

Sotto l'egida di

ISSN 1592-1838

AU-CNS



Helping people to understand
neuroscientific issues

Associazione per l'Utilizzo delle
Conoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali
Pietrasanta, Lucca - Pisa



G. De Liso

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Liso"
Carrara - Pisa

Aggiornamenti in **PSICHIATRIA**

Diretti da
Giulio Perugi e Iero Maremmani

L'USO DEL GAMMA-IDROSSI-BUTIRRATO DI SODIO (GHB) NEGLI EROINOMANI ALCOLISTI

ATTI DELLA 2ª CONFERENZA DI EUROPAD-ITALIA, PIETRASANTA 26 GENNAIO 2006

PACINIeditore
MEDICINA

AU-CNS

Supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems
Vol. 8 • N. 1 • March 2006

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

Direttori Scientifici

GIULIO PERUGI - Pisa
ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato di Redazione

MATTEO PACINI - Pisa
SONIA LUBRANO - Pisa

Direttore Responsabile

ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato Scientifico Editoriale

MARCO BATTAGLIA - Milano
ROBERTO BRUGNOLI - Roma
GRAZIELLA DE MONTIS - Siena
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA
CARLA GAMBARANA - Siena
ANDREAS HERFURT - Vienna - Austria
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO
GABRIELE MASI - Pisa
LUCA PANI - Cagliari
PIER PAOLO PANI - Cagliari
GIORGIO PEREZ - Milano
SALVATORE SIGNORETTA - Pisa
FABRIZIO STARACE - Napoli
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena
CRISTINA TONI - Pisa

Segreteria

AU-CNS
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns@libero.it

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Via di Pratale, 3
56100 - Pisa
Tel. e Fax 050 564387
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050-313011
Fax 050-3130300

AU-CNS

Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns@libero.it

Aggiornamenti in Psichiatria

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 8(1)-2006

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2006 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Maggio 2006 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

L'uso del Gamma-idrossi-butyrate di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti

Atti della 2° conferenza di EUROPAD-Italia, Pietrasanta (LU)
26 Gennaio, 2006

A cura di
Icro Maremmani e Matteo Pacini

INDICE

L'uso del GHB negli eroinomani alcolisti: aspetti critici e possibili modalità d'uso <i>Felice Nava</i>	5-10
Il possibile ruolo del GHB nella terapia dell'alcolismo associato alla tossicodipendenza da oppiacei <i>Lorenzo Somaini</i>	11-16
Trattamento con metadone ed uso di alcol <i>Mauro Cibirin</i>	17-20
L'impiego del GHB nei casi di poliabuso <i>Matteo Pacini, Icro Maremmani</i>	21-24
Il trattamento degli eroinomani alcolisti. 5 casi clinici <i>Francesco Lamanna, Icro Maremmani</i>	25-28

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

è un supplemento di:

ISSN 1592-1638

Heroin Addiction and Clinical Problems

Periodico quadrimestrale - Spesi in 1992: Prof. 48% - art. 2 comma 2050 legge 488/98 - Aut. Min. 10/11/92 del 9/3/2000



the official journal of

Europad

European Opiate Addiction Treatment Association

PACINIeditore
MEDICINA

AU-CNS

ISC
AU-CNS

L'USO DEL GHB NEGLI EROINOMANI ALCOLISTI: ASPETTI CRITICI E POSSIBILI MODALITÀ D'USO

Felice Nava

Dipartimento delle Dipendenze, U.L.S.S. n. 8 del Veneto, Castelfranco Veneto, Treviso

RIASSUNTO

Il Gamma-Idrossibutirrato di sodio (GHB) è un terapia efficace per il trattamento dell'astinenza alcolica e per prevenire le ricadute. Esso è un presidio farmacologico che può essere utilizzato anche negli eroinomani che presentano un concomitante abuso di alcol. L'articolo mette in evidenza i possibili usi del GHB nelle diverse tipologie di eroinomani alcolisti in trattamento con metadone, passando in rassegna gli aspetti critici e le sue possibili modalità d'uso.

Parole chiave: GHB – Metadone – Eroinismo - Alcolismo

SUMMARY

Gamma-hydroxybutyrate (GHB) is one of the most effective drugs used in the treatment of alcoholism. Some evidence suggest that GHB may be also used among heroin addicts with a problematic alcohol use. The paper underlines the potential use and misuse of GHB among heroin addicts and its eventual interactions with methadone treatment.

Keywords: GHB – Methadone - Heroin addiction - Alcoholism addiction

In Italia l'uso del gamma-idrossibutirrato (GHB) per il trattamento dell'alcolismo è una realtà da più di un decennio per merito di una intuizione di Gian Luigi Gessa, neuropsicofarmacologo dell'Università di Cagliari, che aveva cominciato a studiare le proprietà farmacologiche della molecola già sul finire degli anni sessanta⁽¹⁰⁾. Oggi il GHB viene ampiamente utilizzato con successo nell'alcolismo per trattare la sindrome d'astinenza e per prevenire le ricadute^(1-3, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 25). La relativamente recente introduzione del GHB come farmaco per contrastare l'alcolismo solleva non poche questioni sul suo migliore utilizzo, sulle possibili interazioni con altri farmaci, sul potenziale d'abuso e sull'utilità della molecola in speciali categorie di soggetti come gli eroinomani alcolisti o in doppia diagnosi.

Nel presente articolo cercheremo di affrontare e disquisire gli aspetti critici della pratica clinica dell'uso del GHB negli eroinomani alcolisti.

L'USO DEL GHB NEGLI EROINOMANI ALCOLISTI

Il problema del co-abuso di alcol nei soggetti eroinomani in trattamento farmacologico sostitutivo è una realtà con cui tutti gli i medici dei Dipartimenti delle Dipendenze si confrontano quotidianamente e rappresenta una sfida terapeutica.

Se gli aspetti neurobiologici dell'eroinomane alcolista possono essere compresi nel più ampio capitolo del poliabuso, e quindi trovano una radice nei meccanismi comuni neurochimici che mediano la gratificazione, più complesso in termini biologici è il meccanismo che porta il soggetto in trattamento metadonico, una volta divenuto astinente dall'eroina, verso l'abuso di alcol ^(12-15, 19, 21-23). In ogni caso in ambedue le situazioni l'uso del GHB, in maniera diversa, può rappresentare, come meglio vedremo successivamente, una strategia terapeutica in grado di limitare il potus ⁽²²⁾.

Fra gli eroinomani alcolisti in base all'osservazione clinica possiamo, semplificando al massimo, distinguere fra co-abusatori di eroina e di alcol (eroinismo + alcolismo primario) e fra eroinomani complicati dall'abuso di alcol (eroinismo alcol-complicato). Mentre come già accennato nel primo caso le basi neurobiologiche sono più o meno chiare, nel secondo caso varie sono le teorie che possono spiegare l'insorgenza in un eroinomane, che magari precedentemente non aveva mai fatto uso di alcol, del fenomeno del viraggio verso l'abuso di etanolo. I particolari di questi aspetti verranno meglio discussi successivamente. Interessante è, invece, in questo momento discutere su un aspetto cruciale dell'eroino-alcol dipendenza, che è quello che cerca di capire se, in un soggetto eroinomane non adeguatamente stabilizzato da una eventuale terapia sostitutiva, nel tempo l'uso dell'alcol può sostituire quello dell'eroina. Sicuramente nella pratica clinica questo può avvenire di frequente così come l'eroinomane (anche in trattamento) può decidere più o meno improvvisamente di interrompere l'uso di eroina e cominciare ad utilizzare altre sostanze. L'alcol in molte circostanze potrebbe essere un canale privilegiato, rispetto ad altre sostanze, nei meccanismi di sostituzione nei confronti dell'eroina per varie ragioni, non ultime la sua più facile disponibilità ed accessibilità. In ogni caso una eventuale preferenza dell'alcol rispetto all'eroina potrebbe essere spiegata dalle influenze che i recettori μ degli oppioidi possono esercitare nei

confronti del potus ⁽⁸⁾ e, quindi, verosimilmente anche il contrario (anche se quest'ultimo aspetto è ancora da provare). In altri termini se oggi sappiamo che il sistema oppioide μ può influenzare il craving per l'alcol, ancora non è stato provato che l'alcol può modificare direttamente la funzionalità del sistema oppioide (anche se indirettamente certamente lo fa attraverso l'attivazione del sistema endorfinergico) ⁽⁷⁾. In questo contesto il concetto di "eroinismo mascherato" introdotto da Maremmani e Pacini ⁽¹⁵⁾ e che consiste nell'ipotesi che in alcuni eroinomani possa esistere una via iatrogena che in qualche modo possa favorire l'uso dell'alcol come surrogato dell'eroina, quando un trattamento efficace per l'eroinopatia come il metadone viene omesso o interrotto, è solo parzialmente vera in quanto l'alcol non sarebbe la sola via esclusiva e privilegiata presente nell'eroinomane tale da mascherare la presenza di un eventuale eroinismo complicato. In altre parole l'abuso di alcol (così come quello di qualsiasi altra sostanza) è da considerare sempre un *outcome* negativo della terapia con metadone quando ci troviamo di fronte ad un eroinismo alcol complicato, cioè davanti a soggetti che non avrebbero mai abusato di alcol se avessero continuato ad usare eroina o se avessero ricevuto una terapia metadonica corretta o non l'avrebbero interrotta precocemente ⁽¹⁵⁾. In questi pazienti, cioè negli eroinomani-alcol complicati (che non sono i co-abusatori), la terapia con metadone deve essere sempre reintrodotta adeguatamente o aggiustata nel dosaggio, perché essa rimane la sola terapia (con o senza l'aiuto di una eventuale terapia per l'alcolismo) in grado di contrastare l'abuso compensatorio di alcol ⁽¹⁵⁾. Negli altri casi, e cioè nei poliassuntori primari sia di eroina che di alcol, la terapia dovrà essere necessariamente duplice, mirata per ognuno dei problemi di abuso e possibilmente parallela. In ogni caso il concetto di "eroinismo mascherato", che varrebbe solo per gli eroinomani che assumono alcol o altre sostanze in corso di terapia metadonica inadeguata o precocemente interrotta, deve essere allargato non solo al caso di "mascheramento" da parte dell'alcol ma anche di altre sostanze come, ad esempio, la cocaina o addirittura le benzodiazepine (anche eventualmente prescritte).

Gli eroinomani alcolisti: a chi somministrare il GHB?

Nell'ottica dell'indiscussa utilità di trattare adeguatamente le due condizioni di abuso e nel

presupposto che solo raramente il superamento di uno dei due abusi trascina positivamente anche l'altro, si pone la questione di capire quali soggetti possono beneficiare di un trattamento farmacologico combinato metadone + GHB. In altri termini, partendo dal presupposto che il trattamento con metadone è terapia di elezione per l'eroinomane, si tratta di capire quando ed in che occasione introdurre il trattamento con GHB. Il modello di Verheul e Coll. ⁽²⁴⁾, che definisce sulla base di precise basi neurobiologiche tre diversi tipi di craving negli alcolisti, può essere una valida guida per discriminare i soggetti anche eroinomani a cui proporre il GHB. In particolare, Verheul e Coll. ⁽²⁴⁾ individuano fondamentalmente tre tipi di craving per l'alcol:

1. un "reward craving", alla cui base vi è una disregolazione dei sistemi dopaminergici e oppioidergici;
2. un "relief craving", caratterizzato da una alterazione dei sistemi del GABA e del glutammato;
3. un "obsessive craving", dominato da un uso compulsivo della sostanza alla cui base vi è una disfunzione del sistema serotoninergico.

La classificazione dei diversi tipi di craving negli alcolisti, oltre a sancire definitivamente la complessità neurobiologica dei meccanismi che

conducono all'abuso di alcol e che si traducono in una altrettanto complessità clinica, apre la strada ad interessanti speculazioni che possono aiutare il clinico nella scelta terapeutica. Recentemente Addolorato e Coll. ⁽⁴⁾ sulla base della classificazione del craving per l'alcol, così come teorizzato da Verheul, hanno ipotizzato specifiche indicazioni terapeutiche per ognuno dei diversi "tipi di craving" (Tab. 1). In altri termini la scelta terapeutica sarebbe guidata dalle specifiche proprietà farmacologiche dello strumento terapeutico in relazione ai meccanismi neurobiologici che sottostanno ad un determinato "tipo di craving". Secondo questa visione un "reward craving", che potrebbe corrispondere clinicamente alla classificazione degli alcolisti di tipo II di Cloniger e cioè a coloro che sono dominati dal piacere del bere e dall'innata tendenza ad esplorare nuove sensazioni, potrebbe trovare beneficio per la riduzione del potus dall'utilizzo del naltrexone. Nella stessa ottica un "relief craving", che potrebbe trovare il correlato clinico negli alcolisti di tipo I di Cloniger o di tipo II di Lesch che bevono per risolvere le proprie tensioni e gli stati d'ansia, potrebbe beneficiare dell'uso del GHB. Infine, un "obsessive craving", il cui corrispettivo clinico potrebbe essere trovato negli alcolisti definiti epsilon da Jellinek ed in quelli di tipo IV di Lesch e che

Tabella 1. Indicazioni d'uso dei diversi farmaci in relazione alla tipologia di alcolisti ed al tipo di craving (modificata da Addolorato et al., 2005)

Farmaco	Meccanismo d'Azione	Tipologia di Alcolisti	Caratteristiche Comportamentali del Potus	Tipo di Craving
Naltrexone	Antagonista dei Recettori degli Oppioidi	Tipo II di Cloniger	Edonistico e "Sensation Seeking"	Reward
Acamprosato	Antagonista del Glutammato	Tipo I di Cloniger Tipo II di Lesch	Intenso e come "Automedicazione"	Relief
GHB	"GABA Enhancer"	Tipo I e II di Cloniger Tipo II di Lesch	Intenso, come "Automedicazione", Edonistico e "Sensation Seeking"	Relief e Reward
Baclofene	Antagonista del Recettore GABA _B	Tipo I di Cloniger Tipo II di Lesch	Intenso e Come "Automedicazione"	Relief
Topiramato	Agonista del recettore GABA _A	Tipo Epsilon di Jellinek Tipo IV di Lesch	Compulsivo	Obsessive
SSRIs	"Serotonin Enhancer"	Tipo Epsilon di Jellinek Tipo IV di Lesch	Compulsivo	Obsessive
Ondasentron	Antagonista 5HT ₃	Tipo Epsilon di Jellinek Tipo IV di Lesch	Compulsivo	Obsessive

sono dominati da un uso compulsivo della sostanza, potrebbe trovare un beneficio dall'utilizzo di farmaci in grado di frenare la compulsione, come gli inibitori del reuptake della serotonina.

Secondo la "logica" neurobiologica la scelta terapeutica sarebbe guidata da un preciso razionale e l'uso del GHB anche negli eroinomani alcolisti sarebbe indicato nei casi di un "relief craving", condizione alla cui base vi è una alterazione dei sistemi del GABA, essendo il GHB un potente modulatore positivo del sistema inibitorio del GABA⁽²⁵⁾. Secondo questa visione accanto alle indicazioni d'uso nascono conseguentemente le controindicazioni. Ad esempio, l'uso del naltrexone in un soggetto con "relief craving" sarebbe inefficace, mentre in un alcolista con "obsessive craving" potrebbe addirittura aggravarne il desiderio, così come farebbe l'uso del GHB in quest'ultima categoria di soggetti.

Alcolisti eroinomani in trattamento con metadone: l'uso del GHB in terapia parallela o sequenziale?

Una volta determinato che l'uso del GHB negli eroinomani alcolisti è particolarmente indicato in coloro che sviluppano un craving per l'alcol intenso, con una possibile base di "automedicazione", di tipo edonistico o di ricerca di sensazioni nuove, nasce la questione come e quando somministrarlo, soprattutto in relazione all'uso del metadone. La scelta fra terapia sequenziale o parallela risiede esclusivamente nel legame che esiste fra le due condizioni di abuso. Il discorso è cioè analogo, per certi versi, a quello che governa il razionale per la terapia farmacologia della doppia diagnosi. Oggi in un soggetto con doppia diagnosi nessuno si aspetterebbe un miglioramento assoluto della condizione psicopatologica esclusivamente grazie all'utilizzo della terapia sostitutiva, così come il raggiungimento dell'astinenza con l'aiuto del metadone non implica automaticamente un miglioramento della patologia psichiatrica⁽⁶⁾. Nello stesso modo l'uso del metadone in un soggetto eroinomane alcolista non necessariamente implica una conseguente riduzione del potus. Nella pratica clinica nasce, perciò, molto spesso l'esigenza di utilizzare nell'eroinomane alcolista oltre che la terapia sostitutiva anche altre strategie farmacologiche volte a limitare il potus. Concetto, se ci pensiamo che già fa parte integrante della pratica clinica più generale dove, ad esempio, nel caso si debba trattare un

diabetico iperteso (dove certamente l'ipertensione è conseguenza dello stato iperglicemico) si decide sempre per la somministrazione di una terapia sia antidiabetica che antipertensiva.

La scelta fra terapia sequenziale o parallela, cioè la scelta di somministrare il GHB una volta che il soggetto eroinomane in trattamento con metadone abbia raggiunto un compenso sotto il versante "oppiode", oppure quella di cominciare un trattamento nello stesso tempo ed in prima battuta sia con il GHB che con il metadone, deve essere guidata esclusivamente dall'analisi dell'eventuale legame che esiste fra i due abusi. In termini più semplici, l'uso parallelo potrebbe trovare delle indicazioni nei casi di un co-abuso primario, mentre quello sequenziale nei casi di un eroinismo "complicato", cioè successivo all'uso della terapia con metadone. Al di là delle possibili indicazioni d'uso della terapia parallela o sequenziale, queste riconoscono degli specifici vantaggi e svantaggi (Fig. 1 e Fig. 2).

I vantaggi di una terapia parallela potrebbero risiedere: 1. in un più rapido controllo del potus (soprattutto nei casi di un co-abuso primario), senza la necessità di attendere un eventuale possibile e non certa riduzione del consumo di alcol come conseguenza del compenso "oppiode" raggiunto grazie al metadone; 2. in un sinergismo fra i due farmaci (metadone e GHB) nel raggiungere gli *outcomes* terapeutici condivisi con il paziente; 3. nella possibilità da parte di entrambi i farmaci di normalizzare potentemente l'iperattivazione dell'asse dello stress, la cui alterazione è alla base dei meccanismi di sviluppo e di mantenimento degli stati di dipendenza. Recentemente, infatti, il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato, ma ancora non pubblicato, che in soggetti alcolisti astinenti il GHB è in grado di normalizzare, sia potentemente che rapidamente, l'ipercortisolismo⁽¹⁷⁾. Gli svantaggi di una possibile terapia parallela risiedono: 1. in una più critica induzione farmacologica con le due molecole; 2. nella possibilità di un abuso del GHB. La fase di induzione con i due farmaci potrebbe essere un momento estremamente critico. In questi casi si consiglia, viste le diverse proprietà farmacologiche dei due farmaci, di somministrare nelle prime fasi il metadone secondo le comuni modalità (seguendo i principi base dell'induzione con metadone che sono governati dal raggiungimento dello *steady state*) e somministrando il GHB soltanto a dosaggi sufficienti atti a garantire una copertura dell'astinenza alcolica (avendo cura di frazionare adeguatamente il dosaggio del GHB nella gior-

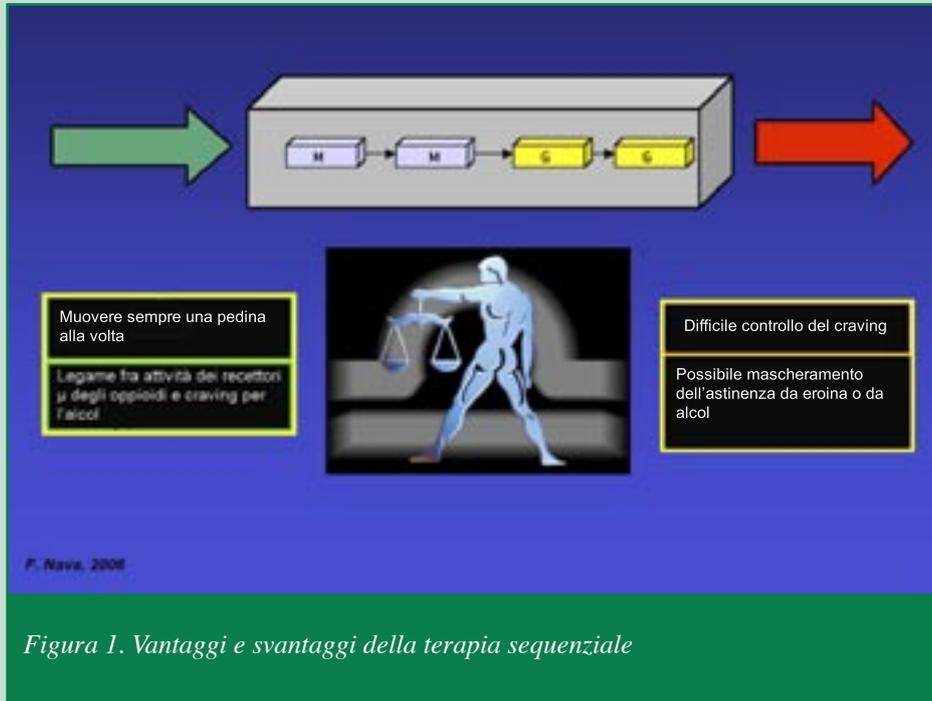


Figura 1. Vantaggi e svantaggi della terapia sequenziale

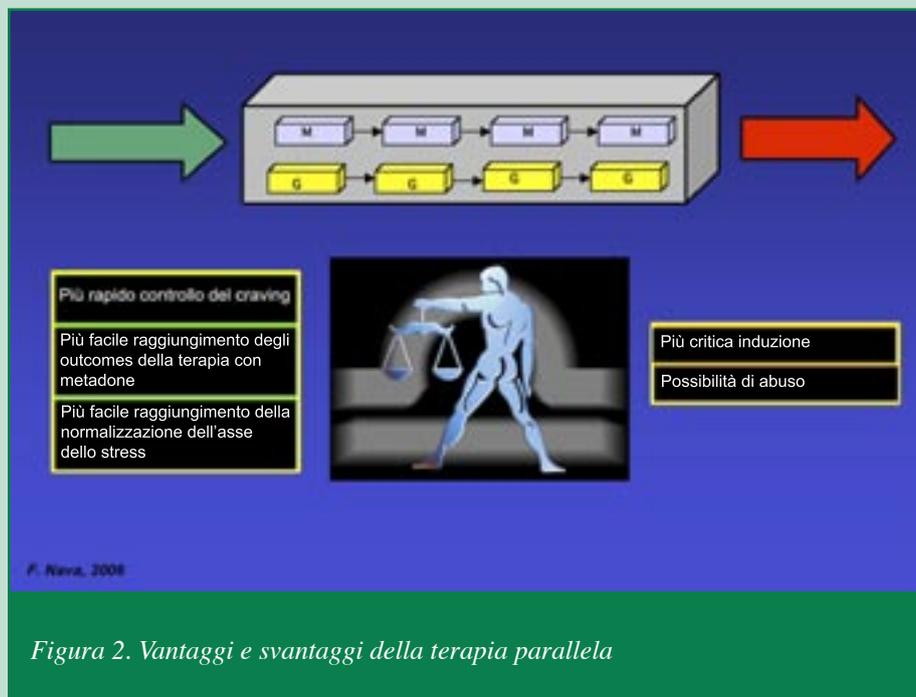


Figura 2. Vantaggi e svantaggi della terapia parallela

nata). In questo modo il GHB potrebbe garantire, nelle more del raggiungimento dello *steady state* da parte del metadone, così come delle sue concentrazioni plasmatiche efficaci, un adeguato controllo dell'astinenza alcolica. Solo successivamente, e quando il compenso "oppiode" è stato raggiunto o sta per essere adeguatamente raggiunto con dosi efficaci di metadone, e questa volta per meglio contrastare il *craving* verso l'alcol, si possono utilizzare dosaggi "pieni" di GHB. Procedendo secondo le modalità descritte, eventuali abusi di GHB dovrebbero essere ridotti al minimo proprio perché, nella somministrazione del farmaco nelle fasi di induzione, si sono rispettati i due principi fondamentali in grado di limitare i fenomeni di abuso: la somministrazione del "giusto e sufficiente dosaggio" nelle prime fasi di induzione, in relazione alla soppressione della sindrome astinenziale alcolica, ed il frazionamento della dose.

I vantaggi di una terapia sequenziale consistono: 1. nel principio prudenziale di muovere sempre una pedina alla volta; 2. nell'evidenza neurobiologica dello stretto controllo del potus attraverso l'attività del sistema oppioidi. Recenti ed interessanti studi neurobiologici dimostrano, infatti, uno stretto legame fra attività dei recettori μ degli oppioidi e craving per l'alcol⁽⁸⁾. Secondo questa logica dosaggi "bloccanti i recettori μ " degli oppioidi potrebbero essere capaci di limitare anche il potus. Un limite a questo approccio è dato dalle altre evidenze neurobiologiche, che attribuiscono alla regolazione del potus ed al craving per l'alcol il coinvolgimento di altri sistemi neurotrasmissoriali. Per questa ragione il sistema oppioidi sarebbe solo uno, e forse neanche il più importante, di quelli in grado di regolare il potus ed il craving per l'alcol. Fra gli svantaggi maggiori di una terapia sequenziale potrebbe esserci un più difficile controllo del *craving* (sia per l'eroina che per l'alcol) con un possibile mascheramento dell'astinenza da eroina in caso di incremento, dopo la sola terapia con metadone, dell'uso di alcol, oppure un mascheramento dell'astinenza da alcol nei casi in cui si raggiunga con la terapia metadonica un "ipercompenso" oppioidi. In ogni caso un possibile abuso di alcol nella prima fase del trattamento sequenziale, dove la sola terapia è quella con metadone, potrebbe di per sé rappresentare una condizione capace di ridurre gli *outcomes* della terapia sostitutiva, proprio perché il persistente abuso di alcol potrebbe rappresentare un ostacolo al lavoro di "normalizzazione" sull'asse dello stress e rappresentare, soprattutto nelle

prime fasi di trattamento, un rischio maggiore di ricaduta nell'uso di eroina e, soprattutto, una persistenza nell'abuso di alcol, specialmente se questo è primario a quello di eroina.

Alla luce di quanto spiegato si potrebbe proporre un uso parallelo dei due farmaci nei casi di un abuso primario di eroina ed alcol e riservare quello sequenziale ai casi di eroinismo complicato dall'abuso di alcol (Fig. 3), condizioni da valutare con un attento *assessment* nelle prime fasi della presa in carico del tossicodipendente.

I DOSAGGI NEI TRATTAMENTI E LA DURATA DEI PROGRAMMI

L'uso combinato del metadone e del GHB: la questione dei dosaggi

L'uso contemporaneo di metadone e GHB, per la loro differente farmacologia sia in termini farmacodinamici (il primo ha azione prevalente sul sistema oppioidi, il secondo su quello del GABA) che farmacocinetici (il primo ha una lunga emivita che supera le 24 h, il secondo di poche ore), non controindica l'uso di dosaggi adeguati ed anche elevati di metadone, così come si utilizzerebbe quando la terapia sostitutiva fosse la sola ad essere utilizzata. L'assoluta indicazione all'uso del metadone anche a dosaggi elevati nell'eroinomane alcolista, in associazione al GHB, nasce soprattutto da una ragione clinica che si basa sulla assoluta necessità del controllare il craving e del raggiungimento della negatività urinaria, soprattutto se siamo in presenza di co-abusatori primari sia di eroina che di alcol. E' importante sottolineare che, in corso di terapia combinata, una sottomedicazione con metadone può portare il paziente a richiedere al terapeuta un eccessivo trattamento con GHB con i conseguenti pericoli di abuso, oppure esporre il paziente ad un eventuale ricaduta nell'uso di eroina e/o di alcol. E' importante ricordare, infatti, che in un eroino-alcol dipendente un eventuale e specifico programma anti-alcol è sempre destinato a fallire se il programma per l'eroina non è corretto. In alcuni casi le cose non vanno come si vorrebbe e potrebbe accadere che soggetti stabilizzati con elevati dosaggi di metadone e pur astinenti (sia per quanto riguarda l'eroina che l'alcol) possano con il tempo sviluppare un abuso verso il GHB. Questo perché? Per varie ragioni, che possono essere grossolanamente riassunte in due punti: 1. i sistemi che controllano la dipendenza non sono esclusivamente regolati dal sistema op-

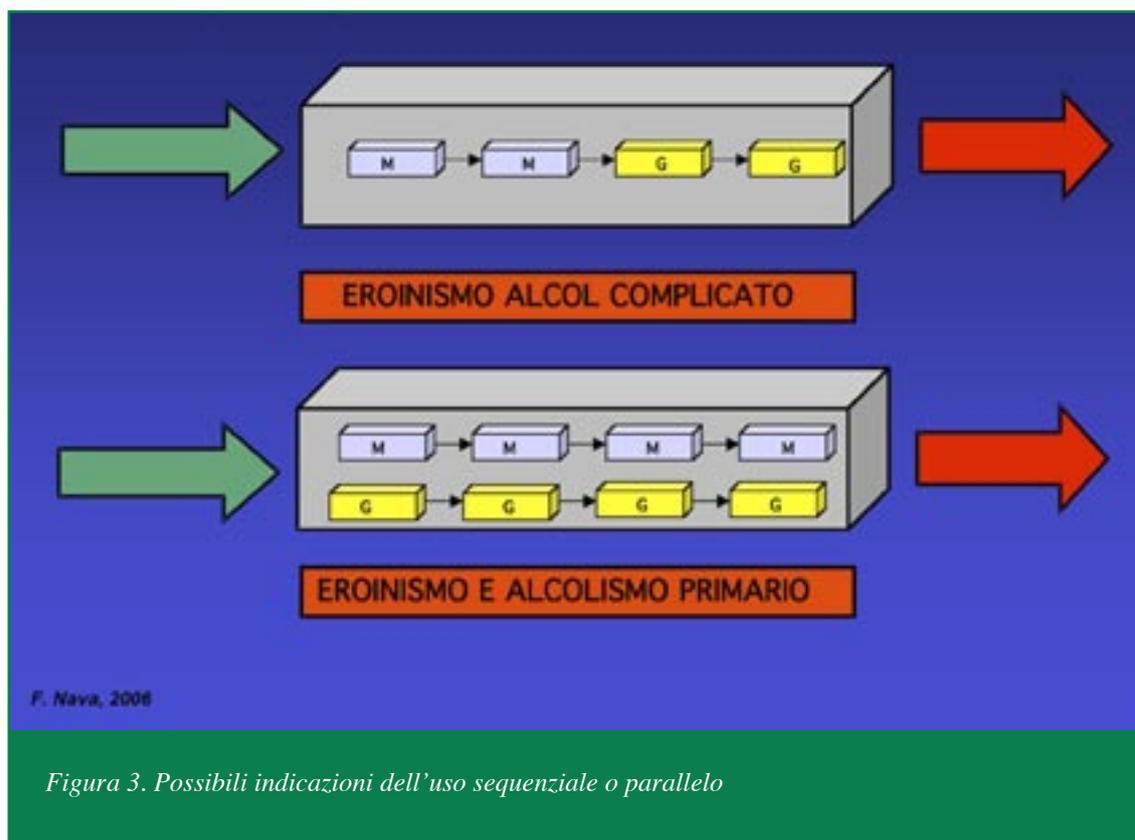


Figura 3. Possibili indicazioni dell'uso sequenziale o parallelo

piode, per cui il metadone non può rappresentare uno scudo da sollevare efficacemente contro tutte le dipendenze; 2. il sistema oppioidico e quello del GABA, pur interagendo fra loro, non riconoscono un *cross talk* biunivoco, cioè se è vero che la saturazione del sistema μ oppioidico è inversamente proporzionale al *craving* per l'alcol, non è vero il contrario (anche perché i sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti dall'alcol sono molteplici). In alcuni casi, ma solo raramente, il metadone o meglio alti dosaggi di metadone possono smascherare un alcolismo e, quindi, favorire un abuso di alcol ma solo in soggetti predisposti. Rarissimo è il caso della comparsa *ex novo* di un abuso di alcol in soggetti eroinomani, anche in trattamento con dosaggi elevati di metadone. In ogni caso la comparsa di un viraggio verso l'abuso di alcol in soggetti in trattamento con metadone, soprattutto se non hanno mai fatto uso in passato di alcol, ci deve far pensare che la terapia metadonica debba essere rivista (ed eventualmente se elevata anche ridotta). Lo stesso deve accadere se, nelle stesse condizioni, il viraggio avviene non solo verso l'alcol, ma nei confronti di qualsiasi altra sostanza. In questi casi, cioè in caso di trattamenti con alti dosaggi di metadone, il viraggio verso

l'abuso di GHB (come di qualsiasi altra sostanza) può avvenire più facilmente se questo era già stato abusato in passato dal soggetto. Al di là di ogni considerazione neurobiologica e clinica, i soggetti in trattamento con metadone che potrebbero essere più predisposti all'abuso di GHB rimangono i soggetti con doppia diagnosi, che più frequentemente possono presentare per l'alcol un "*reward craving*" e/o un "*obsessive craving*", cioè tipi di *craving* per cui l'uso del GHB è controindicato.

Secondo gli stessi principi discussi precedentemente per il metadone, anche il GHB in terapia combinata può essere utilizzato a dosaggi "pieni" (ad esclusione delle prime fasi di induzione dove è consigliabile utilizzarlo secondo le modalità sopra specificate). Il clinico deve, però, ricordare che, mentre il metadone anche a dosaggi bloccanti i recettori μ degli oppioidi può di fatto in alcuni soggetti non influenzare il *craving* per l'alcol, il GHB se somministrato secondo modalità non corrette (in quantità eccessive in relazione alle condizioni cliniche e non frazionato nella giornata) può quasi certamente influenzare il *craving* per l'eroina ed addirittura sostituirsi patologicamente ad esso. Questo perché? Più che per un ipotetico "*cross talk*"

fra i sistemi oppioidi e GABA (i sistemi *targets* rispettivamente per il metadone ed il GHB), a causa: 1. della rapida cinetica del GHB; 2. della sua attività di forte potenziatore del sistema dopaminergico meso-limbico (e quindi della gratificazione); 3. della possibilità che il farmaco diventi presto per il tossicodipendente “resistente” all’astinenza, anche se trattato con alti dosaggi di metadone, uno stimolo di gratificazione forte e sostitutivo anche nei confronti dell’eroina. Per evitare tutto ciò è consigliabile, così come avviene nel trattamento classico con GHB negli alcolisti, un adeguato frazionamento del farmaco ed un monitoraggio attento da parte del terapeuta di un eventuale tendenza da parte del paziente ad aumentare il dosaggio. L’adeguato frazionamento del GHB durante le 24 h avrebbe due vantaggi: 1. garantire una copertura dell’effetto farmacologico nella giornata; 2. evitare l’accumulo delle dosi con possibilità di sviluppo di abuso e della comparsa di eventuali effetti avversi ⁽³⁾.

La durata dei trattamenti

Quando interrompere un trattamento e continuare l’altro o quando eventualmente interrompere entrambi? La risposta deve essere suggerita esclusivamente dall’attenta analisi del caso clinico e non da preconcetti o dalla fretta di concludere il trattamento. Nel caso ci trovassimo di fronte ad un eroinismo complicato da un alcolismo, il trattamento con GHB potrà essere concluso (mantenendo la terapia metadonica) soltanto quando: 1. si saranno comprese le ragioni della “complicanza” alcolica; 2. queste si saranno risolte; 3. e sarà possibile uno stretto monitoraggio tossicologico per escludere una successiva e rapida ricaduta nell’uso di alcol. Nel rimanente numero dei casi, e cioè quando l’abuso di eroina e di alcol fanno parte di un quadro di poliabuso definito primario, non esisterebbero controindicazioni all’eventuale uso anche a lungo termine (cioè a “mantenimento”) sia del metadone che del GHB, sempre che le condizioni cliniche lo suggeriscano e lo permettano. Qualora il clinico decida per un trattamento a lungo termine combinato, è importante che egli effettui costantemente un monitoraggio tossicologico e delle condizioni cliniche del paziente in modo da evitare l’insorgenza di gravi effetti collaterali ed avversi.

LA TERAPIA COMBINATA: CONTROINDICAZIONI, INTERAZIONI, E PERICOLI DI ABUSO

Le Controindicazioni, Interazioni e Pericoli d’Abuso del GHB: un possibile limite nell’uso della terapia combinata?

Le controindicazioni dell’uso del GHB, come segnalate dalla scheda tecnica del farmaco, sono riassunte in tabella con accanto un commento per ognuna di esse (Tab. 2). Le controindicazioni così come segnalate sono condivisibili solo in parte e presentano dei limiti, il maggiore dei quali è l’indicazione di pregressa o attuale dipendenza da sostanze stupefacenti. Il limite è ancora più grande se si considera che questa controindicazione è stata strettamente legata al rischio di sovradosaggio e di sinergismo con altri farmaci. Ambedue le condizioni sono possibilità che possono essere ridotte al minimo a seguito di una attenta scelta, da parte del medico, del paziente a cui somministrare il farmaco (evitare sempre la prescrizione del farmaco ai soggetti con un *potus compulsivo*) e se il terapeuta è in grado di monitorare scrupolosamente nel tempo il caso clinico. Ad esempio, il rischio di sovradosaggio sarebbe praticamente nullo in ambiente controllato o minimo sotto la supervisione di un familiare o di un soggetto referente. Questo ci fa semplicemente capire che una eventuale controindicazione negli poliabusatori sarebbe strettamente legata alla modalità di assunzione del farmaco e non alle proprietà farmacologiche della molecola. Per questa ragione sarebbe più ovvio scrivere nella scheda: “nei soggetti con pregressa o attuale dipendenza da sostanze stupefacenti sarebbe consigliabile, per evitare rischi di sovradosaggio, somministrare il farmaco sotto la supervisione di un soggetto referente o in ambiente controllato”. Ancora più sorprendente è la controindicazione assoluta dell’uso del GHB in corso di trattamento concomitante con farmaci antiepilettici ed altre sostanze psicoattive. Più corretto sarebbe in questo caso avvertire il medico di una eventuale precauzione d’uso del GHB in associazione con altri psicofarmaci. A questo proposito si deve ricordare che il GHB, per le sue proprietà farmacodinamiche (il suo recettore non è stato ancora identificato e probabilmente non esiste) e farmacocinetiche (rapida emivita), rappresenta uno dei più maneggevoli farmaci psicoattivi a disposizione del medico.

Per quanto riguarda le interazioni con altri medicinali, la scheda mette in evidenza, dagli

Tabella 2. Commenti sulle controindicazioni del GHB

Controindicazioni	Commenti
Malattie Organiche e Mentali Gravi	Controindicazioni non suffragate da studi clinici e dall'esperienza clinica
Malattia Epilettica e Convulsioni	Controindicazione valida solo nei casi in cui il farmaco venga abusato
Pregressa o Attuale Dipendenza da Sostanze Stupefacenti: Rischio Sovradosaggio o Sinergismo	Controindicazione solo parzialmente condivisibile in quanto il rischio di sovradosaggio o sinergismo è legato alla modalità di assunzione del farmaco e non alle sue proprietà farmacologiche
Ipersensibilità	Controindicazione condivisibile
Gravidanza e Allattamento	Controindicazione condivisibile
Trattamento Concomitante con Farmaci Epilettici e Sostanze Psicoattive	Controindicazioni non suffragate dalle evidenze scientifiche che non provano interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche pericolose del GHB con altre classi di psicofarmaci

studi clinici finora effettuati, la mancanza di interazioni note. Questo aspetto più che un punto debole rappresenta uno elemento di forza. D'altro canto, la stessa scheda segnala dei potenziali effetti sinergici del farmaco con molecole ad attività sedativa come gli antiepilettici e di sinergismo farmacotossicologico con sostanze psicoattive tanto da suggerire di evitare l'uso contemporaneo di tali farmaci. Anche in questo caso le indicazioni appaiono utili da tenere in considerazione, ma non perentorie soprattutto se si considerano gli aspetti farmacologici del GHB già menzionati e l'evidenza che il metabolismo del GHB è ampiamente conosciuto e non implica l'attivazione di attività metaboliche complesse, magari comuni ad altre molecole, né tanto meno l'attivazione del sistema dei citocromi epatici, tale da suggerire interazioni complesse con altri farmaci o psicofarmaci⁽²⁵⁾.

Alla luce delle considerazioni fatte, perciò, l'uso del GHB, come terapia combinata con il metadone, può essere sicuramente condotta nei soggetti eroino-alcol dipendenti a patto che si osservino le precauzioni e le indicazioni già discusse nei precedenti paragrafi.

CONCLUSIONI

Il trattamento combinato del GHB e metadone trova applicazioni cliniche nella sua modalità di trattamento sequenziale o parallelo in diverse condizioni dove all'eroinismo si associa un concomitante e problematico abuso di alcol. La scelta delle diverse modalità di trattamento si devono basare su una attenta analisi del

caso clinico e sul monitoraggio tossicologico costante in modo da evitare i maggiori pericoli della terapia combinata che sono rappresentati dall'inefficacia della terapia con viraggio verso l'uso di eroina e/o alcol o altre sostanze e dalla comparsa di effetti collaterali ed avversi.

BIBLIOGRAFIA

1. ADDOLORATO G., BALDUCCI G., CAPRISTO E., ATTILIA M.L., TAGGI F., GASBARRINI G., CECCANTI M. (1992): Gammahydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res.* 23: 1596-1604.
2. ADDOLORATO G., CASTELLI E., STEFANINI G.F., CASELLS G., CAPUTO F., MARSIGLI L., BERNARDI M., GASBARRINI G. (1996): An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *GHB Study Group. Alcohol Alcohol.* 31: 341-345.
3. ADDOLORATO G., CIBIN M., CAPUTO F., CAPRISTO E., GESSA G.L., STEFANINI G.F., GASBARRINI G. (1998): Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* 53: 7-10.
4. ADDOLORATO G., ABENAVOLI L., LEGGIO L., GASBARRINI G. (2005): How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology.* 51: 59-66.
5. ANGLIN M.D., ALMONG I.J., FISHER D.G., PETERS K.R. (1989): Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship: a study of methadone maintenance and drug-free treatment

- samples. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 15: 191-207.
6. ANTOCHI R., STRAVRAKAKI C., EMERY P.C. (2003): Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. *Postgrad Med J*. 79: 139-146.
 7. FEIGENBAUM J.J., SIMANTOV R. (1996): Lack of effect of gamma-hydroxybutyrate on mu, delta and kappa opioid receptor binding. *Neurosci Lett*. 212: 5-8.
 8. HEINZ A., REIMOLD M., WRASE J., HERMANN D., CROISSANT B., MUNDLE G., DOHMEN B.M., BRAUS D.H., SCHUMANN G., MACHULLA H.J., BARES R., MANN K. (2005): Correlation of stable elevations in striatal μ -opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. *Arch Gen Psychiatry* 62: 57-64.
 9. GALLIMBERTI L., GENTILE N., CIBIN M., FADDA F., CANTON G., FERRI M., FERRARA S.D., GESSA G.L. (1989): Gamma-Hydroxybutyric acid for treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 9: 77-81.
 10. GESSA G.L., CRABAI F., YARGIU L., SPANO P.F. (1968): Selective increase of brain dopamine induced by gamma-hydroxybutyrate: study of the mechanism of action. *J Neurochem*. 15: 377-381.
 11. GESSA G.L., AGABIO R., CARAI M., LOBINA C., PANI M., REALI R., COLOMBO G. (2000): Mechanism of antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*. 20: 217-276.
 12. JACKSON G., KORTS D., HANBURY R., STURIANO V., WOLPERT L., COHEN M., STIMMEL B. (1982): Alcohol consumption in persons on methadone maintenance therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 9: 69-76.
 13. MAREMMANI I., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (2001): GHB (Sodium Gamma-hydroxy-butyrato) long term therapy in treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs*. 6: 43-52.
 14. MAREMMANI I., PACINI M., LUBRANO S., LOVRECIC M., PERUGI G. (2003): The clinical and therapeutic aspects of alcoholism in heroin-addicted patients. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 5: 7-98.
 15. MAREMMANI I., PACINI M. (2005): L'uso del gamma-idrossi-butirrato di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti. *Aggiornamenti in Psichiatria*, vol. 7, n. 2.
 16. NAVA F., PREMI S., MANZATO E., LUCCHINI A. (2006): Comparing treatment of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumption. *J Psychoactive Drugs*, in press.
 17. NAVA F., PREMI S., MANZATO E., LUCCHINI A. (2006): Sodium gamma-hydroxybutyrate suppresses hypocortisolism in abstinent alcoholics inpatients, unpublished data.
 18. NIMMERRICH A.A., WALTER H., GUTIERREZ-LOBOS K.E., LESCH O.M. (2002): Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*. 37: 67-73.
 19. OTTOMANELLI G. (1999): Metadone patients and alcohol abuse. *J Subst Abuse Treat*. 16: 113-121.
 20. POLDRUGO F., ADDOLORATO G. (1999): The role of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies. *Alcohol Alcohol*. 34: 15-24.
 21. RITTMANSBERGER H., SILVERBAUER C., LEHNER R., RUSKAK M. (2000): Alcohol consumption during methadone treatment. *Eur Addict Res*. 6: 2-7.
 22. ROSEN M.I., PEARSALL H.R., WOODS S.W., KOSTEN T.R. (1997): Effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in opioid-dependent patients. *J Subst Abuse Treat*. 14: 149-154.
 23. ROUNSAVILLE B.J., WEISSMAN M.M., KLEBER H.B. (1982): The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv Ment Dis*. 170 : 479-488.
 24. VERHEUL R., VAN DEN BRINK W., GEERLINGS P. (1999): A three-pathway psychological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*. 34: 197-222.
 25. WONG C.G. T., GIBSON K.M., SNEAD O.C. III (2004): From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug γ -hydroxybutyric acid. *Trends Pharmacol Sci* 25: 29-34.

IL POSSIBILE RUOLO DEL GHB NELLA TERAPIA DELL'ALCOLISMO ASSOCIATO ALLA TOSSICODIPENDENZA DA OPIACEI

Lorenzo Somaini

Asl 12 Biella, Servizio per le Tossicodipendenze e Alcolologia, Sede di Cossato

RIASSUNTO

L'abuso e/o la dipendenza da sostanze alcoliche rappresenta una condizione tutt'altro che rara nei tossicodipendenti da oppiacei. Analogamente tale condizione clinica è riscontrabile con una elevata frequenza anche in pazienti eroinomani in trattamento attivo con farmaci sostitutivi e non all'interno dei Servizi per le tossicodipendenze. Spesso tale situazione clinica rappresenta l'espressione evidente di una condizione in cui è possibile diagnosticare una vera e doppia dipendenza altre volte invece è secondaria ad una mal-practice in termini di scelte terapeutiche e/o di modalità di trattamento. L'efficacia del GHB nella cura delle varie forme dell'alcolismo è ormai stata ampiamente dimostrata da numerosi lavori scientifici. Le caratteristiche farmacodinamiche/cinetiche del GHB lo rendono un farmaco utilizzabile in associazione ad altre terapie nei casi di co-abuso di sostanze alcoliche e oppiacee anche in funzione del fatto che l'end-point del trattamento in questi casi non deve limitarsi esclusivamente alla cura della singolo abuso o della singola dipendenza

Parole chiave: GHB – Metadone – Eroinismo - Alcolismo

SUMMARY

Alcohol abuse and/or dependence is a frequent condition in drug addicts. This condition is also present very frequently in heroin addicts under substitutive opiate treatment, enrolled in public drug addiction services. This clinical situation can be often the expression of a clear double dependence, in other cases it can be a mal-practice consequence, in terms of therapeutical choices and/or treatment modalities. GHB efficacy in the treatment of alcoholism is well demonstrated in the scientific literature. Its pharmacodynamic/kinetic features allow its use in association with other drugs in cases of both alcohol and opiate substances abuse, also considering that the end-point of treatment in this case must not be exclusively the single abuse or the single dependence treatment.

Keywords: GHB – Methadone - Heroin addiction - Alcoholism addiction

L'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) è una sostanza psicoattiva, naturalmente presente nell'organismo, verosimilmente come neurotrasmettitore e/o neuromodulatore, derivato dell'acido gamma aminobutirrico con proprietà alcol-mimetiche a carico del sistema nervoso centrale ^(1,2). Il problema dell'individuazione del suo sito di azione non è ancora del tutto chiaro ed è correlato alla sua concentrazione. Infatti, a concentrazioni micro-molari è in grado di legarsi a specifici recettori presenti in determinate aree cerebrali, mentre a concentrazioni milli-molari sarebbe in grado di legarsi ai recettori GABA-ergici. I recettori specifici per il GHB sono stati clonati di recente, suggerendo in tal modo una sua azione fisiologica ⁽³⁾.

Il GHB, grazie al legame con i suoi specifici recettori, è in grado di inibire i potenziali post-sinaptici Ca-mediati influenzando in tal modo sui recettori degli aminoacidi eccitatori ed in particolare su quelli di tipo NMDA e AMPA ⁽⁴⁾. Altre evidenze sperimentali hanno confermato questo suo meccanismo di azione e hanno dimostrato anche una sua azione sui recettori GABA-B ⁽⁵⁾. Tale

molecola è in grado di modulare diversi sistemi neurotrasmettitoriali producendo variazioni di concentrazione di dopamina, di serotonina e di GABA in diverse aree cerebrali ed in particolare nel sistema mesolimbico-corticale ⁽⁶⁾.

L'efficacia clinica del GHB nel controllo sia della sindrome di astinenza alcolica che nella cura della dipendenza da sostanze alcoliche è stata ampiamente dimostrata in diversi trial clinici sia versus placebo che versus altri trattamenti ^(7,8). Inoltre, lo studio di Rosen e Coll. del 1997 ⁽⁹⁾ ha evidenziato come un pretrattamento con GHB, fosse anche in grado di attenuare le risposte neurofisiologiche e psicologiche prodotte dagli antagonisti dei recettori per gli oppiacei. Analogamente lo studio di Gerra e Coll. del 1994 ⁽¹⁰⁾ ha dimostrato come sia possibile utilizzare il GHB per il trattamento della dipendenza da oppiacei specie in associazione con naltrexone. Il GHB nell'animale da esperimento mostra una significativa efficacia anche come ansiolitico ⁽¹¹⁾.

Chi lavora all'interno dei Sert non avrà difficoltà a rilevare come i soggetti eroinomani o in trattamento sostitutivo siano anche spesso degli abusatori di sostanze alcoliche. Ciò che è ormai accertato è che l'uso contemporaneo di queste due sostanze porta nel tempo non solo ad un aggravamento del quadro clinico complessivo ma anche ad un peggioramento della prognosi complessiva. Analogamente a quanto descritto in letteratura ^(12,13), se andiamo ad analizzare l'efficacia del trattamento sostitutivo con metadone in questi soggetti, ci accorgiamo che in alcuni casi si assiste ad una riduzione dell'introito di alcol, mentre in altri casi le abitudini potatorie non subiscono alcuna variazione o addirittura peggiorano. In alcuni casi si assiste tuttavia ad una progressiva riduzione dell'uso dell'eroina da strada come risposta alla terapia sostitutiva, e contemporaneamente ad un aumento dell'utilizzo di alcol come meccanismo compensatorio. Nelle diverse casistiche citate in letteratura è possibile ritrovare un co-abuso di sostanze alcoliche durante un trattamento sostitutivo o con antagonisti, in un range che varia dal 36% al 53% dei casi ^(14,15).

A questo punto, considerato le dimensioni del problema, è lecito fare alcune riflessioni.

In primo luogo è ormai accertato che l'abuso di sostanze alcoliche all'inizio del trattamento metadonico non è correlabile con un giudizio di gravità della malattia, come evidenziato da diversi studi clinici che concludono senza rilevare alcuna differenza significativa in

termini di ritenzione in trattamento in relazione alla contemporanea presenza di un abuso di sostanze alcoliche ⁽¹⁶⁾. In secondo luogo, il ricorso all'uso di sostanze alcoliche tende ad essere maggiore in alcuni sottogruppi di pazienti, ed in particolar modo tra gli eroinomani disintossicati, tra quelli in corso di disintossicazione in vista di un trattamento con antagonista e tra quelli in trattamento con dosaggi di metadone al di sotto della blocking-dose ^(17,18). Di conseguenza, il ricorso a trattamenti troppo brevi o con dosaggi sub-terapeutici è in grado di favorire il viraggio da eroinismo ad alcolismo, mentre un corretto trattamento sostitutivo del paziente eroinomane alcolista è in grado nel tempo di determinare una riduzione anche dell'assunzione di alcol, in considerazione del fatto che gli oppiacei a lunga emivita hanno un effetto positivo anche sul craving per l'alcol ⁽¹⁹⁾. Infatti, studi recenti hanno evidenziato come la somministrazione di metadone anche per un breve periodo di tempo fosse in grado di diminuire l'assunzione di alcolici in pazienti eroinomani ⁽²⁰⁾. Diversi studi in letteratura, che hanno comparato popolazioni di pazienti trattati con diversi dosaggi di metadone, hanno evidenziato come dosaggi di metadone al di sopra dei 100 mg siano più efficaci nel ridurre il concomitante abuso di alcol ^(19,21). In tal senso sono anche gli studi condotti da Marmemmani e Coll. ⁽²²⁾, che hanno dimostrato come ad un aumento del dosaggio di metadone segue in genere una significativa riduzione dell'uso di benzodiazepine e di alcol.

L'alcol, come anche altre sostanze di abuso, è in grado di determinare un rilascio cerebrale di peptidi oppioidi ⁽²³⁾ (vedi figura 1). È interessante notare come diverse sostanze di abuso, tra cui anche l'alcol, siano in grado di aumentare i livelli cerebrali di dinorfina, agonista endogeno dei recettori per gli oppiacei di tipo κ ^(24,25).

L'attivazione di tale sistema dinorfina-recettori κ porta allo sviluppo di uno stato disforico, anedonico e all'insorgenza di effetti psicomimetici. L'interesse per questo sistema recettoriale nella regolazione dei processi che sottendono l'addiction è legato all'evidenza del ruolo sempre più importante della sindrome da "astinenza protratta" descritta da Dole VP nel lontano 1988 e che oggi viene definita come disforia. Tale stato disforico, secondo molti autori, avrebbe un ruolo cruciale nel portare il tossicodipendente nell'ennesima ricerca della sostanza o di surrogati della medesima. Nello stato eutimico, il tono dei recettori μ e κ per gli oppioidi sono in equilibrio, mentre, in presenza di un agoni-

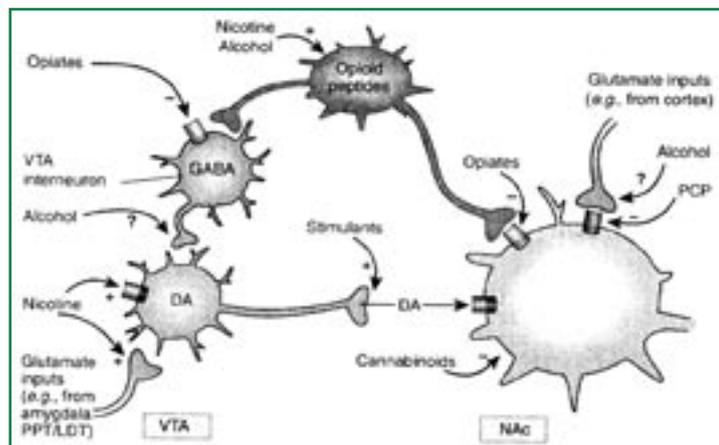


Figura 1 Schema semplificato degli effetti delle diverse sostanze di abuso a livello del VTA-NAc. Tratto da Nestler EJ 2005 (26.)

sta μ o di un attivatore della dinorfina endogena come l'alcol si assiste ad un sbilanciamento del sistema recettoriale verso il sistema dei recettori κ con successivo sviluppo di uno stato disforico. Il metadone, agonista completo per i recettori per gli oppiacei, è in grado di aumentare in modo significativo il tono μ . Clinicamente tutto questo si traduce in un efficace controllo della sintomatologia astinenziale, ma in una debole attività antidisforica. Il metadone solo a dosaggi elevati, quelli che si rilevano nella blocking dose, sarà in grado di controllare attraverso un potenziamento massimale del tono μ l'iperattivazione del tono. Questo meccanismo d'azione potrebbe spiegare quello che clinicamente si osserva e cioè una riduzione del consumo di sostanze alcoliche solo in presenza di elevati dosaggi di metadone. A conferma di quanto detto, è interessante notare come topi privi di geni per i recettori oppioidi della dinorfina (animali knock-out) riducano spontaneamente il loro consumo di alcol (27).

Come già accennato, il GHB è efficace anche nel bloccare la sindrome astinenziale da oppiacei in soggetti in trattamento con metadone o tolleranti all'eroina (28). Il meccanismo di interazione tra GHB e sistema oppioidergico non è completamente noto, ma sembra non coinvolgere direttamente i recettori per gli oppiacei (9). Proprio in virtù della sua dimostrata efficacia nella terapia della dipendenza da alcol e della sua azione sinergica sul sistema oppiaceo, il GHB può essere considerato un farmaco uti-

lizzabile nella terapia di eroinomani alcolisti in trattamento con metadone. Inoltre, è possibile sfruttare da un punto di vista terapeutico l'associazione contemporanea di metadone e di GHB (29). Da un punto di vista farmacocinetico, non sono descritte per il GHB interazioni significative con altre classi farmacologiche, inoltre il GHB non determina alcun effetto sul sistema microsomiale epatico CYP450. Le uniche possibili interazioni possono verificarsi a livello farmacodinamico, in quanto ambedue le molecole sono deprimenti del sistema nervoso centrale. Pertanto, l'induzione di un nuovo paziente con GHB dovrebbe iniziare allorché la tolleranza agli oppiacei si sia stabilizzata a livelli medio-alti e il contemporaneo uso di eroina si sia estinto.

Per quanto concerne i regimi terapeutici, data la breve emivita del GHB, è consigliabile effettuare almeno tre somministrazioni nelle 24 ore, anche se risultati migliori sia in termini di ritenzioni in trattamento che di efficacia si ottengono con un frazionamento del dosaggio fino a 5-7 volte nelle 24 ore (30, 31). Nei regimi terapeutici di mantenimento, è necessario un aumento del frazionamento del dosaggio fino a 5-7 volte nelle 24 ore al fine di ottenere un effetto tonico a livello del sistema nervoso centrale. In considerazione della sua potenzialità di abuso, evidente solo in alcuni soggetti e in trattamenti non controllati, è necessario mettere in atto alcune precauzioni all'inizio del trattamento con GHB e metadone, come descritto da Maremmani e

Coll. ⁽³²⁾.

In conclusione, in presenza di pazienti in trattamento sostitutivo con metadone e con un contemporaneo abuso di alcol, l'end-point dell'intervento non deve limitarsi esclusivamente all'astensione dall'uso di sostanze oppiacee. Sicuramente l'abuso di alcol e/o l'alcolismo non colpisce tutti gli eroinomani, ma laddove presente, è necessario intervenire in modo farmacologicamente corretto utilizzando da un lato dosaggi appropriati di metadone, evitando in tal modo la via iatrogena, che può portare all'insorgenza di un alcolismo "compensatorio", e dall'altro utilizzare in associazione al metadone anche il GHB, dal momento che, dopo adeguate precauzioni rappresenta un intervento farmacologico efficace per la terapia di tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. COLOMBO G, AGABIO R, DIAZ G, FA M, LOBINA C, REALI R, GESSA GL. Gamma-hydroxybutyric acid intake in ethanol-preferring sP and nonpreferring sNP rats. *Physiol Behav.* 64: 197-202, 1998.
2. POLDRUGO F, ADDOLORATO G. The role of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: From animal to clinical studies. *Alcohol Alcohol.* 34: 15-24, 1999.
3. ANDRIAMAMPANDRY C, TALED O, VIRY S, MULLER C, HUMBERT JP, GOBAILLE S, AUNIS D, MAITRE M. Cloning and characterization of a rat brain receptor that binds the endogenous neuromodulator gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Faseb J.* 17:1691-1693, 2003.
4. CAMILLERI M, BRANCUCCI A, BERTON F, LOCHE A, GESSA GL., FRANCESCANI W. Gamma-hydroxybutyrate reduce GABA(A)-mediated inhibitory postsynaptic potentials in the CA1 region of hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 27(6): 960-9, 2002.
5. WU H, ZINK N, CARTER LP, METHA AK, HERNANDEZ RJ, TICKU MK, LAMB R, FRANCE CP, COOP A. A tertiary alcohol analog of gamma-hydroxybutyric acid as a specific gamma-hydroxybutyric acid receptor ligand. *J Pharmacol Exp Ther.* 305(2): 675-679, 2003.
6. GESSA GL, AGABIO R, CARAI MA, LOBINA C, PANI M, REALI R, COLOMBO G. Mechanism of antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol.* 20:217-222, 2000.
7. ADDOLORATO G, CAPUTO F, CAPRISTO E, STEFANINI GF, GASBARRINI G. Gamma-hydroxybutyric acid: Efficacy, potential abuse and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol.* 20:217-222, 2000.
8. ADDOLORATO G, BALDUCCI G, CAPRISTO E, ATTILIA ML, TAGGI F, GASBARRINI G, CECCANTI M. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp. Res.* 23:1596-1604, 1999.
9. ROSEN MI, PEARSALL HR, WOODS SW, KOSTEN TR. Effects of gamma-hydroxybutyrate acid (GHB) in opioid-dependent patients. *J Subst. Abuse Treat.* 14(2): 149-154, 1997.
10. GERRA G, CACCAVARI R, FONTESI B, MARCATO A, FERTONANI-AFFINI G, MAESTRI D, AVANZINI P, LECCHINI R, DELSIGNORE R. Flumazenil effects on growth hormone response to gamma-hydroxy-butyric acid. *International Clin. of Psychopharmacology.* 9:211-215, 1994.
11. SCHIMTD-MULLER C, PAIN L, SANDNER G, GOBAILLE S, MAITRE M., The anxiolytic effect of gamma-hydroxybutyrate in the elevated plus maze is reversed by the benzodiazepine receptor antagonist, flumazenil. *Eur. J Pharmacol.* 342(1): 21-27, 1998.
12. JACKSON G, KOERTS D, HANBURY R, STURIANO V, WOLPERT L, COHEN M, STIMMEL B. Alcohol consumption in person on methadone maintenance therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 9(1): 69-76, 1982.
13. ROUNSAVILLE BJ, WEISSMAN MM, KLEBER HB. The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv. Ment. Dis.* 170: 479-488, 1982
14. MAREMMANI I, PACINI M, GIUNTOLI G, LOVRECIC M, PERUGI G. Naltrexone as maintenance therapy for heroin addiction: Predictors of response. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 6(1): 43-52, 2004.
15. RITTMANSBERGER H, SILVERBAUER C, LEHNER R, RUSKAK M. Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *Eur. Addict. Res.* 6(1): 2-7, 2000.
16. MAREMMANI I, CANONIERO S, PACINI M, LOVRECIC M, TAGLIAMONTE A. An eight year longitudinal study of psychiatric patients on methadone maintenance treatment. *Odrvisnosti.* 2(1-2): 22-24, 2001.
17. LOPEZ-IBOR ALINO JJ, PEREZ DE LOS COBOS JC, OCHOA MANGADO E, hernandez Herreros M. Maintenance treatment for opiate dependence at a naltrexone clinic. *Acta Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines.* 18(5):296-305, 1990.
18. OCHA MANGADO E, ARIAS HORCAJADAS F. Alcohol consumption in opioid-dependence patients in treatment with naltrexone. *Actas espaniolas Psiquiatricas.* 28(4): 239-249, 2000.
19. MAREMMANI I, SHINDERMAN MS. Alcohol benzodiazepine and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Add&Rel Clin Probl.* 1(2): 7-13, 1999.
20. CAPUTO F, ADDOLORATO G, DOMENICALI M, MOSTI A, VIAGGI M, TREVISANI F, GASBARRINI G, BERNARDI M, STEFANINI G. Services for Addiction Treatment. Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol Alcohol.* 37(2): 164-168, 2002.
21. MAXWELL S, SHINDERMAN MS. Optimizing response to methadone treatment: use of higher-dose methadone. *J Psychoactive Drugs.* 31(2): 95-102, 1999.
22. LUBRANO S, PACINI M, GIUNTOLI G, MAREMMANI I. Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients. *Heroin Add & Rel Clin. Prob.* 4(2): 11-17, 2002.

23. LINDHOLM S, PLOJ K, FRANCK J, NYLANDER I. Repeated ethanol administration induces short- and long term changes in enkephalin and dynorphin tissue concentration in rat brain. *Alcohol*. 65: 165-171, 2000.
24. SHIPPENBERG TS, CHEFER VI, ZAPATA A, HEIDBREder CA. Modulation of the behavioural and neurochemical effects of psychostimulant by κ -opioid receptor systems. *Ann. NY Acad Sci*. 937: 50-73, 2001.
25. ROMUALDI P, DOANTINI A, CAPOBIANCO A, FERRI S. Methamphetamine alters prodynorphin gene expression and dynorphin A levels in rat hippocampus. *Eur. J Pharmacol* 365: 183-186, 1999.
26. NESTLER EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci*. 8(11): 1445-1449, 2005.
27. KOVACS KM, SZAKAL I, O'BREIN D, WANG R, VINOD KY, SAITO M, SIMONIN F, KEIFFER BL, VADASZ C. Decreased oral self-administration of alcohol in kappa-opioid receptor knock-out mice. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 29: 730-738, 2005.
28. GALLIMBERTI L, CIBIN M, PAGNIN P, SABBION R, PANI PP, PIRASTU R, FERRARA SD, GESSA GL. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 9(1): 77-81, 1993.
29. MAREMMANI I, LAMANNA F. Clinica e terapia dell'alcolismo nei tossicodipendenti. In: Maremmani I, Canoniero S, Pacini M. (Eds): *Manuale di Neuropsicofarmacoterapia Psichiatrica e dell'Abuso di Sostanze*. Pacini Editore Medicina & AUC-CNS onlus, Pisa. pp 413-418, 2001.
30. FERRARA SD, ZOTTI S, TEDESCHI L, FRISON G, CASTAGNA F, GALLIMBERTI L, GESSA GL; Palatini P. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br. J Pharmacol*. 34(3): 231-235, 1992.
31. MAREMMANI I, BALESTRI C, LAMANNA F, TAGLIAMONE A. Efficacy of split Doses of GHB Used as Anticraving of Alcohol Dependence. Preliminary results. *Alcoholism*. 34(1-2): 73-80, 1998.
32. MAREMMANI I, PACINI M. L'uso del gamma-idrossibutirrato di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti. *Heroin Add&Rel Clin Probl.Spp*. 7(2): 3-23, 2005.

TRATTAMENTO CON METADONE ED USO DI ALCOL

Mauro Cibirin

Dipartimento per le dipendenze, Az. Ulss 13, Dolo e Mirano (Venezia)

RIASSUNTO

Molti sono i problemi sollevati nell'ambito dei programmi di MM dalla concorrenza di dipendenza da oppiacei e uso di altre sostanze. In particolare, l'uso di alcol è responsabile di un significativo decremento della sopravvivenza a dieci anni dei pazienti in MM.

Interventi utili nel trattamento dei soggetti eroinomani alcolisti in MM sono rappresentati dai gruppi di auto-aiuto o il riferimento a cliniche o comunità specializzate, e dall'utilizzo di farmaci specifici, quali il Disulfiram e il GHB.

Va tenuto sempre presente che il craving per l'alcol in questi soggetti è spesso espressione di un dosaggio insufficiente dei farmaci oppiacei sostitutivi, dosaggio che va pertanto rivalutato prima di ogni altro intervento farmacologico.

Parole chiave: Eroinismo - Alcolismo - Metadone - GBH

SUMMARY

Many problems arise in Methadone Maintenance Treatment Programs (MMTP) due to the co-occurrence of opiate dependence and other substances use. In particular, alcohol use is responsible of a significant decrease in 10-year retention rate of patients in MM.

Alcoholic heroin addicts in MM can be usefully treated by self-help groups or specialized clinics or communities, and by administration of specific medications, such as Disulfiram and GHB (gamma-hydroxybutiric acid).

It's necessary to bear in mind that craving for alcohol in these subjects is often the sign of an low dosage of substitutive opiate drug, that must be checked before any other pharmacological intervention.

Keywords: Heroin addiction - Alcoholism - Methadone - GHB

L'elevata concorrenza di Dipendenza da Oppioidi e uso di altre sostanze determina importanti problemi nei programmi di Mantenimento Metadonico (MM.); a ciò si aggiunge che le risposte terapeutiche a questo fenomeno sono a tutt'oggi insoddisfacenti.

La più importante conseguenza dell'uso di più sostanze è l'aumento della mortalità. In particolare le più frequenti cause di morte in soggetti in MM sono legate all'uso di alcol e di oppioidi diversi dal metadone stesso, sia durante che dopo il trattamento. L'alcol è responsabile di un significativo decremento della sopravvivenza a dieci anni dei pazienti in MM.

L'uso di altre sostanze può annullare i vantaggi del MM: ad esempio è stato dimostrato che l'uso di alcol è una delle principali cause di abbandono del trattamento.

In una ricerca condotta presso il SerT di Dolo nel 1999 risulta che su 159 utenti in mantenimento metadonico:

Il 12% attinge ai criteri di alcolipendenza secondo l'ICD 10.

Il 68 % ha o ha avuto problemi alcolcorrelati rilevanti.

L'82% si intossica con alcol occasionalmente.

Questi dati sono in accordo con quanto riportato dalla letteratura nazionale ed internazionale.

Studi condotti su eroinomani "di strada" mostrano un rischio alcol-correlato analogo.

Dunque l'uso di alcol non sembra legato al mantenimento metadonico, ma piuttosto alla situazione di dipendenza.

Tuttavia, quando un fenomeno di questa rilevanza occorre in ambiente clinico, è maggiore l'allarme, ed è spontaneo chiedersi che fare.

Alcuni soggetti in MM usano una o più sostanze in maniera intermittente, senza segni di intossicazione, o disturbi del comportamento, o perdita di controllo. Spesso questa modalità d'uso non viene registrata, non producendo particolari problemi.

L'astinenza da tutte le sostanze costituisce un importante (anche se difficile) obiettivo nel MM. Tuttavia pazienti di questo tipo spesso sostengono che un uso occasionale di alcolici o cannabinoidi non presenta alcun problema, e non ha relazione con la ricaduta nell'eroina. L'ideale dell'astinenza completa spesso appare illogico, ed i pazienti vi si oppongono con forza. Non va tuttavia dimenticato come un soggetto che ha avuto problemi con una sostanza presenti sempre una elevata vulnerabilità a sviluppare problemi con altre. L'alcol inoltre, per la sua diffusione, liceità ed accettabilità sociale, diviene spesso un subdolo apripista alla ricaduta nell'eroina. Tuttavia, secondo alcuni autori, una insistenza eccessiva verso l'astinenza completa in questi pazienti può essere controproducente. Astraendo in questa sede da tutti gli altri significati che l'alcol può assumere, si vuole focalizzare il fatto che questa sostanza è (anche) a tutti gli effetti una droga: droga legale, a basso prezzo, accettata dalla comunità, e dunque in qualche modo "droga ideale" per chi è in un programma riabilitativo. Spesso le stesse famiglie ritengono il "bere un po' di vino" un dato di normalità, di recupero. Questo fatto deriva dalla convizione, diffusa soprattutto nell'Italia settentrionale, e nel Nordest in particolare, che l'alcol sia sempre un "buon amico". Questo atteggiamento deriva dal fatto che l'alcol è sostanza conosciuta ed usata dalla maggioranza della popolazione, a differenza delle "droghe", sostanze estranee, spesso avvicinate come segno di ribellione o di definizione di una identità "altra" rispetta a

quella dei genitori e degli adulti in generale.

Nei programmi metadonici, e anche in taluni programmi comunitari, questo ruolo subdolo ed incontrollabile dell'alcol, non è valorizzato nel suo esatto significato. Sarebbe opportuno sottolineare fin dall'inizio la funzione di tutte le sostanze come "apripista" della ricaduta e dello sviluppo di diversa dipendenza.

CASO CLINICO

Un utente in mantenimento metadonico non usa eroina da sei mesi. Continua tuttavia a frequentare compagnie con abitudini tossicomaniache. Si concorda che questo può essere un pericolo per la sua astinenza, e si pone come obiettivo di cambiare ambiente. Il paziente sceglie di frequentare il bar che frequentava il padre. A poco a poco riattacca relazioni che si rifanno alla figura del padre, ed anche relazioni nuove, con giovani che frequentano lo stesso bar.

Riferisce fin dall'inizio che lì "si beve molto". Dopo qualche tempo riferisce che "sta bevendo".

Dopo alcuni anni, completamente recuperato, riesamina la situazione e dice: "E' vero, mi sono preso una seconda dipendenza (da alcol). Ma in quel momento, cosa potevo fare? Sapevo di essere fragile, ma il bere mi sembrava l'unico modo per entrare in contatto con queste persone diverse, che avevano un lavoro ed una famiglia, e che non dovevano guardarsi le spalle, o se ci fossero i carabinieri, per bere. Capivo che in qualche modo era un discorso sbagliato, era un problema simile al mio, ma ero in un ambiente "sociale" per la prima volta nella mia vita."

Questo caso ci propone una situazione ambivalente: l'alcol come "droga legale" e quindi meno pericolosa dell'eroina. L'alcol come comunque droga, in cui il paziente sente perdersi di nuovo. La situazione di uso dell'alcol come "recupero sociale", fortemente sentito dal paziente.

Questa è la situazione di molte persone in mantenimento metadonico.

L'uso di alcol in corso di mantenimento metadonico può configurarsi come:

Tentativo di sostituzione.

In questo caso è primariamente importante rivedere il dosaggio del metadone, che potrebbe essere insufficiente e controllare il craving. Peraltro l'uso cronico di alcol porta ad una attivazione del sistema microsomiale epatico (cito-

cromo p 450), ed a un più rapido metabolismo del metadone e l'instaurarsi di una circolarità automantenentesi: non sufficiente "copertura" con metadone – uso di alcol – più rapido metabolismo del metadone – ulteriore insufficienza del dosaggio metadonico....

Tentativo di autocura

La comparsa, o l'aggravarsi di disagio psichico, o di disturbi mentali associati, porta al tentativo di automedicazione con alcol. In questo caso è necessario capire la situazione, ed intervenire con farmaci o con risorse non farmacologiche. Questa evenienza è particolarmente frequente nel caso di eventi stressanti, stress cronico, eventi vitali (es. licenziamento, separazione affettiva, divorzio, pensionamento...).

In ogni caso appare importante valutare l'entità dell'abuso alcolico, diagnosticare uno stato di seconda dipendenza, valutare le situazioni associate ed i problemi alcol-correlati, intervenire in maniera specifica sull'uso di alcol.

E' opportuno distinguere tra :

- * situazioni di uso di alcol "a rischio" in un contesto di stabilizzazione emotiva e sociale
- * situazioni in cui compaiano gravi problemi alcolcorrelati o una vera e propria dipendenza.

Per quanto riguarda il primo punto è importante introdurre sempre nel programma di counseling elementi di informazione e motivazione sull'alcol, i problemi alcolcorrelati e l'alcolismo.

La discussione sulle esperienze personali con l'alcol fa parte dei temi abituali dei gruppi a bassa soglia, o dei "piccoli piccoli passi..." da noi realizzati con pazienti in MM. Si tratta di gruppi di discussione che si svolgono nell'orario di distribuzione del metadone e che si rivolgono a pazienti presenti al servizio per assumere il farmaco, con l'obiettivo di coinvolgere persone difficili da contattare con interventi più strutturati. Si tratta di gruppi che proprio per le loro caratteristiche hanno un approccio molto pratico e "quotidiano": in un contesto di questo tipo i temi legati all'uso di alcol sono molto rappresentati, ed è stupefacente scoprire quanto questi temi pesino nella esperienza dei nostri pazienti.

Ove i problemi legati all'uso di alcol configurino una situazione importante è utile l'ap-

poggio a gruppi di autoaiuto (Alcolisti Anonimi, CAT, Narcotici Anonimi), o il riferimento a cliniche o comunità specializzate.

Nello specifico, il Dipartimento da me diretto collabora con la comunità Villa Soranzo del Ceis di Mestre (alcologiainvillasoranzo@virgilio.it). In questa comunità è stato realizzato un programma di trattamento dell'alcolismo centrato su Motivazione, Sblocco Emotivo, Psicoterapia cognitiva. In questo programma possono accedere anche soggetti TD in trattamento con Metadone che abbiano sviluppato Dipendenza da Alcol, purchè ben stabilizzati dal punto di vista dell'uso di eroina e che presentino un discreto equilibrio psichico e sociale.

Nei pazienti in MM che abbiano sviluppato Dipendenza da Alcol è possibile anche intervenire con farmaci specifici quali :

Disulfiram: sostanza che crea un importante disagio fisico alla assunzione di alcol. Il trattamento con disulfiram dovrebbe essere contrattualizzato come parte integrante del programma di mantenimento metadonico, tuttavia è spesso rifiutato dagli utenti.

GHB (Alcover) . Dà ottimi risultati come antiastinenziali e come anticraving. I risultati sono migliori se associato ad interventi di prevenzione della ricaduta non farmacologici, quali il counseling di prevenzione della ricaduta (Tab. 1) Va tenuto presente che nei tossicodipendenti i disturbi di personalità ed i tratti impulsivi sono maggiormente rappresentati, per cui anche il ri-

Tabella 1. Il counseling di prevenzione della ricaduta

A	"Situazioni ad alto rischio" e processi che portano a queste
B	Reattività agli stimoli
C	Processi di fronteggiamento e loro limiti
D	Problemi che ostacolano il fronteggiamento
E	Nuove modalità di fronteggiamento
F	I farmaci nella prevenzione della ricaduta: indicazioni e limiti
G	Ricaduta e stile di vita
H	Ricaduta e situazione emotiva

schio di assunzione impropria e di sovradosaggio è maggiore, come pure è maggiore il rischio di interazione con altre sostanze d'abuso. Nei tossicodipendenti in trattamento con metadone o buprenorfina va attentamente monitorata la

possibilità di eccessiva sedazione, e di dipendenza con perdita di controllo.

Sottolineo di nuovo che in molti casi il craving per l'alcol in questi soggetti è una espressione del dosaggio insufficiente dei farmaci oppiacei sostitutivi. Prima di ogni altro intervento farmacologico va dunque rivalutato questo aspetto.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

ADDOLORATO G., CIBIN M., CAPRISTO E., BEGHÈ F., GESSA G.L., STEFANINI G.F., GASBARRINI G., Maintaining abstinence from alcohol by gamma-hydroxybutyric acid. *Lancet*, 1998, 351-38

BARILLARO A., PERRELLI E., ROSSI I., GALUPPI O., CIBIN M., Al SerT gli Snupi (Setting Nuovi Possibili ...) ci presentiamo. In V. Sava, E. La Rosa, *Lo spazio dei limiti*, Franco Angeli, Milano 2006.

CIBIN M. Trattamento con metadone ed uso di più sostanze. In M.Cibin, G.P. Guelfi, *Il trattamento con Metadone*, Franco Angeli, Milano, 2004.

CIBIN M. Prevenzione psicobiologica della ricaduta nella dipendenza da Eroina, In M.Cibin, G.P. Guelfi, *Il trattamento con Metadone*, Franco Angeli, Milano, 2004.

CIBIN M., HINNENTHAL I., LEVARTA E., MANERA E., NARDO M., ZAVAN V., Prevenzione della ricaduta, motivazione al cambiamento, eventi vitali e sofferenza psichica. *Boll. Farmacodipendenze Alcolismo*, 24, 1, 9, 2001

JOSEPH H. AND APPEL P., Alcohol and methadone treatment: consequences for the patient and program *Am J Drug Alcohol Abuse* 11, 37, 1985.

VIGEZZI P., DE CHIARA M., SILENZIO R., MOLLIKA R., Uso di alcolici in corso di trattamento metadonico a mantenimento. *Boll. Farmacodipendenze Alcolismo*, 24, 1, 23, 2001.

L'IMPIEGO DEL GHB NEI QUADRI DI POLIABUSO

Matteo Pacini² e Icro Maremmani^{1,2,3}

¹ Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa

² PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa

³ Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, AU-CNS, Pietrasanta

RIASSUNTO

Il GHB è un farmaco che può essere utilizzato negli eroinomani anche in quadri di poliabuso. Quando l'uso di alcol concomita all'uso di eroina, è consigliabile stabilizzare prima il craving per gli oppiacei, ed associare il GHB se non concomita abuso di cocaina e l'abuso alcolico non recede con la sola terapia oppiacea. L'abuso di benzodiazepine, se associato, può recedere con l'incremento ulteriore del dosaggio di oppiaceo.

Nei quadri di poliabuso comprendenti la cocaina, la stabilizzazione, per quanto difficile, dell'uso di cocaina è da ritenersi propedeutica all'impiego del GHB.

L'associazione GHB-clonazepam, sicura una volta impostata, deve avvenire, nella fase iniziale, in ambiente ospedaliero.

Parole chiave: GHB - Eroinodipendenza - Poliabuso - Cocaina - BDZ - Alcol dipendenza

SUMMARY

GHB can be used in heroin addicts who are polyabusers. When alcohol is used together with heroin, it is advisable to stabilize first craving for opiates, then add GHB, if there is no use of cocaine and alcohol abuse doesn't recede by means of opiate therapy alone. Benzodiazepine use, when associated, can recede by an additional increase of methadone dosage. When cocaine is present in polydrugabuse, the difficult stabilization in the use of cocaine is propedeutic to the administration of GHB.

The association GHB-clonazepam, safe after its definition, must be realized, in its initial phase, in an in-patient setting.

Keywords: GHB – Heroin addiction – Polyabuse – Cocaine – BDZ – Alcohol dependence

Il GHB rappresenta uno dei pochi presidi con proprietà *anti-craving* utili nel trattamento dell'alcolismo^(1, 2, 9, 11). E' utilizzabile in programmi di mantenimento, e consente il raggiungimento di livelli accettabili di funzionamento sociale anche in alcolisti che non divengono completamente astinenti. Il suo meccanismo d'azione sembra comprendere proprietà prodopaminergiche e gaba-ergiche^(8, 17, 18). Proprio in virtù della proprietà dopaminergica è possibile delineare alcuni ambiti di impiego proprio nei soggetti polidipendenti o poliabusatori, che costituiscono una categoria crescente tra i soggetti alcolisti.

I soggetti poliabusatori, spesso impulsivi, instabili sul piano comportamentale e decisionale, non rappresentano sicuramente una categoria affidabile per programmi terapeutici strutturati. Tuttavia, è possibile pensare di intervenire in maniera sequenziale sul legame con le diverse sostanze, secondo un meccanismo a scatole cinesi: individuata la sostanza più stabilizzante, e individuata la sostanza per la quale è disponibile una terapia anticraving sicura ed efficace, si procederà nell'in-

trovare la prima terapia, possibilmente per la sostanza più destabilizzante. Quindi, una volta ottenuta una relativa stabilizzazione rispetto ad una prima classe di sostanze, si proverà ad introdurre un secondo trattamento, che potrà contare su una compliance minimamente maggiore che in partenza, e quindi vedrà relativamente amplificata la sua efficacia.

IMPIEGO CLINICO DEL GHB: PRINCIPI DI EFFICACIA E SICUREZZA

Il profilo cinetico del GHB è probabilmente il limite principale alla sua maneggevolezza. Da una parte la breve emivita aumenta il livello di *compliance* minima sufficiente per poter effettuare una terapia a dosi efficaci. La *compliance* del soggetto tossicomane è infatti scarsa, e soltanto nel caso della dipendenza da eroina tale problema è in parte ovviato sfruttando il mantenimento della dipendenza fisica dal farmaco, in maniera tale da legare il paziente ad una assunzione quotidiana. D'altra parte, l'impiego di composti *long-acting* (*depot*) è limitato a priori, sul piano etico, dalla difficoltà di trattare eventuali intossicazioni in corso per interazione tra sostanze d'abuso e farmaco, come può accadere nel caso degli impianti di disulfiram. D'altra parte, l'azione del GHB è alquanto rapida, il che facilita il rapido raggiungimento delle dosi efficaci nell'astinenza da alcool, ma crea il problema della "salita" dell'effetto a ridosso dell'assunzione. Tale cronologia è in genere discriminante, insieme al meccanismo d'azione pro-dopaminergico di una sostanza, per determinare il suo potenziale d'abuso.

Per ovviare a questi inconvenienti, è necessario in primo luogo selezionare i soggetti per i quali la terapia con GHB sia fattibile, ed in un secondo momento operare una ulteriore selezione in base ai fattori di rischio per eventuali condotte di abuso.

Il GHB dovrebbe essere affidato, quando possibile, ad una terza persona (un familiare), la quale provvede a somministrarne dosi certe e a controllare la cadenza delle somministrazioni. Le quantità di prodotto, specialmente nel caso in cui l'assunzione sia autonoma, dovrebbero essere scaglionate nel tempo (specificando ad esempio sulla prescrizione la raccomandazione di consegnare un flacone alla volta secondo il fabbisogno).

Per il raggiungimento delle dosi efficaci, fin dall'inizio, è consigliabile prescrivere la dose refratta in 4-6 somministrazioni, di entità mino-

re^(3, 6, 9, 15), in modo da saggiare la *compliance* del paziente e limitare l'effetto acuto delle singole somministrazioni.

Al di là di uno scrupolo relativo agli effetti indesiderati e ad eventuali interazioni con sostanze d'abuso, questa strategia risponde all'esigenza di evitare che il GHB sia "riconosciuto" dal cervello come fonte di un effetto acuto euforizzante. Gli individui sensibilizzati all'azione euforizzante degli oppiacei, ad esempio, discriminano il GHB se le dosi singole sono più consistenti, a parità di dose totale nelle 24 ore⁽¹⁶⁾.

Una volta iniziato il trattamento, è doveroso precisare che la prosecuzione del *potus*, seppur in misura ridotta, non è una ragione sufficiente per sospendere la terapia. Infatti, il beneficio che corrisponde ad una risposta parziale al GHB (riduzione del *potus* e ristabilimento di un equilibrio nel pattern di consumo) può essere soddisfacente al pari di quello che corrisponde ad una risposta completa (astensione stabile dall'alcol)⁽¹¹⁾.

L'uso di alcool durante la terapia di GHB non può essere considerato abuso di GHB, così come l'uso di eroina durante una terapia metadonica, specialmente nelle prime fasi, non si definirebbe abuso di metadone.

Un soggetto trattato con dosi medio-basse di GHB potrebbe autonomamente sperimentare un controllo ancor maggiore del *craving* incrementando l'assunzione di GHB. Tale condotta deve essere distinta dall'abuso di GHB, in cui l'uso improprio di GHB mira ad ottenere un effetto euforizzante con il GHB stesso.

Alcune delle altre terapie impiegate nel trattamento dell'alcolismo possono inoltre essere abbinate all'impiego di GHB. Il disulfiram può essere associato, in un secondo tempo, al GHB in modo da condurre all'astinenza completa. Nei soggetti psicotici o sensibili ad alcuni effetti prodopaminergici del GHB tale associazione potrebbe però essere controindicata. L'associazione tra GHB e naltrexone è teoricamente possibile, visto che il GHB non sembra agire direttamente mediante i recettori oppioidergici^(5, 16).

IMPIEGO DEL GHB NEI POLIABUSATORI

La convinzione che il GHB non sia adatto a soggetti con disturbo da uso di sostanze, in atto o pregresso, con speciale riferimento agli stupefacenti, merita qualche considerazione particolare. Specialmente nelle popolazioni di giovani abusatori o alcolisti, raramente l'alcol è l'unica sostanza, mentre è frequente il poliabu-

so o la polidipendenza.

I poliabusatori possono inoltre ricorrere all'alcol come sostanza secondaria, da cui non sono fondamentalmente dipendenti, per controllare l'intossicazione da altre sostanze, potenziarne gli effetti o integrarli. Esistono comunque forme di alcolismo, secondario in senso cronologico, in cui cioè la dipendenza da alcol si è sviluppata in un'epoca posteriore a quella dalle altre sostanze coinvolte, attraverso un abuso ricorrente o protratto nel tempo, e favorito dal consumo della prima sostanza. La selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con GHB dovrebbe tener conto della diagnosi, dipendenza vs. semplice abuso, piuttosto che non della cronologia. Piuttosto, esistono stati comportamentali che mal si conciliano con i criteri di sicurezza e la *compliance* richiesta per la terapia con GHB.

Cocaina

Nei soggetti con concomitante abuso o dipendenza da cocaina, in assenza di un controllo stabile del consumo di cocaina, è sconsigliabile l'affidamento del GHB. Nonostante la cocaina sia spesso la principale sostanza destabilizzante nei quadri di poliabuso, non esiste ad oggi un regime *anti-craving* efficace e per cui si prevede una *compliance*.

Eroina e Morfina

Viceversa, in un soggetto eroinomane e alcolista l'uso di GHB è ipotizzabile quando si riesca a produrre una relativa stabilizzazione comportamentale mediante una terapia di mantenimento con agonisti oppiacei. In soggetti che assumono una dose costante di oppiaceo, senza oscillazioni metaboliche, l'aggiunta di GHB non produce effetti indesiderati⁽¹⁶⁾.

Nel programma di mantenimento metadonico del PISA-SIA Group, un gruppo di soggetti stabilizzati con un dosaggio medio di 150 mg/die di metadone (*range* 60-380 mg/die), ha mostrato riduzione dell'abuso alcolico concomitante con l'aggiunta di GHB al dosaggio medio di 27 ml/die (*range* 10-30 ml/die)^(10,12).

Nei soggetti eroinomani l'alcolismo può svilupparsi prima o parallelamente rispetto alla dipendenza da eroina, oppure esserne una sequela tardiva, come modalità di evoluzione spontanea da una sostanza all'altra, più "povera", mediante un ponte biologico costituito dal comune meccanismo endorfinergico. Una parte dei soggetti eroinomani, impropriamente trattati mediante programmi a breve termine o senza l'impiego

di farmaci agonisti, può inoltre utilizzare l'alcol come mezzo per mantenere il distacco dall'eroina nel proprio ambiente naturale. Infine, l'uso di dosi subefficaci di agonisti oppiacei (sottomedicazione) favorisce la sovrapposizione di un consumo di alcol durante il corso del programma. Alcuni di questi eroinomani, secondariamente abusatori di alcol, diverranno infine alcolisti. Altri potranno essere allontanati dal consumo di alcol, in quanto non ancora dipendenti, semplicemente mediante l'introduzione di terapia oppiaceo o l'incremento dei dosaggi di agonista già in corso^(4, 7, 13, 14). In altre parole, al GHB possono essere indirizzati gli eroinomani il cui abuso alcolico *non risponde* alla terapia metadonica a dosaggio medio efficace.

Il GHB potrà essere riservato agli eroinomani alcolisti, indipendentemente dalla primarietà o secondarietà dell'alcolismo in senso cronologico, dopo aver verificato che l'abuso alcolico non sia un residuo di eroinismo "mascherato". Per gli eroinomani che persistono nell'abuso alcolico, nonostante l'impiego di dosaggi metadonici medi efficaci (100 mg), sarebbe auspicabile il confronto tra un trattamento con dosaggi elevati dello stesso metadone e una combinazione con il GHB, così da chiarire ulteriormente la relazione intercorrente tra il craving per le due sostanze in questi quadri combinati.

Inoltre, nei quadri in cui si rilevi un *craving* recente ma crescente per l'alcol, il GHB potrebbe essere comunque utilizzato in programmi a breve-medio termine al fine di prevenire l'evoluzione dell'abuso in dipendenza.

Infine, nei soggetti eroinomani stabilmente astinenti da oppiacei, in cui quindi non vi sia un'indicazione diretta per l'istituzione di terapia con agonisti, il GHB può essere utilizzato, con particolare attenzione nell'evidenziare ed eventualmente controllare preventivamente altri fattori di instabilità comportamentale.

Benzodiazepine

L'abuso concomitante di alcol e benzodiazepine può procedere secondo due linee. Le benzodiazepine possono sostituire l'alcol periodicamente o occasionalmente, oppure essere utilizzate in combinazione, con un *craving* che si struttura indipendentemente. La dipendenza da benzodiazepine, quando manifesti i veri caratteri di *addiction*, dovrebbe essere trattata mediante induzione e stabilizzazione con clonazepam. Nell'esperienza del PISA-SIA Group, un gruppo di eroinomani alcolisti è stato trattato

con successo mediante un'associazione di clonazepam (al dosaggio medio di 5 mg/die, *range* 2-9 mg/die) e GHB (dosaggio medio 27 ml/die, *range* 10-30 ml/die). Per quanto concerne l'eventuale sinergia tossica tra benzodiazepine e GHB, l'induzione di tolleranza alle benzodiazepine mediante il clonazepam a dosi di diversi milligrammi determina una situazione protettiva rispetto alla stimolazione "fasica" del recettore GABA-A.

CONCLUSIONI

In conclusione, nei quadri di poliabuso di alcol comprendenti oppiacei, è consigliabile stabilizzare prima il craving per gli oppiacei, ed associare il GHB se non concomita abuso di cocaina e l'abuso alcolico non recede con la sola terapia oppiacea. L'abuso di benzodiazepine, se associato, può recedere con l'incremento ulteriore del dosaggio di oppiaceo.

Nei quadri di poliabuso comprendenti la cocaina, la stabilizzazione, per quanto difficile, dell'uso di cocaina è da ritenersi propedeutica all'impiego del GHB.

L'associazione GHB-clonazepam, sicura una volta impostata, deve avvenire, nella fase iniziale, in ambiente ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. ADDOLORATO G., CASTELLI E., STEFANINI G. F., CASELLA G., CAPUTO F., MARSIGLI L., BERNARDI M., GASBARRINI G. (1996): An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *GHB Study Group. Alcohol Alcohol.* 31:(4) 341-345.
2. ADDOLORATO G., CIBIN M., CAPUTO F., CAPRISTO E., GESSA G. L., STEFANINI G. F., GASBARRINI G. (1998): Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* 53:(1) 7-10.
3. ADDOLORATO G., STEFANINI G. F., GASBARRINI G. (1997): Manageability and tollerability of Gamma-hydroxybutyric acid in the medium-term outpatient treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 21:(2) 380.
4. CAPUTO F., ADDOLORATO G., DOMENICALI M., MOSTI A., VIAGGI M., TREVISANI F., GASBARRINI G., BERNARDI M., STEFANINI G. (2002): Services for Addiction Treatment. Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol Alcohol.* 37:(2) 164-168.
5. FEIGENBAUM J. J., SIMANTOV R. (1996): Lack of effect of gamma-hydroxybutyrate on mu, delta and kappa opioid receptor binding. *Neurosci Lett.* 212:(1) 5-8.
6. FERRARA S. D., ZOTTI S., TEDESCHI L., FRISON G., CASTAGNA F., GALLIMBERTI L., GESSA G. L., PALATINI P. (1992): Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 34:(3) 231-235.
7. LUBRANO S., PACINI M., GIUNTOLI G., MAREMMANI I. (2002): Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 4:(2) 11-17.
8. MAMELAK M. (1989): Gamma-hydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism. *Neurosci Biobehav Rev.* 13 187-198.
9. MAREMMANI I., BALESTRI C., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (1998): Efficacy of Split Doses of GHB Used as Anticraving in the Treatment of Alcohol Dependence. Preliminary Results. *Alcoholism.* 34 (1-2) 73-80.
10. MAREMMANI I., LAMANNA F. (2001): Clinica e terapia dell'alcolismo nei tossicodipendenti. In: MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M. (Eds.): *Manuale di Neuropsicofarmacoterapia Psichiatrica e dell'Abuso di Sostanze.* Pacini Editore Medicina & AUC-CNS onlus, Pisa. pp. 413-418.
11. MAREMMANI I., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (2001): GHB (Sodium Gamma-hydroxy-butyrate) long term therapy in treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs.* 33:(2) 135-142.
12. MAREMMANI I., PACINI M., LUBRANO S., LOVRECIĆ M., PERUGI G. (2003): Dual diagnosis heroin addicts. The clinical and therapeutic aspects. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 5:(2) 7-98.
13. MAREMMANI I., SHINDERMAN M. S. (1999): Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 1:(2) 7-13.
14. MAXWELL S., SHINDERMAN M. S. (1999): Optimizing Response to Methadone Maintenance Treatment: Use of Higher-Dose Methadone. *J Psychoactive Drugs.* 31:(2) 95-102.
15. PALATINI P., TEDESCHI L., FRISON G., PADRINI R., ZORDAN R., ORLANDO R., GALLIMBERTI L., GESSA G. L., FERRARA S. D. (1993): Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 45:(4) 353-356.
16. ROSEN M. I., PEARSALL H. R., WOODS S. W., KOSTEN T. R. (1997): Effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in opioid-dependent patients. *J Subst Abuse Treat.* 14:(2) 149-154.
17. SNEAD O. C. 3RD, LIU C. C. (1984): Gamma-hydroxybutyric acid binding sites in rat and human brain synaptosomal membranes. *Biochem Pharmacol.* 33:(16) 2587-2590.
18. TUNNICLIFF G. (1992): Significance of gamma-hydroxybutyric acid in the brain. *Gen Pharmacol.* 23 1028-1034.

IL TRATTAMENTO DEGLI EROINOMANI ALCOLISTI. 5 CASI CLINICI

Francesco Lamanna² e Icro Maremmani^{1,2,3}

¹ *Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa*

² *PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa*

³ *Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, AU-CNS, Pietrasanta*

RIASSUNTO

La disamina di 5 casi clinici consente di prospettare le seguenti indicazioni cliniche dell'utilizzo del GHB negli eroinomani alcolisti: (1) nei casi di politossicodipendenza, anche in presenza di comorbidità psichiatrica e gesti autolesivi, dopo aver stabilizzato correttamente il paziente in metadone. Si può in questi casi ridurre drasticamente i farmaci utilizzati per controllare i gesti autolesivi (in genere neurolettici e BDZ). (2) In pazienti primariamente alcolisti che diventano poi eroinomani. In questo caso i due farmaci vanno somministrati insieme fin dal principio della terapia. (3) In pazienti stabilizzati in metadone che tuttavia presentano ripetuti episodi di assunzione smodata di alcol, anche reattivi a particolari situazioni ambientali.

Parole chiave: GHB - Eroinismo mascherato - Dipendenza da alcol - Eroino dipendenza

SUMMARY

Five cases are reported to show the following clinical implications in the use of GHB in alcoholic heroin addicts: (1) in polydrugabuse cases, also in presence of psychiatric comorbidity and self-injury behaviours, after a correct stabilization with methadone. It is possible in these cases to markedly reduce neuroleptics and BDZ, usually utilized to control self-injury behaviours. (2) In patients who are first alcoholics and then heroin addicts. In this case both methadone and GHB must be administered at the start of therapy. (3) In patients stabilized with methadone who nevertheless show repeated episodes of heavy drinking, also consequent to environmental conditions.

Keywords: GHB – Masked heroin addiction – Alcohol dependence – Heroin dependence

E' abbastanza frequente il riscontro, nella popolazione degli eroinomani, di casi di abuso se non proprio di dipendenza da alcol^(1-3,10). Ciò, se può in qualche modo essere comprensibile nella popolazione non in trattamento, lo dovrebbe essere di meno nei soggetti in trattamento^(5, 8, 11). Varie sono le possibili spiegazioni di tale fenomeno. La più suggestiva è quella che correla l'uso di alcol all'inadeguato dosaggio di stabilizzazione del metadone. Il metadone, infatti, anche se non preventivo o curativo nei casi di alcolismo primario, può essere di ausilio per ridurre il discontrollo comportamentale associato all'assunzione patologica di alcol ed altre sostanze di abuso negli eroinomani⁽⁷⁾. Gli eroinomani alcolisti sono casi di difficile gestione nella pratica clinica e spesso sono complicati dalla presenza di comorbidità per disturbi psichici, soprattutto disturbo bipolare e disturbo di panico. Spesso questi pazienti, contrariamente a quanto una buona prassi del trattamento metadonico imporrebbe, non vogliono adeguare il dosaggio metadonico a livello di "blocking dose", per continuare a praticare alcuni comportamenti di abuso.

L'associazione di metadone e gamma-idrossi-butirato di sodio (GHB), uno fra i pochi strumenti farmacologici a nostra disposizione per contrastare la dipendenza da alcol⁽⁹⁾, può essere di aiuto nel trattamento di questa popolazione di pazienti. Occorre, tuttavia, tenere presenti tutte le cautele che l'utilizzo di GHB comporta in termini di potenziale sostanza d'abuso. Quindi, dopo aver raggiunto la stabilizzazione del dosaggio metadonico, l'induzione del GHB può essere intrapresa, attraverso una assunzione possibilmente controllata da un referente, con un dosaggio plurifrazionato e consegnando quantitativi limitati di farmaco^(4, 6, 7).

Vengono di seguito riportati 5 casi clinici, trattati presso l'Unità Operativa di Psichiatria 1 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana. Il campione è composto da 4 maschi ed 1 femmina di età media di 40 anni (SD=3, min 35 max 43), trattati con un dosaggio medio di metadone di 122 mg/die (sd=62 min 60 max 210) e un dosaggio medio di alcover di 40 ml/die (sd=12, min 30 max 60)

CASO N° 1

S.D. 40 anni, maschio, celibe, comorbidità psichiatrica per Disturbo Bipolare I, dosaggio massimo di metadone 210 mg/die, dosaggio massimo di GHB 60 ml/die. Paziente conosciuto in prima istanza all'Ospedale Psichiatrico Giudiziario di Montelupo Fiorentino. All'OPG era giunto in condizione davvero critiche con una lunga storia di politossicodipendenza e grave patologia psichiatrica: progressivamente è stato aumentato il dosaggio metadonico e, quindi, permanendo una appetizione compulsiva per alcol ed ansiolitici e non volendo il paziente incrementare il dosaggio metadonico, è stato inserito GHB e da allora il quadro clinico è mutato con maggiore accessibilità ai colloqui, drastica riduzione degli atti autolesivi e maggiore stabilizzazione dell'umore con terapia psicofarmacologica ridotta a soli stabilizzanti. Da notare che il paziente era giunto alla nostra osservazione con una pleora di neurolettici e benzodiazepine, per altro inefficaci per contrastare il craving.

CASO N° 2

C.C., 35 anni, femmina, nubile, di origine africana, comorbidità psichiatrica per Disturbo Bipolare II, HIV+, dosaggio massimo di metadone 60 mg/die, dosaggio massimo di GHB 40

ml/die. Paziente giunta alla nostra osservazione con dipendenza da alcol e secondariamente da oppiacei. Trattata in modo contemporaneo con entrambi i farmaci (metadone e GHB), ha presentato un netto miglioramento della situazione di dipendenza ed anche delle condizioni cliniche correlate alla patologia infettiva.

CASO N° 3

S.R., 43 anni, maschio, coniugato, comorbidità psichiatrica per Disturbo Bipolare II, dosaggio massimo di metadone 100 mg/die, dosaggio massimo di GHB 40 ml/die. Paziente in trattamento metadonico da molto tempo che, pur essendo ormai stabilizzato sul versante della dipendenza da eroina, aveva manifestato negli ultimi mesi un graduale passaggio verso un abuso alcolico che, con l'introduzione in terapia del GHB, ha ben controllato.

CASO N° 4

S.N., 39 anni, maschio, celibe, comorbidità psichiatrica per Disturbo Bipolare II e Disturbo di Panico, dosaggio massimo di metadone 160 mg/die, dosaggio massimo di GHB 30 ml/die. Paziente con lunga storia di dipendenza da eroina che, nel tempo e con incrementi graduali del dosaggio metadonico, era stato compensato sul piano tossicologico. Nell'ultimo anno prima dell'introduzione del GHB, anche in concomitanza di eventi di vita negativi, era comparsa una riesacerbazione del quadro critico ansioso che il paziente ha tentato di controbilanciare abusando sia di benzodiazepine che di alcolici, compromettendo in tal modo il suo stato psicofisico. L'aggiunta di GHB, non volendo il paziente aumentare ulteriormente il dosaggio di metadone, ha permesso di ridurre in modo drastico l'assunzione di BDZ ed alcol.

CASO N° 5

N.G., 42 anni, maschio, convivente, comorbidità psichiatrica per Disturbo Bipolare I, HIV+, dosaggio massimo di metadone 80 mg/die, dosaggio massimo di GHB 30 ml/die. Paziente con lunga storia di pregressa eroinopatia, che da diversi anni ormai appariva costantemente negativo alla ricerca urinaria degli oppiacei, ed in buon compenso psichico con terapia a base di stabilizzanti l'umore. Nell'anamnesi erano, tuttavia, presenti periodici episodi di abuso alcolico che lo avevano anche condotto a ricoveri in ambiente internistico per scompenso epatico.

Nell'ultimo di questi episodi, considerato che il paziente aveva una situazione epatica di nuovo critica, si è provveduto ad instaurare terapia con GHB al dosaggio di 30 ml/die plurifrazionato, e nel giro di breve tempo il paziente ha presentato un netto miglioramento del quadro sindromico.

Nessun effetto collaterale da interazione farmacologica è stato rilevato nei nostri casi: il periodo di follow-up testimoniantе la buona riuscita del trattamento non è stato, per nessuno dei casi, inferiore ai 6 mesi.

COMMENTO

La disamina di questi casi clinici ci consente di prospettare le seguenti indicazioni cliniche.

L'uso del GHB in pazienti eroinomani alcolisti è suggerito:

- (1) Nei casi di politossicodipendenza, anche in presenza di comorbidità psichiatrica e gesti autolesivi dopo aver stabilizzato correttamente il paziente in metadone. Si può in questi casi ridurre drasticamente i farmaci utilizzati per controllare i gesti autolesivi (in genere neurolettici e BDZ).
- (2) In pazienti primariamente alcolisti che diventano poi eroinomani. In questo caso i due farmaci vanno somministrati insieme fin dal principio della terapia
- (3) In pazienti stabilizzati in metadone che tuttavia presentano ripetuti episodi di assunzione smodata di alcol, anche reattivi a particolari situazioni ambientali.

BIBLIOGRAFIA

1. COPPEL A., BLOCH-LAINE J. F., CHARPAK Y., SPIRA R. (2001): Evaluation survey of a Methadone Treatment share care programme between a specialized clinic and a network of GPs. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 3:(2) 21-28.
2. DINEEVA N. R. (1999): Adolescent Narcotism in Russia. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 1:(2) 27-34.
3. LUBRANO S., PACINI M., GIUNTOLI G., MAREMMANI I. (2002): Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 4:(2) 11-17.
4. MAREMMANI I., BALESTRI C., LAMANNA F., TAGLIAMONTEA. (1998): Efficacy of Split Doses of GHB Used as Anticraving in the Treatment of Alcohol Dependence. Preliminary Results. *Alcoholism.* 34 (1-2) 73-80.
5. MAREMMANI I., BALESTRI C., SBRANA A., TAGLIAMONTE A. (2003): Substance (ab)use during methadone and naltrexone treatment. Interest of adequate methadone dosage. *Journal of Maintenance in the Addictions.* 2:(1-2) 19-36.
6. MAREMMANI I., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (2001): GHB (Sodium Gamma-hydroxy-butyrate) long term therapy in treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs.* 33:(2) 135-142.
7. MAREMMANI I., PACINI M. (2005): L'uso del gamma-idrossi-butirrato di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti. *Aggiornamenti in Psichiatria Supplemento a "Heroin Addiction and Related Clinical Problems"*. Vol 10 1-24.
8. MAREMMANI I., PANI P. P., MELLINI A., PACINI M., MARINI G., LOVRECIC M., PERUGI G., SHINDERMAN M. S. (in press): Alcohol and cocaine (ab)use among heroin addicts on effective methadone maintenance treatment. *J Addict Dis.*
9. MAREMMANI I., RAIMONDI F., CASTROGIOVANNI P. (1997): The GHB in the treatment of Alcoholism: from abstinence to craving. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry.* XII:(3) 189-196.
10. MAREMMANI I., SHINDERMAN M. S. (1999): Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 1:(2) 7-13.
11. PACINI M., MELLINI A., ATTILIA M. L., CECCANTI M., MAREMMANI I. (2005): Alcohol abuse in heroin addicts: An unfolding metabolic destiny. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 7:(1) 31-38.

Fiori secchi nella casa di Irina - Kovachevitza, Bulgaria, 2004

