



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN  
FARMACIA**

L'ABUSO DI BENZODIAZEPINE: IL RUOLO DEL FARMACISTA PER  
L'INTEGRAZIONE COME SUSSIDIO AGGIUNTIVO

Relatore:  
Prof.ssa Annalisa Barbieri

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di  
*Sara Centrella*

Anno Accademico 2024/2025

## Sommario

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUZIONE</b> .....                                                                   | 1  |
| Definizione generale del termine “ansia” .....                                              | 1  |
| <b>CAPITOLO 1</b> .....                                                                     | 2  |
| 1. Sintomatologia clinica .....                                                             | 2  |
| 1.2 I disturbi d’ansia .....                                                                | 3  |
| 1.2.1 Disturbo d’ansia sociale, SAD .....                                                   | 3  |
| 1.2.2 Disturbo d’ansia da separazione, SepAD .....                                          | 4  |
| 1.2.3 Disturbo d’ansia generalizzata, GAD.....                                              | 4  |
| 1.2.4 Mutismo selettivo.....                                                                | 5  |
| 1.2.5 Fobia specifica.....                                                                  | 5  |
| 1.2.6 Disturbo di attacchi di panico.....                                                   | 6  |
| 1.2.7 Agorafobia.....                                                                       | 6  |
| 1.2.8 Altri tipi di disturbi d’ansia .....                                                  | 7  |
| 1.3 Disturbo ossessivo-compulsivo DOC.....                                                  | 9  |
| 1.4 Disturbo post-traumatico da stress, PTSD.....                                           | 9  |
| 1.4.1 Da <i>Shell Shock</i> a PTSD .....                                                    | 9  |
| 1.5 Epidemiologia.....                                                                      | 9  |
| 1.6 Comorbilità tra ansia e altre patologie .....                                           | 10 |
| 1.6.1 Ansia e depressione correlate a malattie cardiovascolari.....                         | 11 |
| 1.6.2 Ansia e diabete mellito di tipo 1.....                                                | 11 |
| <b>CAPITOLO 2</b> .....                                                                     | 12 |
| 2.1 Approccio terapeutico al disturbo d’ansia .....                                         | 12 |
| 2.2 Introduzione alle benzodiazepine .....                                                  | 12 |
| 2.3 Profilo chimico delle BDZ.....                                                          | 13 |
| 2.3.1 Classificazione strutturale.....                                                      | 13 |
| 2.3.2 Classificazione in relazione all’emivita e alla velocità d’azione .....               | 14 |
| 2.4 Farmacocinetica delle benzodiazepine .....                                              | 15 |
| 2.5 Farmacodinamica delle benzodiazepine .....                                              | 16 |
| 2.6 Dove si trova il GABAA e quali sono gli effetti responsabili delle varie isoforme ..... | 17 |
| 2.7 Caratteristiche delle principali benzodiazepine .....                                   | 18 |
| 2.7.1 Alprazolam .....                                                                      | 19 |
| 2.7.2 Clonazepam .....                                                                      | 19 |
| 2.7.3 Lorazepam.....                                                                        | 20 |
| 2.7.4 Midazolam.....                                                                        | 20 |

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7.5 Diazepam.....                                                                   | 21        |
| 2.8 Effetti collaterali .....                                                         | 21        |
| 2.9 Tolleranza .....                                                                  | 22        |
| 2.10 Astinenza .....                                                                  | 22        |
| <b>CAPITOLO 3.....</b>                                                                | <b>23</b> |
| 3.1 <i>Uso</i> di benzodiazepine.....                                                 | 23        |
| 3.2 <i>Misuse</i> o uso improprio di benzodiazepine.....                              | 23        |
| 3.3 <i>Iperuso</i> di benzodiazepine .....                                            | 23        |
| 3.4 Abuso di benzodiazepine.....                                                      | 24        |
| 3.5 Dipendenza da benzodiazepine.....                                                 | 25        |
| 3.5.1 Dipendenza fisiologica .....                                                    | 25        |
| <b>CAPITOLO 4.....</b>                                                                | <b>26</b> |
| 4.1 Passiflora Incarnata L. ....                                                      | 26        |
| 4.1.1 Riduzione dell'uso delle BDZ.....                                               | 27        |
| 4.1.2 Passiflora e Midazolam .....                                                    | 27        |
| 4.1.3 Passiflora e Oxazepam .....                                                     | 27        |
| 4.2 Estratto di Lavanda.....                                                          | 28        |
| 4.2.1 Silexan e Lorazepam .....                                                       | 28        |
| 4.2.2 Silexan utilizzato a lungo termine .....                                        | 29        |
| 4.3 L-teanina e Alprazolam .....                                                      | 29        |
| 4.4 Il Magnesio come “freno” dell'ipereccitabilità.....                               | 29        |
| 4.5 Altri approcci nutraceutici e fitoterapici.....                                   | 30        |
| 4.5.1 Ashwaganda .....                                                                | 30        |
| 4.5.2 Zafferano .....                                                                 | 30        |
| 4.5.3 Melissa .....                                                                   | 31        |
| <b>CAPITOLO 5.....</b>                                                                | <b>31</b> |
| 5.1 Studio randomizzato EMPOWER.....                                                  | 31        |
| 5.2. Ruolo del farmacista nella sospensione delle prescrizioni di benzodiazepine..... | 32        |
| 5.3 Fattori di successo che influiscono sull'interruzione del trattamento .....       | 32        |
| <b>CONCLUSIONE .....</b>                                                              | <b>33</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                             | <b>34</b> |

## **INTRODUZIONE**

Definizione generale del termine “ansia”

L’ansia, nel dizionario Treccani, è definita come uno stato di agitazione, di forte apprensione, dovuto a timore, incertezza o attesa di qualcosa. Ippocrate, nell’antica Grecia, tra il 460 a.C. e il 370 a.C., per primo, descrive nei suoi libri di medicina il caso di un uomo affetto da un disturbo organico, successivamente anche Cicerone e Seneca e nel Medioevo Cartesio ne parlano, proseguendo si arriva a Freud che riconosce l’ansia non solo come una reazione a stimoli esterni (come definito fino ad allora), ma anche come una risposta interna legata al modo in cui un individuo percepisce ed interpreta determinate situazioni e sensazioni; tra la fine del XIX secolo e l’inizio del XX secolo viene, quindi, rivalutato il concetto di ansia non solo associato ad una mera paura esterna, ma studiato anche come disturbo psicologico.

Si distinguono, infatti, ad oggi, due tipologie diverse di ansia:

1. la prima è quella “fisiologica” ovvero la reazione sviluppata dall’organismo per affrontare situazioni incerte ed è considerata positiva in quanto spinge l’individuo ad affrontare il problema; infatti, lo stato ansioso di questo tipo termina nel momento in cui si supera l’evento scatenante;
2. la seconda è quella “patologica” cioè quella che insorge in momenti appropriati o anche senza un chiaro motivo, quella molta intensa e prolungata nel tempo, tale da interferire durante le attività quotidiane dell’individuo, la sua vita e i suoi rapporti sociali.

Risulta evidente che la prima situazione di ansia descritta non ha nulla a che vedere con la condizione patologica in quanto è parte indispensabile della vita dell’uomo perché consente di attivare meccanismi psicologici di difesa che sfociano in comportamenti adattativi per gestire situazioni intense o che rappresentano un pericolo al fine di mantenere un senso di sé forte. Il secondo tipo, invece, rappresenta proprio lo stato di disturbo che si manifesta quando non si riescono ad attivare adeguatamente i sistemi di difesa e quindi l’ansia diventa intensa e persistente nel tempo divenendo una sensazione opprimente e pesante per l’individuo che ne soffre, con una vera e propria manifestazione clinica e sintomatica.

## CAPITOLO 1

### 1. Sintomatologia clinica

L'ansia "patologica" è caratterizzata da sintomi ben precisi e specifici che dipendono innanzitutto dall'organismo per quanto riguarda i sintomi somatici e dalla mente per quanto concerne i sintomi psichici. Nello specifico, i sintomi somatici sono quelli che il paziente descrive primariamente quando parla dello stato in cui si trova e riguardano diversi distretti anatomici:

- disturbi cardiaci come tachicardia (aumento della frequenza cardiaca) e dolore al petto,
- disturbi respiratori come aumento della frequenza respiratoria e sensazione di affaticamento,
- disturbi gastro-intestinali come sensazione di nodo in gola, nausea, vomito, diarrea e secchezza della bocca,
- disturbi urinari come poliuria (eccessiva eliminazione di urina),
- disturbi neuromuscolari come spasmi e tremori,
- alterazioni del ritmo del sonno con presenza di angoscia durante la fase di addormentamento.

Per quanto riguarda i sintomi psichici, essi sono correlati a quelli somatici e i più frequenti sono:

- difficoltà a concentrarsi,
- paura di impazzire e di morire,
- paura di prendere decisioni,
- paura di perdere il controllo della situazione.

Anche se spesso si parla di paura in correlazione all'ansia, è necessario sottolineare che sono due emozioni diverse e spesso distinguibili, in quanto la paura normalmente si genera in risposta ad un evento conosciuto e definito, mentre l'ansia si manifesta di fronte a qualcosa di vago, non conosciuto che rappresenta un conflitto con il mondo interiore. (1)

## 1.2 I disturbi d'ansia

L'ansia può dipendere da diversi fattori che determinano i vari tipi di disturbi che vengono compresi all'interno della categoria generale della patologia; infatti, secondo il DSM-5 TR (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quinta edizione, Text Revision), manuale di riferimento per i disturbi mentali, tali disturbi d'ansia sono classificati in: (2)

- disturbo d'ansia sociale
- disturbo d'ansia da separazione
- disturbo d'ansia generalizzata
- mutismo selettivo
- fobia specifica
- disturbo di attacchi di panico
- agorafobia

### 1.2.1 Disturbo d'ansia sociale, SAD

Il disturbo d'ansia sociale, conosciuto anche come fobia sociale, viene descritto nel DSM-5 come una situazione caratterizzata da timore molto intenso verso situazioni che mettono l'individuo di fronte ad un pubblico, quindi di fronte al giudizio altrui, ciò può portare all'imbarazzo o all'umiliazione di essere valutati in modo negativo poiché non ci si sente all'altezza della situazione; questa condizione spesso sfocia nella rinuncia alla situazione stessa.

La diagnosi, infatti, non è particolarmente difficile poiché i pazienti riportano spesso il timore di affrontare una situazione di interazione sociale a causa del fatto di essere in imbarazzo o a disagio. La timidezza non costituisce di per sé un indicatore di questo disturbo, ma se sfocia in disagi estremi può aiutare nella diagnosi di SAD. Spesso si associano altri disturbi che possono determinare ulteriore disagio, come ad esempio i disturbi dell'alimentazione; infatti, un individuo può essere preoccupato (e di conseguenza dimostrare ansia) nel momento in cui mangia in pubblico, questo perché teme il giudizio altrui sul modo di mangiare o sul tipo di cibo che consuma, in relazione anche all'aumento di peso corporeo.

I tratti comuni che caratterizzano questi pazienti sono la postura rigida e lo sguardo basso per non incrociare quello altrui; la risposta che l'organismo sviluppa in seguito allo stato ansioso

sociale è il rossore sulle guance dato proprio dalla situazione di imbarazzo provata dall'individuo. (1)

### 1.2.2 Disturbo d'ansia da separazione, SepAD

Il disturbo d'ansia da separazione, nel DSM-5, viene descritto come un disturbo caratterizzato dall'insorgere d'ansia eccessiva e fuori luogo nel momento in cui ci si allontana da persone importanti o da luoghi importanti per la vita dell'individuo. Questa condizione è evidente in maniera maggiore nei bambini perché evidenziata da pianti e capricci eccessivi, che, negli individui più grandi, vengono affrontati con spiegazioni che riguardano i timori provati verso una determinata situazione di allontanamento, spesso rappresentata dalla separazione dei genitori. È una condizione che, a differenza di altri tipi, può esordire sia durante l'infanzia sia in età adulta, può essere spesso correlata ad altri tipi di disturbi (ad esempio l'agorafobia) oppure presentarsi in assenza di storia clinica precedente.

Generalmente i bambini sviluppano nostalgia di casa, nostalgia di una figura della famiglia per loro importante e riversano tale stato d'animo all'esterno sotto forma di rabbia e aggressività. Tali comportamenti sono molto rappresentativi e permettono una diagnosi completa e corretta dello stato ansioso. (1)

### 1.2.3 Disturbo d'ansia generalizzata, GAD

Il disturbo d'ansia generalizzata è descritto nel DSM-5 come un disturbo caratterizzato da un eccessivo nervosismo e da una preoccupazione non realistica per quanto riguarda le situazioni di vita quotidiana come il lavoro, la famiglia e la salute, senza un vero e proprio motivo; infatti, l'individuo affronta le giornate in uno stato costante di tensione con una visione pessimistica degli eventi di ogni genere. Un punto focale di questo disturbo è, infatti, l'ampiezza degli ambiti in cui si mostrano le preoccupazioni dei pazienti, mentre negli altri casi è circoscritto in una determinata area semantica di sintomi dettata dal disturbo specifico (es. ansia da separazione dettata dal distacco da qualcuno o qualcosa).

Di solito il GAD esordisce con sintomi somatici come cefalea, disturbi gastrici per i quali ci si rivolge al medico di base che, associati all'insonnia, inducono a formulare questo tipo di diagnosi, da non sottovalutare che spesso esiste una correlazione con il disturbo depressivo

maggiore, MDD. Il GAD è l'unico disturbo d'ansia che ha un'insorgenza elevata in età avanzata. (1)

#### 1.2.4 Mutismo selettivo

Il mutismo selettivo è stato recentemente spostato nella sezione che riguarda i disturbi d'ansia, precedentemente era riportato nella categoria “disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza o nell'adolescenza (come riportato nel DSM-IV e nelle edizioni precedenti indicato come “mutismo elettivo”).

È caratterizzato, come indicato ora nel DSM-5, “dall'incapacità del paziente (quasi sempre un bambino), di parlare in pressoché tutti i contesti sociali, nonostante sviluppo e capacità di linguaggio normali, come appare evidente quando parla con i familiari”. Descrivere in modo preciso l'esordio è difficile in quanto si sa che si manifesta durante l'infanzia, ma la diagnosi è complicata perché spesso l'incapacità di parlare si genera anche con i coetanei e persiste nel tempo; quindi, è assolutamente importante porre attenzione alle tempistiche da valutarsi per non esprimere diagnosi precoci. Di norma si aspetta che passi il primo mese di scuola per vedere se la situazione è passeggera o cronica. In tale contesto, attenzione è da porsi, anche, verso le famiglie di culture e lingue diverse che vivono nel nostro Paese, poiché il non proferire parola può essere dettato dalla scarsa conoscenza della lingua e dalla scarsa familiarità con un determinato tipo di linguaggio. (1)

#### 1.2.5 Fobia specifica

La fobia specifica è un'ansia limitata allo stimolo che la induce che può essere una situazione, un oggetto o un animale particolare, infatti il DSM-5 riporta in elenco una serie di codici che identificano la natura da cui deriva la fobia specifica. Occorre differenziare, però, le fobie specifiche dalle paure quotidiane che proviamo perché per essere fobie devono essere persistenti e l'ansia deve essere molto intensa fino a creare, in alcuni casi, attacchi di panico veri e propri con conseguente evitamento del pericolo da parte dell'individuo. Gli stimoli fobici descritti dal manuale sono:

- Animale
- Ambiente naturale

- Sangue-iniezioni-ferite
- Situazione
- Altro

Le fobie specifiche spesso sono più numerose in età infantile, ma sono in crescita anche in età adulta, in alcuni casi a seguito di un evento traumatico (ad es., il morso di un cane), in altri casi non c'è un vero e proprio fattore scatenante ma solo un fattore mentale verso l'oggetto o la situazione che crea preoccupazione. (1)

Nella tabella che segue sono riportati alcuni esempi di fobia:

|               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| Aracnofobia   | Fobia dei ragni                   |
| Claustrofobia | Fobia dei luoghi stretti e chiusi |
| Emofobia      | Fobia del sangue                  |
| Pirofobia     | Fobia del fuoco                   |
| Xenofobia     | Fobia delle cose sconosciute      |

Tabella 1 → esempi di fobie

### 1.2.6 Disturbo di attacchi di panico

Il disturbo d'attacco di panico è caratterizzato da momenti di ansia elevata che capitano all'improvviso e l'individuo avverte un nodo alla gola, come se stesse soffocando, con tachicardia e sudorazione molto abbondante. Questo tipo di disturbo ha radici storiche, veniva infatti descritto nell'ambito militare del dopoguerra dove si faceva riferimento a questi improvvisi "mancamenti" in relazione a stress e traumi vissuti durante la battaglia; per tale motivo viene spesso sovrapposto al disturbo post-traumatico da stress con cui condivide l'eziologia. (1)

### 1.2.7 Agorafobia

È un termine che deriva dall'unione di due parole greche ἀγορά che letteralmente significa "piazza" e φόβια che significa "paura", ma per ampliamento del significato la parola agorafobia sta a rappresentare l'ansia che un individuo prova nel trovarsi in spazi aperti o chiusi con altre persone o nell'uso di mezzi pubblici come bus o treni, cioè quelle situazioni

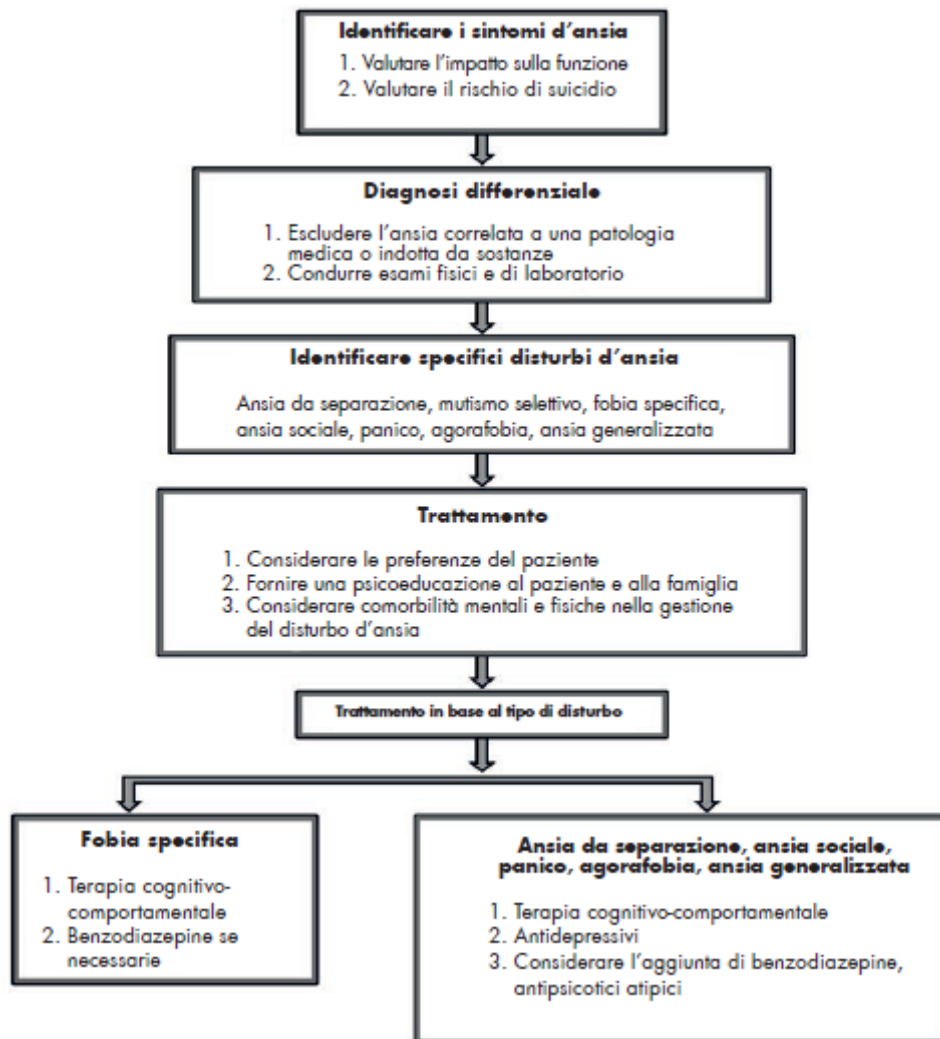
da cui risulta difficile scappare in caso di pericolo o ricevere aiuto in caso di necessità. L'agorafobia può essere correlata, per certi versi, anche con il disturbo da attacco di panico di cui si è discusso in precedenza poiché potrebbe esserne una diretta conseguenza, comunque può presentarsi anche in assenza di panico, motivo per cui sono stati definiti nel DSM-5 come due disturbi diversi.

Essa viene classificata nella categoria dei disturbi disabilitanti perché provoca l'evitamento di situazioni e tale per cui sono necessari legami con altre persone, come conseguenza si sviluppa una dipendenza vera e propria da un altro individuo per svolgere determinate azioni come, ad esempio, andare a fare la spesa, andare al lavoro o guidare in mezzo al traffico. (1)

### 1.2.8 Altri tipi di disturbi d'ansia

Esistono, per concludere, altre classi di disturbi d'ansia specificate nel DSM-5:

- il *disturbo d'ansia indotto da sostanze/farmaci*: gli attacchi di panico e i disturbi d'ansia sono dovuti agli effetti dannosi derivanti dall'abuso di una sostanza (una droga o un farmaco assunto in dosi eccessive),
- il *disturbo d'ansia dovuto ad un'altra condizione medica*: lo stato d'ansia provato dall'individuo è una conseguenza fisiopatologica derivante da una patologia pregressa,
- il *disturbo d'ansia con altra specificazione* e il *disturbo d'ansia senza specificazione*: gli stati d'ansia provati derivano da sintomatologie non ben specifiche e definite che quindi non soddisfano a pieno i criteri dettati dagli altri disturbi patologici. (1)



*Figura 1 - Identificare i sintomi d'ansia / diagnosi differenziale / identificare specifici disturbi d'ansia (rettangoli 1/2/3 rispettivamente) → decisioni cliniche che indicano fasi obbligatorie da completarsi nella gestione del paziente per stabilirne le condizioni;*

*Trattamento (rettangolo 4) → fase generale per la pianificazione della terapia in cui si stabiliscono i punti chiave per poi, successivamente, definire un approccio specifico;*

*Trattamento un base al tipo di disturbo (rettangolo 5) → segnala un punto di biforcazione in cui, in base alla diagnosi specifica, si divide il percorso in varie alternative;*

*Fobia specifica / ansia da separazione, ansia sociale, panico, agorafobia, ansia generalizzata (rettangoli 6/7) → rappresentano i piani d'azione terapeutici specifici per il disturbo in cui si forniscono considerazioni cliniche finali, rappresentano l'esito della valutazione.*

### 1.3 Disturbo ossessivo-compulsivo DOC

Precedentemente al DSM-5 il DOC era considerato nella categoria dei disturbi d'ansia, ma nell'ultima edizione è stato spostato in altra sezione, anche se condivide con l'ansia il trattamento farmacologico che ha come bersaglio il recettore GABA; infatti si intende come DOC uno stato patologico caratterizzato da ossessioni, da presenza di pensieri fissi ricorrenti, e/o compulsioni, cioè comportamenti che spingono all'azione, che nonostante tutti gli sforzi messi in atto dall'individuo per liberarsene rimangono fissi nella mente. (2)

### 1.4 Disturbo post-traumatico da stress, PTSD

Anch'esso, come il DOC, è stato storicamente appartenente alla categoria dei disturbi d'ansia; si manifesta negli individui che hanno vissuto una situazione terribile nel passato e che rivivono come trauma nel presente tramite sogni e fantasie; pertanto, i soggetti cercano di evitare in maniera accurata tutto ciò che ricorda loro il trauma. (2)

#### 1.4.1 Da *Shell Shock* a PTSD

Ci sono evidenze storiche che il disturbo post-traumatico da stress affondi le sue radici durante la guerra, infatti il primo a parlare di sintomi mentali causati dallo spavento improvviso sul campo di battaglia fu Erodoto nel 440 a.C, fino ad arrivare al 1915 quando Myers utilizza il termine *Shell Shock* sulla rivista "The Lancet" per parlare di disturbi che accomunavano molti soldati della Grande Guerra; i soldati infatti, una volta finita la guerra, mostravano attacchi di panico, ansia, tendenze suicide, squilibrio e depressione. Dopo lo scoppio della Seconda Guerra Mondiale il doppio dei soldati mostrava i sintomi di quello che oggi conosciamo come PTSD, ma solo molti anni dopo, nel 1980 nella terza edizione del DSM compare il disturbo post-traumatico da stress con una diagnosi formale, ancora dopo la guerra del Vietnam. (3)

### 1.5 Epidemiologia

I disturbi dettati dall'ansia non sono correlati ad una fascia d'età particolare in cui insorgono, anche se rappresentano la condizione di maggior disagio per la popolazione in generale; non è raro che questi disturbi siano spesso associati ad altri comportamenti sbagliati come tentativi di suicidio. Le condizioni più comuni che incidono maggiormente sul corso della vita degli

individui sono il disturbo d'ansia sociale e le fobie specifiche che pesano per il 10% sulla condizione di salute e insorgono in una fascia d'età molto più bassa rispetto agli altri disturbi. Secondo uno studio dell'Istat, in Italia la depressione e i disturbi d'ansia ad essa correlati sarebbero meno diffusi, rispetto ad altri paesi europei, nella fascia tra 15 e 44 anni (1,7% contro il 5,2% della Ue), mentre per la fascia d'età che comprende gli anziani sono altresì meno diffusi, ma con un leggero scarto rispetto all'Ue che risulta essere del 3%. Depressione e ansia cronica grave spesso sono correlati, infatti sempre l'Istat stima che almeno il 7% della popolazione sopra i 14 anni abbia sofferto nell'anno di disturbi ansioso-depressivi.

Questi disturbi si associano principalmente ad una condizione ben definita cioè lo svantaggio economico e sociale; infatti, rispetto agli adulti istruiti la prevalenza dei disturbi risulta essere doppia in quelli che non lo sono, mentre nella fascia d'età anziana non istruita risulta addirittura tripla. Anche la condizione lavorativa rappresenta un fattore molto importante, infatti gli individui disoccupati tra i 35 e i 64 anni riportano più spesso disturbi di depressione e ansia cronica rispetto ai coetanei occupati (10,8% contro 3,5%). (4)

#### 1.6 Comorbilità tra ansia e altre patologie

I disturbi d'ansia, di rado, si presentano isolati poiché nella maggior parte delle situazioni mostrano una marcata comorbilità con altre condizioni di disagio, come patologie psichiatriche, disturbi della personalità e problemi organici.

Tra le correlazioni più comuni, troviamo la presenza di un altro disturbo d'ansia oppure l'associazione tra essa e i disturbi dell'umore o i problemi legati all'uso di sostanze d'abuso come nicotina e alcol. Sono altresì frequentemente associati a disturbi della personalità, come quelli borderline o comportamento antisociale.

Si riscontra anche l'associazione con malattie organiche come patologie cardiovascolari, disturbi respiratori, artriti ed emicrania; la relazione può essere a doppio senso: una grave malattia fisica può scatenare l'insorgenza di un disturbo d'ansia, ma anche viceversa, quindi, l'ansia e i comportamenti di evitamento che ne derivano possono contribuire all'insorgenza o al peggioramento di problemi di salute fisica.

### 1.6.1 Ansia e depressione correlate a malattie cardiovascolari

Esiste una correlazione tra disturbi psichiatrici come ansia e depressione con le patologie cardiovascolari, alcuni studi hanno infatti messo in luce come esse possano influire sul decorso di un paziente cardiopatico; l'ansia si può manifestare sotto forma di ansia generalizzata, disturbo da stress post-traumatico o addirittura tramite disturbi somatici o disturbi della personalità. Ad esempio, un fattore responsabile di formazione di placca aterosclerotica, che rappresenta un pericolo per i pazienti, è lo squilibrio autonomico che deriva da stati emozionali come ansia e depressione.

Risulta necessario, dunque, riconoscere questi disturbi (ancora oggi per la maggior parte delle volte la diagnosi non avviene) al fine di trattarli per ridurre il tasso di mortalità che si presenta alto, 3,5 volte superiore rispetto a pazienti non depressi o non ansiosi. Attualmente la metodologia migliore per ridurre il rischio di morte correlato a disturbi psichici è il trattamento farmacologico, insieme alla sorveglianza dei fattori di rischio indipendenti da ansia e depressione come diabete, dislipidemie e ipertensione. (5)

### 1.6.2 Ansia e diabete mellito di tipo 1

Una delle condizioni patologiche che spesso viene associata al diabete è l'ansia; infatti, è stato condotto uno studio di meta-analisi in cui si ricerca l'associazione tra l'ansia e il diabete mellito negli adulti di età superiore ai 16 anni. Per un totale di 16 studi condotti su circa 12.000 persone si è riscontrato una maggiore possibilità di soffrire di disturbi d'ansia e depressione in seguito alla diagnosi di diabete, di conseguenza gli studi di meta-analisi in questione avvalorano l'ipotesi che chi soffre di diabete sia più incline a sviluppare disturbi del quadro psicologico come ansia e depressione. (6)

## CAPITOLO 2

### 2.1 Approccio terapeutico al disturbo d'ansia

Il percorso di diagnosi e terapia per un paziente affetto da disturbi d'ansia varia e la condizione primaria per garantirne la correttezza è la massima efficacia dell'assistenza sanitaria che gli spetta, soprattutto per ciò che concerne la spesa economica poiché le diagnosi di queste patologie croniche sono aumentate negli ultimi anni e questo sfocia in un elevato costo di gestione sia territoriale sia ospedaliero.

Il consiglio principale per quanto riguarda il trattamento dei disturbi d'ansia è l'uso delle benzodiazepine perché risultano appartenere ad una classe di farmaci che presentano un rapido sollievo e acquietamento momentaneo dei sintomi presentati da questa condizione patologica che affligge il paziente. Per la terapia di mantenimento, invece, si consigliano gli SSRI cioè gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina poiché presentano in maniera estremamente minore (se non quasi nulla) effetti collaterali come dipendenza e tolleranza che invece caratterizzano le benzodiazepine.

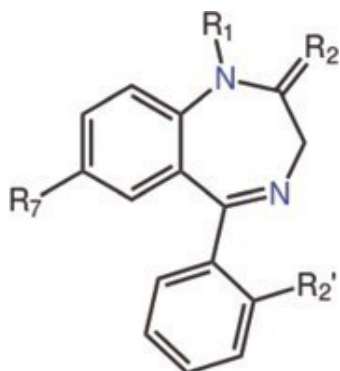
### 2.2 Introduzione alle benzodiazepine

La prima molecola ad essere stata scoperta e a rappresentare una vera e propria innovazione per quanto concerne la storia della psicofarmacologia è stata il Clordiazepossido che ha dato vita alla vasta categoria di farmaci più utilizzata quali appunto le benzodiazepine. Differiscono, principalmente, per la potenza che hanno, infatti le dosi terapeutiche possono variare molto in base a quale molecola viene prescritta per un determinato percorso terapeutico (0,5 mg di Alprazolam corrispondono, in termini di potenza, a 10 mg di Diazepam); un'altra caratteristica che ne permette una classificazione interna alla categoria è la velocità di metabolizzazione epatica e di eliminazione perché prendere in considerazione questi due parametri permette di poter valutare accuratamente il numero di somministrazioni giornaliere per evitarne l'accumulo e, dunque, di poter personalizzare al meglio il piano terapeutico del paziente. La velocità di eliminazione e, quindi, la necessità di non accumulare la molecola è importante per considerare gli effetti che questa apporta all'organismo; infatti, questi parametri variano da paziente a paziente ed è estremamente importante averne cura per

ridurre gli effetti avversi che si possono verificare, soprattutto nell'uso cronico, come la tolleranza e la dipendenza che si correla a fenomeni di astinenza nel momento in cui si sospende il trattamento. (7)

### 2.3 Profilo chimico delle BDZ

Dal punto di vista chimico-strutturale le benzodiazepine hanno tutte uno "stesso scheletro" e differiscono tra di loro per le catene laterali R legate le quali conferiscono diverse caratteristiche ad ognuna di esse.



La porzione strutturale che accomuna tutte le benzodiazepine è la fusione dell'anello benzenico con l'anello diazepinico che presenta cinque atomi di carbonio e due atomi di azoto e un radicale fenilico; quindi, siccome differiscono per i radicali R si può fare una classificazione interna alla categoria per quanto riguarda proprio il profilo chimico che determina anche una differenza di affinità della molecola con il recettore su cui agiscono (GABA) e quindi il loro effetto farmacologico. (7)

#### 2.3.1 Classificazione strutturale

In base alla struttura chimica, le benzodiazepine si distinguono in: (8)

- 1,4 benzodiazepine: in questo gruppo l'anello diazepinico presenta i due atomi di azoto in posizione 1 e in posizione 4 ed in base ai diversi radicali che si trovano fanno parte della categoria:
  - 2-chetobenzodiazepine come il Diazepam
  - 3-idrossibenzodiazepine come il Lorazepam e l'Ossazepam
  - 7-nitrobenzodiazepine come il Nitrazepam e il Clonazepam

- 7-bromobenzodiazepine come il Bromazepam
- Benzodiazepine tricicliche: sono caratterizzate dalla presenza di un terzo anello condensato in posizione 1:
  - Triazolobenzodiazepine: hanno un anello triazolico come il Triazolam e l'Alprazolam
  - Imidazolobenzodiazepine: hanno un anello imidazolico come il Midazolam
- 1,5 benzodiazepine: in questa categoria l'anello diazepinico presenta i due atomi di azoto in posizione 1 e in posizione 5 come il Clobazam.

### 2.3.2 Classificazione in relazione all'emivita e alla velocità d'azione

La classificazione più diffusa si basa sull'emivita delle molecole e si può dividere in quattro classi di appartenenza: (8)

- A lunga durata d'azione: presentano un'emivita maggiore di 48 ore
  - Clorfiazepossido
  - Delorazepam
  - Diazepam
  - Flurazepam
- A media durata d'azione: presentano un'emivita compresa tra 24 e 48 ore
  - Bromazepam
  - Flunitrazepam
- A breve durata d'azione: presentano un'emivita minore di 24 ore
  - Alprazolam
  - Clotiazepam
  - Lorazepam
  - Lormetazepam
  - Ketazolam
  - Ossazepam
- A brevissima durata d'azione: presentano un'emivita compresa tra 1 e 7 ore
  - Brotizolam

- Midazolam
- Triazolam

## 2.4 Farmacocinetica delle benzodiazepine

Le vie di somministrazione utili per le benzodiazepine sono quella orale, quella intravenosa, l'intramuscolare, la sublinguale, l'intranasale e la via rettale con preparazioni sotto forma di gel; normalmente vengono assorbite in buona parte, in modo veloce e rapidamente distribuite fino al cervello, anche se in modo diverso l'una dall'altra in base alla struttura chimica, al legame con le proteine plasmatiche e alla solubilità lipidica che presentano. Ad esempio, si nota con certezza che a seguito di una somministrazione intramuscolare di Lorazepam o di Diazepam l'assorbimento è veloce e completo, mentre dopo una somministrazione intramuscolare di Diazepam o di Clordiazepossido l'assorbimento è lento e irregolare, questo perché ogni molecola presenta caratteristiche diverse che influenzano la farmacocinetica stessa. Presentano, quindi, un buon assorbimento gastrointestinale data l'elevata liposolubilità di cui godono, ma talora risulta lento e variabile, nonostante la biodisponibilità sia molto elevata. (Tabella 2)

| Benzodiazepine                       | Tempo di assorbimento |
|--------------------------------------|-----------------------|
| Diazepam<br>Clorazepam               | Circa 1 ora           |
| Lorazepam<br>Triazolam<br>Alprazolam | Tra 1,5 e 2 ore       |
| Ossazepam<br>Temazepam<br>Prazepam   | Tra 2,3 e 7 ore       |

Tabella 2 → tempo di assorbimento di alcune benzodiazepine

La liposolubilità che caratterizza queste molecole è importante anche per quanto riguarda la distribuzione all'interno dei tessuti; infatti, attraversano senza particolari problemi tutte le membrane come la barriera ematoencefalica e la placenta e hanno un picco plasmatico che varia da 1 ora a 3, fino ad arrivare a 8.

Alcune BDZ sviluppano metaboliti attivi a seguito di reazioni chimiche ben specifiche, sia le molecole "madri" sia i metaboliti hanno un legame molto stretto con le proteine plasmatiche largamente diffuse, la maggior parte delle benzodiazepine viene ossidata dagli enzimi del citocromo P450 e poi escrete quasi in maniera completa nelle urine. Bisogna porre attenzione a questo aspetto per quanto riguarda la co-somministrazione con altri farmaci poiché esistono molecole che possono modificare il metabolismo del citocromo andando ad influenzare l'emivita delle benzodiazepine: contraccettivi orali, antifungini e alcuni antibiotici sono inibitori, mentre carbamazepina e fenitoina sono induttori.

L'aspetto dello sviluppo di metaboliti, attivi e non, è da prendersi in considerazione nel momento in cui la prescrizione medica di tali farmaci avviene per anziani o per individui con determinate patologie epatiche perché i metaboliti attivi aumentano ulteriormente la durata d'azione e, ad esempio nel caso del Diazepam; tale principio attivo è già a lunga durata d'azione quindi la produzione di Oxazepam, Desmetildiazepam e Temazepam (metaboliti attivi) può andare a sovraccaricare il sistema epatico, tale situazione in un soggetto anziano, dove la funzionalità è già rallentata, rischia l'accumulo. (10)

## 2.5 Farmacodinamica delle benzodiazepine

Le benzodiazepine si comportano da inibitori allosterici positivi sul recettore GABA<sub>A</sub> (acido  $\gamma$ -amminobutirrico) che è un canale ionico selettivo per gli ioni cloro; è il neurotrasmettitore inibitorio per eccellenza del sistema nervoso centrale; infatti, si trova in alte concentrazioni nella corteccia cerebrale e nel sistema limbico. Le benzodiazepine incrementano l'attività del GABA andando a contribuire agli effetti già provocati da quest'ultimo, quindi sedazione, calma, rilassamento e ipnosi portando, dunque, a diminuzione di ansia, insonnia, tensione muscolare e tutti i sintomi correlati. (10)

Esistono tre sottotipi del recettore che sono denominati A, B, e C, ma quello con cui interagiscono maggiormente le BDZ è il sottotipo A che è composto, a sua volta, da 2 subunità

$\alpha$ , 2 subunità  $\beta$  e 1 subunità  $\gamma$ ; ogni complesso recettoriale ha, quindi, un solo sito di legame per le BDZ che si trova all'interno di una tasca all'interfaccia tra le subunità  $\alpha$  e  $\gamma$  e ha due siti di legame per il GABA (Figura 2).

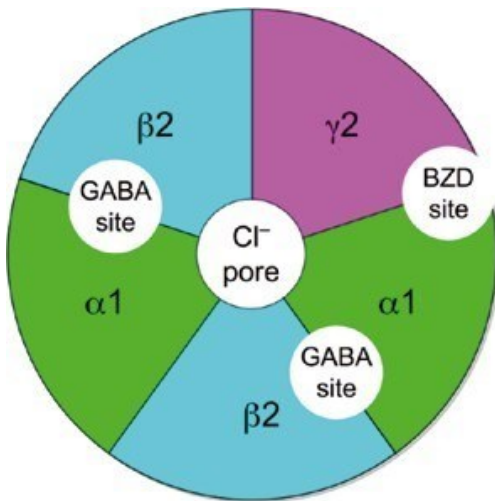


Figura 2 → recettore GABA con i siti di legame

Il recettore GABA<sub>A</sub> è un recettore ionotropico il quale forma un canale ionico che si apre o si chiude in risposta al legame con il GABA, appartiene alla classe dei recettori pentamerici (costituiti da 5 subunità) e le BDZ agiscono andandone a potenziare l'effetto. Le subunità da cui è composto sono:  $\alpha$ 1 (due),  $\beta$ 2 (due) e  $\gamma$ 2, le subunità  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3 e  $\alpha$ 5 possiedono un residuo di istidina che presenta un'alta affinità per le benzodiazepine, mentre le  $\alpha$ 4 e  $\alpha$ 6 hanno un residuo di arginina che non ha affinità per tali composti; legandosi alla tasca che si crea tra le subunità  $\alpha$  e  $\gamma$  inducono un cambiamento di conformazione al GABA<sub>A</sub> che iperpolarizza la membrana (il flusso di ioni  $\text{Cl}^-$  è attivo verso l'interno) e determina l'effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale. (7)

## 2.6 Dove si trova il GABA<sub>A</sub> e quali sono gli effetti responsabili delle varie isoforme

In base alle isoforme del recettore sono stati attribuiti diversi effetti clinici:

- Recettori BZ1: contengono l'isoforma  $\alpha$ 1 e si trovano per la maggior parte nella corteccia cerebrale, nel talamo e nel cervelletto, è responsabile degli effetti sedativi delle BDZ e di alcuni effetti anticonvulsivanti del Diazepam.

- Recettori BZ2: contengono l'isoforma  $\alpha 2$  responsabile degli effetti ansiolitici e miorilassanti delle benzodiazepine, sono concentrati per la maggiore nel sistema limbico, nelle corna dorsali e nel midollo spinale. (10)

La differenza tra gli effetti delle BDZ si spiega proprio attraverso questa distinzione, cioè il fatto che non tutte interagiscono allo stesso modo con lo stesso recettore o con medesima affinità, come riportato nella seguente tabella. (Tabella 3)

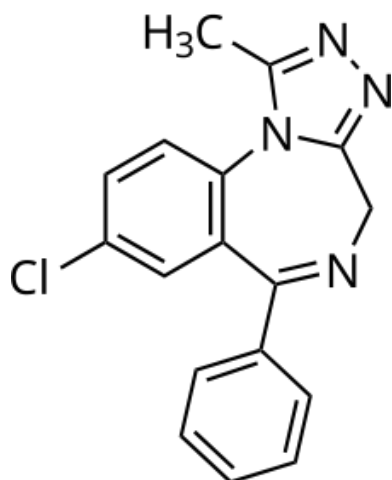
|                                     | MIDAZOLAM             | TRIAZOLAM                | ALPRAZOLAM            | LORAZEPAM             |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Affinità recettoriale GABA-A</b> | $\alpha 1 - \alpha 2$ | $\alpha 1 - \alpha 2$    | $\alpha 1 - \alpha 2$ | $\alpha 1 - \alpha 2$ |
| <b>Effetto globale</b>              | Ansiolitico           | Ansiolitico (basse dosi) | Ansiolitico           | Ansiolitico ++        |
|                                     | Anticonvulsivante     |                          | Anticonvulsivante     | Anticonvulsivante     |
|                                     | Ipnotico              | Ipnotico (alte dosi)     |                       |                       |
|                                     | Miorilassante         |                          | Miorilassante         |                       |
|                                     | Sedativo              |                          |                       |                       |

|                                     | CLONAZEPAM        | DIAZEPAM              | FLURAZEPAM |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------|------------|
| <b>Affinità recettoriale GABA-A</b> | $\alpha 1$        | $\alpha 1 - \alpha 2$ | $\alpha 1$ |
| <b>Effetto globale</b>              | Anticonvulsivante | Ansiolitico           |            |
|                                     |                   | Anticonvulsivante     |            |
|                                     |                   | Ipnotico              | Ipnotico   |
|                                     |                   | Miorilassante         |            |
|                                     | Sedativo          | Sedativo              | Sedativo   |

Tabella 3 → affinità recettoriale di alcune BDZ ed effetto globale

## 2.7 Caratteristiche delle principali benzodiazepine

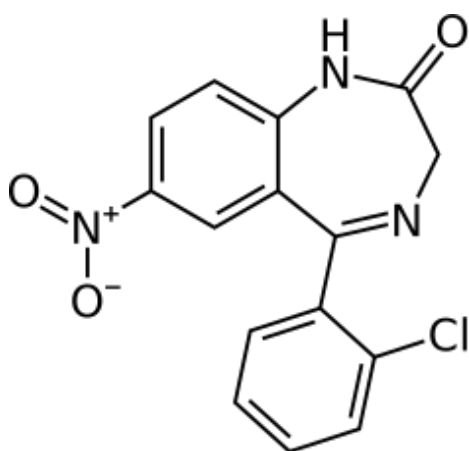
### 2.7.1 Alprazolam



Appartiene alla classe delle triazolobenzodiazepine, a breve durata d'azione ma ad elevata potenza, normalmente viene prescritta per disturbi d'ansia e attacchi di panico; un enorme problema che lo caratterizza è il *rebound d'ansia* che insorge dopo l'interruzione brusca dal trattamento e cioè è una diretta conseguenza alla breve emivita di eliminazione della molecola.

(10)

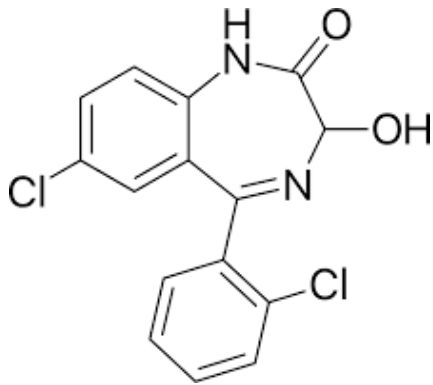
### 2.7.2 Clonazepam



È la seconda benzodiazepina ad essere stata scoperta, dopo il Clordiazepossido, e appartiene al gruppo delle nitrobenzodiazepine; si comporta sia da agonista con una debole affinità per il GABA<sub>A</sub> sia come agonista dei recettori della serotonina. Risulta molto utile anche nel trattamento della mania acuta (come il litio) oltre a presentare effetti anticonvulsivanti e ansiolitici. È utile notare che anch'esso risulta efficace per il trattamento dei disturbi da

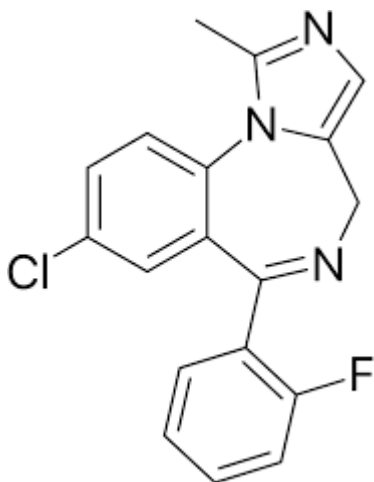
attacchi di panico, inoltre la sua interruzione non provoca il rebound d'ansia in quanto ha emivita di eliminazione lunga; siccome presenta bassa liposolubilità causa in minima quantità l'amnesia retrograda rispetto all'Alprazolam che possiede una liposolubilità più elevata. (10)

### 2.7.3 Lorazepam



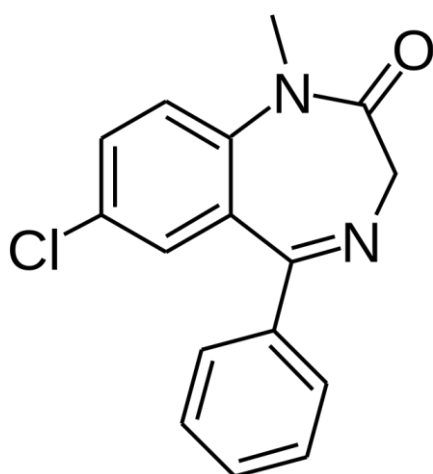
Appartiene al gruppo delle 3-idrossibenzodiazepine e presenta un'elevata potenza, si lega in maniera meno efficace al recettore GABA<sub>A</sub> rispetto all'Alprazolam, ma meglio rispetto al Clonazepam. Viene comunemente utilizzato come anticonvulsivante e co-somministrato con antipsicotici per trattare gli stati di mania e agitazione acuta. Durante la fase di metabolismo non subisce l'azione del citocromo P450, ma diretta glucuronazione, di conseguenza può essere somministrato anche a pazienti affetti da disfunzioni epatiche o renali. (10)

### 2.7.4 Midazolam



Rientra nella classe delle imidazobenzodiazepine ed è a breve durata d'azione, interferisce con il reuptake del GABA, quindi, ha un effetto ipnotico maggiore rispetto al Diazepam, motivo per il quale viene utilizzato per la maggior in sede pre-operatoria come sedativo ipnotico e ansiolitico. Le forme farmaceutiche disponibili in commercio sono impiegate per la via intravenosa, per l'intramuscolare, per la via orale, per la sublinguale e per l'intranasale, poiché essendo solubile in acqua non è necessaria l'aggiunta del glicole così da ridurre il dolore durante le iniezioni e da creare minore irritazione delle vene e minore possibilità di tromboflebiti (aspetto che lo differenzi in maniera sostanziale dal Diazepam). (10)

### 2.7.5 Diazepam



Fa parte della categoria delle 2-chetobenzodiazepine, presenta una lunga durata d'azione e una potenza media. Viene comunemente utilizzato come anticonvulsivante, sedativo, ansiolitico e miorilassante ed è disponibile in forma endovenosa, orale, gel rettale, ed intramuscolare. L'effetto miorilassante è dato in primo luogo dal legame con la subunità  $\alpha 2$  e, in minor quantità, dall'interazione con la subunità  $\alpha 3$ . Il Diazepam produce metaboliti attivi, durante la fase del metabolismo, quali l'Oxazepam, il Temazepam e il Desmetildiazepam che rendono l'emivita della molecola più lunga. (10)

### 2.8 Effetti collaterali

L'effetto avverso più comune delle benzodiazepine usate a dosaggi terapeutici è la sonnolenza che riguarda circa il 10% dei pazienti; aumentando la dose si possono avere letargia, astenia grave e affaticamento fino ad arrivare a discorsi confusi, visione offuscata e sbalzi d'umore

correlati ad euforia o comportamenti ostili cioè segni che possono assomigliare a quelli derivanti da intossicazione acuta da alcool il quale potrebbe rappresentare un vero pericolo associato alle BDZ poiché ne vengono aumentati gli effetti dannosi. Le benzodiazepine vengono rimosse dall'organismo in modo lento, infatti dosi ripetute della molecola possono produrre fenomeni di accumulo nel tessuto adiposo e, dunque, segni di sovradosaggio come confusione, perdita di lucidità e disorientamento fino a giungere ai sintomi dell'astinenza nel caso in cui il dosaggio elevato del farmaco venga assunto per un lasso di tempo molto lungo.

## 2.9 Tolleranza

Il fenomeno di tolleranza è definito come l'aumento del dosaggio con lo scopo di ottenere lo stesso effetto, ma in un periodo di tempo minore. Si distingue principalmente in due tipologie:

- Tolleranza farmacocinetica contraddistinta da alterazioni dell'assorbimento, del metabolismo o della biodisponibilità
- Tolleranza farmacodinamica definita da ridotta sensibilità del legame tra il recettore e l'effettore

Una categoria di pazienti che può sviluppare più facilmente tolleranza farmacocinetica verso le benzodiazepine è l'individuo alcolista o tossicodipendente che spesso le utilizza come una droga sostitutiva, una dipendenza alternativa perché l'etanolo svolge il ruolo di induttore del CYP3A4 che risulta essere uno dei principali enzimi deputati al metabolismo delle BDZ.

In seguito ad assunzione cronica la tolleranza viene sviluppata nella maggior parte dei casi verso gli effetti ansiolitici e viene, ovviamente, favorita dall'uso prolungato della terapia. (12)

## 2.10 Astinenza

Siccome l'assunzione cronica produce tolleranza nell'organismo, la sospensione drastica dell'uso di benzodiazepine può scatenare una reazione avversa molto importante, ovvero l'astinenza la quale è correlata a disturbi come insonnia, ansia, problemi gastrointestinali, allucinazioni e, addirittura convulsioni. Questo disagio dipende principalmente dalla tipologia di molecola di cui si fa uso: le benzodiazepine a breve durata d'azione come il Triazolam possono presentare i sintomi di astinenza dopo poche ore dall'ultima somministrazione

(generalmente qualche ora) perché vengono assorbite ed eliminate, non producendo metaboliti attivi, velocemente; invece, quelle a lunga durata d'azione come il Diazepam possono generare i sintomi anche dopo circa una settimana dall'ultima somministrazione per la presenza di metaboliti attivi che ne prolungano l'effetto. (12)

## CAPITOLO 3

Negli ultimi 25 anni vi è stato un incremento nella prescrizione delle benzodiazepine, risultano infatti essere una delle categorie di farmaci maggiormente prescritta a livello nazionale e, più in generale, nei paesi occidentali a tal punto da ritenere che ci sia un *iperuso* di tali principi attivi.

### 3.1 *Uso* di benzodiazepine

Con il termine *uso* si intende l'utilizzo del farmaco a seguito di una somministrazione corretta derivante da una giusta posologia e prescrizione qualora sia determinata l'indicazione terapeutica. È molto importante che durante la prescrizione venga scelta la BDZ più adatta al paziente che ne dovrà far uso, in quanto bisogna considerare tutte le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di ognuna per valutare le eventuali interazioni che si potrebbero verificare con altre patologie da cui il soggetto potrebbe essere affetto (ad esempio disturbi epatici o renali nel caso di un anziano). (12)

### 3.2 *Misuse* o uso improprio di benzodiazepine

Il *misuse* indica l'utilizzo errato e inadeguato delle benzodiazepine in relazione al dosaggio, alla durata del trattamento e alle indicazioni date durante la prescrizione di esse; infatti, l'uso improprio caratterizza le persone che tendono all'abuso di tali farmaci poiché, ad esempio, ne assumono una dose elevata rispetto a quella raccomandata oppure risultano essere in terapia per periodi prolungati anche da più di un anno. (12)

### 3.3 *Iperuso* di benzodiazepine

Con il termine *iperuso* si fa riferimento all'utilizzo smodato in termini di dosaggio e durata del trattamento del farmaco, questo avviene soprattutto, negli ultimi anni, per tutti i lati positivi che le caratterizzano: buona tollerabilità, scarsi effetti collaterali anche negli anziani,

rapporto rischio/beneficio molto basso. Questi benefici hanno permesso la diffusione delle benzodiazepine in larga misura, senza però una attenta valutazione del fenomeno in oggetto. (12)

### 3.4 Abuso di benzodiazepine

L'abuso rappresenta quella fase in cui viene fatto rifornimento di benzodiazepine anche tramite fonti illegali con diverse prescrizioni mediche redatte da medici diversi da quello originario che ha fornito l'indicazione terapeutica (definito più correttamente come *doctor shopping*), andando a sviluppare comportamenti scorretti. Questa fase tende a svilupparsi soprattutto in soggetti che già presentano un'altra dipendenza, come eroina o alcol, e ricorrono alle benzodiazepine per contrastare i sintomi d'astinenza o per aumentare gli effetti delle sostanze d'abuso. È stato dimostrato, infatti, che le benzodiazepine rappresentano un problema significativo per i pazienti che le ricevono come trattamento per la dipendenza da oppioidi poiché per alleviarne i sintomi utilizzano in maniera smisurata tali farmaci. I pazienti tendono ad automedicarsi nel trattamento di stati emotivi, come ansia e insonnia, o per combattere l'astinenza. La correlazione tra BDZ e oppioidi risulta molto complessa in quanto, secondo i dati disponibili del 2014 provenienti da 18 paesi dell'UE, i farmaci utilizzati come sostitutivi degli oppioidi diventano sostanze segnalate come droghe secondarie rispetto alla dipendenza principale nell'11% dei casi (sul 19% totale dei pazienti sottoposti al trattamento) divenendo, perciò, un ulteriore problema critico da risolvere. (Figura 3) (11/13)

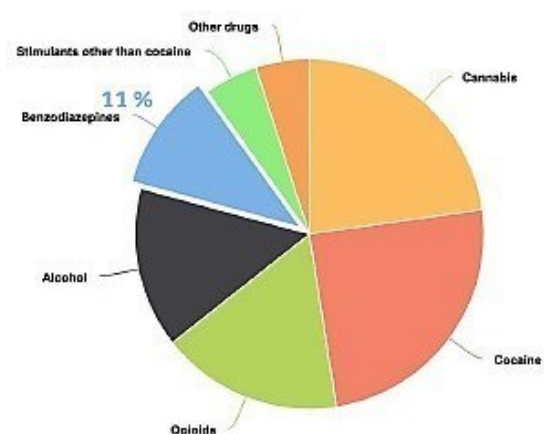


Figura 3 → sostanze segnalate come droghe secondarie da pazienti in trattamento farmacologico per dipendenza da oppioidi

### 3.5 Dipendenza da benzodiazepine

Secondo i principi del DSM-V, la dipendenza da benzodiazepine è un insieme di cambiamenti che avvengono sia nel corpo sia nella mente del paziente; infatti, si possono classificare in due categorie:

- **Aspetti Biologici:** tolleranza cioè “l’abitudine” del corpo all’effetto calmante, di conseguenza il paziente sente la necessità di aumentare la dose per avere lo stesso effetto.
- **Astinenza e rebound:** per l’effetto rimbalzo se si smette di assumere il farmaco l’ansia si ripresenta più forte di prima e compaiono sintomi fisici caratteristici.
- **Aspetti psico-sociali:** il paziente prova un desiderio irrefrenabile di prendere il farmaco, inizia a trascurare il lavoro, la famiglia e tutta la sfera sociale perché l’assunzione del farmaco diventa il desiderio principale, nonostante esso gli stia provocando problemi di natura sia fisica (stanchezza eccessiva) sia psicologica (problemi di memoria).

I due ricercatori Laux e Puryear hanno individuato tre profili diversi di soggetti dipendenti da BDZ:

- **Dipendenza da alti dosaggi:** i pazienti che assumono dosi massicce (fino a 5 volte superiori a quelle prescritte dal medico) per cercare di arrivare ad uno stato euforico o una sedazione totale.
- **Dipendenza da bassi dosaggi:** è la dipendenza che viene definita terapeutica ed è quella che risulta più insidiosa da scovare poiché il paziente assume dosi normali, terapeutiche, consigliate dal medico, ma non riesce più a farne a meno.
- **Dipendenza secondaria:** è la dipendenza correlata all’uso di un’altra sostanza come l’alcol; infatti, in questo caso, la persona usa le benzodiazepine per potenziare l’effetto della sostanza primaria di abuso o per calmarne i sintomi dell’astinenza. (14)

#### 3.5.1 Dipendenza fisiologica

La dipendenza da benzodiazepine è spesso accompagnata da una sindrome d’astinenza caratterizzata da fenomeni di irritabilità, disturbi del sonno, attacchi di panico, tremori agli arti superiori, eccessiva sudorazione, dolori e rigidità muscolare. L’effetto più comune che si

crea dopo la sospensione del trattamento con benzodiazepine è "l'effetto rimbalzo" di ansia e insonnia, che si manifesta in tempi molto brevi; la dipendenza fisiologica, invece, si manifesta dopo un trattamento prolungato a dosi terapeutiche. (15)

## **CAPITOLO 4**

Nel seguente capitolo si analizzano varie alternative di tipo vegetale all'uso delle benzodiazepine in quanto l'uso di queste ultime sta dilagando in maniera smisurata, molto spesso senza che sia data la giusta considerazione alle conseguenze del caso. A tal riguardo, la nutraceutica viene spesso considerata solo un rimedio palliativo, ma in realtà si basa su fatti ed evidenze scientifiche; molte sostanze naturali dimostrano un'elevata affinità per i recettori del sistema GABAergico (i medesimi delle BDZ) ma con una tolleranza più elevata per l'organismo che le assume.

### **4.1 Passiflora Incarnata L.**

Un ruolo importante per quanto riguarda il mondo dei fitoterapici è occupato dalla Passiflora in quanto essa presenta una spiccata specificità per il sistema GABAergico (come le benzodiazepine) ma, a differenza di altri sedativi naturali, non compromette il ciclo del sonno e non crea sedazione giornaliera. Studi biochimici per quanto concerne il meccanismo d'azione, ipotizzano che la parte attiva della Passiflora sia la frazione benzoflavonoide che agisce sia sui recettori GABAB pre-sinaptici sia sui GABAA post-sinaptici andando ad influenzare la trasmissione inibitoria con percorsi alternativi, ma che coadiuvano insieme all'attenuazione dell'eccitazione somatica e alla riduzione dei sintomi collegati all'astinenza da BDZ. La validità della Passiflora è supportata da studi scientifici basati su trial clinici che ne hanno provato l'efficacia in confronto a farmaci di sintesi come Midazolam e Oxazepam (citati nei capitoli precedenti con una breve e una brevissima durata d'azione); la sostanziale differenza messa in luce dagli studi è la mancanza degli effetti indesiderati come depressione delle funzioni psicomotorie e della memoria a breve termine, caratteristiche delle BDZ. (16)

#### 4.1.1 Riduzione dell'uso delle BDZ

Siccome la prescrizione e l'assunzione elevate di benzodiazepine rappresenta un problema sanitario e sociale oggigiorno molto grave si è cercata una soluzione valutando se la Passiflora potesse essere una strada percorribile per ridurre l'elevato consumo; si è dimostrato infatti che essa sia efficace come trattamento aggiuntivo per diminuire il consumo di BDZ in pazienti con ansia e depressione (Carminati, 2024). Lo studio dimostra come la Passiflora Incarnata, aggiunta al trattamento, mantenga gli effetti nel tempo e come la sua interruzione non crei fenomeni di rimbalzo, astinenza o dipendenza, considerando anche superflui gli effetti indesiderati rendendola sicura per la popolazione. (17)

#### 4.1.2 Passiflora e Midazolam

Come evidenziato dallo studio condotto da LP Dantas (2017) nel confronto tra due categorie di pazienti sottoposti ad estrazione di un dente si evince che la sedazione dell'ansia, correlata all'intervento chirurgico, avviene in maniera del tutto uguale sia per quanto riguarda il gruppo trattato con la Passiflora (260 mg 30 minuti prima dell'operazione) sia per quello trattato con il Midazolam (15 mg 30 minuti prima dell'operazione). La sostanziale differenza riguarda gli effetti sulla memoria a breve termine poiché il 20% del gruppo trattato con la BDZ riferisce di non ricordare nulla, quindi riporta amnesia, mentre i pazienti trattati con Passiflora non riportano nessun effetto degno di nota. Questo a dimostrazione del fatto che la Passiflora induce un effetto ansiolitico pari alla BDZ, risultando sicura ed efficace anche nel trattamento di pazienti odontoiatrici. (18)

#### 4.1.3 Passiflora e Oxazepam

Un ulteriore confronto tra una benzodiazepina e la passiflora è stato eseguito su un gruppo di pazienti con diagnosi di GAD (disturbo d'ansia generalizzato); il gruppo è stato diviso a metà in modo randomico e una parte è stata trattata con 30 mg/die di Oxazepam più gocce di placebo per 4 settimane e l'altra parte con 45 gocce/die di Passiflora più compresse di placebo per 4 settimane (S. Akhondzadeh, 2001). Il risultato è stato pressochè uguale per entrambi i gruppi, se non che l'Oxazepam ha dimostrato rapida insorgenza d'azione ma una compromissione delle attività lavorative del campione preso in esame con la BDZ, cosa non accaduta per il campione trattato con la Passiflora; anche in questo caso, dunque, la Passiflora

dimostra una comprovata efficacia comparabile al farmaco di primo utilizzo senza particolari effetti avversi. (19)

## 4.2 Estratto di Lavanda

La Lavanda ha una lunga storia d'impiego tradizionale in quanto il suo olio essenziale si è scoperto avere numerosi effetti biologici, tra cui un ottimo profilo farmacologico per quanto riguarda il trattamento dell'ansia; infatti, si è arrivati allo sviluppo del Silexan ovvero un olio essenziale standardizzato di fiori di *L. angustifolia* tramite una distillazione a vapore. All'interno di questa formulazione si è visto essere presenti il linalolo e l'acetato di linalile per quanto riguarda i componenti principali, invece per quelli presenti in minor quantità si trovano l'alcol monoterpenco lavandulolo, l'acetato di lavandulile, i monoterpenei biciclici borneolo ed eucaliptolo e la canfora; i due componenti principali presenti in maggior quantità sono molto importanti poiché si è visto che agiscono sul sistema nervoso centrale tramite i canali del calcio voltaggio-dipendenti, non solo quelli tipo P/Q come fa ad esempio la pregabalina, ma riducono l'afflusso di calcio in modo non selettivo, quindi agendo su tutti i tipi di canali N, P/Q e T (nello specifico sull'ippocampo si vede come agisce principalmente sui canali N e P/Q). Nel complesso si evince anche come la Lavanda abbia un effetto ansiolitico molto potente modulando i canali VOOC, a differenza di come fanno le benzodiazepine sul GABA. (20/21)

### 4.2.1 Silexan e Lorazepam

La differenza che sta alla base dello stesso effetto, ma con diversi effetti avversi è il fatto che il Silexan agisce sui canali del calcio voltaggio-dipendenti, mentre il Lorazepam in quanto benzodiazepina agisce sui recettori del sistema GABAergico generando effetti sedativi e un potenziale d'abuso ormai notevole. Il Silexan risulta, secondo degli studi condotti da H. Woelk, in grado di diminuire del 45%, in base alla scala Hamilton, il livello di ansia generalizzata esattamente come il Lorazepam (diminuisce il livello del 46% post trattamento), ma senza presentare gli effetti avversi sopra citati tipici delle BDZ; risulta perciò essere un'alternativa ben tollerata dall'organismo ed efficace per il trattamento dell'ansia generalizzata. (22)

#### 4.2.2 Silexan utilizzato a lungo termine

Il parallelismo fatto con le benzodiazepine riguarda anche gli effetti del trattamento a lungo termine, in quanto esse presentano fenomeni di tolleranza e astinenza, mentre si è visto come dopo 12 settimane di trattamento con l'olio essenziale di lavanda sia diminuito il livello di ansia senza arrecare eventi avversi ai pazienti presi in indagine; di conseguenza il Silexan risulta efficace e sicuro anche nella gestione a lungo termine di vari disturbi d'ansia. (23)

#### 4.3 L-teanina e Alprazolam

Mentre la Passiflora e la Lavanda agiscono sulla componente cronica o somatica dell'ansia, la L-teanina (un amminoacido estratto dal tè) si distingue per la capacità intrinseca che ha di indurre uno stato di rilassamento vigile in tempi rapidi; questa caratteristica la rende un'alternativa utile rispetto all'Alprazolam, una delle benzodiazepine più utilizzate per il trattamento degli attacchi di ansia acuta. La BDZ in questione agisce sui recettori del GABA inducendo una depressione del sistema nervoso centrale, la L-teanina, invece, opera attraverso un antagonismo selettivo dei recettori del glutammato (NMDA e AMPA) in modo da contrastare l'eccitazione neuronale tipica dei soggetti in stato d'ansia. Il diverso profilo clinico trova spiegazione scientifica sulla base di un elettroencefalogramma poiché l'Alprazolam induce un aumento delle onde a bassa frequenza (beta, delta e theta) le quali sono legate allo "stordimento farmacologico" e alla sedazione, mentre la L-teanina registra, sempre tramite EEG, un incremento dell'attività delle onde alfa, le quali sono correlate ad uno stato di rilassamento vigile e ad una riduzione della suscettibilità alle distrazioni. Questo per confermare il fatto che la L-teanina produce rilassamento in stati d'ansia come l'Alprazolam, ma non deprime il sistema nervoso centrale. (24/25/26)

#### 4.4 Il Magnesio come "freno" dell'ipereccitabilità

A livello molecolare il magnesio funge da modulatore allosterico negativo del recettore NMDA, la sua presenza è infatti molto importante in quanto svolge un ruolo significativo e preciso per consentire il blocco voltaggio-dipendente impedendo l'ipereccitabilità neuronale tipica degli stati d'ansia acuta e dei fenomeni di rebound da sospensione di benzodiazepine. È stato, dunque, dimostrato come l'integrazione di  $Mg^{2+}$  possa giovare agli individui affetti

da ansia di vario genere (nello studio è stato preso in analisi un campione con ansia preesistente di varia natura). (27/28)

#### 4.5 Altri approcci nutraceutici e fitoterapici

Nel paragrafo seguente viene dato uno sguardo d'insieme ad altri nutraceutici o composti fitoterapici di maggior interesse per abbassare i livelli di stress e, di conseguenza, ridurre gli stati d'ansia da esso derivati.

##### 4.5.1 Ashwaganda

Secondo uno studio del 2012 effettuato da uno psicologo indiano, K. Chandrasekhar, l'estratto ad alta concentrazione dalla radice di Ashwaganda è efficace nel ridurre lo stress e l'ansia ad esso correlata garantendo uno stato di benessere generale; dai risultati dello studio in questione, infatti, il gruppo trattato con una pillola contenente l'estratto dimostra una riduzione significativa dei livelli di cortisolo, l'ormone dello stress, rispetto al gruppo trattato solo con placebo. (29)

##### 4.5.2 Zafferano

Numerosi studi indicano lo zafferano (*Crocus Sativus L.*) come una spezia utile al trattamento della depressione maggiore correlata ai disturbi d'ansia. Secondo una meta-analisi condotta nel 2013 da Heather si è verificata una riduzione significativa dei livelli di ansia e depressione nel gruppo preso in analisi con l'integrazione di zafferano, a differenza del gruppo trattato con placebo. Come descritto anche dall'ACEF, un'azienda chimico-farmaceutica, nel foglietto illustrativo del Purplemind (polvere di zafferano 0,3% Safranale – 0,8% Crocine) lo zafferano e i suoi metaboliti si sono dimostrati ottimi “alleati” per disturbi psicologici come ansia e depressione, poiché si sono evidenziati tramite studi bioattivi sia il meccanismo d'azione del safranale, che inibisce la ricaptazione della serotonina, sia quello della crocina che inibisce la ricaptazione della dopamina e della noradrenalina; studi in vivo hanno dimostrato che queste sostanze sono inibitrici delle MAO (monoamminossidasi), ovvero gli enzimi deputati alla degradazione di noradrenalina, serotonina, adrenalina e dopamina con una conseguente riduzione dei sintomi ansiosi e depressivi. (30/31)

### 4.5.3 Melissa

La Melissa officinalis è utilizzata ancora oggi come blando sedativo e calmante, da essa si può isolare l'acido rosmarinico, la componente attiva della Melissa, che inibisce in modo dose-dipendente l'enzima GABA-T, ovvero l'enzima che degrada i livelli del GABA, in modo da aumentarne il livello all'interno del cervello così da indurre l'effetto ansiolitico e sedativo; quindi, aiuta l'organismo a mantenere l'equilibrio naturale. (32/33)

## CAPITOLO 5

Nel seguente capitolo si analizza la figura del farmacista di comunità come il professionista più adatto ad intercettare l'uso inappropriato delle benzodiazepine poiché il panorama sanitario attuale è caratterizzato da un elevato consumo di psicofarmaci, spesso in modo sconsiderato e oltre il periodo raccomandato dalle linee guida; egli, infatti, può aiutare il paziente per quanto concerne un utilizzo consapevole e moderato delle benzodiazepine, spesso consigliando come supporto integratori e botanicals precedentemente descritti.

### 5.1 Studio randomizzato EMPOWER

Per avvalorare la tesi descritta nell'introduzione al capitolo esiste uno studio clinico definito EMPOWER (acronimo di "Eliminating Medications Through Patient Ownership of Personal Health Across Regions") che descrive come il potere dell'informazione, espletato dal farmacista, sia necessario alla gestione della salute del paziente. I risultati infatti confermano che, dopo la randomizzazione, il 62% dei destinatari dello studio hanno intrapreso una conversazione con il medico o con il farmacista riguardo l'idea di sospendere il trattamento con le benzodiazepine e, addirittura, dopo 6 mesi, il 27% dei facenti parte del gruppo di intervento hanno effettivamente interrotto il trattamento. (34)

## 5.2. Ruolo del farmacista nella sospensione delle prescrizioni di benzodiazepine

Il farmacista ha un ruolo attivo, ormai, per quanto riguarda la riduzione dell'uso delle benzodiazepine fino ad arrivare all'interruzione del trattamento, nonostante però ci siano evidenti ostacoli alla deprescrizione correlati sia al paziente che al medico. Per quanto riguarda quelli del paziente vengono descritti la dipendenza e la preoccupazione per un'eventuale rischio di peggioramento dei sintomi d'ansia; per quelli, invece, legati al professionista esordisce la mancanza di linee guida chiare per la deprescrizione che, dunque, non permettono la prosecuzione di questa strada che permetterebbe di evitare l'abuso di questi psicofarmaci. (35)

## 5.3 Fattori di successo che influiscono sull'interruzione del trattamento

Secondo un recente programma lanciato in Belgio nel 2023, esistono fattori di successo che incrementano la riuscita della diminuzione iniziale della dose per giungere alla sospensione totale del trattamento: il rapporto di fiducia tra il CP (farmacista di comunità), il paziente e il medico di base e la fiducia del paziente nei confronti delle competenze del CP per quanto concerne il programma. È importante, quindi, che il "rapporto" di fiducia tra il paziente e la figura professionale sia ben consolidato cosicché egli si senta rassicurato grazie alle informazioni fornite dal farmacista riguardo la diminuzione iniziale della terapie fino all'interruzione finale dell'uso delle benzodiazepine. (36)

## CONCLUSIONE

Per concludere, quindi, il presente lavoro di Tesi ha analizzato dal punto di vista chimico e biochimico le benzodiazepine impiegate per il trattamento farmacologico dell'ansia evidenziando aspetti positivi e aspetti negativi che possono andare ad influenzare l'andamento della vita del paziente condizionandola in modo critico poiché si possono instaurare meccanismi difficili da combattere, come l'astinenza e la dipendenza. L'analisi condotta ha comunque confermato che nonostante le benzodiazepine rimangano il principale approccio farmacologico durante la fase acuta dei disturbi, l'utilizzo prolungato di esse induce il paziente ad effetti collaterali da non sottovalutarsi; infatti, occorre in aiuto l'integrazione e la fitoterapia che, sebbene si pensi siano una seconda scelta, risultano efficaci come approccio per modulare i sistemi dei neurotrasmettitori e sono caratterizzati da un profilo sicuro anche sul lungo periodo. Il percorso proposto da questa Tesi, dunque, mira non alla sostituzione del farmaco con l'integratore, ma alla personalizzazione del piano terapeutico, infatti l'utilizzo di alcuni integratori o dei botanicals precedentemente citati rappresenta un'opportunità da poter utilizzare per mitigare gli effetti delle benzodiazepine, quelli che vengono definiti sintomi da rebound; per questo il ruolo del farmacista, come analizzato verso la fine dell'elaborato, è di necessaria importanza poiché l'educazione al cliente che il professionista esercita è lo strumento più importante ad ora per poter ridurre l'uso improprio che viene fatto per quanto riguarda le benzodiazepine. In sintesi, la figura del farmacista risulta necessaria per il monitoraggio costante e per la conoscenza delle interazioni tra farmaci e integratori o botanicals in modo da garantirne la corretta assunzione in totale sicurezza. Quindi si cerca di mirare ad una farmacia in cui i dati scientifici guidino la scelta del protocollo personalizzato per il paziente, garantendogli sicurezza, valorizzando l'integrazione come parte integrante della scelta farmacologica allo stesso livello della specialità medicinale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stein, M. B., & Sareen, J. (2014). Disturbi d'ansia. In R. E. Hales, S. C. Yudofsky, & L. W. Roberts (A cura di), *Manuale di Psichiatria* (6<sup>a</sup> ed., Cap. 12, pp. 335-373). Edra.
2. Nano, D. (A cura di). (s.d.). *I disturbi d'ansia: 32 domande per capirli, prevenirli, curarli*. ASL 13 Novara - Dipartimento di Salute Mentale.
3. Vance, M. C., & Howell, J. D. (2020). Shell shock and PTSD: A tale of two diagnoses. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), pp. 1827–1830.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.012>
4. Istat. (2018). *La salute mentale nelle varie fasi della vita. Anni 2015-2017*. [Rapporto statistico]. <https://www.istat.it>
5. Vogelzangs, N., Seldenrijk, A., Beekman, A. T., van Hout, H. P., de Jonge, P., & Penninx, B. W. (2010). Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 125(1–3), pp. 241–248.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.112>
6. Smith, K. J., Billard, M., Kostiniuk, C., & Macpherson, L. (2013). Anxiety in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 56(8), pp. 1768–1779. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2947-x>
7. Bossini, L., Borghini, E., & Fagiolini, A. (2013). Utilizzi clinici delle benzodiazepine. Focus on: benzodiazepine e disturbi d'ansia. *Journal of Psychopathology / Giornale di Psicopatologia*, 19(3), pp. 272-286.
8. Sequenza, M. J., Soru, D., Carrus, A., Sedda, M. M., Andrulli, S., Barbera, V., Ferrara, D., & Logias, F. (2013). Benzodiazepine: indicazioni terapeutiche e utilizzo nel paziente nefropatico. *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche*, 25(4), 304–309.  
<https://doi.org/10.5301/GTND.2013.11682>
9. Cascio, B., & Zaniolo, O. (s.d.). Le benzodiazepine nel trattamento dell'ansia: profilo clinico e farmaco-economico. *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, 4(2), pp. 107-115.

10. Unità Operativa Medicina delle Dipendenze - Policlinico G.B. Rossi Verona (a cura di). (2013). *Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento*. Edizioni CLAD-ONLUS.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015). *The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe* (Perspectives on drugs). Publications Office of the European Union.
12. Janiri, L., & Gobbi, G. (s.d.). *Abuso e dipendenza da benzodiazepine*. Istituto di Psichiatria e Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore.
13. Griffin, C. E., 3rd, Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner Journal*, 13(2), pp. 214–223.
14. Brett, J., & Murnion, B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Australian Prescriber*, 38(5), pp. 152–155. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.055>.
15. Pétursson, H. (1994). The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*, 89(11), pp. 1455–1459. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03743.x>
16. Carminati, M., Tondello, M., Zappia, M., & Zanardi, R. (2026). Synergistic Effect of *Passiflora incarnata* L., Herba and Cognitive Behavioural Therapy in the Management of Benzodiazepine Misuse. *Pharmaceuticals*, 19(1), 141. <https://doi.org/10.3390/ph19010141>.
17. Carminati, M., Tondello, M., & Zanardi, R. (2024). *Passiflora incarnata* L., herba, in benzodiazepine tapering: long-term safety and efficacy in a real-world setting. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1471083. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1471083>.
18. Dantas, L. P., de Oliveira-Ribeiro, A., de Almeida-Souza, L. M., & Groppo, F. C. (2017). Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(1), e95–e101. <https://doi.org/10.4317/medoral.21140>.

19. Akhondzadeh, S., Naghavi, H. R., Vazirian, M., Shayeganpour, A., Rashidi, H., & Khani, M. (2001). Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26 (5), pp. 363–367. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x>.
20. Yap, W. S., Dolzhenko, A. V., Jalal, Z., Hadi, M. A., & Khan, T. M. (2019). Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Scientific Reports*, 9(1), 18042. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54529-9>.
21. Schuwald, A. M., Nöldner, M., Wilmes, T., Klugbauer, N., Leuner, K., & Müller, W. E. (2013). Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS ONE*, 8(4), e59998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059998>.
22. Woelk, H., & Schläfke, S. (2010). A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 17(2), pp. 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.006>.
23. Marchevsky, S. (2024). Risultati reali dell'uso a lungo termine di silexan in pazienti con disturbi d'ansia: un'esperienza monocentrica. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 28 (2), pp. 138–141. <https://doi.org/10.1080/13651501.2024.2391301>.
24. Nobre, A. C., Rao, A., & Owen, G. N. (2008). L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17(S1), pp. 167–168.
25. Lu, K., Gray, M. A., Oliver, C., Liley, D. T., Harrison, B. J., Bartholomeusz, C. F., Phan, K. L., & Nathan, P. J. (2004). The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(7), pp. 457–465. <https://doi.org/10.1002/hup.611>.

26. Deshpande, S. S., Kurdi, M., Bajju, A., Athira, A. S., Sarasamma, A. G., & Gangadharan, A. K. (2025). Comparison of the effects of two amino acids, Gamma-aminobutyric acid (GABA) and L-theanine, on sedation, anxiety, and cognition in preoperative surgical patients - A randomized controlled study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, *41*(1), pp. 112–118. [https://doi.org/10.4103/joacp.joacp\\_417\\_23](https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_417_23).
27. Boyle, N. B., Lawton, C., & Dye, L. (2017). The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients*, *9*(5), 429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>.
28. Na, H. S., Ryu, J. H., & Do, S. H. (2011). The role of magnesium in pain. In R. Vink & M. Nechifor (A cura di), *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507245/>.
29. Chandrasekhar, K., Kapoor, J., & Anishetty, S. (2012). A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *34*(3), pp. 255–262. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.106022>.
30. Hausenblas, H. A., Saha, D., Dubyak, P. J., & Anton, S. D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine*, *11*(6), pp. 377–383. <https://doi.org/10.3736/jintegrmed2013056>.
31. ACEF Spa. (s.d.). *Purplemind®: Polvere di zafferano 0.3% safranale - 0.8% crocine* [Monografia tecnica]. ACEF Nutraceutica. <https://www.acef.it>.
32. Jakovljević, D., Warchoń, M., & Skrzypek, E. (2025). Rosmarinic acid as bioactive compound: Molecular and physiological aspects of biosynthesis with future perspectives. *Cells*, *14*(11), 850. <https://doi.org/10.3390/cells14110850>.
33. Kennedy, D. O., Little, W., & Scholey, A. B. (2004). Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosomatic Medicine*, *66*(4), pp. 607–613. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000132877.72833.71>.

34. Tannenbaum, C., Martin, P., Tamblyn, R., Benedetti, A., & Ahmed, S. (2014). Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Internal Medicine*, 174(6), pp. 890–898. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.949>.
35. Ashkanani, F. Z., Rathbone, A. P., & Lindsey, L. (2023). The role of pharmacists in deprescribing benzodiazepines: A scoping review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 12, 100328. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100328>.
36. Stul, F., Vanderbeken, L., Lejeune, L., Mehuys, E., Petrovic, M., Boussery, K., Christiaens, T., & Van Leeuwen, E. (2025). Community pharmacists' experiences with the new tapering program for benzodiazepines and Z-drugs in Belgium. *Acta Clinica Belgica*, 80(6), pp. 175–185. <https://doi.org/10.1080/17843286.2025.2572344>.