

LAVORO DI MATURITÀ – CHEMISTRY AND BUSINESS

PSICOFARMACI ANSIOLITICI: LE BENZODIAZEPINE
TRA MEDICINA, ECONOMIA E SOCIETÀ

Autore:

Federico Sassoli de' Bianchi

Docente responsabile:

P.A. Morini

Anno accademico:

2008 – 2009

Liceo Cantonale Lugano 1

Classe 4F

INDICE

| | | |
|--|------|----|
| 0. Riassunto | Pag. | 4 |
| 1. Introduzione e accenni storici: le prime BDZ e il loro successo | Pag. | 4 |
| 2. Come sono fatte: la struttura chimica delle BDZ | Pag. | 5 |
| 3. Funzionamento: come si comportano nel nostro organismo | Pag. | 6 |
| 4. Problemi ed effetti collaterali delle BDZ | Pag. | 7 |
| 5. Alcune differenze tra le BDZ più comuni | Pag. | 8 |
| 5.1. Il Diazepam | Pag. | 9 |
| 5.2. Il Clonazepam | Pag. | 10 |
| 5.3. Il Triazolam | Pag. | 10 |
| 5.4. L'Alprazolam | Pag. | 10 |
| 5.5. Il Flunitrazepam | Pag. | 11 |
| 6. Le varie forme d'ansia e i relativi sintomi | Pag. | 13 |
| 6.1. Il disturbo d'ansia generalizzato (DAG) | Pag. | 13 |
| 6.2. Il disturbo da attacchi di panico (DAP) | Pag. | 15 |
| 6.3. Le fobie | Pag. | 17 |
| 6.4. Il disturbo ossessivo – compulsivo (DOC) | Pag. | 18 |
| 6.5. Il disturbo post-traumatico da stress (DPTS) | Pag. | 19 |
| 7. Il mercato nei paesi industrializzati: quanto vengono usati i farmaci ansiolitici | Pag. | 20 |
| 8. Gli sviluppi e l'atteggiamento delle case farmaceutiche | Pag. | 21 |
| 9. L'alternativa ai farmaci | Pag. | 22 |
| 10. Epilogo conclusivo ed osservazioni personali | Pag. | 24 |
| Webliografia | Pag. | 25 |
| Bibliografia | Pag. | 26 |

0. RIASSUNTO

In questo lavoro viene principalmente concentrata l'attenzione su di una particolare famiglia di psicofarmaci ansiolitici: le Benzodiazepine. Sulle quali si è cercato di ottenere più informazioni possibili da diversi ambiti quali quello chimico, quello medico, quello psicologico, quello economico e quello sociale, in modo da cogliere e documentare in modo rigoroso ma senza entrare troppo nello specifico, gli aspetti interessanti nell'ampio contesto in cui sono presenti questi prodotti farmaceutici di largo consumo. Inizialmente verrà osservata la base chimica di queste sostanze per poi capire il meccanismo del funzionamento all'interno del nostro organismo, tenendo in considerazione le caratteristiche comuni e le differenze tra alcuni dei principi dei farmaci che compongono questa famiglia. In seguito osserveremo i potenziali effetti collaterali come pure le patologie principali per le quali si necessita l'uso di queste sostanze, scoprendo che il loro utilizzo è talmente vasto da poter essere considerato uno dei settori più importanti, anzi, probabilmente il settore principale dell'industria farmaceutica. Di particolare interesse è stata l'osservazione dei dati di mercato relativi al consumo di questi farmaci che ci hanno permesso di capire con dei parametri chiari l'importanza e l'estensione che i disturbi mentali hanno al giorno d'oggi e che fortunatamente non esiste solamente la soluzione farmacologica.

1. INTRODUZIONE E ACCENNI STORICI: LE PRIME BDZ E IL LORO SUCCESSO

Le **Benzodiazepine (BDZ)** sono una grande famiglia di sostanze che costituiscono il principio attivo di numerosi farmaci detti "psicoattivi", o "psicofarmaci", utilizzati per curare vari disturbi psichici, in particolare i sintomi dell'ansia.

Il **clordiazepossido** ($C_{16}H_{14}ClN_3O$; *7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine-4-oxide*), scoperto dal ricercatore Leo Sternbach, fu la prima BDZ ad essere sintetizzata in laboratorio. La sua diffusione alla fine degli anni '50 va attribuita all'intuizione di Lowell Randall, il direttore del reparto di farmacologia della Hoffman-La Roche. Randall dimostrò che dosi moderate di **clordiazepossido** possedevano proprietà sedative, ipnotiche e ansiolitiche particolarmente efficaci. Inoltre questa sostanza risultava avere una tossicità relativamente bassa, contrariamente ad un'altra classe di sostanze, i **barbiturici**, che all'epoca erano largamente utilizzati per terapie analoghe a quelle che oggi vengono trattate con le BDZ.

Un altro aspetto del successo delle BDZ è la loro versatilità, poiché possono essere utilizzate per innumerevoli terapie e trattamenti di natura sia medica che psichiatrica. Le caratteristiche del **clordiazepossido** permettono infatti di curare efficacemente svariati sintomi dell'ansia, problemi legati alla tensione muscolare e anche problemi legati al sonno, grazie appunto alle sue proprietà ansiolitiche, sedative e ipnotiche. La buona tollerabilità (rapporto rischi/benefici), un basso grado di tossicità e il fatto che in generale le BDZ non generano problemi nell'interazione con molti altri farmaci, completano il quadro positivo che caratterizza queste sostanze.

Il primo farmaco messo in commercio contenente il principio attivo scoperto da Sternbach fu il **Librium**, che ebbe subito un grande successo e fece entrare le BDZ tra i prodotti farmaceutici di largo consumo. Dopo la scoperta del **clordiazepossido**, che in qualità di principio attivo del **Librium** diventò uno dei farmaci più prescritti in assoluto, iniziò nei laboratori della Hoffmann-La Roche e delle altre grandi case farmaceutiche una ricerca frenetica di derivati di questa sostanza, con lo scopo di sintetizzare delle nuove BDZ sempre più potenti e specifiche.

Venne così sintetizzato nel 1963 il **diazepam** ($C_{16}H_{13}ClN_2O$; *7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one*), una potente BDZ scoperta sempre da Leo Sternbach insieme ad un altro ricercatore Earl Reeder, che costituisce il principio attivo di uno dei psicofarmaci più famosi al mondo: la pillola di **Valium**. Questo farmaco conobbe negli anni '70 una diffusione senza precedenti, a tal punto che venne soprannominato "il piccolo aiuto quotidiano" o "il piccolo aiutante delle mamme", poiché alleviava sia le ansie della maternità che le tensioni della vita di coppia.

È risaputo che il Valium veniva usato negli Stati Uniti da una donna su cinque, e si stima che all'apice del suo successo siano state vendute circa due miliardi e trecento milioni di pastiglie (dalla sua messa in commercio fino alla seconda metà degli anni '80). Tanto che, ad un certo punto, il 28% del fatturato della Roche proveniva unicamente dalla scoperta di Sternbach, la quale fruttò alla casa farmaceutica fino ad oggi circa dieci miliardi di dollari all'anno.

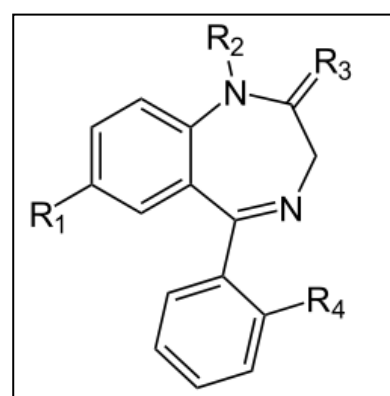
Solamente verso la seconda metà degli anni '70 numerosi studi hanno incominciato a valutare, tramite sistematiche analisi cliniche, le conseguenze dell'abuso, dell'uso scorretto e dei problemi connessi alla sospensione dei trattamenti a base di BDZ. Questi studi hanno permesso di capire molte cose sul meccanismo delle BDZ, e oggi sappiamo che l'impiego di queste sostanze, al di fuori di corretti parametri medici, è da considerarsi pericoloso e a lungo termine può generare dipendenze e gravi effetti collaterali.

2. COME SONO FATTE: LA STRUTTURA CHIMICA DELLE BDZ

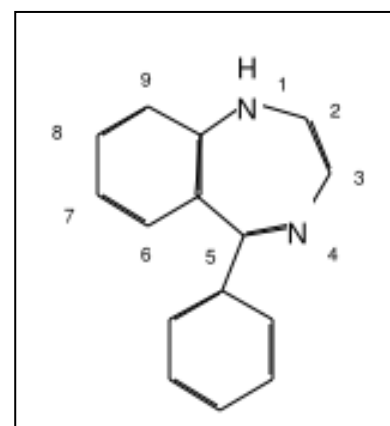
Le BDZ fanno parte della categoria chimica dei composti eterociclici, e come tali hanno in comune una struttura chimica di base, ovvero sono costituite da un anello aromatico (carbociclico) e da un anello diazepinico costituito da sette atomi, di cui solitamente cinque sono di carbonio e due di azoto. Si trova inoltre in quinta posizione (secondo la numerazione IUPAC) un radicale fenilico, e spesso può capitare che un atomo di idrogeno si leghi all'atomo di azoto nel secondo sito di legame (R_2).

Nonostante ciò, esistono molte varianti nella struttura chimica di ogni BDZ, e siccome ogni piccolo cambiamento a livello molecolare andrà ovviamente a determinare una nuova sostanza, con caratteristiche diverse, sarebbe un lavoro troppo lungo classificare ogni tipo di BDZ esistente secondo la sua molecola. In generale possiamo però suddividere le BDZ in tre sottoclassi principali:

- Le 1,4 BDZ: categoria originaria, dove i due atomi di azoto dell'anello diazepinico si trovano in posizione 1 e 4, come nel caso del *clordiazepossido (Librium)*, del *diazepam (Valium)* e in molte delle BDZ più importanti.
- Le 1,5 BDZ: categoria che si differenzia per la presenza degli atomi di azoto nell'anello diazepinico nelle posizioni 1 e 5. BDZ di questo tipo sono meno comuni, avendo avuto uno scarso impiego commerciale rispetto alle altre BDZ; un esempio è il *clobazam (Frisium)*.
- Le Triazolo-BDZ: caratterizzate dalla presenza di un anello triazolico condensato con l'atomo di azoto in posizione 1. Alcune delle BDZ più potenti in commercio hanno una struttura chimica di questo tipo, per esempio il *triazolam (Halcion)* e l'*alprazolam (Xanax)*.



Struttura base delle BDZ, Immagine da <http://it.wikipedia.org/wiki/Immagine:Benzodiazepine.svg>



Numerazione IUPAC delle BDZ, Immagine da <http://it.wikipedia.org/wiki/Immagine:AzepinaML.svg>

Sebbene inizialmente si pensava che le BDZ costituissero una classe unica di farmaci, essendo state scoperte molte nuove BDZ, possiamo oggi affermare che esistono numerose e significative differenze strutturali tra una molecola di BDZ e l'altra, tanto da richiedere la creazione di sottoclassi sempre più specifiche per classificare in modo corretto tutte le diverse tipologie e relative caratteristiche farmacocinetiche. Ciò nondimeno, molte BDZ mantengono numerose caratteristiche comuni, come verrà spiegato nel prossimo paragrafo.

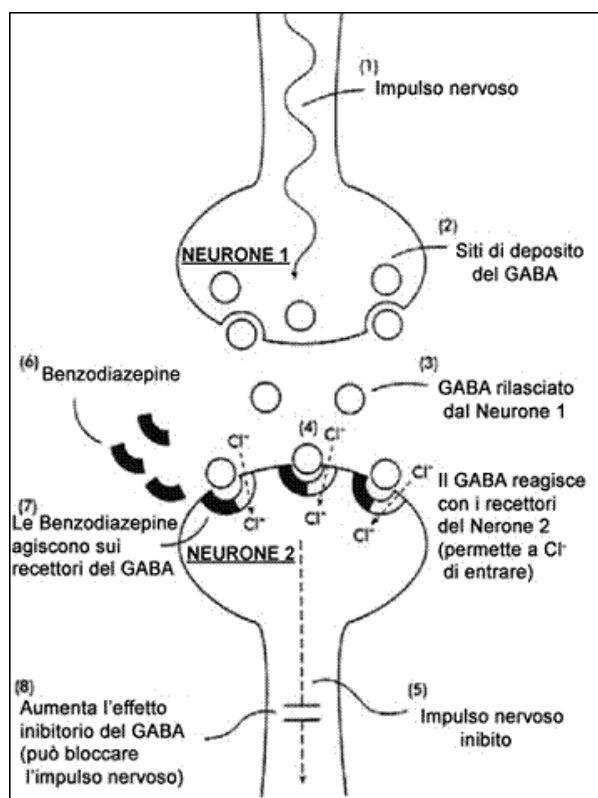
3. FUNZIONAMENTO: COME SI COMPORTANO NEL NOSTRO ORGANISMO

Gli psicofarmaci a base di BDZ, se utilizzati a dosi moderate in trattamenti di tipo comune (terapie di casi non gravi, che non necessitano somministrazioni elevate o correlate con altri farmaci) non hanno un comportamento così drastico sul paziente rispetto ad altri farmaci più incisivi, come ad esempio gli antidepressivi o gli antipsicotici (neurolettici) che vengono in genere somministrati per patologie mentali più problematiche dell'ansia.

Le BDZ aumentano l'effetto di una sostanza chimica che viene naturalmente prodotta nel cervello da alcuni neuroni: il GABA (ossia l'acido gamma-amminobutirrico). Il GABA è un neurotrasmettitore che agisce da "messaggero" fra un neurone e l'altro. Il "messaggio" che questa sostanza comunica è di tipo inibitorio: in pratica il GABA fa in modo che i neuroni vengano resi parzialmente, o addirittura totalmente, resistenti agli impulsi nervosi delle altre cellule neuronali. Sappiamo oggi che circa il 40% dei neuroni del sistema nervoso centrale (SNC) rispondono al GABA, e pertanto il suo ruolo nella gestione delle sensazioni e delle capacità motorie è di fondamentale importanza. Inoltre, è risaputo che già naturalmente questo neurotrasmettitore ha un grande potere inibitorio verso le cellule del SNC, e dunque anche verso l'intero organismo.

D'altra parte, come detto prima, l'azione del GABA è potenziata dalle BDZ, che producono un effetto inibitorio supplementare, in alcuni casi anche eccessivo, poiché le BDZ agiscono in modo specifico sul loro "bersaglio": i recettori post-sinaptici del GABA, che a loro volta hanno la caratteristica di essere formati da 5 o più sub-unità chiamate α , β e γ . In particolare, si legano con le sub-unità α e γ_2 (spesso chiamate recettori delle BDZ 1 e 2). In pratica, il GABA rende i neuroni resistenti agli stimoli provocati dagli altri neuroni grazie all'apertura del canale degli ioni di cloro (Cl^-).

Semplificando all'estremo questi complessi meccanismi neurologici tra le diverse cellule del cervello, possiamo affermare che l'inversione della polarità della membrana cellulare dei neuroni è il processo chimico-biologico che permette agli stessi neuroni di trasmettere gli impulsi che regolano le capacità sensoriali e motorie dell'organismo. Con l'iperpolarizzazione indotta dall'apertura dei canali di cloro, in pratica la membrana del neurone ricevente viene resa più "resistente" ad un'eventuale inversione di polarità, e dunque il neurone non sarà più così stimolato a reagire agli impulsi degli altri neuroni. Il ruolo delle BDZ in tutto questo processo è che legandosi alle loro sub-unità del recettore, producono: (1) l'aumento della frequenza di apertura del canale del Cl^- , e (2) l'aumento dell'affinità del GABA al suo sito di legame. In sintesi, le BDZ provocano in questo modo un flusso maggiore di ioni Cl^- in entrata nei neuroni, per i quali la membrana neuronale avrà una maggiore iperpolarizzazione rispetto alla singola azione del GABA. Dunque, la resistenza agli impulsi neuronali provocata dalle BDZ sarà tale da renderli totalmente inibiti, impedendo così al cervello di compiere determinate azioni che comprendono i sintomi dell'ansia.



Schema del funzionamento del GABA, Immagine da <http://www.benzo.org.uk/manual/bzcha01.htm>

Le proprietà farmacocinetiche delle BDZ, che rendono possibile il loro veloce assorbimento ed altrettanto rapida diffusione in tutto l'organismo, risiedono in un'unica ma fondamentale caratteristica, che è quella d'essere costituite da molecole lipofile. In altre parole, la loro struttura molecolare permette loro di superare senza difficoltà le membrane cellulari, che per l'appunto sono formate da fosfolipidi. La durata d'azione dipende invece da ciascuna delle BDZ, le quali vengono generalmente divise, sulla base di questo criterio, in tre gruppi differenti:

- BDZ a durata d'azione breve (circa 3-8 ore)
- BDZ a durata d'azione intermedia (circa 10-20 ore)
- BDZ a durata d'azione lunga (circa 24-72 ore)

Clinicamente, spesso la durata d'azione stabilisce l'utilità terapeutica. Nella tabella a pagina 12 vengono riportate più in dettaglio i tempi di dimezzamento (emivita) di numerose BDZ e dei loro metaboliti attivi.

La maggior parte delle BDZ vengono eliminate dall'organismo tramite un processo metabolico che avviene a livello del sistema microsomiale epatico. Il farmaco "progenitore" produrrà allora, quale conseguenza di questo processo, alcune sostanze derivate che rimarranno nell'organismo per diverso tempo, prima di poter essere completamente eliminate tramite l'apparato urinale. Queste sostanze sono i metaboliti delle BDZ, che posso anch'esse, in alcuni casi, essere la causa di effetti sull'organismo, come nel caso del *clordiazepossido* e del *diazepam* che vengono in parte metabolizzati quando sono ancora attivi. Ne consegue che i metaboliti prodotti avranno ancora degli effetti sull'organismo, andando così a prolungare l'emivita effettiva del farmaco. Ma in generale possiamo affermare che il farmaco benzodiazpinico avrà perso il suo effetto specifico quando si entra nelle fasi di eliminazione e di riassorbimento passivo, durante le quali viene trasformato in metaboliti (in genere glucuronati e ossidati).

4. PROBLEMI ED EFFETTI COLLATERALI DELLE BDZ

Le BDZ hanno effetto soprattutto sulla psiche del paziente, conferendogli sensazioni di diverso genere, ma la loro circolazione nel plasma sanguigno può provocare diversi problemi, soprattutto nei casi in cui il paziente è sottoposto ad un trattamento con dosi elevate e/o per un lungo periodo di tempo. In generale, tutte le BDZ provocano dipendenza sia mentale che fisica, e gli effetti collaterali dovuti ad una sospensione brusca dell'assunzione possono essere molteplici:

- Confusione mentale.
- Ansia.
- Depressione.
- Agitazione.
- Irrequietezza.
- Insonnia.
- Problemi relativi al sonno (incubi).
- Tensione muscolare.
- Apnea o ipoventilazione.
- Stress

Nelle BDZ di lunga durata d'azione i sintomi da astinenza possono verificarsi dopo più giorni dalla sospensione, mentre in quelle di durata breve possono manifestarsi da subito, in maniera più brusca ed intensa. Tra i veri e propri effetti collaterali più comuni vi sono solitamente la sonnolenza e la confusione mentale. A dosi più alte può capitare di incombere in tremori e debolezza, scoordinazione della motricità fine, disturbi cognitivi relativi alla riduzione della memoria a lungo termine, distorsioni nella percezione e disturbi nell'acquisizione di nuove conoscenze.

Possono inoltre creare gravi problemi renali e epatici (cirrosi e deficienza renale) a causa della loro difficile eliminazione dall'organismo, e sono dunque da somministrare con estrema cautela ai pazienti che già soffrono di problemi o malattie epatiche.

Ci sono inoltre diversi studi che provano che le BDZ hanno gravi effetti negativi sul feto. Pertanto, l'uso di BDZ durante la gravidanza è severamente sconsigliato, dato che tutte le BDZ possono attraversare la barriera placentale e causare danni mentali al neonato, ad esempio una perdita sostanziale del QI e scoordinamenti a livello psichico e motorio, inoltre, anche tramite l'allattamento i neonati possono essere esposti a questi farmaci.

Anche se queste sostanze sono considerate meno pericolose di barbiturici, o altri psicofarmaci, e un overdose di BDZ è raramente mortale, è comunque importante usarle con molta cautela, sotto attenta supervisione medica. Soprattutto, bisogna evitare l'uso di BDZ in abbinamento all'alcol o ad altri depressivi del SNC che ne aumentano ulteriormente l'effetto fino a farle diventare potenzialmente letali.

5. ALCUNE DIFFERENZE TRA LE BDZ PIÙ COMUNI

Le BDZ non hanno proprietà antipsicotiche o analgesiche, e nemmeno vanno a modificare l'attività del sistema nervoso autonomo. Ciò nondimeno, tutte le BDZ hanno in comune una serie di effetti che a seconda del tipo, indurranno in maniera maggiore o minore. Questi sono:

- Riduzione dell'ansia (la proprietà ansiolitica avviene grazie all'inibizione selettiva dei neuroni del sistema limbico del cervello).
- Azione sedativa e ipnotica (le proprietà sedative delle BDZ possono diventare ipnoinducenti a dosi più elevate).
- Amnesia anterograda (le BDZ possono indurre anche un certo grado di compromissione temporanea della memoria).
- Effetto anticonvulsivo (questo effetto viene indotto da molte BDZ e permette di trattare casi di epilessia ed altri disturbi convulsivi)
- Effetto miorilassante (A dosi elevate le BDZ rilassano i muscoli scheletrici grazie all'inibizione pre-sinaptica delle cellule nervose presenti nel midollo spinale).

Di conseguenza, gli usi terapeutici delle BDZ sono:

- Trattamento di disturbi ansiosi.
- Trattamento di disturbi muscolari.
- Induzione di amnesia.
- Trattamento di convulsioni.
- Trattamento di disturbi del sonno.

Commercialmente le BDZ vengono suddivise in tre gruppi principali, a seconda della prerogativa nell'indurre un effetto piuttosto che un'altro:

- BDZ Ansiolitiche.
- BDZ Ipnoinducenti.
- BDZ Anticonvulsive.

Oggi si conoscono una moltitudine di BDZ differenti ed ognuna è impiegata (a seconda della sua potenza, degli effetti principali e della durata d'azione) per disturbi specifici. Qui di seguito, confrontiamo le caratteristiche di alcune tra le BDZ più comuni: *diazepam (Valium)*, *clonazepam (Klonopin)*, *triazolam (Halcion)*, *alprazolam (Xanax)* e *flunitrazepam (Rohypnol)*.

5.1. Il diazepam:

È il farmaco ansiolitico più comune, a causa della sua grande commercializzazione, ed è conosciuto principalmente sotto il nome di *Valium*. Dal punto di vista chimico è una BDZ relativamente potente (supera di due volte e mezzo il suo predecessore: il *clordiazepossido*) ed ha un'emivita che varia da paziente a paziente, ma che generalmente si aggira tra le 20 e le 100 ore, anche se poi gli effetti del farmaco possono protrarsi più a lungo, a causa del fatto che il *diazepam* viene anche in parte metabolizzato quando è ancora attivo, ed alcuni dei suoi derivati metabolici hanno un'emivita che può raggiungere perfino le 200 ore.

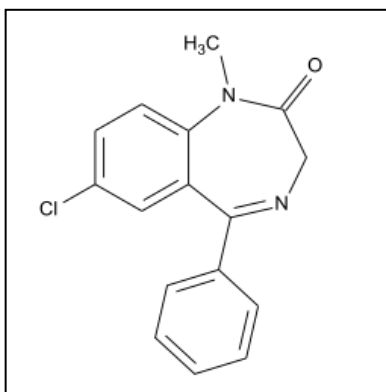
Oggi il suo utilizzo è molto esteso, essendo il *diazepam* un medicinale incluso nella lista di farmaci essenziali dell'O.M.S. (medicamenti minimi necessari per un sistema sanitario di base). In ambito medico è usato soprattutto per trattare:

- I casi di ansia che necessitano un trattamento su lungo periodo.
- I disturbi muscolari, come spasmi dei muscoli scheletrici e spasticità causata da malattie degenerative, come sclerosi multipla e paralisi cerebrale.
- Le convulsioni del grande male epilettico e dello stato di male epilettico.
- I sintomi d'astinenza da alcol.

In generale, gli effetti del *diazepam* hanno una durata più lunga rispetto a quelli di altre BDZ, e questo fa sì che lo si possa definire una BDZ ad azione su lungo periodo.

La potenza di un farmaco è la capacità dello stesso ad indurre uno specifico effetto con una specifica dose. La si misura in "attività biologica per unità di massa (peso del paziente)" della persona che assume il farmaco, e si dice che un farmaco è più potente di un altro quando si ottiene lo stesso effetto (stessa attività biologica) somministrandone una dose minore. Nel caso di *Valium* il dosaggio medio raccomandato per il trattamento di un adulto è di 10 mg (che possono poi essere presi più volte nell'arco della giornata, a dipendenza del trattamento).

Dosi eccessive di *diazepam*, o trattamenti prolungati, possono causare una forte dipendenza fisica e mentale, oltre che spiacevoli sintomi di ubriachezza, confusione e nausea. In alcuni paesi si è notato un consumo di *diazepam* e di altre BDZ a scopo ricreativo, in concomitanza di altre droghe, probabilmente per il fatto che l'effetto delle sostanze oppiacee viene amplificato.



Struttura del diazepam, Immagine da <http://it.wikipedia.org/wiki/Immagine:Diazepam.svg>

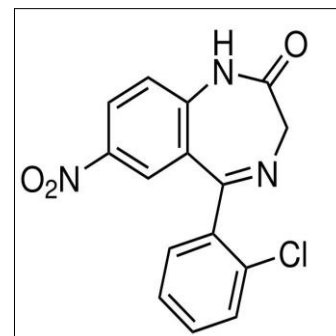
Prove di laboratorio su ratti hanno dimostrato che assunzioni di dosi di BDZ mille volte superiori a quelle necessarie non provocavano la morte dell'animale. La LD₅₀ (dose letale con la quale si presume che muoia il 50% della popolazione) per il *diazepam*, calcolata su una popolazione di ratti, è approssimativamente di 1240 mg/kg.

5.2. Il clonazepam:

È una tra le tre BDZ più potenti in commercio, 1 mg di questa sostanza equivale a circa 20 mg di *diazepam* (insieme ad *alprazolam* e *triazolam*), e anche questa è abbastanza nota soprattutto negli Stati Uniti sotto il nome di *Klonopin* (*Rivotril* in Europa).

La sua durata d'azione è di tipo intermedio-lunga e difatti il suo principale utilizzo riguarda soprattutto il trattamento cronico dell'epilessia, attacchi di panico e altre forme di ansia che prevedono particolari casi di agitazione.

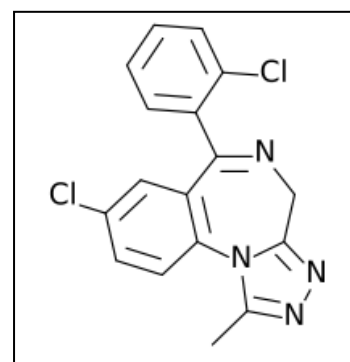
Il *clonazepam* è dotato di spiccate proprietà ansiolitiche, ma risulta relativamente poco sedativo rispetto alle altre BDZ, per cui spesso è utilizzato in concomitanza con *Valium* o altri farmaci.



Struttura del clonazepam,
Immagine da:
<http://it.wikipedia.org/wiki/Immagine:Clonazepam.svg>

5.3. Il triazolam:

Anche *triazolam* è una delle BDZ più potenti, con una durata d'azione particolarmente breve (la sua emivita si aggira intorno alle 2 ore) spesso usata per pazienti che hanno difficoltà nel prendere sonno. Lo caratterizzano le sue proprietà ipnotiche. Fu temporaneamente tolto dal mercato in diversi paesi a causa dei suoi preoccupanti effetti collaterali, molti dei quali di natura psicologica, che un eccessivo dosaggio di questa sostanza poteva provocare. Oggi il suo uso a dosi molto basse è stato ritenuto sicuro dalla Food and Drug Administration, l'autorità americana della sanità (che ha anche un ruolo importante per quanto riguarda la farmacovigilanza).



Struttura triazolam, Immagine da:
<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Triazolam.svg>

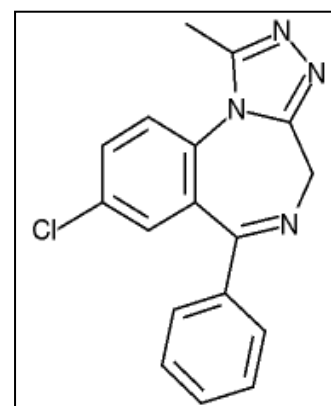
Il *triazolam* è una BDZ con azione a breve periodo e con alcune proprietà anticonvulsive e ipnotiche. Anche se è stato provato da studi clinici che il sonno indotto da questa sostanza è debole, poiché essa riesce a indurre solamente uno stato di dormi-veglia neutralizzando le fasi di sonno più profondo.

Gli effetti collaterali che l'assunzione di *triazolam* potrebbe provocare sono stanchezza, confusione, amnesia anteriore (difficoltà nel ricordare nuove cose, di solito durante l'assunzione del farmaco), sconnesse funzioni cognitive e psicomotorie e varie altri sintomi che potrebbero assomigliare ad uno stato simile a quello di ubriachezza da alcol.

5.4. L'alprazolam:

L'*alprazolam* a livello di struttura è praticamente uguale al suo gemello *triazolam*, però viene usato principalmente contro gli attacchi di panico poiché è in grado di attenuare sintomi di base come tachicardia, agitazione ed anche per curare i sintomi dell'agorafobia. In caso di attacco di panico il farmaco assunto in dosi opportune entro 30-40 minuti può risolvere il problema.

La sua emivita è calcolata in media intorno alle 6-12 ore, ma deve esserne evitato l'uso prolungato oltre le due settimane perché altrimenti il farmaco è in grado di indurre una dipendenza piuttosto marcata. A causa della dipendenza da *alprazolam* come per le altre BDZ è importante la sospensione graduale del farmaco in modo da portare, entro due settimane alla completa sospensione. La tolleranza (bisogno di aumentare la dose per sentire gli effetti della sostanza) sopravviene dopo lunghi trattamenti.



Struttura alprazolam, Immagine da:
<http://it.wikipedia.org/wiki/Immagine:Alprazolam.png>

5.5 Il flunitrazepam:

Il **flunitrazepam** è il principio attivo di un altro celebre farmaco prodotto dalla Roche, il **Rohypnol**. La sua proprietà dominante è quella di essere ipno-inducente, e cioè che ha un forte effetto ipnotico come pure ansiolitico, sedativo e miorilassante ma in maniera meno marcata. Il suo principio attivo è al quarto posto tra le BDZ più potenti.

Il farmaco infatti viene normalmente prescritto per il trattamento dell'insonnia e trattandosi di una BDZ ad azione medio-rapida, è spesso prescritta in particolare ai pazienti che faticano a rimanere addormentati. I farmaci ipnotici dovrebbero essere usati solo per brevi periodi di tempo oppure su base occasionale nei pazienti affetti da insonnia cronica.

Il caso particolare di **Rohypnol**:

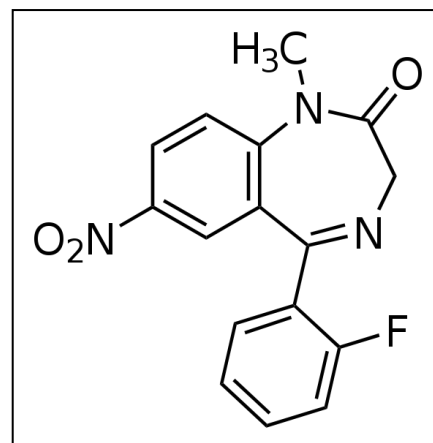
La sua commercializzazione è iniziata nel 1970. All'inizio venne usato come ammortizzatore degli effetti di cocaina ed anfetamina: successivamente a scopo ansiolitico ed infine come vera e propria droga anche a causa della dipendenza generata dall'assunzione, ma non solo: **Rohypnol** diventò la cosiddetta “*droga dello stupro*”.

Il buon fine originario del medicinale avrebbe dovuto essere semplicemente quello di anestetizzare, ma da tempo questa pillola viene chiamata “*droga dello stupro*” perché utilizzata dagli stupratori per preparare e sedare le loro vittime. In realtà tutta la famiglia di prodotti derivanti dalle BDZ potrebbero venir usate con questo fine ma il **Rohypnol** è il caso che meglio si presta a questa subdola funzione poiché ha l'aspetto di una piccola pillola che si scoglie velocemente nei drink e, anche grazie all'alcool, provoca gli effetti precedentemente indicati nella potenziale vittima.

Un'altra nuova droga simile per effetti é il **GHB**, che negli Stati Uniti viene addirittura chiamata Easy-Lay (letteralmente “stendimento facile”): funziona come il **Rohypnol**, ma ha maggiori effetti psichedelici.

Per limitare l'uso improprio del **Rohypnol** come droga dello stupro il produttore (Roche) ha recentemente cambiato la composizione della pillola in modo da renderla più riconoscibile: inserendo la pillola in un drink questa rende immediatamente la bevanda colorata di blu e ora (soprattutto nel caso che i drink siano già colorati di blu) impiega molto più tempo per disciogliersi.

Resta il fatto che, in ogni caso, sotto l'effetto del farmaco (soprattutto insieme ad alcolici od altre droghe) si perde totalmente coscienza di sé poiché aumenta gli effetti dell'alcool (disinibizione e sonnolenza), e non è infrequente che tale condizione venga seguita da uno stato di amnesia. Per questo motivo, oltre che per alcuni effetti negativi riscontrati a livello cerebrale, negli Stati Uniti è stato da tempo vietato il commercio, mentre in Europa e nel resto del mondo è ancora ampiamente usato a livello farmaceutico.



Struttura flunitrazepam, Immagine da:
<http://it.wikipedia.org/wiki/Immagine:Flunitrazepam.svg>



In questa tabella sono riportati alcuni valori indicativi delle BDZ più comuni, in ordine di potenza. In giallo evidenziamo le BDZ citate nel testo.

| Benzodiazepina | Emivita (in ore) ¹ | Pretesto commerciale ² | Equivalenza di effetto per dose in quantità approssimativa (mg) ³ |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|
| Alprazolam (Xanax) | 6-12 | a | 0.5 |
| Clonazépam (Klonopin, Rivotril) | 18-50 | a,e | 0.5 |
| Triazolam (Halcion) | 2 | h | 0.5 |
| Flunitrazépam (Rohypnol) | 18-26 [36-200] | h | 1 |
| Lorazépam (Ativan, Témesta) | 10-20 | a | 1 |
| Estazolam (ProSom, Nuctalon) | 10-24 | h | 1-2 |
| Loprazolam (Dormonoc, Havlane) | 6-12 | h | 1-2 |
| Lormétazépam (Noctamid, Noctamide) | 10-12 | h | 1-2 |
| Bromazépam (Lexotan, Lexomil) | 10-20 | a | 5-6 |
| Diazépam (Valium, Novazam) | 20-100[36-200] | a | 10 |
| Médazépam (Nobrium) | 36-200 | a | 10 |
| Nitrazépam (Mogadon) | 15-38 | h | 10 |
| Nordazépam (Nordaz, Calmday) | 36-200 | a | 10 |
| Prazépam (Centrax, Lysanxia) | [36-200] | a | 10-20 |
| Clorazépate (Tranxène) | [36-200] | a | 15 |
| Clobazam (Frisium, Urbanyl) | 12-60 | a,e | 20 |
| Halazépam (Paxipam) | [30-100] | a | 20 |
| Oxazépam (Serax, Serenid, Serepax, Séresta) | 4-15 | a | 20 |
| Quazépam (Doral) | 25-100 | h | 20 |
| Témazépam (Restoril, Normison, Euhypnos) | 8-22 | h | 20 |
| Flurazépam (Dalmane, Somnal) | [40-250] | h | 15-30 |
| Kétazolam (Anxon, Loftran) | 30-100 [36-200] | a | 15-30 |
| Chlordiazépoxide (Librium, Librax) | 5-30 [36-200] | a | 25 |

1. Emivita: È il tempo necessario affinché il valore ottimale della concentrazione nel sangue dopo l'utilizzo di una sola dose, si riduca della metà. L'emivita di un metabolita attivo è indicato tra parentesi. Questa indicazione di tempo può variare molto a seconda dell'individuo.
2. Pretesto commerciale: anche se tutte le BDZ hanno tutte effetti abbastanza simili, esse sono abitualmente commercializzate propriamente come: ansiolitiche (a), ipnotiche (h) o anticonvulsive (e).
3. Queste equivalenze potrebbero essere non concordanti con quelle che alcuni altri ricercatori hanno utilizzato, ma secondo la fonte sono fermamente basate su un'esperienza clinica effettuata nel corso di un programma di disintossicazione dove altre BDZ venivano inizialmente sostituite all'assunzione di dosi di *diazepam*.

Dati tratti da <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm>

6. LE VARIE FORME D'ANSIA ED I RELATIVI SINTOMI

Anche da un punto di vista economico ci si può chiedere perché le persone hanno così bisogno di questi farmaci. La risposta è che le BDZ sono in grado di sopprimere i diversi sintomi di uno dei disturbi più comuni della nostra società moderna: l'ansia. Da qui il nome di farmaci ansiolitici (anti-ansia). Daremo qui di seguito una definizione classica delle varie ansie, le diagnosi e i relativi trattamenti ad esse applicate secondo la medicina tradizionale.

Ad oggi sono state individuate molte tipologie differenti d'ansia. Occorre dunque approfondire queste tipologie per determinare quali di queste sono trattabili con le BDZ e quali invece vanno trattate con altri farmaci e/o metodi.

Bisogna innanzitutto distinguere l'ansia normale, o fisiologica, da quella patologica. Lo stato d'ansia normale è uno stato che si riscontra quotidianamente nelle persone: qualsiasi stimolo esterno che percepiamo come un fastidio, un disturbo, una situazione di disagio, paura o anche qualcosa che ci provoca sofferenza, può essere considerato una forma di ansia. L'ansia quotidiana può nascere da una quantità innumerevole di fattori che stimolano le persone in qualche modo a reagire o ad adattarsi a diverse situazioni che reputano problematiche, oppure, ad esempio, a preoccuparsi anche quando non ce ne sarebbe realmente bisogno. Ciò è comunque considerato un atteggiamento normale, poiché è grazie a queste sensazioni che le persone possono sviluppare una capacità di adattamento a situazioni anche difficili.

Differente è invece l'ansia patologica, in cui anche in assenza completa di stimoli esterni l'individuo si trova in una situazione di profondo disagio, paura o sofferenza. È tuttavia possibile che un'ansia normale, o fisiologica, peggiori col tempo fino a diventare di tipo patologico. Il disturbo finisce allora col ricorrere continuamente, diventando cronico, con gravi conseguenze per la vita della persona. Le forme di ansia patologica più comuni sono il disturbo d'ansia generalizzata (DAG), il disturbo da attacchi di panico (DAP), la fobia, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e il disturbo post-traumatico da stress (DPTS). I sintomi di queste patologie sono trattati spesso con BDZ e/o con terapie psichiche comportamentali.

Per capire le ragioni del successo e del larghissimo consumo dei farmaci benzodiazepinici, è utile prendere in considerazione ciò per cui sono stati creati e individuare la natura dei disturbi che sono in grado di trattare.

6.1. Il disturbo d'ansia generalizzato (DAG)

Viene stimato che questo disturbo colpisce il 4% circa della popolazione, in particolare le donne (su cinque pazienti, tre sono donne). La peculiarità di questa tipologia d'ansia è che si tratta di una forma aspecifica, ovvero non è individuabile un elemento specifico o una causa scatenante. Pertanto, sebbene il paziente riesca a riconoscere una certa incoerenza tra la realtà e le sue preoccupazioni, non è comunque in grado di riconoscere un motivo che giustifichi il suo stato. Anzi, il fatto di non capire cosa gli provochi ansia è spesso la causa maggiore per la quale il paziente non riesce a fare a meno di preoccuparsi. In altre parole, viene diagnosticato un DAG quando le persone hanno un timore ma sono incapaci di esprimere concretamente di che paura si tratti, sono costantemente in ansia e trovano molto difficile controllare le loro emozioni e preoccupazioni. Questo disturbo si presenta solitamente come cronico e si sviluppa nella maggior parte dei casi in età precoce, tanto che in più di un caso si è sentito il paziente riferire di essere sempre stato ansioso.

Un'altra caratteristica del DAG è che la maggior parte dei suoi sintomi sono dovuti alla tensione e al nervosismo. A causa delle reazioni dovute alla costante tensione, si possono sviluppare diversi sintomi fisici e psicologici:

Sintomi Fisici:

- Tachicardia, palpitazioni.
- Alterazione della pressione sanguigna.
- Perdite di coscienza o crisi lipoemiche.
- Tic nervosi.
- Pallore o rossore.
- Aumento della sudorazione.
- Tremori.
- Acidità di stomaco.
- Crampi all'addome.
- Problemi respiratori.
- Stitichezza o stipsi.
- Diarrea.
- Vertigini, stordimento, nausea.
- Emicrania o cefalea.
- Tensione muscolare, dolori.

Sintomi Psicologici:

- Insonnia, disturbi del sonno, risvegli precoci.
- Paura.
- Irrequietezza, apprensione, inquietudine.
- Facile affaticamento, senso di debolezza.
- Difficoltà di concentrazione.
- Vuoti mentali.
- Aumento del rischio di suicidio (solo in casi del tutto estremi).

Con il tempo questi sintomi, associati a una situazione psicologica già difficile, possono compromettere ulteriormente la qualità di vita dell'individuo, che trovandosi già in uno stato di tensione continua potrà peggiorare ulteriormente la sua situazione, estendendo le sue preoccupazioni non solo a se stesso ma anche al mondo che lo circonda.

La conseguenza del disturbo è un progressivo isolamento, prima dagli amici e poi dall'ambiente di lavoro, riducendo sempre più le proprie attività. Alcuni casi si sviluppano in episodi di depressione maggiore, per cui si rivolgono allo specialista, mentre altri, preoccupati per la loro salute, iniziano iter diagnostici e terapeutici dispendiosi e spesso inutili, poiché limitati a curare solo i sintomi e non il reale problema, che spesso non viene riconosciuto. Il DAG può prolungarsi per molti anni presentando fasi più acute nei momenti di maggiore stress per il paziente.

La terapia che viene effettuata nei casi dove il disturbo si trova in fase iniziale è generalmente di natura psicoterapica, ovvero tramite sedute psicoterapeutiche o procedure che prevedono unicamente la risoluzione del conflitto tramite il dialogo, al fine di portare il paziente a vedere (e percepire) la propria realtà con occhi nuovi. Per fasi più avanzate del disturbo invece, la psicoterapia viene affiancata da una terapia farmacologica che prevede l'uso di BDZ.

6.2. Il disturbo da attacchi di panico (DAP)

È un disturbo rilevante, in particolare tra i giovani adulti, anche se nessuna fascia di età è realmente esclusa dal problema. Si suppone che circa 1/3 dei giovani adulti abbia almeno un attacco di panico tra i 15 ed i 35 anni, e secondo il DSM-IV (Quarta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) tra l'1,5 e il 3,5% della popolazione mondiale sviluppa un disturbo da attacchi di panico nel corso della propria vita, mentre negli Stati Uniti la percentuale si aggira intorno all'1,6-1,7%. Se invece osserviamo le statistiche annualmente, possiamo presumere addirittura che fino al 10% della popolazione abbia avuto almeno un episodio di attacco di panico. Anche in questo caso le donne hanno una probabilità di subire attacchi di panico doppia rispetto agli uomini.

Uno degli aspetti singolari di questo disturbo è il fatto che si manifesta in modo improvviso, breve e intenso: può capitare che una persona si trovi in una situazione di panico senza essere per forza affetta da disturbi della personalità. D'altra parte, se gli attacchi si ripetono, o si verificano casi di forte ansia e timore della loro possibile ripetizione, viene diagnosticata la presenza di un DAP. La durata del disturbo (periodo di tempo in cui presenta la sua massima intensità) può variare dai 2 agli 8 minuti, ma raramente supera i 10 minuti.

Nei soggetti affetti da DAP continua a ricorrere uno stato di ansia anticipatoria: dopo ogni attacco il paziente si trova confrontato con una preoccupazione sempre maggiore di incorrere nuovamente in un episodio, e questo stato può prolungarsi per ore ed ore, persino per giorni, formando una condizione di "ponte psicologico" tra un attacco e l'altro.

L'elemento scatenante iniziale è fondamentalmente inesistente o è solo apparente, poiché spesso non vi è nessun motivo reale o razionale alla base dell'attacco di panico. Il DAP può però nascere anche come conseguenza di una fobia, o di un'altra forma d'ansia già presente nel paziente, e in tal caso la causa dell'attacco è probabilmente l'elemento scatenante della fobia.

Comunque, la persona accrescerà sempre di più la propria ansia anticipatoria, poiché per paura di ricadere in un attacco di panico cercherà di evitare di ricapitare nei luoghi o nelle situazioni in cui si sono manifestati i precedenti attacchi. Di conseguenza, questo processo promuoverà l'insorgere di un circolo vizioso che può dare vita anche a nuove fobie e paure, senza avere mai un fondamento logico vero e proprio, se non quello di alimentare una sorta di "paura della paura", che rende le persone sempre meno capaci di condurre una vita normale. Infatti, il soggetto si trova costantemente sotto stress psicologico per cercare di mantenere il proprio controllo o per evitare nuovi attacchi di panico, ma tutto ciò a come conseguenza unicamente l'accrescimento del proprio stato d'ansia anticipatoria, attirando a sé sempre più problemi che aumentano i presupposti per il manifestarsi un nuovo attacco.

In pratica, il DAP ha un'evoluzione graduale: inizialmente i soggetti possono svolgere normalmente le attività della loro vita quotidiana, ma ogni qualvolta si manifesta un attacco si assisterà dapprima a una ricerca frenetica della causa del disturbo, poi ad una graduale riduzione della propria vita relazionale e lavorativa, fino ad arrivare al totale isolamento dalla realtà per paura che ogni cosa possa provocare un ulteriore attacco. La degenerazione del DAP può portare all'ipocondria o alla totale instabilità mentale (pazzia).

Un attacco, dunque, si verifica quando una persona viene sopraffatta dalla "paura della paura", e non è pertanto raro che un episodio di panico si concluda in un altro, per poi terminare con un "nervous breakdown" (letteralmente "esaurimento nervoso" ma in inglese la definizione non coincide e pertanto non esiste un termine equivalente). Nel manifestarsi di un attacco di panico i sintomi mentali contribuiscono ad accrescere i sintomi fisici e viceversa, dando origine ad un numero di sintomi sempre maggiore che portano la persona a perdere il controllo, sia a livello fisico che emozionale.

Solitamente accade che l'improvvisa sensazione di paura (causata da uno stimolo minimo o inesistente) provochi nell'organismo il rilascio di adrenalina come risposta istintiva (reazione di attacco o fuga) e come conseguenza alla preparazione del corpo per far fronte ad una attività fisica importante. Questo porta a sua volta ad un aumento del battito cardiaco (tachicardia), della respirazione (iperventilazione) e della traspirazione. Ma poiché il più delle volte un reale sforzo fisico non si verifica, l'iperventilazione causerà l'abbassamento dei livelli di anidride carbonica nei polmoni e poi nel sangue, nel quale si verificherà un cambiamento di pH che a sua volta darà come risultato altri sintomi, come stordimento, pallore, intorpidimento, nausea, dolori, ecc.

Sintomi Fisici:

- Tachicardia, palpitazioni.
- Alterazione della pressione sanguigna.
- Aumento della sudorazione.
- Dolori al petto.
- Vertigini, stordimento, nausea.
- Problemi respiratori, iperventilazione.
- Formicolio o intorpidimento alle mani, al viso, ai piedi o alla bocca.
- Rossore o pallore al viso e al petto.
- Tremori.
- Brividi.
- Pianto, necessità di urlare.

Sintomi Psicologici:

- Derealizzazione (sensazioni di sogno o distorsione percettiva).
- Dissociazione (percezione di sconnessione dal corpo).
- Depersonalizzazione (percezione di sconnessione dal tempo e dallo spazio).
- Terrore (sensazione che qualcosa di inimmaginabilmente orribile stia per accadere ed'essere impotenti per evitarlo).
- Paura di perdere il controllo.
- Paura d'essere imbarazzante.
- Paura di diventare matti.
- Paura di morire.
- Sensazione di morte imminente.
- Scatti o movimenti incontrollati.
- Sensazioni di rivissuto (déjà-vu).
- Sensazione di soffocamento o asfissia.

Al termine dell'attacco di panico una persona può trovarsi fortemente debilitata. È pertanto importante che chi le sta intorno cerchi di darle sollievo e consolazione. Può aiutare la somministrazione di una dose leggera di tranquillante (per esempio una pillola di **Valium**).

Anche durante un attacco è importante assicurare il soggetto che non c'è nulla da temere e che non si trova in pericolo di morte o di fronte a rischi immediati.

Talvolta può capitare di scambiare erroneamente un attacco di panico per una cardiopatia, o per disturbi simili, a causa dei sintomi che possono far pensare ad un infarto, peggiorando così la gravità dell'attacco di panico in corso o promuovendo l'insorgere di un ulteriore episodio. In ogni caso, se le persone dovessero recarsi al pronto soccorso, potranno osservare dai risultati dei test medici che le loro condizioni escludono la possibilità di disturbi cardiaci o altro.

Per quanto riguarda le possibili cure, sicuramente la psicoterapia cognitiva – comportamentale (o PCC, metodologia psicoterapeutica che porta il paziente ad accorgersi che può limitare o prevenire i suoi problemi lavorando sulle proprie emozioni, sul proprio pensiero e sul proprio comportamento), la psicoterapia dialettica (risoluzione dei conflitti psicologici con le parole) come pure l'integrazione di approcci psicologici (osservazione del problema da diverse prospettive), sono da considerarsi le procedure d'intervento migliori per risolvere DAP.

I fatti provano che se le terapie sono eseguite da un esperto e condotte in maniera appropriata, queste possono ridurre o prevenire gli attacchi di panico nel 70-90% dei casi. È frequente che parte dei pazienti mostrino progressi significativi già dopo alcune settimane di terapia, e anche nel caso si possano verificare delle ricadute è sempre possibile ricominciare efficacemente con la terapia.

6.3. Le fobie

La fobia è un tipo di disturbo psicologico che porta il soggetto ad evitare totalmente quelle situazioni o oggetti specifici che gli causano il timore. Di norma si tratta di un problema persistente che può svilupparsi fino a portare seri limiti nel normale svolgersi della vita di una persona.

Come causa della contrazione di una fobia vi è spesso un episodio traumatico che rimane impresso nella psiche del soggetto, anche se in realtà esistono talmente tante tipologie di fobie che può risultare complicato determinare quale sia veramente la causa che le provochi. Alcuni esempi di fobie sono:

- acluofobia (paura del buio).
- agorafobia (paura degli spazi aperti).
- aicmofobia (paura degli oggetti acuminati).
- aracnofobia (paura dei ragni).
- batofobia (paura del vuoto o delle profondità).
- claustrofobia (paura dei luoghi chiusi).
- ergofobia (paura di lavorare).
- fobia di oggetti (armi, vetri, oggetti taglienti).
- fobia sociale (paura di relazionarsi, spesso anticipata da ansia anticipatoria).
- patofobia (paura delle malattie e degli agenti patogeni; anche sinonimo di ipocondria).
- pirofobia (paura del fuoco e delle alte temperature).
- spettrofobia (paura degli specchi e del proprio riflesso).
- urofobia (paura di urinare in luoghi pubblici).
- zoofobia (paura degli animali).

... eccetera.

Come si può notare, una fobia può essere generale, quando il paziente soffre del timore per una categoria di cose, o specifica, quando il timore è provato per un più specifico elemento. In tutti i casi la persona afflitta non riesce a sottrarsi dalla propria fobia da sola, nonostante il fatto che possa comprendere che il suo comportamento sia del tutto irrazionale.

Non esistono sintomi particolari della fobia se non quello di avere la necessità prioritaria di evitare l'elemento temuto. Nel caso in cui venga diagnosticata una fobia non è prevista una cura a base di ansiolitici, poiché sostanzialmente questo problema non ha nessuno stimolo che le BDZ possano trattare.

6.4. Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)

Il DOC è un disturbo abbastanza comune: secondo le statistiche la popolazione mondiale affetta da DOC spazia in percentuali che vanno dal 2 al 3%. Solitamente il disturbo si manifesta durante l'adolescenza, ma è largamente riscontrato anche tra gli adulti. Considerando che si tratta di un disturbo dalla natura molto personale, e a causa della paura di essere giudicati dalle altre persone, molta gente che soffre di questo disordine tende a nascondere, lasciando supporre che la fetta di popolazione contraente il DOC potrebbe essere addirittura maggiore di quella stimata. Oltre il 90% dei pazienti affetti da DOC manifesta sia ossessioni che compulsioni, nonostante qualcuno sia più tormentato sia dall'uno che dall'altro problema.

Notiamo a questo punto che vi è una differenza tra ossessioni e compulsioni: le ossessioni sono idee, pensieri, immagini o impulsi che persistono in continuazione provocando nel paziente un rilevante stato di sofferenza, anche se il soggetto è consapevole che tali pensieri sono frutto della sua mente e dunque spesso tenta di sopprimerli o neutralizzarli con altri pensieri o altri comportamenti (coazioni), purtroppo senza ottenere risultati (in alcuni casi è possibile che il paziente consideri le immagini generate dalla sua mente come reali. In questo caso potrebbe esserci un collegamento con un altro disturbo grave alla personalità: la schizofrenia). Le compulsioni sono invece comportamenti o processi mentali che il paziente si sente obbligato ad eseguire per difendersi da una certa ossessione. Si tratta dunque di vere e proprie coazioni che hanno lo scopo di difendere psicologicamente i soggetti dalle loro azioni ossessive. Alle persone esterne queste coazioni possono sembrare assurde ed inutili, ma per il paziente sono d'importanza fondamentale, al punto che se un rito compulsivo dovesse essere disturbato o interrotto potrebbero manifestarsi nel paziente un profondo stato d'ansia o un attacco di panico, e in certi casi potrebbe anche cadere in uno stato depressivo.

Esempi di ossessioni comuni:

- Preoccupazione eccessiva per sporcizia, germi, urina, feci.
- Paura intensa delle infezioni.
- Immagini sessuali perverse.
- Paura di farsi del male o di far del male ad altri.
- Paura di provocare un evento negativo.
- Pensieri persistenti relativi a colori, numeri.
- Superstizioni.
- Preoccupazione intensa per quanto concerne moralità, religione, valori.
- Paura di dire qualcosa di osceno e/o offensivo.
- Immagini violente.
- Estrema preoccupazione per ordine, disposizione simmetrica delle cose.

Esempi di compulsioni comuni:

- Lavarsi le mani farsi la doccia, in modo ripetitivo e ritualizzato.
- Pulire oggetti, mobili in modo eccessivamente prolungato.
- Controllare ripetutamente elettrodomestici, luci, serrature, gas.
- Scrivere o leggere lo stesso testo più volte.
- Contare il numero di vocali/sillabe di un paragrafo prima e dopo la lettura.
- Ripetere certi movimenti, alzarsi in un certo modo, fare le scale contando i gradini.
- Controllare eventuali danni a persone o cose.
- Contare un numero indefinito di volte.
- Necessità di dire o di fare cose per essere rassicurati.

Oggi giorno, per trattare questo disturbo vengono applicati diversi tipi di terapia sia di tipo psicofarmacologico che psicoterapeutico cognitivo – comportamentale (PCC). La pratica psicofarmacologica può variare molto a seconda del caso, e in genere vengono utilizzati farmaci antidepressivi SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) poiché la farmacologia tende a riconoscere il DOC come una malattia principalmente serotoninergica (che agisce sulla serotonina). Questo è dimostrato dal fatto che gli SSRI hanno un'efficace azione antiossessiva.

Anche le BDZ vengono utilizzate nel trattamento del DOC, ma queste tendono a ostacolare le pratiche di PCC, a causa del fatto che creano dipendenza e tolleranza. Pertanto, i due tipi di farmaci vengono spesso prescritti in abbinamento.

6.5. Il disturbo post-traumatico da stress (DPTS)

Il DPTS viene definito come l'insieme delle forti sofferenze psicologiche conseguenti ad un evento traumatico. In origine questo disturbo venne diagnosticato per giustificare forme d'ansia strane, denominandolo anche "nevrosi da guerra", perché inizialmente si notò che il disturbo era presente nei soldati che avevano vissuto pesanti combattimenti ed erano stati sottoposti a situazione traumatiche.

Questo disturbo corrisponde dunque alla possibile risposta di un soggetto ad un evento critico, anche se con gli anni ci si è accorti che anche traumi di natura differente da quelli bellici possono causare un DPTS, per esempio eventi atmosferici fuori scala, come terremoti o inondazioni, incendi, o anche vicende più frequenti come un incidente automobilistico, una rapina, un pestaggio, uno stupro, o atti di violenza che vengono subiti direttamente o di cui si è stati testimoni.

Il DPTS può riscontrarsi già a partire da poche settimane dall'evento per poi persistere nel paziente per un lungo periodo di tempo, anche se sintomi analoghi, definiti disturbo acuto da stress (DAS), possono verificarsi anche dalle prime ore dopo l'evento. In altri casi, il disturbo si manifesta ad una certa distanza di tempo dall'evento: anche dopo diversi mesi dal trauma è possibile riscontrare un DPTS (chiamato DPTS di tipo "Delayed Onset").

D'altra parte, è importante osservare che la maggior parte delle persone quando vivono eventi potenzialmente traumatici subiscono solo delle reazioni emotive transitorie, ovvero reazioni normali ad eventi anormali, che pur essendo situazioni dolorose da sopportare, raramente si trasformano in un vero e proprio caso patologico di DPTS. È stimato che in una popolazione normale il DPTS abbia una prevalenza nel vissuto pari al 7,8%. È quindi abbastanza facile che una persona subisca nella propria vita un caso traumatico che abbia poi delle ripercussioni nel tempo.

I sintomi del DPTS possono essere molto devastanti: consistono sostanzialmente in un blocco della vitalità (paralisi psichica) che viene assorbita dal ricordo dell'evento e dal tentativo di evitare tutto ciò che direttamente o indirettamente può ricondurre ad esso (in modo abbastanza analogo alle fobie). In parallelo, il soggetto è sottoposto ad un costante aumento dell'ansia e vive in una situazione di stress cronico che può ripercuotersi per molto tempo. Secondo il DSM-IV i sintomi principali sono i seguenti:

- *Flashback*: un vissuto intrusivo dell'evento che si propone alla coscienza, "ripetendo" il ricordo dell'evento.
- *Numbing*: uno stato di coscienza simile allo stordimento ed alla confusione.
- *Evitamento*: la tendenza ad evitare tutto ciò che ricordi in qualche modo, o che sia riconducibile, all'esperienza traumatica (anche indirettamente o solo simbolicamente).
- *Incubi*: che possono far rivivere l'esperienza traumatica durante il sonno, in maniera molto vivida.
- *Hyperarousal*: caratterizzato da insonnia, irritabilità, ansia, aggressività e tensione generalizzate.

Non è raro che la persona colpita cerchi sollievo dalla sua situazione abusando di alcol, droghe o farmaci. Il motivo è spesso associato ai sensi di colpa per quello che è accaduto, o per non aver potuto evitare il fatto. I sensi di colpa sono spesso esagerati e tendono a non coincidere con ciò che è avvenuto realmente. Il paziente è solito ad attribuirsi delle responsabilità oggettive (detti anche complessi di colpa del sopravvissuto), che possono svilupparsi in forme medio-gravi di depressione e/o ansia generalizzata. Ad aggravare la situazione è possibile che si aggiungano tensioni familiari, come risultato del comportamento del soggetto affetto da DPTS. Queste possono mettere in difficoltà anche i parenti e le persone che stanno intorno al paziente.

Le persone psicologicamente più deboli o più fragili non sono per forza quelle che vengono maggiormente colpite dal DPTS, poiché spesso le persone fragili riescono ad attraversare senza conseguenze gravi gli eventi traumatici abbastanza importanti, probabilmente perché in qualche modo ne hanno già avuto esperienza, mentre persone più solide psicologicamente si trovano in maggiore difficoltà dopo eventi che hanno un significato personale o simbolico particolarmente difficile da superare.

In molti casi il DPTS può essere adeguatamente affrontato attraverso trattamenti psicoterapeutici specifici, diretti sia alla vittima che alla sua famiglia, in quanto può essere necessario il supporto da parte dello stretto entourage. La psicoterapia traumatologica può eventualmente essere coadiuvata da una specifica terapia farmacologica, se il caso lo richiede.

7. IL MERCATO NEI PAESI INDUSTRIALIZZATI: QUANTO VENGONO USATI I FARMACI ANSIOLITICI

Come abbiamo potuto notare l'impiego di questi farmaci è davvero ampio e non solo per quanto riguarda i sintomi di varie patologie d'ansia ed epilessia ma anche poiché le BDZ possono essere utilizzate prima di alcune procedure mediche come l'endoscopia o per lavori di tipo dentistico, dove spesso la tensione e l'ansia sono presenti nel paziente, o anche al fine di indurre sedazione e amnesia per procedure mediche più importanti e spiacevoli per il paziente. Purtroppo si sono potuti osservare anche degli utilizzi di BDZ a scopo ricreativo, o in alcuni casi come mezzo di "ripresa" dagli effetti di altre sostanze stupefacenti.

Dato che le BDZ, in quanto ansiolitici (e in alcuni casi entrano a far parte anche della categoria ipnotici), sono chiaramente i farmaci più venduti al mondo.

Secondo stime OMS gli ansiolitici rappresentano la fetta di mercato più grande, seguono gli antidepressivi e poi gli ipnotici.

Facendo una stima grossolana si calcola che nel corso di una vita almeno 10 persone su 100 abbiano avuto almeno un episodio di disagio mentale, di tipo ansiolitico (stima OMS), dunque si tratta del 10% della popolazione, e il 10% di 6.5 miliardi equivale a 650 milioni di persone che nel corso della vita hanno sofferto almeno una volta di ansia.

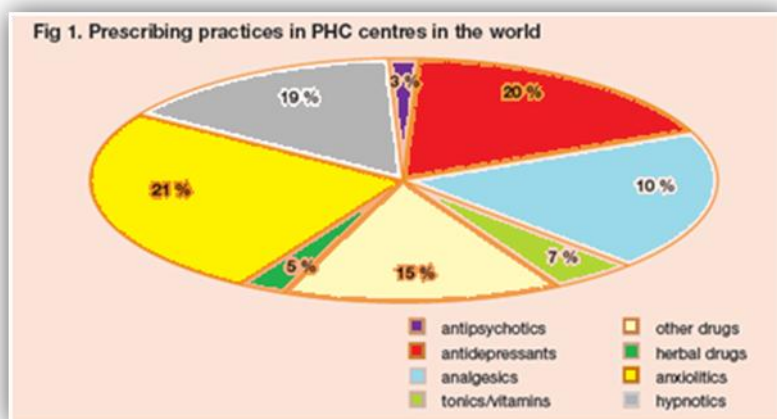


Grafico ottenuto da uno studio effettuato per l'OMS, per ulteriori dettagli sullo studio vedere il documento all'indirizzo:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546417_chap3.pdf

È estremamente difficile reperire dati di mercato relativi unicamente all'uso di psicofarmaci ansiolitici ma se consideriamo che il fatturato di Roche nel 2005 corrispondeva a circa 28.6 miliardi di dollari e che circa il 28% del fatturato della Roche era dovuto interamente alle vendite di **Valium**, potremo dire che la cifra d'affari annua della celebre pillola corrisponda più o meno a 8 miliardi di dollari. Le pillole di **Valium** da 10mg si vendono al prezzo medio di 0.43 \$/mg per le confezioni di produzione Roche (e 0.26 \$/mg per le confezioni di tipo generico) dunque con questi dati possiamo dedurre matematicamente che sono state vendute annualmente quantità di valium corrispondenti grossolanamente a 18,6 tonnellate (18'604 kg) di pillole, sapendo che una pillola generalmente corrisponde a 10mg, deduciamo che il consumo annuo di pillole di **Valium** provenienti unicamente dalla casa farmaceutica Roche si aggira intorno ai 186.04 milioni di pillole.

Considerando che **Valium** non è l'unico farmaco ansiolitico presente sul mercato e che Roche non è l'unica casa farmaceutica a produrre farmaci di questo tipo, possiamo tranquillamente supporre ad un consumo molto superiore rispetto a quello calcolato qui sopra, il che potrebbe anche destare una certa preoccupazione, poiché questo significa che effettivamente nel mondo più del 28% delle persone affette da disturbi legati all'ansia sceglie la soluzione farmacologica.

8. GLI SVILUPPI E L'ATTEGGIAMENTO DELLE CASE FARMACEUTICHE

Inizialmente Roche e le altre grandi case produttrici di farmaci ansiolitici lanciarono aggressivamente i loro nuovi prodotti sul mercato confidando nel fatto che si trattasse assolutamente di un'innovazione che avrebbe portato solo benefici e progresso alla medicina e alla società in generale. Difatti il mercato di questi farmaci si espanse velocemente e come già spiegato precedentemente, diventò un settore molto importante per l'industria farmaceutica, dal quale le maggiori case produttrici ricavano ancora oggi una grossa percentuale del loro fatturato.

Ma a partire dagli anni '70 quando le istituzioni incaricate di svolgere il ruolo di farmacovigilanza iniziarono a rilevare che anche gli ansiolitici non erano così blandi come sembrava, e pertanto incominciarono a imporre limiti di prescrizioni ai medici e alcuni prodotti vennero anche ritirati dal mercato perché giudicati troppo dannosi per quanto riguarda gli effetti dovuti ad un dosaggio eccessivo o la forte assuefazione (come nel caso di **triazolam** "**Halcion**" e di **flunitrazepam** "**Rohypnol**").

L'industria farmaceutica non intendeva però rinunciare così facilmente al suo lauto guadagno e pertanto continuò il suo commercio senza diffondere troppo le notizie che dichiaravano che per le terapie con gli ansiolitici ed in particolare con le BDZ era necessaria una particolare cautela nel somministrare questi farmaci poiché essi avevano un forte impatto psicologico, il quale, se assecondato ad un'assunzione incauta poteva dare vita a effetti collaterali abbastanza gravi.

Oggi però, grazie agli studi effettuati, alle nuove conoscenze in campo medico e ad una campagna di sensibilizzazione promossa dall'OMS medici e psicologi sono più attenti nel somministrare ansiolitici e difatti il consumo in questi ultimi 8 anni è fortemente diminuito, probabilmente anche perché oggi le persone cercano sempre di più soluzioni diverse da quella strettamente farmacologica ma si affidano a terapie psicologiche fondamentalmente meno aggressive per l'organismo.

9. L'ALTERNATIVA AI FARMACI

Sebbene molte persone non confidino ancora molto nelle pratiche psicologiche e preferiscano sottoporsi a un trattamento su base farmacologica, oggi esistono molte alternative terapeutiche di efficacia assolutamente comprovata. Si tratta essenzialmente di psicoterapia ovvero quella parte della psicologia che si occupa della cura dei disturbi della mente.

Ecco qui riportato l'elenco delle pratiche reputate valide ed efficaci:

- La psicanalisi:
Il metodo di cura basato sulla parola e sul discorrere, frutto del lavoro del celebre psicologo Sigmund Freud.
- L'ipnoterapia:
La tecnica si basa sull'induzione di uno stato di rilassamento fisico e mentale nel paziente, il quale genera uno stato più ricettivo verso gli stimoli provenienti dal subconscio, si presta in maniera particolarmente efficace a tutta una serie di sofferenze psichiche, fra cui i disturbi d'ansia.
- Terapia cognitivo-comportamentale:
Gli aspetti fondamentali di questo approccio terapeutico sono due, da un lato si occupa dei pensieri distorti, aiutando il paziente a metterli in discussione e a sostituirli con altre idee, dall'altro lato lavoro viene concentrato sulle emozioni, lavoro che viene svolto dal paziente con l'aiuto del terapeuta, attraverso il quale la persona impara a riconoscere e controllare le proprie emozioni.
- Terapia sistemica familiare:
Si interessa al rapporto tra malattia mentale e famiglia, o in particolare allo studio delle influenze che le relazioni e l'organizzazione familiare giocano sullo sviluppo della personalità. Questo interesse si sviluppa in seguito ad un certo livello di insoddisfazione registrato da alcuni psicologi nell'applicazione del modello psicanalitico ortodosso nel trattamento dei bambini.
- Training autogeno:
Consiste nel rendere il paziente meno vincolato al terapeuta e divenire lui stesso, in prima persona, autore del proprio miglioramento e del proprio benessere tramite tecniche di auto-rilassamento.
- Analisi bioenergetica:
Con l'analisi bioenergetica gli strumenti di cui dispone la psicoterapia aumentano. La conoscenza approfondita della dualità Mente-Corpo permette l'intervento sui due aspetti. Oltre all'aspetto verbale lo psicoterapeuta lavora insieme al paziente con esercizi corporei appropriati volti a sciogliere le tensioni, ciò permette di arrivare con efficacia e rapidità ai nodi emozionali. L'obiettivo è di ridare al corpo l'apertura e la funzionalità originaria.

- Terapia breve strategica:
La terapia breve strategica é una forma di avanzata tecnologia terapeutica che ha dimostrato la sua sorprendente efficacia nell'applicazione alle più invalidanti e persistenti forme di patologia (panico, fobie, ossessioni e compulsioni, disordini alimentari, presunte psicosi, eccetera). Ha come scopo principale la rottura di quel particolare circolo vizioso che si viene a creare tra la manifestazione del disturbo ed il comportamento disadattivo che la persona mette in atto nel tentativo di risolverlo, ma che finisce, invece, per alimentarlo ed aggravarlo ulteriormente.
- Analisi transazionale:
Terapia che si basa sull'analisi delle "transazioni", ossia, sull'osservazione delle manifestazioni esterne del rapporto sociale.
- Terapia della Gestalt:
La psicologia della Gestalt è una dottrina olistica, ossia si basa sull'idea che le proprietà di un sistema non possano essere spiegate esclusivamente tramite le sue componenti, ma vadano analizzate nella loro interezza. Tale concezione viene applicata all'essere umano, producendo una visione della persona come una totalità più grande e complessa delle parti che la compongono, ossia: corpo, mente, pensieri, sentimenti, immaginario, movimento. La persona è costituita dal funzionamento integrato nel tempo e nello spazio dei vari aspetti del tutto.
- Logoterapia:
L'assunto di fondo da cui parte la logoterapia è la necessità di considerare l'uomo nella sua totalità irriducibile, come essere portatore di valori e di tematiche esistenziali che non possono essere trattate per mezzo di una modalità puramente psicologica. La logoterapia si definisce come una psicoterapia che parte dallo spirito ed ha come oggetto la coscienza e costante intenzionalità verso i valori. Il trattamento con il paziente prevede quindi il porre al centro dell'intervento le tematiche relative al senso della vita, ponendosi al confine tra filosofia e psicologia.
- Programmazione neurolinguistica:
La programmazione neurolinguistica viene definita come lo studio della struttura dell'esperienza soggettiva. L'obiettivo principale della terapia è dunque quello di portare gradualmente il paziente ad una ristrutturazione maggiormente funzionale delle sue strategie interne utilizzando tecniche ed esercizi specifici, come l'uso di metafore, enigmi a chiave, suggestioni indirette e racconti didattici.
- La terapia Junghiana:
Si fonda sui principi della psicologia analitica, la quale trae le sue origini dal pensiero e dalle opere di Carl Gustav Jung, ed in particolare sulla sua teoria dell'energia psichica, delle immagini archetipiche e dell'inconscio collettivo.
- La terapia Adleriana:
La terapia ideata da Alfred Adler derivante dalla sua teoria sulla psicologia individuale, è una terapia di matrice psicanalitica particolarmente centrata sul complesso d'inferiorità e sui rapporti sociali con le persone.
- Terapia centrata sul cliente:
Tale approccio si basa su alcuni postulati concernenti la natura umana e sui mezzi con i quali possiamo provare a comprenderla.
- Altre terapie:
Esistono anche altre terapie altrettanto efficaci quali lo psicodramma, le terapie di gruppo e la vegetoterapia-carattero-analitica.

10. EPILOGO CONCLUSIVO ED OSSERVAZIONI PERSONALI

Osservando la situazione attuale, si potrebbe dire che il consumo di BDZ è ancora estremamente elevato e che questo è probabilmente dovuto al fatto che la nostra società con la sua vita frenetica ed i suoi “modelli” induce sempre più persone a dover combattere contro l’ansia ed altri disturbi legati al nervosismo e allo stress della vita di tutti i giorni.

Il problema si pone su due fronti, da un lato ci si chiede se per i casi patologici non sia più efficace una terapia alternativa anche perché probabilmente questa risulterebbe meno invasiva per il corpo del paziente. Dall’altro lato magari non possiamo negare che in casi patologici di un certo grado questi farmaci possono dimostrarsi un valido mezzo di terapia, ma in casi del tutto fisiologici è importante mettere sulla bilancia i rischi e i benefici che questi farmaci possono realmente portare.

Anche perché purtroppo possiamo affermare che, a causa dell’utilizzo enorme che si fa di questi farmaci, e data la loro elevata reperibilità sul mercato che gli ha resi così comuni da venir definiti da alcuni persino “banali” e il loro utilizzo si è pertanto esteso anche a disturbi del tutto comuni e di natura puramente fisiologica.

Ciò potrebbe diventare un grosso problema, poiché come già detto questi farmaci sono utili ma sotto certi aspetti anche molto dannosi per l’organismo, e di ciò spesso la gente sembra non essere sufficientemente informata, se fosse per alcune campagne d’informazione volte a sensibilizzare i medici e a limitarne le prescrizioni oggi la situazione potrebbe essere ancora peggiore.

Fortunatamente in questi tempi pare che le prescrizioni di ansiolitici stiano man mano diminuendo con gli anni, forse perché la gente sta incominciando ad acquistare sempre di più uno sguardo critico verso la medicina ortodossa, e per quanto riguarda i casi di problemi psicologici si sta gradualmente tendendo a favoreggiare sempre di più le terapie alternative.

Personalmente ritengo giusto fermarsi a riflettere se il continuo utilizzo di pillole possa essere realmente necessario ogni volta che appare un primo sintomo di nervosismo, di stress o normalissima ansia quotidiana, perché sulla lunga distanza gli effetti possono talvolta essere peggiori di quelli che dovrebbero portare a risolvere il problema.

È dunque importante chiedersi, non solo per gli ansiolitici e le BDZ, ma anche per molte altre sostanze di facile uso, se un farmaco o una sostanza prescritta dal medico sia sempre la cura di qui abbiamo veramente bisogno oppure se magari ci converrebbe solo riprendere in considerazione le nostre cattive abitudini o migliorare il nostro stile di vita.



Confezione di Valium Roche ;
Immagine da: <https://www.online-pharmacy.cc/images/v560all.jpg>

WEBLIOGRAFIA

- <http://en.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine> ; 9 Gen. 2009 ; AAVV ; Benzodiazepine
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Clobazam> ; 5 Gen. 2009 ; AAVV ; Clobazam
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Diazepam> ; 10 Gen. 2009 ; AAVV ; Diazepam
- http://en.wikipedia.org/wiki/Hoffmann-La_Roche ; 3 Gen. 2009 ; AAVV ; Hoffmann-La Roche
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Triazolam> ; 2 Gen. 2009 ; AAVV ; Triazolam
- <http://it.wikipedia.org/wiki/Ansia> ; 13 Dic. 2008 ; AAVV ; Ansia
- http://it.wikipedia.org/wiki/Attacchi_di_panico ; 27 Dic. 2008 ; AAVV ; Attacchi di panico
- <http://it.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine> ; 19 Dic. 2008 ; AAVV ; Benzodiazepine
- <http://it.wikipedia.org/wiki/Diazepam> ; 23 Nov. 2008 ; AAVV ; Diazepam
- http://it.wikipedia.org/wiki/Disturbo_d%27ansia_generalizzato ; 19 Gen. 2008 ; AAVV ; Disturbo d'ansia generalizzato
- http://it.wikipedia.org/wiki/Emivita_%28farmacologia%29 ; 20 Nov. 2008 ; AAVV ; Emivita (farmacologia)
- <http://web4health.info/it/answers/bio-benzo-overview.htm> ; 28 Lug. 2008 ; D.M. & FRCP Prof. Heather Ashton ; Benzodiazepines Half Life
- <http://www.benzo.org.uk/itaman/capitolo1.htm#mecaz> ; © 1999-2009 ; D.M. & FCRP Prof. Heather Ashton ; Le Benzodiazepine: come agiscono e come sospenderne l'assunzione (Cap.1)
- <http://www.drugs.com/diazepam.html> ; 4 Gen. 2008 ; AAVV ; Diazepam
- http://www.erowid.org/pharms/diazepam/diazepam_chemistry.shtml ; 8 Apr. 2007 ; erowid.org ; Diazepam Chemistry
- <http://www.galenotech.org/farmcodin2.htm> ; © 2003-2004-2007 ; Marcello Guidotti ; Efficacia, biodisponibilità, indice terapeutico
- http://www.guidausofarmaci.it/patologia.asp?livello_nuovo=05.01&livello=05&idsez=1255 ; Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ; Ansia
- http://www.ilmio psicologo.it/pagine/ansiolitici_ipnoinducenti.aspx ; © 2004-2006 ; Dottoressa Anna Zanon ; Ansiolitici e ipnoinducenti
- <http://www.ilrasoiodioccam.it/articoli/depressione.html> ; 11 Giu. 2004 ; AAVV ; articoli sulla depressione
- <http://www.ilsolenellavita.com/ansiaeattacchidipanico.htm> ; AAVV ; Ansia e attacchi di panico
- <http://www.ilsolenellavita.com/ansianormaleansiapatologica.htm> ; AAVV ; Ansia normale e ansia patologica
- <http://www.ilsolenellavita.com/disturbodaansiageneralizzata.htm> ; AAVV Disturbo da ansia generalizzata
- <http://www.intothemist.us/> ; AAVV ; Valium Online
- <http://www.ipsico.org/psicoterapia.htm> ; © 1999-2009 ; ipsico.org ; Psicoterapia cognitivo - comportamentale

- <http://www.nienteansia.it/> ; AAVV ; articoli vari
- http://www.oism.info/it/farmaci/libro_effetti_collaterali/ansiolitici.htm ; AAVV ; Ansiolitici
- http://www.psiconline.it/prodotto_servizio/psicofarmaci_psicologo.htm ; Giu. 1999 ; Dr. Gianni Tadolini ; Lo psicologo e gli psicofarmaci: problemi e prospettive
- <http://www.rocheusa.com/products/klonopin/pi.pdf> ; Luglio 2001 ; Roche Laboratories Inc. ; Klonopin®
- <http://www.rocheusa.com/products/valium/tabspi.pdf> ; Gen. 2008 ; Roche Laboratories Inc. ; Valium®
- http://www.salus.it/psicologia/disturbo_post_traumatico.htm ; 22 Mar. 2006 ; Dr. Gabriele Alfano ; Il disturbo post-traumatico da stress

BIBLIOGRAFIA

- Solomon H. Snyder ; “Farmaci, Droghe e Cervello” ; Zanichelli ; ISBN: 88-08-15080-1
- Giovanni Bigio ; “Le Benzodiazepine: dalle molecole alla pratica clinica” ; Springer ; ISBN: 88-47-00086-6
- Howland Richard D. e Mycek Mary J. ; “Le Basi della Farmacologia” ; Zanichelli ; ed. 2007 ; ISBN: 88-08-06823-4