacevole
Yoga	- Molti tipi e tecniche diverse
Meditazione	- Alcuni tipi e tecniche diverse

La scelta di ciascuna di tecniche, e la risposta ad esse dipende moltissimo dal soggetto. Le diverse tecniche psicologiche sono state formalmente testate e sono quelle che danno i migliori risultati a lungo termine. Tuttavia, il risultato dipende in gran parte dell'abilità del terapeuta ed anche dalle sue conoscenze in materia di benzodiazepine, ed anche tra il rapporto che si crea tra terapeuta e paziente.

Fra le tecniche mediche complementari, tutte possono essere d'aiuto per rilassarsi durante la seduta ma gli effetti tendono ad essere di breve durata. Per esempio, alcuni pazienti nella mia clinica che si sottoposero ad un ciclo di 12 sessioni di agopuntura tenute da un agopuntore formato sia in agopuntura cinese ed occidentale trovarono molto piacevoli le sedute e si rilassavano ma a lungo andare non sono andati meglio di altri che non avevano mai fatto agopuntura.

Alcuni individui rispondono molto bene alle tecniche di yoga e di meditazione. Un certo paziente non vedente, costretto in sedia a rotelle con paralisi spastica, è stato capace di eliminare tutte le benzodiazepine con l'aiuto di una tecnica di meditazione e dopo la sospensione dei farmaci è notevolmente migliorata anche la spasticità. Tuttavia, non tutti sono capaci di dedicare la concentrazione mentale e fisica necessaria per questo tipo di tecniche. L'esercizio fisico, entro i propri limiti, fa bene a tutti.

Nel complesso, si può dire che ci sono diversi approcci che si addicono a diversi individui e questi approcci devono essere personalizzati. Se Lei ha fiducia in un certo approccio, probabilmente Le farà bene.

**Ipersensibilità sensoriale.** Una tipica caratteristica della sospensione delle benzodiazepine è un aumento della sensibilità a tutte le sensazioni relative a tutti i sensi – l'udito, la vista, il tatto, il gusto e l'olfatto. Nei casi estremi, queste sensazioni possono essere molto fastidiose. Una donna dovette fermare tutti gli orologi che aveva in casa perché il loro ticchettio le sembrava intollerabile; molti iniziarono ad usare occhiali scuri perché la normale luce diurna sembrava loro abbagliante. In alcuni casi la pelle ed il cuoio capelluto diventavano talmente sensibili che sembrava che stessero brulicando di insetti. I battiti del cuore diventavano udibili e si potrebbe manifestare un fischio o un ronzio nelle orecchie (vedi sotto). Molte persone lamentano un gusto metallico in bocca e in parecchi notano strani e sgradevoli odori che sembrano essere emanati dal corpo. Queste sensazioni, compresa la percezione di uno sgradevole odore (che solitamente nessun altro riesce a sentire) sono state descritte in stati d'ansia anche in assenza di benzodiazepine. Come l'insonnia ed il panico, queste sensazioni sono probabilmente i riflessi di un aumento di attività nel sistema nervoso centrale. Questo stato di ipervigilanza fa parte della normale risposta di paura e fuga che viene assorbita dalla benzodiazepina e che poi subisce un aumento di rimbalzo durante il processo di riduzione del farmaco.

Queste sensazioni vanno verso la normalità a mano a mano che progredisce la riduzione del farmaco ed alcune persone si sentono contente della nuova, apparentemente straordinaria, chiarezza delle percezioni. Soltanto quando cominciano a diminuire l'assunzione del farmaco si accorgono quanto i loro sensi fossero stati offuscati dalle benzodiazepine. Una paziente descriveva quanto entusiasta ella fosse nello scoprire che riusciva a percepire ogni singola foglia d'erba nel suo prato, il cui verde aveva acquisito rinnovata luminosità; era come se si fosse alzato un velo davanti ai suoi occhi. Così, queste sensazioni non devono spaventare; le si può guardare come segni di guarigione.

**Depersonalizzazione, derealizzazione.** Le sensazioni di depersonalizzazione e di quelle di perdita del senso di realtà sono legate alla diminuzione/sospensione delle benzodiazepine, sebbene si manifestino anche in certi stati d'ansia. Si verificano per la maggior parte quando si fa una riduzione troppo veloce della dose di potenti benzodiazepine e sono, stando a quello che si riferisce, particolarmente intense nella riduzione del clonazepam (Clonopin/Rivotril). In questi stati, la persona si sente come staccata dal suo corpo e le sembra di osservarlo dall'esterno. Esperienze simili vengono riferite in stati prossimi alla morte, quando la persona sente di volare sopra il suo corpo, sentendosi distaccata dalle cose che succedono laggiù. Vengono anche riferite da persone che devono affrontare stati di emergenza ed in individui sottoposti alle torture. E' chiaro che non sono specifiche delle benzodiazepine.

Tali esperienze rappresentano probabilmente un meccanismo di difesa normale che l'uomo ha sviluppato come protezione dalla sofferenza insopportabile. E' possibile che sia coinvolto un meccanismo primitivo del cervello simile al "congelamento" di certi animali quando devono affrontare un inevitabile pericolo. Come altri sintomi da riduzione/sospensione delle benzodiazepine, queste sensazioni si risolvono con il tempo e non dovrebbero essere interpretate come segni di anomalia o pazzia.

**Allucinazioni, illusioni, percezione distorta.** Il sintomo di astinenza da benzodiazepine che suscita più paura di diventare pazzo sono le allucinazioni. Allucinazioni terrificanti sono state riportate in alcune persone sottoposte ad una diminuzione troppo veloce o brusca partendo da dosi elevate, ma posso rasserenare i lettori perché sono estremamente rare se la riduzione della dose è sufficientemente lenta, come abbiamo accennato nel Capitolo II. Se si manifestano allucinazioni, esse sono solitamente visive – alcuni pazienti hanno riferito allucinazioni in cui vedevano un grosso pipistrello posato sulla spalla, oppure vedevano apparire le corna da una testa umana – ma possono anche manifestarsi allucinazione di tipo auditivo, olfattorio e tattile. Fanno meno paura, in qualche modo, le allucinazioni in cui si vedono piccole creature, di solito insetti, e che possono essere legate alle sensazioni d'avere insetti che camminano sulla pelle (allucinazioni simili si presentano durante la riduzione dell'assunzione di cocaina e di anfetamine). A volte, le allucinazioni si mescolano con illusioni sensoriale e percezioni distorte. Ad esempio, un cappotto che pende da un gancio sulla porta può dare l'illusione che si tratti di una persona. Fra le percezioni distorte che si possono verificare ci sono quelle dei pavimenti che apparentemente si inclinano ed i muri che sembrano curvarsi in dentro.

I meccanismi che stanno alla base di questi sintomi probabilmente sono simili a quelli che provoca il "delirium tremens" (le allucinazioni tipiche in cui si vedono elefanti di colore rosa o topi nel "DT" della sospensione dell'alcool). Come abbiamo già descritto nel Capitolo I, le benzodiazepine provocano profondi disturbi in tutto il cervello e l'interruzione brusca del farmaco può essere accompagnata da un rilascio incontrollato di dopamina, serotonina ed altri neurotrasmettitori che causano le allucinazioni nei disturbi psicotici come pure nell'interruzione dell'alcool e nei casi di abuso della cocaina, delle anfetamine e dell'acido lisergico (LSD).

Una volta che le allucinazioni, che sembrano essere reali in quel momento, vengono riconosciute come "semplici" allucinazioni, esse diventano subito meno allarmanti. Non preannunciano lo scatenarsi della pazzia; sono soltanto esempi dei trucchi che le benzodiazepine giocano sul cervello, che a tempo debito tornerà normale. Un buon consulente di solito potrà rassicurare e parlare in modo tale da calmare la persona che soffre di allucinazioni provocate dalla riduzione/sospensione delle benzodiazepine. Ad ogni modo, non dovrebbero preoccupare le persone che affrontano una lenta e progressiva riduzione/sospensione del farmaco.

**Depressione, aggressività, ossessioni.** I sintomi depressivi sono frequenti sia durante l'assunzione prolungata di benzodiazepine che dopo avere sospeso il farmaco. Non è sorprendente che alcuni pazienti si sentano depressi se consideriamo l'abbinamento di altri sintomi fisici e psicologici che li possono turbare. Talvolta, la depressione arriva ad essere abbastanza severa da farla rientrare nella categoria dei "disturbi di depressione maggiore", per usare il termine psichiatrico. Questo disturbo comprende il rischio di suicidio ed è possibile che richieda trattamento con psicoterapia e/o farmaci antidepressivi.

Una grave forma di depressione può essere provocata dagli scambi biochimici che si verificano nel cervello a causa delle benzodiazepine. Si sa che questi farmaci diminuiscono l'attività della serotonina e della norepinefrina (noradrenalina), i neurotrasmettitori che si ritiene siano coinvolti nella depressione. I farmaci antidepressivi, compresi gli inibitori della ricaptazione della serotonina (gli SSRI, come il Prozac) si ritiene agiscano sull'azione di questi neurotrasmettitori.

La depressione può diventare un sintomo di tipo prolungato durante la riduzione e dopo la sospensione del farmaco (vedi la sezione sui sintomi di tipo prolungato) e se non recede entro alcune settimane e se non risponde alla semplice rassicurazione o agli incoraggiamenti, vale la pena di cercare un'opinione medica e forse anche prendere un farmaco antidepressivo (vedi sezione sulle Terapie coadiuvanti). La depressione legata alla riduzione/sospensione del farmaco risponde alla terapia con antidepressivi nello stesso modo in cui rispondono i disturbi depressivi in cui non è coinvolta l'assunzione di benzodiazepine. Se succede che, come in molti casi, si sta già prendendo un antidepressivo assieme alla benzodiazepina, è importante continuare a prendere l'antidepressivo fino a dopo la sospensione completa della benzodiazepina. La

riduzione/sospensione dell'antidepressivo verrà presa in considerazione in un secondo momento (Vedi Capitolo II, Tabella 13).

I disturbi dell'aggressività sono anche associati (tra gli altri fattori) alla diminuzione dell'attività della serotonina ed è possibile che nella comparsa di rabbia ed irritabilità durante la riduzione e/o dopo la sospensione delle benzodiazepine siano coinvolti meccanismi simili a quelli della depressione. Tuttavia, questi sintomi solitamente scompaiono spontaneamente e non sono di lunga durata. I Disturbi Ossessivo-Compulsivi (DOC inglese) rispondono anche al trattamento con gli SSRI, il che sembra indicare l'esistenza di un meccanismo simile. I tratti ossessivi possono aumentare temporaneamente durante la riduzione e dopo la sospensione e sembrano riflettere un misto di ansia e depressione. Questi tendono a scomparire mano a mano che i livelli d'ansia diminuiscono.

**Sintomi muscolari.** Le benzodiazepine sono efficaci miorilassanti e sono usate clinicamente per disturbi spastici che vanno dalle malattie della spina dorsale alle ferite e perfino per gli spasmi muscolari terribilmente dolorosi tipici del tetano o l'idrofobia. Quindi, non c'è da meravigliarsi che l'interruzione di questi farmaci dopo l'uso prolungato sia associata ad un aumento di rimbalzo della tensione muscolare. Questo rimbalzo spiega molti dei sintomi che si manifestano durante la riduzione e dopo la sospensione delle benzodiazepine. Viene riferito spesso uno stato di rigidità muscolare che colpisce gli arti, la schiena, il collo e la mascella e questa costante tensione nei muscoli spiega probabilmente i dolori muscolari che si manifestano nelle stesse zone. Il mal di testa è di solito del tipo della "emicrania da tensione", dovuto alla contrazione dei muscoli della parte posteriore del collo, nel cuoio capelluto e nella fronte. Questo senso di tensione viene spesso descritta come "un cerchio attorno alla testa". I dolori nella mascella e nei denti probabilmente sono dovuti al fatto che la persona stringe involontariamente le mascelle, sintomo che spesso appare durante il sonno.

Allo stesso tempo, i nervi ed i muscoli sono ipereccitabili e questo provoca tremore, tic, movimenti improvvisi o strattoni, spasmi, contrazioni ed anche fa sobbalzare al minimo stimolo. Tutta questa costante attività contribuisce a creare una sensazione di affaticamento e spossatezza e debolezza nelle gambe. In più, i muscoli, specialmente i piccoli muscoli dell'occhio, non sono ben coordinati, il che può provocare visione offuscata o doppia o addirittura spasmi nelle palpebre (blefarospasmo).

Nessuno di questi sintomi è dannoso e, una volta capiti, non devono essere motivo di preoccupazione. Il dolore e la rigidità muscolari sono del tutto simili a ciò che si considera la fatica normale dopo aver praticato esercizio fisico a cui non si è abituati, persino nel caso di un atleta ben allenato dopo aver corso una maratona.

Ci sono molti metodi per alleviare questi sintomi, come lo "stretching" come viene praticato nella maggior parte delle palestre e l'esercizio moderato, i bagni caldi ed i massaggi e gli esercizi generici di rilassamento. All'inizio alcuni di questi metodi possono dare solo sollievo temporaneo ma, se praticati regolarmente, possono accelerare il recupero del normale tono muscolare, il quale alla fine si ripristinerà in modo spontaneo.

**Sensazioni corporee.** Tutti i tipi di strani pruriti, formicolii, insensibilità localizzata, sensazione di scariche elettriche, sensazioni di caldo e freddo, prurito ed intensi bruciori sono piuttosto frequenti durante la riduzione delle benzodiazepine e/o dopo la sospensione. E' difficile dare una spiegazione precisa sul perché di queste sensazioni ma, come i nervi motori, quelli sensoriali, assieme alle loro connessioni con la spina dorsale ed il cervello diventano ipereccitabili durante questo processo. E' possibile pensare che i recettori sensoriali che si trovano nella pelle, nei muscoli e nei tessuti che coprono le ossa (periostio) possano sparare impulsi in modo caotico in risposta a certi stimoli che normalmente non hanno alcun effetto su di loro.

Nella mia clinica, gli studi sulla trasmissione nervosa nei pazienti che presentavano questi sintomi non rivelarono niente di anomalo: ad esempio, non c'erano prove che ci fosse una neurite periferica. Tuttavia, talvolta i sintomi erano abbastanza fuorvianti da sconcertare gli stessi neurologi. A tre pazienti che avevano un misto di torpidità, spasmi muscolari e visione doppia fu diagnosticata la sclerosi multipla. Questa diagnosi, come anche tutti i sintomi, scomparvero subito dopo la sospensione delle benzodiazepine.

Quindi, questi sintomi, sebbene fuorvianti, di solito non devono essere motivo di preoccupazione. Soltanto in certi casi, questi possono persistere (vedi sezione sui sintomi di tipo prolungato). Gli stessi metodi proposti per alleviare i sintomi muscolari (vedi sopra) possono fare molto per ridurre questi sintomi e di solito scompaiono dopo la sospensione del farmaco.



**Il cuore ed i polmoni.** Le palpitazioni, i forti battiti del cuore, il polso accelerato, l'arrossamento in viso, la sudorazione e la mancanza di fiato accompagnano di solito gli attacchi di panico, ma possono manifestarsi anche senza il panico. Non stanno ad indicare nessuna malattia del cuore o dei polmoni ma sono semplicemente l'espressione di un sistema nervoso autonomo in uno stato di iperattività. Il respiro lento e profondo ed il rilassamento, già descritti nella sezione sugli attacchi di panico possono aiutare enormemente a controllare questi sintomi. Non preoccupatevi: verrebbero visti come manifestazioni normali se vi capitassero mentre state correndo dietro ad un autobus e non vi faranno più male di quanto non vi farebbero se veramente fosse così!

**Problemi legati all'equilibrio.** Alcune persone che affrontano il processo della riduzione delle benzodiazepine riferiscono di sentirsi poco stabili quando stanno in piedi. A volte queste persone hanno la sensazione di essere spinte ad un lato o sentono dei capogiri, come se le cose continuassero a girare attorno a loro. Un organo molto importante nel controllo della stabilità motoria e nel mantenimento dell'equilibrio è un organo che fa parte del cervello denominato cervelletto. Questo organo è costellato di recettori GABA e benzodiazepinici (vedi Capitolo I) ed è un sito principale dell'azione delle benzodiazepine. Dosi eccessive di benzodiazepine, come anche di alcool, causano instabilità nell'andatura, dizione poco chiara e mancanza generale di coordinamento, compresa l'incapacità di camminare in linea dritta. E' possibile che i sistemi del cervelletto impieghino un po' di tempo dopo la sospensione delle benzodiazepine per ripristinare la loro normale attività ed i sintomi ad essi collegati possono perdurare fino a quando il processo non è stato portato a termine. Esercizi come stare in piedi su una gamba, prima con gli occhi aperti e poi con gli occhi chiusi possono accelerare la guarigione.

**Problemi digestivi.** Alcune persone non hanno alcun problema di tipo digestivo durante la riduzione e dopo la sospensione del farmaco ed è possibile che notino che degustano meglio il cibo. Altri, invece, forse più propenso dal punto di vista costituzionale, lamentano una serie di sintomi legati alla "sindrome del colon irritabile". Fra questi sintomi ci sono la nausea, il vomito, la diarrea, la stitichezza ed i dolori addominali, flatulenza, la distensione addominale e bruciore di stomaco. Alcuni pazienti hanno trovato questi sintomi così fastidiosi che si sono sottoposti a studi gastrointestinali in ambito ospedaliero ma di solito non è stata trovata alcuna anomalia. I sintomi sono in parte dovuti all'iperattività del sistema nervoso autonomo, il quale controlla la motilità e le secrezioni delle viscere e che è molto reattivo allo stress, anche allo stress provocato dalla riduzione/sospensione delle benzodiazepine. Inoltre, ci sono recettori benzodiazepinici nelle viscere. Non è chiaro quali siano le funzioni di questi recettori o come questi vengano influenzati dalle benzodiazepine o dalla riduzione o sospensione del farmaco, ma è probabile che le alterazioni che questi recettori possono subire abbiano un ruolo nell'incrementare l'irritabilità intestinale.

Talvolta si verifica un'importante perdita di peso (3,5 a 4,5 kgs ed oltre) durante la riduzione del farmaco o dopo l'interruzione dello stesso. Questo forse è dovuto ad un effetto di rimbalzo dell'appetito, poiché è stato provato che le benzodiazepine incrementano la fame negli animali. D'altra parte, alcune persone aumentano di peso durante la riduzione del farmaco. Ad ogni modo, i cambiamenti di peso non sono abbastanza marcati da essere motivo di preoccupazione e si ritorna presto al peso normale dopo avere completato la sospensione del farmaco. Alcune persone fanno fatica a deglutire il cibo: sentono che la gola si stringe, specialmente se mangiano in compagnia. Di solito, questo è un segno di ansia ed è un sintomo conosciuto negli stati ansiosi. Il rilassamento, provare a mangiare da soli e mettendo in bocca pezzi piccoli masticati bene ed accompagnati da piccoli sorsi di liquido senza fretta sono tutte tecniche che possono risolvere il problema e comunque il sintomo scompare mano a mano che si abbassa il livello dell'ansia.

La maggior parte dei problemi di tipo digestivo migliorano dopo la sospensione del farmaco ma in alcune persone possono persistere e diventare sintomi di tipo prolungato, dando origine ad allergie alimentari o a candidosi. Questi punti vengono discussi più avanti nella sezione che tratta dei sintomi prolungati.

**Il sistema immunitario.** "Perché ho tante infezioni?" I pazienti che stanno riducendo l'assunzione di farmaco pongono spesso questa domanda. Queste persone sembrano essere propensi ai raffreddori, alla sinusite, alle infezioni delle orecchie, alla cistite, alla moniliasi orale (afta) o della vagina (candidosi), ad altre infezioni della pelle e delle unghie causate da funghi, alle screpolature nelle labbra, alle ulcere della bocca ed all'influenza. Sono anche frequenti le reazioni indesiderate agli antibiotici che vengono somministrati per curare alcune infezioni batteriche.

Non è chiaro se c'è veramente una maggiore incidenza delle infezioni nelle persone che affrontano il processo di riduzione/sospensione delle benzodiazepine, perché non ci sono stati studi comparativi con altre simili popolazioni non esposte alle benzodiazepine. Tuttavia, sappiamo che ci sono molti fattori che influenzano il sistema immunitario. Uno di questi è lo stress, il quale provoca una maggiore produzione dell'ormone dello stress, il cortisolo, che inibisce le risposte immunitarie. Un altro fattore è la depressione, legata anch'essa allo stress ed associata ad un incremento della secrezione di cortisolo. L'aumento del livello di cortisolo può ridurre la resistenza alle infezioni e può anche aggravare un'infezione che sta iniziando. Il processo di riduzione/sospensione delle benzodiazepine chiaramente può provocare stress ma, stranamente, nei pazienti che io ho preso in studio, le concentrazioni di cortisolo nel sangue erano basse. Quindi, questo argomento rimane un mistero e probabilmente vale la pena fare ulteriori studi in materia. Il messaggio che deve arrivare alle persone che stanno riducendo l'assunzione di benzodiazepine è quello di cercare di condurre una vita salutare, e questo comprende una dieta equilibrata, molto esercizio fisico e riposo ed evitare altre situazioni stressanti laddove possibile. Una riduzione abbastanza lenta del dosaggio (Capitolo II) è il modo migliore per ridurre lo stress che deriva dalla riduzione delle benzodiazepine.

**Problemi endocrini.** Non c'è dubbio che le benzodiazepine hanno effetti sul sistema endocrino, ma questi non sono stati studiati in profondità negli esseri umani, né durante l'assunzione prolungata di benzodiazepine né durante la riduzione o dopo la sospensione del farmaco. Molte donne si lamentano di problemi mestruali ma questi sono sintomi comuni nella popolazione generale e non ci sono chiare prove che siano da attribuire direttamente alle benzodiazepine. Una proporzione di donne che assumevano benzodiazepine da lungo tempo hanno subito isterectomie ma, ad ogni modo, non ci sono prove che ci sia un nesso diretto con l'assunzione di benzodiazepine. In alcuni casi, sia uomini che donne che sono sotto cura con benzodiazepine, si lamentano di gonfiore del petto o iperemia (congestione) ed è possibile che le benzodiazepine influenzino la secrezione dell'ormone prolattina. I sintomi endocrini dovuti all'assunzione del farmaco migliorano dopo la sospensione dello stesso.

**Attacchi, convulsioni.** Le benzodiazepine sono potenti farmaci anticonvulsivanti. Possono addirittura salvare la vita in casi di "status epilepticus" (attacchi ripetuti, uno dopo l'altro) e negli attacchi causati da un'overdose di certe droghe (ad esempio degli antidepressivi triciclici). Tuttavia, la brusca riduzione delle benzodiazepine, specialmente partendo da quelle molto potenti, può precipitare gli attacchi epilettici come reazione di rimbalzo. Questi episodi sono estremamente rari nel caso delle benzodiazepine a lenta eliminazione (ad es. il diazepam) o con una riduzione abbastanza lenta del dosaggio. Se si presenta un attacco in queste circostanze, di solito si tratta di un episodio isolato e non provoca danni di lunga durata. Altri fenomeni riscontrati in casi di veloce riduzione del farmaco sono i sintomi psicotici, stato di grave confusione e deliri ma, ripeto, questi episodi raramente si verificano se la riduzione del farmaco è abbastanza lenta e progressiva. Seguendo i programmi di riduzione/sospensione riportati nel Capitolo II, Lei può essere sicuro che eviterà queste complicazioni.

## **TERAPIE AGGIUNTIVE DURANTE LA RIDUZIONE DELLE BENZODIAZEPINE**

"C'è qualche altro medicinale che posso prendere che mi possa aiutare in questo processo di riduzione?"  
Molta gente che segue un programma di riduzione/sospensione delle benzodiazepine spesso pone questa domanda. Altri, al contrario, sono talmente contro i farmaci quando decidono di sospendere la benzodiazepina che sono restii a prendere medicine, nemmeno i più semplici analgesici. La risposta alla prima domanda è che non c'è farmaco che possa sostituire la benzodiazepina, a meno che non sia un'altra benzodiazepina, oppure un farmaco con proprietà simili alle benzodiazepine (come ad esempio i barbiturici o lo zolpidem [Stilnox, Ivadal, Niotal]). Tutte questi farmaci devono essere evitati perché tutto quello che fanno è sostituire una dipendenza con un'altra. (C'è un metodo, sottoscritto da alcuni medici statunitensi, in cui viene somministrata il fenobarbital (o fenobarbitone), un barbiturico a lunga azione, al posto della benzodiazepina e poi lentamente si riduce la dose fino alla sospensione ma questo metodo non ha vantaggi particolari rispetto alla riduzione/sospensione diretta partendo da una benzodiazepina a lunga azione).

Tuttavia, ci sono alcuni farmaci che possono aiutare a controllare alcuni sintomi particolari durante la riduzione della benzodiazepina e che meritano di essere presi in considerazione in alcune situazioni, anche se non devono essere consigliati per uso abituale. Di solito, questi andranno usati per un periodo di tempo, ma a volte possono risolvere una situazione difficile e permettere alla persona che assume questi farmaci di procedere meglio con il suo programma di riduzione.

**Antidepressivi.** Gli antidepressivi costituiscono la terapia coadiuvante più importante durante il processo di riduzione delle benzodiazepine. Come abbiamo già menzionato prima, la depressione può diventare un vero problema durante questo processo e qualche volta può essere abbastanza severa da porre il rischio di suicidio, sebbene questo sia molto poco frequente se la riduzione è lenta. Come tutti gli altri tipi di depressione, la depressione associata alla riduzione delle benzodiazepine risponde ai farmaci antidepressivi e probabilmente è causata dagli stessi scambi chimici che si producono nel cervello. Sia i "vecchi" antidepressivi triciclici (la doxepina [Sinequan], l'amitriptilina [Laroxyl, Triptizol]) che quegli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI; la fluoxetina [Prozac], la paroxetina [Sereupin, Seroxat, Daparox]) possono essere validi ed un farmaco antidepressivo può essere prescritto se la depressione è grave. Esiste una scuola di pensiero, specialmente sostenuta da ex-consumatori di tranquillanti, che si oppone alla somministrazione di altri farmaci durante la riduzione delle benzodiazepine. Ma in molti studi clinici sulla riduzione delle benzodiazepine sono stati riferiti suicidi. Se la depressione è grave durante il processo di riduzione delle benzodiazepine, come del resto se è grave in altre situazioni, sembra sciocco lasciarla senza trattare.

Tuttavia, ci sono alcuni svantaggi nell'assunzione di antidepressivi. Uno è che devono trascorrere circa 2 - 3 settimane prima che abbiano un vero e proprio effetto. Questo vuole dire che il paziente ed il suo consulente devono stare all'erta per vedere se insorge la depressione in modo tale che la cura, se viene consigliata dal medico, possa avere inizio presto. Il secondo inconveniente è che l'ansia può aggravarsi temporaneamente all'inizio della cura con triciclici o con SSRI. Questo è particolarmente rischioso mentre si svolge il processo di riduzione delle benzodiazepine, durante il quale i livelli d'ansia sono di solito alti. Per evitare che lo stato d'ansia aumenti è importante iniziare alla dose più bassa possibile dell'antidepressivo e poi aumentarla progressivamente nell'arco di due o tre settimane. Non si lasci convincere dal medico ad iniziare immediatamente alle dosi "terapeutiche" consigliate per la depressione. Esiste anche il timore che gli antidepressivi come, ad esempio, il Prozac in alcuni pazienti possano indurre uno stato di agitazione, di violenza e provocare tendenze suicide all'inizio del trattamento, ma una dose abbastanza bassa all'inizio e un attento monitoraggio della cura possono evitare questo rischio.

Di solito è possibile continuare a ridurre lentamente la dose di benzodiazepina anche quando si inizia a prendere un antidepressivo, ma è consigliabile fermarsi nel programma di riduzione per 2 - 3 settimane fino a quando l'antidepressivo ha fatto effetto (ma si dovrebbe evitare a tutti i costi di incrementare la dose di benzodiazepina). Gli antidepressivi non soltanto leniscono la depressione ma, dopo 2 - 3 settimane, hanno anche effetti ansiolitici. Infatti, essi rappresentano una cura migliore delle stesse benzodiazepine nel trattamento dell'ansia a lungo termine nei casi di stati ansiosi, i disturbi legati al panico ed alle fobie, ed in alcuni casi possono avere un ruolo importante nel processo di riduzione/sospensione delle benzodiazepine.

Una volta che si inizia a prendere un antidepressivo per problemi di depressione, la cura dovrebbe continuare per alcuni mesi (di solito circa 6 mesi) per evitare che la depressione si ripresenti. La riduzione delle benzodiazepine può continuare durante questo periodo e l'antidepressivo agirà in alcuni casi come protezione nelle ultime fasi del processo di riduzione/sospensione. E' importante portare a termine il processo di riduzione delle benzodiazepine prima di accingersi a ridurre la dose dell'antidepressivo. Abbastanza spesso, le persone che prendono benzodiazepine da molto tempo stanno già assumendo un antidepressivo. In questo caso, dovrebbero continuare a prendere l'antidepressivo fino a quando la sospensione della benzodiazepina è totale.

Un altro svantaggio degli antidepressivi è che anche essi provocano sintomi d'astinenza se vengono interrotti all'improvviso, un fatto che non è sempre stato preso abbastanza in considerazione dai medici. I sintomi di astinenza dagli antidepressivi comprendono un aumento del livello d'ansia, problemi di sonno, sintomi parainfluenzali, sintomi gastrointestinali, irritabilità e tendenza al pianto. Questi, in effetti, non sono molto diversi dai sintomi di astinenza dalle benzodiazepine. Queste reazioni si possono prevenire con una riduzione lenta della dose dell'antidepressivo nell'arco di 1 - 3 mesi (Vedi Tabella 2). La maggior parte delle persone che hanno sospeso le benzodiazepine sono diventati veri esperti nella riduzione della dose quando arriva il momento di eliminare l'antidepressivo e saranno in grado di impostare un programma di riduzione che vada bene.

Oltre a questi effetti terapeutici nei casi di depressione ed ansia, alcuni antidepressivi hanno anche un effetto sedativo che è stato di aiuto ai pazienti che soffrono di grave insonnia. Basse dosi (10-50 mg) di amitriptilina (Elavil) o di doxepina (Sinequan) sono molto efficaci nel favorire il sonno se si prendono all'ora di coricarsi. Questi farmaci possono essere presi per brevi periodi di alcune settimane e poi diminuiti

riducendo il dosaggio per gradini oppure cominciando a prendere il farmaco a sere alterne. La riduzione di questi farmaci non è un problema se vengono assunti in modo intermittenti ed in piccole dosi per brevi periodi.

#### **TABELLA 2. SINTOMI DI ASTINENZA DA ANTIDEPRESSIVI SINTOMI FISICI**

**Gastrointestinali:** dolori addominali, diarrea, nausea, vomito

**Parainfluenzali:** spossatezza, mal di testa, dolori muscolari, debolezza, sudorazione, brividi, palpitazioni

**Disturbi del sonno:** insonnia, sonni intensi, incubi

**Disturbi sensoriali:** capogiri, senso di leggerezza nella testa, vertigini, formicolii, sensazioni di scariche elettriche

**Disturbi motori:** tremori, perdita d'equilibrio, rigidità muscolare, movimenti anomali

#### **SINTOMI PSICOLOGICI**

Ansia, agitazione

Attacchi di pianto

Irritabilità

Iperattività

Aggressività

Depersonalizzazione

Problemi legati alla memoria

Confusione

Stato d'animo depresso

**Beta-bloccanti.** In alcuni casi, si manifestano forti palpitazioni, tremori muscolari o stratonni motori durante il processo di riduzione delle benzodiazepine e questi sintomi intaccano il progresso. Questi sintomi possono essere controllati e leniti somministrando farmaci beta-bloccanti come il propranolol (Inderal). I farmaci di questo tipo inibiscono gli effetti delle epinefrina e norepinefrina (adrenalina e noradrenalina) rilasciate in eccesso da un iperattivo sistema nervoso simpatico. Essi rallentano i battiti del cuore ed impediscono un'eccessiva attività muscolare. Sebbene abbiano pochi effetti sui sintomi di tipo psicologico, possono interrompere il circolo vizioso che si instaura quando le palpitazioni o i tremori producono uno stato d'ansia che porta ad avere ancora più palpitazioni. Alcune persone che affrontano la riduzione/sospensione delle benzodiazepine assumono piccole dosi di questi farmaci (10 - 20 mg di Inderal tre volte al dì) in modo continuativo, mentre altri li prendono soltanto quando i sintomi fisici di un attacco di panico sembrano incontrollabili. Non costituiscono una terapia, ma possono essere d'aiuto per gestire una situazione difficile. A dosi più alte, i beta-bloccanti vengono usati per l'alta pressione e per l'angina, ma queste dosi non sono consigliate durante la riduzione delle benzodiazepine. Non dovrebbero essere assunti da persone che soffrono d'asma perché causano un restringimento dei bronchi. Se i beta-bloccanti sono stati usati per un certo periodo di tempo in modo continuativo, si dovrebbero eliminare in modo progressivo riducendo il dosaggio per gradini, perché anche questi farmaci possono dare luogo a reazioni di astinenza con palpitazioni e tachicardia.

**Ipno-inducenti e calmanti.** La maggior parte dei farmaci ipno-inducenti e sedativi agiscono in modo simile alle benzodiazepine, compresi i barbiturici, i derivati clorali (Noctec), etclorvinolo (Placidyl), zopiclona (Imovane), zolpidem (Stilnox, Ivadal, Niotal), Zaleplon (Sonata) e, non dimentichiamoci, anche l'alcool. Non si dovrebbe usare nessuna di questi farmaci in alternativa alle pillole per dormire o per procurarsi pochi minuti di sonno durante la riduzione delle benzodiazepine. Tutti questi possono causare un tipo simile di dipendenza ed alcuni sono addirittura più tossici delle stesse benzodiazepine.

Se il sonno è un problema, una valida alternativa è una piccola dose di un antidepressivo triciclico con effetti sedativi (vedi sopra, Antidepressivi). In alternativa, può essere utilizzato in modo temporaneo un antistaminico con effetti sedativi (ad esempio, la difenilidramina [Benadryl], la prometazina [Farganesse]). Né gli antidepressivi né gli antistaminici agiscono con gli stessi meccanismi delle benzodiazepine.

Alcuni farmaci relazionati ai tranquillanti maggiori hanno effetti sedativi e vengono somministrati anche per la nausea, le vertigini e malessere da movimento. Questi sono talvolta prescritti durante la riduzione delle benzodiazepine, specialmente la proclorperazina (Stemetil). Tuttavia, questi farmaci possono avere gravi effetti collaterali (disturbi motori come il mal di Parkinson) e non sono consigliati come cura a lungo termine o come sostituti delle benzodiazepine.

**Altri farmaci.** Molti altri farmaci sono state testati in diversi studio clinici riguardanti la riduzione delle benzodiazepine allo scopo di vedere se questi potevano accelerarne il processo, prevenirne o lenirne i sintomi di astinenza o migliorare la percentuale di successo a lungo termine. Molti di questi studi

comportavano ciò che si considera una riduzione molto rapida delle benzodiazepine. Ad esempio, uno studio recente eseguito negli Stati Uniti sulla riduzione delle benzodiazepine nei consumatori a lungo termine (Rickels, Schweizer et al. *Psychopharmacology* 141,1-5,1999) valutava gli effetti di un antidepressivo con effetti sedativi (trazodone, Trittico) ed un farmaco anticonvulsivo (valproato di sodio, Depakin). Nessuno di questi farmaci aveva alcun effetto sulla gravità dei sintomi di astinenza, ma la velocità di riduzione della benzodiazepina era di 25% della dose ogni settimana, un ritmo piuttosto veloce! Altri farmaci che si sono dimostrati di aiuto negli studi effettuati sulla riduzione delle benzodiazepine nell'arco di 4 - 6 settimane, comprendono la buspirona (BuSpar, Axoren, Buspimen), un farmaco ansiolitico, la carbamazepina (Tegretol), un anticonvulsivo, la clonidina (Catapresan), un farmaco ansiolitico usato qualche volta per la disintossicazione dall'alcool, la nifedipina (Adalat) e l'alpidem.

Alcuni studi riportano che la gabapentina (Neurontin), la tiagabina (Gabitril) e forse la pregabalina (in attesa di licenza) favoriscono il sonno e diminuiscono il livello d'ansia durante il processo di riduzione delle benzodiazepine. Tuttavia, non ci sono stati studi clinici e non è chiaro se questi farmaci in se stessi causino reazione da astinenza. Nei casi pratici, raramente c'è bisogno di aggiungere altri farmaci se la diminuzione delle benzodiazepine è sufficientemente lenta. Soltanto in alcuni casi particolari potrebbe essere necessario un antidepressivo, un beta-bloccante, un antistaminico con effetti sedativi o un anticonvulsivo. Invece, non occorre evitare l'assunzione di comuni analgesici come il Tylenol, il Feldene, ecc. per i piccoli dolori che si potessero manifestare.

## **L'USO DELLE BENZODIAZEPINE DURANTE LA RIDUZIONE DEL FARMACO E DOPO LA SUA SOSPENSIONE**

Cosa succede se una persona durante il processo di riduzione del farmaco o dopo averlo concluso con successo deve sottoporsi ad un intervento chirurgico? Le benzodiazepine sono farmaci validi come premedicazione prima degli interventi di chirurgia maggiore ed anche per gli effetti sedativi ed amnesici negli interventi di chirurgia minore. Eppure, molti ex-consumatori di benzodiazepine sono terrorizzati dal fatto che possono ricadere nell'assuefazione se viene loro somministrata una benzodiazepina a questi scopi. Li posso rassicurare: una singola dose di benzodiazepina somministrata per un'operazione non fa tornare la dipendenza, anche se lo stress dell'intervento può risvegliare i sintomi legati all'ansia che si sono manifestati durante la riduzione del farmaco. I sintomi riferiti in tali circostanze di solito erano provocati dalla paura. Molti pazienti che ho osservato personalmente hanno ricevuto somministrazioni ripetute di midazolam (Ipnovel), una benzodiazepina a breve azione, per interventi dentali (la fobia dentale è una manifestazione comune durante il processo di riduzione delle benzodiazepine), ed altre benzodiazepine compreso il diazepam per interventi di chirurgia maggiore e minore e si sono ristabiliti senza complicazioni.

Inoltre, le persone che non sono riuscite al primo tentativo ad eliminare le benzodiazepine ed hanno ricominciato a prendere il farmaco possono avere altrettanto successo di quelli che ci provano per la prima volta.

## **LA DIETA, I LIQUIDI E L'ESERCIZIO FISICO**

Un sempre maggiore interesse si sta sviluppando sulla questione della dieta durante la riduzione delle benzodiazepine, specialmente nel nordamerica. Quali cibi/bevande dovrebbero evitarsi? Quali integratori si dovrebbe assumere? Queste domande sono molto frequenti. Secondo me, non c'è bisogno di diventare ossessivi riguardo alla dieta. Alcune persone raccomandano di escludere completamente la caffeina e l'alcool. Tuttavia, un fattore essenziale nella riduzione graduale e progressiva delle benzodiazepine è che le persone devono abituarsi a condurre una vita normale senza i farmaci. Dalla mia esperienza, il caffè o il tè bevuti con moderazione (circa due tazze al giorno), o anche quantità ragionevoli di cacao, cioccolato o coca cola, sono perfettamente compatibili con il processo graduale di riduzione della benzodiazepina, tranne in quei casi in cui la persona è altamente sensibile alla caffeina oppure se i livelli d'ansia sono molto alti. E' chiaro che si dovrebbe evitare di prendere la caffeina nel tardo pomeriggio/sera o di bere tazze di tè/caffè (a meno che non sia del tipo decaffeinato) nel mezzo della notte se si è insonni, ma vietare una tazza di tè o caffè a colazione, in generale, è una restrizione troppo severa ed ingiustificata. Dopotutto, si sta cercando di essere normali e socievoli, non pignoli e puntigliosi.

E' più o meno lo stesso con l'alcool: uno o due bicchieri d'alcool sono sicuramente consentiti (e addirittura si dice che sia consigliabile per la salute). Sebbene sia importante non sostituire le dosi in diminuzione di

benzodiazepine con dosi crescenti di alcool, non c'è bisogno di negarsi piccoli piaceri. La chiave è la moderazione: non c'è bisogno di essere puritani.

Gli stessi principi si applicano al cibo. Gli essere umani si sono adattati bene attraverso l'evoluzione ad ottenere le sostanze nutritive di cui hanno bisogno con una varietà di diete e ad eliminare i prodotti non necessari. Una normale dieta salutare che prevede molta frutta e verdura ed una fonte di proteine e grassi (o animali o vegetali) e non troppo zucchero puro né "cibo spazzatura", fornisce tutte le sostanze nutritive di cui una persona ha bisogno. In generale, non c'è necessità di "disintossicare" l'organismo e non c'è bisogno di apportare altri supplementi alla dieta o vitamine aggiuntive. Anzi, se assunti in eccesso, tutte queste sostanze possono avere effetti dannosi. La raccomandazione di ridurre il consumo di farina bianca, zucchero raffinato, ecc. può essere di valido aiuto a certe persone ma io ho anche riscontrato che le diete eccessivamente restrittive possono avere effetti negativi. Alcune persone dicono che sono state meglio dopo avere seguito una specifica dieta, ma questo ci porta a chiederci quale fosse la dieta che stavano seguendo in precedenza!

Alcuni individui scoprono di essere intolleranti ad alcuni cibi, sebbene questa non costituisca di solito una vera e propria allergia. In questi casi, dovrebbe prevalere il buon senso e certi cibi andrebbero evitati per un po'. Se siete in dubbio, consultate un dietologo affidabile e senza preconcetti ma, come regola generale, attenetevi ad una dieta salutare senza manie alimentari. Prima che le diete diventassero "di moda", migliaia di persone sono riuscite ad abbandonare le benzodiazepine in diversi paesi con abitudini alimentari molto diverse fra di loro e seguendo diete senza restrizioni, e questo è così anche oggi.

Una dieta normale comprende una quantità normale di liquidi. Il fabbisogno di acqua e sale cambia a seconda della costituzione della persona, della temperatura ambiente, della quantità di esercizio fisico che la persona fa, ecc. e quindi non si può stabilire con esattezza. Tuttavia, non c'è bisogno di assumere quantità aggiuntive di liquido durante il processo di riduzione del farmaco con l'idea di "buttare fuori dall'organismo le impurità o le tossine". L'organismo è molto saggio in questo e perfino quando si consuma lo stretto indispensabile, l'acqua in eccesso viene eliminata.

E' consigliabile fare esercizio fisico in modo regolare durante il processo di diminuzione del farmaco perché questo aiuta a mantenersi in forma, aumenta la resistenza, incrementa la circolazione e favorisce l'afflusso di sangue al cervello, ai muscoli ed alla cute e migliora l'umore, ma non c'è bisogno di fare in modo schiavizzante esercizi che Lei odia. Lo scopo è quello di condurre una vita sana e questa, per definizione, comprende un po' di esercizio fisico fatto in un modo che la persona trova piacevole.

**Il fumo.** Quasi non oso menzionare il fumo visto lo stato attuale delle cose e gli atteggiamenti che si osservano verso questa infelice assuefazione, ma forse è chiedere troppo dai fumatori se si dice che dovrebbero cercare di smettere di fumare ed allo stesso tempo ridurre il consumo di benzodiazepine. Molte persone trovano che smettere di fumare risulti più facile una volta sospesa l'assunzione di benzodiazepine quando il desiderio di nicotina può, in qualche modo, anche diminuire. In generale, preoccuparsi in modo eccessivo sulle abitudini che non si desidererebbe avere (oppure della dieta) può aumentare lo stress che la riduzione del farmaco comporta. E' meglio rilassarsi un po' ed essere comprensivi con se stessi.

## **CORSO DEL PROCESSO DI RIDUZIONE DEL FARMACO**

Durante la riduzione delle benzodiazepine, l'andamento tipico dei sintomi è che questi aumentano e diminuiscono in gravità ed intensità da un giorno all'altro, di settimana in settimana e perfino durante il corso della stessa giornata. Alcuni sintomi vanno e vengono; altri forse durano di più. Non c'è bisogno di lasciarsi scoraggiare da queste manifestazioni; queste vere e proprie ondate diventano sempre meno severe e meno frequenti mano a mano che passa il tempo. Sono tipiche le cosiddette "finestre" di normalità, momenti in cui Lei si sente certamente bene per alcune ore o per alcuni giorni. Queste "finestre" si presentano dopo alcune settimane ed un po' alla volta, diventano più frequenti e durano di più, mentre i malesseri progressivamente si dileguano.

E' impossibile stabilire con esattezza un periodo di durata dei sintomi d'astinenza. Questo dipende dal punto dal quale si inizia, da quanto sostegno la persona ha bisogno di avere e quanto effettivamente ne riceve, dal modo in cui Lei gestisce la Sua riduzione del farmaco e da molti altri fattori. Se la diminuzione del farmaco è abbastanza lenta e progressiva, in alcuni casi di consumatori a lungo termine di benzodiazepine tutti i sintomi sono già scomparsi quando prendono l'ultima compressa e, nella maggior parte dei casi, i sintomi

scompaiono entro i primi mesi. La vulnerabilità allo stress, invece, può durare di più ed una situazione particolarmente stressante può fare riemergere alcuni sintomi per qualche tempo. Qualsiasi siano i sintomi, è sempre meglio non soffermarsi troppo a pensarci. Dopotutto, i sintomi sono soltanto sintomi e la maggior parte di essi non sono segni di malattia ma di guarigione. Inoltre, mano a mano che la mente diventa più lucida, Lei può trovare altri modi più efficaci di gestire questi sintomi in modo tale che diventino meno significativi.

Una scoperta molto rassicurante confermata da molti studi clinici è che il successo finale nel processo della riduzione/sospensione del farmaco non è legata alla durata dell'assuefazione, né al dosaggio né al tipo di benzodiazepina assunta, né alla velocità della riduzione, né alla severità dei sintomi, né alle diagnosi psichiatriche, né ad altri tentativi precedenti di abbandonare il farmaco. Quindi, iniziando da qualsiasi punto di partenza, il consumatore a lungo termine può procedere con ottimismo.

### **SINTOMI DI ASTINENZA DI TIPO PROLUNGATO**

Una minoranza di persone che ha ridotto la dose del farmaco e che poi l'ha eliminato ha effetti a lungo termine, sintomi di tipo prolungato che semplicemente non scompaiono anche dopo mesi ed anni. È stato calcolato che forse un 10 - 15 per cento dei consumatori a lungo termine di benzodiazepine sviluppa questa "sindrome di post-astinenza". Molte di queste persone hanno preso le benzodiazepine per 20 anni e più e/o hanno avuto esperienze negative quando hanno cercato di ridurre la dose del farmaco o di sospenderlo. L'incidenza dei sintomi di tipo prolungato in coloro che hanno fatto una riduzione lenta sotto il proprio controllo è quasi sicuramente molto più bassa.

La Tabella 3 riporta i sintomi che più probabilmente tendono ad essere di durata più lunga. Questi sono l'ansia, l'insonnia, la depressione, diversi sintomi di tipo sensorio e motore, disturbi di tipo gastrointestinale e deterioramento della memoria e delle capacità cognitive. Il motivo per cui questi sintomi persistono in alcune persone non è chiara. È probabile che siano coinvolti molti fattori, alcuni dovuti direttamente all'assunzione del farmaco ed alcuni legati indirettamente ai suoi effetti secondari (Vedi Tabella 4).

**TABELLA 3. ALCUNI SINTOMI PROLUNGATI DI ASTINENZA DA BENZODIAZEPINE**

<b>Sintomi</b>	<b>Decorso normale</b>
<b>Ansia</b>	- Diminuisce progressivamente durante un anno
<b>Depressione</b>	- Può durare alcuni mesi; risponde al trattamento con farmaci antidepressivi
<b>Insonnia</b>	- Diminuisce progressivamente nell'arco di 6-12 mesi
<b>Sintomi sensoriali</b> acufeni, formicolii, intorpidimento, dolore intenso o bruciore negli arti, sensazione di tremore interno o di vibrazioni, strane sensazioni epidermiche	- Rientrano progressivamente ma possono durare almeno un anno e qualche volta anche diversi anni
<b>Sintomi motori</b> dolori muscolari, debolezza, crampi dolorosi, tremori, strattoni, spasmi, attacchi di intenso tremore	Rientrano progressivamente ma possono durare almeno un anno e qualche volta anche diversi anni
<b>Deterioramento della memoria e delle capacità cognitive</b>	- Migliora progressivamente ma può durare un anno ed anche più
<b>Sintomi gastrointestinali</b>	- Migliorano progressivamente ma possono durare per un anno ed in alcuni casi anche diversi anni

**TABELLA 4. ALCUNE POSSIBILI CAUSE DEI SINTOMI PROLUNGATI DI ASTINENZA DA BENZODIAZEPINE**

<b>Possibili meccanismi</b>	<b>Effetti</b>
1. L'apprendimento di strategie che aiutino a gestire lo stress è stato bloccato dall'uso delle benzodiazepine e successivamente la persona è esposta allo stress durante la riduzione del farmaco	Ansia, vulnerabilità allo stress
2. Il deterioramento della memoria causato dalle benzodiazepine impedisce la risoluzione di eventi di vita traumatizzanti, eventi che poi rimangono "scoperti" durante la riduzione del farmaco	Ansia, depressione
3. Le esperienze traumatiche durante altri tentativi di riduzione del farmaco	Sintomi da sindrome da stress post-traumatico
4. (?) Le alterazioni biochimiche provocate dalle benzodiazepine (serotonina, norepinefrina [noradrenalina], ormoni dello stress)	Depressione
5. L'ipereccitabilità del sistema nervoso dovuta ai cambiamenti persistenti del GABA/recettori benzodiazepinici	Sintomi sensoriali e motori, ansia, insonnia
6. (?) I danni strutturali o funzionali ai tessuti del cervello	Deterioramento della memoria e delle capacità cognitive
7. (?) I cambiamenti nel sistema immunitario e nell'intestino	Sintomi gastrointestinali
8. (?) La permanenza prolungata delle benzodiazepine nei tessuti dell'organismo	Prolunga l'ipereccitabilità del sistema nervoso

Il punto di domanda (?) indica alcuni possibili meccanismo per i quali al momento presente non esistono prove scientifiche



**Ansia.** L'ansia che persiste durante la fase acuta del processo di riduzione può essere in parte dovuta al fatto che rimane "scoperto" un difetto dell'apprendimento provocato dalle benzodiazepine. Questi farmaci deteriorano in modo specifico la capacità d'apprendimento di nuove abilità, comprese le strategie per gestire lo stress. Normalmente, tali abilità vengono acquisite in modo continuativo mano a mano che si accumulano esperienze di vita in un processo che va dall'infanzia fino alla mezz'età ed anche più tardi. Lo sviluppo di questo apprendimento può rimanere bloccato per alcuni anni a causa dell'assunzione di benzodiazepine. Dopo la sospensione del farmaco, invece, la persona viene lasciata in uno stato di vulnerabilità e con una ridotta capacità di affrontare situazioni stressanti. La completa guarigione può impiegare molti mesi, mesi in cui si imparano nuove tecniche per gestire lo stress e che servono a sostituire l'apprendimento che non ha avuto luogo durante gli anni in cui queste abilità erano coperte dalle pillole.

In secondo luogo, la sospensione delle benzodiazepine può lasciare scoperti alcuni problemi esistenziali che non sono mai stati risolti in modo soddisfacente. Ad esempio, il deterioramento della memoria provocato dalle benzodiazepine può impedire la normale risoluzione di problemi personali come, ad esempio, la perdita di un caro od un incidente stradale. E' possibile che queste esperienze dimenticate a metà o sepolte nella memoria debbano essere nuovamente affrontate dopo la sospensione del farmaco e questo può prolungare sia lo stato d'ansia che la depressione. Non è poco frequente che una vedova o un vedovo ai quali sono state prescritte benzodiazepine dopo la perdita del coniuge, debba attraversare il doloroso processo di lutto per la prima volta dopo la sospensione della droga, sebbene il vero lutto si sia verificato molti anni prima.

C'è un terzo fattore che può entrare in gioco in quelle persone che hanno avuto esperienze traumatiche durante la riduzione del farmaco. Questo è comune nel caso di quelle persone che hanno fatto una riduzione troppo veloce del farmaco senza avere ricevuto le opportune spiegazioni, spesso negli ospedali oppure presso i centri di disintossicazione, ma alcune volte anche nel contesto della propria casa, quando il medico ha smesso di scrivere le ricette. Alcune persone possono anche manifestare i sintomi della sindrome da stress post-traumatico (PTSD), stato in cui le esperienze negative vengono ripetute in continuazione sotto forma di "flashes" o incubi che prolungano lo stato d'ansia.

Inoltre, molte persone - ma certamente non tutte - che fanno uso prolungato di benzodiazepine sono individui irrequieti e sensibili per natura con un'autostima relativamente bassa. In questi casi, sono stati appunto questi problemi d'ansia che hanno fatto sì che all'inizio fossero state prescritte le benzodiazepine. Poiché lo stato d'ansia si protraeva e probabilmente si aggravava a causa delle stesse benzodiazepine, i medici hanno continuato a prescrivere questi farmaci. E' possibile che queste persone impieghino molto tempo a riacquistare, o a raggiungere, la piena fiducia in se stessi.

Nonostante questi fattori, i sintomi prolungati d'ansia, compresa l'agorafobia ed il panico, tendono a recedere progressivamente e raramente durano più di un anno dopo la sospensione del farmaco. Il processo si può accelerare se si dispone di sostegno psicologico adeguato e seguendo le tecniche riportate nella sezione che tratta dei sintomi acuti d'ansia. Che si creda o no, di solito le persone si sentono più sicure di sé dopo la sospensione del farmaco di quanto non si sentissero prima di avere iniziato a prenderlo.

**Depressione.** La depressione può essere provocata oppure aggravata dall'uso cronico delle benzodiazepine. Essa, però è anche una caratteristica della sindrome d'astinenza. I sintomi depressivi possono fare la loro comparsa per la prima volta dopo la sospensione del farmaco, talvolta dopo un periodo di alcune settimane, e possono essere severi e prolungarsi per alcuni mesi. Non è chiaro se le persone che precedentemente hanno sofferto di depressione o che hanno una storia familiare di depressione siano più propense a questo disturbo e le cause di ciò non sono state comprese a pieno. Come abbiamo detto nei Capitoli I e II, le benzodiazepine interrompono la funzione di molti neurotrasmettitori ed ormoni e la depressione potrebbe essere, ad esempio, il risultato dell'attività insufficiente della serotonina abbinata allo stress che la riduzione/sospensione del farmaco comporta. Se la depressione durante la riduzione del farmaco è abbastanza severa da necessitare di essere curata, è bene sapere che essa risponde ai farmaci antidepressivi e/o alla terapia cognitiva e che di solito diminuisce progressivamente nell'arco di 6-12 mesi.

**Insomnia.** I disturbi del sonno sono un sintomo frequente sia della depressione che dell'ansia. Nell'ansia, il problema tipico è quello di fare fatica ad addormentarsi, mentre la depressione è associata ad un risveglio precoce al mattino oppure a dei frequenti risvegli notturni. L'insomnia è anche frequente come sintomo acuto da astinenza, accompagnata da incubi ed altri disturbi del sonno. In alcuni casi, tuttavia, l'insomnia (talvolta

accompagnata dalla sindrome delle "gambe senza riposo" e da contrazioni muscolari) persiste come sintomo isolato anche quando altri sintomi sono scomparsi, e può anche persistere per molti mesi. Nonostante ciò, coloro che dormono male possono stare tranquilli perché alla fine il sonno ritorna alla sua architettura normale. Ci sono potentissimi meccanismi naturali nel cervello che garantiscono che il cervello non cada mai in stati di seria carenza di sonno.

**Disturbi sensoriali e motori.** Non c'è dubbio che la riduzione/sospensione delle benzodiazepine lascia dietro di sé un sistema nervoso che è diventato squisitamente sensibile a tutti gli stimoli sensoriali e motori. Di solito, questo stato si risolve in alcune settimane ma, in certi casi, le sensazioni fastidiose persistono.

Uno dei sintomi sensoriali più penosi sono le acufeni, un ronzio o un fischio nelle orecchie che è stato menzionato in diversi studi sulla riduzione delle benzodiazepine. Una paziente descriveva questo fischio come un "ago di suono" che penetrava in profondità nella testa. Le acufeni sono solitamente associate ad una certa perdita dell'udito ed è un sintomo frequente nelle persone con sordità nervosa parziale che non hanno mai assunto benzodiazepine. Tuttavia, questo sintomo compare spesso per la prima volta durante la riduzione delle benzodiazepine in quei soggetti che hanno sofferto di una certa perdita dell'udito per anni. Tale perdita può essere unilaterale o localizzata, anche in quelle persone con perdita dell'udito simmetrica bilaterale. Comunque, non si sa se le persone che hanno fatto uso continuativo e prolungato di benzodiazepine siano particolarmente soggette a questo disturbo e, se lo sono, non si sa perché ci sia questa propensione. Questo disturbo può durare per anni e non sempre risponde alle solite cure applicate nei casi di acufeni ("masker", ecc); né si può lenire riprendendo la cura con benzodiazepine. Quindi, le persone che soffrono di acufeni persistenti dopo la sospensione del farmaco dovrebbero consultare uno specialista in malattie dell'udito e possono anche cercare una clinica che sia specializzata in questo sintomo.

Una serie di sensazioni corporee spiacevoli può persistere dopo la sospensione del farmaco. Queste comprendono il formicolio, il prurito o un intorpidimento in certe zone del tronco, del viso, degli arti e delle dita. Queste sensazioni possono essere accompagnate da un bruciore o da dolori che a volte sembrano avere origine nella parte profonda dei muscoli o nelle ossa. Alcune persone lamentano un "tremore interno" o un senso di vibrazione, mentre altre hanno descritto sensazioni molto strane come di acqua o melma che scorre sul corpo o una sensazione di attorcigliamento come di un serpente che si muove sul cuoio capelluto. I sintomi motori che possono perdurare sono la tensione muscolare, la debolezza, i crampi, le contrazioni muscolari, gli spasmi e gli attacchi di intenso tremore.

#### **Possibili meccanismi che stanno alla base dei sintomi persistenti di tipo sensoriale e motore.**

Sebbene i sintomi sopra descritti vengano aggravati dallo stress, è chiaro che non sono soltanto dovuti all'ansia. Essi stanno ad indicare una disfunzione nella trasmissione motoria e sensoriale nella spina dorsale e/o nel cervello. Un indizio su quale sia il meccanismo che si instaura viene dato da uno studio con flumazenil (Anexate) un antagonista dei recettori benzodiazepinici, pubblicato da Lader e Morton (Journal of Psychopharmacology 1992, 6, 357-63). Questo farmaco, se somministrato per via endovenosa, leniva immediatamente questi sintomi prolungati (tensione muscolare, formicolio, debolezza, crampi o contrazioni muscolari, bruciore, e tremori intensi) che si manifestavano da 5 - 42 mesi dopo la sospensione del farmaco in 11 pazienti. I sintomi miglioravano di un 27-82 per cento e la risposta più notevole alla cura si verificava nei pazienti che avevano il livello d'ansia più basso. Non c'era alcuna risposta alle iniezioni di soluzione salina.

Si ritiene che il flumazenil agisca "resettando" i recettori GABA/benzodiazepinici (Vedi Capitolo I) in modo tale che poi sono più ricettivi all'effetto inibitorio del GABA. I risultati indicano che alcuni sintomi di tipo prolungato sono proprio dovuti all'impossibilità dei recettori di tornare al loro stato normale dopo che sono diventati non reattivi al GABA e questo è provocato dalla tolleranza (vedi Capitolo I). La risposta al flumazenil dimostra anche che le benzodiazepine possono causare effetti farmacologici di più lunga durata di quanto non si pensasse.

Purtroppo, attualmente il flumazenil non costituisce una cura pratica per i sintomi di tipo prolungato. Questo farmaco deve essere somministrato per via endovenosa e siccome ha un'azione molto breve, il sollievo è soltanto temporaneo. Questo farmaco non può essere somministrato ad una persona che stia ancora assumendo benzodiazepine perché può precipitare una reazione acuta da astinenza. Tuttavia, sebbene i sintomi sensoriali e motori di tipo prolungato in alcuni casi possano diventare quasi permanenti, essi diminuiscono con gli anni, anche senza l'uso del flumazenil, e non stanno ad indicare una malattia

importante di tipo neurologico. Tali sintomi possono essere leniti in modo parziale dalle tecniche di rilassamento. In alcuni casi, i sistemi motori e sensoriali possono rispondere alla carbamazepina (Tegretol) ed i sintomi motori possono essere curati con propranolol (Inderal).

**Deterioramento della memoria e delle funzioni cognitive.** Sebbene sia un fatto arcisaputo che le benzodiazepine danneggiano la memoria ed alcune funzioni cognitive, in particolare la capacità di mantenere l'attenzione, alcuni consumatori cronici di benzodiazepine lamentano una costante perdita delle capacità intellettive che persiste anche dopo la sospensione del farmaco. Diversi studi sono stati eseguiti su questo argomento e questi indicano che la guarigione può essere estremamente lenta. Gli studi più lunghi effettuati su consumatori cronici di benzodiazepine a dosaggi terapeutici coprono un arco di tempo di soltanto 10 mesi dopo la sospensione. Il deterioramento cognitivo, anche se migliorava lentamente, persisteva per almeno questo periodo e non era legato ad alti livelli d'ansia (Tata et al. *Psychological Medicine* 1994, 24, 203-213). Alcuni studi svedesi hanno trovato che il deterioramento cognitivo, seppure fosse migliorato, si manifestava anche dopo 4 - 6 anni dopo la sospensione totale delle benzodiazepine, ma non era chiaro se questo potesse dipendere anche da altri fattori come l'alto dosaggio del farmaco od il consumo d'alcool.

**Le benzodiazepine provocano danni strutturali nel cervello?** Questi risultati hanno sollevato il dubbio che le benzodiazepine potrebbero causare danni strutturali nel cervello. Come l'alcool, le benzodiazepine sono solubili nei grassi e vengono riprese dalle membrane che contengono grassi (lipidi) delle cellule del cervello. E' stata avanzata l'ipotesi che l'uso di questi farmaci per molti anni potrebbe provocare cambiamenti fisici, quali il restringimento della corteccia cerebrale, cosa che è stata dimostrata nel caso dei consumatori cronici di alcool, e che tali cambiamenti possano essere soltanto parzialmente reversibili dopo la sospensione del farmaco. Tuttavia, nonostante le diverse TAC che furono effettuate, non furono riscontrati segni di nessuna atrofia cerebrale che potesse essere dimostrata in modo inconfutabile in quelle persone che avevano preso benzodiazepine in dosi terapeutiche ed anche i risultati ottenuti nei casi di coloro che ne avevano abusato erano inconcludenti. E' possibile che le benzodiazepine possano provocare danni così sottili da non essere rilevati con i metodi attuali ma, stando alle prove che abbiamo a disposizione, non c'è motivo di pensare che qualsiasi di questi cambiamenti possa essere permanente.

**Sintomi gastrointestinali.** I sintomi gastrointestinali si possono protrarre anche dopo la sospensione del farmaco. Di solito, questo avviene nelle persone che hanno già una storia precedente di disturbi dell'apparato digerente. Queste persone possono sviluppare un'apparente intolleranza a certi cibi, sebbene alcuni test molto validi per rilevare allergie ai cibi (ad esempio, gli anticorpi contro i componenti di certi cibi) hanno dato quasi sempre risultati negativi. Tuttavia, molte persone notano che il sistema immunitario è stato danneggiato oppure hanno sviluppato candidosi intestinale. Fino ad ora, non ci sono prove scientifiche chiare su questi argomenti ma, come abbiamo detto prima, i recettori benzodiazepinici sono presenti nell'intestino e l'uso delle benzodiazepine o la sospensione del farmaco possono intaccare la risposta immunitaria. Alcuni studi hanno dimostrato che l'iperventilazione cronica provoca un rilascio di istamina (una sostanza che viene rilasciata nelle reazioni allergiche) e che l'incidenza delle intolleranze alimentari e delle reazioni "pseudo-allergiche" è molto alta in coloro che soffrono di iperventilazione cronica. Alcuni consigli sulla dieta, sulla respirazione e sulle infezioni da candida vengono forniti nel libro di Shirley Trickett menzionato alla fine del presente capitolo. Di solito non è raccomandabile attenersi ad una dieta basata sull'esclusione di molti cibi o bevande; seguendo una dieta normale e bilanciata e con alcuni accorgimenti basati sul buon senso, compreso l'esercizio fisico regolare, i sintomi di tipo gastrointestinale causati dalla riduzione/sospensione del farmaco migliorano progressivamente.

**Gestire i sintomi di tipo prolungato.** Un certo numero di persone manifestano timori che alcuni sintomi d'astinenza dalle benzodiazepine possano durare per sempre e che non guariranno mai del tutto. In particolar modo, le preoccupazioni sono rivolte al deterioramento delle funzioni cognitive - come la memoria ed il ragionamento - e ad altri problemi ostinati come ad esempio i dolori muscolari ed i disturbi gastrointestinali.

Possiamo rassicurare le persone che hanno simili preoccupazioni. Tutte le prove dimostrano che, quasi senza eccezione, si verifica un lento ma costante regredire dei sintomi che continua anche dopo la sospensione del farmaco, sebbene questo processo possa impiegare molto tempo, anche diversi anni in alcuni casi. La maggior parte delle persone prova un netto miglioramento nel tempo ed i sintomi recedono

progressivamente fino a raggiungere livelli d'intensità che non sono nemmeno lontanamente vicini a quelli delle prime fasi della riduzione delle benzodiazepine. Infine, scompaiono quasi completamente.

Tutti gli studi dimostrano un costante, seppur lento, miglioramento delle capacità cognitive e dei sintomi fisici. Sebbene molti studi non si siano protratti per più di un anno dopo la sospensione, i risultati dimostrano che il miglioramento continua anche dopo questo periodo. Non c'è alcuna prova che dimostri che le benzodiazepine provochino danni permanenti al cervello, o al sistema nervoso né all'organismo in generale.

Gli individui che manifestano sintomi di tipo prolungato possono fare molto per aiutare se stessi. Ad esempio:

(1) Fare ginnastica. Gli esercizi fisici migliorano la circolazione e la funzionalità del cervello e dell'organismo. Trovi un esercizio che Le piaccia: cominci ad un livello basso e poi aumenti progressivamente e lo pratichi in modo regolare. L'esercizio fisico aiuta anche a lenire il senso di depressione, riduce il senso di stanchezza ed a migliorare la forma fisica in generale.

(2) Eserciti la mente. Cerchi di trovare modi per migliorare l'efficienza del cervello: faccia elenchi, risolva parole crociate, cerchi di scoprire cosa l'infastidisce di più, c'è sempre un modo. L'allenamento cognitivo aiuta le persone a trovare il modo di risolvere il deterioramento temporaneo delle facoltà intellettuali.

(3) Trovi altri interessi. Trovare un interesse che comporti lavorare all'aria aperta tiene la mente in esercizio, aumenta la motivazione, La distrae dai sintomi che eventualmente potesse avere e può anche essere d'aiuto ad altri.

(4) Controlli le Sue emozioni. Soprattutto, smetta di preoccuparsi. La preoccupazione, la paura e l'ansia aggravano tutti i sintomi d'astinenza. Molti di questi sintomi sono appunto un'espressione d'ansia e non costituiscono segni di danni al cervello o al sistema nervoso. Le persone che hanno paura della riduzione/sospensione del farmaco hanno sintomi più intensi di quelle che prendono questo processo in modo sereno e che guardano la guarigione con positività e fiducia.

#### **Per quanto tempo le benzodiazepine rimangono nell'organismo dopo la sospensione del farmaco?**

Questa domanda spesso la fanno le persone che manifestano sintomi di tipo prolungato. E' possibile che una causa dei sintomi di questo tipo sia che le benzodiazepine rimangono nell'organismo anche per mesi dopo la sospensione e che forse si celino nelle profondità dei tessuti delle ossa o del cervello? Potrebbe essere che una lentissima eliminazione della sostanza in questi punti faccia perdurare i sintomi d'astinenza?

Come per molti altri argomenti che riguardano le benzodiazepine, le risposte a queste domande non sono ancora chiare. Sono state misurate le concentrazioni di benzodiazepine nel sangue ed i risultati di queste misurazioni hanno dimostrato che queste concentrazioni raggiungono livelli non rilevabili nell'arco di 3 - 4 settimane dopo la sospensione del farmaco in quelle persone che ne assumevano dosi cliniche. E' difficile, invece, ottenere informazioni sulle concentrazioni delle benzodiazepine nel cervello ed in altri tessuti, specialmente negli esseri umani. E' certo che le benzodiazepine entrano nel cervello e che si dissolvono in tutti i tessuti grassi (contenenti lipidi), compresi i depositi di grasso di tutto l'organismo. E' possibile che il farmaco rimanga in questi tessuti per un po' di tempo anche dopo che i livelli della concentrazione nel sangue non sono più rilevabili. Tuttavia, la maggior parte dei tessuti sono in equilibrio con il sangue che costantemente li irriga e non si conosce un meccanismo che possa fare sì che le benzodiazepine rimangano "racchiuse" in tessuti come quelli del cervello. Non ci sono dati che determinino per quanto tempo le benzodiazepine rimangono nelle ossa, i quali hanno un contenuto di grassi inferiore ma anche una velocità più bassa di scambio cellulare.

Comunque, la concentrazione delle benzodiazepine che rimane nei tessuti dell'organismo dopo la sospensione del farmaco deve essere davvero molto bassa, altrimenti il farmaco dovrebbe riversarsi nel sangue in quantità apprezzabili. E' difficile immaginare che tali concentrazioni possano bastare a produrre effetti clinici o che alcuni effetti diretti possano durare per mesi o anni. Tuttavia, non è impossibile che anche basse concentrazioni potrebbero essere sufficienti ad impedire che i recettori GABA/benzodiazepinici del cervello tornino allo stato in cui erano prima dell'assunzione del farmaco. Se così fosse, i recettori continuerebbero ad essere resistenti all'effetto sedativo naturale del GABA (Vedi Capitolo I), e l'effetto potrebbe essere quello di prolungare lo stato d'ipereccitabilità del sistema nervoso. Nella Tabella 4 vengono elencati alcuni possibili fattori che possono contribuire alla manifestazione di sintomi di tipo prolungati.

## PARTE FINALE

Questo capitolo finisce con molte domande per cui non c'è risposta. La sospensione delle benzodiazepine rimane una storia inconclusa e molti aspetti devono essere presi seriamente in considerazione:

- (1) **Preparazione.** Tutti i medici ed il personale paramedico devono acquisire maggiori conoscenze e ricevere preparazione più idonea sulla prescrizione delle benzodiazepine (soltanto a breve termine), sugli effetti indesiderati del farmaco (soprattutto sull'assuefazione), e sui metodi di riduzione/sospensione (diminuzione progressiva del dosaggio associato ad un sostegno adeguato). Questa preparazione dovrebbe coinvolgere i medici di famiglia, i medici di base, gli psichiatri ed altri specialisti, il personale dei centri di disintossicazione, i farmacisti, gli psicologi ed altri terapeuti e il personale infermieristico. Una maggiore consapevolezza in generale e la pressione che il pubblico stesso possa esercitare sono tutti fattori che potrebbero accelerare questo processo.
- (2) **Ricerca.** C'è bisogno di molta ricerca sugli effetti dell'uso a lungo termine delle benzodiazepine. Fra i campi in cui sarebbe auspicabile effettuare studi di ricerca c'è quello degli effetti del farmaco sulla struttura del cervello, utilizzando tecniche moderne come le immagini per risonanza magnetica (MRI, Magnetic Resonance Imaging) e gli studi sul flusso di sangue al cervello tramite immagini funzionali per risonanza magnetica ("fMRI" Functional Magnetic Resonance Imaging), abbinati ad esami di tipo neuropsicologico. C'è anche bisogno di altri lavori nei campi scarsamente studiati dell'effetto delle benzodiazepine sul sistema endocrino, sull'apparato gastrointestinale e sul sistema immunitario.
- (3) **Metodi di trattamento.** Si devono sviluppare metodi migliori per la cura dell'ansia e dell'insonnia. Ho dei dubbi che qualche farmaco possa mai "curare" l'ansia o l'insonnia ma è possibile sviluppare farmaci con meno effetti indesiderati. Ad esempio, i topi trattati con l'antagonista benzodiazepinico flumazenil associato ad una benzodiazepina non hanno sviluppato tolleranza ma continuavano apparentemente ad avere un effetto ansiolitico. Tale associazione potrebbe anche funzionare negli esseri umani ma non sono stati sottoposti a studi gli antagonisti benzodiazepinici a lunga azione che devono essere assunti per via orale. In alternativa, gli anticonvulsivi che agiscono come stabilizzatori dell'umore come la gabapentina, la tiagabina e la pregabalina possono rappresentare una promettente alternativa, poiché la loro azione è diversa da quella delle benzodiazepine.
- (4) Allo stesso tempo, si potrebbero perfezionare le terapie psicologiche per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia e si potrebbe anche diffondere il loro insegnamento. Ed è anche possibile sviluppare metodi migliori di quelli menzionati in questa monografia sulla riduzione/sospensione del farmaco in quelle persone che sono diventate dipendenti dalle benzodiazepine.
- (5) **Le strutture.** Si dovrebbero creare strutture idonee per i dipendenti dalle benzodiazepine. I centri di disintossicazione, che si occupano della dipendenza dall'alcool e dalle droghe illegali, non sono adatti per la gente che assume benzodiazepine dietro prescrizione medica e che sono inconsapevolmente diventati dipendenti senza alcuna colpa. Tali centri solitamente praticano una sospensione del farmaco troppo veloce ed applicano regole molto severe da "contratto", che si rivelano ben poco adatte a i pazienti che assumono benzodiazepine e che stanno combattendo con i loro sintomi d'astinenza. Sono proprio necessarie le cliniche che si specializzano nella riduzione/sospensione delle benzodiazepine dove i clienti possano ricevere consulenza personalizzata e flessibile con un atteggiamento comprensivo e di sostegno. Attualmente ci sono pochi gruppi di sostegno gestiti da volontari che con coraggio cercano di colmare la mancanza di tali strutture con i minimi requisiti finanziari. Con un finanziamento adeguato si potrebbero anche fornire alloggi dove i clienti che ne hanno bisogno possano soggiornare per piccole vacanze o "break" in un'atmosfera di sostegno e collaborazione, non di tipo ospedaliera, nei momenti critici del processo di disassuefazione.

Infine, è tragico che nel 21esimo secolo milioni di persone in tutto il mondo soffrano ancora per gli effetti indesiderati delle benzodiazepine. Quasi 50 anni dopo che le benzodiazepine furono introdotte nella pratica medica negli anni '50, non dovrebbe essere necessaria una monografia come questa. Tuttavia, spero che le esperienze di molti pazienti descritte in queste pagine aiuterà ad incrementare la consapevolezza sia fra coloro che esercitano la professione medica che nel pubblico dei problemi legati all'uso a lungo termine delle benzodiazepine ed alla sospensione di questi farmaci.

## **LETTURE CONSIGLIATE**

- Ashton, H. (1994) Benzodiazepina withdrawal: unfinished story. *British Medical Journal* 288,135-40
- Ashton, H. (1991) Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepine. *Journal of Substance Abuse Treatment* 8,19-28
- Ashton, H. (1995) Protracted withdrawal from benzodiazepine: The post-withdrawal syndrome. *Psychiatric Annals* 25,174-9
- Ashton, H. (1994) The treatment of benzodiazepina dependence. *Addiction* 89, 1535-41.
- Trickett, S. (1998) *Coming Off Tranquillisers, Sleeping Pills and Antidepressivi*. Thorsons, London
- Trickett, S. (1994) *Coping with Candida*. Sheldon Press, London 1994
- Tyrer, P. (1986) *How to Stop Taking Tranquillisers*. Sheldon Press, London



**\*\*\* IMPORTANTE \*\*\***

**Per potere sobbarcare i costi che si occasionano nel mettere questo validissimo manuale a disposizione e per facilitare la sua distribuzione, per sovvenzionare la ricerca e per aiutare a fondare gruppi di sostegno che possano aiutare quegli sfortunati soggetti che sono caduti nelle grinfie della dipendenza dalle benzodiazepina, questo manuale viene offerto in base ad una donazione.**

**Per avere la sua copia o per avere altre copie cortesemente faccia pervenire la sua donazione di £10.00 a:**

**Per avere ulteriori informazioni sulle benzodiazepine e per avere sostegno online sulla riduzione/sospensione delle benzodiazepine visiti il sito:**

**[www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk)**

E' severemente vietato l'uso del materiale contenuto in questo manuale, compresa la riproduzione, le modifiche o la pubblicazione dello stesso senza il previo consenso della Professoressa C. Heather Ashton.

© Copyright Professoressa C. Heather Ashton

La homepage della Professoressa Ashton si può anche trovare presso il sito [www.benzo.org.uk](http://www.benzo.org.uk)

STAMPATO IN INGHILTERRA