

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea magistrale ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di
Neuroscienze Direttore:
Prof. Edoardo Stellini

UOC Clinica Psichiatrica
Direttore: Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA

Abuso di farmaci da prescrizione in psichiatria: il caso delle benzodiazepine

Relatore: Prof. Paolo Meneguzzo

Laureando: Stefano del Monego

Matricola: 1203992

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

Riassunto	5
Abstract	7
Introduzione	9
CAPITOLO 1 - ABUSO DEI FARMACI DA PRESCRIZIONE IN PSICHIATRIA	11
1.1 Prevalenza	11
1.2 Fattori di rischio e di protezione	13
1.3 Farmacodinamica delle sostanze d'abuso	16
1.4 Il poliabuso	18
CAPITOLO 2 - IL CASO DELLE BENZODIAZEPINE	21
2.1 Perché le benzodiazepine sono gli psicofarmaci più abusati? 21	
2.1.1 Modalità di ottenimento dei farmaci da prescrizione	23
2.1.2 L'importanza del ruolo del medico nella prescrizione	25
2.2 Meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica	26
2.3 Misuso e abuso nella popolazione generale	29
2.3.1 Implicazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale	31
2.4 Utilizzo negli adolescenti	34
2.4.1 Implicazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale negli adolescenti	38
2.5 Le benzodiazepine e gli anziani	39
2.5.1 Implicazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale negli anziani	41
2.6 Ipnotici non benzodiazepinici	43
2.7 Trattamenti farmacologici nella dipendenza da benzodiazepine	45

2.8 Trattamenti di psicoeducazione nella dipendenza da benzodiazepine.....	47
2.9 Trattamenti psicologici e psicoterapeutici nella dipendenza da benzodiazepine.....	49
CAPITOLO 3 - ALTRI PSICOFARMACI A RISCHIO D'ABUSO	53
3.1 Antidepressivi: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica	53
3.1.1 Antidepressivi a rischio d'abuso: IMAO, TCA, venlafaxina e bupropione.....	57
3.2 Antipsicotici: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica	58
3.2.1 Antipsicotici a rischio d'abuso: quetiapina e olanzapina ...	60
3.3 Anticonvulsivanti: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica	62
3.3.1 Anticonvulsivanti a rischio d'abuso: pregabalin e gabapentin	63
3.4 Anticolinergici: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica	64
3.4.1 Anticolinergici a rischio d'abuso: benztropina e triesifenidile	65
3.5 Psicostimolanti: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica	66
3.5.1 Psicostimolanti a rischio d'abuso: metilfenidato	67
CAPITOLO 4 - PROSPETTIVE FUTURE.....	69
4.1 Le Nuove Sostanze Psicoattive: il caso delle Designer Benzodiazepines.....	69
4.2 Il ruolo di internet	71
4.3 Gli psiconauti	74
4. 4. La Lifestyle Psychiatry	76

Conclusioni	78
Riferimenti bibliografici.....	80

Riassunto

Background: Le benzodiazepine (BDZ) sono farmaci di ampio utilizzo nella popolazione generale nel trattamento di diverse patologie. Tuttavia, accade spesso che le BDZ, farmaci utili e in alcuni casi indispensabili, vengano prescritte in modo inappropriato o che diventino oggetto di misuso e/o abuso con ripercussioni negative dal punto di vista psicofisico e sociale. Tale fenomeno, oltre le BDZ, interessa, seppure in misura minore, anche altri psicofarmaci, come ad esempio antidepressivi, antipsicotici, anticonvulsivanti, anticolinergici e stimolanti.

Scopo della revisione narrativa: L'obiettivo di questa revisione narrativa della letteratura è di mettere in evidenza come il fenomeno dell'abuso dei farmaci da prescrizione costituisca effettivamente un importante problema di salute pubblica. A tale proposito risulta evidente l'importanza del ruolo del medico nella prescrizione attenta e consapevole degli psicofarmaci. Dal momento che, dal punto di vista epidemiologico, le BDZ rappresentano la classe di farmaci maggiormente utilizzata e prescritta, particolare attenzione verrà dedicata a queste ultime, analizzandone i possibili effetti avversi in termini psicofisici e sociali soprattutto negli adolescenti e negli anziani.

Materiali e metodi: Questa tesi è stata redatta consultando siti Internet, manuali e articoli scientifici pubblicati nei seguenti siti web: Google Scholar, PubMed, Elsevier, Medline, Scopus, Web of Science, ResearchGate e la National Library of Medicine. A tale scopo, esempi di parole chiave che sono state utilizzate sono: "psicofarmaco", "benzodiazepine", "abuso", "dipendenza", "scopo ricreativo", "prescrizione", "antidepressivi", "antipsicotici", "stimolanti", "ipnotici non benzodiazepinici", "farmacodinamica", "psiconauti", "nuove sostanze psicoattive", "adolescenti", "anziani", "appropriatezza prescrittiva", "poliabuso".

Risultati e conclusioni: Questa revisione narrativa ha confermato l'ipotesi di partenza secondo la quale, spesso, nella pratica clinica si assiste a una prescrizione non appropriata delle BDZ, che, a sua volta, può favorire

l'instaurarsi di comportamenti di misuse e/o abuso. A tale proposito, diversi studi hanno osservato come un uso scorretto di tali farmaci può determinare fenomeni di tolleranza, di dipendenza e diversi effetti avversi, in particolare in quelle che sono le fasce più "fragili", ovvero gli adolescenti e gli anziani. Inoltre, si riscontra come anche altri psicofarmaci tra le classi di antidepressivi, antipsicotici, anticonvulsivanti, anticolinergici e stimolanti possono presentare un potenziale rischio d'abuso.

Abstract

Background: Benzodiazepines (BDZ) are drugs widely used in the general population in the treatment of various pathologies. However, it often happens that BDZ, useful and in some cases indispensable drugs, are prescribed inappropriately or become the object of misuse and/or abuse with negative repercussions from a psychophysical and social point of view. This phenomenon, in addition to BDZ, also affects, albeit to a lesser extent, other psychotropic drugs, such as antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, anticholinergics and stimulants.

Purpose of the study: The purpose of this narrative review of the literature is to highlight how the phenomenon of prescription drug abuse actually constitutes an important public health problem. In this regard, the importance of the doctor's role in the careful and informed prescription of psychotropic drugs is evident. Since from an epidemiological point of view, BDZ represent the most used and prescribed class of drugs, particular attention will be paid to the latter, analyzing their possible adverse effects in psychophysical and social terms, especially in adolescents and the elderly.

Materials and Methods: This thesis was written by consulting websites, manuals and scientific articles published on the following websites: Google Scholar, PubMed, Elsevier, Medline, Scopus, Web of Science, ResearchGate and the National Library of Medicine. For this purpose, examples of the keywords that were used are: "psychotropic drug", "benzodiazepine", "abuse", "addiction", "recreational purpose", "prescription", "antidepressants", "antipsychotics", "stimulants", "non-benzodiazepine hypnotics", "pharmacodynamics", "psychonauts", "new psychoactive substances", "adolescents", "elderly", "prescriptive appropriateness", "polyabuse".

Findings and conclusions: This narrative review confirmed the starting hypothesis according to which in clinical practice there is often an inappropriate prescription of BDZ, which in turn can favor the establishment

of misuse and/or abuse behaviors. In this regard, several studies have observed how incorrect use of these drugs can lead to phenomena of tolerance, dependence and various adverse effects, in particular in the most "fragile" groups, i.e. adolescents and the elderly. Furthermore, it is found that other psychotropic drugs among the classes of antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, anticholinergics and stimulants may also present a potential risk of abuse.

Introduzione

Tra i problemi di salute pubblica che negli ultimi anni in Italia, come in molti altri Paesi, sono giunti all'attenzione non solo degli esperti, ma anche della popolazione generale attraverso la cronaca e i social media, vi è l'abuso dei farmaci da prescrizione in psichiatria.

Questa tesi vuole essere una revisione narrativa della letteratura relativa a questo argomento, con particolare attenzione al caso delle benzodiazepine (BDZ). Per la stesura della tesi, che avrà una natura descrittiva, sono stati consultati diversi articoli scientifici disponibili sui seguenti siti web: Google Scholar, PubMed, Elsevier, Medline, Scopus, Web of Science, ResearchGate e National Library of Medicine. Ai fini della ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave "psicofarmaco", "benzodiazepine", "abuso", "dipendenza", "scopo ricreativo", "prescrizione", "antidepressivi", "antipsicotici", "stimolanti", "ipnotici non benzodiazepinici", "farmacodinamica", "psiconauti", "nuove sostanze psicoattive", "adolescenti", "anziani", "appropriatezza prescrittiva", "poliabuso".

Con il termine psicofarmaco si intende l'insieme di tutti quei principi attivi che agiscono a livello del sistema nervoso centrale influenzando il rilascio di diversi tipi di neurotrasmettitori. In particolare, le categorie di psicofarmaci che verranno qui trattate sono le benzodiazepine, gli ipnotici non benzodiazepinici, gli antidepressivi, gli antipsicotici, gli anticonvulsivanti, gli anticolinergici e gli stimolanti. Inoltre, per ciascuna categoria, verrà brevemente trattata la farmacodinamica al fine di comprendere il meccanismo d'azione del farmaco e le basi biologiche della dipendenza, con riferimento all'utilizzo nella pratica clinica.

A testimonianza dell'entità e dell'attualità di questa problematica nel panorama italiano, il Rapporto OsMed 2021 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha messo in evidenza come le benzodiazepine rientrino tra i farmaci di classe C maggiormente acquistati dai cittadini, motivo per cui maggiore attenzione verrà riservata proprio a quest'ultima categoria. Un

aspetto interessante è che l'abuso di psicofarmaci non è circoscritto alla popolazione adulta, ma vede coinvolti anche gli adolescenti e gli anziani, che, tra l'altro, mostrano una maggiore vulnerabilità agli effetti avversi.

Si cercherà di chiarire quali sono le diverse modalità di ottenimento degli psicofarmaci, con particolare attenzione al ruolo del medico, in quanto tutti i farmaci che verranno qui trattati necessitano di ricetta medica per essere dispensati. Si parlerà, inoltre, delle conseguenze che l'abuso ha dal punto di vista fisico, psicologico e sociale; nello specifico, per quanto riguarda gli adolescenti, ci si soffermerà sull'utilizzo di psicofarmaci a scopo ricreativo, mentre, relativamente agli anziani, ci si focalizzerà sugli effetti avversi che possono concorrere al peggioramento di uno stato di salute già di per sé fragile.

Per quanto riguarda i possibili trattamenti della dipendenza da psicofarmaci, si parlerà degli interventi farmacologici, psicoeducativi e di psicoterapia con particolare attenzione al ruolo dello psichiatra come figura di riferimento nel trattamento delle dipendenze. In relazione al contesto socio-culturale attuale, verrà inoltre esplorato il ruolo di Internet nella diffusione di informazioni relative all'ottenimento e all'utilizzo di psicofarmaci da prescrizione, con riferimento agli psiconauti, soggetti che fanno utilizzo di sostanze d'abuso non a scopo ricreativo, ma sperimentale e che, spesso, condividono informazioni in merito via web (Schifano et al. 2018). Infine, si parlerà delle nuove sostanze psicoattive e delle innovazioni nel trattamento e nella prevenzione.

CAPITOLO 1 - ABUSO DEI FARMACI DA PRESCRIZIONE IN PSICHIATRIA

1.1 Prevalenza

Le benzodiazepine (BDZ) risultano tra le classi di farmaci maggiormente utilizzate e prescritte a livello mondiale. Relativamente al panorama italiano, l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel Rapporto OsMed 2021, prende in considerazione la DDD (Defined Daily Dose) ovvero la dose media giornaliera di un farmaco per la sua indicazione principale in un paziente adulto e la spesa per l’acquisto dei farmaci.

Le benzodiazepine rappresentano la categoria di farmaci di classe C maggiormente acquistata, con il 17,8% della spesa e circa il 25,5% delle DDD. Come si può osservare dalla tabella sottostante, tratta dal rapporto dell’AIFA (Figura 1), il consumo territoriale delle benzodiazepine è passato dalle 40,0 DDD/1000 abitanti die nel 2015 alle 54,3 nel 2021, con una variazione media annuale del +5,2%. Nello specifico, la prevalenza d’uso risulta essere del 3,9% negli uomini, per raddoppiare e attestarsi all’ 8,4% nelle donne. Da questi dati si desume quanto sia estesa l’utilizzazione delle benzodiazepine da parte della popolazione generale.

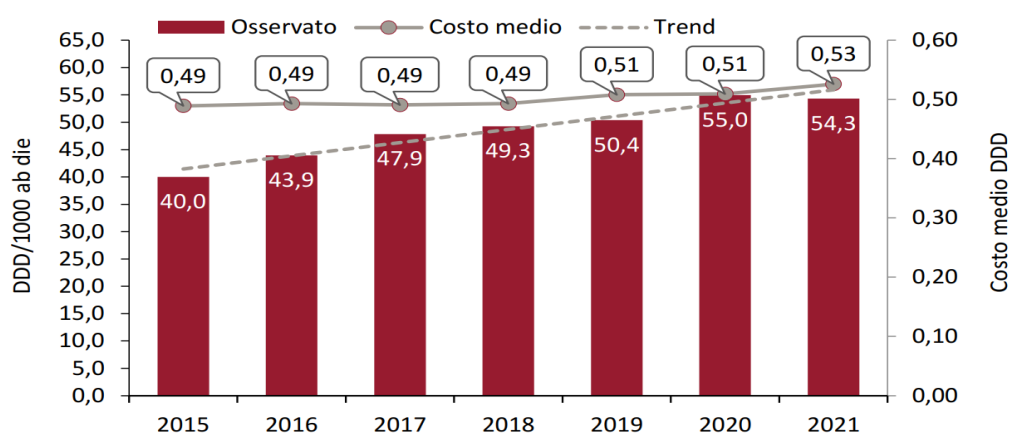


Figura 1. Benzodiazepine, andamento temporale 2015 – 2021 del consumo territoriale e del costo medio DDD. Rapporto OsMed 2021.

Osservando la seconda tabella (Figura 2), si nota che il lormetazepam è la molecola a maggior utilizzo nella popolazione con un valore di 15,2 DDD; la seconda e la terza benzodiazepina più utilizzate sono l'alprazolam e il lorazepam, entrambe con 10,4 DDD/1000 abitanti.

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 15-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Ansiolitici	6,77	0,7	5,7	27,3	-2,3	4,3	0,68	3,3
Ipnotici	2,43	2,9	6,6	21,2	-1,0	5,2	0,31	4,2
Sedativi	1,24	6,5	12,1	5,8	4,3	11,0	0,58	2,4
Benzodiazepine	10,43	1,8	6,5	54,3	-1,1	5,2	0,53	3,3
alprazolam	2,28	2,4	8,6	10,4	-0,5	6,9	0,60	3,2
lorazepam	2,00	-0,9	3,4	10,4	-4,0	2,1	0,53	3,5
zolpidem	1,19	6,7	12,5	5,6	4,5	11,3	0,58	2,4
lormetazepam	1,11	3,7	6,6	15,2	-0,6	5,3	0,20	4,5
bromazepam	0,85	-0,9	4,7	1,4	-4,7	3,1	1,65	4,3
delorazepam	0,82	3,2	6,4	2,6	0,7	5,5	0,88	2,8
triazolam	0,77	3,0	7,2	3,7	-1,6	5,4	0,57	5,0
diazepam	0,38	-2,2	5,4	1,3	-2,9	4,9	0,77	1,0
brotizolam	0,33	2,0	6,3	1,4	-4,0	4,4	0,64	6,6
flurazepam	0,15	1,5	6,5	0,7	0,2	5,1	0,62	1,5

Figura 2. Benzodiazepine, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2015 – 2021. Rapporto OsMed 2021.

Per quanto riguarda gli antidepressivi, nel 2021 il consumo giornaliero è stato pari a 44,6 DDD ogni 1000 abitanti, in aumento del 2,4% rispetto all'anno precedente e con una variazione media annua del 1,9% dal 2014. Secondo quanto riportato dal Rapporto OsMed 2021, il 7% della popolazione italiana ha fatto ricorso a farmaci antidepressivi nel corso del 2021, circa metà degli utilizzatori ha un'età superiore ai 67 anni e l'antidepressivo maggiormente consumato è risultato essere la paroxetina.

Negli ultimi anni, si è assistito anche ad un notevole aumento, oltre il 20%, del consumo dei farmaci antipsicotici, in particolare di quelli atipici, che è passato da 8,3 nel 2014 a 10,1 DDD nel 2021. L'antipsicotico a

maggior consumo è risultato essere il paliperidone con 10,1 DDD/1000 ab die.

Nella tabella sottostante (Figura 3), è possibile osservare il confronto riportato dal Rapporto OsMed 2018 tra le DDD/1000 ab die relativi all'uso di benzodiazepine, di antidepressivi e di antipsicotici nelle diverse regioni italiane.

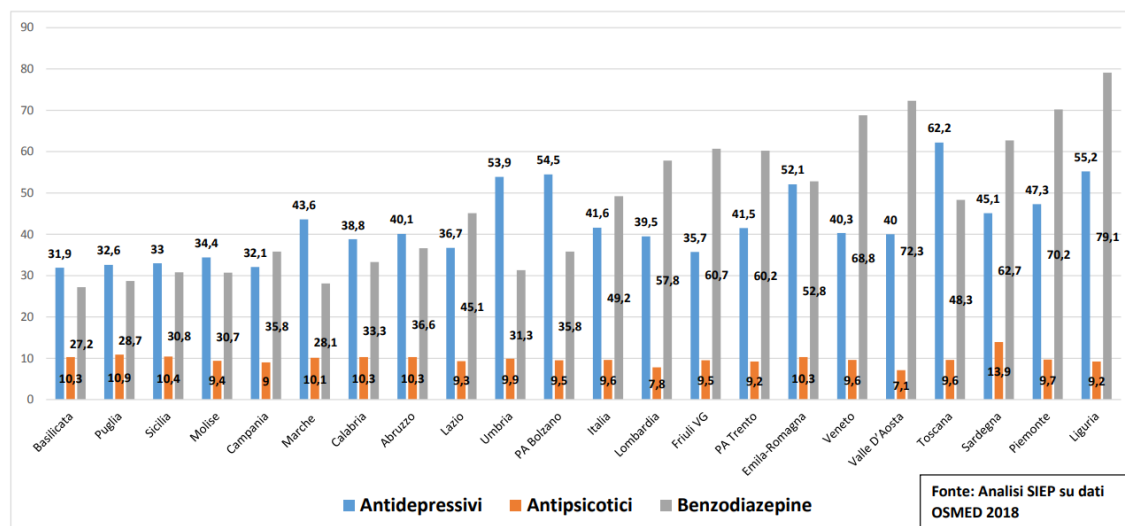


Figura 3. Confronto tra DDD/1000 ab die relativi all'uso di BDZ, antidepressivi e antipsicotici nelle diverse regioni italiane.

1.2 Fattori di rischio e di protezione

Conoscere e individuare i principali fattori di rischio e di protezione si rivela, per il medico prescrittore, di fondamentale importanza, non solo in un'ottica di prevenzione, ma anche di trattamento. Un primo aspetto da considerare è che molti dei fattori di rischio dell'abuso di farmaci da prescrizione in psichiatria sono comuni a quelli dell'abuso di sostanze in generale (El-Guebaly et al., 2010).

Secondo quanto riportato dal Ministero della Salute nel Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025, l'insorgenza delle dipendenze è riconducibile all'interazione di fattori neurobiologici, individuali e socio-

ambientali. Nello specifico, i fattori neurobiologici sono riconducibili a caratteristiche genetiche, ad anomalie della disponibilità di alcuni importanti neurotrasmettitori che regolano il tono dell'umore, tra cui la dopamina, la serotonina, la noradrenalina etc. I fattori individuali sono correlati al sesso, all'età anagrafica, alle esperienze e agli stili di vita, alle conoscenze dei rischi conseguenti all'abuso e a caratteristiche specifiche di personalità. Rientrano tra le esperienze di vita precedenti agli abusi di sostanze e/o farmaci, sia i disturbi psichiatrici, che i problemi di salute fisica. La ricerca di sensazioni forti, la propensione al rischio (risk-seeking) e la bassa autostima sono tra le caratteristiche di personalità in cui il rischio di abuso è maggiore (Cicognani, 2004).

I fattori socio-ambientali, invece, sono riconducibili alle caratteristiche del contesto familiare, socio-culturale ed economico della comunità in cui il soggetto vive e più precisamente alla presenza o meno di una buona rete sociale di supporto, alle abitudini e ai valori di riferimento accettati e condivisi all'interno del gruppo socio-culturale di appartenenza. A tale proposito, come osservato da Bonino e colleghi (2003), la mancata o inadeguata adozione da parte del contesto socio-culturale di politiche volte al contrasto dei comportamenti di dipendenza e di norme che permettano un maggiore controllo sulle modalità di accesso e di reperibilità dei farmaci rappresentano un ulteriore fattore di rischio significativo.

Per quanto riguarda il rischio specifico di abuso di psicofarmaci, in particolar modo di benzodiazepine, sono stati individuati alcuni fattori:

- il sesso, in quanto la popolazione femminile è esposta a un rischio maggiore;
- l'età anagrafica, poiché adolescenti e anziani, per motivi differenti che verranno trattati nei capitoli successivi, rientrano tra le fasce d'età più vulnerabili;
- l'utilizzo di BDZ ad emivita breve;
- precedenti di dipendenza da alcol o da altre sostanze psicotrope;
- poliabuso di sostanze, come ad esempio alcol e oppioidi;

- disturbi psichiatrici cronici come ansia e depressione;
- le dosi assunte e la durata di assunzione;
- i disturbi di personalità. In particolar modo, come osservato da Sansone e colleghi (2009), il disturbo borderline di personalità.

Tra i fattori di protezione, è descritta la percezione individuale del rischio e la consapevolezza delle possibili conseguenze negative psicofisiche a cui ci si espone assumendo certi comportamenti. Tuttavia, un aspetto da tenere in considerazione è che tale conoscenza non è sufficiente ad evitare l'adozione di determinate condotte (Cattelino, 2004).

Negli anziani e negli adolescenti, che sono più vulnerabili ai danni da abuso di psicofarmaci, sono stati rilevati fattori di rischio e di protezione specifici.

Negli adolescenti, le relazioni familiari e quelle con i pari hanno un ruolo centrale: il gruppo dei pari costituisce un riferimento normativo e le caratteristiche stesse del gruppo influiscono sul comportamento del ragazzo. Ad esempio, in diversi studi, è stato osservato come il fatto che il gruppo dei pari approvi e adotti certi tipi di comportamenti a rischio aumenti la probabilità di essere coinvolti nello stesso tipo di condotta; al contrario, un contesto amicale che disapprova tali comportamenti può essere un fattore di protezione (Smorti et al., 2010). Un ulteriore fattore di protezione è la presenza di una buona rete sociale e di un supporto familiare. Nel caso specifico degli adolescenti, un importante fattore di protezione è rappresentato, oltre che da una buona rete sociale, dallo stile genitoriale e, in particolare, dal sostegno e dalla supervisione da parte dei genitori o, più in generale, degli adulti di riferimento. A tale proposito, diversi studi (Smorti et al., 2010) hanno messo in evidenza come una relazione genitoriale caratterizzata da conflitto, distanza emotiva e bassa responsabilità aumenta la probabilità per gli adolescenti di essere coinvolti in comportamenti a rischio, mentre una relazione caratterizzata da supporto emotivo, accettazione, calore, intimità e affetto ne diminuisce la probabilità.

Anche per quanto riguarda la popolazione anziana è possibile individuare fattori di rischio specifici, legati, ad esempio, alla presenza di pluripatologie, spesso croniche come la demenza, alla presenza o insorgenza di disabilità fisiche o di malattie improvvise che spesso costringono l'anziano a ospedalizzazioni e periodi di degenza. Talvolta, anche l'assenza di un sostegno familiare e sociale può costituire un potenziale fattore di rischio (Conte, 2008).

Tuttavia, come è già stato sopra sottolineato in riferimento agli adolescenti, anche nella popolazione anziana una buona rete familiare e sociale, all'interno della quale un ruolo fondamentale è svolto dai servizi socio-sanitari presenti sul territorio, costituisce un importante fattore di protezione rispetto all'abuso di psicofarmaci. A tale proposito, fondamentale diventa il ruolo del medico di medicina generale e, talvolta, dello psichiatra, ruolo che verrà approfondito nel secondo capitolo.

1.3 Farmacodinamica delle sostanze d'abuso

La farmacodinamica descrive i meccanismi d'azione e gli effetti dei farmaci sull'organismo (Katzung, 2018). Conoscere la farmacodinamica delle sostanze d'abuso è importante in quanto permette di comprendere i meccanismi biologici alla base delle dipendenze e dei comportamenti ad esse associati.

Il circuito neuroanatomico alla base della dipendenza da sostanze è il circuito della ricompensa (*reward circuit*), che si traduce, sul piano comportamentale, nella continua ricerca da parte del soggetto della sostanza d'abuso, dunque nel rafforzamento del comportamento e nella dipendenza psicologica. I meccanismi che portano alla ricerca compulsiva di una sostanza coinvolgono i circuiti neuronali dopaminergici. Le sostanze d'abuso, attraverso effetti diretti o indiretti sui neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale, determinano un aumentato rilascio di

dopamina nella porzione esterna (*shell*) del nucleo accumbens. I neuroni dopaminergici raggiungono anche l'amigdala e l'ippocampo, strutture che assumono un ruolo importante nel controllo delle emozioni, dell'affettività e dei processi cognitivi. Inoltre, queste vie dopaminergiche, che originano nell'area tegmentale ventrale, proiettano anche al caudato-putamen ventrale ed alla corteccia frontale. Questo rilascio di dopamina, responsabile dell'*high* inteso come sensazione di piacere provocata dall'uso di sostanze, non è autolimitante, ciò significa che permane fino a quando si continua ad assumere la sostanza. Questo circuito di ricompensa determina, dunque, un'associazione tra l'assunzione della sostanza e la sensazione di benessere e, dal punto di vista del comportamento, la continua ricerca della sostanza. Un aspetto importante da tenere in considerazione è che l'attivazione di questi circuiti anatomici avviene in maniera diversa a seconda delle differenti sostanze d'abuso, le quali, a loro volta, attivano specifici neurotrasmettitori, tra cui, ad esempio, serotonina, acetilcolina, dopamina, GABA, noradrenalina, glutammato etc. (Girardi et al. 2016).

A sua volta, l'uso abituale di sostanze d'abuso, e di conseguenza la continua stimolazione dopaminergica, porta a neuro-adattamenti a livello di diversi sistemi di neurotrasmettitori, tra cui i seguenti sistemi: glutamatergico, GABAergico, endocannabinoide, oppioide; colinergico, serotoninergico e noradrenergico i quali influiscono in modi diversi sull'attività del SNC.

Inoltre, è stato trovato, attraverso diversi studi di imaging con risonanza magnetica volumetrica, che l'utilizzo cronico di sostanze d'abuso può determinare dei cambiamenti strutturali a livello encefalico. In particolar modo, è possibile notare una riduzione di volume e di composizione del tessuto della corteccia prefrontale; questa struttura gioca un ruolo chiave nelle funzioni esecutive che includono: il pensiero logico, la pianificazione, la flessibilità cognitiva, il controllo delle emozioni, l'attenzione, la concentrazione, l'autocontrollo degli impulsi ecc. Inoltre, è stato osservato che i tessuti del lobo frontale degli abusatori cronici di sostanze presentano una percentuale di sostanza bianca inferiore rispetto ai gruppi di controllo.

Si capisce, dunque, come queste alterazioni possono essere associate a disfunzioni cognitive e dei processi decisionali che, a livello comportamentale, si traduce in un'incapacità del soggetto di inibire la messa in atto di comportamenti inappropriati, finalizzati all'ottenimento della sostanza in varie forme di tossicodipendenza (Goldstein et al. 2002).

1.4 Il poliabuso

Il poliabuso è in costante aumento, tant'è che si stima che in Italia oltre il 60% dei consumatori di sostanze faccia abuso di più di una di esse (Nava, 2013). L'European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), organizzazione che fornisce all'Unione Europea e agli Stati membri informazioni in merito alle droghe e alle tossicodipendenze, definisce poliabuso o politossicodipendenza "l'uso di più di una sostanza o tipo di sostanze da parte dello stesso individuo; il consumo può essere contemporaneo o in sequenza". L'abuso di benzodiazepine è frequente nei poliabusatori e richiede un'attenta gestione clinica del paziente, con l'individuazione di precisi e preordinati obiettivi terapeutici.

Nell'assunzione multipla è importante tenere in considerazione, oltre alla modalità, la tipologia delle sostanze utilizzate, con l'abbinamento di tre principali combinazioni di sostanze, legali, illegali oppure sia legali che illegali. Tra gli abbinamenti più comuni di sole sostanze legali vi sono l'alcol e gli psicofarmaci, in particolare il metadone con apposita prescrizione medica, mentre rientrano nella categoria delle sostanze illegali l'uso di sostanze come metadone o psicofarmaci quando vengono utilizzati senza prescrizione medica. La dimensione della tipologia delle sostanze utilizzate è rilevante anche da un punto di vista clinico in quanto l'uso di sostanze legali piuttosto che illegali fornisce un'indicazione rispetto alla posizione dell'individuo nei confronti della trasgressione delle norme sociali (Pinamonti et al., 2004).

Nel report annuale dell'EMCDDA 2023, si segnala che l'uso di più di una sostanza è un fenomeno di attualità non infrequente, soprattutto per quanto riguarda l'assunzione multipla di cannabis, cocaina, benzodiazepine ed alcol. Nel panorama italiano il poliabuso, fenomeno complesso sia dal punto di vista clinico che teorico, mostra una tendenza all'aumento, in particolare tra i giovani consumatori di droghe sintetiche, che molto spesso fanno un mix di sostanze accompagnate ad alcol (Pinamonti et al., 2004). Nel poliabuso l'uso di più di una sostanza può essere volto a massimizzare l'esperienza psicoattiva, ma una seconda sostanza può anche essere assunta per controbilanciare gli effetti negativi della prima.

Per quanto riguarda le benzodiazepine, spesso il poliabuso è associato ad alcol e oppiacei. Come riportato in uno studio di Licata et al. (2008), più di un terzo degli individui con dipendenza da oppiacei ha riferito di assumere benzodiazepine in combinazione con farmaci oppioidi, in particolare con metadone. Come messo in evidenza dalla letteratura scientifica sul tema, le benzodiazepine aumentano gli effetti correlati all'abuso degli oppiacei, tra cui la cosiddetta sensazione di "sballo", tant'è che coloro che fanno uso abituale di oppiacei tendenzialmente riportano un effetto migliore quando tale utilizzo è associato all'assunzione di farmaci, in particolare le benzodiazepine. Allo stesso modo, gli individui con una storia di alcolismo, moderato o grave, mostrano una maggiore tendenza a ricorrere all'utilizzo di benzodiazepine, spesso senza alcuna prescrizione medica. Un altro aspetto da tenere in considerazione è che l'uso simultaneo di alcol e benzodiazepine rende gli individui maggiormente soggetti agli effetti collaterali di quest'ultima categoria di farmaci.

Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione, sia dal punto di vista clinico che terapeutico, sono le complicazioni indotte dal poliabuso di benzodiazepine. In primo luogo, il poliabuso associato al consumo di benzodiazepine è correlato ad una alta percentuale di episodi di overdose (Kerr et al., 2005). Diversi studi, tra cui quelli di Backmund e colleghi (1999) e di Darke e colleghi (1996), hanno messo in evidenza come il 62-72% dei soggetti che hanno avuto una overdose abbiano consumato più di una

sostanza di abuso, tra cui anche le benzodiazepine. Nei poliabusatori la principale causa di morte per overdose è dovuta a depressione respiratoria (White et al., 1999). Uno studio retrospettivo più recente, condotto da Lee e colleghi (2012), ha mostrato che l'uso di metadone e di benzodiazepine incrementa il rischio di depressione respiratoria (Lee et al., 2012).

Tra le altre complicanze del poliabuso associato all'uso di benzodiazepine vi è lo sviluppo di gravi forme di dipendenza fisica e di astinenza caratterizzate da ansia, paura, agitazione, confusione e attacchi di panico.

CAPITOLO 2 - IL CASO DELLE BENZODIAZEPINE

2.1 Perché le benzodiazepine sono gli psicofarmaci più abusati?

Le benzodiazepine sono tra i farmaci più utilizzati a livello mondiale non solo in contesto psichiatrico, ma più in generale in ambito medico (Torta et al., 2015). Tra le principali categorie di benzodiazepine si possono distinguere gli ansiolitici, gli ipnoinducenti, i miorilassanti e gli anticonvulsivanti. Le indicazioni cliniche per la prescrizione di questi farmaci sono dunque diverse e possono comprendere condizioni molto comuni tra la popolazione generale, tra cui ansia e insonnia e le crisi epilettiche; vengono, inoltre, utilizzati in diverse condizioni cliniche come catatonia, astinenza alcolica, agitazione in contesto di scompenso psicotico e in caso di assunzione di sostanze psicotrope. Nonostante le schede tecniche dei farmaci raccomandino l'uso di benzodiazepine limitato nel tempo, il numero di pazienti che ne fa un uso cronico, eccessivo e prolungato, talvolta ignorando le prescrizioni mediche, è elevato e in continuo aumento. Tuttavia, un aspetto importante da considerare, e che verrà approfondito nel paragrafo 2.1.2, è che spesso sono proprio i medici a prescrivere in modo inappropriato questi farmaci (Becker et al., 2007).

All'inizio degli anni Cinquanta cresce l'interesse e l'esigenza di scoprire nuovi farmaci che agiscono sul SNC. Il clordiazepossido è stato la prima benzodiazepina ad essere stata sintetizzata dal chimico statunitense Leo Sternbach nel 1955, mentre era impegnato nella ricerca di nuovi tranquillanti presso la Hoffmann-La Roche, una multinazionale farmaceutica svizzera. Tuttavia, nonostante le BDZ abbiano ottenuto un immediato e straordinario successo nella pratica clinica, a tal punto da diventare in pochi anni gli psicofarmaci più utilizzati e prescritti a livello mondiale, tale successo venne in parte ridimensionato dall'evidenza che,

se utilizzato ad alte dosi, potevano determinare dipendenza fisica (Hollister et al., 1961). Nel 1963 viene messo in commercio il diazepam, una BDZ da tre a dieci volte più potente rispetto al clordiazepossido, che nel 1965 copriva il 70% delle prescrizioni di ansiolitici (Maremmani et al., 2010).

A partire dagli anni Sessanta, le BDZ iniziarono ad essere utilizzate al posto dei barbiturici in virtù del loro migliore indice terapeutico (Mannaioni et al., 2008). Tuttavia, già a partire dai primi anni ottanta, il problema rappresentato dalla dipendenza da BDZ costituì oggetto di dibattito per la comunità scientifica internazionale, tant'è che si assistette ad una riduzione delle prescrizioni. Nel decennio successivo, l'utilizzo clinico delle BDZ nei disturbi mentali viene notevolmente ridimensionato, grazie anche alla diffusione di farmaci ritenuti maggiormente specifici, come gli SSRI nel trattamento dei disturbi d'ansia.

Le benzodiazepine, come detto, sono tra i farmaci più prescritti in virtù delle loro molteplici attività farmacologiche: sono infatti farmaci relativamente sicuri, semplici da usare, dotati di effetti collaterali in gran parte dose - dipendenti, specialmente in soggetti anziani in cui possono determinare effetti paradossi, come agitazione, confusione, disorientamento ed altri che verranno approfonditi nel paragrafo 2.5. Inoltre, le BDZ hanno un effetto rapido a differenza degli SSRI, farmaci di prima linea nel caso di disturbi d'ansia, ma che presentano un tempo di latenza maggiore. Rispetto ai barbiturici, le BDZ presentano un miglior profilo di sicurezza in quanto possiedono un indice terapeutico, definito come il rapporto tra la dose letale mediana e la dose efficace mediana, molto più elevato (AIFA). Tutti questi fattori hanno favorito la persistenza di un alto tasso di prescrizione di questi farmaci fin dalla loro scoperta.

Le BDZ rappresentano la categoria di psicofarmaci più abusati non solo perché ampiamente prescritti sia da medici di medicina generale che da vari specialisti, ma anche perché si tratta di farmaci con un elevato

potenziale d'abuso. Infatti le BDZ determinano dipendenza fisica e psicologica soprattutto se non vengono assunte nelle dosi indicate e per un periodo limitato di tempo (Licata et al., 2008). Dal punto di vista clinico, infatti, il principale problema è la tendenza a provocare dipendenza, con la comparsa di sintomi significativi alla sospensione, che provocano la riassunzione (Rosenbaum et al., 2005). Inoltre, si riportano utilizzi a scopo ricreativo in particolar modo da parte degli adolescenti (Mendia et al., 2017), ma anche dei tossicodipendenti che spesso si rivolgono alle BDZ quando non riescono a procurarsi la loro abituale sostanza d'abuso (Lader et al., 2014).

2.1.1 Modalità di ottenimento dei farmaci da prescrizione

Tra i principali fattori che contribuiscono alla diffusione di psicofarmaci tra i giovani rientrano la facile reperibilità, il costo zero e il fatto che siano, nella maggior parte dei casi, incustoditi o comunque disponibili in casa. Da oltre venti anni, l'Istituto di Fisiologia Clinica - sezione di Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari - del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) conduce lo studio ESPAD Italia sui comportamenti a rischio all'interno di un campione rappresentativo della popolazione studentesca italiana tra i 15 e i 19 anni. I dati raccolti sono finalizzati a osservare e a monitorare il consumo di sostanze psicoattive nella popolazione giovanile dove, come già accennato nei paragrafi precedenti, psicofarmaci richiedenti apposita prescrizione medica vengono talvolta assunti senza ricetta e supervisione da parte del medico. Secondo lo studio ESPAD 2021, in Italia il reperimento dei farmaci è piuttosto semplice per gli adolescenti: il 16% dei giovani dichiara di sapere come procurarsi facilmente gli psicofarmaci senza ricetta medica, il 13,6% degli studenti dichiara di essere a conoscenza dei luoghi in cui è possibile procurarsi psicofarmaci senza apposita prescrizione medica. Tra questi, il 42,3% afferma di poterseli procurare all'interno del contesto familiare, il 28,2% da Internet tramite prescrizioni falsificate e il 22,2% per strada tramite il mercato nero. Un dato

interessante emerso in questo studio è che l'utilizzo di psicofarmaci è risultato superiore tra gli adolescenti che nella loro vita hanno avuto un'esperienza pregressa di uso di psicofarmaci con prescrizione medica (Biagioni et al. 2021).

Nel grafico sottostante (Figura 4), ripreso da una ricerca di Mendia et al. del 2017, è possibile osservare le principali modalità di ottenimento dei farmaci da prescrizione, in particolar modo da parte degli adolescenti. È interessante osservare come ben il 54,2 % degli adolescenti riferisca di aver ottenuto il farmaco gratuitamente da genitori o amici, mentre il 16,6 % dice di averli comprati da parenti o amici e solo il 18,1 % affermi di aver ottenuto il farmaco attraverso una prescrizione medica. Solo una piccola percentuale dichiara di averli comprati da venditori di droghe o sconosciuti (3,9%) o di averli comprati in internet (0,3%).

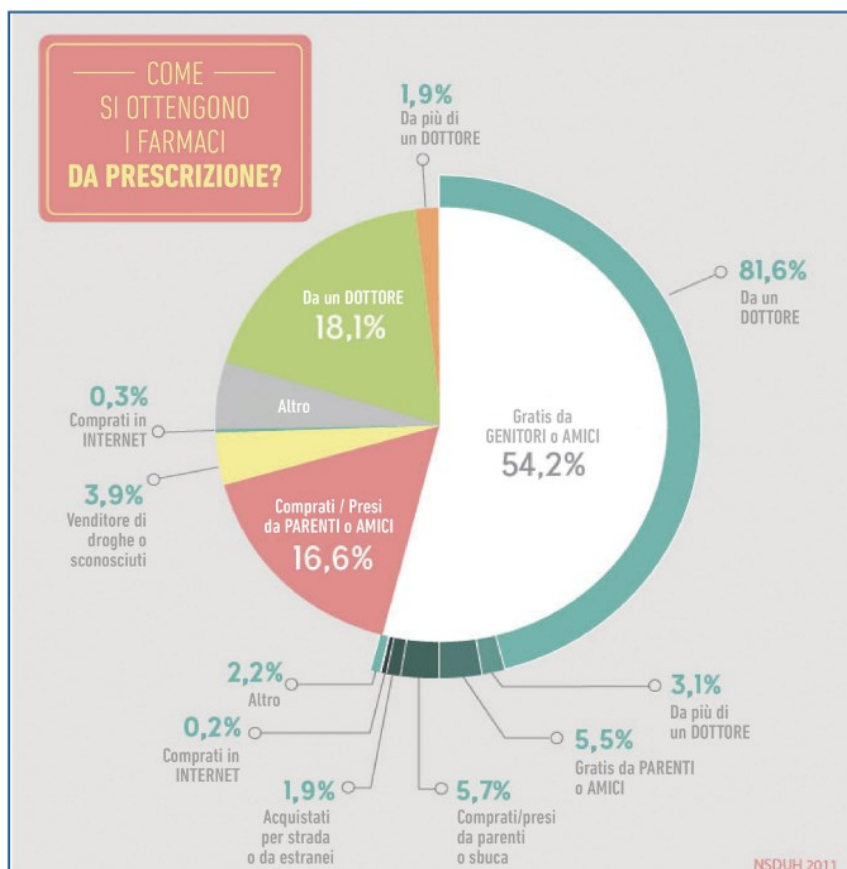


Figura 4. Fonti di farmaci da prescrizione. *Modificata da NIDA, 2011.*

Per gli adulti la situazione è nettamente differente perché la principale modalità di ottenimento dei farmaci da prescrizione è la prescrizione da parte di un medico (si veda nel capitolo 1 la tabella sul numero di prescrizioni di psicofarmaci).

2.1.2 L'importanza del ruolo del medico nella prescrizione

La responsabilità del medico nella prescrizione appropriata di benzodiazepine deriva dal fatto che si tratta di farmaci che necessitano di prescrizione medica. Molto spesso il primo contatto per i pazienti che lamentano insonnia, sintomi d'ansia e di depressione e disturbi fisici "funzionali" legati allo stress è rappresentato dal medico di medicina generale, poiché solo una piccola parte di questi pazienti è di interesse strettamente psichiatrico. Una risposta frequente a queste situazioni, da parte del medico di medicina generale, è la prescrizione BDZ (per i motivi già descritti al paragrafo 2.1). Non di rado le BDZ vengono prescritte a basso dosaggio per mesi o anni favorendo la dipendenza fisica e psicologica e lo sviluppo di effetti avversi (Maremmani et al. 2010). I medici spesso accettano un utilizzo prolungato di questi farmaci, fenomeno che si stima interessare tra il 2 e il 7,5% della popolazione nei paesi ad alto sviluppo economico, un numero non indifferente, considerato che le BDZ, nella maggior parte dei casi, non dovrebbero essere somministrate cronicamente e, generalmente, per non più di 12 settimane (Torta et al. 2015).

È dunque evidente l'importanza dell'appropriatezza prescrittiva sia da parte dei medici di medicina generale che degli psichiatri, che dovrebbero prescrivere le BDZ per un periodo di tempo adeguato ed alla posologia adeguata. Inoltre, nell'ambito del consenso informato al trattamento da parte del paziente, il medico è tenuto a fornire al paziente esaurienti informazioni sugli effetti terapeutici del farmaco, che tendono ad

attenuarsi nel corso del tempo, sugli effetti collaterali e sui rischi elevati di tolleranza e di dipendenza.

Nei disturbi d'ansia, nel cui trattamento è indicato l'uso di serotoninergici, l'uso delle BDZ è limitato al periodo iniziale del trattamento (in cui i serotoninergici non sono efficaci).

In alcune categorie di pazienti, la prescrizione di questi farmaci dovrebbe essere effettuata con particolare cautela: in soggetti, con storie personali di dipendenza, dovrebbe essere evitata la prescrizione delle BDZ a breve emivita, per il maggior rischio di abuso; negli anziani, dovrebbe essere evitata, visto il maggior rischio di effetti avversi, argomento che verrà approfondito nel paragrafo 2.5.

Nel caso in cui il medico si accorga di un misuso e/o abuso di BDZ, è importante che informi il paziente circa le possibilità di trattamento, approfondite nel paragrafo 2.7.

2.2 Meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica

Il meccanismo d'azione delle BDZ è stato scoperto tra il 1975 e il 1977 da Erminio Costa e colleghi del National Institute of Mental Health di Washington D.C. e da Willy Haefely e colleghi nei laboratori Hoffman La Roche di Basilea (Biggio, 2000). Questi due gruppi di ricerca hanno dimostrato che le benzodiazepine potenziano la funzione delle sinapsi GABAergiche attraverso una facilitazione dell'azione inibitoria del GABA.

Il GABA (acido gamma-amminobutirrico) rappresenta uno dei più potenti ed importanti neurotrasmettitori inibitori del nostro SNC; esso può legarsi a più tipi di recettori, quello di nostro interesse è il recettore canale GABA-A; una volta che il GABA ha legato il GABA-A si ha l'apertura del recettore-canale che determina l'entrata di ioni cloro nella cellula e la sua iperpolarizzazione, e, di conseguenza, una riduzione dell'eccitazione

neurale. Le benzodiazepine agiscono legandosi ad un sito allosterico del recettore GABA-A, aumentando l'affinità di quest'ultimo con il GABA e mediando così la loro attività ansiolitica, sedativa, ipnotica e miorilassante.

Il recettore GABA-A presenta una struttura pentamerica formata da 5 subunità, ciascuna caratterizzata da siti di legame specifici; le subunità possono essere: alfa, beta, gamma, delta ed epsilon e possono essere presenti in isoforme differenti, le quali hanno una distribuzione tissutale differente e determinano effetti differenti. La subunità alfa 1 media gli effetti sedativi, amnesici ed anticonvulsivanti; la subunità alfa 2 gli effetti ansiolitici; le subunità alfa 3 gli effetti miorilassanti.

L'assunzione concomitante di alcol e benzodiazepine, come di barbiturici e benzodiazepine, è controindicata in quanto anche queste sostanze agiscono legandosi a livello del recettore GABA-A e questo determina un importante rischio di depressione respiratoria, anche se raramente fatale. Il flumazenil viene utilizzato nel caso di intossicazione da benzodiazepine in quanto si lega anch'esso a livello del recettore GABA-A agendo come antagonista competitivo delle BDZ.

Le benzodiazepine possono essere divise in base all'emivita in breve, intermedia o lunga durata d'azione. Le benzodiazepine a breve durata d'azione hanno un'emivita < 6h come, ad esempio, il midazolam o il triazolam; le BDZ ad intermedia durata d'azione hanno un'emivita compresa tra le 6 e le 24 ore, come, ad esempio, l'alprazolam ed il lorazepam, il lormetazepam ed il temazepam; le BDZ a lunga durata d'azione hanno un'emivita maggiore alle 24h e sono, ad esempio, il clordiazepossido, il diazepam, il nitrazepam, il flunitrazepam, il clonazepam, il prazepam, il bromazepam e il flurazepam. In base alle necessità terapeutiche, verrà preferita un'emivita differente.

Le BDZ presentano molteplici utilizzi nella pratica clinica, vengono infatti utilizzate (Balon et al., 2017):

- nei disturbi d'ansia, vista la loro azione ansiolitica a breve termine;

- nella sedazione cosciente e nell'induzione dell'anestesia;
- in caso di comportamenti violenti ed aggressivi nelle psicosi, vista l'azione sedativa;
- nell'insonnia, vista l'azione ipnotica;
- in alcune patologie dell'apparato muscolo-scheletrico, visto l'effetto miorilassante;
- nell'epilessia, visto l'effetto anticonvulsivante;
- nel trattamento dell'astinenza da alcol.

Va ricordato che i disturbi depressivi non rientrano tra le indicazioni terapeutiche delle BDZ, ma, nelle prime fasi della terapia con un antidepressivo, spesso le BDZ vengono prescritte per aumentare la compliance dei pazienti, visto che questi farmaci possono determinare, soprattutto durante le prime settimane di assunzione, un effetto paradossale con ansia e agitazione.

Le BDZ, pur essendo generalmente dei farmaci ben tollerati, possono dare diversi effetti avversi, i più frequenti sono sedazione, astenia, atassia e debolezza muscolare; cefalea, danni alla memoria, amnesia anterograda; effetti stimolanti paradossali come incremento dell'ansia, insonnia, incubi, allucinazioni nella fase iniziale del sonno, irritabilità, comportamento iperattivo o aggressivo; depressione, aumento o diminuzione della libido, depersonalizzazione, disorientamento, riduzione della velocità di processazione e delle abilità visuo-spaziali. Per quanto riguarda le controindicazioni all'assunzione, si ricordano l'ipersensibilità alle BDZ, la miastenia gravis, l'insufficienza respiratoria grave, la sindrome da apnea notturna, l'insufficienza epatica grave; inoltre, sono controindicate nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

Inoltre, va sottolineato che le BDZ inducono tolleranza, che consiste nella riduzione dell'efficacia di un farmaco conseguente alla somministrazione ripetuta o continua del farmaco e, dunque, alla necessità di aumentare la dose per ottenere l'effetto desiderato. Lo sviluppo della dipendenza e della tolleranza è associato anche alla durata del trattamento

ed alla dose assunta, perciò le schede tecniche delle BDZ riportano che la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e la dose deve essere adeguata; in linea generale, non deve superare le quattro settimane, in caso vengano prescritte per l'insonnia, e le otto-dodici settimane nel caso vengano prescritte per disturbi d'ansia; inoltre, per evitare effetti di rimbalzo, è consigliato sospendere gradualmente la terapia.

È importante, inoltre, ricordare le interazioni con l'alcool e farmaci deprimenti il SNC, che possono potenziare l'effetto deprimente centrale delle BDZ come gli oppioidi, altri ansiolitici, sedativi e ipnotici, gli antipsicotici, gli anticonvulsivanti ed alcuni antidepressivi (ad esempio gli antidepressivi triciclici).

2.3 Misuso e abuso nella popolazione generale

Il termine "misuso" è utilizzato per definire "la situazione in cui il prodotto è usato intenzionalmente o in maniera inappropriata non in accordo con la dose prescritta o autorizzata, via di somministrazione e/o indicazioni o in maniera non aderente allo stato vigente di fornitura (esempio senza prescrizione per farmaci soggetti a prescrizione medica)". Per abuso si intende, invece, "l'uso persistente, intenzionale, eccessivo di un medicinale, accompagnato da effetti dannosi sia a livello fisico che psicologico." (AIFA, 2021). Il misuso e l'abuso di benzodiazepine rappresentano, ad oggi, un problema di sanità pubblica a livello mondiale, in particolar modo per la popolazione anziana, in cui solo un terzo delle prescrizioni di BDZ si rivela appropriata (Airagnes et al., 2016).

L'uso inappropriato e la conseguente dipendenza e abuso di BDZ nel corso degli anni hanno suscitato, tra i professionisti della salute mentale, numerose preoccupazioni legate alla salute

Le BDZ sono farmaci che hanno un alto rischio di indurre tolleranza e dipendenza e per questo motivo sono frequentemente soggetti sia a

misuso che ad abuso (Marks, 2012). Il misuso può essere intenzionale o non intenzionale. Tra le principali cause a cui è possibile attribuire il misuso è possibile individuare:

- una mancata comprensione delle indicazioni sull'utilizzo del farmaco da parte del paziente, soprattutto nei soggetti anziani;
- una scarsa informazione del medico prescrittore;
- convinzioni errate del paziente;
- ricorso all'automedicazione.

L'American Society for Medicine tra le principali ragioni che portano al misuso identifica: abitudini di vita, come ad esempio storia pregressa di uso di sostanze per via endovenosa; contenimento dei sintomi di astinenza; raggiungimento di maggiori effetti gratificanti; riduzione del dolore, ansia, depressione etc.. Inoltre, i soggetti con precedente storia di abuso/dipendenza risultano più vulnerabili (Janiri et al., 1991). L'overdose, i decessi, le infezioni e il mancato raggiungimento dello scopo terapeutico, per il quale la terapia è stata prescritta, rientrano tra le conseguenze dirette del misuso.

All'interno dell'abuso è possibile distinguere tra abuso deliberato, da parte di soggetti che fanno uso di sostanze per i loro effetti euforici, e abuso involontario, da parte di pazienti che iniziano ad assumere BDZ, nella maggior parte dei casi per trattare un disturbo d'ansia, finendo, talvolta, per abusarne o farne un uso inappropriato. Queste due categorie di individui differiscono nelle intenzioni e negli scopi per cui abusano di BDZ (O'Brien, 2005).

I soggetti che rientrano nel primo sottogruppo tendono ad assumere BDZ nel tentativo di "sballarsi" e spesso abusano contemporaneamente di più sostanze. Tuttavia, le BDZ vengono anche utilizzate dai poliabusatori in una sorta di auto-medicazione degli effetti di astinenza provocati dall'abuso di altre sostanze come, ad esempio, cocaina e alcol. L'abuso deliberato delle BDZ spesso ha origine da un uso improprio e volontario del farmaco

prescritto dal medico a scopo ricreativo e di ricerca di emozioni forti. Tuttavia, non sono rari i casi di individui che si procurano le BDZ tramite ricette falsificate o prescrizioni illegali.

Gli individui che, invece, abusano involontariamente delle BDZ, nella maggior parte dei casi, usano tali farmaci con apposita prescrizione medica finendo per assumerle a dosi più elevate rispetto a quelle prescritte dal medico o per una durata più lunga del necessario dopo la remissione del disturbo d'ansia (O'Brien, 2005).

L'abuso di BDZ interessa soprattutto i soggetti affetti da dipendenza da sostanze illecite e alcol, motivo per cui i servizi (SerT) che si occupano di questi pazienti dovrebbero limitare al minimo l'uso di BDZ per l'alto rischio di dipendenza e tolleranza in queste specifiche tipologie di soggetti. L'abuso prolungato di tali farmaci può portare alla dipendenza fisica e psicologica anche se, come sottolineato da O'Brien (2005), l'abuso non sempre porta a sviluppare dipendenza.

2.3.1 Implicazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale

Secondo quanto riportato dal World Drug Report (WDR) redatto dall'Ufficio delle Nazioni Unite nel 2023, le motivazioni che inducono le persone all'uso non medico dei farmaci da prescrizione variano in base a fattori come l'età e il genere. Come osservato da Drazdowski (2016), una prima ragione che accomuna le diverse fasce d'età è legata al fatto che i farmaci sono ritenuti più sicuri rispetto a sostanze illecite quali cannabis ed eroina poiché il loro commercio è legale, regolamentato e sottoposto a stringenti controlli da parte delle autorità competenti. Tuttavia, come già riportato nel paragrafo 2.2., è fondamentale sottolineare come le BDZ, pur essendo farmaci relativamente sicuri, non sono scevri da vari effetti avversi e sono ad alto rischio di indurre dipendenza.

La dipendenza o addiction, viene definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "condizione psichica, talvolta anche fisica, derivante dall'interazione tra un organismo e una sostanza, caratterizzata da risposte comportamentali e da altre reazioni che comprendono un bisogno compulsivo di assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, allo scopo di provare i suoi effetti psichici e talvolta di evitare il malessere della sua privazione". Della definizione dell'OMS è bene sottolineare le due componenti della dipendenza e, cioè, quella fisica e quella psicologica.

Dal punto di vista fisico, la brusca interruzione di BDZ può determinare una sindrome da astinenza caratterizzata da ansia, agitazione, irrequietezza, attacchi di panico, tachicardia, tremori, insonnia, depressione, disordini percettivi, spersonalizzazione, cefalea, capogiri, convulsioni ecc. (Swinson et al., 1987). Il tempo di insorgenza della sindrome varia in base all'emivita, da poche ore dopo la sospensione, nel caso di quelle a breve emivita, a 4-8 giorni, nel caso di BDZ a lunga emivita. Anche la durata della sindrome varia in base all'emivita: da 24-48 ore, nel caso di BDZ a emivita breve, fino a 4 settimane, nel caso di BDZ a lunga emivita. Inoltre, le BDZ, se non assunte correttamente, determinano rapidamente tolleranza, che, a sua volta, porta il soggetto ad aumentare le dose assunta quotidianamente (Gandra et al., 2019).

Un'intossicazione da BDZ, causata dall'assunzione di una dose eccessiva delle stesse, generalmente non rappresenta un pericolo per la vita del soggetto, a meno che non vengano assunti contemporaneamente altri depressori del SNC. L'intossicazione da BDZ generalmente si manifesta con una depressione del SNC di gravità variabile. Nei casi di modesta gravità, il soggetto può presentare sintomi quali sonnolenza, confusione mentale, stato letargico, mentre nei casi più severi si possono avere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma, depressione respiratoria e decesso (Brett et al., 2015).

La dipendenza psicologica si può manifestare con l'incapacità di controllare il proprio comportamento e con il "craving", definito come "brama" o "desiderio irresistibile" verso la sostanza d'abuso (Mol et al., 2005). Sul piano comportamentale, l'impellenza e la compulsività che contraddistinguono il craving spingono il soggetto alla ricerca irrefrenabile della sostanza o, più in generale, degli stimoli ambientali che richiamano l'associazione con la sostanza stessa. Il craving è un fenomeno che accomuna varie forme di dipendenze e spesso è associato a disagio clinicamente significativo (La barbera et al., 2008). A tale proposito, i soggetti con dipendenza psicologica da BDZ tendono a portare sempre con sé il farmaco e a rivolgersi al medico per ottenere un'altra prescrizione ancora prima di terminarlo (Manzato et al., 2014). Per quanto riguarda altre implicazioni dal punto di vista psicologico, significativa è la relazione tra dipendenza da BDZ e disturbi dell'umore. Molto spesso, infatti, i soggetti che presentano disturbi del tono dell'umore fanno uso di BDZ come automedicazione, nonostante una loro assunzione a lungo termine possa aggravare ulteriormente lo stato di salute inducendo sintomi quali disforia cronica, ansia, irritabilità ecc. (Longo et al., 2000).

A loro volta le implicazioni fisiche e psicologiche determinano una serie di problematiche dal punto di vista sociale. Ad esempio, effetti avversi comuni come sedazione, astenia, atassia, cefalea e debolezza muscolare possono favorire l'isolamento sociale e interferire negativamente con le attività della vita quotidiana (Ashton, 2002). Inoltre, la sedazione, le vertigini e la riduzione della velocità di processazione delle informazioni e delle abilità visuo-spaziali possono compromettere la capacità del soggetto di mettersi alla guida, con conseguenze significative non solo a livello relazionale, ma anche in ambito lavorativo. Ancora, in caso di caduta, che, per i motivi precedentemente descritti, è più frequente nei consumatori di BDZ, si ha una perdita di autonomia che influisce in maniera significativa nella vita del soggetto (Lader et al., 2013).

2.4 Utilizzo negli adolescenti

L'adolescenza, come periodo di transizione dall'infanzia all'età adulta, è di per sé un periodo evolutivo complesso e contraddistinto da molteplici cambiamenti sia a livello fisico che psicologico. Per comprendere questa particolare fase della vita, è necessario considerare anche il ruolo dei fattori socio-culturali (Patton et al., 2007). Diversi studi hanno osservato che alcuni fattori socio-culturali che caratterizzano il contesto attuale, come un'ampia e precoce esposizione ai media, soprattutto attraverso internet e i "social", la presenza di dinamiche familiari e relazionali diverse rispetto al passato, la maggiore disponibilità e facilità di accesso, anche tramite la rete, a sostanze come alcol e droghe abbiano svolto un ruolo centrale nell'anticipare il periodo evolutivo in cui tali cambiamenti fisici e psicologici si verificano. (De Toni et al., 2006).

Inoltre, l'impulsività, la ricerca di emozioni forti, l'attrazione per le novità e per il rischio, il desiderio di trasgredire alle norme sociali sono caratteristiche e comportamenti tipici dell'adolescenza e contribuiscono a rendere gli adolescenti maggiormente vulnerabili all'uso di sostanze rispetto agli adulti (Cattelino, 2004). Tuttavia, come già accennato nel paragrafo 1.2, in questa fase evolutiva un ruolo significativo, oltre a essere svolto dal contesto familiare e sociale, tra cui la scuola, è quello assunto dal gruppo dei pari che esercita un'influenza significativa rispetto all'adozione di comportamenti a rischio.

Per quanto riguarda le benzodiazepine, molti adolescenti ricorrono a un loro utilizzo come tentativo di "automedicazione" a fronte di situazioni di disagio psicologico, in particolare in risposta ad ansia e stress (Longo, 2000). A tale proposito, in uno studio del 2011 condotto su un campione di 371 adolescenti del Chelsea School District in Inghilterra, O'Neil (2011) ha osservato che l'alprazolam e il diazepam risultano essere tra le BDZ più comunemente utilizzate tra i più giovani. Un primo risultato emerso da questa ricerca è che circa il 22% degli adolescenti ha dichiarato che almeno

qualcuno del loro gruppo di amici abusa di BDZ come alprazolam o diazepam. A conferma dell'importanza che il gruppo dei pari assume nell'influenzare le scelte e i comportamenti degli adolescenti (vedi paragrafo 1.2), è emerso che gli adolescenti risultavano essere fino a undici volte più propensi a dichiarare l'intenzione di abusare di farmaci da prescrizione medica se pensavano che anche il loro gruppo di amici più stretti ne avrebbe abusato. Inoltre, il 54% degli adolescenti ha dichiarato che i loro amici più stretti avrebbero manifestato rabbia nei loro confronti nel caso avessero abusato di farmaci da prescrizione. Invece, in un gruppo in cui l'abuso di farmaci era accettato e normalizzato, i ragazzi hanno dichiarato di essere fino a sei volte più propensi ad abusare di tali farmaci. Infine, si è osservato che gli adolescenti percepiscono i danni causati dall'alcol e dalla marijuana come di gravità minore rispetto a quelli provocati dall'abuso di farmaci, tant'è che, in questo studio, il 60% degli studenti ha dichiarato di ritenere l'utilizzo di farmaci da prescrizione come pericoloso, mentre la percentuale di adolescenti che ha reputato rischioso assumere cinque o più drink una/due volte a settimana è risultata il 41% (O'Neil, 2011).

Per quanto riguarda l'Italia, osservando i dati dello studio ESPAD 2021, già trattato al paragrafo 2.1.1, un primo dato rilevante è che il 10,5% degli adolescenti ha dichiarato di aver assunto psicofarmaci senza apposita prescrizione medica nella propria vita, il 6,6% nell'ultimo anno e il 4,0% nell'ultimo mese. Lo studio ha messo in evidenza come le ragazze mostrino una maggiore tendenza a ricorrere all'uso di psicofarmaci rispetto ai coetanei maschi, con percentuali quasi triple rispetto a quelle dei coetanei (M=3,5%; F=10,2%). Nello specifico, i dati sono stati raccolti mediante l'ausilio del questionario ESPAD, in cui viene chiesto ai ragazzi se hanno assunto determinate tipologie di farmaci senza apposita prescrizione medica o per motivazioni diverse rispetto a quelle indicate nella prescrizione come, per esempio, per migliorare il proprio aspetto fisico, le proprie prestazioni fisiche o per ballare e andare su di giri.

Un altro dato significativo è il progressivo aumento del consumo di psicofarmaci che si è osservato tra il 2007 e il 2017. Nel 2021, a causa della pandemia da COVID-19, è stato riscontrato un ulteriore aumento nel consumo di psicofarmaci senza prescrizione medica nella popolazione giovanile. Diviene, dunque, importante chiedersi che cosa spinga i ragazzi/e a ricorrere all'uso di tali farmaci. A tale proposito, lo studio ESPAD ha messo in evidenza che in Italia 270mila tra gli studenti di età compresa tra i 15 e i 19 anni hanno assunto senza prescrizione medica psicofarmaci per l'iperattività/attenzione, per dimagrire, per dormire/rilassarsi e/o per regolare l'umore almeno una volta nella vita. La tipologia di psicofarmaci senza prescrizione medica maggiormente utilizzata nel corso dell'ultimo anno è risultata essere quella dei farmaci per dormire, tra cui rientrano le benzodiazepine.

Nella tabella sottostante (Figura 5), è possibile osservare il trend in percentuale relativamente all'utilizzo di psicofarmaci senza prescrizione medica dal 2007 al 2021. Come si può osservare dal grafico, nel 2021, a distanza di un anno dalla diffusione a livello mondiale della pandemia da COVID-19, tra le ragazze il trend relativo all'uso di psicofarmaci è tornato a salire passando da una prevalenza dell'8,7% nel 2020 al 10,2%. Tra i principali aspetti emotivi legati alla pandemia, che potrebbero spiegare l'aumento, è possibile individuare alti livelli di preoccupazione per la propria salute ed elevati livelli di solitudine (Papp et al., 2021) oltre a un crescente senso di noia e di isolamento, legati all'obbligo di rimanere in casa per un periodo di tempo prolungato.

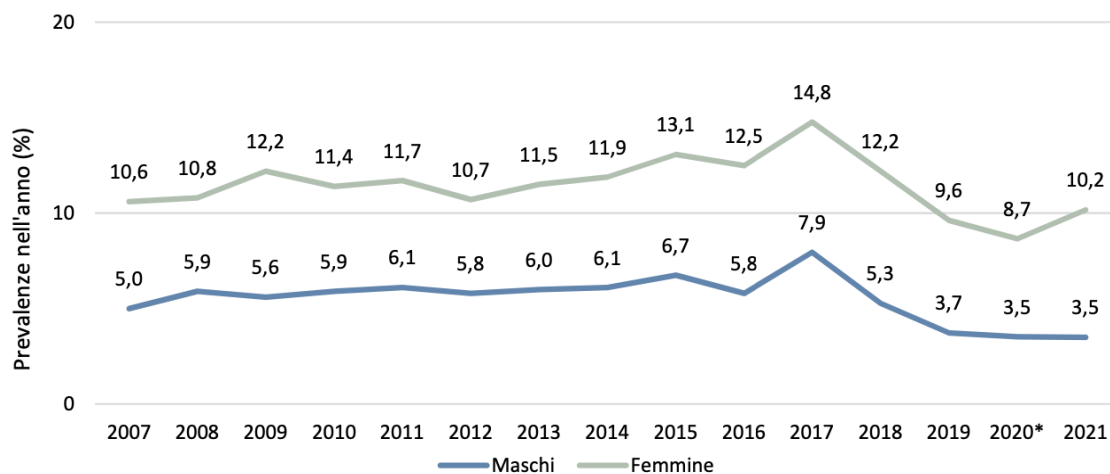


Figura 5. Trend in percentuale relativo all'utilizzo di psicofarmaci senza prescrizione medica tra gli adolescenti dal 2007 e il 2021 Studio ESPAD 2021

Rispetto alla percezione del rischio, che, come è stato messo in evidenza nel paragrafo 1.2, rappresenta uno dei principali fattori di protezione rispetto all'uso di sostanze, dallo studio ESPAD è emerso che il 37% degli studenti italiani ritiene che assumere farmaci senza prescrizione medica sia abbastanza rischioso, mentre il 73% afferma che è molto rischioso. Solo il 4% degli studenti afferma di ritenere che il rischio sia minimo.

A livello internazionale, uno studio interessante è quello svolto da McCabe nel 2009, che ha visto coinvolti 12441 studenti delle scuole superiori pubbliche e private degli Stati Uniti. Il principale scopo dello studio era quello di individuare le principali motivazioni legate all'uso di psicofarmaci da prescrizione. Dallo studio è emerso che il 56,4% dei partecipanti ha dichiarato di fare uso di psicofarmaci per rilassarsi o per alleviare la tensione, il 53,5% per sentirsi bene o per "sballarsi", il 52,4% per vedere cosa si prova, il 44,8% per alleviare il dolore fisico e il 29,5% per divertirsi con il gruppo dei pari. Tuttavia, come sottolineato da questo studio, spesso gli adolescenti riportano motivazioni diverse rispetto all'uso di psicofarmaci.

2.4.1 Implicazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale negli adolescenti

Diversi studi di neuroimaging hanno rilevato che l'assunzione non terapeutica dei farmaci da prescrizione, e in generale l'abuso di sostanze in adolescenza, può comportare importanti alterazioni cerebrali. (Giedd et al., 1999).

A livello neuroanatomico, infatti, è proprio in adolescenza che hanno luogo i processi di maturazione di alcune strutture del sistema nervoso centrale (SNC), motivo per cui gli effetti collaterali derivanti dall'uso di BDZ sono di gravità e rilevanza maggiore quanto più precoce è l'età in cui il soggetto inizia a fare uso e/o abuso di tali sostanze. Considerare i cambiamenti neuroanatomici, che si verificano durante questa fase di sviluppo, è dunque cruciale per comprendere le implicazioni che eventuali danni cerebrali, causati dall'abuso di BDZ, possono avere nella vita dell'individuo a livello fisico, psicologico e sociale. Ad esempio, per quanto riguarda le ripercussioni sul piano fisico, è noto come difficoltà di coordinazione motoria, che spesso caratterizzano i soggetti dipendenti da BDZ, possano essere causate da danni a carico dei gangli della base, strutture cerebrali che, per l'appunto, svolgono un ruolo centrale nel movimento e nella coordinazione. Un uso prolungato di BDZ può danneggiare anche l'ippocampo, una struttura cerebrale coinvolta nei processi di memoria e di attenzione, con ripercussioni negative sulle capacità cognitive dell'individuo (Paige et al., 2020).

Le funzioni esecutive, come flessibilità cognitiva, pianificazione, monitoraggio e memoria di lavoro, sono tra le abilità cognitive alla base dei processi di apprendimento. Dal punto di vista sociale, è possibile che tali difficoltà cognitive compromettano il rendimento scolastico dello studente aumentando il rischio di "abbandono scolastico", fenomeno molto diffuso e spesso associato a isolamento e ritiro sociale (Mendia et al., 2017). Tuttavia, le funzioni esecutive non sono coinvolte esclusivamente in compiti

cognitivi quali verifiche scolastiche, ma anche nella messa in atto di attività quotidiane come, ad esempio, la guida di veicoli. Una guida attenta e corretta, infatti, richiede prontezza dei riflessi, lucidità e destrezza, capacità che possono essere alterate, in maniera più o meno importante, dall'utilizzo di BDZ aumentando così il rischio di incidenti stradali.

Da un punto di vista neuroanatomico, la corteccia prefrontale riveste un ruolo di notevole importanza nei processi decisionali, motivo per cui danni a carico di questa struttura cerebrale, causati dalle BDZ, possono minare la capacità del soggetto di prendere decisioni in modo attento e responsabile. A livello comportamentale, ciò si traduce in scarse capacità di autocontrollo, in un aumento dell'impulsività, nell'incapacità di analizzare una determinata situazione in maniera oggettiva, in comportamenti paranoici, in un aumento dell'irritabilità e dell'inquietudine. Ancora, un'alterata capacità di giudizio può portare a scatti di collera e aggressività (Faliva et al., 2015).

Tra le numerose implicazioni dal punto di vista psicologico, è noto anche come l'uso eccessivo e non controllato di BDZ possa determinare significative alterazioni del tono dell'umore, che, talvolta, possono evolvere in disturbi psicologici come ansia e depressione, che, dal punto di vista sociale, possono portare l'adolescente a situazioni di isolamento dai familiari e dal gruppo dei pari (Quello et al., 2005).

2.5 Le benzodiazepine e gli anziani

Come già accennato (paragrafo 1.2), le alterazioni fisiologiche che si manifestano con il progredire dell'età influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica modificando la normale risposta ai trattamenti farmacologici e rendendo gli anziani più vulnerabili agli effetti avversi dei farmaci (Hines et al., 2011). Fattori legati alle variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci sono la composizione della massa corporea,

lo stato di salute dei diversi organi e l'attività dei sistemi enzimatici. La funzionalità renale risente maggiormente dell'invecchiamento a differenza di fattori quali l'assorbimento intestinale, la distribuzione o il legame alle proteine plasmatiche sui quali, invece, l'invecchiamento ha un'influenza minore nella risposta al trattamento farmacologico. Per quanto riguarda la funzionalità epatica, l'invecchiamento ha un effetto piuttosto variabile e indefinito (Nobili et al., 2014). Per i motivi sopra elencati, con il paziente anziano si raccomanda, quindi, di iniziare la terapia farmacologica al dosaggio più basso possibile aumentando gradualmente la dose in base alla tollerabilità individuale (Klotz, 2009).

Frequentemente gli anziani assumono più farmaci contemporaneamente in quanto, con l'aumentare dell'età, la prevalenza di patologie croniche e di multimorbidità è elevata. Tuttavia, è noto come i farmaci presentino anche effetti avversi che possono avere un impatto negativo sulla qualità di vita e sullo stato di salute generale dell'anziano. La poliassunzione, inoltre, aumenta in modo significativo il rischio di interazione tra i diversi farmaci.

Per quanto riguarda la terapia, spesso accade che una rigida aderenza alle linee guida internazionali porti alla prescrizione di più farmaci contemporaneamente nella popolazione anziana, senza tenere conto del fatto che la maggior parte degli studi clinici attuali è stata effettuata su un campione generalmente giovane e senza pluripatologie. Tra le possibili conseguenze è possibile individuare una maggiore difficoltà nella valutazione del rapporto rischio/beneficio, elemento cardine di ogni prescrizione medica (Boyd et al., 2005). La Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) ha sottolineato l'importanza del medico nell'accompagnare l'anziano a un'assunzione consapevole dei farmaci valutando periodicamente le terapie in atto (Kaufman et al., 2004). È stato osservato, infatti, come informazioni adeguate, relativamente al trattamento

farmacologico, contribuiscano ad aumentare l'aderenza terapeutica (Mallet et al., 2007).

Tra i farmaci, che richiedono particolare cautela nel loro utilizzo in questa categoria di pazienti, rientrano le BDZ, farmaci ampiamente prescritti negli anziani, in quanto insonnia, ansia e depressione sono frequenti in questa fascia d'età (el-Guebaly et al., 2010). Uno studio di Serra e colleghi (2013) ha messo in evidenza un'elevata prescrizione di BDZ negli anziani residenti in comunità con percentuali che vanno dal 10% fino al 41,6%. Un ulteriore dato interessante emerso in questo studio è che la durata media della terapia è di dieci anni, un periodo significativamente maggiore a quello comunemente appropriato.

Dal momento che nei soggetti anziani, come verrà approfondito nel paragrafo successivo, le BDZ hanno molteplici effetti avversi, risulta evidente l'importanza di ricorrere a trattamenti alternativi. Ad esempio, in alcune categorie di pazienti, in caso di insonnia, una possibile alternativa ai trattamenti farmacologici può essere l'adozione di stili di vita più salutari (come andare a letto e svegliarsi sempre alla stessa ora, evitare sostanze quali caffeina, alcol, nicotina) e l'utilizzazione di tecniche di rilassamento come la mindfulness (Rosso, 2016). Qualora questi interventi non dovessero rivelarsi efficaci, è possibile prescrivere alcuni antidepressivi come il trazodone e la mirtazapina a bassi dosaggi. In caso di insonnia resistente anche a questi trattamenti, si possono, invece, prescrivere farmaci come la quetiapina, un antipsicotico di seconda generazione con un effetto sedativo (Rizzetto et al., 2013).

2.5.1 Implicazioni dal punto di vista fisico, psicologico e sociale negli anziani

Le BDZ a lunga emivita (superiore alle 24 ore) sono farmaci che andrebbero evitati negli anziani in quanto sono associati a maggiori effetti avversi, tant'è che, come osservato da Tamburin e colleghi (2021), gli anziani che assumono BDZ, in particolar modo quelle a lunga emivita, non solo accedono più frequentemente al pronto soccorso, ma spesso necessitano di ospedalizzazione. Infatti, con il progredire dell'età una minore clearance contribuisce ad aumentare l'emivita del farmaco, in particolare nei soggetti con insufficienza epatica e renale. Per questi motivi, risulta evidente come in questa categoria di pazienti, qualora sia necessario ricorrere all'utilizzo di BDZ, sia preferibile prescrivere BDZ a intermedia o a breve emivita per un periodo di tempo il più limitato possibile (O' Brien et al., 2005).

Per quanto riguarda le implicazioni dal punto di vista fisico negli anziani, diversi studi hanno osservato che l'utilizzo di BDZ in questa categoria di pazienti è associato a disturbi dell'equilibrio e della coordinazione motoria (Hart et al., 2020). Spesso la compresenza di condizioni cliniche, quali disturbi del movimento, disturbi a carico del SNC, problemi di vista, osteoporosi, rendono questa categoria di pazienti maggiormente a rischio di cadute e fratture.

Inoltre, diversi studi hanno osservato come l'utilizzo di BDZ aumenti il rischio di patologie neurodegenerative come Alzheimer e deterioramento cognitivo, mentre, nei casi di deterioramento cognitivo già conclamato, l'assunzione di BDZ può aggravare ulteriormente i processi e le abilità cognitive del soggetto (Morbioli et al., 2020). Anche a fronte di delirium, si è osservato come le BDZ possono portare a un peggioramento del quadro clinico (Airagnes et al., 2016). Per questi motivi, le BDZ rientrano tra i farmaci la cui prescrizione è sconsigliata in questa categoria di pazienti.

Per quanto riguarda le implicazioni dal punto di vista psicologico negli anziani, le BDZ possono determinare sonnolenza, diminuzione delle

capacità di attenzione, problemi di memoria, rallentamento dei processi cognitivi, che, a loro volta, possono avere un impatto negativo anche sul piano sociale. Infatti, le problematiche di tipo psicologico, appena elencate, possono ostacolare o comunque rendere più difficoltoso lo svolgimento di attività quotidiane, come ad esempio guidare, facendo sì che il soggetto sia sempre meno autonomo (Lader et al., 2013). Inoltre, una perdita progressiva dell'autonomia, che a sua volta può associarsi a un aumentato rischio di isolamento e di ritiro sociale, può contribuire ad un peggioramento dal punto di vista fisico e psicologico, a testimonianza di una stretta interconnessione tra le implicazioni fisiche, psicologiche e sociali (Gareri et al., 2020).

2.6 Ipnotici non benzodiazepinici

Gli ipnotici non benzodiazepinici sono farmaci che, dal punto di vista della struttura chimica, si differenziano dalle BDZ, nonostante il meccanismo d'azione sia lo stesso. A tale proposito, anch'essi legano il recettore GABA-A a livello dello stesso sito di legame, oltre a presentare effetti farmacologici, effetti avversi e controindicazioni all'assunzione pressoché sovrapponibili (Katzung, 2018).

Fanno parte di questa classe di farmaci molecole come lo zolpidem, lo zaleplon e lo zopiclone, noti anche come farmaci Z. Originariamente gli ipnotici non benzodiazepinici sono stati identificati come un'alternativa sicura alle BDZ, dal momento che sono farmaci con un minor rischio d'abuso e di dipendenza. Tuttavia, studi recenti, tra cui quello condotto da Janhsen e colleghi nel 2015, hanno osservato come questi farmaci siano anch'essi soggetti a elevato rischio d'abuso e di dipendenza, motivo per cui devono essere prescritti con cautela.

Inoltre, una ricerca condotta da Schifano e colleghi (2019) ha messo in evidenza la presenza di differenze significative tra i diversi ipnotici non

benzodiazepinici oggi in commercio. Più precisamente, è stato osservato che lo zolpidem rientra tra i farmaci Z maggiormente associati ad un utilizzo ad alti dosaggi per via endovenosa e spesso utilizzato in concomitanza con altre sostanze assunte con finalità ricreativa. Rispetto allo zopiclone, lo zolpidem presenta un rischio di misuse e abuso più elevato, a fronte di un minor rischio di overdose e di effetti avversi. Per quanto riguarda il rischio di dipendenza, lo zolpidem e lo zopiclone risultano in parte sovrapponibili. Lo zaleplon, invece, si differenzia dallo zopiclone per un maggior rischio di dipendenza e di overdose, ma per un rischio leggermente inferiore di misuse e abuso.

Inoltre, gli studi riportano come i dati relativi all'abuso di farmaci Z tendano ad essere sottostimati, sottolineando talvolta l'importanza di una prescrizione medica attenta e accurata, soprattutto nei pazienti con una storia di malattia psichiatrica e di tossicodipendenza (Hajak et al., 2003). Infatti, un sovradosaggio di tali farmaci può causare alterazioni dello stato di coscienza, sonnolenza, e nei casi più gravi anche coma e morte. Nello specifico, la probabilità di decesso cresce in maniera significativa in caso di poliassunzione di sostanze, come ad esempio l'alcol, che deprimono il SNC (Casula et al., 2013).

Per questi motivi, come per le BDZ, l'utilizzo dei farmaci Z deve essere limitato nel tempo. Più precisamente, se prescritte per insonnia, il loro utilizzo deve essere non superiore alle quattro settimane, mentre, se prescritte per disturbi d'ansia, il periodo di assunzione può prolungarsi fino a otto-dodici settimane. In caso, invece, di brusca interruzione, si può verificare un effetto rebound di ricomparsa e riacutizzazione dei sintomi antecedenti all'assunzione di tali farmaci (Girardi et al., 2016).

2.7 Trattamenti farmacologici nella dipendenza da benzodiazepine

Nella dipendenza da BDZ tra i principali trattamenti oggi a disposizione, è possibile individuare interventi farmacologici, di psicoeducazione e psicoterapeutici.

Nel trattamento farmacologico della dipendenza da BDZ, è possibile distinguere due gruppi di pazienti: i soggetti dipendenti da basse dosi di BDZ, corrispondenti alle dosi terapeutiche, e i soggetti dipendenti da alte dosi di BDZ. La tipologia di trattamento farmacologico varia in base all'emivita della BDZ abusata. A tale proposito, nel primo gruppo di soggetti, generalmente il dosaggio del farmaco a lunga emivita viene progressivamente diminuito. Nello specifico, per ridurre i sintomi di astinenza, tendenzialmente si riduce la dose di circa il 10% a settimana per un periodo di tempo variabile da diverse settimane o addirittura mesi a seconda della dose abusata (Lugoboni et al., 2013). Nel caso, invece, di abuso di BDZ a breve emivita, generalmente si procede sostituendo queste ultime con BDZ a lunga emivita, come, ad esempio, il clonazepam, il cui dosaggio deve essere gradualmente diminuito nel tempo. Tra le principali ragioni per cui il clonazepam può essere utilizzato per sostituire le BDZ a breve emivita, vi è il fatto che, avendo una lunga emivita, presenta livelli ematici più stabili, un picco ematico più lento e un conseguente rischio d'abuso ridotto. Inoltre, ridurre il dosaggio e interrompere il clonazepam risulta più semplice, nonostante il rischio di utilizzo cronico permanga (Canzian et al., 2017).

Nei soggetti dipendenti da alte dosi di BDZ, invece, la sindrome da astinenza può determinare situazioni cliniche potenzialmente fatali, come, ad esempio, crisi epilettiche acute, che spesso richiedono ospedalizzazione e trattamento farmacologico (Torta et al., 2015). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico da dipendenza da alte dosi, non esistendo ad oggi una procedura standard, i centri per la disintossicazione generalmente

ricorrono a due principali opzioni terapeutiche. La prima opzione terapeutica è analoga a quella che generalmente viene adottata nel trattamento dei soggetti dipendenti da basse dosi di BDZ e consiste nella diminuzione graduale del dosaggio del farmaco o, in certi casi, nella sostituzione delle BDZ con il clonazepam, il cui dosaggio deve, comunque, essere progressivamente ridotto. Questa prima opzione terapeutica, nonostante sia quella più comunemente utilizzata, presenta alcune criticità. In primo luogo, nei soggetti con dipendenza da alte dosi di BDZ a breve emivita, l'adozione di questa prima opzione terapeutica aumenta il rischio per il paziente di soffrire di crisi di astinenza tra una somministrazione e quella successiva. Un'ulteriore criticità si presenta nei casi di dosaggi sopra elevati nei quali la riduzione progressiva del dosaggio non solo richiederebbe un periodo di tempo maggiore, ma aumenterebbe la probabilità di drop out (Janhsen et al., 2015).

La seconda opzione terapeutica prevede l'utilizzo del flumazenil, farmaco che, come già accennato nel paragrafo 2.2, viene prescritto con somministrazione in bolo nei casi di intossicazione da BDZ. A tale proposito, un aspetto da tenere in considerazione è che il flumazenil, attraverso questa modalità di somministrazione, agisce da antagonista competitivo peggiorando i sintomi della sindrome da astinenza. Qualora, invece, il flumazenil venga utilizzato come trattamento farmacologico di disintossicazione da BDZ, esso viene somministrato tramite infusione lenta in un elastomero ad infusione sottocutanea. A tale proposito, diversi studi hanno osservato che questa modalità di somministrazione fa sì che il flumazenil si comporti da agonista recettoriale, anziché da antagonista, mantenendo, in tal modo, il recettore occupato e attivato per un periodo di tempo prolungato rispetto alla sostanza d'abuso (Marovino, 2021). A sua volta, l'azione del flumazenil come agonista recettoriale determina una condizione di tolleranza del sistema GABA, rendendo il soggetto insensibile a dosi autosomministrate di BDZ. Risulta, quindi, evidente come, in questo modo, il flumazenil venga utilizzato con finalità analoghe a quelle relative all'impiego di metadone nel trattamento dei soggetti con dipendenza da

eroina. Inoltre, il flumazenil si è rivelato un farmaco di disintossicazione efficace anche nei casi di poliassunzione di alcol e BDZ. (Tamburin et al., 2017).

Per tutti i motivi sopra descritti, nei soggetti dipendenti da alte dosi di BDZ, l'utilizzo del flumazenil rappresenta un trattamento farmacologico efficace e innovativo, che presenta buoni livelli di tolleranza da parte dei pazienti. A tale proposito, una ricerca, condotta da Casari e colleghi nel 2013 nei soggetti con dipendenza da dosi elevate da BDZ, ha osservato come il flumazenil ne permetta la disintossicazione in un periodo di tempo relativamente breve (circa 7-10 giorni) comportando una diminuzione dei sintomi e dei segni di astinenza, la normalizzazione e l'up-regulation dei recettori delle BDZ, l'inversione della tolleranza, la riduzione del craving e una diminuzione dei tassi di ricaduta.

2.8 Trattamenti di psicoeducazione nella dipendenza da benzodiazepine

Con il termine psicoeducazione, in psichiatria ci si riferisce a uno specifico tipo di intervento terapeutico rivolto a soggetti affetti da disturbi psichici con lo scopo di fornire loro informazioni e conoscenze circa le cause, i sintomi e i meccanismi psicobiologici alla base della patologia, oltre alle possibili strategie di gestione e di cura. Oltre a coinvolgere il singolo individuo, gli interventi di psicoeducazione possono essere rivolti anche ai familiari o, più in generale, ai caregivers. A tale proposito, a partire dalla fine degli anni '50 del secolo scorso, il ruolo attribuito ai familiari dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici nel percorso di cura ha subito alcune modificazioni importanti a tal punto che il sistema familiare viene ora riconosciuto come parte integrante e risorsa fondamentale del processo terapeutico (Magliano, 1995).

Nello specifico, gli interventi di psicoeducazione si pongono come principale obiettivo la promozione nel soggetto di un cambiamento attraverso l'aumento delle conoscenze relativamente alla propria psicopatologia, al riconoscimento dei sintomi precoci di una ricaduta e all'adozione di possibili strategie di prevenzione o di gestione di tali sintomi. La psicoeducazione può essere effettuata individualmente o in gruppo e può essere condotta da professionisti della salute mentale come psichiatri, psicologi e tecnici della riabilitazione psichiatrica (Wagner et al., 2001). Risulta, quindi, importante chiarire il ruolo di questi professionisti rispetto al fornire tali informazioni. In particolare, è fondamentale che il professionista che eroga l'intervento psicoeducativo presti attenzione alle modalità con cui le informazioni vengono trasmesse onde evitare che possano essere percepite dal paziente come un atto di persuasione nei suoi confronti (Nava et al., 2022). Una mancata accuratezza nel fornire le informazioni può, infatti, portare all'emergere nel paziente di resistenze rispetto al processo terapeutico.

Generalmente, gli interventi di psicoeducazione vengono utilizzati nel trattamento dei disturbi d'ansia, della schizofrenia, disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, del disturbo bipolare e dei disturbi di personalità. Tuttavia, diversi studi hanno osservato che la psicoeducazione, come parte di un programma di trattamento più ampio come, ad esempio, la terapia farmacologica, la psicoterapia o la riabilitazione, si è rivelata un intervento efficace anche nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze (Magill et al., 2021). In particolare, per quanto riguarda la dipendenza da psicofarmaci, diverse ricerche hanno osservato che il fornire informazioni ai pazienti dipendenti da BDZ circa i possibili rischi derivanti da un uso cronico di questi farmaci, può rivelarsi efficace nel convincere il soggetto a sospendere gradualmente il farmaco. Inoltre, gli interventi di psicoeducazione prevedono l'insegnamento di strategie volte alla promozione di abilità di regolazione emotiva e al miglioramento della qualità delle relazioni interpersonali.

Attraverso la formazione e la presa di consapevolezza da parte del paziente circa i vantaggi che una graduale diminuzione del dosaggio delle BDZ può apportare alla salute sia in termini fisici che psicologici, la psicoeducazione si è dunque rivelata un intervento efficace nella riduzione del rischio di ricadute apportando un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Inoltre, è stato messo in evidenza come gli interventi di psicoeducazione, se implementati a sostegno di quelli farmacologici, possono aumentare l'efficacia di questi ultimi (Assal et al., 2001).

2.9 Trattamenti psicologici e psicoterapeutici nella dipendenza da benzodiazepine

Per quanto riguarda gli interventi psicologici, è possibile individuare il colloquio motivazionale, gli interventi brevi, approcci di auto-aiuto come il programma dei dodici passi, tecniche cognitivo-comportamentali quali rilassamento, di immaginazione, di ristrutturazione cognitiva, di respirazione, di esposizione e di problem solving (Darker et al., 2015).

Tra i principali trattamenti psicoterapeutici, è possibile individuare: la terapia cognitivo-comportamentale (TCC) all'interno della quale si possono considerare anche le terapie basate sulla mindfulness; la terapia metacognitiva (MCT); la Acceptance and Commitment Therapy (ACT); la terapia di potenziamento motivazionale; le terapie psicodinamiche a breve termine; la Social Behavior and Network Therapy (SBNT); le terapie basate sull'approccio di rinforzo comunitario (CRA).

Dal momento che la terapia cognitivo-comportamentale (TCC), nata negli anni '80 del secolo scorso come integrazione di due approcci, il cognitivismo e il comportamentismo, ad oggi rappresenta uno degli approcci

psicoterapeutici più utilizzati ed efficaci nel trattamento delle dipendenze da benzodiazepine, particolare attenzione verrà dedicata a questo approccio teorico (Vorma et al., 2002). Il cognitivismo è un approccio teorico volto ad analizzare e a modificare i processi di pensiero disfunzionali ritenuti responsabili di emozioni negative e comportamenti disadattivi, mentre il comportamentismo si propone di identificare e ridurre comportamenti problematici sostenuti dai meccanismi di apprendimento condizionato (condizionamento classico e operante), quali ad esempio l'utilizzo di sostanze o l'esposizione a situazioni di rischio (Wanigaratne et al., 2005). La TCC prevede l'utilizzo di tecniche di rilassamento, di ristrutturazione cognitiva, di esposizione, di meta-cognizione, di auto-monitoraggio del pensiero, di distrazione, di controllo dello stimolo, di immaginazione e di programmazione delle attività (Nava et al., 2022).

Un esempio di terapia cognitivo - comportamentale è la Mindfulness - Based Relapse Prevention (MBRP) Therapy che si è rivelata essere un trattamento efficace a lungo termine per la cura delle dipendenze, in particolare rispetto all'insegnamento di strategie di regolazione emotionale come tecnica per la gestione del craving e alla prevenzione delle ricadute (Lader et al., 2009). L'implementazione della MBRP si basa sull'utilizzo della mindfulness, che, attraverso la pratica della meditazione, oltre a consentire al paziente di sviluppare capacità metacognitive, dà luogo a effetti positivi immediati, come ad esempio rilassamento, riduzione della risposta allo stress, incremento della consapevolezza sensoriale e delle capacità attentive (Brown et al., 2003). Tuttavia, diversi studi hanno messo in evidenza anche effetti positivi a lungo termine, come un innalzamento del tono dell'umore, migliori capacità di autoregolazione emotiva e un aumento dell'insight. Inoltre, la pratica della meditazione è incentrata sul processo di accettazione, con l'obiettivo di accompagnare i pazienti nel riconoscimento dei pattern di pensiero disfunzionali, responsabili dei meccanismi alla base delle dipendenze, come ad esempio la ruminazione, che favoriscono l'abuso (Kabat - Zinn, 2003).

Tra gli interventi psicologici va considerato il colloquio motivazionale, un approccio ampiamente utilizzato soprattutto da parte dei terapeuti cognitivo-comportamentali. Il colloquio motivazionale è un approccio elaborato nel 1983 da due psicologi clinici William R. Miller e Stephen Rollnick, che, ad oggi, risulta largamente diffuso negli Stati Uniti e in altri Paesi nel trattamento delle dipendenze. Tale approccio, originariamente applicato ai soggetti con dipendenza da alcool, si basa su una serie di tecniche finalizzate a sviluppare relazioni costruttive incentivando il paziente, non ancora sufficientemente motivato, ad intraprendere un percorso di terapia (Arkowitz et al., 2010).

Spesso accade, infatti, che i pazienti affetti da un disturbo da uso di sostanze siano demotivati o non sufficientemente motivati ad impegnarsi in un percorso di cura, con conseguenti tassi di drop out elevati. A tale proposito, il colloquio motivazionale viene spesso effettuato in una fase antecedente all'inizio dell'intervento terapeutico al fine di consentire una prima valutazione della motivazione del paziente al trattamento. Tuttavia, il colloquio motivazionale può essere effettuato anche in combinazione o ad integrazione di altre terapie. Nel colloquio motivazionale, centrale è il ruolo attribuito al terapeuta rispetto al creare ed a favorire le condizioni necessarie ad aumentare la motivazione intrinseca del paziente al cambiamento (Lugoboni, 2008). A questo proposito, al terapeuta è richiesto di assumere un atteggiamento empatico e di accettazione incondizionata nei confronti del paziente, con lo scopo di creare un'alleanza terapeutica basata sulla fiducia e sul rispetto reciproco che consenta di ridurre eventuali resistenze da parte del paziente nei confronti del percorso di cura (Miller et al., 2004).

Tra gli interventi psicologici basati su un approccio comportamentale, è possibile individuare l'utilizzo di tecniche di rilassamento, finalizzate, in particolare, all'insegnamento al paziente di strategie per la gestione del

craving. Inoltre, tali tecniche si sono rivelate efficaci anche nella gestione dei sintomi d'ansia che spesso si presentano in comorbidità nei soggetti dipendenti da sostanze (Nava et al., 2022). Una delle tecniche di rilassamento più utilizzate è il rilassamento muscolare progressivo di Jacobson, incentrato su un coinvolgimento attivo del paziente (Bertolotti, 2015).

Per quanto riguarda, invece, gli interventi psicologici prettamente cognitivi, una tecnica frequentemente utilizzata nel trattamento della dipendenza da sostanze è la ristrutturazione cognitiva, incentrata sull'identificazione e sul cambiamento dei pensieri negativi e delle credenze disfunzionali del paziente. Lo scopo principale è, infatti, quello di insegnare al paziente a mettere in discussione tali pensieri e credenze. A tale proposito, il terapeuta può ricorrere a differenti modalità di intervento, tra cui, ad esempio, le quattro domande proposte da Fennel ovvero: Quali sono le prove a favore del tuo problema? Quali sono i vantaggi/svantaggi di pensare in questo modo? C'è qualche errore nel pensiero? Quali modi alternativi di pensare ci sono? (Fennel, 1989).

Tra i più noti approcci di auto-aiuto è possibile individuare il cosiddetto programma dei dodici passi che, originariamente, è stato utilizzato dagli Alcolisti Anonimi come metodo di disintossicazione dall'alcol, per poi essere successivamente adattato alle dipendenze da altre sostanze d'abuso, come ad esempio le BDZ. Nello specifico, tale approccio si basa su un programma composto per l'appunto da dodici passi all'interno del quale i membri si ritrovano a partecipare regolarmente a riunioni periodiche con altre persone che ne approvano e condividono la particolare modalità di recupero (Pretto, 2006).

CAPITOLO 3 - ALTRI PSICOFARMACI A RISCHIO D'ABUSO

3.1 Antidepressivi: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica

Gli antidepressivi, che includono diverse classi di farmaci, vengono ampiamente utilizzati nel trattamento dei disturbi dell'umore come la depressione e il disturbo bipolare, nei disturbi ossessivo-compulsivi, nei disturbi d'ansia e nei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione. Gli antidepressivi vengono anche utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico, nella profilassi della cefalea tensiva cronica, nella profilassi dell'emicrania e nella disassuefazione dal fumo. In generale, indipendentemente dalla classe di appartenenza, gli antidepressivi agiscono aumentando la concentrazione sinaptica delle amine biogene implicate nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore, vale a dire serotonina, noradrenalina ed in misura minore dopamina (Katzung, 2018).

Esistono diverse classi di antidepressivi che si differenziano tra loro sulla base dei meccanismi d'azione. Nello specifico, tra le classi di antidepressivi è possibile individuare: gli antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO), gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della dopamina (SDRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (NDRI), gli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA), gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NaRI), gli antagonisti e inibitori della ricaptazione della serotonina (SARI), gli agonisti melatoninergici (MASSA) (Stahl, 2022).

I primi antidepressivi ad essere stati scoperti verso la fine degli anni '50 del secolo scorso sono gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO). I TCA agiscono inibendo la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina e sono farmaci che oggi vengono utilizzati con minore frequenza rispetto agli antidepressivi di generazioni più recenti in quanto presentano maggiori effetti avversi. Questi ultimi derivano dal blocco di diversi recettori. Nello specifico, il blocco dei recettori colinergici muscarinici dà luogo a secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, disturbi dell'accomodazione, tachicardia, tremori e impotenza, mentre il blocco dei recettori adrenergici alfa1 porta a ipotensione ortostatica, tachicardia, vertigine, eiaculazione ritardata. Ancora, il blocco dei recettori istaminici H1 determina aumento ponderale, sonnolenza e vertigini (Faravelli et al., 2002). Agli antidepressivi appartengono molecole come l'imipramina e la clomipramina, che, per i motivi sopra esposti, sono considerati farmaci di seconda scelta, soprattutto negli anziani e in soggetti con comorbidità.

Gli IMAO sono farmaci che inibiscono le monoamino ossidasi, enzimi responsabili della degradazione delle monoamine, come la serotonina, l'adrenalina, la noradrenalina, la dopamina e la tiramina, aumentandone la disponibilità. Inoltre, gli IMAO sono farmaci non particolarmente tollerati, che presentano vari effetti avversi come: ipotensione ortostatica, alterazioni del sonno REM, aumento di peso, disfunzioni sessuali, epatotossicità. I soggetti in terapia devono prestare attenzione alla loro dieta in quanto vanno evitati alimenti ricchi in tiramina come formaggi stagionati, vino rosso etc. che possono scatenare gravi crisi ipertensive che mettono a rischio la vita del soggetto; inoltre, presentano anche interazioni farmacologiche come con altri farmaci che aumentano i livelli di serotonina per il rischio di sindrome serotoninergica, con i barbiturici, anestetici e con altri antidepressivi. A questa classe appartengono molecole come la tranilcipromina e la fenzelzina (Spina et al., 2013).

Una svolta fondamentale è stata la scoperta e la commercializzazione, verso la fine degli anni '80, della fluoxetina; questa molecola appartiene alla classe degli SSRI, farmaci che inibiscono in modo selettivo la ricaptazione della serotonina e sono da diversi anni gli antidepressivi più prescritti al mondo. Questa classe di antidepressivi, pur presentando un'efficacia paragonabile ai TCA e agli IMAO, proprio a causa della loro selettività d'azione e della mancanza di interazione con altri sistemi recettoriali, presentano meno effetti avversi e questa maggiore tollerabilità determina una maggiore compliance dei pazienti alla terapia. Inoltre, presentano un minor rischio di tossicità in caso di assunzione di grandi dosi di farmaco (Anderson, 2000). Seppur generalmente ben tollerati, anche questi farmaci possono presentare effetti avversi, che sono determinati dall'aumentata attività serotoninergica e comprendono disturbi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea, disturbi della sfera sessuale come impotenza, diminuzione della libido, eiaculazione ritardata, anorgasmia, disturbi a livello del SNC come cefalea, ansia, insonnia, irritabilità, sedazione etc.. Va, però, ricordato che gli effetti avversi tendono a diminuire in intensità e frequenza con il trattamento continuato e in genere non portano il paziente all'interruzione della terapia. A questa classe appartengono molte molecole come la fluoxetina, la fluvoxamina, il citalopram, la paroxetina, la sertralina e l'escitalopram (Song et al., 1993).

Un'altra classe di antidepressivi è rappresentata dagli SNRI, che agiscono come inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, ma, rispetto ai TCA, come gli SSRI, non determinano il blocco di altri recettori e sono, quindi, gravati da meno effetti avversi; i farmaci appartenenti a questa categoria sono la venlafaxina, la duloxetina e il milnacipran (non disponibile in Italia). La venlafaxina e la duloxetina presentano proprietà farmacologiche differenti. In particolare, la duloxetina è un inibitore più potente e presenta un'attività inibitoria bilanciata della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, mentre la venlafaxina presenta una debole attività di inibitore della noradrenalina, perciò questo effetto si manifesta all'aumentare della dose di farmaco. La tollerabilità di

questi farmaci è sovrapponibile a quella degli SSRI, anche se, a causa dell'effetto noradrenergico, possono determinare un aumento della pressione arteriosa dose-dipendente. Per quanto riguarda l'efficacia, diversi studi hanno evidenziato come, per quanto riguarda i disturbi dell'umore e i disturbi d'ansia, sia sovrapponibile agli SSRI (Mallinckrodt et al., 2007). Inoltre, le evidenze riportano una maggiore efficacia nel trattamento del dolore neuropatico (Brecht et al., 2007).

Un'altra classe di antidepressivi è rappresentata dagli inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (NDRI). Il farmaco antidepressivo appartenente a questa categoria è il bupropione, molto simile strutturalmente ad altre molecole stimolanti il SNC come le amfetamine. A tale proposito, il bupropione inibisce la ricaptazione della dopamina e quella della noradrenalina e della serotonina, seppure in misura minore. Il bupropione non determina disturbi legati alla sfera sessuale, motivo per cui spesso viene prescritto a soggetti che non tollerano gli SSRI e SNRI a causa dei loro effetti avversi. Il bupropione viene anche utilizzato come coadiuvante nella cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta per la sua attività di antagonista competitivo dei recettori nicotinici. Inoltre, il bupropione viene utilizzato "off label" nel trattamento di una serie di condizioni cliniche come il disturbo da deficit di attenzione/iperattività, affaticamento cronico, disfunzione sessuale e obesità (Schifano et al., 2018). Gli effetti avversi più comuni sono insonnia, cefalea, disturbi gastrointestinali, bocca secca, aumento della pressione arteriosa, incremento degli enzimi epatici, ittero, epatite. Un aspetto importante da tenere in considerazione è che l'utilizzo del bupropione è controindicato nei pazienti con diagnosi di epilessia, bulimia, anoressia nervosa e con cirrosi epatica grave.

3.1.1 Antidepressivi a rischio d'abuso: IMAO, TCA, venlafaxina e bupropione

In linea generale, pochi pazienti sviluppano abuso e/o dipendenza attraverso l'utilizzo di antidepressivi, farmaci che, generalmente, non generano tolleranza e sindromi astinenziali significative. Nonostante ciò, è importante che il medico prescrittore sia a conoscenza del fatto che alcuni antidepressivi, in particolar modo quelli con effetti anticolinergici o dopaminergici, possono essere oggetto d'abuso (Girardi et al., 2016).

È noto che gli IMAO, come fenelzina e tranilcipromina, possono determinare sensazione di benessere ed eccitamento a causa della loro struttura simil-amfetaminica; questo determina un rischio d'abuso, che, seppur aneddótico, è presente e, inoltre, particolarmente rischioso, in quanto il sovradosaggio di questi farmaci può portare a confusione mentale, crisi ipertensive e, in casi rari, anche fibrillazione mioclonica con iperpiressia e talora rigidità generalizzata e coma (AIFA, 2016).

I TCA, come l'amitriptilina, vengono abusati prevalentemente per i loro effetti sedativi ed anticolinergici, anche se sono stati riportati in letteratura casi di abuso di alte dosi con finalità euforizzante. Anche il sovradosaggio di TCA si rivela particolarmente pericoloso, più comunemente avviene a scopi suicidari, ma può avvenire anche per un abuso nel contesto di una ricerca di un effetto euforizzante e/o sedativo e può portare a midriasi, tachiaritmie ventricolari, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare, convulsioni, febbre, alterazione dello stato di coscienza, coma, depressione respiratoria, morte etc. (Prahlow et al., 2005).

Per quanto riguarda il bupropione, viene utilizzato per la ricerca di effetti comparabili a quelli di sostanze stimolanti come la cocaina e l'effetto è riconducibile all'aumento di concentrazione di dopamina e noradrenalina a livello del SNC. È interessante sottolineare come la via di somministrazione più comune, in questo caso, sia quella nasale, seguita da quella orale; più recentemente è stato riportato anche l'uso per via

endovenosa (Stall et al., 2014). È importante notare, inoltre, come buona parte dei soggetti che abusano di bupropione abbiano una storia di tossicodipendenza mentre è raro l'utilizzo a scopo ricreativo da parte degli adolescenti di cui sono riportati solo casi aneddotici (McCormick, 2002). Il suo sovradosaggio raramente determina la morte del soggetto, ma può determinare sonnolenza, perdita di coscienza, modifiche all'ECG come prolungamento del tratto QT e QRS, aumento della frequenza cardiaca e sindrome serotoninergica.

Anche per quanto riguarda la venlafaxina, appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, sono stati riportati dei casi di abuso, riconducibili all'effetto amfetamino-simile del farmaco; anche se, rispetto al bupropione, l'abuso è epidemiologicamente meno importante (Schifano et al., 2018); inoltre, l'esperienza post-marketing riporta casi di sovradosaggio soprattutto in associazione ad alcol e/o altri medicinali; in questi casi si possono avere alterazioni dello stato di coscienza, midriasi, convulsioni, vomito, alterazioni dell'ECG, sindrome serotoninergica etc. (AIFA, 2021).

In tutti i casi di sovradosaggio, è necessario monitorare attentamente i parametri vitali in regime di ricovero ed, eventualmente, mettere in atto le procedure standard per il trattamento del sovradosaggio come, ad esempio, la lavanda gastrica o la somministrazione di carbone vegetale; il trattamento, nello specifico, dipende, comunque, dal farmaco assunto (AIFA, 2021).

3.2 Antipsicotici: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica

I farmaci antipsicotici o neurolettici sono utilizzati nel trattamento di diversi disturbi come la schizofrenia, il disturbo schizofreniforme, il disturbo schizoaffettivo, il disturbo delirante, il disturbo bipolare, il disturbo ossessivo

compulsivo, nel trattamento dell'agitazione psico-motoria acuta associata ad un disturbo psicotico o ad episodi maniacali, del delirium, dei disturbi correlati a tic come la sindrome di Tourette etc. In generale, i farmaci antipsicotici agiscono bloccando i recettori della dopamina e della serotonina, in quanto questi neurotrasmettitori hanno un impatto nella fisiopatologia dei disturbi psicotici (Stahl, 2022).

Gli antipsicotici possono essere divisi in due grandi categorie: gli antipsicotici tipici o di prima generazione (FGA) e gli antipsicotici atipici o di seconda generazione (SGA). I FGA sono antagonisti del recettore dopaminergico D2 e il capostipite di questa categoria è la clorpromazina; altri FGA sono ad esempio, l'aloiperidolo, la perfenazina, la tioridazina. Parte degli effetti avversi, sia dei FGA che dei SGA, sono riconducibili all'azione antagonista di questi farmaci su altri sistemi recettoriali oltre a quello dopaminergico e serotoninergico, come quello istaminergico, adrenergico e colinergico dando, ad esempio, disturbi gastrointestinali; ipotensione, sedazione, disturbi della vista, disturbi sessuali, aumento di peso etc.

I FGA sono dei farmaci generalmente poco tollerati, in quanto gravati da disturbi extrapiramidali che esordiscono, generalmente, dopo 2-3 settimane dall'inizio della terapia e che sono causati dal blocco dei recettori D2, e sono, ad esempio, discinesie, acatisia, bradicinesia, distonia, ipocinesia, ipertonica, parkinsonismi. Possono causare, inoltre, un allungamento del tratto QT e iperprolattinemia che può determinare ginecomastia e galattorrea. Inoltre, va sottolineato come possono peggiorare l'umore, la performance cognitiva ed i sintomi negativi. Per tutti questi motivi, gli antipsicotici tipici non rappresentano più dei farmaci di prima scelta, ma risultano ancora fondamentali nella gestione delle acuzie psichiatriche, comportamentali e nel caso di resistenza agli altri trattamenti (Katzung, 2018).

I SGA sono caratterizzati per una maggiore attività di blocco dei recettori della 5HT2A rispetto ai recettori dopaminergici D2 e questo determina una maggiore tollerabilità rispetto ai FGA. Infatti, le linee guida li

indicano come farmaci di prima scelta sia per il trattamento degli episodi acuti che come terapia di mantenimento nei disturbi psicotici. A questa classe appartengono farmaci come il risperidone, la clozapina, l'olanzapina, la quetiapina, l'aripiprazolo e la cariprazina. In generale, dal punto di vista degli effetti avversi, presentano meno disturbi extrapiramidali e minore sedazione, e hanno un minore impatto sui sintomi negativi rispetto ai FGA. Va sottolineato, però, che alcuni SGA (come l'olanzapina) possono determinare obesità, diabete e ipertensione con sviluppo di sindrome metabolica (Catapano et al., 2013).

3.2.1 Antipsicotici a rischio d'abuso: quetiapina e olanzapina

In linea generale, raramente gli antipsicotici vengono percepiti dai soggetti come delle sostanze capaci di provocare sensazioni piacevoli, tuttavia, a causa degli effetti sedativi ed anticolinergici di alcuni di questi farmaci, possono diventare oggetto d'abuso. Tra i SGA, sono stati riportati, in particolare, casi di abuso di quetiapina e di olanzapina per i loro effetti ansiolitici e sedativi e, come fattori di rischio di utilizzo improprio, sono stati individuati il sesso maschile, una storia di tossicodipendenza o di problemi con la legge (Girardi et al., 2016).

La quetiapina fa parte degli antipsicotici atipici o di seconda generazione; agisce antagonizzando il recettore 5HT_{2A} e, in misura minore, il recettore D₂ e viene utilizzata per il trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare, degli episodi maniacali associati a bipolarismo e come trattamento aggiuntivo nella depressione maggiore; viene inoltre utilizzata off-label nei disturbi d'ansia e nell'insonnia. La quetiapina sembra essere il SGA il cui abuso è più documentato, infatti, i rapporti di sorveglianza post-marketing segnalano un aumento della sua disponibilità nel mercato nero, e la via di somministrazione più utilizzata sembra essere quella nasale dopo frantumazione delle compresse, sebbene siano stati segnalati casi di

assunzione per via orale ed endovenosa. Inoltre, l'abuso di quetiapina, da sola o in combinazione con altre sostanze, come eroina e alcol, è associato ad un maggior numero di accessi al PS rispetto ad altri SGA (Chiappini et al., 2018). Spesso la quetiapina viene utilizzata in associazione a stimolanti come la cocaina e le amfetamine al fine di ridurre i sintomi d'ansia associati al loro utilizzo (Agnieszka et al., 2015). A questo proposito, è interessante notare che alcuni studi riportano come i pazienti con una malattia mentale e con una storia di abuso di sostanze come cocaina, amfetamine o entrambi potrebbero forse trarre beneficio dall'utilizzo di quetiapina; non sono ancora presenti, però, delle evidenze forti e sono necessari ulteriori studi (Hanley et al., 2008).

Il sovradosaggio può mettere a rischio la vita del soggetto e può provocare prolungamento del QT, convulsioni, stato epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione, coma e morte; inoltre, i soggetti con preesistente patologia cardiovascolare grave possono risultare a maggior rischio nel sovradosaggio. Dunque, i dati attuali sull'abuso di quetiapina sottolineano come sia necessario monitorare attentamente la situazione (AIFA, 2022).

Anche l'olanzapina, che fa parte dei SGA ed agisce in maniera sovrapponibile alla quetiapina, viene abusata per la ricerca di effetti sedativi ed ansiolitici; tuttavia, una percentuale minore di soggetti riporta l'utilizzo al fine di "sballarsi". Nonostante le ricerche cliniche a riguardo siano limitate, è interessante notare come l'olanzapina sia tra i SGA più utilizzati nel caso di effetti avversi provocati dall'assunzione di droga a scopo ricreativo, di sintomi affettivi come l'ansia, la disforia e le psicosi acute; il suo utilizzo, in questo caso, è legato all'effetto ansiolitico e sedativo. Va sottolineato che l'abuso di quetiapina resta comunque più frequente rispetto all'olanzapina ed è inoltre associato ad un maggior rischio di dipendenza e di astinenza (Schifano et al., 2018).

3.3 Anticonvulsivanti: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica

I farmaci anticonvulsivanti o antiepilettici sono utilizzati nel trattamento di diverse patologie come l'epilessia, il dolore neuropatico, i disturbi d'ansia, il disturbo bipolare e l'emicrania.

Presentano diversi meccanismi d'azione, con la finalità di bloccare l'attività elettrica anormale dei neuroni nei foci epilettogeni e, in base alle molecole utilizzate, possono agire in diversi modi: riducendo l'eccitabilità neuronale; bloccando l'attività sinaptica; potenziando l'attività dei neurotrasmettitori inibitori (GABA); bloccando l'attività dei neurotrasmettitori eccitatori (glutammato).

Possono essere classificati, in base al meccanismo d'azione principale, in:

- bloccanti dei canali sodio voltaggio-dipendenti: fenitoina, carbamazepina, primidone, valproato, lamotrigina, rufinamide, zonisamide, lacosamide;
- bloccanti dei canali calcio voltaggio-dipendenti: gabapentin, pregabalin, lamotrigina;
- attivanti dei canali del potassio voltaggio-dipendenti: retigabina
- bloccanti proteine sinaptiche: levetiracetam;
- bloccanti le funzioni sinaptiche: topiramato;
- potenzianti il sistema GABAergico: fenobarbital, diazepam, clonazepam, vigabatrin, tiagabina;
- inibenti il sistema glutammaergico: felbamato.

Gli effetti avversi variano in base alle molecole considerate e al loro meccanismo d'azione (Katzung, 2018).

3.3.1 Anticonvulsivanti a rischio d'abuso: pregabalin e gabapentin

In linea generale, gli antipsicotici non rappresentano dei farmaci con un potenziale d'abuso, ad eccezione del pregabalin e del gabapentin (Girardi et al. 2016). Il pregabalin ed il gabapentin agiscono bloccando i canali del calcio voltaggio-dipendenti e vengono utilizzati nel trattamento dell'epilessia, del dolore neuropatico e nei disturbi d'ansia (Katzung, 2018).

I dati di diverse ricerche riportano come un numero sempre maggiore di soggetti assuma gabapentinoidi con finalità ricreative, per raggiungere uno stato di euforia e va sottolineato che i dosaggi utilizzati per raggiungere questi scopi sono spesso molto maggiori rispetto alla dose massima raccomandata, esponendo maggiormente i soggetti ai loro effetti avversi. L'abuso è maggiormente correlato all'utilizzo di pregabalin rispetto al gabapentin, ma entrambi i farmaci possono determinare dipendenza e sindromi d'astinenza (Evoy et al., 2017). Non è ben chiaro il meccanismo molecolare alla base dell'abuso di queste sostanze, ma si pensa che sia legato alla loro interazione con i recettori GABA. I gabapentinoidi, in particolare, risultano essere ad alto rischio di abuso in individui con storie di disturbi psichiatrici o disturbi da uso di sostanze e, tra questi, risultano maggiormente a rischio gli abusatori di oppioidi (Bastiaens et al., 2016).

In caso di sovradosaggio da pregabalin, i sintomi più comuni sono sonnolenza, stato confusionale, agitazione, irrequietezza, crisi convulsive, in rari casi coma; nel caso del gabapentin, si possono avere capogiri, visione doppia, sonnolenza, disturbi dell'eloquio, perdita di coscienza, letargia, diarrea lieve e, soprattutto se associato all'utilizzo di altri depressori del SNC, si può incorrere nel coma. Il trattamento del sovradosaggio, in entrambi i casi, prevede il monitoraggio dei parametri vitali e, se necessario, l'emodialisi (AIFA, 2019).

È importante per i medici prescrittori essere consapevoli del sempre più evidente problema legato all'abuso di gabapentinoidi ed evitare, se possibile, l'utilizzo di questi farmaci nei soggetti ad alto rischio di abuso e, nel caso non fosse possibile, monitorare attentamente queste categorie di pazienti (Hagg et al., 2020).

3.4 Anticolinergici: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica

I farmaci anticolinergici sono utilizzati in psichiatria principalmente nel trattamento degli effetti avversi dei neurolettici; in particolar modo, l'indicazione è quella del trattamento dei parkinsonismi, indotti soprattutto dai FGA, che possono determinare tremori, rigidità, bradicinesia, distonie, discinesie, acatisia etc. A questa classe di farmaci appartengono molecole come la benztropina, la triesifenidile, l'atropina, la etopropazina e altri. Per quanto riguarda il loro meccanismo d'azione, agiscono bloccando i recettori colinergici muscarinici dell'acetilcolina (Katzung, 2018).

I primi casi di abuso di anticolinergici risalgono agli anni '60; non si tratta, dunque, di un fenomeno emerso recentemente (Girardi et al., 2016). Uno studio di Chiappini e Colleghi del 2022 ha osservato come non siano molti i dati sulla prevalenza dell'abuso di anticolinergici nella popolazione generale e che siano più numerosi quelli sui soggetti con disturbi psichiatrici; in questa sottopopolazione, gli studi stimano una prevalenza di abuso che varia notevolmente tra il 6,5% al 34%. Questi farmaci sono oggetto d'abuso in quanto possono determinare euforia, obnubilamento del sensorio e alterazioni dello stato di coscienza attraverso un aumento dell'attività dopaminergica.

Tra gli effetti avversi degli anticolinergici, si hanno: stato confusionale, offuscamento della vista, stipsi, bocca secca, stordimento e

perdita dell'equilibrio, difficoltà a urinare; inoltre, nel caso di un utilizzo cronico, si possono avere disturbi della memoria e dell'apprendimento etc. In caso di sovradosaggio, è possibile che si manifestino ansia, agitazione, alterazione dello stato di coscienza, delirium, allucinazioni visive, stato sognante, tachicardia, grave ipotensione, eruzioni cutanee al volto ed alla parte superiore del tronco, xerostomia; è una condizione grave che può mettere in pericolo la vita del soggetto e determinare collasso circolatorio, insufficienza respiratoria, coma e morte. Il trattamento dell'intossicazione acuta prevede l'utilizzo della fisostigmina, un inibitore dell'acetilcolinesterasi (AIFA, 2016).

3.4.1 Anticolinergici a rischio d'abuso: benzatropina e triesifenidile

Tra gli anticolinergici più a rischio d'abuso va ricordata la triesifenidile, che è una molecola con effetti particolarmente stimolanti; sono riportati vari casi report sul suo utilizzo al fine di ricercare un'aumentata sensazione di benessere fino all'euforia, aumentate interazioni sociali ed un transitorio sollievo dai sintomi depressivi (Girardi et al., 2016). È stato riportato, inoltre, un utilizzo come allucinogeno, in particolar modo tra gli adolescenti alla ricerca di emozioni forti e tra i carcerati che utilizzano come via di somministrazione prevalentemente quella orale o inalatoria mescolando il farmaco con il tabacco (Kaminer et al., 1982).

Il secondo anticolinergico più abusato è rappresentato dalla benzatropina, anche se rappresenta un farmaco a minor rischio d'abuso rispetto alla triesifenidile per il minore effetto stimolante; negli ultimi anni sono stati riportati, comunque, vari casi di abuso di questa molecola, sempre alla ricerca di un effetto euforizzante (Chiappini et al., 2022).

Va ricordato che l'effetto euforizzante di questi farmaci va incontro al fenomeno della tolleranza, necessitando così di dosi sempre maggiori per ottenere l'effetto desiderato, favorendo i meccanismi di abuso e di dipendenza (Girardi et al., 2016).

Essendo gli anticolinergici dei farmaci a rischio d'abuso ed essendo, come sottolineato nel capitolo precedente, l'intossicazione da anticolinergici un fenomeno grave che può mettere a rischio la vita del soggetto, la prescrizione da parte del medico deve essere attenta, deve tenere conto del potenziale d'abuso e deve evitare l'utilizzo delle molecole a più alto potenziale d'abuso come la triesifenidile, in particolar modo nei soggetti maggiormente a rischio, come quelli con una storia personale di tossicodipendenza.

3.5 Psicostimolanti: meccanismo d'azione e utilizzo nella pratica clinica

Con il termine psicostimolanti si fa riferimento a un'ampia classe di molecole, come ad esempio le amfetamine, la metamfetamina, la cocaina, il mazindolo, il modafinil, l'adrafinil e il metilfenidato (McCreary et al., 2015). Le indicazioni terapeutiche dei farmaci psicostimolanti sono molteplici e includono il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), il trattamento dell'eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia, con o senza cataplessia etc.; vengono, inoltre, utilizzati off-label come adiuvanti nella perdita di peso, per aumentare la concentrazione, diminuire il bisogno di sonno e nella depressione per un miglioramento dell'astenia ed apatia. Il meccanismo di azione, in generale, vede un aumento del rilascio e della concentrazione di dopamina e noradrenalina che avviene in maniera differente in base alla sostanza considerata (Katzung, 2018).

Il meccanismo d'azione dei diversi stimolanti è più o meno sovrapponibile e prevede, come risultato finale, l'aumento del rilascio delle

monoamine nello spazio extraneurale. È noto che gli psicostimolanti rappresentano dei farmaci con un elevato potenziale d'abuso, inducono rapidamente tolleranza favorendo, così, il fenomeno della dipendenza.

3.5.1 Psicostimolanti a rischio d'abuso: metilfenidato

Il metilfenidato rappresenta uno degli psicostimolanti più prescritti perché si tratta di un farmaco che trova indicazione nel trattamento del deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) a partire dai 6 anni d'età, nel caso in cui i soli rimedi correttivi si siano rivelati insufficienti. Il fatto che l'ADHD sia un disturbo neuropsichiatrico con una prevalenza stimata dalla letteratura internazionale intorno al 5% spiega la frequenza elevata della prescrizione di metilfenidato (Kollins et al., 2001).

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, si ritiene che agisca in maniera simile agli altri stimolanti abusati ed a droghe come la cocaina e le amfetamine, bloccando la ricaptazione di noradrenalina e di dopamina nel neurone presinaptico e aumentando, così, il rilascio di queste monoamine nello spazio extraneurale; non è, comunque, stato ancora compreso a fondo come eserciti il suo effetto sulle attività mentali e comportamentali dei bambini. Generalmente, rappresenta un farmaco ben tollerato alle dosi terapeutiche; gli effetti avversi più comuni sono: appetito ridotto, insonnia, nervosismo, cefalea, diplopia e visione offuscata, nausea, bocca secca (Morton et al., 2000).

Il medico prescrittore deve essere consapevole che con l'aumento di prescrizioni del metilfenidato per l'ADHD è aumentato anche l'abuso dello stesso, fenomeno noto e enfatizzato dalla letteratura. Il metilfenidato è riconosciuto come farmaco a rischio d'abuso, infatti viene utilizzato per via orale, intranasale o endovenosa e, soprattutto se assunto attraverso queste ultime due vie di somministrazione, determina un'immediata sensazione di "high", benessere ed euforia molto simile a quella riportata nel caso di abuso

di cocaina (Kollins et al., 2001). Un altro utilizzo improprio ben conosciuto di questo farmaco è la sua utilizzazione, da parte di adolescenti e giovani adulti, per aumentare l'attenzione e le performance nello studio; proprio per questo motivo, il metilfenidato ed altri psicostimolanti, come ad esempio il modafinil, sono noti anche come "smart drugs", cioè droghe intelligenti (Clemon et al., 2014).

Nel caso di assunzioni di elevate dosi di metilfenidato, si possono avere diversi sintomi psichiatrici, non specifici e comuni anche agli altri stimolanti, come estrema rabbia con comportamento aggressivo, delirium, attacchi di panico e allucinazioni. In caso di sovradosaggio acuto, soprattutto a causa di un' iperstimolazione del SNC e del sistema nervoso simpatico può determinare vomito, agitazione, tremori, iperreflessia, spasmi muscolari, convulsioni seguite, a volte, da coma, euforia, allucinazioni, delirio, sudorazione, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmie, ipertensione, midriasi e rbdomiolisi; non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio ed è necessario monitorare il soggetto fornendo delle misure di supporto adeguate. Sono riportati anche casi di morte in seguito di overdose da metilfenidato (AIFA, 2019).

Per tutti questi motivi, è bene che il medico sia consapevole del potenziale d'abuso di questo farmaco e delle sue possibili conseguenze e che la prescrizione a soggetti con storie di dipendenza sia attenta.

CAPITOLO 4 - PROSPETTIVE FUTURE

4.1 Le Nuove Sostanze Psicoattive: il caso delle Designer Benzodiazepines

Con l'espressione "Nuove Sostanze Psicoattive" (NSP), si fa riferimento a un gruppo molto ampio ed eterogeneo di molecole sintetizzate in laboratorio, che presentano importanti effetti psicoattivi e che, generalmente, non sono identificabili attraverso i normali test di screening antidroga (Schifano et al., 2018).

Come riportato dal Dipartimento Politiche Antidroga Italiano, il fenomeno delle NSP, negli ultimi anni, è divenuto oggetto di notevole interesse all'interno della comunità scientifica nazionale e internazionale, tanto da essere individuato dall'ONU, dall'International Narcotics Control Board e dall'Unione Europea, come un'importante minaccia per la salute pubblica (Serpelloni et al., 2012). Le NSP sono comunemente note ai consumatori anche come "smart drugs", "legal highs", "research chemicals", o "designer drugs". Al gruppo di questa classe eterogenea di droghe sintetiche appartengono, ad esempio, le designer benzodiazepines, i cannabinoidi e i catinoni sintetici, i nuovi stimolanti, gli oppioidi sintetici, le piperazine e le triptamine (El Balkhi et al., 2020).

Le nuove sostanze psicoattive rientrano tra le sostanze d'abuso di più recente introduzione nel mercato nazionale e internazionale. La rapidità con cui tali sostanze vengono sintetizzate e diffuse, spesso attraverso il web, fa sì che, spesso, i medici non siano accuratamente aggiornati in merito, in particolare per quanto riguarda i possibili effetti avversi. A tale proposito, un dato interessante è quello riportato dal European Drug Report dell'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) del 2016 che ha osservato che solo nel 2015 in Europa sono state sequestrate più di 300.000 compresse contenenti designer benzodiazepine,

come Clonazepam, Diclazepam, Etizolam e Flubromazolam, una cifra quasi raddoppiata rispetto a quella registrata l'anno precedente (Zuffa et al., 2017). Queste sostanze, infatti, risultano difficilmente identificabili attraverso i tradizionali test di laboratorio in quanto le conoscenze attualmente disponibili in merito sono limitate e non supportate da standard analitici e da metodi scientifici validi e attendibili (Schifano, 2018). Tutto ciò determina una sottostima del problema che si traduce in una letteratura scientifica piuttosto povera per quanto riguarda il meccanismo d'azione di queste sostanze, dei loro effetti avversi, del loro potenziale d'abuso e dei rischi a lungo termine sulla salute fisica e psichica (Simonato et al., 2012).

Con il termine designer benzodiazepines (DBDZ), si fa riferimento alle nuove BDZ appartenenti al gruppo delle NSP. Nello specifico, le designer benzodiazepines sono ottenute in laboratorio attraverso sintesi chimiche che prevedono semplici modifiche della struttura di BDZ, registrate ed approvate per uso medico, o di alcuni metaboliti attivi delle stesse (Zawilska et al., 2019). A differenza delle BDZ tradizionali, le designer benzodiazepines sono sostanze ad elevata potenza e determinano un maggior grado di sedazione e di amnesia, oltre ad associarsi a un più alto rischio di depressione respiratoria, soprattutto nel caso di utilizzo concomitante con altri depressori del SNC (Brunetti et al., 2021). Generalmente, le designer benzodiazepines vengono vendute in maniera illecita sotto forma di compresse, di capsule o di polveri come versioni contraffatte dei medicinali ansiolitici comunemente più prescritti, come ad esempio il Diazepam e l'Alprazolam (Zuffa et al., 2017).

Nel 2016, nell' European Drug Report dell'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), è stata individuata l'esistenza di più di 620 nuove sostanze psicoattive nel mercato europeo delle droghe. Si è detto che, tra le principali DBDZ, ci sono il flubromazepam, il clonazepam e il meclonazepam. In particolare il flubromazepam presenta un elevato rischio di dipendenza. Ci sono studi che hanno messo in evidenza numerosi casi di intossicazione acuta, in

alcuni casi letale, soprattutto quando il loro utilizzo è associato al consumo simultaneo di altre sostanze (Hong et al., 2022). A testimonianza dell'elevata potenza del flubromazepam, basta considerare che è sufficiente una dose di 3 mg per determinare overdose, necessità di ventilazione meccanica e coma (Łukasik-Głębocka et al., 2015).

Dunque, per quanto riguarda le prospettive future nell'ambito della ricerca, risulta evidente l'importanza del ruolo delle nuove tecnologie nello sviluppo di procedure laboratoristiche in grado di individuare le molteplici NPS. Un incremento di conoscenze in merito ai meccanismi d'azione di tali sostanze permetterebbe, infatti, la messa a punto di interventi di contenimento e di prevenzione mirati alla tutela della salute pubblica (Edinoff, 2022).

4.2 Il ruolo di internet

Negli ultimi decenni, la diffusione di Internet e, più in generale, delle nuove tecnologie, oltre ad aver favorito l'inserimento nel mercato di nuove sostanze d'abuso, ha notevolmente modificato quelle che erano le tradizionali modalità di ottenimento di tali sostanze, che vengono, quindi, reperite con facilità sempre maggiore anche dai più giovani. La rapidità e la facilità con cui tali sostanze vengono diffuse e rese accessibili in rete alimenta il mercato nero di scambio di sostanze illecite, complicando ulteriormente il lavoro delle autorità nel rallentare e contenere tale fenomeno (Monteith et al., 2018).

Il Web è diventato un luogo "digitale" dove consumatori di tutte le età, anche i giovanissimi, possono reperire facilmente le NSP. A tale proposito, è interessante ricordare che, negli ultimi anni, in Italia sono stati scoperti più di cinquecento siti Web in lingua italiana a cui qualsiasi utente può facilmente accedere per acquistare le più svariate sostanze d'abuso, spesso illegali o richiedenti, comunque, apposita prescrizione medica (Corazza et al., 2011). Esempi di piattaforme disponibili online sono le cosiddette "finte farmacie", i drugstore e i siti di e-commerce finalizzati al

commercio illegale online delle sostanze d'abuso. Tali fenomeni sono noti alle autorità di diversi Paesi, tant'è che, per quanto riguarda il panorama italiano, la Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (DCSA), grazie a un gruppo consistente di esperti informatici, monitora costantemente il Web alla ricerca di attività illecite di questo tipo (Serpelloni et al., 2012).

Il successo del mercato online è da attribuire principalmente alle potenzialità virtualmente infinite offerte dal Web che permette di rispondere ai bisogni degli utenti in modo semplice, immediato e veloce indipendentemente dal contesto in cui gli individui si trovano. Tra gli innumerevoli vantaggi offerti dal Web, sia all'acquirente che al venditore, e che differenziano il mercato online dalle modalità di acquisto tradizionali, vi è la possibilità di raggiungere un pubblico di persone virtualmente infinito su scala globale, la garanzia di anonimato che si traduce, ad esempio, nella possibilità di farsi reperire pacchi anonimi direttamente a casa propria e la possibilità di effettuare acquisti ad ogni ora del giorno in modo rapido ed economico (Solberg, 2012).

È bene tuttavia sottolineare che l'utilizzo del Web comporta numerosi svantaggi e rischi per la salute psicofisica degli individui; basti pensare al fatto che online è possibile acquistare con facilità farmaci da prescrizione di diverso tipo senza l'apposita ricetta medica richiesta per legge. Inoltre, i rischi sulla salute psicofisica sono accentuati dalla mancanza di un costante monitoraggio da parte del medico nell'assunzione dei farmaci, che si associa ad un rischio più elevato di abuso (Corazza et al., 2011). A tale proposito, risulta indispensabile considerare il ruolo del cosiddetto "Dark Web" anche noto come "Dark Net of the Deep Web" (in italiano "Web oscuro"), costruito coniato da Bergman nel 2001, con il quale si fa riferimento a quella parte del World Wide Web che consiste in un insieme di siti Internet all'interno dei quali gli utenti possono navigare in rete restando nel pieno anonimato rispetto anche alla tipologia di ricerche effettuate (Forman, 2006). Il "Dark Web" non è accessibile tramite i tradizionali motori di ricerca, come ad esempio Google, Bing o Yahoo, ma solo attraverso un apposito browser costruito ad hoc. Rispetto ai rischi associati al Dark Web,

è bene sottolineare come, sebbene il fatto di navigare su tali siti non costituisca di per sé un'attività illecita, spesso la possibilità di restare nell'anonimato favorisce la messa in atto di condotte illecite, come, ad esempio, lo scambio e la vendita online di sostanze d'abuso (Faizan et al., 2017).

Al giorno d'oggi, anche i social network, come Facebook, Instagram, Twitter, Tumblr e TikTok, rappresentano modalità del tutto nuove di ottenimento di sostanze illecite. Tra l'altro, è interessante notare come nei social network non solo sia più facile, anche per i giovanissimi, reperire sostanze illecite, ma anche condividere in modo rapido informazioni, opinioni e esperienze, in merito all'utilizzo di diverse sostanze, tramite la costruzione di vere e proprie comunità virtuali. Nell'ambito dell'uso di sostanze, le comunità virtuali, solitamente costituite da gruppi omogenei di partecipanti che condividono esperienze e interessi, vengono create con lo scopo di consentire ai loro membri di accedere facilmente allo scambio o all'acquisto di sostanze illecite, sfuggendo, talvolta, al controllo delle autorità (Barratt, 2012). Dal momento che oggi l'accesso a Internet, e quindi anche ai social network, avviene sempre più precocemente, spesso con un ridotto controllo da parte degli adulti di riferimento, risulta indispensabile considerare le criticità di Internet alla luce dei rischi in cui le giovani generazioni possono incorrere non solo relativamente all'utilizzo di sostanze illecite, ma anche rispetto ai molteplici pericoli esistenti in rete (Orsolini et al., 2012).

A tale proposito, negli ultimi anni, diversi studi si sono occupati di esaminare la centralità "Dark Web" nello sviluppo e nel mantenimento delle dipendenze da sostanze soffermandosi, in particolare, sul ruolo che il commercio online assume nello scambio illecito di sostanze illegali ed è proprio in questa direzione che si svilupperanno anche le ricerche future (Corkery et al., 2017).

4.3 Gli psiconauti

Una recente indagine della Commissione Europea ha osservato che Internet, oltre a costituire, per l'appunto, un nuovo mercato in cui è possibile acquistare con facilità diverse sostanze d'abuso, rappresenta una delle fonti principali a cui tendenzialmente gli utenti più giovani, di età compresa tra i 15 e i 24 anni, si rivolgono per ottenere informazioni relative all'utilizzo e agli effetti di tali sostanze (Serpelloni et al., 2012).

All'interno di comunità virtuali, come ad esempio le *cyber drugs communities*, non si può non considerare una nuova generazione di consumatori di sostanze nota come psiconauti. Più precisamente, con l'espressione "psiconauti" si fa riferimento a un gruppo di soggetti, spesso giovani, che fanno uso di sostanze psicoattive, inclusi i farmaci da prescrizione, al fine di entrare in uno stato alterato di coscienza, vivere esperienze mistiche, esplorare la psiche e, più in generale, la condizione umana. In tal senso, l'uso di sostanze da parte di questo gruppo di soggetti non solo risulta associato a finalità particolari e insolite, ma spesso assume caratteri spirituali e trascendenti (Girardi et al., 2016). In merito a quest'ultimo aspetto, è importante notare come, tendenzialmente, gli psiconauti non ricorrano all'assunzione di sostanze illecite a scopi primariamente terapeutici o ricreativi, tant'è che spesso, per riferirsi a questo gruppo di soggetti, si utilizzano espressioni come "navigatori della mente", "sperimentatori chimici", "ricercatori psichedelici", "filosofi dell'alchimia" o "i nuovi sciamani". (Schifano et al., 2021). Talvolta, queste espressioni vengono utilizzate anche dagli stessi psiconauti nel fornire una definizione di loro stessi, proprio per sottolineare quegli elementi che li contraddistinguono e che, allo stesso tempo, li differenziano dagli abusatori o dai soggetti con dipendenza da sostanze.

Un altro aspetto degno di attenzione è che generalmente gli psiconauti sono soggetti giovani di età compresa tra i 16 e i 22 anni, di sesso maschile, celibi, caucasici con ottime conoscenze in merito alla

farmacodinamica e alla farmacocinetica delle nuove sostanze psicoattive (NSP), alle dosi, alle possibili combinazioni di sostanze e alle sensazioni ad esse associate, competenze che condividono attraverso il Web (Davey et al., 2012); va ricordato inoltre che spesso gli psiconauti possiedono elevate competenze e abilità informatiche: alcuni studi recenti hanno riscontrato ottime capacità di padronanza linguistica con abilità descrittive accurate anche da un punto di vista tecnico-scientifico nel riportare le proprie esperienze psichedeliche, note anche come “trip reports” (Orsolini et al., 2016).

Altri studi hanno osservato che all'uso delle nuove sostanze psicoattive si associano elevati livelli di “novelty seeking”, che si traduce nella ricerca di sensazioni forti e, sul piano cognitivo - comportamentale, nella presa di decisioni impulsive (Schifano et al., 2021).

Secondo Orsolini e colleghi (2016), ci sono due principali sotto categorie di psiconauti, ovvero i “navigatori della mente” e gli “sperimentatori chimici”, che si differenziano l'uno dall'altro per la diversa finalità rispetto all'utilizzo delle nuove sostanze psicoattive. Infatti, mentre per i “navigatori della mente” le nuove sostanze psicoattive diventano un mezzo di rivelazione spirituale attraverso il quale esplorare la mente umana, i soggetti appartenenti al gruppo degli “sperimentatori chimici” sono maggiormente interessati alla ricerca e alla sperimentazione di nuove molecole chimiche al fine di testare e condividere informazioni sulle possibili conseguenze da un punto di vista clinico e tossicologico.

Un ulteriore aspetto da considerare è che, oltre alle nuove sostanze psicoattive, gli psiconauti utilizzano e condividono informazioni rispetto a diversi farmaci e sostanze che generalmente non vengono associate a sostanze psicoattive; per esempio, alcuni studi hanno riportato casi di utilizzo di dosi elevate di loperamide, un comune antidiarroico, che gli psiconauti assumono con lo scopo di raggiungere un'alterazione dello stato di coscienza (Miller et al., 2017).

4. 4. La Lifestyle Psychiatry

Diversi studi recenti hanno messo in evidenza l'importanza della Lifestyle Psychiatry, tradotta in italiano come "psichiatria dello stile di vita" nella prevenzione e nel trattamento dei disturbi da sostanze (Noordsy, 2019). In particolare, la psichiatria dello stile di vita rappresenta quell'area emergente della psichiatria, resa popolare dallo psichiatra americano Douglas Noordsy, incentrata sull'identificazione e analisi dell'insieme di fattori ambientali attraverso i quali lo stile di vita può avere un impatto, positivo o negativo, sulla salute psichica degli individui con differenti ripercussioni in termini fisici e sociali (Lewis et al., 2014).

Il presupposto è che uno stile di vita scorretto e disregolato può determinare molteplici effetti negativi per la salute psicofisica dell'individuo (Firth et al., 2019). Un esempio comune, che riguarda la salute fisica, è quello dello stile di vita "poco salutare" che si associa a un rischio maggiore di patologie quali il diabete o l'ipertensione. Dal punto di vista della salute mentale, la Lifestyle Psychiatry sottolinea la centralità dei comportamenti e delle abitudini quotidiane, come ad esempio il sonno, una dieta sana ed equilibrata, il praticare attività sportiva o all'aria aperta, una gestione efficace dello stress quotidiano, nel ridurre il rischio di sviluppare (e mantenere) diversi disturbi psichici, tra cui il disturbo da uso di sostanze. L'approccio della Lifestyle Psychiatry si propone di individuare l'insieme di pattern comportamentali che aumentano il rischio di ricaduta tramite la promozione di stili di vita salutari (Keenan et al., 2013).

Nel panorama italiano, uno dei maggiori esponenti e divulgatori della Lifestyle Psychiatry è lo psichiatra genovese Valerio Rosso. In particolare, Rosso ha individuato nei cosiddetti "cinque pilastri", l'insieme di principi chiave su cui si basa la psichiatria dello stile di vita nella promozione del benessere psicofisico e sociale (Rosso, 2023). Nello specifico i "cinque pilastri", così come vengono riportati nel libro "Psiq: Salute Mentale: istruzioni per l'uso", sono:

- praticare un'attività fisica specifica, compatibile con lo stato di salute psicofisico;
- perseguire un'alimentazione finalizzata al benessere mentale, compatibile con lo stato di salute psicofisico;
- prendersi cura del riposo notturno in maniera scientifica;
- gestire e depotenziare tutte quelle dipendenze (comportamenti e sostanze) che spesso vengono giudicate "normali" ed assimilate ad abitudini;
- regolarizzare tutte le sorgenti di stress negativo mediante la consapevolezza.

I limiti di tale approccio teorico consistono nel ritenere lo stile di vita come unico fattore coinvolto nella genesi delle malattie mentali. La ricerca sottolinea infatti l'importanza dell'interazione tra i fattori genetici e quelli ambientali, tra cui le esperienze di vita, i traumi infantili, le relazioni interpersonali, che indicano come lo stile di vita, da solo, non si riveli sufficiente a spiegare l'insorgenza di disturbi psichici di diversa natura (Noordsy, 2019).

Un altro limite è legato alla difficoltà nel cambiamento delle proprie abitudini, causa di elevata frequenza di "drop out". Un'ulteriore criticità è rappresentata dall'inefficacia degli interventi incentrati sulla promozione di cambiamenti rigidi e radicali dello stile di vita, durante le fasi acute di una malattia mentale, in quanto possono determinare un aumentato rischio di peggiorare ulteriormente il quadro clinico del paziente (Rosso, 2023).

Conclusioni

In questa tesi ho scelto di trattare l'abuso dei farmaci da prescrizione, con particolare attenzione al caso delle benzodiazepine in quanto è un tema di grande attualità e interesse da parte della comunità scientifica internazionale. La scelta di dedicare particolare attenzione e centralità alle benzodiazepine è nata dalla considerazione, confermata da diversi studi esistenti in letteratura, che questa classe di farmaci rientra tra quelli maggiormente prescritti nel trattamento di comuni condizioni cliniche, come, ad esempio, ansia, depressione, insonnia, epilessia e spasmi muscolari. Tuttavia, come ribadito più volte in diversi paragrafi di questa tesi, le benzodiazepine, essendo farmaci ad elevato rischio di abuso, possono creare dipendenza. A tale proposito, nel paragrafo 2.1.2 è stata messa in evidenza l'importanza, nella prescrizione di tali farmaci, del ruolo del medico, che è tenuto a conoscere i potenziali fattori di rischio e di protezione rispetto all'abuso di sostanze, oltre a fornire al paziente informazioni accurate in merito alla posologia, alle corrette modalità e tempistiche di assunzione. Come osservato da diversi studi citati in questa tesi, infatti, nei reparti e negli ambulatori non è raro che si verifichino situazioni di inappropriatezza prescrittiva da parte del medico.

In questa tesi si è scelto di focalizzare l'attenzione su due categorie di pazienti in particolare e, cioè, gli adolescenti e gli anziani, due popolazioni che hanno un aspetto in comune, la fragilità, che determina un aumentato rischio di effetti negativi dal punto di vista fisico, psicologico e sociale.

Inoltre, in questa tesi si è scelto di dedicare un intero capitolo alle categorie di farmaci, oltre alle benzodiazepine, maggiormente oggetto di abuso e misuse. Infatti, come osservato da diversi studi citati, alcuni antidepressivi, antipsicotici, anticonvulsivanti, anticolinergici e stimolanti sono potenziali sostanze d'abuso, soprattutto nei soggetti poliabusatori o con precedenti storie di dipendenza.

È stato sottolineato (paragrafi 2.7, 2.8 e 2.9) il ruolo centrale svolto dagli interventi farmacologici, psicoterapeutici e di psicoeducazione che possono essere adottati nella prevenzione e nel trattamento dei soggetti con abuso da sostanze. A tale proposito, ancora una volta viene messa in evidenza l'importanza del medico nell'implementazione di tali interventi, che, oltre ad essere mirati, dovrebbero tenere conto delle implicazioni che l'abuso di farmaci può avere dal punto di vista fisico, psicologico e sociale, portando, spesso, a una compromissione significativa della vita quotidiana dell'individuo.

Per quanto riguarda le prospettive future, risulta chiara l'importanza di internet nell'acquisto e nello scambio di informazioni sulle diverse sostanze d'abuso. Con la diffusione delle nuove tecnologie e dei social media, sempre più persone, soprattutto i più giovani, sono ricorsi a modalità alternative per reperire le sostanze d'abuso. Si è parlato anche del cosiddetto "Dark Web", all'interno del quale chiunque, anche i giovanissimi, può ricercare informazioni o reperire con facilità farmaci che richiedono apposita prescrizione medica. Un'ulteriore sfida futura riguarda le nuove sostanze psicoattive rispetto alle quali un ruolo centrale è svolto dalla ricerca.

Riferimenti bibliografici

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. (2021). L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2021. *Rapporto OsMed*.
- A cura dell'Unità Operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G. B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. (2013). *Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento*. Edizioni Clad-onlus.
- Airagnes, G., Pelissolo, A., Lavallée, M., Flament, M., & Limosin, F. (2016). *Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management*. *Current Psychiatry Reports*, 18(10), 89.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (V ed.)*. Raffaello Cortina editore.
- Ananth, J., Swartz, J. R., Gadasally, R., & Burgoyne, K. (1995). *Abuse of monoamine oxidase inhibitors*. *Indian Journal of Psychiatry*., 37(3), 145-7.
- Anderson, I. M. (2000). *Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressant: a meta-analysis of efficacy and tolerability*. *Journal of Affective Disorders*, 58(1), 19-36.
- Appel, J., & Kim-Appel, D. (2007). *The rise of a new psychoactive agent: Salvia divinorum*. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 5(3), 248-53.
- Arkowitz, H., Westra, H. A., Miller, W. R., & Rollnick, S. (2010). *Il colloquio motivazionale: per i trattamenti dei problemi psicologici* Sovera Edizioni Collana di Edoardo Giusti.
- Ashton, H. (2002). *Le benzodiazepine Come agiscono e come sospenderne l'assunzione. Informazioni mediche ottenute presso una clinica per la disassuefazione dalle benzodiazepine*. School of Neurosciences Division of Psychiatry. The Royal Victoria Infirmary Queen Victoria Road Newcastle upon Tyne NE1 4LP.
- Ashton H. (2005). *The diagnosis and management of benzodiazepine dependence*. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 249-255.
- Ashworth, M., Gerada, C., & Dallmeyer, R. (2002). *Benzodiazepines: addiction and abuse*. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 9(4), 389-397.
- Assal, JP., Golay, A., & Jacquement, S. (2001). *L'educazione terapeutica del paziente. Considerazioni sui metodi della medicina convenzionale*. Esse Editrice, Roma.

- Balon, R., Chouinard, G., Cosci, F., Dubovsky, S. L., Favad, G. A., Freire, R. C., Greenblatt, D. J., Krystal, J. H., Nardi, A. E., Rickels, K., Roth, T., Salzman, C., Shader, R., Silberman, E. K., Sonino, N., Starcevic, V., & Weintraub, S. J. (2018). *International Task Force on Benzodiazepines*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 193–194.
- Ballokova, A., Peel, N.M., Fialova, D., Scott, I.A., Gray, L.C., & Hubbard, R.E. (2014). *Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study*. *Drugs & Aging*, 31(4), 299-310.
- Barratt, M. J. (2012). *Silk Road: eBay for drugs*. *Addiction*, 107(3), 683.
- Bastiaens, L., Galus, J., & Mazure, C. (2016). *Abuse of Gabapentin is Associated with Opioid Addiction*. *The Psychiatric Quarterly*, 87(4), 763-767.
- Baumeister, D., Russell, A., Pariente, C. M., & Mondelli, V. (2014). *Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors*. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(6), 841-9.
- Becker, W.C., Fiellin, D.A., & Desai, R.A. (2007). *Non-medical use, abuse and dependence on sedatives and tranquilizers among U.S. adults: psychiatric and socio-demographic correlates*. *Drug Alcohol Depend*, 90(2-3), 280-7.
- Bertolotti, G. (2015). *Il rilassamento progressivo in psicologia. Teoria, tecnica, valutazione*. Carocci. Roma.
- Biagioni, S., Sacco, S., & Molinaro, S. (2021). *I comportamenti a rischio tra gli studenti Italia* Rapporto di ricerca sui comportamenti a rischio tra la popolazione studentesca attraverso lo studio ESPAD Italia 2021. Consiglio Nazionale delle Ricerche IFC- istituto di Fisiologia clinica.
- Biggio, G. (2000). *Le benzodiazepine. Dalle molecole alla pratica clinica*. Springer Verlag.
- Billioti de Gage, S., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues, J.F., & Pérès, K. (2012). *Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study*. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 345, 6231.
- Blais, D., & Petit, L. (1990). *Benzodiazepines: dependence and a therapeutic approach to gradual withdrawal*. *Canadian Family Physician*, 1779-82.
- Boyd, C.M., Darer, J., Boult, C., Fried, L.P., Boult, L., & Wu, A. W. (2005). *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance*. *JAMA*, 294(6), 716-24.

- Bonino, S., Cattelino, E., & Ciairano, S. (2003). *Adolescenti e rischio*. Firenze, Giunti editore.
- Bossini, L., Borghini, E., & Fagiolini, A. (2013). *Utilizzi clinici delle benzodiazepine Focus on: benzodiazepine e disturbi d'ansia*. *Journal of psychopathology*, 19, 272-286.
- Bourin, M. (2010). *The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients*. *L' Encephale*, 36(4), 340-7.
- Brecht, S., Courtecuisse, C., Debieuvre, C., Croenlein, J., Desaiyah, D., Raskin, J., Petit, C., & Demyttenaere, K. (2007). *Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial*. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(11), 1707-16.
- Brett, J., & Murnion, B. (2015). *Management of benzodiazepine misuse and dependence*. *Australian Prescriber*, 38(5).
- Brown, K. W., & Ryan, R. M. (2003). *The Benefits of Being Present: Mindfulness and Its Role in Psychological Well-Being*. *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(4), 822-48.
- Brunette, M. F., Noordsy, D. L., Xie, H., & Drake, R. E. (2003). *Benzodiazepine Use and Abuse Among Patients With Severe Mental Illness and Co-occurring Substance Use Disorders*. *Psychiatric services*, 54(10).
- Brunetti, P., Giorgetti, R., Tagliabracchi, A., Huestis, M. A., & Busardò, F. P. (2021). *Designer Benzodiazepines: A Review of Toxicology and Public Health Risks*. *Pharmaceuticals*, 14(6), 560.
- Busto, U., Sellers, E.M., Naranjo, C., Cappell, H.D., Sanchez-Craig, M., & Simpkins, J. (1986). *Patterns of benzodiazepine abuse and dependence*. *British Journal of Addiction*, 81(1), 87-94.
- Canzian, G., & Dario, G. (2017). *Il trattamento della dipendenza da benzodiazepine ad alti dosaggi Una nuova offerta in regione Azienda sanitaria universitaria integrata di Udine*. Seminario.
- Capiau, A., Huys, L., van Poelgeest, E., van der Velde, N., Petrovic, M., & Somers, A. (2023). *Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: a clinical review*. *European Geriatric Medicine*, 14(4), 697-708.
- Caretti, V., & La Barbera D. (2004). *Le dipendenze patologiche*. *Clinica e psicopatologia*. Raffaello Cortina editore.
- Carrière, I., Mura, T., Pérès, K., Norton, J., Jaussent, I., Edjolo, A., Rouaud, O., Berr, C., Ritchie, K., & Ancelin, M. L. (2015). *Elderly Benzodiazepine Users at Increased Risk of Activity Limitations: Influence of Chronicity, Indications, and Duration of Action-The Three-City Cohort*.

The American Journal of Geriatric Psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 23(8), 840-51.

- Casari, R., Faccini, M., Quaglio, G., & Lugoboni, F. (2013). *L'uso del flumazenil nel trattamento della dipendenza da benzodiazepine*. Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. A cura dell'Unità Operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G. B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Edizioni Clad-onlus.
- Cassano, G.B., Pancheri, P., Pavan, L., Pazzagli, A., Ravizza, L., Rossi, R., Smeraldi, E., & Volterra, V. (1999). *Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano, Elsevier-Masson.
- Casula, S., Claridge, H., Corkery, J., Gimeno, C. C., Goodair, C., Loi, B., & Schifano, F. (2013). *UK deaths associated with 'Z' drugs (Zopiclone, Zolpidem & Zaleplon) in Z-drugs: a review of the evidence of misuse and harm*. London, UK: Advisory Council on the Misuse of Drugs.
- Catapano, F., & Fabrazzo, M. (2013). *Sindrome metabolica e trattamento con antipsicotici: differenze in pazienti con diagnosi di schizofrenia e disturbo bipolare*. Abstract book of the Conference: La Psichiatria tra Pratica clinica e responsabilità professionale, Roma.
- Cattelino, E., (2004). *Fattori di rischio e di protezione nel consumo di sostanze psicoattive in adolescenza*. Parlare delle dipendenze a scuola! Cattelino, E., Ufficio del medico cantonale Servizio di medicina scolastica.
- Charlson, F., Degenhardt, L., McLaren, J., Hall, W., & Lynskey, M. A. (2009). *Systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(2), 93-103.
- Cicognani, E. (2004). *Comportamenti a rischio in adolescenza e contesti relazionali: famiglia, gruppo dei pari e comunità* *Psicologia della Salute*, n. 3/2004.
- Clemow D. B., & Walker, D. J. (2014). *The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review*. *Postgraduate Medicine*, 126(5), 64-81.
- Chiappini, S., & Schifano, F. (2018). *Is There a Potential of Misuse for Quetiapine?: Literature Review and Analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency—Adverse Drug Reactions' Database*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(1), 72-79.
- Chiappini, S., & Schifano, F. (2020). *What about "Pharming"? Issues Regarding the Misuse of Prescription and Over-the-Counter Drugs*. *Brain Sciences*, 10(10), 736.

- Chiappini, S., Mosca, A., Miuli, A., Semeraro, F. M., Mancusi, G., Santovito, M. C., Di Carlo, F., Pettorruso, M., Guirguis, A., Corkery, J. M., Martinotti, G., Schifano, & F., Di Giannantonio, M. (2022). *Misuse of Anticholinergic Medications: A Systematic Review*. *Biomedicines*, 10(2), 355.
- Clemow, D. B., & Walker, D. J. (2014). *The Potential for Misuse and Abuse of Medications in ADHD: A Review*. *Postgraduate Medicine*, 126(5), 64-81.
- Conte, M. (2008). *Psicofarmaci. Usi e abusi, verità e falsi miti, caratteristiche ed effetti collaterali*. Eclipsi editore.
- Corazza, O., Assi, S., Trincas, G., & Simonato, P. (2011). *Novel drugs, novel solutions: exploring the potentials of web-assistance and multimedia approaches for the prevention of drug abuse*. *Italian Journal on Addiction*, 1(1-2), 25-30.
- Corazza, O., Schifano, F., Farre, M., Deluca, P., Davey, Z., Torrens, M., Demetrovics, Z., Di Furia, L., Flesland, L., Siemann, H., Skutle, A., Van Der Kreeft, P., & Scherbaum, N. (2011). *Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? The emergence of hallucinogenic drug bromo-dragonfly*. *Current Clinical Pharmacology*, 6(2), 125-9.
- Corazza, O., Simonato, P., Corkery, J., Trincas, G., & Schifano, F. (2014). *“Legal highs”: safe and legal “heavens”? A study on the diffusion, knowledge and risk awareness of novel psychoactive drugs among students*. *Rivista di Psichiatria*, 49(2), 89-94.
- Corkery, J. M., Orsolini, L., Papanti, D., & Schifano, F. (2017). *From concept(ion) to life after death/the grave: The “natural” history and life cycle(s) of novel psychoactive substances (NPS)*. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 1–5.
- Darker, C. D., Sweeney, B. P., Barry, J. M., Farrell, M. F., & Donnelly-Swift, E. (2015). *Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence*. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5.
- Davey, Z., Schifano, F., Corazza, O., & Deluca, P. (2012). *Psychonaut web mapping group. E-psychonauts: Conducting research in online drug forum communities*. *Journal of Mental Health*, 21(4), 386–394.
- De Toni, T., & Gardella C. (2006). *Che cosa sappiamo e che cosa dovremmo sapere sulla psicopatologia in adolescenza*. *Pediatria preventiva e sociale*.
- Donoghue, J., & Lader, M. (2010). *Usage of benzodiazepines: A review*. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(2), 78-87.
- Drake, R.E., & Wallach, M. A. (2000). *Dual Diagnosis: 15 Years of Progress*. *Psychiatric services (Washington, D. C.)*, 51(9), 1126-9.

- Drazdowski, TK. (2016). *A systematic review of the motivations for the non-medical use of prescription drugs in young adults*. *Drug Alcohol Dependence*, 162, 3-25.
- Dubovsky, S. L., & Marshall, D. (2022). *Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91(5), 307-334.
- Edinoff, A. N., Nix, C. A., Odisho, A. S., Babin, C. P., Derouen, A. G., Lutfallah, S. C., Cornett, E. M., Murnane, K. S., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2022). *Novel Designer Benzodiazepines: Comprehensive Review of Evolving Clinical and Adverse Effects*. *Neurology International*, 14(3), 648-663.
- El Balkhi, S., Monchaud, C., Herault, F., Géniaux, H., & Saint-Marcoux, F. (2020). *Designer benzodiazepines' pharmacological effects and potencies: How to find the information*. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(9), 1021-1029.
- El-Guebaly, N., Sareen, J., & Stein, M.B. (2010). *Are there guidelines for the responsible prescription of benzodiazepines?* *Canadian Journal of Psychiatry*, 55(11), 709-14.
- EMCDDA (2016). *European Drug Report 2016: Trends and developments*. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Publications Office of the European Union. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016>
- Evans, E. A., & Sullivan, M.A. (2014). *Abuse and misuse of antidepressants*. *Substance Abuse Rehabilitation*, 5, 107-20.
- Evoy, K. E., Morrison M. D., & Saklad, S. R. (2017). *Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin*. *Drugs*, 77(4), 403–426.
- Faccini, M., Leone, R., Pajusco, B., Quaglio, G., Casari, R., Albiero, A., Donati, M., & Lugoboni, F. (2012). *Lormetazepam addiction: data analysis from an Italian medical unit for addiction*. *Risk Management and Healthcare Policy*, 5, 43-48.
- Faizan, M. & Khan, R. A. (2019). *Exploring and analyzing the dark Web: A new alchemy*. *First Monday*, 24.
- Faliva C., & Pierlorenzi, C. (2015). *Promuovere la salute nella realtà virtuale e territoriale*. Aonia Edizioni.
- Faravelli, C., & Cosci, F. (2002). *Reazioni avverse ai nuovi e vecchi antidepressivi* XIII Congresso della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia Milano.
- Favaro, A., & Sambataro F. (2021). *Manuale di Psichiatria*. Piccin editore.

- Fennel, M. J. V. (1989). *Depression* in K. E. Hawton et al. (eds.), *Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems: a Practical guide*. Oxford University Press, Oxford.
- Firth, J., Ward, P. B., & Stubbs, B. (2019). *Editorial: Lifestyle Psychiatry*. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 597.
- Forman, R. F. (2006). *Narcotics on the net: The availability of web sites selling controlled substances*. *Psychiatric Services*, 57(1), 24–26.
- Galperyn, K., Crockford, D., & El-Guebaly, N. (2014). *Understanding cognitive behavioural therapy for addiction: Its use in tapering off benzodiazepines*. *Canadian Journal of Addiction Medicine*, 5(1), 13–15.
- Gandra, S. S. A., D' Almeida, A. L., & Teixeira, Z. M. (2019). *Benzodiazepines Dependence: Addiction to Legally Prescribed Substances*. *Journal of Forensic Psychology*, 4(2), 149.
- Gareri, P., Palleria, C., Cotroneo, A. M., Pontieri, M. T., & De Sarro, G. (2019). *Il deprescribing delle benzodiazepine nella demenza: the phare study* Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG).
- Germinario, E. A. P., Arcieri, R., Marzi, M., Panei, P., & Vella, S. (2016). *Registro nazionale dell'ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder): dati dal 2007 al 2016*. Istituto Superiore di Sanità (ISS).
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., & Castellans, F. X. (1999). *Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study*. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861-3.
- Girardi, P., & Di Giannantonio, M. (a cura di) (2016). *Psicopatologia delle dipendenze* Collana di psichiatria diretta da Paolo Girardi, Pacini editore medicina.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). *La tossicodipendenza e le sue basi neurobiologiche: le evidenze di neuroimaging rispetto al ruolo della corteccia frontale*. *The American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Greenblatt, D.J., Harmatz, J.S., & Shader, R.I. (2011). *Psychotropic drug prescribing in the United States: extent, costs, and expenditures*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(1), 1-3.
- Hägg, S., Jönsson, A.K., & Ahlner, J. (2020). *Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids*. *Drug Safety*, 43(12), 1235-1254.
- Hajak, G., Müller, W.E., Wittchen, H.U., Pittrow, D., & Kirch, W. (2003). *Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data*. *Addiction (Abingdon, England)*, 98(10), 1371–1378.

- Hanley, M. J., & Kenna, G. A. (2008). *Quetiapine: Treatment for substance abuse and drug of abuse*. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(7), 611–618.
- Hart, L. A., Phelan, E. A., Yi, J. Y., Marcum, Z. A., & Gray, S. L. (2020). *Use of Fall Risk-Increasing Drugs Around a Fall-Related Injury in Older Adults: A Systematic Review*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(6), 1334-1343.
- Havens, J.R., Walker, R., & Leukefeld, C.G. (2010). *Benzodiazepine use among rural prescription opioids users in a community-based study*. *Journal of Addiction Medicine*, 4(3), 137-9.
- Heberlein, A., Bleich, S., Kornhuber, J., & Hillemacher, T. (2008) *Benzodiazepine dependence: causalities and treatment options*. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 77(1), 7-15.
- Hines, L.E., Murphy, J.E. (2011) *Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review*. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9(6), 364-77
- Hogan, D.B., Maxwell, C.J., Fung, T.S., & Ebly, E.M. (2003). *Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging*. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 10(2), 72-7.
- Hollister, L.E., Motzenbecker, F.P., & Degan, R.O. (1961). *Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ("Librium")*. *Psychopharmacologia* 20(2), 63-68.
- Hong, E., Mi Gu, S., Kim, J., M., Yoon, K. S., Lee, J. M., Kim, Y. H., Suh, S. K., Lee, D., Eom, H., Yun, J., & Cha, H. J. (2022). *The designer benzodiazepine, flubromazepam, induces reward-enhancing and cardiotoxic effects in rodents* *Toxicology Research*, 11(4), 644–653.
- Hsiao, F.Y., Hsieh, P.H., & Gau, C.S. (2013). *Ten-year trend in prescriptions of z-hypnotics among the elderly: a nationwide, cross-sectional study in Taiwan*. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 4(2), 37–41.
- Iannitelli, A., Castra, R., & Antenucci, M. (2002). *Doppia diagnosi o comorbidità? Definizioni e osservazioni cliniche*. *Ann Ist Super Sanità*, 38(3), 233-239.
- Ibanez, G.E., Levi-Minzi, M.A., Rigg, K.K., & Mooss, A.D. (2013). *Diversion of benzodiazepines through healthcare sources*. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(1), 48-56.
- Inciardi, J.A., Surratt, H.L., Cicero, T.J., Rosenblum, A., Ahwah, C., Bailey, J. E., Dart, R. C., & Burkee, J. J. (2010). *Prescription drugs purchased through the internet: who are the end users?*. *Drug Alcohol Depend*, 110, 21-9.

- Jacka, F. N. (2015). *Lifestyle factors in preventing mental health disorders: an interview with Felice Jacka*. BMC Medicine, 264.
- Jacka, F.N., Mykletun, A., & Berk, M. (2012). *Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders*. BMC Medicine. 10, 149.
- Jacka, F.N., Reavely, N., Jorm, A., Toumbourou, J., Lewis, A., & Berk, M. (2013). *Prevention of common mental disorders: what can we learn from those who have gone before and where do we go next?* The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 47(10), 920–9.
- Janhsen, K., Roser, P., & Hoffmann K. (2015). *The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances*. Deutsches Ärzteblatt International, 112(1-2), 1–7.
- Janiri L, Di Giovanni A, & Tempesta, E. (1991). Benzodiazepine withdrawal in elderly subjects. In: Current practices and future developments in the pharmacotherapy of mental disorders, Meltzer HY and Nerozzi D (eds), Elsevier, Amsterdam, 233- 238.
- Javed, M. A. (1995). *Misuse of benzodiazepine*. JPMA. The Journal of Pakistan Medical Association, 45(11), 289-290.
- Johnson, C. F., Frei, C., Downes, N., McTaggart, S. A., & Akram, G. (2016). *Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study*. British Journal of General Practice, 66(647), 410-5.
- Kabat - Zinn, J. (2003). *Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future*. Clinical Psychology: Science and Practice, 10(2), 144–156.
- Katzung, B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th Edition, Mc Graw Hill Education.
- Kaminer, Y., Munitz, H., & Wijsenbeek, H. (1982). *Trihexyphenidyl (Artane) abuse: euphoriant and anxiolytic* The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science, 140(5), 473 - 474.
- Kaufman, D.W., & Shapiro, S. (2000). *Epidemiological assessment of drug induced disease* Lancet (London, England), 356(9238),1339-43.
- Keenan, K., Bartlett, T.Q., Nijland, M., Rodriguez, J.S., Nathanielsz, P.W., & Zürcher, N.R. (2013). *Poor nutrition during pregnancy and lactation negatively affects neurodevelopment of the offspring: evidence from a translational primate model*. The American Journal of Clinical Nutrition 98, 396–402.
- Klotz U. (2009). *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly*. Drug Metabolism Reviews, 41(2),67-76.

- Kollins, S. H., MacDonald, E. K., & Rush, C. R. (2001). *Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review* *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 68(3), 611-627.
- Kruse, W. H. (1990). *Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the elderly*. *Drug Safety*, 5(5), 328-44.
- Krystal, J. H., Stossel, S., & Krystal, A. D., (2015). *Restricting Benzodiazepines to Short-Term Prescription*. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 734-5.
- La Barbera, D., & La Cascia, C. (2008). *Nuove dipendenze. Eziologia, clinica e trattamento delle dipendenze senza "droga"*. *NOOS Aggiornamenti in psichiatria*, 14(2).
- Lader, M. (1983). *Dependence on benzodiazepines*. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 44(4), 121-7.
- Lader, M. (2011). *Benzodiazepines revisited – will we ever learn?* *Addiction* (Abingdon, England), 106(12), 2086-109.
- Lader, M. (2014). *Benzodiazepine harm: how can it be reduced?* *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 295-301.
- Lader, M. (2013). *Le benzodiazepine ancora una volta rivisitate. Cosa possiamo imparare?* *Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. A cura dell'Unità Operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G. B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Edizioni Clad-onlus.*
- Lader, M., Tylee, A., & Donoghue, J. (2009). *Withdrawing benzodiazepines in primary care*. *CNS drugs*, 23(1), 19-34.
- Lagae, L. (2014). *Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures*. *Epileptic Disorders: international epilepsy journal with videotape*, 16.
- Lalive, A. L., Rudolph, U., Lüscher, C., & Tan, K. R. (2011). *Is there a way to curb benzodiazepine addiction?*. *Swiss Medical Weekly*, 141.
- Laurijssens, B. E., & Greenblatt, D. J. (1996). *Pharmacokinetic - pharmacodynamic relationships for benzodiazepines*. *Clinical Pharmacokinetics*, 30(1), 52-76.
- Lennane, K. J. (1986). *Treatment of benzodiazepine dependence*. *The Medical Journal of Australia*, 144(11), 594-7.
- Levine, D.A. (2007). *"Pharming": The abuse of prescription and over-the-counter drugs in teens*. *Current Opinion in Pediatrics*, 19, 270–274.
- Lewis, A.J., Galbally, M., Gannon, T., & Symeonides, C. (2014). *Early life programming as a target for prevention of child and adolescent mental disorders*. *BMC Medicine*, 12, 33.

- Liebrenz, M., Boesch, L., Stohler, R., & Cafilisch, C. (2010). *Agonist substitution – a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients?* *Addiction*, 105(11),1870-4.
- Licata, S.C., & Rowlett, J. K. (2008). *Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond.* *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(1),74-89.
- Livingston, M. G. (1994). *Benzodiazepine dependence* *British Journal of Hospital Medicine*, 51(6), 281-6.
- Longo, L.P., & Johnson, B. (2000). *Addiction: Part I. Benzodiazepines—Side Effects, Abuse Risk and Alternatives.* *American Family Physician*, 61(7), 2121-2128.
- Lugoboni, F. (2008). *Migliorare la compliance. L'utilità del colloquio motivazionale.* SEEd.
- Lugoboni, F., Faccini, M., Quaglio, G., Albiero, A., Casari, R., & Pajusco, B. (2011). *Intravenous flumazenil infusion to treat benzodiazepine dependence should be performed in the inpatient clinical setting for high risk of seizure.* *Journal of Psychopharmacology*, 25, 848-9.
- Lugoboni, F., & Quaglio, G. (2013). *Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance* *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 239-41.
- Łukasik-Głębocka, M., Sommerfeld, K., Teżyk, A., Zielińska-Psuja, B., Panieński, P., & Żaba, C. (2016). *Flubromazolam--A new life-threatening designer benzodiazepine* *Clinical toxicology (Phila)*, 54(1), 66-8.
- Madhusoodanan, S., & Bogunovic, O. J. (2004). *Safety of benzodiazepines in the geriatric population.* *Expert opinion in drug safety*, 3(5), 485-93.
- Magill, M., Martino, S., & Wampold, B. (2021). *The principles and practices of psychoeducation with alcohol or other drug use disorders: A review and brief guide.* *Journal of Substance Abuse Treatment*,126, 108442.
- Magliano, L. (1995). *L'intervento psicoeducativo familiare: l'esperienza Italiana.* *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 4, 2.
- Malcolm, R. J. (2003). *GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence.* *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(3), 36-40.
- Mallet, L., Spinewine, A., Huang, A. (2007). *The challenge of managing drug interactions in elderly people.* *Lancet*, 370(9582),185-91.
- Mallinckrodt, C. H., Prakash, A., Houston, J. P., Swindle, R., Detke, M. J., & Fava, M. (2007). *Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram).* *Neuropsychobiology* 56(2-3), 73-85

- Markota, M., Rummans, T. A., Bostwick, J.M., & Lapid, M. I. (2016). *Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies*. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(11), 1632-1639.
- Manzato, E., Lugoboni, F., Biasin, C., Rosa, S., Cifelli, G., Manzato, G., & Nava, F. (2014). *Le benzodiazepine e i disturbi d'ansia: utilizzo clinico corretto, abuso, dipendenza e strategie di disassuefazione Parte I*. *Mission*, 42.
- Maremmani, A.G.I., Rovai, L., Rugani, F., Bacciardi, S., Pacini, M., Dell'Osso, L., & Maremmani, I. (2013). *Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: A case report*. *Case Reports in Psychiatry*.
- Maremmani, I., Maremmani, A.G.I., Rovai, L., Milianti, M., Sbrana, A., & Pacini, M. (2010). *Uso corretto, abuso e dipendenza da BDZ. Implicazioni per i medici di base, gli psichiatri e per i servizi per le tossicodipendenze*. *MTD - Italian Journal of Addiction Medicine*, 68-69.
- Marguia, E., & Tackett-Gibson, M. (2007). *The new drugs internet survey: a portrait of respondents*. In E. Marguia, M. Tackett-Gibson, & A. Lessem (Eds.), *Real drugs in a virtual world: Drug discourse and community online* (pp. 45–58). Lanham, MD: Lexington Books.
- Marovino, E. (2021). *Ruolo del flumazenil nella disintossicazione di pazienti abusatori di alte dosi di benzodiazepine* *Psychiatry online*.
- Maxwell, J.C. (2014). *Psychoactive substances. Some new, some old: a scan of the situation in the US*. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 71-7.
- Mazzoleni, F., Simonetti, M., Lapi, F., Pecchioli, S., Trifirò, G., Cricelli, I., & Mazzaglia, G. (2011). *Uso degli antidepressivi in Italia: un'analisi nel contesto della Medicina Generale* *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale*.
- McCabe, S. E., West, B. T., Morales, M., Cranford, J. A., & Boyd, C. J. (2007). *Does early onset of non-medical use of prescription drugs predict subsequent prescription drug abuse and dependence? Results from a national study*. *Addiction*, 102(12), 1920-1930.
- McCormick, J. (2002). *Recreational bupropion abuse in a teenager*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(2), 214.
- McCreary, A. C., Müller, C. P., & Filip, M. (2015). *Psychostimulants: Basic and Clinical Pharmacology*. *International Interview of Neurobiology*, 120, 41 - 83.
- McDonald, E. M., & Caslangen, J. (2019). *Benzodiazepine Use and Falls in Older Adults: Is It Worth the Risk?*. *Research in Gerontological Nursing*, 12(5), 214-216.

- McNally, P. J. (2017). *Long-term benzodiazepine and Z-drugs: are we committing the denominator fallacy?* The British Journal of General Practice: the journal of the Royal College of General Practitioners, 67(663), 448.
- Michelini, S., Cassano, G. B., Frare, F., & Perugi, G. (1996). *Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders.* Pharmacopsychiatry, 29(4), 127-34.
- Miller, H., Panahi, L., Tapia, D., Tran, A. & Bowman, J. D. (2017) *Loperamide misuse and abuse.* Journal of the American Pharmacists Association, 57(2S), S45-S50.
- Miller, N. S., & Gold, M. S. (1989). *Identification and treatment of benzodiazepine abuse.* American Family Physician, 40(4), 175-83.
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (2004). *Il colloquio motivazionale. Preparare la persona al cambiamento.* Erickson. Trento.
- Mol, A. J. J., Gorgels, W. J. M. J., Voshaar, R. C. O., Breteler, M. H. M., van Balkom, A. J. L. M., van de Lisdonk E. H., Kan, C. C., & Zitman, F. G. (2005). *Associations of benzodiazepine craving with other clinical variables in a population of general practice patients* Comprehensive Psychiatry, 46(5), 353-360.
- Mannaioni, P. F., Mannaioni, G., & Masini, E. (2008). *Club drugs. Cosa sono e cosa fanno.* Firenze University Press.
- Marks. J. (2012). *The Benzodiazepines: Use, Overuse, Misuse, Abuse.* Springer Verlag.
- Mendia E., & Tragni E. (2017). *Non medical use of prescription drugs in adolescents and young adults.* Giornale italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, 9(2),15-34.
- Monteith, S., & Glenn, T. (2018). *Searching online to buy commonly prescribed psychiatric drugs.* Psychiatry Research, 260, 248–254.
- Moore, N., Pariente, A., & Bégaud, B. (2015). *Why are benzodiazepines not yet controlled substances?.* JAMA Psychiatry, 72(2),110-1.
- Moran, L. V., Ongur, D., Hsu, J., Castro, V. M., Perlis, R. H., & Schneeweiss, S. (2019). *Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD.* New England Journal of Medicine, 380(12), 1128–1138.
- Morbioli, L., Chiamulera, C., & Lugoboni, F. (2020). *I deficit cognitivi nei pazienti con dipendenza da alte dosi di benzodiazepine e il miglioramento dopo disintossicazione ospedaliera.* Tesi di Dottorato, Università degli Studi di Verona.

- Morton, W. A., & Stockton, G. G. (2000). *Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects*. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 2(5), 159–164.
- Marguia, E., & Tackett-Gibson, M. (2007). *The new drugs internet survey: a portrait of respondents*. In E. Marguia, M. Tackett-Gibson, & A. Lessem (Eds.), *Real drugs in a virtual world: Drug discourse and community online* (pp. 45–58). Lanham, MD: Lexington Books.
- Martinotti, G., Lupi, M., Acciavatti, T., Cinosi, E., Santacroce, R., Signorelli, M. S., & Di Giannantonio, M. (2014). *Novel psychoactive substances in young adults with and without psychiatric comorbidities*. BioMed Research International, 2014, 815424.
- Martinotti, G., Lupi, M., Carlucci, L., Cinosi, E., Santacroce, R., Acciavatti, T., & Di Giannantonio, M. (2015). *Novel psychoactive substances: Use and knowledge among adolescents and young adults in urban and rural areas*. Human Psychopharmacology, 30(4), 295–301.
- National Guideline Center (UK). (2022). *Evidence review: Risk factors for dependence: Medicines associated with dependence or withdrawal symptoms: safe prescribing and withdrawal management for adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- Nava, F. (2013). *Benzodiazepine e poliabuso*. Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. A cura dell'Unità Operativa "Medicina delle dipendenze". Policlinico G. B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Edizioni Clad-onlus.
- Nava, F. A., & Sanavio, F. (2022). *Il trattamento integrato per le dipendenze patologiche. Percorsi basati sulle evidenze*. Carocci editore.
- Neutel, C.I. (2005). *The epidemiology of long-term benzodiazepine use*. International Review of Psychiatry. Abingdon, England, 17(3),189-97.
- Neutel, C.I., Skurtveit, S., & Berg, C. (2011). *What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population*. Sleep Medicine, 13(7), 893–7.
- Nobili, A., & Pasina, L. (2014). *La terapia farmacologica nell'anziano complesso: le interazioni tra farmaci* Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano.
- Noordsy, D. L. (2019). *Lifestyle psychiatry*. American Psychiatric association Publishing.
- O'Brien, C. P. (2005). *Benzodiazepine use, abuse, and dependence*. The Journal of Clinical Psychiatry, 66(2), 28-33.
- Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M. (2015). *Benzodiazepine use in the United States*. JAMA Psychiatry, 72(2), 136-42.

- O'Neil, A. (2011). *Norms, attitudes, perceptions, and intentions for benzodiazepine prescription drug abuse among adolescents*. Master's Theses and Doctoral Dissertations, 422.
- Oreland, R. (1988). *The benzodiazepines: a pharmacological overview*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, Supplementum, 88, 13-6.
- Orsolini, L., Francesconi, F., Papanti, G. D., Giorgetti, A., & Schifano, F. (2015). *Profiling the online recreational/prescription drugs' customers and overview of the drug vending virtual marketplaces*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 30(4).
- Orsolini, L., Vecchiotti, R., Papanti, D., Valchera, A., Corkery, J., & Schifano, F. (2016). *Gli Psiconauti: navigatori della mente o sperimentatori chimici?*. Medicina delle Dipendenze, 6(22),15-21.
- Orsolini, L., Papanti, D., Corkery, J., & Schifano, F. (2017). *An insight into the deep web; why it matters for addiction psychiatry?*. Human Psychopharmacology, 32(3).
- Paige, K. J., & Colder, C. R. (2020). *Long-Term Effects of Early Adolescent Marijuana Use on Attentional and Inhibitory Control*. Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 81(2), 164–172.
- Papp, L. M., & Kouros, C. D. (2021). *Effect of COVID-19 disruptions on young adults' affect and substance use in daily life*. Psychology of Addictive Behaviors, 35(4), 391–401.
- Patton, G. C., & Viner R. (2007). *Pubertal transitions in health*. The Lancet, 369(9567).
- Pelissolo, A., & Bisserbe, J. C. (1994). *Dependence on benzodiazepines. Clinical and biological aspects*. L' Encephale, 20(2), 147-57.
- Peng, L., Morford, K. L., & Levander X. A. (2022). *Benzodiazepines and related sedatives*. The Medical Clinics of North America, 106(1), 113-129.
- Petrovic, M., Mariman, A., Warie, H., Afschrift, M., & Pevernagie, D. (2003). *Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature*. Acta Clinica Belgica, 58(1), 27-36.
- Picton, J. D., Marino, A. B., & Nealy, K. L. (2018). *Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly*. American Journal of Health-System Pharmacy, 75(1), 6–12.
- Pinamonti, H., & Rossin, M. R. (2004). *Polidipendenze. l'assunzione multipla di sostanze in una prospettiva interdisciplinare di clinica integrata*. Franco Angeli.
- Piróg-Balcerzak, A., Habrat, B., & Mierzejewski, P. (2015). *Misuse and abuse of quetiapine*. Psychiatria Polska, 49(1), 81–93.

- Pollmann, A. S., Murphy, A. L., Bergman, J. C., & Gardner, D.M. (2015). *Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review*. BMC Pharmacology and Toxicology, 19.
- Prahlw, J. A., & Landrum, J. E. (2005). *Amitriptyline Abuse and Misuse*. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, 26(1), 86-88.
- Pretto, A. (2006). *Amici per guarire: i gruppi anonimi dei 12 passi*. Studi di Sociologia Anno 44, Fasc. 2 (Aprile-Giugno), 277-312.
- Quello, S. B., Brady, T. K., & Sonne, S. C. (2005). *Mood Disorders and Substance Use Disorder: A Complex Comorbidity*. Science & Practice Perspectives, 3(1),13-21.
- Rizzetto, A., & Imperadore, G. (2013). *Dall'epidemiologia al trattamento. Alternative alle BZD*. Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. A cura dell'Unità Operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G. B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona, Edizioni Clad-onlus.
- Roache, J.D., & Meisch, R.A. (1995). *Findings from self-administration research on the addiction potential of benzodiazepines*. Psychiatric Annals, 25(3),153-7.
- Rosenbaum, J.F. (2005). *Attitudes Toward Benzodiazepines Over The Years*. The Journal of Clinical Psychiatry, 66, 4-8 .
- Rosso, V. (2023). *Psiqu-Salute Mentale: istruzione per l'uso*. Independently published.
- Salzman, C., & Shader, R.I. (2015). *Not again: benzodiazepines once more under attack*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 35(5), 493-5.
- Salzman, C. (1998). *Addiction to benzodiazepines*. Psychiatric Quarterly, 69(4), 251-261.
- Sansone, R. A., & Wiederman, M. W. (2009). *The abuse of prescription medications: borderline personality patients in psychiatric versus non-psychiatric settings*. The International Journal of Psychiatry in Medicine, 39(2), 147-54.
- Scharner, V. Hasieber, L., Sönnichsen, A., & Mann, E. (2022). *Efficacy and safety of Z-substances in the management of insomnia in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing*. British Medical Journal Geriatrics, 22(1), 87.
- Schepis, T.S., Marlowe, D.B., & Forman, R.F. (2008). *The availability and portrayal of stimulants over the internet*. The Journal of Adolescent: official publication of the Society for Adolescent Medicine, 42, 458-65.
- Schifano, F., Leoni, M., Martinotti, G., Rawaf, S., & Rovetto, F. (2003). *Importance of cyberspace for the assessment of the drug abuse*

- market: Preliminary results from the Psychonaut 2002 project.* *Cyberpsychology & Behavior*, 6(4), 405–410.
- Schifano, F., Deluca, P., Baldacchino, A., Peltoniemi, T., Scherbaum, N., Torrens, M., Farre, M., Flores, I., Rossi, M., Eastwood, D., Guionnet, C., Rawaf, S., Agosti, L., Di Furia, L., Brigada, R., Majava, A., Holger Siemann, H., Leoni, M., Tomasin, A., Rovetto, F., & Ghodse, A. H. (2006). *Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU Project.* *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(4), 640-6.
- Schifano, F., Ricciardi, A., Corazza, O., Deluca, P., Davey, Z., & Rafanelli, C. (2010). *Gruppo di Ricerca "Psychonaut Web mapping". New drugs of abuse on the web: the role of the Psychonaut Web Mapping Project.* *Rivista di Psichiatria*, 45(2), 88-93.
- Schifano, F., Orsolini, L., Papanti, D., & Corkery, J.M. (2015). *Novel psychoactive substances of interest for psychiatry.* *World Psychiatry*, 14(1), 15-26.
- Schifano, F., & Chiappini, S. (2018). *Is there a potential of misuse for venlafaxine and bupropion?* *Frontiers in Pharmacology*, 9, 239.
- Schifano, F. (2018). *Recent Changes in Drug Abuse Scenarios: The New/Novel Psychoactive Substances (NPS) Phenomenon.* *Brain Sciences* 8(12), 221.
- Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M., & Guirguis, A. (2018). *Abuse of Prescription Drugs in the Context of Novel Psychoactive Substances (NPS): A Systematic Review.* *Brain Sciences*, 8(4), 73.
- Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J., & Guirguis, A. (2019). *An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions* *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 270–277.
- Schifano, F. (2020). *Coming off prescribed psychotropic medications: Insights from their use as recreational drugs.* *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(5), 274–282.
- Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M., Scherbaum, N., & Guirguis, A. (2021). *The e-psychonaut drugs' psychopharmacology.* *Current Opinion in Pharmacology*, 57, 165-174.
- Schmitz, A. (2016). *Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review.* *Mental Health Clinician*, 6(3), 120–126.
- Schroek, J. L., Ford, J., Conway, E. L., Kurtzhalts, K. E., Gee, M. E., Vollmer, K. A., & Mergenhagen, K. A. (2016). *Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults.* *Clinical Therapeutics*, 38(11), 2340-2372.

- Serpelloni, G., Rimondo, C., & Candio, D. (2012). *Droghe e internet. Risultati di un'indagine sul mercato online italiano*. Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri.
- Serra, S., & Tonin, B. (2013). *Le conoscenze degli studenti di scienze infermieristiche e degli infermieri professionali riguardo alle benzodiazepine*. Benzodiazepine: uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. A cura dell'Unità Operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G. B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Edizioni Clad-onlus.
- Shader, R. I., & Greenblatt, D. J. (1979). *Benzodiazepines: some aspects of their clinical pharmacology*. Ciba Foundation Symposium, 74, 141-55.
- Shader, R. I., & Greenblatt, D. J. (1981). *The use of benzodiazepines in clinical practice*. British Journal of Clinical Pharmacology, 1(1), 5S-9S.
- Shilpa, H. S. S., Kumar, N. N., Maheswari, E., Virupaksha, H. S., Subeesh, V., Sarawathy, G. R., & Kunnavil, R. (2019). *Deprescribing of benzodiazepines and Z-drugs amongst the psychiatric patients of a tertiary care Hospital*. Asian Journal of Psychiatry, 44, 189-194.
- Simonato, P., Corazza, O., & Schifano, F. (2012). *Rapporto sulla Prima Conferenza Internazionale sulle Nuove Sostanze Psicoattive (NPS)*. "The Ever-Changing World of Psychoactive Drugs", Budapest, 12 – 13 March.
- Simonato, P., Corazza, O., Santonastaso, P., Corkery, J., Deluca, P., Davey, Z., & Schifano, F. (2013). *Novel psychoactive substances as a novel challenge for health professionals: Results from an Italian survey*. Human Psychopharmacology, 28(4), 324–331
- Simoni-Wastila, L., Ross-Degnan, D., Mah, C., Gao, X., Brown, J., Cosler, L.E., Fanning, T., Gallagher, P., Salzman, C., & Soumer, S. B. (2004). *A retrospective data analysis of the impact of the New York triplicate prescription program on benzodiazepine use in medicaid patients with chronic psychiatric and neurologic disorders*. Clinical Therapeutics, 26(2), 322-36.
- Smorti, M., Benvenuti, P., & Pazzagli, A. (2010). *Fattori di rischio e protezione nel consumo di alcolici e di sostanze negli adolescenti*. Psicologia Clinica dello Sviluppo a. XIV.
- Solberg, U. (2012). *Websites as a source of new drugs/legal highs*. Recreational Drugs European Network. RedNet News, 8, 3.
- Soumerai, S.B., Simoni-Wastila, L., Singer, C., Mah, C., Gao, X., Salzman, C., & Ross-Degnan, D. (2003). *Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages*. Psychiatry Services (Washington, D. C.), 54(7), 1006-11.
- Soussan, C., Andersson, M., & Kjellgren, A. (2018). *The diverse reasons for using Novel Psychoactive Substances—A qualitative study of the*

- users' own perspectives*. The International Journal on Drug Policy 52, 71–78.
- Soyka, M. (2017). *Treatment of benzodiazepine dependence*. New England Journal of Medicine, 376(12), 1147-1157.
- Soyka, M., & München, B. (2019). *Therapie der Benzodiazepinabhängigkeit*. Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie 87(4), 259-270.
- Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T. A., House, A., Watson, P., Long, A., & Mason, J. (1993). *Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability*. British Medical Journal (Clinical research ed), 306(6879), 683-7.
- Spanemberg, L., Nogueira, E.L., Belem da Silva, C.T., Dargél, A.A., Menezes, F.S., & Neto, A.C. (2010). *High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital*. General Hospital Psychiatry, 33(1), 45–50.
- Spina, E. (2013). *Equivalenza terapeutica di classe dei farmaci antidepressivi* Società italiana di farmacologia (SIF), Position paper, Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina.
- Stahl, S. M. (2022). *Psicofarmacologia essenziale. Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche*. Edi Ermes.
- Stall, N., Godwin, J., & Juurlink, D. (2014). *Bupropion abuse and overdose*. Canadian Medical Association Journal, 186(13), 1015.
- Swinson R. P., Kirby, M. E., & Pecknold, J. C. (1987). *Benzodiazepine dependence*. Journal of Affective Disorders 13(2), 109-18.
- Thakur M. E., Blazer, D. G., & Steffens D. C. (2016). *Manuale clinico di psichiatria geriatrica*. Giovanni Fioriti editore.
- Tamburin, S., Faccini, M., Casari, R., Federico, A., Morbioli, L., Franchini, E., Bongiovanni, L. G., & Lugoboni, F. (2017). *Low risk of seizures with slow flumazenil infusion and routine anticonvulsant prophylaxis for high-dose benzodiazepine dependence*. Journal of Psychopharmacology, 31(10), 1369-1373.
- Tamburin, S., Mantovani, E., & Lugoboni, F. (2021). *Risk of hospitalization associated with benzodiazepines and z- drugs in Italy: a nationwide multicentre study in emergency departments—comment*. Internal and Emergency Medicine, 16(2), 521–523.
- Tiller J. (1994). *Reducing the use of BDZ in general practice. Explain the likely duration of treatment (short) before prescribing the first dose*. British Medical Journal, 309(6946), 3-4.

- Torta, R. Pellegrino, F., Lugoboni, F., Sciarretta, A., & Amore, M. (2015). *Benzodiazepine 2015: il vantaggio del buonsenso il corretto uso nella pratica clinica*. Rivista Società Italiana di Medicina Generale.
- Tyrer, P. J., & Seivewright, N. (1984). *Identification and management of benzodiazepine dependence*. Postgraduate Medical Journal, 60(2), 41-6.
- Vaapio, S., Puustinen, J., Salminen, M.J., Vahlberg, T., Salonoja, M., & Lyles, A., (2015). *Symptoms associated with long-term benzodiazepine use in elderly individuals aged 65 years and older: a longitudinal descriptive study*. International Journal of Gerontology, 9(1),34–9.
- Van Hout, M. C., & Bingham, T. (2013b). *“Silk Road,” the virtual drug marketplace: A single case study of user experiences*. The International Journal on Drug Policy, 24(5), 385–391.
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). *The Neuroscience of Drug Reward and Addiction*. Physiological reviews, 99(4), 2115–2140.
- Vorma, H., Naukkarinen, H., Sarna, S., & Kuoppasalmi, K. (2002). *Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches*. Addiction, 97(7), 851-859.
- Voshaar, R. C. O., Gorgels, W. J. M. J., Mol, A. J. J., Van Balkom, A. J. L. M., Van De Lisdonk, E. H., Breteler, M. H. M., Van Den Hoogen, J. M., & Zitman, F. G. (2003). *Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial*. The British Journal of Psychiatry, 182, 498-504.
- Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). *The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review*. Drug Alcohol Dependence, 200, 95-114.
- Walsh C. (2011). *Drugs, the Internet and Change*. Journal of Psychoactive Drugs 43(1), 55-63.
- Wanigaratne, S., Davis, P., Pryce, K., & Brotchie, J. (2005). *The effectiveness of psychological therapies on drug misusing clients*. NHS - National Treatment Agency for Substance Misuse.
- Wagner, E. H., Austin, B. T., Davis, C., Hindmarsh, M., Schaefer, & J., Bonomi, A. (2001). *Improving chronic illness care: translating evidence into action*. Health affairs, 20(6), 64-78.
- Wick, J.Y. (2013). *The history of benzodiazepines*. The Consultant Pharmacist: the Journal of the American Society of Consultant Pharmacist, 28(9), 538-48.

- Wright, S. L. (2020). *Limited Utility for Benzodiazepines in Chronic Pain Management: A Narrative Review*. *Advances in Therapy*, 37(6), 2604-2619.
- Xu, X., Ye, Y., Wang, X., Xu, J., Li, C., Wang, G., Zhu, Y., Jiang, H., & Zhong, N. (2022). *Effectiveness and utility of an electronic intervention for appropriate benzodiazepine and Z-drugs prescription in psychiatric clinics: protocol for a multicentric, real-world randomised controlled trial in China*. *British Medical Journal Open*, 12(4).
- Zawilska, J. B., & Wojcieszak J. (2019). *An expanding world of new psychoactive substances - designer benzodiazepines*. *Neurotoxicology*, 73, 8-16.
- Zuffa, G., & Ronconi, F. (2017). *Droghe e autoregolazione. Note per consumatori e operatori*. Ediesse Editore.

Sitografia

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>

<https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-improprio-di-benzodiazepine-tra-i-consumatori-di-oppiacei-ad-alto-rischio-in-europa-rapporto-dell-osservatorio-europeo-delle-droghe-e-delle-toss>

<https://www.aifa.gov.it/-/trend-consumo-psicofarmaci-in-italia-2015-2017#:~:text=L'unico%20lieve%20aumento%20si,%25%20rispetto%20all'anno%20precedente.>

<https://www.aifa.gov.it/-/uso-delle-benzodiazepine-e-rischio-di-demenza-studio-prospettico-di-popolazione>

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000114_035040_FI.pdf&sys=m0b1I3

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_043836_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_043836_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008043_037881_FI.pdf&sys=m0b1I3

<https://www.valeriosso.com/2016/04/27/benzodiazepine-prescritte-male/>

<https://www.valeriosso.com/2016/06/04/benzodiazepine-emivita-posologia-media-adulto-anziano/>

<https://www.valeriosso.com/2020/08/11/farmaci-anticolinergici-in-psichiatria/>

<https://www.valeriosso.com/2016/04/10/insonnia-vincere/>

<https://www.youtube.com/watch?v=Difm4Aag8pk>

<https://www.youtube.com/watch?v=fFuBNAK-yZc>

<https://www.youtube.com/watch?v=PLfCgsXw45U&t=485s>

<https://www.youtube.com/watch?v=ZiapXEIhy3o&t=44s>

<https://www.salute.gov.it>

<https://www.iss.it>

<https://www.sigg.it/>

https://www.politicheantidroga.gov.it/media/1658/11_neuroimmagini_dipendenze.pdf

<https://www.politicheantidroga.gov.it/it/attivita/attivita-e-progetti/le-pubblicazioni/nuove-sostanze-psicoattive-nsp-schede-tecniche-relative-alle-molecole-registrate-dal-sistema-nazionale-di-allerta-precoce/nuove-sostanze-psicoattive-nsp/>

<https://antidroga.interno.gov.it/temi/informazioni-sulle-droghe/trends-e-fenomeni/le-nuove-sostanze-psicoattive/>

<http://www.psychiatryonline.it/node/9221>

<https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2021>

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf

https://www.emcdda.europa.eu/index_en

<https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>

<https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-institute-drug-abuse-nida>

<https://www.who.int/>

<https://www.un.org/en/>