

Manuale di Neuropsicofarmacoterapia

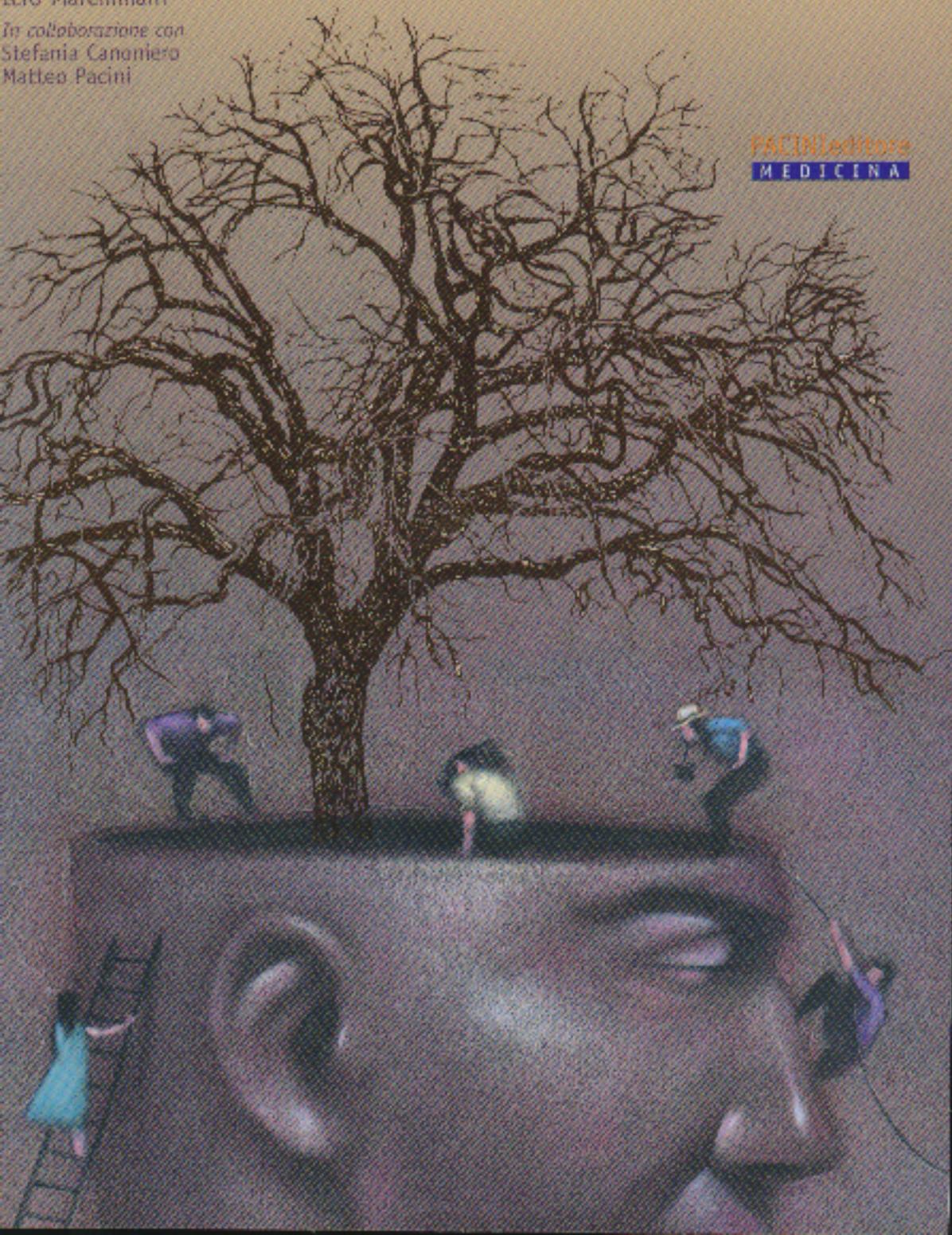
Psichiatrica e dell'Abuso di Sostanze

AU-CNS
onlus

A cura di
Icro Maremmani

In collaborazione con
Stefania Canoniero
Matteo Pacini

PACINI Editore
MEDICINA



Manuale di **Neuropsicofarmacoterapia**

Psichiatrica e dell'Abuso di Sostanze

AU-CNS
onlus

A cura di
Icro Maremmani

In collaborazione con
Stefania Canoniero
Matteo Pacini

Dedica

*Questo libro è dedicato a tutti coloro che sognano un mondo migliore
per i tossicodipendenti*

Bambole, Marina di Vecchiano, 1974



©Icro Maremmani

“Dedicated to all those who dream of a better world for drug addicts”

Ringraziamenti

Voglio esprimere il mio ringraziamento ad Emanuele Bignamini che qualche anno fa mi stimolò alla realizzazione di questo volume organizzando a Torino un corso di formazione, per operatori dei SerT, sul trattamento psicofarmacologico dei disturbi mentali. E' stato attraverso una stimolante discussione con lui ed i suoi collaboratori che ha preso corpo l'indice di questo volume.

Voglio ringraziare i miei maestri che mi hanno introdotto nel mondo della psichiatria (Paolo Castrogiovanni, Giovanni B. Cassano, Hagop S. Akiskal, Joseph A. Deltito ed il compianto Gianfranco De Lisio) e della tossicodipendenza (Alessandro Tagliamonte e Gian Luigi Gessa). Senza il loro aiuto e continuo incoraggiamento non sarei mai stato in grado di vivere questa stimolante avventura professionale.

Voglio ringraziare i miei compagni di viaggio professionale che attraverso il PISA-SIA Group continuano ad aiutarmi. Senza di loro questo libro non sarebbe stato possibile. Un grazie particolare a Stefania Canoniero, che mi è stata vicina nei momenti più difficili ed a Matteo Pacini che ha portato una ventata di nuova energia nel gruppo.

Un ricordo particolare ai miei dottori di ricerca in tossicodipendenze Orietta Zolesi (con la quale ho iniziato la mia attività nel Servizio di Salute Mentale di Sarzana, dove, unico esempio, allora, in Italia gli psichiatri si occupavano di tossicodipendenza), e Laura Daini e a quelli che devono terminare il dottorato Francesco Lamanna, Mirella Aglietti, Giada Marini.

Un grazie, ancora, agli amici di EUROPAD (European Opiate Addiction Treatment Association) che hanno voluto eleggermi loro presidente, agli amici dell'AMTA (American Methadone Treatment Association), a quelli della SITD (Società Italiana Tossicodipendenze), dell'ASID (Associazione per lo Studio e l'Intervento sulle Dipendenze), del Gruppo SIMS (Studio ed Intervento sulle Malattie Sociali), di Progetto Aliante onlus, dell'AU-CNS onlus (Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali) e dell'Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"). Un saluto, commosso, a Vincent P. Dole che mi onora della sua amicizia. Confrontarmi con tutti loro è il miglior stimolo all'aumento delle mie conoscenze.

Voglio ringraziare, infine, la mia famiglia che mi ha sopportato pazientemente per tutti questi anni e, in particolare, i miei figli Angelo Giovanni Icro ed Ilena ai quali ho sottratto, forse, troppo tempo.

Presentazione

I modelli teorici e pratici dell'approccio alle tossicodipendenze si integrano e si saldano nei diversi campi della psichiatria. La comunità psichiatrica ha riconosciuto la centralità delle tossicodipendenze e, nella classificazione dei disturbi mentali, la dipendenza, inscritta fra i disturbi da uso di sostanze, richiama ad una specifica competenza neuropsicofarmacologica. I disturbi da uso di sostanze, frequenti in soggetti affetti da disturbi mentali, si manifestano infatti con gravità diversa (uso, abuso, dipendenza) e con correlazioni di significato variabile (epifenomeno, autoterapia, complicità). I fenomeni psicopatologici e l'uso di sostanze convergono con effetti di sommazione o di amplificazione reciproca. In particolare, una nuova sensibilità e un vivo interesse si sono sviluppati verso la ricerca e il perfezionamento di strategie idonee al trattamento dei casi in cui il disturbo mentale è in comorbidità con una dipendenza da sostanze (doppia diagnosi).

La crescita epidemiologica e sociale dell'uso di sostanze aumenta, oggi, le probabilità d'incontro tra paziente psichiatrico e sostanze d'abuso. In una larga parte dei casi, l'interferenza delle sostanze d'abuso con le terapie farmacologiche genera refrattarietà ed elevata frequenza di recidive; da qui la necessità di adottare strumenti terapeutici raffinati, con basso rischio di interazione tossica con dette sostanze.

Il superamento del modello ambiguo del disturbo di personalità sposta la priorità dell'intervento da quello psicosociale e psicoterapeutico a quello farmacoterapeutico. Il nuovo modello non vuole assolutamente negare il ruolo dell'intervento psicosociale e psicoterapeutico, ma fornire una guida razionale all'intervento integrato, laddove la psichiatria rappresenti il fulcro di un trattamento complesso. Il ruolo dello psichiatra risulta così il fondamento su cui armonizzare interventi che colgano selettivamente sia gli aspetti culturali, cruciali per l'attività di prevenzione, sia la patologia specifica "da craving". Siffatta rete di interventi poggia su due presupposti: la tossicodipendenza intesa come malattia del cervello che si esprime fondamentalmente con sintomi psichici e con andamento cronico-recidivante; la formazione medica, oltre che psicosociale, di personale che sia dotato di una solida esperienza clinica. Infatti, oltre ai quadri psicopatologici di intossicazione e astinenza, la concomitanza di disturbi mentali riguarda una parte considerevole dei casi che giungono all'osservazione.

Sono lieto pertanto di presentare questo testo, che illustra le basi conoscitive del disturbo da uso di sostanze e ne indica i criteri per un trattamento razionale. Icro Maremmani ed i suoi valenti collaboratori definiscono il modello operativo di una "psichiatria dell'addiction", con il quale affrontare le dipendenze intese come disturbi mentali. Si allontana così il paziente dalla "vita da strada", si curano la tossicodipenden-

za e i fenomeni di comorbidità psichiatrica. Parallelamente si favorisce la maturazione cognitiva del paziente e quindi la sua riabilitazione psicosociale. Su questo schema logico il sapere psichiatrico risulta di primaria importanza e fondamento essenziale del momento operativo.

G.B.Cassano
Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie
Università di Pisa

Prefazione

Il dibattito sulle problematiche relative alle tossicodipendenze e la concezione dell'intervento sulle stesse ha rappresentato, per lungo tempo, un crocevia di istanze diverse - di sicurezza del territorio, educative, sociologiche - in cui tuttavia un ruolo marginale o, quantomeno paritario, era riservato all'inquadramento medico del fenomeno. L'urgenza che ha contraddistinto lo spirito dell'intervento sulle tossicodipendenze non è stata di regola accompagnata da un'attenzione alla sua natura e gli apparenti connotati iniziali che caratterizzavano la tossicodipendenza, sono divenuti chiavi interpretative del fenomeno proprio mentre questo, in fase di epidemia, si dimostrava sempre meno dipendente da variabili di ordine socioculturale. Da fenomeno isolato e condiviso da una minoranza di contestatori è dilagato in ogni paese e classe sociale, fino alla scomparsa delle aree *protette* non-endemiche. Da questo appiattimento si è salvato, come costante inesorabile, un disturbo del comportamento sviluppatosi a seguito dell'esposizione ripetuta alla sostanza implicata, che appare ad ogni buon osservatore come il nucleo fenomenologico della malattia. Eppure, nonostante che il progresso delle conoscenze sulla neurobiologia del comportamento abbia fornito le chiavi di lettura necessarie per iniziare a comprendere il fenomeno, si è ritardato nel comprendere che "questo comportamento compulsivo, come tutti i comportamenti, è radicato nel cervello" e che "dunque, la nostra conoscenza sulla tossicodipendenza ci viene direttamente dalla ricerca di base sul cervello". Al contrario, la lettura antiscientifica del fenomeno ha condizionato l'insorgenza di infrastrutture "curative" basate su un modello non medico, talora esplicitamente antimedicale, in cui la solidarietà umana, insegnata ed appresa, era proposta come mezzo di cura e di recupero per i tossicodipendenti. Gli scarsi effetti ottenuti nell'individuo e i danni sociali che questa malattia inevitabilmente comporta ha mantenuto e rinnovato da diversi anni l'interesse dei ricercatori sulle innegabili implicazioni mediche insite nell'essere tossicomani. Quanto clinicamente notato da Dole e Nyswander sull'automatismo comportamentale indotto che caratterizza la tossicodipendenza è per altro quotidianamente sotto gli occhi di ogni operatore del settore e oggi può trovare fondamento nelle acquisizioni della neurobiologia e neurofarmacologia.

La definizione della tossicodipendenza come malattia cronica ad andamento recidivante, secondo l'indicazione dell'OMS, ha recuperato, di fronte alla comunità internazionale, la realtà della tossicodipendenza come problema descrivibile in termini fisiopatologici e gestibile attraverso le conoscenze e gli strumenti della disciplina medica. Nel nostro Paese, la condivisione ufficiale di questo concetto scientifico non si è tradotta di fatto nello sviluppo di un sistema di intervento sulle tossicodipendenze con orientamento schiettamente medico. La professionalità medica ha sì iniziato ad intervenire nel problema, ma per venire a coesistere con una serie di altre figure, con diversa specificità ed estrazione: questa eterogeneità nell'approccio alle dipendenze, lungi da essere la realizzazione dell'auspicabile "approccio integrato bio-psico-sociale", è

invece il risultato di un equivoco sulla natura della malattia, che confonde il fenomeno individuale della malattia, sostanzialmente biologico e quindi di stretta competenza medica, col fenomeno sociale. Dall'equivoco teorico si giunge spesso ad un equivoco terapeutico, per cui non è raro che l'approccio medico sia "l'ultima spiaggia" nella storia personale di molti tossicodipendenti, e paradossalmente, la necessità di tentare la via della terapia medica è considerato indice di refrattarietà e di inguaribilità.

Nella misura in cui è il medico a doversi occupare delle dipendenze, riteniamo appropriato che la specialistica medica delle tossicodipendenze sia nei fatti inscritta nella psichiatria, che già la prevede come entità clinica e categoria diagnostica, tra i Disturbi da Uso di Sostanze. Nonostante l'abusatore di sostanze psicotrope si trovi a contatto con diversi ambiti specialistici, come quello della medicina d'urgenza, della tossicologia, dell'infettivologia, il nucleo della malattia tossicomana viene a cadere nell'ambito proprio della psichiatria. Anche in questo caso, tuttavia, è necessario discriminare tra due questioni relative al rapporto tra psichiatria e tossicodipendenza. Da una parte, è accertata la frequenza di disturbi mentali primitivi nei tossicodipendenti, ciò che viene tecnicamente indicato con il termine di doppia diagnosi. Dall'altra, ed è questo il momento principale dell'incontro tra tossicodipendenza e psichiatria, di ordine psicopatologico sono i sintomi cardine della malattia in questione, ovvero il craving e il comportamento recidivante. Al di là della coesistenza di disturbi psichici con la tossicodipendenza, questa rappresenta di per sé una malattia di interesse psichiatrico, in quanto consiste in alterazioni del pensiero e del comportamento, che lo specialista psichiatra è abituato, per altre categorie diagnostiche, a classificare e a trattare. Questa concezione non è affatto radicata nel sistema di intervento del nostro Paese: si pensi che, mentre viene recepita l'istanza di sviluppare personale e strutture "dedicati" al trattamento della doppia diagnosi, non è parallelamente sviluppato un sistema medico di prima linea nel trattamento dei casi di "singola diagnosi". Probabilmente questo risulta dall'opinione diffusa che la tossicodipendenza può rappresentare un problema psichiatrico solo in quei casi in cui la psichiatria è indipendentemente coinvolta per la presenza di altro quadro clinico (disturbo dell'umore, psicosi etc.); negli altri casi il problema riceve un trattamento aspecifico, ovvero non-psichiatrico.

Potremmo dire che esiste un dominio neurobiologico, che comprende la tossicodipendenza come malattia, e un dominio psicosociale che comprende la fenomenologia dell'uso di sostanze e le ripercussioni della pratica tossicomana sul contesto sociale. Nella misura in cui si intende descrivere questi ultimi aspetti del fenomeno, è possibile far capo a modelli sociologici e psicologici, ma il riconoscimento della malattia e la sua gestione terapeutica è appannaggio della medicina, e in particolare della psichiatria. Ogni intervento che non subordini all'aspetto medico il dibattito sui fattori "di contorno" alla malattia, non può rivelarsi efficace nel controllarla, né come fenomeno psicopatologico individuale, né, conseguentemente, come fenomeno di "malattia sociale". Al contrario, spesso si assiste a soluzioni terapeutiche in cui non vi è una gerarchia degli interventi, ma una convergenza sulla malattia di approcci medici e non medici, questi ultimi destinati a provocare un'interferenza nel processo di reclutamento dei

pazienti e nella gestione dei casi, e non, come è spesso dichiarato nelle intenzioni, rappresentare una forma di integrazione e di arricchimento.

Questo testo è rivolto essenzialmente a due categorie di operatori:

- Agli operatori medici nel campo delle tossicodipendenze, che, pur avendo una conoscenza pratica del fenomeno, non sono abituati alla sua descrizione in termini neurobiologici e psicopatologici, o non hanno le conoscenze tecniche per comprenderla. Peraltro, la ipomedicalizzazione dei servizi per le tossicodipendenze ha fatto sì che prevalessero modelli culturali tanto condivisi quanto fuorvianti: tipicamente, è diffusa l'opinione che l'eroinismo fondi le sue radici in un preciso deficit personale e/o educativo, peraltro non meglio specificato, e sia quindi ben lungi dall'essere una "malattia". Il ricorso alla sostanza esprimerebbe soltanto valenze edonistiche di queste personalità, per cui l'obbiettivo della cura viene ad assumere spesso gli aspetti di una vera e propria punizione o restrizione "educativa", tesa a comunicare presunti valori individuali e sociali che il soggetto avrebbe perduto o mai acquisito. Questi approcci sono ancora più pericolosi, se si pensa che anche gli eroinomani sono, per lo più, dotati di una scarsa consapevolezza della loro malattia, a fronte di una piena consapevolezza delle conseguenze che essa ha provocato.; e pertanto accettano di far leva sulla "volontà" o sulle "motivazioni", elementi che, seppur importanti nella riuscita di un qualsivoglia programma riabilitativo, sono di per sé non utili alla risoluzione delle malattie.
- Agli psichiatri, che pur conoscendo gli aspetti clinici di altre malattie mentali, spesso hanno conoscenze marginali sulle dipendenze.

Lo scopo di questa trattazione è di fornire a queste due categorie mediche uno strumento per fondare scientificamente l'intervento sulle dipendenze, e per ricondurlo, com'è opportuno e auspicabile, tra le prerogative della medicina. Come afferma Goldstein nell'illustrare la tossicodipendenza, "Ogni sostanza assuefacente usata dalla gente viene anche autosomministrata dai topi e dalle scimmie...Un topo dipendente dall'eroina non sta ribellandosi contro la società, non è vittima di circostanze socioeconomiche, non è un prodotto di una famiglia disfunzionale, e non è affatto un criminale. Quel comportamento del topo è semplicemente controllato dall'azione dell'eroina nel suo cervello".

Icro Maremmani

Stefania Canoniero
Matteo Pacini

Trappole, Irlanda,



©Icro Maremmani

Autori

Mirella Aglietti

Specialista in Psichiatria
Dottorando di Ricerca in Tossicodipendenze - Università di Pisa
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Servizio Tossicodipendenze - Versilia

Claudio Balestri

Specialista in Psichiatria
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Servizio Tossicodipendenze - Pisa

Stefania Canniero

Specializzanda in Psichiatria - Università di Pisa
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group

Paolo Castrogiovanni

Professore Ordinario di Psichiatria
Dipartimento di Neuroscienze
Università di Siena

Angela Di Muro

Specialista in Psichiatria
Dipartimento di Neuroscienze - Università di Siena

Laura Daini

Specialista in Psichiatria
Dottore di Ricerca in Tossicodipendenze
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Servizio Salute Mentale - La Spezia

Giuseppe Giuntoli

Specializzando in Psichiatria - Università di Pisa
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Comunità Incontro - Pistoia
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Francesco Lananna

Specialista in Psichiatria
Dottorando di Ricerca in Tossicodipendenze - Università di Pisa
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Servizio Tossicodipendenze - Empoli

Antonella Liguri

Specialista in Psichiatria
Pisa

Mercedes Lovrecic

Specialista in Psichiatria
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Group Research ZZV, Koper
Regional Institute of Public Health - Koper, Slovenia

Icro Maremmani

Professore di Medicina delle Tossicodipendenze, Università di Pisa e Siena.
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie - Università di Pisa.
Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, Onlus - Pietrasanta, Lucca
Progetto Aliante, Onlus, Arezzo
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Giada Marini

Specialista in Psichiatria
Dottorando di Ricerca in Tossicodipendenze, Università di Pisa
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
U.O. Psichiatria, Livorno

Matteo Pacini

Specializzando in Psichiatria, Università di Pisa
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Carrara

Giulio Perugi

Dipartimento di Psichiatria, NFB - Università di Pisa
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Carrara

Fulvio Pieraccini

Specialista in Psichiatria
Dipartimento di Neuroscienze - Università di Siena

Giuseppe Ruffolo

Specializzando in Psichiatria - Università di Pisa
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Salvatore Sigorella

Specialista in Psichiatria
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Alessandro Tagliarante

Professore Ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Neuroscienze
Università di Siena

Cristina Toni

Specialista in Psichiatria
Dottore di Ricerca in Neuropsicofarmacologia Clinica
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Carlo Torti

Specializzando in Psichiatria - Università di Pisa
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Orietta Zolesi

Specialista in Ginecologia ed Ostetricia
Dottore di Ricerca in Tossicodipendenze
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara

Croci, Normandia, 1979



©Icro Maremmani

Indice

ALESSANDRO TAGLIAMONTE, ICRO MAREMMANI, PAOLO CASTROGIOVANNI

La tossicodipendenza fra abitudine e malattia	1
La tossicodipendenze come abitudine	1
La tossicodipendenza come malattia	12

ICRO MAREMMANI, PAOLO CASTROGIOVANNI

Il sapere psichiatrico nelle tossicodipendenze	23
Compiti dello psichiatra nei Servizi per le Tossicodipendenze (SerT)	27
<i>Allontanamento del paziente dalla vita da strada</i>	<i>28</i>
<i>Cura della tossicodipendenza</i>	<i>28</i>
<i>Orientamento cognitivo del paziente</i>	<i>29</i>
<i>Riabilitazione psicosociale del paziente</i>	<i>30</i>
Gli interventi sociali	30
Gli interventi psicoterapici	31

CLINICA E TERAPIA DEI DISTURBI DA USO DI SOSTANZE

ICRO MAREMMANI, ORIETTA ZOLESI, LAURA DAINI

Introduzione	33
Definizioni	33
Epidemiologia delle sostanze di abuso	37
Criteri diagnostici per l'abuso e la dipendenza da sostanze psicoattive	37
Eziologia	37
Valutazione del paziente	38
Ospedalizzazione	40

ICRO MAREMMANI, CLAUDIO BALESTRI, STEFANIA CANONIERO

Alcool	41
Definizione	41
Criteri diagnostici per la dipendenza da alcool e l'abuso di alcool	41
Stadi dell'alcolismo	42
Epidemiologia	42
Fattori di rischio per l'alcolismo	43
Morbilità e mortalità	43
Disturbi neuropsichiatrici	44
Disturbi sistemici	44
Valutazione del paziente	44
Quadri clinici	45
<i>Intossicazione acuta da alcool</i>	<i>45</i>
<i>Intossicazione idiosincrasica da alcool (o intossicazione patologica)</i>	<i>46</i>

<i>Astinenza da alcool o Sindrome di astinenza</i>	46
<i>Delirium tremens</i>	51
<i>Disturbi neurologici alcool-correlati, associati con i deficit nutrizionali</i>	52
Complicanze dei Disturbi alcool-correlati	53
Il Trattamento dell'alcolismo: la Riabilitazione Psicosociale	56
Farmaci riportati in questo capitolo	5

ICRO MAREMMANI, ORIETTA ZOLESI, LAURA DAINI

Oppioidi	59
Epidemiologia e modalità di assunzione	59
<i>Epidemiologia</i>	59
<i>Modalità di assunzione</i>	59
Tipologia	60
Modello d'utilizzo	60
Effetti farmacologici	60
<i>Intossicazione</i>	60
<i>Overdose</i>	61
Tolleranza e sindrome d'astinenza	62
Terapia della Dipendenza da eroina: teoria dei vari livelli di intervento	62
Farmaci riportati in questo capitolo	69

ICRO MAREMMANI, MATTEO PACINI

Depressori del Sistema Nervoso Centrale	71
Introduzione	71
Epidemiologia e modelli d'uso	71
Effetti farmacologici	72
<i>Intossicazione</i>	72
<i>Sindrome d'Astinenza</i>	73
Dipendenza mista da oppiacei e D-SNC	74
Farmaci riportati in questo capitolo	74

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO

Stimolanti del Sistema Nervoso Centrale	75
Introduzione	75
Epidemiologia e modalità d'uso	75
Effetti farmacologici	76
<i>Intossicazione</i>	76
Effetti fisici	76
Effetti psicologici	77
<i>Trattamento</i>	77
Tolleranza e astinenza	77
Farmaci riportati in questo capitolo	78

ICRO MAREMMANI, MATTEO PACINI

Allucinogeni	79
Introduzione	79

Epidemiologia e modelli d'uso	79
Effetti farmacologici	80
<i>Intossicazione</i>	80
Effetti fisici	80
Effetti psicologici	80
<i>Effetti Spiacevoli</i>	80
“Brutto viaggio”	80
Stato confusionale	81
Psicosi	81
“Flashback” o effetto spontaneo ricorrente	81
Tolleranza e astinenza	82
Farmaci riportati in questo capitolo	82

ICRO MAREMMANI, MATTEO PACINI

Fenciclidina	83
Introduzione	83
Epidemiologia e modelli d'uso	83
Effetti farmacologici	83
<i>Intossicazione</i>	84
Effetti fisici	84
Effetti psicologici e comportamentali	84
Trattamento	84
<i>Psicosi</i>	85
Sintomi e segni	85
Trattamento	85
Tolleranza e astinenza	85
Farmaci riportati in questo capitolo	85

ICRO MAREMMANI, GIADA MARINI

Cannabinoidi	87
Introduzione	87
Epidemiologia e modelli d'uso	88
Effetti farmacologici	88
<i>Intossicazione</i>	88
<i>Effetti spiacevoli</i>	88
Psicosi tossiche	89
<i>Pazienti con anamnesi psichiatrica negativa</i>	89
<i>Pazienti con anamnesi psichiatrica positiva</i>	90
Dipendenza e astinenza	90
Sindrome amotivazionale	90
Potenziale terapeutico dei cannabinoidi	91
<i>Agonisti dei cannabinoidi</i>	91
<i>Antagonisti dei cannabinoidi</i>	91
Farmaci riportati in questo capitolo	92

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO

Inalanti	93
Epidemiologia e pattern d'uso	94
Effetti farmacologici	94
<i>Intossicazione</i>	94
Effetti fisici	94
<i>Effetti psicologici e comportamentali</i>	95
<i>Tolleranza</i>	95
<i>Astinenza</i>	95
Trattamento	95

ICRO MAREMMANI, MIRELLA AGLIETTI, STEFANIA CANONIERO

Sostanze voluttuarie	97
Caffeina	97
Epidemiologia e pattern d'uso	98
Effetti Farmacologici	98
<i>Chimica e Farmacocinetica</i>	98
<i>Meccanismo d'azione</i>	98
Quadri Clinici	99
<i>Uso</i>	99
<i>Intossicazione</i>	99
<i>Sindrome d'astinenza</i>	100
<i>Comorbidità psichiatrica</i>	100
Terapia	101
Nicotina	101
Epidemiologia	101
Aspetti biochimici	102
Psicofarmacologia	103
Conseguenze mediche	103
Quadri clinici	104
<i>Intossicazione</i>	104
<i>Tolleranza</i>	104
<i>Astinenza</i>	105
<i>Comorbidità psichiatrica</i>	105
Trattamento	106
Farmaci riportati in questo capitolo	107

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO

Steroidi Anabolizzanti	109
Farmacologia	110
Epidemiologia	110
Uso e Abuso	110
Complicanze psichiatriche	111
Quadri Clinici	112
Trattamento	113
Farmaci riportati in questo capitolo	113

<i>ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, GIADA MARINI, MIRELLA AGLIETTI</i>	
(Psico)farmaci prescritti in terapia	115
Antistaminici (antiallergici - antinfluenzali) ed antinfiammatori (antidolorifici - antipiretici)	115
Lassativi	117
Anoressizzanti	118
Farmaci prescritti per i disturbi mentali	118
Farmaci riportati in questo capitolo	122

<i>ICRO MAREMMANI, GIADA MARINI</i>	
Overeating Disorder	125
Definizione	125
Epidemiologia	125
Etiologia	126
Clinica	127
Diagnosi differenziale	128
Esami di laboratorio ed altri accertamenti	129
Trattamento	129
Trattamento farmacologico	129
<i>Antiepilettici</i>	<i>129</i>
<i>Antidepressivi triciclici</i>	<i>129</i>
<i>Farmaci serotoninergici</i>	<i>130</i>
<i>Antagonisti degli oppiacei</i>	<i>130</i>
<i>Combinazione Fluoxetina-Naltrexone</i>	<i>130</i>
Farmaci riportati in questo capitolo	131

<i>ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI</i>	
Farmaci che riducono l'uso di alcool, cocaina ed oppiacei	133
Generalità	133
Farmaci utilizzati per ridurre il "bere problematico"	135
<i>Antagonisti degli oppiacei</i>	<i>135</i>
<i>Farmaci ad azione sul sistema serotoninergico</i>	<i>136</i>
SSRI	136
5HT1A Agonisti	137
5HT2 e 5HT3 Antagonisti	137
<i>GABA Agonisti</i>	<i>137</i>
Gamma idrossibutirrato di Sodio (GHB)	137
L'acamprosato	139
<i>Dopamino Agonisti ed Antagonisti</i>	<i>139</i>
<i>Farmaci antiepilettici</i>	<i>139</i>
Farmacoterapie per ridurre l'uso di cocaina	140
<i>Stimolanti</i>	<i>140</i>
<i>Antagonisti della cocaina</i>	<i>141</i>
<i>Manipolazioni del sistema dopaminergico</i>	<i>142</i>
<i>Farmaci ad azione sul sistema serotoninergico</i>	<i>143</i>
SSRI	143

5HT1A Agonisti	144
5HT2 e 5HT3 Antagonisti	144
<i>Farmaci ad azione sul sistema oppiaceo</i>	144
<i>Stabilizzanti dell'umore</i>	144
<i>Altri farmaci</i>	144
Farmacoterapie per il trattamento della dipendenza da oppiacei	145
<i>Trattamento di Mantenimento</i>	145
Il Metadone	145
Il Levacetilmetadolo (LAAM)	148
La buprenorfina	149
Naltrexone	151
<i>Terapie di disintossicazione</i>	152
Metadone	152
Clonidina, Clonidina-Naltrexone	152
Buprenorfina	153
Ibogaina	153
Farmaci riportati in questo capitolo	153

PSICOFARMACOTERAPIA

*ICRO MAREMMANI, MATTEO PACINI, STEFANIA CANONIERO, GIUSEPPE GIUNTOLI,
GIADA MARINI*

Impiego clinico degli antipsicotici	155
Chimica	156
Farmacologia	156
<i>Potenza versus efficacia</i>	156
<i>Assorbimento e Distribuzione</i>	157
<i>Metabolismo ed eliminazione</i>	158
<i>Preparazioni long-acting</i>	158
<i>Livelli ematici</i>	158
Meccanismo di azione	159
Indicazioni	162
<i>Visione d'insieme</i>	162
<i>Schizofrenia</i>	162
Esacerbazioni acute della schizofrenia	163
Trattamento a lungo termine della schizofrenia	164
<i>Episodi maniacali</i>	164
Mania acuta	164
Trattamento a lungo-termini della mania	164
<i>Depressione con sintomi psicotici</i>	165
<i>Disturbi schizoaffettivi</i>	165
<i>Disturbo schizofreniforme</i>	165
<i>Disturbi Deliranti (Paranoia)</i>	166
<i>Stato confusionale e Psicosi Organiche Acute</i>	166
<i>La Demenza</i>	167

<i>Sintomi Psicotici in corso di Morbo di Parkinson</i>	167
<i>Sindrome di Gilles De La Tourette</i>	167
<i>Disturbi di Personalità</i>	167
Uso terapeutico	168
<i>Scelta del Farmaco Antipsicotico</i>	168
<i>Uso dei farmaci antipsicotici</i>	169
<i>Modalità di utilizzo degli antipsicotici</i>	169
Psicosi acute	169
Utilizzo a lungo termine	171
Uso "al bisogno"	172
La Clozapina	173
Il Risperidone	174
L'Olanzapina	175
La Quetiapina	175
Uso degli antipsicotici in gravidanza e durante l'allattamento	176
Uso degli antipsicotici nell'anziano	176
Effetti collaterali e tossicità	177
<i>Neurologici</i>	177
Reazione neurodislettica (o distonia acuta)	177
Parkinsonismo	177
Acatisia	178
Sindrome maligna da neurolettici (SMN)	178
Discinesia tardiva (DT)	179
<i>Cardiaci</i>	182
<i>Ipotensione ortostatica</i>	182
<i>Oculari</i>	182
Vista confusa	182
Glaucoma	183
Pigmentazioni oculari	183
<i>Cutanei</i>	183
<i>Ipotalamico-ipofisari</i>	183
<i>Epatici</i>	184
Ematologici	184
Sovradosaggio	184
Farmaci riportati in questo capitolo	185

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI, MIRELLA AGLIETTI

Impiego clinico degli antidepressivi	187
Meccanismo di azione	187
Indicazioni	189
<i>Rischio di suicidio</i>	190
<i>Depressione Maggiore</i>	190
<i>Sottotipi di depressione</i>	190
Fase depressiva di un disturbo bipolare	190
Depressione Atipica	191
Ostilità ed Aggressività	191

Lutto e Perdita	192
Depressione con caratteristiche psicotiche	192
<i>Depressione in comorbidità con altri disturbi</i>	193
Depressione con ansia	193
Depressione complicata da un Disturbo Borderline di Personalità	193
Depressione in comorbidità con Abuso di Sostanze	193
<i>Depressione resistente</i>	194
<i>Trattamento farmacologico a lungo termine</i>	194
<i>Distimia</i>	195
<i>Disturbo dell'Umore secondario ad una malattia medica</i>	195
<i>Disturbo di Panico (DAP)</i>	196
<i>Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC)</i>	197
<i>Dismorfofobia</i>	198
<i>Disturbo Post-traumatico da Stress</i>	198
<i>Fobia Sociale</i>	198
<i>Bulimia</i>	198
<i>Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività</i>	199
<i>Dolore cronico</i>	199
Linee guida per il trattamento con antidepressivi	199
<i>Triciclici e ciclici correlati</i>	203
Chimica	203
Farmacologia	203
Linee guida per l'utilizzo dei triciclici in terapia	204
<i>Prima di iniziare la terapia con un antidepressivo ciclico</i>	204
Prescrizione degli antidepressivi ciclici	204
Livelli Plasmatici	205
Uso negli anziani	206
Uso durante la gravidanza	206
Potenziamento dei triciclici	207
<i>Litio</i>	207
<i>L-Triiodotironina</i>	207
<i>Psicostimolanti (Metilfenidato)</i>	207
<i>Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi</i>	207
Effetti collaterali e tossicità da Triciclici	208
<i>Ipotensione ortostatica</i>	208
<i>Effetto anticolinergico</i>	208
<i>Tossicità cardiaca</i>	209
<i>Disfunzioni sessuali</i>	209
Sovradosaggio	210
<i>Trattamento del sovradosaggio</i>	211
<i>Interazioni farmacologiche</i>	212
<i>Inibitori selettivi del reuptake della Serotonina (SSRI)</i>	212
Prima di iniziare gli SSRI	212
Interazione con altri farmaci	213
Uso nell'anziano	213
Uso in gravidanza	213

Farmaci specifici	213
<i>Fluoxetina</i>	213
<i>Sertralina</i>	214
<i>Paroxetina</i>	215
<i>Fluvoxamina</i>	215
<i>Citalopram</i>	215
<i>Potenziamento dell'efficacia degli SSRI</i>	216
<i>Litio</i>	216
<i>L-Triiodotironina</i>	216
<i>Associazioni di antidepressivi</i>	216
Effetti collaterali	217
<i>Triciclici e ciclici correlati</i>	218
Bupropione	218
Venlafaxina	218
Trazodone	219
Nefazodone	219
Mirtazapina	220
Reboxetina	220
<i>Inibitori delle monoamine ossidasi</i>	220
IMAO irreversibili	220
Chimica	221
Farmacologia	221
<i>Metabolismo</i>	222
<i>Inibizione enzimatica ed efficacia terapeutica</i>	222
<i>Interazioni con la tiramina ed altre amine</i>	222
Linee guida per l'uso degli IMAO	222
<i>Rapporto con il paziente in trattamento con IMAO</i>	222
Scelta del farmaco	223
Uso dell'IMAO	224
Uso in gravidanza	224
Effetti collaterali e tossicità da IMAO irreversibili	224
<i>Ipotensione posturale</i>	224
<i>Effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale</i>	224
<i>Crisi iperadrenergiche</i>	225
<i>Funzione sessuale</i>	225
<i>Altri effetti collaterali</i>	225
Sovradosaggio	225
Interazioni farmacologiche	226
IMAO reversibili	226
<i>Moclobemide</i>	226
Effetti collaterali	227
Farmaci riportati in questo capitolo	227
<i>ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI, MERCEDES LOVRECIC</i>	
Impiego clinico dei Sali di Litio	229
Farmacologia	229

<i>Assorbimento</i>	229
<i>Concentrazioni plasmatiche</i>	230
<i>Distribuzione</i>	230
<i>Escrezione</i>	230
<i>Meccanismo di Azione</i>	231
<i>Indicazioni</i>	232
<i>Disturbo bipolare</i>	232
<i>Depressione unipolare, fase acuta</i>	237
<i>Profilassi nella depressione unipolare</i>	237
<i>Psicosi atipiche: disturbo schizoaffettivo e schizofreniforme</i>	237
<i>Ciclotimia</i>	238
<i>Disturbi della condotta alimentare (bulimia)</i>	238
<i>Abuso di alcool</i>	238
<i>Disturbi di personalità</i>	239
<i>Aggressività</i>	239
<i>Impiego Clinico</i>	239
<i>Prima di iniziare il trattamento</i>	239
<i>Concentrazioni plasmatiche</i>	240
<i>Uso del litio</i>	240
<i>Monitoraggio della terapia a lungo termine</i>	242
<i>Interruzione della terapia con il litio</i>	242
<i>Uso in gravidanza</i>	242
<i>Uso nell'età avanzata</i>	243
<i>Effetti Collaterali</i>	243
<i>Effetti collaterali gastrointestinali</i>	244
<i>Effetti renali</i>	244
<i>Edema</i>	245
<i>Effetti collaterali neurologici</i>	245
<i>Effetti collaterali cognitivi e psicologici</i>	246
<i>Effetti sulla tiroide</i>	247
<i>Tossicità cardiaca</i>	247
<i>Reazioni dermatologiche</i>	248
<i>Effetti ematologici</i>	249
<i>Aumento di peso</i>	249
<i>Metabolismo del calcio</i>	249
<i>Intossicazione da Litio</i>	249
<i>Intossicazione acuta da litio</i>	249
<i>Cause di intossicazione</i>	250
<i>Interazioni farmacologiche</i>	251
<i>Farmaci riportati in questo capitolo</i>	251

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI, MERCEDES LOVRECIC

Impiego clinico degli anticonvulsivanti.

Carbamazepina, Acido Valproico, Clonazepam	253
Carbamazepina	254
Farmacologia	254

Meccanismo di azione	255
Indicazioni	256
<i>Mania acuta</i>	256
<i>Profilassi del disturbo bipolare</i>	256
<i>Disturbo bipolare a cicli rapidi</i>	257
<i>Episodio depressivo acuto</i>	257
<i>Sintomi psichiatrici secondari all'epilessia</i>	257
<i>Schizofrenia</i>	258
<i>Psicosi atipiche: disturbi schizoaffettivi e schizofreniformi</i>	258
<i>Sindromi con discontrollo episodico degli impulsi</i>	259
<i>Dolore su base neuropatica</i>	259
<i>Come agente disintossicante</i>	259
Uso terapeutico	260
<i>Considerazioni preliminari</i>	260
<i>Fasi iniziali del trattamento con carbamazepina</i>	260
<i>Associazione con il litio</i>	261
<i>Uso in gravidanza</i>	261
Effetti collaterali e tossicità	261
<i>Effetti collaterali neurologici</i>	262
<i>Tossicità ematologica</i>	262
<i>Effetti cardiovascolari</i>	262
<i>Effetti gastrointestinali</i>	263
<i>Effetti dermatologici</i>	263
<i>Effetti sull'equilibrio idro-elettrolitico</i>	264
<i>Effetti sulla tiroide</i>	264
<i>Interazioni farmacologiche</i>	264
<i>Sovradosaggio</i>	264
Acido Valproico	264
Farmacologia	264
Indicazioni psichiatriche	265
<i>Disturbo Bipolare</i>	265
<i>Disturbi schizoaffettivi</i>	265
Uso terapeutico	266
Uso in gravidanza	267
Effetti collaterali e tossicità	267
<i>Epatotossicità</i>	267
<i>Neurotossicità</i>	268
<i>Tossicità ematologica</i>	268
<i>Altri importanti effetti tossici idiosincrasici</i>	268
<i>Gravi fenomeni tossici dose-dipendenti e sovradosaggio</i>	268
Interazioni farmacologiche	268
Clonazepam	269
Farmaci riportati in questo capitolo	269

GIULIO PERUGI, GIUSEPPE RUFFOLO, CARLO TORTI, CRISTINA TONI
Lamotrigina, Gabapentin, Oxacarbamazepina

Topiramato, Miscellanea	271
LAMOTRIGINA (LTG)	272
<i>LTG in psichiatria</i>	273
GABAPENTIN (GBP)	274
<i>GBP in psichiatria</i>	276
OXACARBAMAZEPINA (OXC)	279
<i>OXC in psichiatria</i>	280
TOPIRAMATO (TPM)	280
<i>TPM in psichiatria</i>	281
MISCELLANEA	282
Farmaci riportati in questo capitolo	284

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI, FRANCESCO LAMANNA

Impiego clinico degli ansiolitici	285
Benzodiazepine	286
Chimica	286
Farmacologia	286
<i>Dipendenza</i>	286
<i>Come scegliere una benzodiazepina</i>	289
<i>Vie di somministrazione</i>	289
<i>Durata d'azione</i>	292
<i>Metabolismo</i>	293
Meccanismo d'azione	293
Zolpidem	294
Zaleplon	294
Buspirone	295
Indicazioni all'uso delle benzodiazepine, dello zolpidem e del buspirone	296
<i>Ansia</i>	296
<i>Ansia situazionale o legata a stress</i>	296
<i>Fobia sociale e ansia prestazionale</i>	297
<i>Disturbo d'Ansia Generalizzato</i>	297
<i>Attacchi di Panico e Disturbo di Panico (DP)</i>	298
<i>Fobie semplici</i>	300
<i>Disturbo Ossessivo-Compulsivo</i>	300
<i>Depressione</i>	300
<i>Depressione con Ansia</i>	300
<i>Depressione con Insonnia</i>	300
<i>Insonnia</i>	301
<i>Astinenza da alcool</i>	303
Meccanismo d'azione	303
Indicazioni cliniche	303
Dosaggio	304
Altri farmaci	304
Delirium Tremens	304
<i>Uso nella Mania e nei Disturbi Psicotici</i>	305
Mania Acuta e altre Psicosi Agitate	305

Profilassi nei disturbi bipolari	305
Sintomi Catatonici	305
Uso a lungo termine nelle Psicosi Croniche non affettive	305
<i>Trattamento sintomatico degli stati confusionali agitati</i>	306
<i>Acatisia indotta da antipsicotici</i>	306
Modalità d'uso	306
<i>Inizio della terapia</i>	306
<i>Tolleranza e sintomi da sospensione</i>	307
<i>Passaggio da alprazolam a clonazepam</i>	309
<i>Abuso di BDZ</i>	310
Uso nell'anziano	310
Uso in gravidanza	310
Effetti collaterali e tossicità	311
<i>Sedazione e diminuzione della performance</i>	311
<i>Effetti sulla memoria</i>	312
<i>Disinibizione</i>	312
<i>Depressione</i>	312
Sovradosaggio	312
Interazione con alcool ed altri farmaci	312
Farmaci riportati in questo capitolo	313

ICRO MAREMMANI, MATTEO PACINI, STEFANIA CANONIERO

Impiego clinico degli psicostimolanti	315
Chimica	315
Farmacologia	316
<i>Assorbimento e metabolismo</i>	316
Meccanismo d'azione	316
Indicazioni terapeutiche	317
<i>Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD)</i>	317
<i>Disturbo da Deficit dell'Attenzione Residuo nell'Adulto</i>	317
<i>Narcolessia</i>	318
<i>Stati depressivi</i>	318
<i>Stati di apatia e di ritiro in pazienti con malattie fisiche</i>	318
<i>Potenziamento dell'azione narcotico-analgésica</i>	319
<i>Obesità</i>	319
Uso terapeutico	319
<i>Prima di usare psicostimolanti</i>	319
<i>Uso degli psicostimolanti</i>	319
Uso in gravidanza	320
Uso nell'anziano	320
Effetti collaterali	320
<i>Sistema nervoso centrale</i>	320
<i>Altri effetti collaterali</i>	320
Abuso, dipendenza e sovradosaggio	320
Farmaci riportati in questo capitolo	321

*ICRO MAREMMANI, CLAUDIO BALESTRI, SALVATORE SIGNORETTA, ANTONELLA LIGUORI
FULVIO PIERACCINI, PAOLO CASTROGIOVANNI*

Impiego clinico degli psicofarmaci nei disturbi di personalità	323
I Disturbi di Personalità	323
Rapporti fra Disturbi dell'Umore e Disturbi di Personalità (DP)	326
Rapporti fra Disturbi d'Ansia e Disturbi di Personalità	327
Rapporti fra Psicosi Maggiori e Disturbi di Personalità	328
Rapporti fra Disturbi del Controllo degli Impulsi e Disturbi di Personalità	328
Rapporti fra Sindrome Organica (Minimal Brain Damage) e Disturbi di Personalità	328
Il Temperamento ed i Temperamenti Affettivi	329
Impiego clinico degli psicofarmaci nei disturbi di personalità	333
Considerazioni generali	334
<i>Costellazioni non-DSM</i>	335
Uso dei farmaci nei vari DP	336
Linee guida al trattamento psicofarmacologico dei disturbi di personalità	338
Farmaci riportati in questo capitolo	339

ICRO MAREMMANI, ANGELA DI MURO, PAOLO CASTROGIOVANNI

Impiego clinico degli psicofarmaci nel paziente violento	341
Farmaci riportati in questo capitolo	345

LA DOPPIA DIAGNOSI

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI, LAURA DAINI

Generalità e principi di trattamento	347
Definizioni	349
Rapporto con un paziente affetto da "SAMI"	350
Paziente "SAMI" e sistemi di trattamento	351
Case Management (CM) del paziente SAMI	352
Doppia Diagnosi e Modelli di Trattamento	353
<i>Trattamento sequenziale</i>	353
<i>Trattamento parallelo</i>	354
<i>Trattamento integrato</i>	354
Prospettive future	354
Il trattamento metadonico dei pazienti con doppia diagnosi	356
Farmaci riportati in questo capitolo	359

ICRO MAREMMANI, SONIA LUBRANO, MATTEO PACINI, STEFANIA CANONIERO

Clinica e terapia delle psicosi nei tossicodipendenti	361
Oppiacei e Psicosi	361
Stimolanti, cannabinoidi, allucinogeni e psicosi	363
Uso di Sostanze nei Pazienti Psicotici	363
Disturbi psicotici indotti da sostanze	365
<i>Psicosi cronica da Cannabis</i>	366

<i>Psicosi cronica da Cocaina</i>	366
Caratteristiche delle psicosi croniche ed elementi di diagnosi differenziale	367
Terapie della psicosi nella tossicodipendenza	367
<i>Antipsicotici</i>	367
<i>Antipsicotici e metadone</i>	369
<i>Disulfiram</i>	369
<i>Desimipramina</i>	370
<i>Naltrexone</i>	370
Farmaci riportati in questo capitolo	371

**ICRO MAREMMANI, MATTEO PACINI, STEFANIA CANONIERO, LAURA DAINI,
PAOLO CASTROGIOVANNI**

Clinica e terapia dei disturbi dell'umore nei tossicodipendenti	373
Valutazione della depressione in soggetti tossicomani	374
Familiarità per Disturbi dell'Umore	375
Primarietà-secondarietà della comorbidità per disturbi dell'umore rispetto alla dipendenza	376
Influenza della comorbidità per disturbi dell'umore nella storia naturale della tossicodipendenza da eroina.	377
Uso di sostanze nei pazienti bipolari	377
Tossicodipendenza e Suicidio	378
Dipendenza da eroina come autoterapia	380
Dipendenza da eroina e conseguenze sull'umore	381
Terapia dei Disturbi dell'Umore nei Tossicodipendenti	382
Antidepressivi	383
Stabilizzanti dell'umore	385
Con farmaci oppiacei	386
<i>Agonisti</i>	386
<i>Antagonisti</i>	386
Farmaci riportati in questo capitolo	387

ICRO MAREMMANI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI

Clinica e terapia dei disturbi d'ansia nei tossicodipendenti	389
Epidemiologia	389
Forme Cliniche	391
Trattamento dei Disturbi d'Ansia nei Tossicodipendenti	391
Farmaci riportati in questo capitolo	393

MATTEO PACINI, ICRO MAREMMANI

Clinica e terapia dei disturbi di personalità nei tossicodipendenti	395
Tossicodipendenza e sintomi psicopatologici	395
Tossicodipendenza e dimensioni personologiche	396
Tossicodipendenza e Disturbi di Personalità	397
<i>Disturbo di personalità antisociale</i>	398
La personalità nell'etiopatogenesi della tossicodipendenza	400
<i>La self-medication hypothesis del Disturbo da Uso di Sostanze</i>	400

<i>Il ruolo degli effetti soggettivi: la self-selection hypothesis</i>	401
<i>Sensation-seeking behaviour e patologia della gratificazione.</i>	
<i>Carenza o eccesso ?</i>	402
<i>La Psicologia dell'addiction: evoluzione dei modelli teorici</i>	403
Le teorie psicodinamiche	403
Il superamento delle teorie psicoanalitiche	405
<i>Tossicodipendenza e spettro bipolare</i>	406
Trattamento dei Disturbi di Personalità durante il Mantenimento Metadonico	409
Conclusioni	410
Farmaci riportati in questo paragrafo	411

ICRO MAREMMANI, FRANCESCO LAMANNA

Clinica e terapia dell'alcolismo nei tossicodipendenti	413
Eroinismo, alcolismo e gruppi di autoaiuto	414
Psicofarmacoterapia del paziente tossicodipendente alcolista	415
Il GHB nel trattamento del tossicomane alcolista	416
Farmaci riportati in questo capitolo	417

ICRO MAREMMANI, MIRELLA AGLIETTI, STEFANIA CANONIERO, MATTEO PACINI

Clinica e terapia dell'aggressività e della violenza nei tossicodipendenti	419
Sistema oppioide e aggressività	419
La violenza nell'eroinomane: conseguenza o aggravante?	420
Gli oppiacei come farmaci antiaggressivi	421
Conclusioni	423
Farmaci riportati in questo capitolo	424

ORIELLA ZOLESI, ICRO MAREMMANI

Clinica e terapia dell'eroinomane in gravidanza	427
Principi clinici per l'utilizzo del metadone nella tossicodipendente da eroina durante la gravidanza	427
Metadone in Gravidanza. Domande e risposte	433
Farmaci riportati in questo capitolo	435

1.1

La tossicodipendenza fra abitudine e malattia

La tossicodipendenza come abitudine

La tossicodipendenza è l'abitudine ad un farmaco assunto senza intervento e/o controllo medico. Abitudine è una necessità acquisita. Concettualmente, l'abitudine sta alle necessità primarie come i riflessi condizionati stanno ai riflessi non condizionati. Il riflesso non condizionato è la risposta obbligata di un organismo a un determinato stimolo ambientale. E' una risposta preprogrammata, sganciata dall'apprendimento, che fa parte del codice contenuto nel genoma, di cui è diretta espressione funzionale; è frutto di una selezione attraverso la quale ha assunto un ruolo primario, se non vitale, ai fini della sopravvivenza dell'organismo stesso.

Riflesso non condizionato è il movimento brusco, di evitamento, che consegue al contatto con uno stimolo algogeno. E' non condizionata la salivazione indotta dalla presenza di cibo nella cavità orale. Condizionato è il tenersi a debita distanza dal fuoco, per evitare di esserne scottati: in questo caso si parla di comportamento operante in senso protettivo. Condizionata è la salivazione indotta dall'aroma di un cibo di cui si è già apprezzata la palatabilità. Si definisce comportamento operante, in questo caso in senso procacciatore, il prodigarsi per ottenere il cibo che è caratterizzato da quell'aroma.

L'uomo, come l'animale, opera, quindi, per evitare qualcosa che si è rivelato dannoso per lui o per ottenere qualcosa che ha sperimentato come gradevole o, meglio, gratificante. Egli evita istintivamente tutto ciò che può nuocergli e impara ad evitare tutto ciò che gli appare come dannoso. Soprattutto, ricerca tutto ciò che ha vissuto come gratificante.

Questo capitolo è stato scritto da Alessandro Tagliamonte, Icro Maremmani e Paolo Castrogiovanni

Non esistono altre motivazioni alla base del comportamento dell'uomo al di fuori della ricerca di gratificazioni e dell'evitamento di punizioni. Un comportamento finalizzato a evitare un evento dannoso può diventare un'abitudine e, se ripetuto con sufficiente frequenza, può assumere il carattere di stereotipia involontaria, pur mantenendo il significato originario. Solo incidentalmente ci si rende conto che lo sguardo è rivolto innanzi e verso il basso mentre si scendono le scale. Il quotidiano è costellato di piccoli gesti ripetitivi, automatici o divenuti tali, volti a ottenere o evitare qualcosa. Le nostre abitudini costituiscono la base delle nostre certezze, ma anche della rigidità delle risposte agli stimoli ambientali. La risposta a uno stimolo noto può addirittura apparire obbligatoria. Uno stimolo non conosciuto provoca sempre una pausa, una fase che può essere definita di riflessione, di valutazione, di studio; che può essere accompagnata da una risposta emotiva più o meno intensa, che può assumere il carattere di angoscia e determinare un rifiuto a elaborare una risposta. La risposta "ERROR" della macchina è il no a uno stimolo non conosciuto da parte di un sistema strutturalmente inadeguato a elaborare una risposta in base agli stimoli, cioè alle informazioni, ricevute. Il no emotivo di un individuo di fronte a uno stimolo non conosciuto non sempre presuppone una valutazione approfondita delle possibilità di elaborare e produrre una risposta adeguata allo stimolo stesso. La componente emotiva differenzia l'animale e l'uomo dalla macchina in ogni fase di elaborazione della risposta. Il fattore emotività non è di per sé, comunque, negativo. Può manifestarsi in senso appetitivo attraverso quelle forme di sensazione definite curiosità, interesse, entusiasmo, passione. Questa emotività positiva, ottimistica, che sembra anticipare una sicura gratificazione, se di intensità adeguata, consente la utilizzazione ottimale delle capacità di risposta dell'organismo. Se di intensità eccessiva, comporterà una risposta inadeguata. Qualora l'emotività si manifesti come evitamento, cioè come ansia, non è detto che sia negativa ai fini della risposta. L'ansia di intensità moderata, o meglio, ottimale (ansia prestazionale), garantisce i tempi necessari alla elaborazione di una risposta adeguata allo stimolo da parte dell'organismo. E' l'eccesso di ansia che comporta il blocco funzionale, il rifiuto alla elaborazione di una risposta, il rifiuto dello stimolo stesso come oggetto degno di valutazione.

Ogni persona memorizza le sue abitudini, il cosiddetto "vissuto". Le abitudini sono la fonte di sicurezza; derivano dalla interazione fra il nostro patrimonio genetico e l'ambiente; poco alla volta plasmano questo patrimonio e lo rendono sempre più adeguato all'ambiente stesso. Le abitudini diventano un tutt'uno con l'individuo: garantiscono l'onnipotenza delle risposte immediate e valide, ma anche il dubbio dell'incertezza davanti al nuovo. Quanto più si vive nelle abitudini, tanto più il nuovo diviene ansiogeno. Il nuovo è anche relativo: spesso non viene apprezzato come tale e viene valutato secondo schemi acquisiti in precedenza, a suo tempo dimostratisi validi, ma che al momento si riveleranno inadeguati. Riconoscere il nuovo diviene a un certo momento altrettanto e più difficile che accettarlo come tale. Le abitudini, il vissuto, l'esperienza, la cultura personale rendono gli individui sempre più rigidi di fronte alle novità. A un certo punto dell'evoluzione individuale, il soggetto diventa sempre meno passibile di evoluzione. Chi più, chi meno; con ampia variabilità da individuo a individuo.

Schemi di comportamento analoghi a questi descritti per il singolo sono facilmente applicabili al gruppo. A livello del gruppo è più facile apprezzare la tradizione: cioè la

capacità, che è prerogativa dell'uomo, di tramandare la sua esperienza. La cultura del gruppo, di una società, costituisce la forza della società stessa. Ma, spesso, ne segna soprattutto i limiti quando assume il ruolo di controllore rigido del nuovo. Quando arriva a rifiutare il nuovo o, più spesso, non lo riconosce come tale e cerca di gestirlo secondo schemi inadeguati.

Ogni individuo, con le sue abitudini, il suo vissuto, arriva a costituire una entità a sé e gli altri saranno, sempre, qualcosa di distinto. Ogni persona sconosciuta costituisce per noi il nuovo. Esiste una gradualità, nel valutare "nuovo" il diverso, legata alla appartenenza a gruppi culturalmente più differenziati, fino alla presenza di differenze nelle caratteristiche somatiche. Per questo, l'accettazione del diverso è più facile a livello di singoli individui che di un individuo davanti a un gruppo o di due gruppi con caratteristiche diverse. La definizione di diverso spetta alla corteccia cerebrale che ha compiti associativi. Essa elabora gli stimoli provenienti dall'esterno, in base alla memoria, cioè al fatto che essi siano o non già noti, alle risposte emotive che essi suscitano, e alle influenze che gli uni e gli altri determinano sugli impulsi primari.

Il tutto avviene per l'interazione tra le tre parti che costituiscono il cervello dei mammiferi superiori. La prima parte, quella più semplice, definita da Mac Lean "the reptilian brain", è in comune con rettili ed uccelli; in essa sono contenute le funzioni primarie dell'assunzione del cibo, dell'aggressività e fuga e della riproduzione, che garantiscono la salvaguardia dell'individuo e della specie in termini di comportamenti automatici. L'automatismo di queste funzioni si mantiene anche con la seconda parte del cervello, cioè del sistema limbico, costituito da un insieme di nuclei e da una corteccia primordiale, che si sviluppa nel mammifero inferiore. Con queste nuove strutture compaiono le sensazioni emotive, che esercitano un controllo sugli automatismi, e la memoria, che inizia la classificazione di sensazioni ed emozioni.

La coscienza compare con il terzo cervello, la neocortex, che raggiunge la più raffinata funzionalità associativa nell'uomo. Citando Laborit, " il terzo (cervello) ci fornisce un linguaggio esplicativo che offre sempre una scusa, un alibi al funzionamento inconscio degli altri due". La corteccia, quindi, nell'uomo ha il compito di filtrare, ora reprimendo, ora attenuando, e solo raramente lasciando loro via libera, gli impulsi primitivi e la nostra emotività. Lo fa in base agli input che derivano dall'ambiente, in base alle conseguenze che le sue scelte implicano, di cui resta sempre traccia; quindi, in base alla memoria di quanto vissuto in precedenza e all'esperienza tramandata da altri, cioè alla cultura del gruppo di appartenenza. Questo suggerisce che anche il modo di controllare gli impulsi primari varia in base ai fattori culturali e, all'interno dello stesso gruppo culturale, in base a fattori individuali. Il completo autocontrollo, cioè la capacità di procrastinare una gratificazione o di sostituirla con una obiettivamente più valida, di evitare l'eccesso delle reazioni emotive o di lasciare loro libero sfogo nelle situazioni appropriate, di essere sempre adeguati, cioè, nelle risposte agli stimoli esterni ed interiori, è prerogativa di pochissimi. Gli altri, la maggior parte, individuano in chi ha realizzato in maniera differente dalla loro il proprio equilibrio un carattere di diversità, che può provocare reazioni emotive positive, di empatia, o negative, di rifiuto. A volte è la diversa modalità di controllo raggiunta dall'altro su un impulso che è ancora motivo di conflitto irrisolto dentro di noi a provocare la reazione emotiva più intensa. Per questo, a metà strada fra buon senso comune e osservazione attenta dei comportamenti individuali, si afferma che i difetti che maggiormente ci disturbano negli altri sono quelli

posseduti e che ci si sforza di nascondere.

La non accettazione può essere reciproca e sfociare in un conflitto immediato. Oppure, più frequentemente, è seguita dal tentativo di gestire il diverso secondo schemi inadeguati alle sue necessità: “vietato l’ingresso ai cani e ai cinesi”. Nella scelta degli schemi da utilizzare per la gestione del nuovo rifiutato interviene l’emotività, che è paura nei confronti dell’ignoto. Questa paura può strutturarsi in superstizione, cioè nel tentativo di razionalizzare a tutti i costi l’ignoto. Il potere rassicurante di una spiegazione inadeguata di un fenomeno accentua la inadeguatezza, ma anche la rigidità, delle risposte. Queste risposte inadeguate vengono definite integralismo e razzismo. Sono imparentate con il conservatorismo, ma mentre quest’ultimo deriva dalla semplice difficoltà ad accedere al nuovo, il razzismo consegue al tentativo di far rientrare il nuovo entro un sistema di valutazione improprio.

L’incontro fra due persone genera quindi, sempre, una situazione di conflitto più o meno evidente. Se non si giunge all’accettazione reciproca, che non può essere completa ma consente un rapporto equilibrato, si stabilisce una condizione di conflitto. La componente emotiva condiziona ogni scelta e informerà ogni comportamento da entrambe le parti. Il più forte tenterà sempre di prevaricare sul più debole; questi cercherà ogni occasione e ogni mezzo per sottrarsi alle imposizioni, ma risulterà spesso inadeguato nell’azione di difesa anche a causa della emotività che in queste situazioni si manifesta come sensazione di odio, rancore, ira, tutte forme non a caso definite “acceccanti”.

Così, il bianco continua a prevaricare sul colored, l’eterosessuale sull’omosessuale, l’uomo sulla donna, il normale sul malato di mente e, oggi, sul tossicodipendente.

La diversità può, quindi, essere legata a un carattere primario (razza, sesso) o acquisito (religione, ideologia politica, malattia).

Per prevenire la persecuzione conseguente alla diversità esistono due strade: fare accettare il diverso al suo persecutore o eliminare il carattere che determina la diversità.

E’ assolutamente improponibile la eliminazione dei caratteri primari di una persona, quali il sesso e la razza. La storia dei movimenti di liberazione della donna e degli omosessuali e dei vari movimenti, moti insurrezionali e guerre fra nazioni intere o fra minoranze etniche sottoposte a persecuzioni razziste testimoniano della difficoltà, se non addirittura della impossibilità, di promuovere l’accettazione del diverso.

Resta da esplorare la possibilità di operare nel settore, ancorché circoscritto, della diversità acquisita. Nel caso di diversità legata a fattori culturali radicati come un credo religioso o politico, esistono analogie storiche che documentano difficoltà sovrapponibili a quelle proposte da fattori di razza.

Restrungendo ulteriormente il campo alle diversità acquisite a livello individuale, che possono essere definite intraculturali, in quanto possono comparire in persone appartenenti a qualunque cultura o nazione, il carattere acquisito dal singolo individuo che maggiormente sgomenta gli altri è la malattia. La lebbra e la tubercolosi, in ere diverse, sono state le malattie infettive che hanno terrorizzato nazioni intere, rendendo ancora più penosa la sofferenza delle persone colpite. Oggi l’AIDS è continua causa di gravi episodi di discriminazione sempre su base emotiva. La tubercolosi può essere completamente curata, ma è preferibile far scomparire questa “macchia” dalla vita dell’interessato.

E’ stato, cioè, più facile curare una malattia che eliminare le reazioni emotive che

essa determina.

Le malattie non sono le sole condizioni acquisite che possono interferire nei rapporti di una persona con gli altri. Ogni individuo ha dei comportamenti, ancorché abitudinari, che è portato a controllare in determinati contesti sociali. L'efficacia rassicurante di una abitudine può, cioè, essere compensata da altre forme di gratificazione. La disponibilità della automobile, per tanti di noi "vitale" nella vita di tutti i giorni, diviene un ricordo durante le vacanze. Ma quali reazioni emotive comporta il guasto meccanico, con tutte le sue conseguenze; e quante energie vengono impiegate per ottenere la macchina riparata nei tempi più brevi. Quali fastidiose conseguenze comporta un black-out in un contesto familiare: il forno inutilizzabile, la doccia fredda, il freezer in malora. E, per di più, viene tolto anche il relax di un'ora alla televisione. In questi casi è auspicabile che il guasto abbia motivi lontani, perché se è la conseguenza di una manovra maldestra su un elettrodomestico, può addirittura essere causa di spiacevoli battibecchi fra componenti del nucleo familiare. La rinuncia all'abitudine suscita di per sé sensazioni emotive spiacevoli, al pari di un evento punitivo; ma la reazione del soggetto privato varia a seconda della circostanza che ha interrotto l'abitudine stessa.

La rinuncia a determinate abitudini può comportare la comparsa di sintomi somatici. Ad esempio, chi è solito praticare quotidianamente esercizi fisici, se interrompe bruscamente l'allenamento per più giorni avverte dolori agli arti o diffuse a tutta la muscolatura scheletrica, può presentare disturbi digestivi e difficoltà a prendere sonno. È stato dimostrato che diverse forme di allenamento fisico producono una forma di analgesia in parte sensibile alla somministrazione di naloxone, cioè di un antagonista puro degli oppiacei. Alcune forme di attività fisica, cioè, aumentano il tono endorfinergico e provocano, quindi, una vera dipendenza a questo nuovo stato funzionale. Se questo stato viene a cessare bruscamente, si hanno dei veri sintomi di astinenza che, ancorché blandi e sopportabili, sono chiaramente avvertiti e riproducibili. L'abitudine a certe bevande durante o a fine pasto possono condizionare il corretto svolgimento della digestione. Per cui, la mancanza del vino, della birra o del caffè possono determinare fastidiosi rallentamenti dei processi digestivi. L'abitudine al caffè dopo il pasto o del vino durante il pasto costituisce una vera forma di dipendenza. Infatti, se la mancata assunzione di queste sostanze comporta l'alterazione di una funzione, la digestione, che in loro presenza è invece normale, significa che hanno assunto un ruolo cruciale per questa funzione. È suggestivo che sia l'alcool che la caffeina stimolino la secrezione cloridropetica se somministrate acutamente e che l'astinenza acuta da queste sostanze provochi un ritardo digestivo, cioè un sintomo speculare rispetto al loro effetto acuto, come è richiesto per il sintomo di astinenza. La rinuncia al caffè o al vino ai pasti provoca anche delle reazioni emotive. La loro evidenza e intensità variano da soggetto a soggetto. Ma la caratteristica che accomuna i comportamenti di chiunque venga sottoposto a, o rischi una privazione, risiede nella immediata focalizzazione dei suoi interessi sulle possibilità esistenti di evitare la privazione stessa. Se le possibilità sono nulle, normalmente nessun comportamento operante viene posto in atto per evitare la rinuncia. Peraltro, a seconda della persona saranno più o meno evidenti segni emotivi generici, che possono essere definiti di insofferenza e che potrebbero anche interferire a livello di rapporti con gli altri.

Nel caso che il caffè sia reperibile in un altro locale o il vino a qualche chilometro di distanza, inizia una serie di comportamenti operanti volti al procacciamento della

sostanza. Vale a dire che se il motivo della irreperibilità della sostanza è dato da un aumento del suo costo, questo non costituisce un ostacolo insormontabile. Vincent P. Dole definisce sostanze che producono dipendenza quelle il cui consumo non si modifica in funzione del prezzo, intendendo per prezzo non solo moneta. Il dipendente è pronto a spendere, a industriarsi per ottenere la sua sostanza a qualunque costo. A seconda delle circostanze, è disposto anche a intraprendere un'azione illecita per raggiungere il suo scopo. Questi comportamenti operanti volti al procacciamento di una sostanza o, più genericamente, a impedire l'interruzione di una abitudine, configurano il concetto di craving. Di fatto, sono le nostre reazioni quotidiane ai più banali contrattempi che interferiscono con le nostre rassicuranti abitudini.

Pressoché costante nelle risposte emotive ai contrattempi è il tentativo di individuare non tanto la causa che li ha prodotti, quanto un responsabile. Una volta individuato, sia o no il bersaglio appropriato, contro di lui si concentrano gran parte delle energie utili al craving, a discapito dell'eleganza e dell'efficienza dei comportamenti di appetizione.

Questo pattern di comportamenti e risposte emotive, che interferiscono fra loro sia positivamente che negativamente, danno luogo a rituali che caratterizzano il singolo, ma anche il gruppo. All'interno del gruppo questi comportamenti vengono valutati normali, nel senso che passano inavvertiti. Sono parte della tradizione e della cultura di un gruppo, di una società. Ma nei confronti di un altro gruppo possono costituire oggetto di novità. Possono produrre reazioni di rifiuto e dar luogo a tentativi di proibizione nei confronti dell'abitudine e di riprovazione dei comportamenti conseguenti alla proibizione stessa. Se la proibizione sarà efficace, avrà come conseguenza la sofferenza inevitabile da parte del soggetto deprivato. Se sarà inadeguata, provocherà e moltiplicherà i comportamenti di craving, cioè di appetizione a tutti i costi, fino e oltre l'illecito. "Illecito" che in questo caso assume il carattere a sua volta di novità inaccettabile, imposta da un individuo o una cultura nuovi e a loro volta inaccettabili. In questi termini le posizioni tenderanno a una polarizzazione sempre più radicale e il conflitto sarà inevitabile.

Una delle cause della diffidenza che regola i rapporti interpersonali è data dalla sensazione sgradevole, più o meno cosciente, ma sempre reciproca, di subire un tentativo di controllo volto a limitare le proprie potenzialità espressive.

Quando un tabagista si reca dal medico perché accusa disturbi somatici verosimilmente correlati agli effetti del tabacco, si pone in una posizione di difesa o oltranza della sua dipendenza, che si configura come craving. Egli non può non diffidare del medico che si frappone fra la sigaretta e lui; il suo avversario è il medico, non la sigaretta. Queste difese illogiche non danno luogo se non a tentativi verbali formalmente corretti volti a evitare la punizione della privazione, che, pur nella loro correttezza formale costituiscono comportamenti di appetizione nei confronti di qualcosa valutata razionalmente come negativa, cioè da evitare. Il craving, quindi, è anche tentativo di ottenere una gratificazione disponibile a qualsiasi costo, compreso il proprio benessere fisico.

Due ordini di fattori controllano i rapporti fra medico e paziente nel caso di patologie correlate con uno stato di dipendenza da sostanze farmacologicamente attive. Il primo, obiettivamente preponderante, è dato dalle lesioni d'organo prodotte dalla sostanza e dovrebbe costituire l'unico parametro utile ai fini delle prescrizioni mediche. Il secondo è costituito dai comportamenti di appetizione del paziente nei confronti della sostanza. Se la sostanza è il tabacco è verosimile che qualunque reazione del paziente nei confronti

della prescrizione, compresa la recidiva nel fumo, verrà affrontata dal medico con atteggiamenti di rigore formale ma, di fatto, di comprensione e accettazione. Il fumo è abitudine o dipendenza così diffusa da non costituire elemento di novità e discriminazione, e la patologia d'organo ad esso correlata è rappresentata da entità nosologiche così complesse nella loro eziopatogenesi, da ridurre il ruolo del tabacco a fattore causale accidentale. Razionalmente, il tabacco resta l'agente causale del tumore polmonare o dell'ictus del tabagista. Ma il fatto che egli per decenni abbia fumato e abbia continuato a farlo, nonostante le esortazioni dei familiari e le prescrizioni del medico, non si configura mai come elemento di responsabilità diretta, cioè di colpa, da parte del paziente tabagista. La responsabilità del tabagista di fronte al suo problema è vissuta, cioè, in una dimensione speculare rispetto al rifiuto: viene accettata e rispettata come diritto di ciascuno alla autodeterminazione. Come conseguenza, l'obiettiva incapacità del paziente a evitare l'uso di una sostanza che lo intossica viene sottovalutata dal medico, che fa ben poco per interromperlo. Occorre sottolineare che le possibilità di intervento sul craving da tabacco sono praticamente nulle. Ma l'atteggiamento permissivo del medico, che è condiviso da chiunque, e rispecchia l'atteggiamento di una cultura nei confronti del fumo, non scaturisce dalla valutazione di questo dato di fatto. Un'abitudine o dipendenza che si sia diffusa e profondamente radicata in un contesto sociale, quando anche si riveli dannosa per chi ne è soggetto, troverà sempre difficoltà a produrre gli anticorpi necessari alla sua eliminazione. Una inestricabile rete di interessi collettivi costituiti attorno ad essa, di fattori emotivi individuali legati al suo ruolo di elemento di rassicurazione, tendono anzi a proteggerne la sopravvivenza contro qualsiasi logica. Si immagini, ora, non un tabagista, ma un eroinomane di fronte al tecnico preposto a garantirgli assistenza, in caso di necessità. Non è semplice delineare con poche linee i tratti essenziali della personalità dell'eroinomane. Possono essere utilizzate le conclusioni di Robert J. Craig, che condusse una meticolosa ricerca bibliografica, culminata in una rivista di 75 cartelle, poi riassunta in una pubblicazione del NIDA del 1986.

“Gli eroinomani, al pari degli alcolisti, hanno un ego debole, che si manifesta con alcuni tratti di personalità differenti rispetto all'alcolista. Come gli alcolisti, essi hanno un concetto negativo di sé, si mostrano ostili, immaturi e impulsivi e hanno una scarsa tolleranza per le frustrazioni. Sono orientati verso il presente, piuttosto che proiettati verso il futuro. A differenza degli alcolisti, hanno una forte identità sessuale, con una spiccata tendenza eterosessuale associata a una scarsa necessità a stabilire rapporti stabili, sia familiari che di gruppo. La sessualità per l'eroinomane sembra costituire un'area nella vita dove qualcun altro viene utilizzato come fonte di gratificazione e soddisfazione delle sue necessità di intimità, senza reciprocità o coinvolgimenti duraturi. Gli eroinomani presentano alcuni tratti tipici dello psicopatico antisociale. I loro rapporti con gli altri sono superficiali e strumentali, cioè utili limitatamente alla possibilità che gli altri hanno di gratificare le loro istanze narcisistiche. Presentano i sintomi di una blanda depressione cronica. L'ansia si manifesta come comportamento impulsivo e sintomo somatizzato. Per raggiungere il loro scopo diventano aggressivi, tentano di dominare il rapporto con gli altri, non riescono a stabilire un rapporto terapeutico costruttivo. Mostrano un grado di dipendenza dall'ambiente di gran lunga superiore alla norma. Sembrano dipendere completamente dagli altri per il proprio sostentamento.

Hanno una scarsissima tolleranza alla noia, sono superficiali, amanti del cambiamento, sono high in sensation seeking e tendono a magnificare l'intensità degli stimoli piuttosto che a controllarla. Un'altra caratteristica che l'eroinomane ha in comune con lo psicopatico antisociale è la incapacità a trasformare in esperienza il proprio vissuto.”

L'eroinomane chiede aiuto allo specialista quando non è in grado di procurarsi l'eroina in quantità sufficiente al suo fabbisogno. Questa condizione può essere legata ad un fattore temporaneo, quale una malattia infettiva intercorrente, o a un insieme di ostacoli ambientali che rendono troppo elevato o eccedente rispetto alle sue possibilità il prezzo da pagare per l'eroina. In pratica, l'eroinomane può giungere al medico perché affetto da appendicite acuta o da epatite virale, o perché ha maturato la necessità di cessare l'uso dell'eroina. Nel primo caso il medico non è uno specialista in tossicodipendenza, ma un chirurgo o un infettivologo. Pertanto, correttamente, dovrebbe richiedere la consulenza del collega specialista. Non tutti gli ospedali, né tutte le città hanno servizi specializzati nell'assistenza ai tossicodipendenti. In certi casi il servizio è strutturato in maniera approssimativa e non è in grado di garantire consulenze esterne adeguate. Questa diffusa situazione di inefficienza del Servizio sanitario legittima il chirurgo o qualsiasi altro specialista a porre diagnosi e prescrivere terapie, indipendentemente dalla coscienza della propria incompetenza.

In linea di massima l'obiettivo di tale medico è portare il paziente alla completa disassuefazione dall'oppiaceo. Questo obiettivo è raggiungibile oggi in tempi relativamente brevi, con mezzi farmacologici appropriati, peraltro assolutamente inefficaci a prevenire una recidiva. Il medico si sente incoraggiato a questa esperienza terapeutica dall'entusiasmo che inizialmente incontra nel paziente, sempre disponibile ai tentativi di liberarsi della dipendenza. Per l'eroinomane, la dipendenza è un grave ostacolo che si frappone fra lui e l'eroina come la ricorda, quando era in grado di controllarne l'abuso. Ora è la eroina che controlla i suoi comportamenti, in quanto da essa dipende il suo stato di benessere e, solo episodicamente, il puro piacere. L'eroinomane non cesserà mai di sperare di riacquistare il controllo perduto sull'eroina. Quando ricade, dopo una lunga fase di remissione, parte sempre dal presupposto di aver ormai raggiunto la condizione ed acquisito l'esperienza necessaria per evitare il ripetersi della dipendenza. Invece, la disintossicazione che viene proposta risulterà fine a se stessa. Questa pratica venne a suo tempo definita “revolving door”, in quanto riconduce il paziente ineluttabilmente all'uso di eroina da strada. Essa peraltro sottolinea ulteriormente il diverso atteggiamento del medico di fronte al tabacco e al tabagista, da un lato, e all'eroina e all'eroinomane dall'altro. Il cardiologo che cura l'infarto del fumatore, vieta l'uso del tabacco nell'ambito di una serie di misure igieniche, che prevedono una dieta alimentare rigida, una corretta attività fisica, ecc.. Se il paziente avrà una bassa compliance verso queste prescrizioni nella fase di ricovero, verrà sicuramente censurato. Ma l'eccesso alimentare episodico, o “il ritorno graduale al fumo” dopo la fase di convalescenza, rientrano nella capacità di tolleranza della maggioranza dei cardiologi, e, comunque, vengono rispettati come diritto di ciascuno all'autodeterminazione. Allo stesso modo, un paziente ricoverato in ambiente ospedaliero per una patologia non correlata al fumo, può fumare liberamente in ambienti appositi. Nessun medico gli prescriverà di ridurre il numero di sigarette fino a zero, per prevenire l'insorgenza di un tumore polmonare o dell'infarto del miocardio. Al paziente eroinomane ricoverato per una patologia intercorrente molti medici propingono addirittura la disassuefazione dal metadone,

anche se il paziente è in terapia con questo farmaco da anni. Per di più, nella maggior parte dei casi, questo intervento viene attuato senza il parere dello specialista, che ha prescritto il metadone al paziente, fino al giorno precedente il ricovero. Quando l'intero staff sanitario considera suo compito sottrarre alla dipendenza da oppiacei il paziente, a quest'ultimo vengono proposte pseudomotivazioni tecniche sui danni da eroina, buprenorfina o metadone senza distinzioni. Gradisca o non la prescrizione, egli è costretto a subirla come parte dell'atteggiamento discriminatorio che la diagnosi di dipendenza da oppiacei comporta.

Diverso è il caso dell'eroinomane che chiede assistenza a un medico perché ha maturato la decisione di interrompere l'uso della eroina. La sua richiesta di aiuto ha soprattutto lo scopo di evitare il malessere conseguente all'astinenza. Per cui, se trova uno specialista soprattutto interessato a stabilire quali motivazioni hanno favorito il suo primo contatto con l'eroina, piuttosto che a dare una risposta concreta al suo problema, è facile che il rapporto fra i due assuma un carattere conflittuale. Entrambi saranno portati a interpretare in chiave antagonista, cioè di rifiuto reciproco, i rispettivi atteggiamenti e frasi.

Per evitare tutto questo è indispensabile che lo specialista conosca a fondo gli effetti dell'eroina, per distinguere nei comportamenti dell'eroinomane cosa è sintomo della intossicazione da ciò che è normale reazione alla discriminazione da parte degli altri, cui è continuamente sottoposto.

L'eroina è stata descritta come il farmaco capace di lenire qualsiasi sofferenza fisica e psichica. Essa produce una sensazione di benessere e di appagamento totale che è data dalla somma dei suoi effetti sui nuclei limbici della gratificazione e della sua ineguagliabile attività ansiolitica. L'intossicazione acuta da eroina può andare da un gradevole stato di benessere a una condizione di appagamento assoluto che rende l'individuo completamente disinteressato a, e avulso da, se non addirittura impermeabile nei confronti di qualsiasi stimolo. E' impossibile dimenticare sensazioni tanto intense. Razionalmente alcuni riescono a evitare di ripeterle, conoscendo e paventando le possibili conseguenze cui potrebbero andare incontro. Si calcola che una persona su cinque, che provano per la prima volta l'eroina, diventerà eroinomane. Procedendo nel suo uso, interromperlo diventa progressivamente più difficile. La gratificazione controlla i nostri comportamenti, nel senso che vi è la tendenza, naturalmente, a rivivere ciò che si è sperimentato come gratificante. Più intenso è l'effetto gratificante di una esperienza, maggiori saranno le probabilità di attuare comportamenti atti a ripeterla. Non a caso la fase dell'abuso di eroina è stata definita "la luna di miele". A tutti è noto il fenomeno della tolleranza, che comporta la necessità di aumentare progressivamente la dose di eroina per mantenere l'efficacia primitiva del farmaco. Con la tolleranza compare anche la dipendenza. In questa fase, non solamente occorre una dose più elevata di farmaco per garantire una intensità di effetti pari a quella iniziale, ma a distanza dalla somministrazione di eroina cominciano a comparire dei sintomi speculari rispetto ai suoi effetti acuti.

Il meccanismo alla base di questi due fenomeni sembra coincidere. Infatti, la tolleranza non coincide con una ridotta risposta dell'organismo all'effetto dell'oppioide: in altri termini, tolleranza non equivale a desensibilizzazione all'effetto del farmaco. La desensibilizzazione consegue, per esempio, alla ripetuta somministrazione di una amina simpaticomimetica indiretta, quale la tiramina. Mentre la prima sommi-

nistrazione di tiramina produce una risposta pressoria di una certa entità, dopo ripetute somministrazioni della stessa dose o, meglio, dopo somministrazione di una dose dieci volte più elevata, la dose iniziale mostra una efficacia ridotta rispetto a quella primitiva fino a divenire del tutto inefficace. La mancata somministrazione di tiramina non provoca conseguenze di segno opposto rispetto agli effetti iniziali, così come la somministrazione di un alfa bloccante ha gli stessi effetti su un animale normale e su quello reso insensibile alla tiramina. Questa forma di tolleranza rapida, definita tachifilassi, è una vera desensibilizzazione.

La tolleranza agli oppiacei ha caratteristiche diverse e altri meccanismi che la determinano.

La prima somministrazione di eroina, cioè il primo stimolo farmaco, produce nell'organismo una rottura della omeostasi, che viene a cessare con la eliminazione del farmaco da parte dell'organismo. Seguendo l'andamento nel tempo delle concentrazioni di farmaco nel plasma dopo una singola somministrazione orale e correlandola alla intensità dei sintomi che ciascuna di esse produce, nel caso della morfina, è evidentissimo come una determinata concentrazione plasmatica nella fase di ascesa della curva produce effetti più intensi rispetto a quanto avviene nella fase di eliminazione. Il primo stimolo farmacologico è sufficiente a indurre dei meccanismi volti a ristabilire la omeostasi da parte dell'organismo. Procedendo con le somministrazioni e valutando il parametro intensità del sintomo acuto, sempre in rapporto alla concentrazione plasmatica, si vede come questa intensità decresce progressivamente e può essere ristabilita solo aumentando la dose, cioè con concentrazioni plasmatiche più elevate.

Considerando semplicisticamente l'omeostasi come uno stato di equilibrio fra funzioni di segno opposto, per spiegare contemporaneamente la riduzione d'efficacia dell'oppiaceo e la comparsa dei sintomi di astinenza è stata ipotizzata una reazione, da parte dell'organismo, di potenziamento della funzione di segno opposto rispetto a quella stimolata dall'oppiaceo stesso. La tolleranza equivarrebbe a una situazione di equilibrio funzionale a livello più alto rispetto alla norma, che si rompe se viene a mancare l'oppiaceo.

Lo studio approfondito di diversi parametri biochimici connessi ai recettori oppiacei ha messo in dubbio più volte questo meccanismo. Il più chiaro esempio è dato dalla adenilato ciclasi (AC), un enzima che può essere studiato su un sistema relativamente semplice, quale una linea cellulare. La AC è connessa, nelle cellule su cui è stata studiata, a un recettore oppiaceo di tipo delta, la cui stimolazione da parte di un agonista specifico risulta in una inibizione di attività dell'enzima stesso. Se l'agonista (per esempio la morfina, che a concentrazioni opportune stimola efficacemente anche i recettori delta) viene lasciato a contatto con le cellule per più ore, l'attività dell'enzima si ristabilisce ai valori di base. Si instaura, cioè, tolleranza all'effetto inibitorio della morfina. Anche in questo caso la tolleranza è apparente, è cioè epifenomeno di un meccanismo cellulare che ha il ruolo di bilanciare l'effetto di riduzione della attività basale della AC. Infatti, togliendo la morfina dal mezzo di incubazione o aggiungendo in esso del naloxone, l'attività dell'enzima sale a valori superiori rispetto a quelli basali. Peraltro, uno studio accurato di cinetica dell'enzima, in condizioni di elevata tolleranza agli oppiacei del sistema, ha portato a escludere un aumento sia della quantità di unità catalitica dell'enzima che dei sistemi macromolecolari che garantiscono l'unità funzionale della AC.

E' stato allora ipotizzato un meccanismo di sostituzione, da parte dell'oppiaceo, di un'attività funzionale cellulare dello stesso segno. Sempre a proposito della AC di cellule di linea, è stato dimostrato che un'attività inibitoria agisce su di essa in maniera tonica. Questa attività inibitoria è capace di ridursi fino a sparire in funzione del grado di tolleranza alla morfina raggiunto dalle cellule. Questa attività tonica svolgerebbe un ruolo omeostatico sull'attività ciclica, in quanto sarebbe in grado di ridurre la sua intensità funzionale in presenza di uno stimolo inibitorio aggiuntivo sull'enzima, così come di potenziarla in presenza di uno stimolo eccitatorio. La morfina si sostituirebbe a questo tono endogeno e, come conseguenza, l'omeostasi della attività della AC verrebbe a dipendere dalla sua presenza nel sistema, cioè dall'apporto di un fattore esterno.

In entrambi i modelli proposti l'oppiaceo verrebbe ad assumere un ruolo fondamentale per la omeostasi dell'organismo divenuto dipendente. Questo non significa che le capacità omeostatiche dell'organismo siano ridotte. La loro funzionalità è dipendente dalla presenza nel sistema organismo di una concentrazione di oppiaceo mantenuta entro certi valori. Al di sopra di queste concentrazioni compaiono segni di intossicazione da morfina, al di sotto segni di astinenza. Per questo, l'eroinomane esperto cerca di calcolare la dose di eroina in base alle sue necessità contingenti. Se non ha impegni, si inietta quanto sa di poter reggere per ottenere il massimo benessere. Se ha da assolvere a un compito che richiede attenzione, si somministra la dose che gli garantisce lo stato di normalità necessario. Questo stato non eccede mai le trentaquattro ore ed è seguito ineluttabilmente dai sintomi di astinenza. Se all'eroinomane venisse somministrata una formulazione ritardo di eroina, il suo stato di benessere diverrebbe funzione della stabilità dei livelli plasmatici di principio attivo.

Per questi motivi l'introduzione del metadone, che è un oppiaceo caratterizzato da una farmacodinamica sovrapponibile a quella della eroina e da una farmacocinetica capace di garantire livelli plasmatici costanti per oltre 24 ore, nella terapia dell'eroinomane cronico, ha costituito l'uovo di Colombo nei confronti di un problema altrimenti apparentemente insolubile.

L'eroinomane che non usa metadone è un disforico grave che controlla il suo malessere con l'uso dell'eroina. Quando è sotto l'effetto intossicante dell'eroina, è superficiale, scostante e si comporta come se uno spesso filtro lo separasse da tutto ciò che è altro da lui. In astinenza è disforico, non sopporta la minima frustrazione, si lamenta del suo malessere ed è aggressivo. Considerando che da anni vive le sue giornate in questa altalena continua di malessere-benessere, non è facile distinguere fra i tratti di personalità sopra delineati quali siano dovuti all'effetto dell'oppiaceo o all'astinenza, e quali siano appresi. Non vi è dubbio, quindi, che l'eroinomane è diverso rispetto a chi eroinomane non è. In una cultura che ha scoperto da poche generazioni l'eroina, l'eroinomane rappresenta il nuovo e il rifiuto nei suoi confronti è conseguente. I sintomi che caratterizzano l'eroinismo, forse perché episodici e imprevedibili, vengono classificati secondo schemi inadeguati alle cause che li determinano: "a volte è normale, poi improvvisamente si scatena e non riesco più a capirlo; troppo comodo, appena qualcosa non va per il verso giusto..., se tutti ci comportassimo così,.. quando vuole però, quando gli fa comodo..., etc." Il tutto viene classificato come un fatto "psicologico", laddove questo termine assume il significato di simulazione di comodo.

I sintomi dell'eroinismo, presi uno per uno, sono simili alle reazioni di un individuo

normale in particolari situazioni. E' il loro insieme e il loro presentarsi in situazioni di fronte a cui appaiono inadeguati che ha consentito di categorizzarli in un insieme che configura la sindrome clinica dell'eroïnismo. Ma neppure per un medico esperto è sempre facile reagire ad essi col distacco con cui si affronta una crisi epilettica o l'intervista con un depresso. L'eroïnomane avverte immediatamente il rifiuto nei suoi confronti e si comporta di conseguenza: il suo comportamento è di appetizione al rimedio del suo malessere, è craving, cioè un comportamento operante di per sé normale. Ma è viziato dallo stato di astinenza e dalla reazione emotiva al rifiuto di cui si sente oggetto. Il tutto accentua la sua disforia; ne conseguono dei comportamenti istrionici, aggressivi, che, a loro volta, aggravano l'atteggiamento di rifiuto nei suoi confronti. Quest'ultimo può presentarsi anche in termini di pietismo e di completa apparente disponibilità a capire e consolare. Allo stesso modo, l'aggressività dell'eroïnomane può assumere la forma del più coinvolgente tentativo di manipolazione. Classicamente si instaura un meccanismo opposto a quello osservato nel rapporto medico-tabagista. Là è il permissivismo che riduce l'efficacia dell'intervento terapeutico, e il medico accetta la ineluttabilità dell'uso del tabacco che, per quanto fermamente riprovato per la sua pericolosità, viene considerato in termini di diritto alla libera scelta da parte del paziente. All'eroïnomane, invece, per guarire viene prima di tutto prescritto di entrare nell'ordine di idee di cambiare i suoi comportamenti e, fra l'altro, di smettere l'uso dell'eroina. Quest'ultima, quindi, viene così ad assumere un ruolo del tutto collaterale nella valutazione eziopatogenetica dell'eroïnismo. L'eroïnomane diviene completamente responsabile del suo problema, che viene considerato la conseguenza dei suoi comportamenti. Così, mentre a nessuno verrebbe in mente di rinfacciare al tabagista malato di cancro polmonare di essersi volutamente procurato la sua malattia, l'eroïnomane viene di continuo accusato di avere in prima persona causato i problemi di cui si lamenta.

Se si instaura questa forma di reciproco rifiuto fra medico e paziente, il rapporto sarà regolato da uno stato di progressiva polarizzazione. Per superare questo stallo, il medico deve rinunciare all'emotività in favore della razionalità, e presentarsi pragmatico, non ideologo. Deve, quindi, spiegare con un linguaggio chiaro cosa è in grado di fare e come intende procedere. Se riuscirà ad affrancare il paziente dal malessere dell'astinenza, indipendentemente dal metodo usato, i sintomi dell'eroïnismo si attenueranno e ricomparirà la personalità di base del paziente stesso.

L'eroïnismo può essere trattato in diversi modi. Di nuovo, essere rigidi nella scelta del metodo da utilizzare e escludere a priori il paziente da questa scelta è un modo di rifiutare il paziente stesso. Con questo non si intende togliere al medico la responsabilità della scelta della terapia da attuare; si vuole semplicemente garantire l'eroïnomane da scelte aprioristiche dettate da fattori di pregiudizio e non da una obiettiva e pragmatica valutazione delle necessità del paziente. Purtroppo il medico che deve assistere i tossicodipendenti spesso opera in condizioni difficili, che di per sé limitano le sue possibilità di intervento. Non è quindi ammissibile che a queste difficoltà si assumano posizioni pregiudiziali che riducono ulteriormente le possibilità di assistenza.

La tossicodipendenza come malattia

L'uso non medico di sostanze psicoattive si è fatto sempre più frequente nella cultura occidentale fino a diventare un vero e proprio fenomeno di massa. Un tempo solo le

categorie più a diretto contatto con queste sostanze, vale a dire il personale sanitario, erano a rischio di sviluppare una dipendenza ed ancora oggi il maggior tributo di persone assuefatte alla droga è, nel campo del lavoro, appannaggio degli anestesisti. Prestando attenzione a questo dato si potrebbe essere portati a ritenere che l'abuso di una sostanza è direttamente proporzionale alla sua disponibilità e non al meccanismo della richiesta. Se così non fosse, si dovrebbe giungere alla conclusione che medici, farmacisti e infermieri sono persone predisposte all'abuso di sostanze stupefacenti e che la loro scelta va considerata come un vero e proprio sintomo di disturbo della personalità.

L'importanza dell'offerta è ulteriormente suffragata dalla rapida riduzione dei casi di tossicomania che si registra ogni qualvolta il mercato illecito dei farmaci di abuso subisce un duro colpo da parte delle forze dell'ordine.

Uno sguardo alla storia, infine, sottolinea come gli Indiani d'America vennero distrutti più che con le armi con l'elargizione di superalcolici e come la protesta delle "pantere nere" negli anni sessanta negli U.S.A. venne spenta invadendo con l'eroina gli "slums". Anche nella sconfitta dei "berretti verdi" in Vietnam ha avuto un posto decisamente importante l'eroina purissima venduta per pochi dollari fra i militari in cerca di svago e sensazioni nuove.

Ed è proprio la sovrabbondanza del mercato che produce la dipendenza, ovvero "i dipendenti".

La tappa successiva è caratterizzata da un profitto immenso per i produttori, i trafficanti, gli intermediari. Una rete immensa di persone e di interessi che giunge a controllare l'economia e la politica di intere nazioni, a condizionare istituzioni e personalità politiche con la corruzione e il ricatto. I danni prodotti da queste sostanze sul singolo individuo colpito sono incalcolabili. Ma sono calcolabili facilmente i danni prodotti nelle nazioni colpite in termini di aumento della malavita, di diffusione di malattie infettive, di aumentate spese della sanità. L'assistenza ai tossicodipendenti in certe nazioni è divenuta un grosso business e ne è una spia l'accanimento con cui certe organizzazioni di operatori si attaccano fra di loro, nel tentativo di monopolizzare l'utenza. A tratti la veemenza di questi attacchi assume la dimensione mistica di una guerra ideologica, tanto da deviare l'attenzione dell'opinione pubblica dal bersaglio reale, cioè la sostanza di abuso.

E così è proprio la sostanza di abuso a prosperare indisturbata fino a diventare istituzione. Il riciclaggio dei narcodollari (termine nuovo, ma ormai entrato nel dizionario) produce un giro di valuta che condiziona le attività di interi gruppi finanziari, banche e governi. Del resto un milione di dollari di cocaina all'origine diverranno dieci milioni di dollari sul mercato. Non a caso un piccolo paese del terzo mondo può con arroganza affermare che cesserà di produrre papavero e coca solo "se" e "quando" il mondo industrializzato avrà cessato di produrre uva, alcolici e l'acido acetico necessario per trasformare la morfina base in eroina. Tutto questo, anche se sconcertante e grottesco, è la prova che eroina e cocaina sono ormai, nella cultura occidentale, imposte dalle leggi di mercato come qualsiasi prodotto che produce elevati profitti. Stampa e opinione pubblica, sedicenti esperti, politici di tendenze diverse, dal canto loro, hanno sottoscritto e favorito la ineluttabilità dell'imporsi del fenomeno. Il tutto è avvenuto e avviene non per accettazione passiva, ma in un fiorire continuo di dibattiti, simposi, prese di posizione, proposte, invettive, campagne di stampa, ecc.. Infatti le tossicodipendenze costituiscono un problema sempre più diffuso, che colpisce un numero

crescente di famiglie e mantiene un forte impatto sulla opinione pubblica.

Per capire tutto questo è necessario riconcettualizzare la chemiodipendenza, iniziando col definire i farmaci di abuso, descrivendo poi gli effetti prodotti da questi farmaci sui vari organi e apparati e i sintomi che conseguono sia ad una loro somministrazione acuta che prolungata.

Negli ultimi 25 anni i progressi fatti dalla ricerca scientifica nel campo della neurobiologia e della neurofarmacologia sono paragonabili solo a quelli ottenuti dall'informatica e dalla fisica nucleare. La ricaduta data da queste nuove conoscenze permetterà di capire meglio il fenomeno che l'umanità sta subendo.

Fra i farmaci di abuso, l'eroina viene utilizzata nell'organismo come un analogo strutturale di sostanze naturalmente presenti nel Sistema Nervoso Centrale, i peptidi oppioidi o morfine endogene o, più genericamente, endorfine.

L'eroina è un farmaco in grado di attenuare o prevenire gli stati di sofferenza. Se fosse solo questo, sarebbe nel giusto chi afferma che ne abusano, in termini di autoterapia più o meno corretta, soltanto coloro che hanno disturbi della personalità o problemi psico-somatici da risolvere. Se così fosse, si potrebbe serenamente affermare che ben poche persone la userebbero.

I nostri comportamenti, si è già detto, anche quelli apparentemente più sofisticati, seguono due direttive precise: la ricerca delle gratificazioni, cioè del piacere, e l'evitamento delle punizioni, cioè del dispiacere. Il secondo stimolo è molto meno efficace del primo e ben più potente nel determinare il comportamento è il momento della gratificazione. Nel cervello esistono dei centri, sicuramente localizzati e ben studiati sia nel roditore che in altri mammiferi, fino all'uomo, la cui funzione è soltanto quella di produrre sensazioni piacevoli. Sono definiti come "centri della gratificazione" e hanno sede nel sistema limbico, cioè in quel complesso di strutture cerebrali che fa la sua comparsa nel cervello dei mammiferi inferiori e che ha il ruolo di presiedere, in maniera integrata, ai comportamenti connessi con la conservazione dell'individuo e della specie. Per esempio, per garantire la funzione sessuale, essenziale alla conservazione della specie, occorre uno stimolo che induca l'animale all'accoppiamento. Lo stimolo è il piacere: diversamente nessuna altra motivazione spingerebbe un ratto o un elefante all'accoppiamento. La funzione sessuale è connessa con i centri della gratificazione, come lo è quella dell'alimentazione e di altre funzioni primarie per la conservazione dell'individuo e della specie.

Questi centri hanno connessioni anche con nuclei che esplicano altre funzioni: qualsiasi evento esterno capace di giungere a stimolare questi centri sarà giudicato piacevole e, come tale, da ripetere perché il piacere si riproduca (comportamento operante).

Gratificanti possono risultare dei suoni, delle situazioni, delle visioni, delle persone. La gratificazione che consegue a un comportamento garantisce a quel comportamento un carattere rassicurante e lo trasforma, come si è già detto, in consuetudine piacevole o abitudine.

Il filo che lega la gratificazione al comportamento può, peraltro, essere addirittura in contrasto con alcune connessioni considerate naturali nell'animale o nell'individuo primitivo: la castità può diventare paradossalmente più gratificante della sessualità, in un determinato setting culturale che la privilegi, indipendentemente dal fatto che astenersi da un rapporto sessuale abbia il significato di evitare un possibile pericolo.

Diverse funzioni fisiologiche, di per sé gratificanti, sono represses in nome del galateo le cui regole garantiscono, a chi le applica nel contesto corretto, un ruolo di per sé più gratificante delle singole rinunce che impone.

La stimolazione dei centri della gratificazione è basilare nel promuovere i meccanismi dell'apprendimento: la valutazione immediata di una risposta ne impedisce la fissazione se scorretta, la facilita se esatta. Niente fissa un concetto o un comportamento più efficacemente di una immediata gratificazione. Quel gesto così ripagato diverrà di per sé appagante. Quanto meno, predisporrà il centro della gratificazione a una più facile stimolazione. Infatti i neuroni dei centri della gratificazione, se stimolati, si depolarizzano e a questo modo determinano la cosiddetta "sensazione gratificante".

La stimolazione dei centri della gratificazione presuppone uno stimolo efficace, cioè in grado di raggiungere la loro soglia di stimolabilità. Uno stimolo può essere gratificante di per sé, un altro può essere favorente, un altro ancora inibitorio.

I centri meglio conosciuti hanno sede nella zona del sistema limbico compresa fra il nucleo accumbens e la corteccia frontale mesolimbica. In queste aree afferiscono delle terminazioni nervose che hanno come neurotrasmettitore la dopamina. Inoltre, in queste aree svolgono una funzione essenziale anche i peptidi oppioidi. Questi nuclei possono essere stimolati con un elettrodo che ne provoca la depolarizzazione attraverso la diretta applicazione di una corrente elettrica. L'effetto di questa corrente sarà gratificante per l'animale se raggiunge una certa intensità, come già descritto per gli stimoli ambientali. Ma, a differenza degli altri stimoli, la corrente elettrica può raggiungere livelli di intensità (e, quindi, effetti) massimali. Un animale è disposto a ripetere qualsiasi comportamento che sia stato messo in relazione temporale stretta con l'erogazione di tale corrente: cioè, la stimolazione dell'elettrodo posto nell'accumbens consente allo sperimentatore di indurre nell'animale l'apprendimento dei comportamenti più complessi.

Effetti analoghi a quelli indotti dall'elettrodo si ottengono con i neurotrasmettitori naturali (dopamina e oppiacei) iniettati direttamente nei nuclei della gratificazione. L'efficacia è dose correlata e l'effetto è additivo rispetto a quello della corrente elettrica. Una corrente elettrica insufficiente si somma a una quantità insufficiente di dopamina o di oppiaceo: e si ha la risposta. Corrente e/o neurotrasmettitore rendono liminare uno stimolo esterno altrimenti inefficace e viceversa.

La refrattarietà dei nuclei della gratificazione, cioè la loro non stimolabilità da parte degli stimoli ambientali, comporta uno stato definito "anedonia", che è l'incapacità a provare piacere. Un individuo anedonico tende a restare inattivo in quanto non è motivabile. L'anedonia è uno dei sintomi più gravi della depressione e uno degli effetti più classici dell'astinenza da cocaina e da stimolanti centrali.

La cocaina è il più efficace dei farmaci nello stimolare i centri della gratificazione del sistema limbico: il suo effetto è dose-correlato e la sua efficacia raggiunge intensità massimale. Un suo uso ripetuto ha la capacità di alterare la funzionalità dei centri stessi, la cui soglia di stimolazione diviene sempre più elevata, fino a che può essere raggiunta solo dal farmaco o con l'ausilio di una dose predisponente del farmaco. La capacità gratificante della cocaina determina anche l'acquisizione di comportamenti che portano al procacciamento e alla autosomministrazione della sostanza. Tralasciando gli altri effetti della cocaina e degli altri stimolanti centrali, che inducono gravi psicosi, e prestando attenzione al loro effetto di elevazione della soglia al piacere, è facile capire

quanto anche questo momento punitivo (da evitare) possa incidere nel determinare i comportamenti di appetizione della sostanza.

Secondo agli stimolanti centrali come capacità gratificante è solo l'oppiaceo, con meccanismi meno diretti, più complessi e, forse, più efficaci nel condizionare il rapporto individuo-ambiente. Infatti, l'efficacia gratificante dell'oppiaceo è complicata dalla sua capacità di prevenire l'insorgenza di qualsiasi sensazione emotiva sgradevole. Sotto l'effetto acuto dell'eroina tutto ciò che è presente o accade nell'ambiente che circonda la persona è perfettamente percepito, ma non desta nessun interesse o coinvolgimento. L'effetto del farmaco tende a estraniare dal mondo esterno chi ne fa uso. Le sensazioni interiori prodotte dal farmaco lo soddisfano completamente. L'eroina diviene il rifugio nei confronti di qualsiasi problema fisico, relazionale, esistenziale. E' un filtro che elimina tutto ciò che può angosciarci: o meglio, elimina l'angoscia, non la realtà. Consente una visione distaccata, una percezione nuova della realtà, che si presenta ora in una dimensione dove l'angoscia non esiste e dove le remore dettate dal timore delle possibili conseguenze di un qualsiasi comportamento si annullano. L'astinenza da eroina non produrrà solo un innalzamento della soglia al piacere, ma anche una proporzionale riduzione della soglia alla sofferenza. Il dolore fisico verrà percepito più acutamente e più diffusamente. Il minimo trauma fisico o emozionale produrrà sensazioni sgradevoli e presto intollerabili. L'eroinomane vive nel terrore di questo stato. E' sempre alla disperata ricerca di una dimensione di normalità; se e quando può, cerca anche lo stato di benessere e protezione totale che l'eroina gli può garantire. Ma la tolleranza è il suo nemico: la dose necessaria per ottenere l'uno e l'altro stato è sempre più elevata e, quindi, sempre più costosa.

Per l'eroinomane l'eroina è autoterapia. Ma è illusorio ritenere che lo sia per chiunque si avvicini ad essa per la prima volta. Il concetto di impiego di un farmaco come autoterapia ha i suoi limiti, in quanto il motivo che ne determina l'uso poco ha a che fare con uno stato di malattia. L'esempio più recente è dato dall'abuso di ormoni steroidi da parte di atleti professionisti, già di base dotati di risorse atletiche non comuni. Parlare di terapia in questo caso è insensato, mentre è facile individuare nelle conseguenze dell'impiego di questi farmaci degli elementi gratificanti o, quantomeno, delle aspettative gratificanti che eliminano il timore degli effetti tossici altrettanto certi. La gratificazione è il motivo dell'abuso per questi farmaci né più né meno come lo è per i farmaci di abuso.

La percentuale di persone che abusano di eroina per autoterapia è elevata dove l'eroina è merce rara. Laddove l'eroina è diffusa, la selezione dell'utenza basata su motivi personali di rischio svanisce. Allo stesso modo, è svanita la differente incidenza di abuso di steroidi anabolizzanti fra atleti professionisti e dilettanti. Oggi questi prodotti vengono distribuiti a piene mani a qualsiasi giovane frequenti una palestra di bodybuilding e sia disposto a rischiare il suo equilibrio ormonale pur di sfoggiare una muscolatura statuaria.

Il concetto di autoterapia non è quindi generalizzabile trattando di farmaci di abuso, in quanto tutti i farmaci di abuso stimolano i centri della gratificazione. Provarli una volta può essere casuale: riprovarli è ricerca mirata del piacere. Solo con la forza si può prevenire la seconda boccata di cocaina base in chiunque aspiri la prima: l'immediata efficacia gratificante dei vapori di cocaina rende compulsivo e automatico il comportamento ripetitivo.

Il piacere è fisiologia: l'astinenza dal piacere ha una logica solo se poggia su fatti che ne dimostrano dei vantaggi concreti rispetto al piacere stesso, come nel caso degli stupefacenti. Nei confronti del piacere occorre avere un atteggiamento laico, non moralistico. La ricerca del piacere è da controllare soltanto se la fonte del piacere è dannosa. Il concetto di danno deve sostituire il concetto di peccato. Come il concetto di malattia deve sostituire il concetto di vizio.

Sicuramente esistono persone predisposte all'uso e abuso di determinate sostanze. Esistono dati convincenti su una predisposizione genetica all'alcolismo. Questo fenomeno è evidente anche negli animali di laboratorio, può essere esteso agli oppiacei. La predisposizione ad ammalare di eroinismo non significa che l'eroinismo possa essere curato, un volta cronicizzato, agendo semplicemente sui fattori individuali che ne hanno facilitato l'instaurarsi. Una volta instaurato, l'eroinismo è altrettanto difficile da sradicare in colui che nell'eroina ha anche trovato sollievo alla sua angoscia, come in chi inizialmente ne ha semplicemente goduto e apprezzato gli effetti piacevoli.

La variabilità individuale di fronte agli effetti di cibi, farmaci e stimoli ambientali ed emotivi è ben documentata. Chiunque sviluppa una psicosi paranoide con l'uso prolungato di cocaina o amfetamina, ma per alcuni individui basteranno poche dosi, mentre altri ci arriveranno solo dopo settimane o mesi di abuso continuato. Chiunque userà eroina o morfina in maniera continuativa, diventerà eroinomane; per alcuni saranno sufficienti pochi mesi, per altri occorreranno forse uno o due anni; ma nessuno, alla lunga, può salvarsi. L'aver dimostrato l'esistenza di una predisposizione individuale e familiare a contrarre determinate malattie ha prodotto nella nostra cultura profonde modifiche nell'impostazione dell'assistenza sanitaria.

Oggi si cerca soprattutto di eliminare le cause di certe patologie, sottolineando i benefici che una dieta equilibrata ha per tutti. Si educa il cittadino alla cura di se stesso, si aprono centri di screening per evidenziare condizioni di rischio per i tumori dell'apparato genitale femminile. Si promuovono campagne contro il fumo, altra sostanza di abuso con effetto gratificante, che pochi accetterebbero di considerare appannaggio di chi ha problemi della personalità.

Si parla anche di prevenzione per le tossicodipendenze; ma una volta stabilito che è l'offerta a favorire l'abuso, è su questo momento che occorre incidere per una corretta prevenzione.

Le tossicodipendenze fanno parte del capitolo delle malattie psichiatriche su base organica, prodotte da agenti esogeni. Una corretta prevenzione dovrebbe essere orientata decisamente verso l'eliminazione dell'agente causale, cioè dei farmaci di abuso. Stranamente, qualsiasi proposta di un concentramento delle risorse verso la repressione del mercato trova resistenze, mentre è più facile blandire l'opinione pubblica con discorsi su una società ideale dove nessuno si sentirà più attratto dall'eroina e dall'alcool e dove chi ancora sentirà questi richiami perversi verrà affidato ad un rieducatore che lo riporterà sulla retta via. Alla base di queste preferenze esiste il netto rifiuto ad accettare come causa dell'eroinismo l'eroina e dell'alcolismo l'alcool. Così vengono enfatizzati i fattori ambientali e personali, che hanno sicuramente un ruolo favorente e predisponente, ma di per sé non sono causa delle malattie. La famiglia e la sua crisi, la società senza valori solidi, la personalità debole e fragile diventano i fattori causali su cui agire. Trovare il modo di gratificare ogni essere umano in maniera da garantirgli che mai verrà incuriosito da una sostanza che si sa provocare piacere è pura utopia.

I fattori individuali di rischio ad ammalare costituiscono, nella logica di una corretta prevenzione, i motivi per maggiori cautele nei confronti di chi ne è oggetto; costui dovrà essere protetto da particolari misure atte ad evitare contatti con l'agente patogeno causale.

Nella patologia tossicodipendenza l'esasperata ricerca di fattori predisponenti individuali non ha lo scopo di proteggere l'eventuale soggetto a rischio, ma di sottolineare le differenze fra il tossicodipendente e l'individuo normale.

Nel tossicodipendente il momento predisponente all'abuso viene enfatizzato, assume il ruolo di causa primaria e viene usato per spiegare tutta la fenomenologia conseguente. Questa operazione concentra sul tossicodipendente come persona il peso della sua malattia, lasciando un ruolo puramente marginale alla sostanza di cui egli abusa perché è fatto a quel modo, non viceversa. La più benevola concessione sullo stato di malattia dell'eroinomane è che: "sarà pure malato, ma lo ha voluto lui". La sua fragilità, proposta per differenziarlo nell'applicazione delle misure protettive da adottare dalle persone normali, non lo salva dalla responsabilità dell'essere divenuto eroinomane. In ultima analisi egli deve rispondere di tutto: della sua immaturità, dell'abusare di eroina, dell'esserne diventato dipendente, dei suoi comportamenti aberranti.

La ricerca affannata di una psicopatologia di base alla tossicodipendenza toglie, in realtà, ogni responsabilità derivante dall'esistenza di un mercato delle sostanze di abuso: "Se non ci fossero, se le inventerebbero". La colpevolizzazione dei tossicodipendenti è rassicurazione per l'intera società.

Questo meccanismo irrazionale che si può concludere addirittura con la criminalizzazione di uno stato di malattia è una delle cause del cedimento della cultura occidentale all'eroina. L'eroina è un problema degli eroinomani; in fondo, non è nemmeno la vera causa della loro tossicodipendenza: perché, quindi, accanirsi contro di essa? Lo stesso discorso è applicabile alle altre sostanze di abuso.

Occorre invece capire la reale pericolosità dei farmaci di abuso, cercando di rispondere a questi quesiti essenziali.

- Esistono sostanze il cui uso prolungato può alterare irreversibilmente una funzione, così da produrre un danno perenne?
- La funzione colpita può essere una funzione cerebrale, così che il sintomo che ne deriva sia di tipo puramente comportamentale?
- E' possibile stabilire i fattori biologici alla base del danno?
- E' possibile individuare dei fattori biologici favorenti o sfavorenti l'insorgenza del danno stesso?
- Esistono fattori ambientali capaci di favorire l'insorgenza del danno?

Esistono diverse sostanze capaci di alterare selettivamente un organo in maniera così profonda da alterarne la funzionalità e determinare uno stato di malattia. Queste sostanze sono ben note al ricercatore che se ne serve per riprodurre diversi modelli di patologia sperimentale. Per ciascuno dei modelli di patologia inducibile si può affermare che i danni si instaurano in qualunque individuo, ma che ciascun individuo presenta una sua peculiare suscettibilità. Si può anche affermare che l'insorgenza di un determinato danno è favorita o ostacolata da determinati fattori ambientali, indipendenti dalla natura della sostanza patogena.

Diversi farmaci sono capaci di interferire con le funzioni cerebrali: essi vengono

definiti psicofarmaci e sono suddivisi in classi, ciascuna delle quali comprende delle sostanze attive selettivamente o, soprattutto, su una determinata area funzionale del SNC.

L'organismo animale tende, come si è già visto, per sua natura, a mantenere un determinato equilibrio funzionale che corrisponde allo stato di normalità e viene definito omeostasi. L'omeostasi può essere alterata da qualsiasi stimolo percepito dall'organismo: la risposta allo stimolo è graduata in modo da annullarne l'impatto e, nella situazione ottimale, ristabilire l'omeostasi. Allo stato di equilibrio di un organismo contribuisce anche la memoria di queste sue risposte. Uno stimolo nuovo comporta una risposta da pianificare a un livello di integrazione superiore; lo stimolo noto, invece, determina una risposta rapida perché divenuta automatica. Lo stimolo negativo, spiacevole, determina una risposta di evitamento; quello positivo, piacevole, un comportamento ripetitivo e appetitivo.

Uno psicofarmaco somministrato in uno stato di equilibrio, cioè a un individuo sano, rompe l'omeostasi. Esistono psicofarmaci che hanno un'efficacia prolungata nel tempo. Si tratta di sostanze che interagiscono con il sito bersaglio in maniera irreversibile e l'omeostasi è raggiunta solo quando la macromolecola colpita sarà stata risintetizzata. E' il classico meccanismo di azione degli Inibitori delle Monoamino-Ossidasi (MAO).

La lesione prodotta da un farmaco può essere estesa e può interessare interi neuroni o gruppi di neuroni, con perdita irreversibile di alcune funzioni. E' il caso del parkinsonismo da neurolettici. Esistono diversi modelli iatrogeni di epilessia. La fenciclidina, nota come "Polvere degli Angeli", può dar luogo a un episodio psicotico caratterizzato dai sintomi negativi della schizofrenia (ambivalenza e autismo), che evolve poi verso la fase residuale.

Se un farmaco lede un nucleo cerebrale e da questa lesione risulta una sindrome neurologica quale il morbo di Parkinson, nessuno avrà dubbi circa il rapporto di causalità fra intossicazione da farmaco e malattia. Altre volte il rapporto di causalità è meno evidente, soprattutto quando i sintomi sono puramente comportamentali e si instaurano come conseguenza di un trattamento cronico, cioè lentamente e progressivamente, con i tempi che impiega l'organismo nel suo tentativo di ristabilire l'omeostasi iniziale.

Con i farmaci di abuso, si avrà, all'assunzione, un determinato effetto iniziale. Secondo il modello pavloviano, accadrà anche che il semplice rituale (stimolo condizionato) della somministrazione sarà capace di provocare gli stessi effetti dati dal farmaco (stimolo non condizionato). E' facile riprodurre a questo modo, nell'animale di laboratorio, addirittura l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina con una semplice somministrazione di soluzione fisiologica.

L'organismo ha spesso la capacità di annullare l'effetto di certi farmaci, attraverso l'attivazione di precisi meccanismi. Nel caso dei farmaci stupefacenti, per esempio gli oppiacei, vengono potenziate delle funzioni di segno opposto rispetto a quelle stimulate dal farmaco per cui, dopo ripetute somministrazioni, il farmaco sembra aver perso ogni efficacia. Di fatto, la sua efficacia è immutata, ma il suo effetto iniziale è mascherato dalla reazione di segno opposto dell'organismo. Basterà non somministrare il farmaco per evidenziare questa reazione, che si manifesterà come sintomo speculare rispetto all'effetto iniziale del farmaco: diarrea versus stitichezza, dolore versus analgesia, angoscia versus sereno distacco, ecc.

Il semplice rituale della somministrazione è capace di riprodurre nell'animale di laboratorio dipendente dalla morfina una vera e propria sindrome di astinenza, qualora la morfina stessa non venga somministrata, poiché rivela la risposta dell'organismo allo stimolo condizionato (costituito appunto dal rituale), che è di segno opposto a quello non condizionato (morfina), ma che può manifestarsi solo in assenza di quest'ultimo.

Allo stesso modo, un profumo, una situazione, un ricordo vivo, una visione improvvisa in una persona dedita all'eroina può riprodurre gli effetti dell'eroina in termini di angoscia e sensazione di astinenza. Più efficace è lo stimolo condizionato, più violenti saranno i sintomi di astinenza. Episodi di questo genere possono comparire anche in persone che da anni hanno cessato l'uso dell'eroina. Questi individui resteranno sempre esposti ai sintomi riflessi, poiché gli stimoli condizionati che possono avere acquisito non sono tutti individuabili in modo da poter essere sistematicamente estinti.

A questo punto il soggetto può fuggire la situazione scatenante e interrompere così il malessere riflesso. Ma se la situazione si ripete, assume il carattere di logoramento.

Un altro meccanismo di condizionamento entra allora in funzione, come si è già visto: un meccanismo appreso, assieme di evitamento e di appetizione. E' il comportamento operante nella direzione del procacciamento e della somministrazione dell'eroina; comportamento instauratosi per ripetere gli effetti gratificanti dell'eroina e rinforzatosi nel tempo perché è contemporaneamente evitamento della sindrome di astinenza.

Questo è il meccanismo psicopatogenetico della ricaduta. Il rischio di ricaduta per un tossicodipendente resterà sempre elevatissimo. "Once alcoholic, always alcoholic". Ciò che vale per l'alcool è altrettanto valido per tabacco, eroina, cocaina, ecc... Per riprendere a fumare, basta ogni tanto accendere una sigaretta: qualche boccata in più e si ha la recidiva. La memoria degli effetti di queste sostanze di abuso è radicata come lo è la memoria di qualsiasi comportamento appreso in maniera sistematica. I meccanismi cerebrali sono analoghi e la possibilità di estinguere la memoria degli effetti dell'eroina è la stessa esistente per la memoria nei confronti di un esercizio complesso come il nuoto: chi ha imparato a nuotare saprà sempre nuotare. Chi è diventato tollerante e dipendente nei confronti di una sostanza, ne resterà sempre tollerante e dipendente.

Allo stesso modo, un neurone che abbia acquisito una particolare reattività ad un farmaco, abbia esso il carattere della sensibilizzazione o della tolleranza, risponderà alla interazione con quel farmaco sempre secondo questa nuova reattività.

Caratteristicamente, la cocaina somministrata cronicamente induce delle modificazioni della risposta dell'organismo, cioè dei suoi effetti, che viene definita sensibilizzazione (kindling) o tolleranza inversa. Tralasciando i possibili meccanismi alla base del kindling e allo scopo di sottolineare soltanto questa modificazione di reattività che si produce nell'organismo esposto ripetutamente a questo farmaco, è rilevante sottolineare che detto processo può essere completamente prevenuto se si somministrano dei neurolettici nella fase di induzione. Ma una volta che il kindling si è instaurato, la somministrazione di neurolettico non previene la risposta modificata alla cocaina. La condizione di tolleranza inversa, cioè, viene gestita da un sistema neuronale diverso da quello dopaminergico, nonostante quest'ultimo costituisca il bersaglio specifico della cocaina.

Tutti i farmaci di abuso hanno in comune la capacità di stimolare i centri della gratificazione. Questo effetto è il fulcro della dipendenza: infatti è la gratificazione che porta all'apprendimento e, contemporaneamente, l'effetto continuo del farmaco sui

centri della gratificazione modifica la funzionalità dei centri stessi. Qualitativamente l'effetto della nicotina sui centri della gratificazione è sovrapponibile a quello di cocaina ed eroina. Ma è differente l'intensità e, quindi, anche la capacità di alterare la funzionalità del sistema.

Sul piano dell'intervento terapeutico, che cosa si può fare? Nonostante che la dipendenza da farmaci di abuso appaia un campo quanto mai inestricabile, nel quale gli aspetti biologici, psicologici e sociali appaiono intimamente connessi e interagenti fra loro, non possono, anche alla luce delle considerazioni sopraesposte, essere più sottaciute le basi biologiche di questo disturbo che finisce per assurgere a ruolo di vera e propria malattia. Purtroppo gli immensi interessi che ruotano attorno a questo business rende oggi inimmaginabile un intervento capace di eliminare il problema. Si è persa definitivamente l'occasione di attuare la vera prevenzione. Oggi, sia sul mercato che sul singolo individuo, si può intervenire solo con mezzi curativi, inadeguati e selettivi come qualunque intervento terapeutico. Ci resta solo il compito di raccogliere i cocci e cercare di ridurre i danni prodotti da una guerra persa. Per farlo, occorre assumere un atteggiamento rigorosamente pragmatico, per evitare che sui singoli operatori si ripeta la vicenda subita dalla cultura a cui appartengono.

Legalmente, infine, considerando che sul piano relazionale risulta nocivo a tutti gli effetti il sostenere un provvedimento che non si ha la possibilità di applicare, non si può non sottolineare che l'impotenza del sistema repressivo occidentale di fronte al dilagare del traffico degli stupefacenti costituisce l'argomento più difficilmente attaccabile a favore di chi chiede la legalizzazione del mercato. L'unico baluardo logico a questa proposta è dato dalla valutazione obiettiva dei danni che queste sostanze producono sull'uomo. Ma se il traffico non è controllabile, a questi danni vanno semplicemente sommati quelli prodotti da una guerra persa giorno dopo giorno.

1.2

Il sapere psichiatrico nelle tossicodipendenze

La tossicodipendenza sollecita tutta una serie di atti e di reazioni che sono, nell'operatore sanitario non specificamente preparato, strettamente dipendenti dalla forma culturale prescelta, o comunque prediletta.

Chi ritiene che il tossicodipendente porti con sé la colpa o almeno la responsabilità del suo stato, tenderà nel rapporto a mettere in atto le forme più vendicative e più repressive nei confronti dei tossicodipendenti. Chi, invece, crede che l'instaurarsi della tossicodipendenza sia possibile soltanto in soggetti portatori di deficit della personalità o di patologie psichiche tenderà a privilegiare l'approccio di tipo esclusivamente psicologico. Chi, infine, pensa che la tossicodipendenza sia il risultato dell'interazione fra un disturbo psichico e un particolare stato di disagio socioambientale tenderà a mettere in opera approcci di tipo psicorieducativo anche in contesti nei quali la libertà personale dell'individuo può essere limitata.

Purtroppo questi tipi di approccio sono ancora predominanti e non è un compito facile eliminare i pregiudizi e le superstizioni che li hanno determinati. L'atteggiamento culturale, almeno in Italia, sotto la copertura di frasi suggestive del tipo "non si deve convivere con la droga" o "il problema non è medico", ha in realtà contribuito a giustificare un certo disimpegno dall'intervento medico e dall'applicazione dei materiali scientifici disponibili e l'aver dovuto agire all'interno di queste posizioni culturali ha imposto all'operatore spesso atteggiamenti tutt'altro che terapeutici.

L'approccio scientifico al fenomeno della tossicodipendenza ha ampiamente sottolineato la necessità di realizzare programmi che abbiano la capacità di mantenere in cura

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Paolo Castrogiovanni

il maggior numero di pazienti, per il tempo più lungo possibile; in altre parole anche nella tossicodipendenza di fondamentale importanza è l'approccio clinico. Per la buona riuscita di questi programmi è indispensabile che i pazienti, le loro famiglie, ma in definitiva, anche gli operatori dei Servizi, vengano ben orientati riguardo all'iter terapeutico e all'importanza del rapporto clinico con il soggetto tossicodipendente.

Se anche nella tossicodipendenza vi dovrà essere un ritorno agli atteggiamenti classici del terapeuta, basati sull'osservazione clinica e sulla risposta del paziente alla cura, questo potrà avvenire solo attraverso il sapere psichiatrico.

E' dunque necessario chiarire i punti fondamentali in cui si articola la problematica relativa al rapporto fra tossicodipendenza e psichiatria. Questo argomento è stato, per altro, oggetto di una riflessione approfondita apparsa sul numero di ottobre 1991 dell'American Journal of Psychiatry, dal titolo "Substance Abuse Disorders: A Psychiatric Priority" edito dal Group for the Advancement of Psychiatry-Committee on Alcoholism and the Addictions, che riprende quanto la Società Italiana Tossicodipendenze ha spesso sostenuto nelle sue riunioni scientifiche.

Molti psichiatri fino a poco tempo fa hanno teso a scotomizzare il problema tossicodipendenza e ad escluderlo dalla loro rosa di interventi, a causa di una sostanziale ignoranza della reale natura del fenomeno, se non in conseguenza di convinzioni pregiudiziali e non scientifiche.

"Sfortunatamente la psichiatria come disciplina — si afferma nell'articolo dell'American Journal of Psychiatry — è stata relativamente lenta nel rispondere al bisogno di estendere i trattamenti, la ricerca e l'insegnamento nell'area dell'Alcoholism and Drug Addictions. Cosicché nell'ambito del trattamento, operatori ("addictionologists") di tutte le discipline hanno soppiantato gli psichiatri sulla linea del fronte".

La prima riflessione, che anche gli psichiatri devono fare, riguarda la natura stessa della tossicodipendenza.

La tossicodipendenza, intesa non semplicemente come uso di sostanze che in qualche maniera producono piacere, ma come condizione in cui il soggetto perde il controllo sull'uso ed il suo comportamento è controllato e guidato dalla sostanza, è un vizio o una malattia?

Nonostante che, a tutt'oggi, molti anche fra gli "addetti ai lavori", in maniera più o meno esplicita, denotino il proprio orientamento verso la prima risposta, esiste una serie di osservazioni cliniche e sperimentali che fanno ritenere la tossicodipendenza una vera e propria malattia, il cui agente eziologico è la sostanza stessa d'abuso.

Tale concezione è particolarmente calzante per l'eroinismo, che è stato appunto definito come malattia cronica ad andamento recidivante.

L'esperienza clinica comune a tutti coloro che operano nell'ambito delle tossicodipendenze, e non soltanto a loro, pone di fronte ad una realtà che è difficilmente spiegabile in termini diversi da quello di malattia.

In un volume, pubblicato nel 1990 dall'Editore Grasso, dal titolo "Tossicodipendenza da eroina fra progresso scientifico e pregiudizio culturale", è stato scritto: "Se si presta attenzione alle storie dei tossicomani che tentano di curarsi, si nota subito che uno dei fatti comuni e più ricorrenti è che la quasi totalità di essi, una volta terminato il ciclo di cura e diventati per così dire "disintossicati", ricadono nell'uso di eroina dopo un certo periodo, più o meno breve, che va da poche ore fino ad oltre un anno e più. Questo evento

si verifica anche quando i tossicodipendenti hanno compiuto sforzi e sacrifici tali che le loro motivazioni a smettere non possono essere messe in dubbio, e anche in soggetti emotivamente stabili e dotati di una personalità che appare ben sviluppata. Questa tendenza alle ricadute non può trovare completa giustificazione né negli stimoli ambientali, né nella nostalgia verso un non ben definito stato di piacere provato nel passato. La maggioranza dei tossicodipendenti ha un desiderio disperato di guarire, che va molto al di là di una motivazione sincera. Per molti di loro si può parlare di un bisogno vitale di sopravvivenza, tale da far ritenere senza ombra di dubbio che essi siano “psichicamente orientati verso l’astinenza”. Eppure tutto ciò naufraga molto spesso in una recidiva. Appare veramente strana questa dipendenza “psichica” in persone che hanno sofferto, hanno percorso certi calvari, anche più volte, con estrema sofferenza. Né si comprende come essi possano ricadere solo per nostalgia, o perché sono stati abbandonati dalla fidanzata, o perché hanno incontrato di nuovo l’amico che si buca, o perché non hanno trovato lavoro.

Proprio il comportamento dei tossicomani da eroina ha suggerito l’ipotesi che la tossicodipendenza sia una malattia vera e propria che si manifesta, naturalmente, con una serie di sintomi. Alcuni di questi sono molto evidenti e circoscritti in un periodo di alcuni giorni, durante il quale assumono l’aspetto clamoroso della sindrome d’astinenza se la sostanza viene bruscamente interrotta. Una volta però che questi sintomi “fisici” sono risolti (e un qualunque medico è in grado di farlo in pochi giorni), la tossicomania resta e si manifesta con un sintomo ben più grave: il comportamento recidivante. Ecco che allora la tossicomania non risiede in ciò che si vede, nella “sindrome da astinenza” dei primi giorni, ma nel più subdolo fattore che la conserva nel tempo, fattore, che presumibilmente, è anch’esso di natura “biologica”. Solo così si spiega perché gli interventi diretti verso la crisi di astinenza abbiano successo solo limitatamente a quella, e non producano risultati protratti nel tempo, quando cioè la malattia si manifesta nel suo aspetto più vero, che alcuni autori hanno chiamato “sindrome da astinenza secondaria o post-astinenziale”. Dopo la disintossicazione, la sofferenza del tossicodipendente perdura con uno strano nervosismo, una sospetta intolleranza al dolore e, soprattutto, una incapacità a “funzionare”, cioè a portare a termine compiti di scarsissimo impegno. La scuola di Martin aveva già osservato in ratti disintossicati una serie di eventi che vanno dal diminuito accrescimento corporeo alla polidipsia, ipertermia, aumento del metabolismo basale, iperattività motoria, anche dopo sei mesi dall’ultima dose. Nell’uomo è stato osservato un possibile equivalente con ansia, depressione, aumentata sensibilità al dolore, incapacità a portare a termine compiti relativamente semplici e desiderio incoercibile verso la sostanza”.

Sarebbe quindi la sostanza che, in una gran parte dei soggetti che ne fanno uso prolungato, in ragione di un substrato disponibile e indipendentemente dalle motivazioni che hanno determinato l’incontro con la droga, provocherebbe modificazioni durature dei sistemi neurotrasmettitoriali di volta in volta interessati, direttamente o indirettamente, dalla sostanza stessa. Tale modificazione a carico di sistemi fortemente implicati nella modulazione del comportamento umano, che poi sono gli stessi ad essere coinvolti nelle tradizionali malattie psichiche, sarebbe di primaria importanza nel determinismo della condotta tossicomana.

Si delinea quindi una concezione di tossicodipendenza come malattia che riguarda il funzionamento di alcuni sistemi cerebrali e che si traduce in anomalie del comporta-

mento, concezione sostenuta da personaggi autorevoli come la Levi-Montalcini, e che corrisponde di fatto alla definizione di malattia o disturbo mentale. Questo concetto di malattia, di danno che si è prodotto in una zona dell'organismo, il cervello, e nei cui confronti è necessario intervenire con strumenti terapeutici e non con atteggiamenti punitivi, è il primo punto di contatto tra psichiatria e tossicodipendenze. Una volta eliminata la criminalizzazione del malato mentale, oggi non più ritenuto responsabile di atti aberranti volontari e colpevole di comportamenti intenzionali pericolosi per sé e la società, ora anche ai tossicodipendenti, messi da parte gli atteggiamenti moralistici contro il vizio, va restituita la piena dignità di malati.

Le tossicodipendenze e il loro inquadramento non compaiono nella nosografia di altre discipline se non di quella psichiatrica (si veda l'attenzione e lo spazio ad essa dedicato nel DSM-IV, Manuale diagnostico e statistico, IV edizione).

La tossicodipendenza è un disturbo il cui quadro generale, oltre a quello specifico per ogni tipo di sostanza, indica un coinvolgimento primariamente psichico in senso francamente psicopatologico. Ancora il citato articolo dell'AJP sottolinea come, nei disturbi da uso di sostanze, in generale, "oltre alle conseguenze biologiche e comportamentali della intossicazione o della sospensione di "droga", le sostanze di abuso e lo stile di vita del tossicodipendente hanno profondi effetti sia sullo sviluppo cognitivo, sull'organizzazione della personalità e sulle relazioni interpersonali, sia sulla capacità di affrontare lo stress e conformarsi alle norme e costumi sociali. Quindi, non sorprende che i criteri diagnostici del DSM-IV per il disturbo da abuso di sostanze non comprendano soltanto i tipici segni della dipendenza (sindrome d'astinenza, sindrome da sospensione, tolleranza), ma anche le conseguenze comportamentali e sociali. I tossicodipendenti presentano peculiari aspetti clinici; questi comprendono dipendenza fisica e psichica, vari gradi di craving, preoccupazione di trovare ed usare sostanze, perdita di controllo sul loro consumo. Dal punto di vista cognitivo presentano una riduzione dell'autostima, paura di diventare inefficienti senza la sostanza e di essere incapaci di astenersi dall'uso. La diminuzione della capacità lavorativa, la compromissione delle relazioni sociali e la trascuratezza, sono tollerate e/o sopportate per l'intervento di meccanismi di difesa psichici patologici quali negazione, proiezione, razionalizzazione, grandiosità: un quadro quindi di natura francamente psicopatologica.

Cosicché il modello riabilitativo per i soggetti tossicodipendenti racchiude in sé competenze psichiatriche che vanno ben oltre la formulazione della diagnosi. Si tratta dell'orientamento cognitivo del paziente e della famiglia, della strutturazione di un trattamento farmacologico che varia nel tempo, del controllo di eventuali concomitanti problemi psichiatrici, dell'uso appropriato della psicoterapia e delle tecniche riabilitative psicosociali.

Quindi, a parte l'elevata incidenza di comorbidità psichiatrica, la gravità delle complicanze psicopatologiche, sia nell'uso acuto sia in quello cronico, l'impiego di agenti terapeutici di ordine psicofarmacologico, il frequente ricorso a tecniche di intervento psicoterapico, i problemi relativi al peculiare rapporto medico-paziente e al riassetto cognitivo del soggetto, a parte tutto ciò, la tossicodipendenza in quanto tale è di per sé una malattia psichiatrica.

Pertanto il ruolo dello psichiatra non può essere considerato soltanto quello di consulente occasionale, il cui intervento viene richiesto là dove si manifestano problemi

psicopatologici intesi come complicità della tossicodipendenza (come l'AIDS o l'epatite). Essa stessa è psicopatologia, una psicopatologia peculiare e specifica, che necessita di conoscenze altrettanto specifiche che lo psichiatra dovrà possedere.

“Infatti secondo la nostra opinione tutti gli psichiatri, a prescindere dai loro interessi specialistici, dovrebbero essere in grado di riconoscere, valutare e trattare il disturbo da abuso di sostanze.”

Fino a non molto tempo fa non pochi erano gli psichiatri di opinione diversa. Essi, facendo anche appello ad una interpretazione restrittiva della legge allora in vigore, ritenevano che l'assistenza ai tossicodipendenti dovesse essere de-psichiatrizzata, avallando così l'orientamento di molte amministrazioni regionali e delle Unità Sanitarie Locali.

Oggi il clima sta cambiando. L'attuale legge contempla fra le figure apicali dei servizi anche lo psichiatra; non pochi sono gli psichiatri che dirigono un servizio per tossicodipendenti; la psichiatria in generale appare più sensibile e aperta a questo problema: ne sono testimonianza l'esistenza di una sezione della Società Italiana di Psichiatria dedicata alla tossicodipendenza. Ancora più attiva in questo senso è la psichiatria americana: esiste la American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions, nel Group for the Advancement of Psychiatry (GAP) opera un Comitato on Alcoholism and the Addictions al quale si deve l'articolo più volte citato e all'interno dell'American Psychiatric Association è stato creato un Council on Addiction Psychiatry.

Gli psichiatri non possono più disinteressarsi al problema tossicodipendenze, o perché non lo considerano di loro pertinenza e competenza, o perché rifiutano il comportamento non gradevole dei tossicodipendenti, o perché giudicano non gratificante l'intervento a causa del basso numero dei risultati positivi, come se rifiutassero i dementi perché sporcano e perché non guariscono, o gli schizofrenici perché sono clastici e pericolosi, o i cerebropatici perché danno poche soddisfazioni sul piano terapeutico.

E' necessario quindi che gli psichiatri acquistino sempre maggiore consapevolezza di questo loro ruolo così da:

- assumere una posizione di rilievo nei servizi assistenziali;
- inserire la clinica della tossicodipendenza fra gli argomenti di insegnamento nelle Scuole di Specializzazione in Psichiatria;
- coordinare attività didattiche multidisciplinari per i corsi di laurea in Medicina e Chirurgia;
- attivare corsi di perfezionamento post-laurea per gli operatori dei servizi;
- promuovere, all'interno delle Facoltà Mediche, l'istituzione di Centri Interdipartimentali e dottorati di ricerca nel campo di tossicodipendenza e psicopatologia;
- incrementare l'attività di ricerca nel campo della tossicodipendenza e psicopatologia.

Compiti dello psichiatra nei Servizi per le Tossicodipendenze (SerT)

La tossicodipendenza è una condizione che va affrontata in modo complessivo ed armonico sotto il profilo medico, sociale e psicologico, in una strutturazione che consenta ad ognuno di questi momenti di interpretare ed incontrare i bisogni e le aspettative di ogni singolo paziente. Il ruolo dello psichiatra appare, per molti aspetti,

il più idoneo per cercare di amalgamare, come è stato già ricordato, interventi solo apparentemente distanti che vanno dagli aspetti culturali, cruciali per l'attività di prevenzione, al controllo della patologia da "craving", agli interventi psichiatrici (psicofarmacologici e non), all'uso appropriato della psicoterapia e delle modalità di riabilitazione sociale del paziente. Lo psichiatra si propone in questo senso come "gestore" di un paziente in cui gli interventi plurispecialistici, anche di carattere sanitario, sono d'obbligo (basti ricordare il ruolo svolto in questi pazienti, per patologie collaterali, dal medico internista, neurologo, immunologo, infettivologo, epatologo etc.).

Gli obiettivi che si pone una moderna terapia delle tossicodipendenze sono:

1. Allontanamento del paziente dalla "vita da strada".
2. Cura della tossicodipendenza, della eventuale comorbidità psichiatrica, delle patologie concorrenti.
3. Orientamento cognitivo del paziente.
4. Riabilitazione psicosociale.

Il sapere psichiatrico è di primaria importanza nel raggiungimento di questi scopi.

Allontanamento del paziente dalla vita da strada

E' nota la capacità dello psichiatra di trattare situazioni di emarginazione e soprattutto di urgenza. Spesso lo psichiatra si confronta con pazienti non collaborativi. I tossicomani hanno, durante la "vita da strada", tutte queste condizioni. Il primo compito degli operatori che si occupano di tossicodipendenze è quello di allontanare il paziente dalla strada facendo sì che possa tutelare di nuovo la sua salute e condurre una vita migliore. Le Unità di Strada, organizzate anche col contributo delle associazioni di volontariato, mentre si adoperano per affrancare immediatamente i tossicodipendenti dalla "necessità" di usare sostanze illegali e per proporre modalità di cura più strutturate, potranno risentire favorevolmente della professionalità dello psichiatra non solo per quanto riguarda il rapporto con i pazienti, ma anche nella gestione di quelle difficili dinamiche che operatori sottoposti a questo tipo di "stress" possono presentare.

Cura della tossicodipendenza

Per trattamento medico primario si intende l'intervento sul problema della assuefazione dalla sostanza; per trattamento medico secondario si intendono tutte quelle misure sanitarie che, di volta in volta, possono essere fornite dal programma terapeutico stesso o delegate ad altri specialisti in ambiente ospedaliero. Il trattamento medico primario si attua, nell'ordine, mediante l'inserimento del paziente in programmi che prevedono, là dove possibile, interventi farmacologici mirati. L'esempio paradigmatico è quello relativo all'eroina, dove possono essere organizzati programmi farmacologici a lungo termine con farmaci agonisti o antagonisti degli oppiacei. Il pregio di questi programmi, rispetto a quelli drug-free, è quello di poter cominciare il programma riabilitativo pochi giorni dopo la richiesta di intervento. Si può, in questi casi, parlare proprio di Riabilitazione Assistita Farmacologicamente. Tali programmi prevedono il disimpegno dall'eroina in tempi relativamente lunghi (in genere superiori ai due anni), ma la riabilitazione attraverso il counseling può iniziare subito e proseguire nello stesso ambiente dove i tossicodipendenti hanno incominciato la pratica tossicomana; ed anche questo è un indubbio vantaggio sui programmi "drug-free" che necessitano

dell'allontanamento del paziente dal contesto sociale, con le ovvie ripercussioni nel momento del reinserimento. Solo dopo aver acquisito modificazioni sostanziali del comportamento tossicomano, il farmaco viene sospeso, senza particolari modalità nel caso degli antagonisti, o mediante una disintossicazione controllata nel caso degli agonisti. In quest'ultimo caso, anche dopo che la condizione di drug-free è stata raggiunta, sarà opportuno seguire il paziente con una terapia a base di antagonisti degli oppiacei per impedire la ricaduta tardiva. Durante questo periodo possono essere messe in opera tutte le misure del trattamento medico secondario. Una volta sospesi gli antagonisti, particolare attenzione viene posta per proteggere i pazienti dai rischi della ricaduta e dell'overdose, alla quale sono particolarmente esposti, essendo stata persa la tolleranza per gli oppiacei. La pronta accoglienza per eventuali ulteriori cicli di cura nei programmi con agonisti o con antagonisti deve essere offerta ad ogni eroinomane che ne avverta il bisogno, onde evitare il riutilizzo di eroina e il nuovo rapido instaurarsi di una condizione di tolleranza.

Appare evidente come l'esperienza clinica sia indispensabile per poter gestire un piano terapeutico così formulato. D'altra parte i farmaci sia agonisti che antagonisti degli oppiacei sono sostanze che agiscono, a livello dell'encefalo, modulando funzioni psichiche prettamente superiori (dolore, memoria, gratificazione, attaccamento e perdita) da sempre oggetto di studio e di intervento da parte dello psichiatra. La cura della comorbidità psichiatrica rappresenta il "core" di questo volume.

Orientamento cognitivo del paziente

Lo psichiatra è in grado di intervenire anche sul processo di ricostruzione dei modelli di comportamento positivi, alternativi a quello tossicomano, in qualunque ambiente terapeutico il tossicodipendente sia stato inserito. Un corretto counseling dovrà essere diversificato a seconda che il paziente sia stato inserito in un programma con agonisti o con antagonisti degli oppiacei o a seconda che stia seguendo un trattamento psicoterapico o riabilitativo in una Comunità Terapeutica. L'orientamento cognitivo rafforza anche la spinta degli interventi sociali, in modo che ogni risultato comportamentale che i pazienti riescono ad ottenere sia reso stabile e vada ad aggiungersi, come ingrediente terapeutico acquisito, al processo complessivo di cura e di risocializzazione. L'orientamento cognitivo è di particolare importanza in quanto generalmente il tossicodipendente giunge al trattamento con una "forma mentis" tutt'altro che funzionale al trattamento stesso. In linea con i luoghi comuni e con le credenze grossolane assorbite nella strada, i tossicomani pensano di poter chiudere velocemente la loro condizione di dipendenza, a volte spinti anche non proprio correttamente da famiglie ed istituzioni. Il sentimento più rappresentato in questi soggetti è quello di essere "degli sconfitti", di essere arrivati all'"ultima spiaggia". L'orientamento cognitivo del paziente si propone di correggere le credenze inesatte che mascherano il problema. Un tossicodipendente, quando si cura, non è mai giunto all'ultima degradante spiaggia se il suo intento è cambiare modo di vita. Tuttavia si tratta di un problema a lungo termine e, come le Comunità Terapeutiche richiedono un lungo periodo di cura, così anche i trattamenti farmacologici, di qualunque natura essi siano, devono essere necessariamente protratti nel tempo; il paziente, dunque, deve accettare i tempi lunghi che la soluzione di questo problema richiede; la famiglia, se esiste, deve sostenerlo in questo "lungo cammino", che investe una parte consistente della vita; il paziente deve disporre di uno stato di

tranquillità, che consenta di riscoprire al massimo le risorse impedita dalla tossicodipendenza, impiegandole di nuovo nel processo di risocializzazione. Un paziente consapevole ed orientato utilizza il programma nel modo migliore, ed ha molte probabilità in più di raggiungere gli obiettivi del programma stesso. Il primo argomento di discussione, valido per qualunque trattamento terapeutico si sia iniziato, sarà sulla natura della tossicodipendenza, sulla sua essenza di “malattia a schema cronico” e sul fatto che questo stato di malattia non si risolve con uno sforzo di volontà. Dovranno essere ridefiniti i concetti di “dipendenza fisica” e di “dipendenza psichica”, fondendoli in un insieme difficilmente separabile all’interno del quale l’una interagisce sempre con l’altra, anche e soprattutto in quelle fasi protratte dove in genere si ritiene che la parte fisica del problema sia stata superata. Dopo la disintossicazione, il problema non è solo “di testa”. Le forze che entrano in gioco non sono facilmente controllabili a livello razionale, hanno una base “metabolica” e si concretizzano nel comportamento recidivante. A questo punto il paziente deve essere portato a spiegare le sue precedenti ricadute non come fallimento o come colpa, ma come evento conseguente al fatto di non essersi convenientemente protetto contro il naturale scatenarsi di queste forze. Va chiaramente spiegato al paziente che ogni tipo di terapia è funzionale ad un tipo di paziente, che non esistono terapie più “pulite” di altre; che molto spesso si può e si deve passare da un tipo di trattamento ad un altro. Dalla Comunità Terapeutica si può passare ad un trattamento con agonisti, poi con antagonisti, poi, magari, di nuovo alla Comunità Terapeutica. Nasce, così, un nuovo assetto di pensiero che contribuisce a ristabilire nel paziente un grado sufficiente di autostima e di fiducia nei mezzi terapeutici corretti che saranno applicati. Soprattutto dovrà insistere sul fatto che è dannoso e quanto meno improduttivo stare con un piede nel programma e con l’altro nella strada ed è dannoso, soprattutto, lasciare il programma in una fase troppo precoce, perché in questo caso la maggioranza dei pazienti finirà nella cosiddetta “porta girevole”. Il problema dell’abbandono precoce si fa ancora più stringente quando anche la famiglia spinge in quella direzione. Il colloquio col tossicodipendente a questo punto deve essere integrato da quello con la famiglia in una sorta di alleanza terapeutica. Il paziente, bisognoso di cure per lungo tempo, deve essere stimolato dalla famiglia a seguirle, deve essere sostenuto se ed in quanto le segue.

Lo psichiatra, dunque, di fronte al suo paziente, deve affrontare il compito non facile di volgarizzare questi scomodi concetti, in modo che il paziente, le famiglie e la società li interiorizzino.

Riabilitazione psicosociale del paziente

Gli interventi sociali

Specificata attenzione va posta agli sforzi di reinserimento di ogni individuo all’interno della sua comunità, attingendo alle risorse che questa offre, e chiedendo ad ogni componente della stessa uno specifico contributo di impegno. Il problema della tossicodipendenza viene, per quanto possibile ed opportuno, portato fuori dall’ambito ristretto degli ambulatori e posto all’attenzione di tutte le forze sociali. E’ infatti basilare il principio secondo il quale le prospettive di ricostruzione sociale dei pazienti devono essere sviluppate nello specifico ambiente dove questi devono vivere. I modelli di comportamento positivi e diversi da quello tossicomane devono essere costruiti e verificati anche in presenza degli stimoli alla ricaduta. Ogni evidenza di successo non

può essere considerata tale se il paziente non dimostra la capacità di mantenere i risultati acquisiti nelle condizioni reali nelle quali deve condurre la sua esistenza, senza essere isolato dal suo contesto sociale. La capacità di vivere senza eroina o altre sostanze è reale soltanto se viene verificata là dove, pur essendo le sostanze accessibili, un soggetto non ne fa uso. Lo stesso principio vale per gli altri modelli alternativi di comportamento, che devono diventare stabili e sostituire — dapprima parzialmente e quindi definitivamente — quelli che il soggetto aveva in uso quando era tossicomane. Va incoraggiato il ritorno agli studi o ad attività lavorative protette sotto la supervisione degli operatori del programma.

Gli interventi psicoterapici

La psicoterapia ad indirizzo analitico è stata da alcuni proposta come cura elettiva dell'eroinismo: presuppone la non assunzione da parte del paziente né di farmaco sostitutivo né di psicofarmaci. Sebbene esistano analisti che, soprattutto in alcuni momenti del rapporto psicoterapico, ammettono l'uso di farmaci prescritti da uno psichiatra, quasi tutte le scuole non consentono l'intervento farmacologico essenzialmente per motivi di "Livello di Coscienza" o di "Motivazioni". Per quanto riguarda i livelli di coscienza, si usa dire che i farmaci, provocandone l'alterazione, non permettono di prendere consapevolezza dell'iter terapeutico. Per le "motivazioni" si sostiene soprattutto che è proprio l'impossibilità di controllare i sintomi che spinge il paziente alla collaborazione terapeutica ed è, in un certo senso, proprio la sofferenza a far accettare meglio l'impegno che il setting analitico comporta.

Se quest'ultima considerazione può essere giustificata per molti disturbi nevrotici, nel caso dell'eroinismo cronico da strada l'impegno somatico è spesso troppo consistente per permettere qualunque tipo di approccio che non comporti la cessazione immediata della sofferenza.

Una corretta impostazione terapeutica farmacologica è in grado in pochi giorni di ridare a questo tipo di paziente un discreto grado di benessere, per giunta conservabile in maniera estremamente semplice. Ben si comprende come le motivazioni ad intraprendere un rapporto psicoterapico tenderanno ad essere inversamente proporzionali al grado di benessere farmacologico raggiunto. Per quanto riguarda i livelli di coscienza, paradossalmente forse sono proprio i soggetti in trattamento col farmaco, per il loro ritrovato senso di normalità, a poter usufruire molto meglio che non i tossicomani da strada della terapia analitica. Comunque non va dimenticato che i tossicomani, in genere, anche nel periodo pre-droga, sono tendenzialmente poco propensi a ottenere una conoscenza di sé o un miglioramento delle proprie condizioni esistenziali con metodi lunghi, laboriosi e introspettivi. Il ricorso alla droga permette infatti di raggiungere quanto detto sopra con metodi facili, veloci e soprattutto disponibili all'esterno senza il bisogno di ricorrere ad una elaborazione interna. E' quindi molto difficile che essi si orientino di loro spontanea volontà verso un trattamento analitico e d'altra parte è impensabile iniziare un trattamento di questo tipo senza la collaborazione del paziente.

Negli Stati Uniti, autori come Kantzian e Wurmser si sono dedicati all'analisi di soggetti in trattamento farmacologico protratto, ottenendo risultati apprezzabili sia a livello clinico che conoscitivo.

Le terapie familiari e relazionali sarebbero indicate, in quanto nei tossicomani i canali comunicativi in generale, ma soprattutto quelli con la famiglia, sarebbero disturbati.

Naturalmente il riscontro di questi rapporti disturbati è in sé estremamente banale: le vicissitudini a cui va incontro un tossicomane scompensato si ripercuotono immancabilmente sulla famiglia, che non può non risentirne. Molto spesso però la fine del comportamento tossicomano permette di recuperare i rapporti familiari dimostrando così come la loro compromissione sia successiva all'uso di sostanze. In questo caso la terapia familiare non acquista il ruolo specifico di cura della dipendenza da oppiacei, per assumerne tuttavia uno non meno importante nella riabilitazione e nel reinserimento del soggetto.

Un discorso a parte meritano le psicoterapie di gruppo, in quanto la dipendenza da oppiacei è in gran parte un problema adolescenziale e sono ben noti i rapporti fra adolescenza e problemi di uniformizzazione al gruppo.

Queste terapie, in mano a personale esperto, possono assolvere un compito molto importante sia per i tossicomani reattivi, sia durante il periodo dell'intervento medico, sia a livello preventivo nei soggetti a rischio, configurandosi come intervento specifico sulla dipendenza da eroina.

Le psicoterapie, che trovano un importante ruolo nella cura dell'abuso di oppiacei ossia del "sintomo" tossicodipendenza, magari in associazione con un farmaco antagonista degli oppiacei, in soggetti fortemente motivati a non assumere più eroina, non sembrano avere un impatto massiccio e consistente sul problema della tossicodipendenza metabolica, come del resto è emerso dalle conclusioni unanime del più importante e autorevole simposio organizzato negli Stati Uniti in questo ultimo decennio. Quanto meno non possono essere considerate terapie elettive e specifiche per la dipendenza da oppiacei, anche se un loro inserimento in programmi più articolati e completi non può che essere di utilità al cammino riabilitativo del tossicomane.

In conclusione, si può affermare che il problema delle tossicodipendenze è affrontabile su vari versanti a seconda dell'angolazione da cui viene osservato. La genesi multifattoriale della tossicodipendenza, dove si intersecano elementi biologici, psicologici e sociali, giustifica un approccio globale al problema e non semplicemente livelli di intervento paralleli e non comunicanti. Il problema delle tossicodipendenze, da molti affrontato in maniera semplicistica, ricorrendo di volta in volta a modelli interpretativi ora biologici ora psicologici ora sociali, può essere invece utilizzato come paradigma per dare il giusto valore ai fattori biologici, psicologici e sociali che determinano l'insorgenza della pratica tossicomana e che ne caratterizzano il decorso e la risposta alla cura.

Il rinnovamento comportamentale che il tossicomane sperimenta durante il trattamento può consolidarsi solo se pilotato attraverso programmi di modulazione psicologica e comportamentale che permettano al soggetto di acquisire pattern nuovi di organizzazione e risoluzione dei problemi esistenziali. In questa ottica l'importanza della gestione del colloquio come modalità di relazionarsi al paziente nei vari momenti evolutivi del disturbo e dell'intervento mostra ancora una volta come solo mirando alla creazione di un possibile luogo di incontro tra somatico e psicologico si potrà essere certi di lavorare, anche nel campo delle tossicodipendenze, all'attuazione di un programma di trattamento realmente efficace.

La figura dello psichiatra si propone come la più idonea per un intervento multimodale su un malato che, dopo anni di affidamento a personale non medico e a terapie psicologico-sociali, che hanno dato i risultati che tutti possono vedere, deve essere restituito a sedi più qualificate e a personale medico ad indubbia impostazione clinica.

2.1.1

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze.

Introduzione

Definizioni

Le **sostanze** sono dei prodotti chimici come l'alcool, i farmaci o il cibo, ma il termine sostanze può facilmente essere interscambiato con quello di farmaci. I **farmaci** rappresentano una più specifica categoria di sostanze con specifici effetti sul cervello o sull'organismo. L'**uso** di una sostanza di abuso non è di per sé un problema medico; lo diviene solo in condizioni di urgenza. Negli altri casi è un problema culturale, al massimo di ordine legale. Può diventare di interesse psicologico, sociologico e psichiatrico, se si affrontano le cause che portano il soggetto all'incontro con la sostanza. Queste ultime rivestono un indubbio valore nell'individuazione dei soggetti a rischio e nell'opera di prevenzione. L'**abuso** si configura quando la sostanza viene utilizzata attraverso una modalità patologica, caratterizzata da segni di intossicazione, dalla incapacità a interromperne l'uso nonostante la presenza di problemi sociali, interpersonali o legali causati dagli effetti della sostanza con conseguente compromissione delle attività sociali e professionali. Il disturbo deve essere presente periodicamente durante un periodo di dodici mesi. L'**intossicazione** si ha per esposizione od ingestione recente di una sostanza, è reversibile ed è specifica per ogni composto e correlata al dosaggio, alla durata dell'esposizione alla sostanza e alla tolleranza del soggetto. Si caratterizza per la comparsa di modificazioni comportamentali, quali alterazioni dell'umore, del pensiero, delle percezioni, della vigilanza, dell'attenzione, dell'attività psicomotoria, della capacità critica e del funzionamento sociale e lavorativo. I quadri di vera e propria dipendenza sono condizionati, invece, dalla presenza dei fenomeni di tolleranza,

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Orietta Zolessi e Laura Daini

astinenza, comportamento compulsivo di assunzione della sostanza di abuso (craving) e comportamento recidivante (ricaduta nell'uso della sostanza). Per **tolleranza** si intende la necessità di aumentare la dose per ottenere lo stesso effetto farmacologico o la diminuzione di esso a dosi costanti. Gli esatti meccanismi con cui la tolleranza si instaura non sono completamente conosciuti e differiscono da sostanza a sostanza, ma certamente la tolleranza riflette gli adattamenti omeostatici che l'organismo mette in atto per contrastare gli effetti della sostanza. Questi adattamenti possono essere farmacocinetici e farmacodinamici. Gli **adattamenti farmacocinetici** si verificano a livello di metabolismo e distribuzione della sostanza. Ad esempio, in risposta all'ingestione di alcool, il fegato aumenta la produzione di alcool-deidrogenasi, l'enzima che avvia il metabolismo dell'etanolo con conseguente riduzione del suo picco ematico. Gli **adattamenti farmacodinamici** si verificano a livello dei bersagli biologici o cellulari della sostanza. Per le sostanze psicoattive questi bersagli sono i neuroni. Gli oppiacei, ad esempio, inducono una up-regulation del secondo messaggero adenosina monofosfato ciclico (AMPC) nelle cellule bersaglio esposte a somministrazione cronica. I sistemi cellulari coinvolti in questi meccanismi risiedono in varie aree cerebrali, incluso il Locus Coeruleus e la Sostanza Grigia Periacqueduttale. L'up-regulation determina una brusca riduzione dell'inibizione indotta dagli oppiacei nell'ingresso intracellulare del sodio ed attiva i canali del potassio. Si definisce **tolleranza crociata** la riduzione degli effetti farmacologici e comportamentali di una sostanza in seguito all'uso o abuso di una seconda sostanza. Questo fenomeno comprende aspetti sia metabolici che funzionali. La **tolleranza crociata metabolica** si sviluppa quando una sostanza aumenta il metabolismo di un'altra. Per esempio, l'uso di un ipnotico-sedativo causa tolleranza nei confronti dell'intera classe di queste sostanze e ciò comporterà la necessità di utilizzare dosaggi più elevati per ottenere l'effetto desiderato. Al contrario, la **tolleranza crociata funzionale** si verifica quando l'uso abituale di una sostanza causa una riduzione degli effetti psicoattivi di un'altra sostanza. Per esempio, le risposte adattive del cervello all'alcool diminuiscono gli effetti dei sedativi-ipnotici su di esso, rendendo necessari dosaggi più elevati per il raggiungimento dell'effetto desiderato. L'etanolo può non alterare il metabolismo dei sedativi-ipnotici, ma determinare solamente una riduzione dei loro effetti a livello cerebrale. Si definisce **sensibilizzazione** un meccanismo adattivo per cui un dosaggio costante di sostanza produce un effetto crescente. Questo processo è spesso definito come tolleranza inversa e può mascherare un simultaneo processo di tolleranza. Cocaina e amfetamine, per alcuni aspetti, mostrano questo fenomeno. La **desensibilizzazione** spesso si osserva insieme al fenomeno della tolleranza: si definisce come la diminuzione di effetto che una sostanza ha a livello cellulare in risposta a somministrazione cronica. L'interazione tra un neurotrasmettitore ed il suo recettore sinaptico, inclusa l'up-regulation del recettore (sensibilizzazione) o la progressiva insensibilità del recettore (desensibilizzazione) in seguito alla costante presenza di sostanza, spiegano questo concetto. Si parla di **astinenza** quando alla sospensione della sostanza si verifica una sintomatologia astinenziale, che è specifica per ogni composto ed è caratterizzata da effetti opposti a quelli dell'intossicazione. Lo stesso fenomeno si ha per il blocco farmacologico dell'azione della sostanza. Mentre la tolleranza riflette i meccanismi di compenso dell'organismo nei confronti degli effetti della sostanza, l'astinenza riflette questi stessi processi adattivi nel momento in cui non sono contrastati dalla presenza della sostanza. I depressori del SNC, come alcool,

oppiacei, barbiturici, determinano sintomi fisici d'astinenza che riflettono l'ipersensibilità compensatoria del SNC. L'astinenza da stimolanti del SNC, come nicotina, cocaina e amfetamine, riflette la generale ipoeccitabilità del SNC secondaria alla iperstimolazione cronica da parte di queste sostanze. Si definisce **dipendenza** l'assunzione persistente di sostanze allo scopo di prevenire o diminuire i sintomi d'astinenza fisici o psichici. La definizione di dipendenza include i fenomeni della tolleranza e dell'astinenza, ma contiene un'ulteriore componente comportamentale (vedi addiction, craving, comportamento recidivante, astinenza secondaria, ipoforia). La **dipendenza fisica** si riferisce alla tolleranza fisica e ai sintomi astinenziali. Sono stati scoperti alcuni meccanismi molecolari, che permettono ai neuroni un adattamento intracellulare che induce dipendenza. Possono essere considerati: i) la regolazione del turnover delle proteine, ii) la regolazione della traslazione dell'RNA e del suo turnover, iii) la regolazione del gene della trascrizione, iiiii) i meccanismi di post-trascrizione e iiiiii) la modificazione di proteine e glicoproteine. La somministrazione cronica di oppiacei produce una up-regulation dell'AMP ciclico nei neuroni del Locus Coeruleus. Quando la somministrazione di oppiacei viene interrotta, questa up-regulation provoca una accresciuta sensibilità intrinseca dei neuroni intensificando l'attività di alcuni canali Na-dipendenti, riducendo la fosforilazione dei recettori μ , quindi inibendoli, e diminuendo l'attività di alcuni canali al K. L'ipereccitabilità, che si manifesta alla sospensione della somministrazione della sostanza, presumibilmente rende conto di alcuni sintomi astinenziali. Il paziente risponderà a questi sintomi cercando di assumere un quantitativo maggiore di sostanza. Il concetto di **dipendenza psicologica** si riferisce a quei sintomi "non fisici", che si manifestano alla sospensione dell'uso di sostanze, incluso il craving, l'agitazione, l'ansia e la depressione. L'assunzione della sostanza allevia i sintomi astinenziali, sia fisici che psichici, e produce un innalzamento dell'umore, a meno che l'individuo non sia molto tollerante. L'introduzione del concetto di dipendenza psicologica permette di attribuire anche a quelle classi di sostanze prive di una pronunciata astinenza fisica, come la cocaina, il fenomeno della dipendenza. Comunque, sia la dipendenza fisica che psicologica sono sostenute da meccanismi biologici. Si definisce **addiction** una modalità compulsiva e incontrollata di assunzione di una sostanza, nonostante le sue conseguenze sfavorevoli. La definizione di addiction comprende i concetti di tolleranza e dipendenza, ma altri importanti aspetti la caratterizzano: preoccupazione per l'acquisizione della sostanza, uso compulsivo, perdita di controllo, forte rischio di ricaduta e diniego della condizione di dipendenza. Inizialmente l'addiction era considerata una manifestazione della paura della sindrome di astinenza, attualmente vengono comprese tra le sostanze capaci di determinare addiction anche quelle che provocano limitati sintomi di astinenza fisica, come la cocaina; i cocainomani usano la sostanza per evitare l'astinenza psicologica. Le sostanze più assuefacenti sono gli oppiacei, la cocaina, le amfetamine, l'alcool e la nicotina. Queste sostanze attivano i circuiti cerebrali della gratificazione, che portano al rinforzo positivo e all'ulteriore uso di sostanza. Il circuito della gratificazione del sistema dopaminergico mesolimbico sembra fondamentale nel determinare l'uso compulsivo, ma le relazioni tra cambiamenti biochimici e modificazioni comportamentali rimangono poco chiare. Il circuito della gratificazione è collegato con molte aree del cervello, incluse quelle zone coinvolte nei processi della memoria e del "contesto". Per molte sostanze l'area ventro-tegmentale (VTA) ed il nucleo accumbens (NA) sembrano funzionare da aree di "coordinazione"

della gratificazione per altre regioni cerebrali. Determinate azioni, come la somministrazione di una sostanza, attiveranno il sistema della gratificazione, determinando delle modificazioni in altre aree cerebrali. In questo modo alcuni processi, quali la memoria, sono legati alla somministrazione di sostanze. L'azione di rinforzo della cocaina, degli oppiacei e delle amfetamine dipende chiaramente dalle proiezioni dopaminergiche mesolimbiche del VTA al NA. Per esempio, lesioni del NA riducono l'azione di rinforzo prodotta da queste sostanze. Comunque, una lesione del VTA non è in grado di eliminare l'autosomministrazione di oppiacei, dimostrando che il VTA ha un ruolo essenziale nei meccanismi della gratificazione indotta da cocaina e amfetamine, ma non in quella indotta dagli oppiacei. Le cellule del VTA e NA subiscono delle modificazioni plastiche dopo somministrazione cronica di sostanze. In risposta agli oppiacei, il NA mette in atto un'up-regulation del sistema dell'AMPc (aumento dell'adenilato ciclasi e delle proteine chinasi cAMP-dipendenti) e la proteina Gi, regolatrice della fosforilazione, diminuisce la sua attività, aumentando ulteriormente i livelli di cAMP. Al contrario, le cellule del VTA non mostrano alcuna modificazione nel cAMP in risposta alla somministrazione cronica di sostanze, ma cocaina, oppiacei e alcool determinano una diminuzione dei livelli di proteine dei neurofilamenti. Comunque, la documentazione di queste modificazioni cellulari ha grandemente superato la comprensione della relazione tra questi eventi e i cambiamenti comportamentali. Tradurre questi adattamenti biochimici in senso funzionale presenta alcuni problemi: i) il NA e il VTA contengono differenti tipi di cellule, che possono rispondere in modo diverso alle diverse sostanze; ii) esistono poche conoscenze in merito agli effetti cronici delle sostanze sull'elettrofisiologia dei neuroni del NA e VTA; iii) rimane controverso se il sito primario di azione di particolari sostanze sia il NA, il VTA o entrambi; iiiii) il sistema VTA-NA è coinvolto nella preferenza di sostanze ed in azioni relative all'uso delle sostanze, ma i comportamenti sono complessi. In conclusione, l'addiction è un fenomeno complesso: implica tolleranza, dipendenza e uso compulsivo, altro elemento chiave. Il circuito della gratificazione del sistema dopaminergico mesolimbico è apparentemente importante per quanto riguarda l'uso compulsivo, ma le relazioni tra cambiamenti biochimici e modificazioni comportamentali restano sconosciute. Il **comportamento recidivante** è una conseguenza dell'addiction ed è importante per comprendere il fenomeno della tossicodipendenza attraverso i suoi rapporti con il concetto di abitudine. La tossicodipendenza può essere considerata come abitudine a un farmaco assunto senza intervento e/o controllo medico. Abitudine quindi come necessità acquisita. Concettualmente, l'abitudine sta alle necessità primarie come i riflessi condizionati stanno ai riflessi non condizionati. Il riflesso non condizionato è la risposta obbligata di un organismo a un determinato stimolo ambientale. È una risposta preprogrammata, non legata ad un apprendimento, che fa parte del codice contenuto nel genoma, di cui è diretta espressione funzionale; è frutto di una selezione attraverso cui ha assunto un ruolo primario, se non vitale, ai fini della sopravvivenza dell'organismo stesso. Il condizionamento operante obbedisce invece al principio del soddisfacimento degli stimoli gratificanti e all'evitamento di quelli dannosi. L'abitudine ad una sostanza può essere interpretata come condizionamento operante per stimoli gratificanti dovuti al suo uso. Per comportamento recidivante si intende la possibilità di ricaduta nell'uso della sostanza dopo un periodo più o meno lungo di disintossicazione. Esso sarebbe l'espressione comportamentale della sindrome d'astinenza post-astinenziale sottesa da un nuovo elemento psicopatologico per la

diagnosi di dipendenza: il “craving” per la sostanza. La **sindrome d’astinenza post-astinenziale** è caratterizzata, sul piano clinico, da un’alterata sensibilità al dolore e dall’incapacità del soggetto a portare a termine compiti anche di poco conto (ipoforia). E’ specificatamente sensibile alla sostanza di abuso. Il **craving** (letteralmente “fame” per la sostanza), elemento primario dell’addiction, può essere presente sia durante la pratica tossicomana che nella condizione “drug-free” dopo la disintossicazione.

Epidemiologia delle sostanze di abuso

L’abuso di sostanze psicoattive è equamente distribuito tra maschi e femmine e si ritrova in tutti i gruppi razziali, etnici e geografici. Le sostanze psicoattive sono in grado di produrre alterazioni del comportamento, della percezione, della facoltà di apprendere e dell’umore. Nella diagnosi differenziale della maggior parte dei disturbi psichiatrici non organici dovrebbe sempre essere considerata la possibilità di intossicazione, overdose o astinenza dalle comuni sostanze di abuso. Le sostanze più frequentemente abusate sono i derivati dell’oppio, i depressori e gli stimolanti (inclusa la cocaina) del sistema nervoso centrale, gli allucinogeni, la fenilciclidina, e la marijuana (tabella 2.1.1.a).

A partire dalla fine degli anni 70, l’uso di allucinogeni, fenilciclidina e marijuana è diminuito. L’uso non medico di depressori del sistema nervoso centrale è rimasto invariato. L’uso di cocaina, cresciuto rapidamente all’inizio degli anni ’80, dopo un relativo periodo di stabilità, è aumentato di nuovo recentemente con la scoperta della “cocaina fumabile” (il cosiddetto Crack). L’uso di eroina è rimasto costante, ma il tipo di utilizzatore è cambiato, nelle città, dai soggetti prevalentemente poveri, a quelli più benestanti. E’ probabile che le donne attualmente abusino di sostanze più di quanto non accadeva in passato.

Il giro di affari dell’industria dell’abuso di sostanze e alcool è valutato intorno ai 90 miliardi di euro all’anno. L’alcool, la marijuana, la cocaina sono le sostanze di più frequente abuso fra gli operai e i relativi stati di intossicazione sono spesso la causa di incidenti sul lavoro, di danni alle apparecchiature, della diminuzione delle prestazioni e della produzione di oggetti difettosi. L’uso cronico di queste sostanze provoca un maggiore assenteismo, la perdita stessa dell’attività lavorativa, disturbi dell’umore e comportamenti illegali.

Criteri diagnostici per l’abuso e la dipendenza da sostanze psicoattive

I criteri diagnostici del DSM-IV per l’abuso e la dipendenza da sostanze psicoattive sono esposti nelle tabelle 2.1.1.b e 2.2.1.c.

Eziologia

Molti fattori sono comunemente associati all’abuso di sostanze. Possono essere ricordate: la curiosità, la spinta da parte degli amici a sperimentare la sensazione di “high” (stare su), il desiderio di mitigare sensazioni disforiche e il desiderio di funzionare ad un livello prestazionale più elevato; lo stato socioeconomico basso e la mancanza di realistiche alternative remunerative, sociali e vocazionali; l’instabilità del nucleo familiare, malumore fra i genitori e/o il loro divorzio. Fra i fattori psicologici è riscontrabile un’alta incidenza di disturbi psicopatologici ed un ampio spettro di diagnosi psichiatriche. Molto importanti sono i meccanismi di apprendimento condizio-

Tabella 2.1.1.a. Sostanze di abuso	
Classe farmacologica	Farmaci di abuso
Oppiacei	Eroina Morfina Metadone Meperidina Propossifene Idromorfone Ossicodone Pentazocina Codeina Buprenorfina
Depressori del SNC	Benzodiazepine Barbiturici Meprobamato Glutetimide
Stimolanti del SNC	Amfetamine Cocaina Allucinogeni (LSD, v dietilamide dell'acido lisergico) Mescalina Psilocibina Fenciclidina (PCP, polvere degli angeli) Ecstasy
Cannabinoidi	Marijuana Hashish

nato che esplicano un ruolo di base nel mantenere i modelli di abuso della sostanza e sottendono la ricaduta (ad esempio l'uso iniziale di droga causa un miglioramento dell'umore o un'aumentata produttività, che inducono di nuovo all'uso della sostanza una volta che l'effetto indotto scompare).

Valutazione del paziente

In tutti i pazienti bisogna ricercare eventuali cause, diverse dall'uso di sostanze, di confusione mentale, ottundimento del sensorio o agitazione psicomotoria, come disturbi psichiatrici non organici, alcolismo, stati postictali, traumi e disturbi metabolici. Poiché l'anamnesi raccolta dal paziente è spesso inattendibile, chiunque lo accompagni dovrebbe essere interrogato. E' necessario per prima cosa raccogliere l'**anamnesi della dipendenza**, identificare le sostanze di abuso, determinare la quantità e il tempo intercorso dalla più recente assunzione, l'uso associato di alcool e di altre sostanze, la modalità di somministrazione (per es. intranasale, orale o endovenosa), il modello di utilizzo (continuo, episodico), le situazioni sociali in cui le sostanze vengono usate e la dose giornaliera; occorre poi notare il tipo di effetto psicoattivo ed eventuali episodi di overdose o astinenza nel passato; indagare le complicanze fisiche e psicopatologiche dell'uso della sostanza e i tentativi, fatti in passato, per controllarne l'uso (terapie di

Tabella 2.1.1.b. Criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze psicoattive secondo il DSM-IV

Una modalità patologica d'uso della sostanza che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi, come manifestato da tre o più delle seguenti condizioni, che ricorrono in un qualunque momento dello stesso periodo di 12 mesi

- 1 Tolleranza definita dal:
 - a bisogno di aumentare le dosi per ottenere l'effetto o uno stato di intossicazione
 - b minor effetto con l'uso continuativo della stessa quantità di sostanza
- 2 Astinenza definita da:
 - a caratteristici sintomi per ogni sostanza (vedi criteri A e B per le singole sostanze)
 - b uso della stessa sostanza o di una sostanza strettamente correlata per attenuare o evitare la sindrome d'astinenza
- 3 La sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto
- 4 Desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza
- 5 Grande dispendio di tempo in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad assumerla o a riprendersi dai suoi effetti
- 6 Interruzione o riduzione di importanti attività sociali o lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza
- 7 Uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, di natura fisica o psicologica, verosimilmente causato o esacerbato dalla sostanza

gruppo, ospedalizzazioni etc). E' bene domandare anche come la sostanza viene procurata e a quale prezzo. Bisogna poi ricercare eventuali segni o sintomi di disturbi medici o psichiatrici (**anamnesi medica e psichiatrica**) associati con l'abuso di sostanze, inclusi gli attacchi apoplettici, le endocarditi batteriche, le epatiti, le infiammazioni di tessuto cellulare, le sinusiti croniche, la labilità emozionale e i disturbi dell'umore. L'**esame fisico** dovrebbe consentire l'individuazione dei segni delle ripetute iniezioni sottocutanee o endovenose, l'eventuale perforazione del setto nasale, la presenza di epatopatie, il livello di coscienza e l'adeguatezza degli atti respiratori. Fra le **indagini di laboratorio** l'analisi tossicologica delle urine e del sangue riveste un'indubbia utilità. Per l'esame delle urine si utilizza una procedura di doppio livello: di screening prima, più sensibile, e quindi di conferma (più specifica, ma più costosa). Occorre poi **individuare la sostanza psicoattiva che causa l'intossicazione acuta**. Sintomi e segni clinici simili possono risultare dall'uso di sostanze molto diverse. Spesso si è inoltre di fronte a quadri di poliabuso; inoltre la composizione specifica della sostanza di strada può essere sconosciuta a causa di sostituzioni o contaminazioni con altre sostanze. Poiché la maggior parte delle sostanze psicoattive può essere ritrovata nelle urine per un periodo di 48 ore o più dal loro uso, sarà estremamente facile stabilire l'**attendibilità** del paziente. La maggior parte delle sostanze psicoattive causa effetti

Tabella 2.1.1.c. Criteri diagnostici per abuso di sostanze psicoattive secondo il DSM-IV

- | |
|---|
| <p>A. Una modalità patologica di uso della sostanza psicoattiva come indicato da almeno una delle seguenti condizioni</p> <ol style="list-style-type: none">1. uso continuo malgrado la consapevolezza da parte del soggetto di avere un problema persistente o ricorrente di natura sociale, lavorativa, psichica o fisica, che è causato o accentuato dall'uso di sostanze psicoattive2. uso ricorrente in situazioni rischiose (per es. guida in stato di intossicazione) <p>B. Certi sintomi del disturbo persistono da almeno un mese o si sono manifestati ripetutamente in un periodo più lungo di tempo</p> <p>C. Non soddisfa i criteri per la dipendenza da sostanze</p> |
|---|

che possono mimare molti disturbi mentali: si impone dunque una **diagnosi differenziale da altri disturbi psichiatrici**. Se esiste una sostanza che può determinare i segni e i sintomi osservati al momento, ulteriori indagini sono necessarie per determinare se essa è effettivamente la causa del quadro clinico osservato. Gli esami urinari possono essere di aiuto nel differenziare una sindrome di astinenza da droghe da altri disturbi mentali. Un alto grado di **tolleranza** è presente quando il paziente mostra pochi sintomi e segni di intossicazione, nonostante un alto valore del tasso ematico della sostanza.

Ospedalizzazione

E' necessario ospedalizzare il paziente per trattare uno stato di intossicazione, una overdose o una sindrome da astinenza, quando sono presenti alcune delle seguenti condizioni:

1. Incapacità a cessare l'uso di sostanze nonostante ripetuti tentativi di disassuefazione operati ambulatorialmente.
2. Scarsa motivazione o rafforzamento del diniego dell'uso della sostanza.
3. Assenza di un adeguato supporto psicosociale durante il programma ambulatoriale di disassuefazione, o presenza di quelle situazioni ambientali che rinforzano l'uso continuativo di droghe.
4. Possibilità di una situazione pericolosa per la vita, se il paziente cerca di non riassumere la sostanza.
5. Sintomi e segni medici o psichiatrici che richiedano una stretta sorveglianza di ordine sanitario; per esempio, episodi psicotici, deliri, grave depressione del tono dell'umore o estrema debilitazione fisica.

2.1.2

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze.

Alcool

Definizione

Il DSM IV nel capitolo dei Disturbi Correlati all'Alcool distingue i Disturbi da Uso di Alcool (Abuso di Alcool e Dipendenza da Alcool) e i Disturbi Indotti dall'Alcool (Intossicazione Alcolica, Astinenza Alcolica con o senza Disturbi Percettivi, Delirium da Intossicazione, Delirium da Astinenza, Demenza Persistente da Alcool, Disturbo Amnestico Persistente da Alcool, Disturbo Psicotico Indotto da Alcool, senza o con Deliri e/o Allucinazioni, Disturbo dell'Umore Indotto dall'Alcool, Disturbo d'Ansia Indotto dall'Alcool, Disfunzioni Sessuali Indotte dall'Alcool, Disturbi del Sonno Indotti dall'Alcool).

La dipendenza da alcool e l'abuso di alcool sono condizioni cliniche caratterizzate da particolari comportamenti legati all'utilizzo delle sostanze alcoliche con totale orientamento verso l'alcool a discapito della salute e delle capacità di adattamento socioambientale del soggetto. Un dipendente da alcool si caratterizza per una discreta tolleranza all'azione dell'alcool e per la comparsa di sintomatologia astinenziale qualora si astenga dal bere o riduca fortemente l'assunzione di bevande alcoliche. Le conseguenze del bere comportano gravi ripercussioni sul piano dell'adattamento sociale.

Criteri diagnostici per la dipendenza da alcool e l'abuso di alcool

I criteri diagnostici del DSM IV per la dipendenza da sostanze psicoattive (di cui l'alcool è una importante sottocategoria) sono elencati nella tabella 2.1.1.b. I criteri

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Claudio Balestri e Stefania Canoniero

diagnostici per l'abuso di sostanze psicoattive sono riportate nella tabella 2.1.1.c. L'abuso di alcool crea un quadro clinico molto simile alla dipendenza, pur non rispettandone i criteri: si può parlare di “problemi legati al bere”.

Stadi dell'alcolismo

Sono stati delineati quattro principali stadi nello sviluppo della dipendenza da alcool: la **fase pretossicomantica**, caratterizzata dall'aumento della tolleranza; la **fase prodromica**, in cui compaiono le caratteristiche amnesie da alcool; la **fase cruciale**, con perdita del controllo sul comportamento potatorio e sull'adattabilità sociale; la **fase cronica**, con riduzione della tolleranza per l'alcool. Questa fase è detta anche **stadio finale** o delle complicanze mediche. Quando una persona è dipendente dall'alcool e manifesta sintomi di astinenza, la diagnosi non è difficile; tuttavia, molte persone passano attraverso periodi prolungati di graduale dipendenza da alcool (in media 18-20 anni) prima che i sintomi ed i segni siano evidenti. Le seguenti manifestazioni possono essere considerate **segni clinici patognomonici dell'alcolismo** e comprendono le amnesie da alcool, i problemi sul lavoro dovuti al bere, i problemi con la legge (per es., arresti per guida in stato di intossicazione) e i problemi nelle relazioni interpersonali.

Epidemiologia

Negli Stati Uniti su circa 100 milioni di Americani che assumono alcool, si stima che 10 milioni possano essere considerati alcolisti. Questi soggetti consumano circa il 50% di tutte le bevande alcoliche negli USA. Vi possono essere altri 10-12 milioni di bevitori con problemi seri. Gli uomini hanno problemi gravi con l'alcool 3-4 volte più delle donne. Sebbene la spinta al bere si presenti in una età più precoce negli uomini rispetto alle donne, il grado di astensione dall'alcool, per ambedue i sessi, aumenta dopo i 50 anni. In Italia, accanto al tradizionale contrasto tra regioni centro settentrionali, ove è presente un consumo accentuato, e le regioni del sud ed insulari, relativamente meno colpite, è stata evidenziata una graduale diminuzione del consumo di vino a favore di una progressiva crescita dell'uso di distillati (superalcolici) e di birra. Tale variazione potrebbe essere legata all'acquisizione, nel nostro paese, di modelli socio-culturali transeuropei a partire dagli anni Settanta, che hanno prodotto evidenti ripercussioni nella nostra tradizionale condotta alcolica. Nel dettaglio, la fascia giovanile sembra sensibilmente più incline all'uso di superalcolici, e/o di birra, a scopi ricreativi sino a condotte potatorie ricorrenti, favorite anche dalla mancanza di una adeguata legislazione volta a contenere l'importazione, la distribuzione e la vendita di queste sostanze. Si ritiene che circa il 20% della popolazione italiana beva in maniera inadeguata e almeno un terzo di questa percentuale sarebbe rappresentato da alcool dipendenti.

Per quanto riguarda la razza, sebbene i negri astemi siano più rappresentati rispetto ai bianchi, le proporzioni fra bevitori di grado lieve, moderato e grave sono simili. Percentuali più elevate di alcolismo sono state rilevate fra gli Indiani d'America, gli Eschimesi e gli Spagnoli di sesso maschile.

L'esatta incidenza dell'alcolismo negli anziani è sconosciuta. I pensionati e gli uomini rimasti da poco vedovi sembrano essere ad alto rischio. I medici di famiglia ed i familiari spesso non prestano attenzione agli effetti dell'alcool sulla salute fisica e psichica della persona anziana e possono erroneamente scambiare l'alcolismo dell'età avanzata con un disturbo mentale organico. Nell'anziano con un disturbo organico

preesistente, una riduzione del flusso sanguigno e un'assunzione continuativa di farmaci possono potenziare gli effetti dell'alcool sull'ideazione, sull'affettività e sul comportamento. Gli adolescenti abusano di alcool più frequentemente di ogni altra droga. L'incidenza dell'alcolismo si colloca tra il 15 e il 25%. Gli incidenti stradali mortali e non, che interessano i giovani, con più frequenza sono dovuti all'alcool. Il numero di incidenti stradali negli Stati Uniti è aumentato o si è ridotto in concomitanza dell'abbassamento o dell'innalzamento, nei vari stati, dell'età legale per poter assumere alcolici.

Fattori di rischio per l'alcolismo

In merito ai **fattori genetici**, è stato osservato che i figli di alcolisti hanno una più alta incidenza di dipendenza da alcool anche quando vengono allevati da genitori adottivi senza problemi con l'alcool. Tuttavia, circa la metà degli alcolisti che vengono ospedalizzati non presenta nell'anamnesi familiare una storia di alcoolismo. Sulla base di questi dati sono stati proposti due tipi di alcoolismo: non familiare e familiare. Quest'ultimo è caratterizzato da un inizio dei sintomi dalla giovane età, da una più grave dipendenza e dalla frequente assenza di altri sintomi psichiatrici.

Studi proiettivi sui **fattori di personalità** non hanno evidenziato "una personalità tossicomane". Studi retrospettivi non sono in grado di selezionare tra i modelli generali di comportamento causati dalla malattia i fattori di personalità presenti prima dell'inizio della tossicomania. I tratti di personalità e gli stressor psicosociali possono spiegare casi specifici di dipendenza alcolica, ma non spiegano del tutto la vulnerabilità dell'individuo a sviluppare l'alcolismo. La dipendenza alcolica è frequentemente associata con la depressione, ma la depressione è di solito una conseguenza del bere piuttosto che la causa. Nei disturbi bipolari il consumo di alcool aumenta più spesso durante gli episodi maniacali che durante la depressione. I disturbi d'ansia, che sono presenti in molte persone con dipendenza da alcool, di solito precedono il bere grave.

Anche i **fattori sociali** influenzano lo sviluppo dell'alcolismo, per esempio membri familiari geneticamente a rischio possono astenersi dall'alcool perché non vogliono diventare simili ad un genitore alcolista. Nei paesi mediterranei, i bambini imparano a bere in tenera età in particolari situazioni sociali e ad usare bevande di bassa gradazione. Nei paesi nord-europei non si ha questo adattamento e norme culturali limitano il bere anche agli adulti, cosicché gli alcolici ad alta gradazione sembrano essere preferiti alla birra e al vino.

Fra i **gruppi ad alto rischio** occorre ricordare i membri delle forze armate rispetto ai civili, con la maggiore incidenza nei militari più giovani. Gli omosessuali possono essere ad alto rischio per l'alcolismo. I medici hanno un tasso di alcoolismo circa tre volte superiore a quello della popolazione generale.

Morbilità e mortalità

I disturbi alcool-correlati sono considerati il terzo più importante problema di salute negli USA, dopo le patologie cardiache ed il cancro e sono responsabili di almeno un quarto di tutte le ospedalizzazioni. Quasi il 50% delle persone che soffrono di alcool dipendenza abusano anche di altre sostanze legali e illecite; questa percentuale è ancor più alta per individui sotto i trenta anni. L'alcool è coinvolto nel 25-35% di tutti i suicidi e nel 50-70% di tutti gli omicidi. E' drammaticamente presente nelle morti accidentali e nella violenza in famiglia. L'abuso di alcolici è associato a molte malattie sia mediche

che neuropsichiatriche.

Disturbi neuropsichiatrici

Disturbi neuropsichiatrici acuti insorgono per un consumo eccessivo e occasionale di alcool o per una sindrome d'astinenza da alcool. Generalmente si tratta di stati di intossicazione con relative complicanze, inclusi incidenti, atti criminali e suicidio; a volte si è in presenza di intossicazioni idiosincrasiche o patologiche; spesso le manifestazioni insorgono durante una larvata sintomatologia astinenziale o esplodono nel delirium tremens.. I **disturbi neuropsichiatrici cronici** hanno origine da deficit nutrizionali, malassorbimento e disfunzioni epatiche associate con una assunzione cronica di alcool. Si tratta della Sindrome di Wernicke-Korsakoff, dell'atrofia della corteccia cerebrale, della degenerazione cerebellare, della polineuropatia, della miopia da alcool, della sempre più rara pellagra.

Disturbi sistemici

Comprendono soprattutto **disturbi gastrointestinali**, quali esofagite, gastrite, epatite, pancreatite, sindrome di Mallory-Weiss, cirrosi e sue complicanze (varici esofagee, ittero, encefalopatia epatica), tumori gastrointestinali; **disturbi ematologici**, quali anemia, leucopenia, trombocitopenia; **disturbi cardiovascolari**, quali ipertensione, cardiomiopia.

Valutazione del paziente

In tutti i pazienti occorre ricercare le diverse possibili cause di confusione mentale o di ottundimento del sensorio (per es. ipoglicemia, uso di sostanze, stato postictale, trauma). Poiché l'anamnesi raccolta dal paziente spesso non è attendibile, devono essere interrogati anche i familiari. Di grande importanza è l'**anamnesi delle abitudini potatorie**. Ci si dovrà accertare del tempo dedicato dal paziente al bere e della quantità delle più recenti assunzioni, dell'uso di altre sostanze, dei modi di assunzione (continuo o episodico) e della quantità consumata giornalmente. Vanno indagati sintomi quali amnesie, tremori, manifestazioni di astinenza, delirium tremens. Vanno annotati anche precedenti tentativi volti alla disintossicazione o all'uso controllato di etanolo (per es. ospedalizzazioni, gruppi di autoaiuto quali gli Alcolisti Anonimi o i Club di Alcolisti in Trattamento). L'**anamnesi medica e psichiatrica** deve essere particolarmente accurata. Si ricercheranno i sintomi dei disturbi associati con l'abuso di alcool, ovverosia disturbi gastrointestinali (ittero, vomito, melena, dolore addominale, tubercolosi); disturbi neurologici (neuropatie periferiche, deficit della memoria, trauma cranico) e disturbi psicologici (depressione, labilità emotiva). All'**esame obiettivo** si ricercheranno i segni di traumi, epatopatie, malnutrizione, neuropatia periferica, atassia, nistagmo, oftalmoplegia, confusione. Non va dimenticato l'uso di altre sostanze (testimoniato, per esempio, da buchi di siringa o ulcerazioni del setto nasale).

I seguenti **test di laboratorio** andrebbero sempre eseguiti: esame emocromocitometrico completo, ematocrito, test di funzionalità epatica, livelli delle proteine plasmatiche, tempo di protrombina, glicemia, uricemia, livelli degli elettroliti, bicarbonato, sodio, potassio, cloro, fosforo, magnesio e calcio, VDRL, Rx torace, ECG, analisi delle urine, sangue occulto nelle feci. L'indagine tossicologica sulle urine servirà per determinare l'eventuale assunzione contemporanea di altre sostanze. L'alcolemia può

essere usata solo per confermare l'assunzione di alcolici, non per fare diagnosi, poiché non vi sono certezze riguardo al limite superiore da utilizzare, anche in relazione al diverso grado individuale di tolleranza.

Un paziente intossicato da alcool o in astinenza dovrebbe essere ospedalizzato soprattutto se presenta una storia di gravi sintomi di astinenza, recenti o remote manifestazioni astinenziali, recente trauma cranico, gravi complicanze mediche (pancreatite, sanguinamento gastrointestinale, epatite, cirrosi o polmonite), delirio o allucinazioni, febbre superiore a 38,5° C, malnutrizione significativa o disidratazione ed infine Sindrome di Wernicke-Korsakoff.

Quadri clinici

Intossicazione acuta da alcool

L'alcool ha un'azione simile ad altri anestetici generali nel deprimere il SNC. Clinicamente, può apparire uno stimolante a causa della precoce disinibizione dovuta alla soppressione dei meccanismi inibitori di controllo. Il 95% di tutto l'alcool viene metabolizzato nel fegato; il rimanente 5% viene escreto attraverso i reni. In generale l'effetto dell'alcool sul SNC è proporzionale alla concentrazione nel sangue, ma gli effetti sono più marcati quando la concentrazione è maggiore.

I criteri diagnostici del DSM-IV per l'intossicazione da alcool sono riportati in tabella 2.1.2.a. La diagnosi differenziale va posta nei confronti di trauma cranico (per es. ematoma sottodurale), di encefalopatia epatica, di infezioni (meningiti, encefaliti), di stati postictali, di intossicazione da sedativo-ipnotici, da grave ipoglicemia.

Trattamento. Se il paziente intossicato è vigile, il trattamento generale è soprattutto di supporto e protettivo; si può somministrare tiamina, inizialmente 100 mg i.m. ripetendo la stessa dose per os nei tre giorni successivi. Può essere utilizzato un preparato polivitaminico, una capsula per os al giorno. Se il paziente è agitato, occorre somministrare una benzodiazepina a breve azione come il lorazepam, 1-2 mg per os. All'occorrenza si può ripetere la somministrazione ogni 4-6 ore. Se il paziente diventa violento, bisogna sedarlo ulteriormente arrivando fino alla contenzione. Gli antipsicotici sono necessari solo occasionalmente in caso di gravi allucinazioni. E' preferibile

Livello di alcolemia	Manifestazioni comportamentali ed altro
100 mg/dl	Incoordinazione motoria e disartria; alterazioni comportamentali. Interferisce con le prestazioni sociali e professionali; alterazioni della critica; linguaggio indistinto; andatura incerta; labilità affettiva; loquacità
200 mg/dl	Effetto incisivo sull'area motoria del cervello (riflessi gravemente alterati; grave ipoglicemia)
300 mg/dl	Ridotta responsività (stupore) con gravi disturbi delle percezioni sensoriali
400 mg/dl	Reattività assente (coma); assenza di percezioni
500 mg/dl	Paralisi dei centri respiratori; acidosi metabolica e morte

usare una dose bassa di una sostanza di forte efficacia come l'aloiperidolo, da 2 a 10 mg i.m. All'occorrenza si può ripetere ogni 4-6 ore. Infine non bisogna dimenticare di trattare i problemi medici alcool-correlati (per es. infezioni, disidratazione). Il coma da alcool dovrebbe essere trattato nello stesso modo di un coma non conseguente a sostanze. Bisogna in primo luogo assicurare la ventilazione e ricercare altre cause di stupor o coma. Prima di prelevare campioni di sangue, occorre dare 100 mg di tiamina i.m. o e.v. a tutti i pazienti non vigili, allo scopo di proteggerli dall'encefalopatia di Wernicke e quindi somministrare glucosio (50 mL di destrosio al 50% in soluzione acquosa) per e.v. per correggere l'ipoglicemia indotta dall'alcool. Il naloxone, 0.4-0.8 mg per e.v., può essere somministrato quando si sospetta una concomitante overdose da oppiacei.

Intossicazione idiosincrasica da alcool (o intossicazione patologica)

L'intossicazione idiosincrasica da alcool è simile alla reazione paradossa osservata con i barbiturici o le benzodiazepine e può essere associata a sindromi epilettoidi simili, che includono le manifestazioni del lobo temporale e le crisi parossistiche intermittenti. Un danno cerebrale traumatico o un processo encefalitico può predisporre ad una abnorme ed eccessiva risposta a piccole quantità di alcool. I segni clinici ed i sintomi includono improvvisi comportamenti irrazionali, aggressivi o distruttivi dopo l'ingestione di relativamente piccole quantità di alcool. I sintomi usualmente compaiono entro minuti od ore, ed il comportamento non è quello caratteristico dell'individuo sobrio. Dopo l'esplosione acuta, il paziente usualmente cade in un sonno profondo ed al momento del risveglio ha solo un frammentario ricordo o una totale amnesia per l'intero episodio. A causa della scarsità di dati in letteratura a supporto della consistenza di questa patologia, essa non è più inclusa come diagnosi separata nel DSM-IV.

Trattamento. Nella fase acuta l'obiettivo è diminuire gli stimoli per quanto è possibile e ridurre il comportamento aggressivo e distruttivo, utilizzando i farmaci antipsicotici come l'aloiperidolo, 2-10 mg per os o i.m. Questa dose può essere ripetuta, all'occorrenza, ogni 4-6 ore.

Astinenza da alcool o Sindrome di astinenza

La sindrome di astinenza da alcool insorge, generalmente, dopo un periodo di parziale o totale astensione dall'alcool. La durata dell'abitudine al bere e la quantità di alcool richiesti per provocare sintomi di astinenza variano notevolmente da individuo a individuo. Il quadro completo della sindrome, che varia da una iniziale o media sindrome di astinenza ad un delirium tremens, si osserva raramente. Le cause della sindrome di astinenza non sono conosciute, le ipotesi includono un'alterazione nel sistema ormonale (per es. cortisolo), dell'equilibrio elettrolitico e carenze nutrizionali. L'astinenza può insorgere durante altre malattie, l'ospedalizzazione per una patologia non correlata, per la mancanza di soldi per l'acquisto di alcool, o per una riduzione dell'assunzione che porta verso una parziale astinenza. La sindrome da astinenza precoce insorge entro il primo giorno e raggiunge il picco dopo circa 24 ore dalla cessazione o dalla parziale astensione. Raramente la sindrome può manifestarsi diversi giorni dopo l'ultima assunzione di alcool. I sintomi possono diventare conclamati in poco tempo, poche ore, così come possono prendere forma completamente entro due settimane. Possono manifestarsi tutti o alcuni dei segni elencati in tabella 2.1.2.c.

Tabella 2.1.2.b. Criteri diagnostici per l'intossicazione alcolica secondo il DSM-IV

- | |
|--|
| <p>A. Recente ingestione di alcool</p> <p>B. Comportamento maladattivo clinicamente significativo o modificazioni psicologiche (per es. comportamento sessuale o aggressivo inappropriato, labilità dell'umore, deficit delle capacità critiche, compromissione del funzionamento sociale o lavorativo che compare durante, o poco dopo, l'ingestione di alcool)</p> <p>C. Uno o più dei seguenti segni, che compaiono durante o poco dopo l'assunzione di alcool</p> <ol style="list-style-type: none">1. pronuncia indistinta2. incoordinazione3. marcia instabile4. nistagmo5. deficit di attenzione o di memoria6. stupor o coma <p>D. I sintomi non sono dovuti ad una condizione medica generale e non possono essere meglio spiegati con un altro disturbo mentale</p> |
|--|

Il tremito è il primo ed è il segno più comune. I tremori sono generalizzati, grossolani, e irregolari. I sintomi, che possono durare per 10-14 giorni, comprendono la nausea, il vomito, la tensione e l'insonnia. L'allucinosisi è di solito costituita da allucinazioni uditive, ma possono esservi anche quelle visive. Il sensorio è lucido quando la sindrome insorge entro i primissimi giorni; l'allucinosisi può persistere dopo che si sono risolti tutti i sintomi di astinenza. La crisi convulsiva (epilessia alcolica) è una crisi motoria generalizzata, che comunemente si manifesta senza che vi sia un disturbo epilettico sottostante dopo 12-48 ore dalla cessazione dell'assunzione di alcool. Un terzo dei pazienti presenta solo una crisi. Meno del 2% va incontro ad uno stato di male epilettico; normalmente questi pazienti hanno un sottostante disturbo epilettico. Le crisi parziali suggeriscono la presenza di una lesione focale e richiedono una accurata valutazione neurologica (Tabella 2.1.2.c). I criteri diagnostici del DSM-IV per l'astinenza da alcool sono elencati nella tabella 2.1.2.d.

Trattamento. Il trattamento del paziente affetto da astinenza da alcool comprende delle norme generali di assistenza ed il trattamento dei sintomi specifici. E' importante trattare la sindrome con efficacia, e in ogni modo, se possibile, prevenirla usando dosi sufficienti di benzodiazepine. Fra le misure di assistenza si ricordi l'astinenza da alcool, il completo riposo e l'adeguata nutrizione. Il paziente va orientato verso la realtà, cioè occorre ricordare al paziente l'ora del giorno, la data e tutto quello che lo circonda. Il luogo dove il paziente riposa deve essere tranquillo, ben illuminato e a contatto con i familiari. Fra le misure specifiche la più importante è il controllo dell'idratazione, poiché i pazienti che si astengono dall'alcool non sono sempre disidratati; c'è il pericolo,

Tabella 2.1.2.c. Astinenza da alcool		
	Sindrome lieve o precoce	Sindrome grave o tardiva
Sistema Nervoso Autonomo	Tachicardia, ipertensione, diaforesi, febbre, tremore	Aggravamento dei sintomi e dei segni della sindrome precoce
Cambiamenti comportamentali	Irrequietezza, irritabilità, ostilità, agitazione, reattività esagerata	Allucinazioni, illusioni (generalmente paranoidi)
Alterazioni delle funzioni cognitive	Distraibilità e scarsa concentrazione, scarsa memoria e ridotta capacità di giudizio	Disorientamento spaziale e temporale, sensorio obnubilato; decorso variabile
Tratto gastrointestinale	Anoressia, nausea e vomito, diarrea	Aggravamento dei segni e dei sintomi
Complicanze neurologiche	Debolezza, crampi e tremori	Aggravamento dei sintomi e dei segni della sindrome precoce; crisi epilettiche motorie generalizzate
Modificazioni del sonno	Insomnia, incubi	Aggravamento dei sintomi e dei segni della sindrome precoce

a volte, di una iperidratazione, specialmente in presenza di una compromissione della funzionalità epatica. Se il paziente non è molto compromesso e può tollerare i liquidi per os, basterà correggere il deficit dei liquidi e mantenere la normale idratazione facendo in modo che il paziente assuma spontaneamente acqua ed una dieta normale. Se il paziente temporaneamente non può tollerare i liquidi ed il cibo per os, e se non ci sono preesistenti deficit o uno squilibrio idroelettrolitico, allora si possono somministrare per e.v. liquidi di mantenimento. Un regime adeguato è la somministrazione giornaliera di 2 litri di una soluzione di cloruro di sodio allo 0,45% con destrosio al 5% e con 20 meq di cloruro di potassio per litro. Dopo una settimana di liquidi endovena, può essere necessaria la reintegrazione di calcio, magnesio, fosforo, di vitamine e proteine. Se ci sono perdite significative di liquidi ed elettroliti per febbre, diaforesi, vomito, diarrea o sanguinamento, è indicato correggere questi deficit. La mancanza di vitamine è presente subclinicamente o clinicamente in quasi tutti gli alcolisti cronici. Poiché l'integrazione delle vitamine per un breve periodo comporta un rischio minimo, tutti i pazienti devono essere trattati. Inizialmente deve essere somministrata tiamina, 100 mg i.m.. La stessa dose deve essere somministrata per os o i.m. giornalmente nei tre giorni successivi per prevenire l'encefalopatia di Wernicke. Dovrebbe anche essere somministrato quotidianamente folato, 1 mg per os. E' utile un apporto polivitaminico sotto forma di terapia e.v., i.m. e per os, da somministrare quotidianamente. Il complesso vitaminico B va somministrato due volte al giorno. La somministrazione di vitamina K, 5-10 mg e.v. in una singola dose, può essere necessaria se il tempo di protrombina è

Tabella 2.1.2.d. Criteri diagnostici per l'astinenza da alcool secondo il DSM-IV

- A. Cessazione o riduzione dell'uso di alcool dopo un periodo di forte uso prolungato
- B. Due o più dei seguenti sintomi che compaiono in un periodo variabile da alcune ore ad alcuni giorni dopo che è risultato soddisfatto il criterio A
 - 1. iperattività del SNA (per es. sudorazione o frequenza del polso superiore a 100 battiti al minuto)
 - 2. aumentato tremore alle mani
 - 3. insonnia
 - 4. nausea e vomito
 - 5. allucinazioni o illusioni visive, tattili o uditive transitorie
 - 6. agitazione psicomotoria
 - 7. ansia
 - 8. crisi di grande male
- C. I sintomi del criterio B causano disagio clinicamente significativo o menomazione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti
- D. I sintomi non sono dovuti ad una condizione medica e non sono meglio spiegati con un altro disturbo mentale

Specificare se:

Con alterazioni percettive: questa specifica dovrebbe essere annotata quando si manifestano allucinazioni con giudizio di realtà integro, oppure illusioni uditive, visive o tattili in assenza di un delirium.

Giudizio di realtà integro significa che l'individuo è consapevole che le allucinazioni sono indotte dalla sostanza e non rappresentano una realtà esterna. Quando le allucinazioni si verificano in assenza di un giudizio di realtà integro, dovrebbe essere presa in considerazione una diagnosi di Disturbo Psicotico Indotto da Sostanze con Allucinazioni

maggiore di 3 secondi rispetto al valore normale.

Se occorre sedare il paziente, bisogna usare le benzodiazepine per trattare i segni obiettivi di astinenza, come il tremore, la tachicardia, o l'ipertensione. Le benzodiazepine sono da preferire agli altri sedativo-ipnotici, perché non abbassano la soglia epilettogena e determinano una minore depressione respiratoria. Se possibile, evitare i farmaci antipsicotici, che possono abbassare la soglia epilettogena e causare sintomi extrapiramidali ed ipotensione. Le benzodiazepine a lunga emivita, come il clordiazepossido e il diazepam, hanno il vantaggio di una minor frequenza di somministrazioni, ma il rischio di accumulo, specialmente nei pazienti in cui la patologia non è grave. I farmaci ad emivita breve, come il lorazepam, si accumulano di meno, ma devono essere somministrati più frequentemente per prevenire la ricomparsa di segni e sintomi. In genere si adopera il seguente protocollo di intervento: si somministra diazepam, 10 mg per os, ogni due ore per il tempo necessario. Si riduce il dosaggio gradualmente, in un arco di tempo di 1-2 settimane. Raramente è necessaria una dose giornaliera superiore a 100 mg. Nei pazienti gravemente agitati, il diazepam può essere somministrato per e.v., 5-10 mg, in qualche minuto. E' buona regola generale non somministrare il

Tabella 2.1.2.e. Criteri diagnostici per il Delirium Tremens secondo il DSM-IV

- A. Alterazione della coscienza (ridotta lucidità della percezione dell'ambiente) con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione
- B. Una modificazione cognitiva (come deficit di memoria, disorientamento, alterazioni del linguaggio) o lo sviluppo di una alterazione percettiva che non risulta meglio giustificata da una demenza preesistente, stabilizzata o in evoluzione
- C. Il disturbo si sviluppa in un periodo breve di tempo (generalmente da ore a giorni) e tende a presentare fluttuazioni giornaliere
- D. Vi è la dimostrazione fondata sull'anamnesi, sull'esame obiettivo o sugli esami di laboratorio che i sintomi dei criteri A e B si sono sviluppati durante o poco dopo una sindrome d'astinenza

Nota: questa diagnosi dovrebbe essere fatta al posto di una diagnosi di astinenza da sostanze solo quando i sintomi cognitivi sono più intensi di quelli che solitamente si associano alla sindrome d'astinenza e quando i sintomi sono sufficientemente gravi da giustificare un'attenzione clinica indipendente

diazepam per i.m. perché è possibile un assorbimento molto variabile. Per trattare l'ipereattività del sistema nervoso autonomo, in aggiunta alle benzodiazepine, possono essere indicati anche i beta bloccanti, come l'atenololo. L'atenololo, 100 mg per os al giorno, va somministrato se il polso è superiore a 80 battiti al minuto. Le allucinazioni sono generalmente ben tollerate e devono essere trattate tenendo il paziente in ambienti ben illuminati, stimolandolo a mantenere un contatto con la realtà e somministrando benzodiazepine, per es. diazepam, 5-10 mg per os, o lorazepam, 1-2 mg per os. Occasionalmente, potrà essere necessario l'aloiperidolo, 2-10 mg, per os. Il trattamento delle crisi epilettiche dipende dalla precedente esistenza nell'anamnesi di episodi di epilessia. Alcune crisi epilettiche possono essere prevenute ristabilendo i livelli di magnesemia con solfato di magnesio, 2 m. in una soluzione al 50% (fino a tre dosi), somministrati con liquidi per e.v. nell'arco di 8 ore, con la terapia reidratante. Se non vi sono in anamnesi crisi epilettiche durante l'astinenza da alcool, la profilassi anticonvulsivante probabilmente non sarà di aiuto. Le benzodiazepine usate per la sedazione hanno esse stesse un effetto anticonvulsivante e un trattamento adeguato della sindrome da astinenza, per questa ragione, deve ridurre al minimo il rischio di crisi. I pazienti che nell'anamnesi presentano crisi convulsive da astinenza o altre manifestazioni convulsive hanno un rischio maggiore di sviluppare convulsioni da astinenza e devono essere trattati con fenitoina. Se il paziente è già trattato con dosi di mantenimento, basterà continuare con fenitoina, 300-400 mg al giorno, per os. Se il paziente non sta ricevendo alcun farmaco o se la terapia era stata interrotta da 5 o più giorni, occorre dare una dose di attacco di fenitoina, 15 mg/kg per e.v., in soluzione salina ed in modo da non superare i 50 mg/minuto. La dose di mantenimento di fenitoina va iniziata 24 ore dopo. L'astinenza da alcool può essere efficacemente trattata anche con il Gamma-idrossi butirato di sodio (GHB) (vedi trattamento del delirium tremens con il GHB).

Delirium tremens

Comunemente insorge 1-4 giorni dopo la sospensione dell'assunzione di alcolici e raggiunge l'acme dopo 72-96 ore. La percentuale di mortalità riportata è del 15% (inclusi i pazienti non trattati). I segni e sintomi clinici comprendono confusione profonda, illusioni, false interpretazioni, allucinazioni, agitazione, insonnia ed iperattività del sistema nervoso autonomo. La morte consegue ad infezioni, aritmie cardiache, alterazioni del quadro idroelettrolitico, o al suicidio (in risposta ad allucinazioni, illusioni o false interpretazioni). I criteri diagnostici del DSM-IV per il delirium tremens sono elencati in tabella 2.1.2.e.

Trattamento. Innanzitutto occorre ridurre gli stimoli ambientali, collocando il paziente in una stanza ben illuminata, rassicurandolo e spiegandogli tutte le procedure. I pazienti combattivi o agitati vanno, invece, contenuti. L'equilibrio idroelettrolitico e i segni vitali vanno monitorati frequentemente, poiché questi pazienti possono andare incontro ad ipomagnesemia ed ipoglicemia. Può essere necessario il ricovero in un reparto di cure intensive per un adeguato monitoraggio. La pressione arteriosa va mantenuta ad un livello accettabile come pure l'equilibrio idroelettrolitico, mediante la somministrazione e.v. di soluzioni saline e glucosate. Si somministra tiamina, inizialmente 100 mg i.m., quindi 100 mg per os, al giorno. Alle carenze vitaminiche si sopperirà con folati, complesso B e polivitaminici. Il diazepam va somministrato, 10 mg per os, ogni 1-2 ore come necessita per la sedazione, fino ad un massimo di 80-100 mg al giorno. Se il paziente è molto agitato, somministrare 5-10 mg di diazepam per e.v. lentamente ogni 20 minuti, fino a quando il paziente non è sedato. Una volta che i sintomi di astinenza sono eliminati, ridurre la dose gradualmente in un periodo di 1-2 settimane. Nei pazienti gravemente agitati, in aggiunta al diazepam, può essere necessaria una piccola dose di antipsicotico con alta potenza come l'aloiperidolo, 5-10 mg i.m., ogni 2-4 ore. Il GHB è il farmaco di prima scelta nella terapia del delirium tremens. Nel controllo della sindrome d'astinenza da alcool etilico e nella fase iniziale (60 giorni) del trattamento multimodale della dipendenza alcolica, si utilizzano 50 mg/Kg/die suddivisi in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra (ad esempio, mattino, pomeriggio, sera). La durata del ciclo terapeutico della sindrome da astinenza alcolica è di 7-10 giorni.

Infine, andranno trattate le eventuali complicanze come la polmonite, le emorragie gastrointestinali, lo scompenso epatico, la pancreatite, l'ematoma subdurale e le fratture. Il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici indotti dall'alcool può dover essere modificato quando è presente una di queste condizioni. Nel caso di cirrosi, occorre ricordare che l'alcool ha effetti tossici diretti sul fegato, ma che, tuttavia, solo il 10-20% di coloro che sono forti bevitori da molto tempo sviluppano un evidente danno epatico. In questo caso tuttavia le benzodiazepine devono essere usate con cautela perché sono metabolizzate dal fegato. Nel caso di evidente malattia epatica, la benzodiazepina di scelta per la sedazione è l'oxazepam, perché ha una breve durata d'azione, disponibile solo per l'uso orale. E' necessaria una accurata valutazione della dose, la quale, usualmente di 30-120 mg, deve essere ridotta a 10-40 mg. Quando non è possibile utilizzare farmaci per os, è preferibile il lorazepam, 1-4 mg al giorno. E' di recente introduzione l'ossazepam, una molecola ad alta affinità per i recettori benzodiazepinici e con una cinetica meno influenzata di quella delle BDZ trasformate mediante ossidazione, che non interferisce con la funzionalità epatica. La terapia idroelettrolitica deve tener conto della possibilità

<p>Tabella 2.1.2.f. Trattamento dei disturbi neurologici alcool correlati</p> <p>Cessazione del consumo di alcool Tiamina, 100 mg/die (la prima dose e.v. o i.m.) Altre vitamine del complesso B (la niacina è importante per la pellagra) Dieta adeguata Riposo Terapia fisica (per la polineuropatia alcolica) Trattamento delle complicanze da alcool (per es. gastriti, pancreatiti)</p>
--

di ascite. Il trattamento dell'ascite deve essere molto cauto e graduale. Il trattamento iniziale conservativo è la restrizione del sale a 500 mg al giorno ed il riposo a letto. La malattia ostruttiva cronica polmonare è tipicamente associata alla dipendenza da alcool, in quanto negli alcolisti è spesso presente un forte consumo di sigarette. Anche in questo caso le benzodiazepine devono essere usate con cautela per ridurre il rischio di ipersedazione e depressione respiratoria. L'ipossia può causare agitazione e può essere accentuata con i farmaci sedativi. La terapia idroelettrolitica deve tener conto della possibilità di un'insufficienza cardiaca destra. Gli alcolisti hanno infine un rischio maggiore di aspirare il contenuto gastrico o il materiale orofaringeo con il risultato di una broncopolmonite ab ingestis. La più comune causa di emorragia gastrointestinale negli alcolisti è la gastrite erosiva dovuta ad una recente ed eccessiva ingestione di alcool. La gastrite normalmente si riduce con l'interruzione del bere e la somministrazione di antiacidi. Se il paziente ha una cirrosi, si deve sospettare un'emorragia da varici esofagee.

Disturbi neurologici alcool-correlati, associati con i deficit nutrizionali

I deficit di tiamina e di vitamina B, che originano da una alimentazione carente e dal malassorbimento, conducono a diverse complicanze neurologiche. La *sindrome di Wernicke-Korsakoff* è il più grave quadro clinico causato da un'alterazione nutrizionale alcool-correlata. Consiste in una fase acuta, denominata encefalopatia di Wernicke, e in una fase cronica, la *psicosi di Korsakoff*. L'encefalopatia acuta può essere precipitata o peggiorata dai carboidrati (incluso il glucosio e.v., a meno che la tiamina sia reintegrata prima ancora o durante la somministrazione di glucosio). Nell'*encefalopatia di Wernicke* può comparire per primo uno qualsiasi dei seguenti sintomi: confusione mentale, distraibilità, uno stato delirante caratterizzato da calma e ipocinesia, andatura atassica, sintomi oculari, incluso il nistagmo (orizzontale e verticale), la ipofunzionalità o la paralisi del muscolo retto laterale e la ipofunzionalità o la paralisi dello sguardo coniugato. La *psicosi di Korsakoff* è caratterizzata da amnesia anterograda e retrograda, ridotto insight, apatia e difficoltà dell'apprendimento. Sebbene la confabulazione sia considerato un sintomo chiave, non è sempre presente. La *polineuropatia alcolica* è caratterizzata da una debolezza progressiva ed una alterazione della funzione muscolare. Tipicamente, la debolezza e l'alterazione della funzione muscolare sono bilaterali, interessano le gambe più che le braccia e le estremità distali più che le prossimali. Inoltre, caratteristica di questo disturbo è un'esagerata risposta soggettiva a stimolazioni che normalmente sono associate ad una soglia elevata. La lesione primaria è una demielinizzazione segmentaria dei nervi periferici. L'*ambliopia da alcool* interessa il nervo ottico, il chiasma ed i tratti ottici; spesso sono presenti uno scotoma ad inizio

graduale, fotofobia, ed un disturbo retrobulbare dei movimenti oculari. La *pellagra* è caratterizzata da alterazioni psichiche come ansia, irritabilità e depressione. Si manifestano anche flogosi delle mucose, debolezza, anoressia, diarrea ed altri disturbi gastrointestinali e dermatiti da fotosposizione. La prima fase di questa sindrome spesso può mimare un disturbo psichiatrico. La classica descrizione della pellagra è schematizzata in inglese con "le 4 D": dementia, diarrhea, dermatitis, death (demenza, diarrea, dermatite, morte). Il trattamento di tutte queste affezioni è riportato nella tabella 2.1.2.f. *Altri disturbi neurologici*. Altre sindromi neurologiche sono associate con l'alcolismo, ma la loro patogenesi è meno chiara rispetto a quella dei disturbi nutrizionali esposti prima. La tabella 2.1.2.g. presenta i disturbi di questo gruppo di più facile riscontro.

Complicanze dei Disturbi alcool-correlati

Numerose sono le complicanze dell'alcolismo. Poiché molte di queste nel tempo possono portare a morte, occorre avere una buona conoscenza di come affrontare i problemi di pertinenza medica. La *sindrome fetoolcoolica* è caratterizzata da un deficit delle funzioni del SNC (per es., ritardo mentale, scarsa coordinazione, irritabilità nell'infanzia e iperattività nella fanciullezza), deficit della crescita e caratteristiche

Tabella 2.1.2.g. Disturbi alcool correlati di incerta patogenesi	
Disturbi	Descrizione
Degenerazione cerebellare da alcool	Il danno dello stato granulare e delle cellule del Purkinje della porzione anteriore superiore del verme conduce a gradi variabili di instabilità del tronco e ad atassia degli arti inferiori
Malattia di Marchiafava-Bignami	Una rara malattia con demielinizzazione che interessa le porzioni centrali del corpo calloso. Può determinare alterazioni della memoria e del giudizio progredendo verso la demenza
Mielinosi pontina centrale	Una degenerazione focale simmetrica della mielina che occupa il centro del ponte. Può condurre a debolezza dei muscoli facciali e della lingua; può aversi, inoltre, una paralisi bulbare spastica
Atrofia corticale cerebrale	Diffusa atrofia della corteccia frontale, allargamento simmetrico dei ventricoli laterali e del terzo. Può essere associata alla sindrome di Wernicke-Korsakoff
Miopia alcolica	Necrosi delle fibre muscolari. Grave debolezza dei muscoli prossimali e distali. Necrosi delle fibre muscolari

anomalie facciali (per es., ridotte fessure delle palpebre, naso ipoplasico, labbro superiore sottile con il bordo vermiglio e retrognatismo nell'infanzia). Non si conosce la quantità di alcool che deve essere consumata durante la gravidanza per produrre questo disturbo, ma si pensa sia una quantità equivalente a 50-170 gr al giorno di alcool al 100%. Non si conosce il rischio che deriva da un uso meno frequente di quantità

Tabella 2.1.2.h. Complicanze mediche alcool correlate			
Complicanze	Cause	Esami	Trattamento
Infezioni ^o	Polmonite	Rx torace, coltura escreato	Farmaci e drenaggio posturale
	Infezioni delle vie urinarie	Coltura, antibiogramma urine, prte centrale minzione o raccolte col catetere	Antibiotici
	Meningite	Puntura lombare	Antibiotici
	Peritonite	Rx addome supino ed in piedi, paracentesi	Antibiotici
	Infezione pe via endovenosa	Coltura di materiale da catetere	Antibiotici
Disidratazione*^	Febbre	Come per le infezioni	Come per le infezioni
	Vomito		Reintegrazione liquidi
	Diarrea	Leucociti, sangue occulto, uova e parassiti	Reintegrazione liquidi
Traumi	Ematoma subdurale	Esame neurologico Rx e TAC cranio	Consulenza neurologica
	Ematoma epidurale	come sopra	come sopra
	Sanguinamento intracranico	come sopra	come sopra
Convulsioni ⁺	Epilessia idiopatica		BDZ ogni 4-6 ore
	Astinenza da alcool		come sopra
	Ipoglicemia	Glicemia	Glucosio. 1 fiala di destrosio al 50%
	Ipomagnesemia	Magnesemia	2cc di solfato di magnesio con liquidi e.v. ogni 8 ore; 200 mg i.m.
	Iponatriemia	Elettroliti sierici	Reintegrazione sodio

Tabella 2.1.2.h. Complicanze mediche alcool correlate (continua)

Complicanze	Cause	Esami	Trattamento
Emorragia Gastrointestinale	Gastrite	Esame completo del sangue	Sondino nasogastrico lavaggio gastrico antiacidi; trasfusione;
	Ulcera	Gastroscoopia Esofagoscopia	come per la gastrite H2 antagonisti (cimetidina)
	Varici	Esofagoscopia	Sonda di Sengstaken-Blaken
Stupore e coma"	Alcool	Alcolemia	
	Ipoglicemia	Glicemia	Come per le convulsioni da ipoglicemia
	Iperglicemia	Glicemia	Insulina
	Infezioni	Come per le infezioni	Come per le infezioni
	Convulsioni	Come per le convulsioni	Come per le convulsioni
	Ematoma subdurale	Come per i traumi	Come per i traumi
	Altre droghe	Esame tossicologico delle urine	Naloxone 0.2 mg i.m. o e.v. fino ad un max di 0.8 mg
	Emorragia cerebrale, accidenti cerebrovascolari	TAC cerebrale	Consulenza neurologica
	Emorragia gastrointestinale	Come per la emorragia gastrointestinale	Come per la emorragia gastrointestinale

°L'indagine di tutte le infezioni deve includere un esame completo del sangue ed una conta differenziale. Due colture di sangue da siti separati sono necessarie quando la febbre supera i 38.8 °C.

* L'indagine di tutte le cause di disidratazione deve includere gli elettroliti, la P.A. ortostatica e la rilevazione del polso arterioso.

^Il trattamento di tutte le cause di disidratazione deve includere la somministrazione di liquidi per e.v., gli elettroliti e la glicemia.

+ L'indagine di tutte le convulsioni deve includere un esame neurologico diretto. Il trattamento di tutte le convulsioni comprende una dose di carico di fenitoina, 1g in 500cc di soluzione salina e.v. Nota: non somministrare a velocità maggiore di 50 mg/min. Valutare il livello sierico della fenitoina e mantenerlo. La dose media è di 300-400 mg al giorno.

"L'indagine di tutte le cause di stupor o coma deve includere un esame neurologico completo. In relazione ai risultati e agli esami di laboratorio, può essere richiesta anche una TAC del cranio

minori di alcool, ma l'assunzione di alcool durante la gravidanza deve essere scoraggiato. La Tabella 2.1.2.h. elenca le più comuni complicanze associate con l'alcoolismo e riassume le cause, le indagini clinico-diagnostiche e qualche indicazione sul trattamento.

Il Trattamento dell'alcolismo: la Riabilitazione Psicosociale

Il trattamento dell'alcolismo deve essere prolungato fino alla scomparsa dei sintomi di astinenza da alcool per raggiungere la condizione "drug-free" e ridurre i sintomi psichiatrici associati. Dopo un episodio di ebbrezza, il paziente non dovrebbe assumere alcool per un periodo sufficiente a diagnosticare la possibile coesistenza di una malattia psichiatrica e per insegnare al paziente come affrontarla senza ricorrere all'alcool. Durante i primi sei mesi dopo la disintossicazione le ricadute sono frequenti e tipiche come in tutte le altre dipendenze e non devono essere motivo di rabbia o di pessimismo. Gli **alcolisti anonimi (A.A.)** rimangono un buon punto di riferimento per ogni programma mirato all'astensione dall'alcool. I dodici stadi degli A.A. pongono l'accento sull'incapacità dell'alcolista a curare la sua tossicodipendenza da solo e utilizzano la forza maggiore del trattamento di gruppo. Un interessante esempio, nell'ambito delle esperienze di auto-aiuto è costituito dalla formazione dei "**gruppi istituzionali**" **ACAT (Associazione Club Alcolisti in Trattamento)**. Queste organizzazioni, che nascono a Zagabria nel '64 su idea di Hudolin con il preciso intento di offrire "un programma complesso" per il trattamento dell'alcolismo, in seguito si sono diffuse in Italia, a partire dal '70, e contano oggi più di 1300 esperienze operanti sul territorio nazionale. Questo approccio si basa sul principio che le sostanze di abuso colpiscono l'individuo nella sua interezza e pertanto costituiscono un disturbo "bio-psico-sociale". Il turbamento creato dall'alcool si ripercuote, infatti, oltre che sul soggetto colpito, anche sulla sua famiglia e sulla società, con evidente danno per tutto l'ecosistema in cui l'uomo vive. L'immediata conseguenza di ciò è che soggetti della riabilitazione non sono solo gli alcolisti, ma anche tutto il loro sistema relazionale a partire dal nucleo familiare, inserito attivamente nel trattamento. Il principio utilizzato è quello della Comunità Aperta, secondo il quale il gruppo diviene, al tempo stesso, strumento di riabilitazione per l'individuo, e occasione di emancipazione per l'intero contesto sociale. L'approccio al paziente avviene mediante un primo colloquio con l'operatore che, subito, cerca di instaurare un rapporto empatico. L'adesione al trattamento deve essere volontaria, e si sottolinea la necessità di inserire, quanto prima, i familiari nel programma. A questi ultimi viene spiegato il "modello sistemico" e vengono coadiuvati nel gestire il rapporto, di solito difficile, con il congiunto alcolista. Inizia, quindi, la terapia dispensariale, presso un centro di alcologia, che consiste nella detossificazione del paziente, nella cura delle patologie alcool-correlate, in lezioni di educazione sanitaria e nell'inserimento dell'alcolista e della sua famiglia in un club "pilota". Quest'ultimo è una struttura in cui il tossicomane e i suoi familiari "imparano", all'inizio del trattamento, la vita dei club, e vengono istruiti sul loro stato e sul metodo "ecologico". La terapia non esclude interventi farmacologici e viene per lo più usato da tutti i membri alcolisti il disulfiram, somministrato da un "familiare di riferimento"; il farmaco viene assunto all'inizio di ogni riunione del gruppo, dopo aver dichiarato la durata in giorni della propria astinenza. Il trattamento dispensariale dura 90-60 giorni, con riunioni bi-trisettimanali della durata di circa un'ora. Il trattamento è consigliato per almeno 10 anni e ogni club comprende

non più di 10-12 famiglie; in caso di superamento di detto numero per i nuovi ingressi, il club viene diviso in due unità autonome. Altra istituzione fondamentale è il "patronage", ossia l'organizzazione di "visite di sostegno" ai membri del gruppi in difficoltà o che abbiano perso il contatto con la associazione oltre un determinato periodo. La **terapia familiare** costituisce una parte importante di ogni buon programma di trattamento. I membri della famiglia hanno bisogno di informazioni sulla malattia, per il beneficio del paziente e di loro stessi. Hanno bisogno anche di capire come l'alcolismo del paziente sia divenuto parte integrante della loro vita e come le loro relazioni con il paziente possano contribuire al problema. Non è insolito che un membro della famiglia saboti la terapia per dirigere l'attenzione sull'alcolista piuttosto che su problemi familiari o coniugali. Sia che il paziente intraprenda il trattamento o no, sarebbe buona norma inviare i membri della famiglia ad un terapeuta relazionale.

Per il **trattamento farmacologico** della dipendenza da alcool si veda il capitolo 2.2.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol; Serenase
Atenololo	Atenol; Seles beta; Tenormin
Cimetidina	Biomag; Brumetidina; Citimid; Dina; Eureceptor; Notul; Stomet; Tagamet 200-400-UID; Temic; Ulcedin; Ulcestop; Ulcodina; Ulcomedina; Ulis
Clordiazepossido	Librium
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Noan; Tranquirit; Valium; Vatrans
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
Fenitoina	Aurantin; Dintoina
GHB	Alcover
Lorazepam	Control; Lorans; Lorazepam Dorom; Tavor
Naloxone	Narcan
Oxazepam	Limbial; Oxapam; Serpax
Tiamina	Biotassina Flaconcino; Biotassina fiale

2.1.3

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze.

Oppioidi

Il termine oppioidi comprende gli oppiacei derivati dall'oppio e le sostanze di sintesi ad azione simile (tabella 2.1.1.a.). La maggior parte dei derivati dell'oppio associati ad abuso e dipendenza ha un'azione farmacologica simile a quella della morfina, ma ne differisce per il metabolismo, l'efficacia e la durata d'azione. I derivati dell'oppio di comune abuso sono l'eroina, l'idromorfone e l'ossicodone.

Epidemiologia e modalità di assunzione

Epidemiologia

L'uso illecito di oppiacei negli Stati Uniti è stato relativamente stabile negli anni '80. Nel 1980 c'erano 500.000 tossicodipendenti da oppiacei. Nel 1982 l'1,2% dei giovani dai 18 ai 25 anni aveva usato eroina almeno una volta, ma meno dello 0,5% l'aveva usata nel mese precedente l'intervista. L'uso non medico di oppiacei diversi dall'eroina è più comune in questo stesso gruppo di età; riguarda il 15% degli uomini e il 9% delle donne. Gli individui che diventano dipendenti da oppiacei dopo un trattamento medico possono richiedere in seguito dosaggi maggiori di quelli prescritti, un numero molto limitato può sviluppare un abuso compulsivo che ricorda quello dei "distruttori di strada" (street junkies).

Modalità di assunzione

I soggetti che abusano di oppiacei per via endovenosa generalmente usano eroina, ma anche morfina e meperidina. L'eroina può anche essere assunta per via intranasale.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Orietta Zolessi e Laura Daini

Altri tipi di oppiacei vengono ingeriti oralmente. Dopo il diffondersi dell'AIDS è aumentato il numero dei fumatori di eroina.

Tipologia

Gli "stabili" si uniformano ad uno schema di valori convenzionali, svolgono un'attività lavorativa lecita, sono generalmente rispettosi della legge e non frequentano altri tossicodipendenti. I "distruttori" sono altamente identificati con la sottocultura della droga, non hanno un lavoro legale e vivono dei proventi delle attività criminali. "Coloro che vivono in due mondi" sono dediti ad alcune attività criminali e frequentano altri tossicomani, ma hanno anche un lavoro rispettabile. I "solitari" non sono coinvolti né nella sottocultura della droga né nella cultura convenzionale. Non hanno un lavoro abituale e vivono di assistenza pubblica più che dei proventi delle loro attività criminali. Questi tossicodipendenti senza legami sociali possono presentare gravi disturbi psicopatologici.

Modello d'utilizzo

Chi usa oppioidi illegali tipicamente va incontro a periodi di disintossicazione volontaria o forzata, che può durare da alcune settimane a qualche mese, seguita da periodi di ricaduta. I due terzi dei pazienti riprendono l'uso di oppiacei entro 6 mesi dalla disintossicazione, anche se non vi sono cause apparenti che giustifichino una ricaduta.

Effetti farmacologici

I derivati dell'oppio presentano un buon assorbimento, a prescindere dalla modalità di somministrazione; gli effetti che si verificano dopo assunzione per via parenterale sono maggiori di quelli che si verificano per os. Gli oppioidi agiscono principalmente sul sistema nervoso centrale e sull'apparato intestinale. La tolleranza e la dipendenza fisica sono specifiche per ciascuno dei cinque sottotipi di recettori per gli oppiacei. Gli effetti sedativi di alcuni oppioidi sono potenziati sia come attività che come durata di azione dalle fenotiazine, dagli inibitori della monoaminoossidasi e dagli antidepressivi triciclici. Le fenotiazine peggiorano l'ipotensione ortostatica e la depressione respiratoria causata dai derivati dell'oppio. Le amfetamine accrescono l'effetto euforizzante degli oppiacei usati per via endovenosa ("speedball" "palla veloce").

Intossicazione

L'intossicazione da oppioidi non richiede di per sé assistenza medica ad eccezione del caso di overdose (vedi sotto). Gli oppioidi causano, come effetti fisici, analgesia dipendente dal dosaggio, depressione respiratoria, diminuzione della motilità gastrointestinale, costipazione, nausea e vomito, miosi, ipotensione ortostatica e disartria. Gli effetti psicologici includono modificazioni dell'umore (di solito euforia, a volte disforia), sonnolenza, diminuzione dell'attenzione e della memoria e un senso di tranquillità.

Il trattamento dell'intossicazione è di solito di sostegno, ad eccezione dei casi di overdose, in cui l'arresto respiratorio rappresenta il pericolo principale. Si può tentare di convincere il paziente a non usare oppiacei.

Overdose

L'overdose è quasi sempre da eroina e spesso accidentale; si dovrebbe comunque sempre tenere conto della possibilità che il sovradosaggio rappresenti l'epifenomeno di un'intenzione suicida. I fattori di rischio per l'overdose sono rappresentati dall'inesperienza di un soggetto che, senza tolleranza, presenti scarsa capacità di giudizio circa il dosaggio da utilizzare; dal fatto che un utilizzatore esperto riassuma eroina dopo un periodo di non assunzione della sostanza anche di breve durata (la tolleranza ai derivati dell'oppio diminuisce rapidamente, soprattutto quella nei confronti della depressione respiratoria); dall'uso combinato di oppioidi e sedativi del sistema nervoso centrale, che produce un effetto sinergico; dalle variazioni nella purezza dell'eroina.

Fra i sintomi e segni la triade di coma, miosi con pupille a capocchia di spillo e depressione respiratoria è fortemente suggestiva di overdose da oppioidi. Il ritmo respiratorio deve essersi abbassato a 2-4 atti respiratori/min. E' spesso presente edema polmonare. L'ipossia può causare midriasi e ipotensione. Vi è ipotermia e la pelle è fredda e sudata senza che vi sia una concomitante infezione, è cianotica e può rivelare tracce e segni di iniezioni. La muscolatura scheletrica appare flaccida e la diuresi diminuita. L'uso concomitante di alcool o barbiturici può contribuire all'instaurarsi di questo quadro clinico.

Trattamento. Il coma dovuto ad intossicazione da oppioidi deve essere trattato allo stesso modo di qualunque altro coma indotto da sostanze psicoattive. La prima cosa da fare è mantenere pervie le vie respiratorie e instaurare una ventilazione assistita. Le misure da adottare per gli aspetti specifici dell'overdose da oppioidi sono le seguenti: la ventilazione polmonare, che riduce l'ipossia, dovrà essere assistita con respirazione bocca-a-bocca o con Ambu con ossigeno al 100%. L'ipossia potrà essere risolta anche per mezzo del naloxone (vedi sotto). L'ipotensione di solito risponde alla correzione dell'ipossia. L'edema polmonare associato con l'intossicazione da oppioidi è dovuto alla perdita di liquido dai capillari polmonari e non a un sovraccarico di fluido. Non si deve quindi usare diuretici. Occorre intubare il paziente e ventilarlo. Per il coma e la depressione respiratoria il farmaco di scelta è il naloxone, un antagonista puro dei derivati dell'oppio. Il naloxone è anche utile quando gli oppioidi sono assunti insieme ad alcool o sedativi del sistema nervoso centrale. Prima di somministrare il naloxone, è buona norma contenere il paziente per evitare crisi di violenza a seguito di una improvvisa sindrome di astinenza precipitata dal naloxone stesso. La prima somministrazione di naloxone per via endovenosa deve essere di 0,8 mg. Se questa non ha effetto entro 15 minuti, occorre somministrare un'ulteriore dose di 1,6 mg, sempre per via endovenosa. Dopo ulteriori 15 minuti si possono somministrare altri 3,2 mg per via endovenosa. Va osservato l'aumento del ritmo respiratorio, le dimensioni pupillari e lo stato di coscienza. Se non c'è risposta dopo la terza dose di naloxone, la diagnosi di overdose da oppioidi è probabilmente errata. La durata d'azione del naloxone è più breve di quella della maggior parte degli oppioidi, inclusa l'eroina e il metadone; un paziente può, quindi, inizialmente migliorare, ma poi ricadere nel coma. L'eroina può essere causa di depressione respiratoria anche per 6 ore; il metadone per 24-72 ore. Dopo un'overdose da eroina, il paziente va osservato ogni 15 minuti per 4-8 ore. Una indicazione suggerita è l'infusione endovenosa di naloxone dopo le iniziali somministrazioni in bolo. Il naloxone, 4 mg (10 fiale), va aggiunto a un litro di destrosio al 5%

in acqua e somministrato ad un ritmo di 100 mL/h. Il paziente va tenuto sotto stretta osservazione. L'astinenza da oppioidi precipitata dal naloxone può essere trattata rassicurando il paziente che i sintomi si risolveranno quando il naloxone avrà terminato la sua azione farmacologica. Dovranno essere indagate, in presenza di febbre, le infezioni, incluse quelle della pelle, la polmonite "ab ingestis", l'endocardite e la meningite e trattate con gli appropriati antibiotici. La possibilità della presenza di epatite e di infezione da HIV richiederà attenzione nel maneggiare i campioni di sangue. Le convulsioni dovute a overdose da meperidina rispondono al naloxone.

Tolleranza e sindrome d'astinenza

Il fenomeno della tolleranza non si sviluppa in maniera uniforme nei confronti dei singoli effetti degli oppiacei: si ha per l'azione analgesica, sedativa e di depressione sul centro del respiro, ma non per la miopia e la costipazione. L'intensità della sindrome da astinenza dipende dalla sostanza oppioide utilizzata, dal dosaggio e dalle modalità di eliminazione. Essa è più intensa quando gli agonisti degli oppiacei sono sostituiti rapidamente dagli antagonisti, come il naloxone. Se l'oppiaceo ha un'azione protratta nel tempo, come il metadone, i fenomeni astinenziali saranno qualitativamente simili a quelli dell'astinenza da eroina, ma presenteranno un esordio più lento e una gravità minore; tuttavia saranno più protratti nel tempo (fino a varie settimane). La sintomatologia astinenziale si verifica circa 8-10 ore dopo l'interruzione dell'uso prolungato di oppiacei ad azione breve, come l'eroina, la morfina e l'idromorfone. I sintomi precoci includono ansia, sudorazione, lacrimazione, rinorrea, sbadigli e "craving" (desiderio insaziabile di sostanze). Nelle ore successive, i sintomi si intensificano (sintomi e segni intermedi) e compaiono insonnia, vampate di calore e brividi, dolori alle ossa e alla muscolatura, crampi addominali, midriasi, orripilazione e tremori. Dopo 36 ore compaiono i sintomi e segni tardivi caratterizzati da agitazione, nausea, vomito, diarrea e ipertensione arteriosa, ipertemia, tachicardia, tachipnea. I sintomi raggiungono il culmine 48-72 ore dopo l'ultima assunzione. La fase acuta cala in 7-10 giorni, ma il sonno e l'umore possono permanere disturbati per mesi.

Terapia della Dipendenza da eroina: teoria dei vari livelli di intervento

Ogni intervento nella dipendenza da oppiacei deve riconoscere una filosofia comune espressa nella seguente teoria dei vari livelli di intervento.

Livello 0 (prevenzione). E' senz'altro imprescindibile, ma il più controverso, tanto che nessun tipo di impostazione culturale è riuscita a fornire un modello di prevenzione primaria di dimostrata efficacia. Ogni operatore tende a proporre, quale difesa contro la tossicodipendenza, modelli educativi, basati sul proprio background culturale. Bisogna prendere atto che non esiste una soluzione universalmente accettata per questi complessi problemi; l'aver voluto proporre determinati modelli educazionali, come preventivi nei confronti del consumo di stupefacenti, ha spesso prodotto effetti di segno diametralmente opposto a quelli desiderati, in gruppi sociali con diversa impostazione culturale. Non si è potuto rilevare carenze educazionali specifiche, né difetti personologici nei pazienti tossicodipendenti. La maggior parte di essi ha iniziato l'uso delle sostanze per gioco o come elemento di socializzazione, sapendo di esse solo ciò che il luogo comune o magari un compagno già tossicodipendente avevano insegnato. L'unico modello di prevenzione attualmente proponibile è quello basato su una corretta educazione sanitaria riguardante

le varie sostanze stupefacenti, i loro effetti, le conseguenze del loro uso e/o abuso, lasciando da parte interpretazioni ideologiche o moralistiche. Nell'eroinismo, più che in ogni altra malattia sociale, è fondamentale la prevenzione secondaria, ossia la "riduzione del danno" e la cura degli individui affetti, nonché la prevenzione terziaria, cioè la protezione contro le ricadute e il trattamento delle stesse. L'espansione dell'uso di stupefacenti è correlabile a precisi interessi di mercato, alimentabile solo in ben precise condizioni, quali la clandestinità con il relativo alto prezzo di vendita, la mancanza di trattamenti efficaci, il fenomeno del consumatore-spacciatore, ecc. In questa ottica la depenalizzazione dell'uso degli stupefacenti, la somministrazione controllata di eroina e lo stesso trattamento dei soggetti eroinomani costituiscono i principali capisaldi per una completa eradicazione del problema.

Livello 1 (Riduzione del danno). Gli scopi del primo livello possono così essere riassunti:

- a Limitazione delle conseguenze sociali correlate all'eroinismo, quali macro e micro criminalità, diffusione dell'AIDS; estinzione del fenomeno consumatore-spacciatore; eliminazione del mercato clandestino con la conseguente riduzione del numero dei consumatori di eroina, minor rischio di contatto per le popolazioni di tossicodipendenti già coinvolte, ecc... .
- b Salvaguardia della salute dei soggetti già affetti da heroinismo almeno per quel che riguarda le patologie da siringa (infezione da HIV, epatiti da siero, danni vascolari, endocarditi, overdose, ecc.), con evidenti vantaggi per il paziente e con la riduzione del costo sociale che tali affezioni comportano.
- c Realizzazione del più ampio contatto possibile tra operatori sanitari e relative strutture con la popolazione dei tossicodipendenti. Favorire questo primo contatto vuole dire i) raggiungere un gran numero di pazienti; ii) fornire loro una corretta informazione sullo stato di salute e sulle prospettive terapeutiche. In altre parole dovrebbe crearsi una situazione dove è l'operatore che va incontro all'eroinomane con tutta la sua esperienza e il suo bagaglio culturale.
- d Possibilità di diagnosi precoce. Attualmente questa pratica altamente preventiva è, nella grande maggioranza dei casi, impossibile, data la condizione di clandestinità in cui il tossicodipendente viene, di fatto, a vivere. La regola vuole che i pazienti si rivolgano ai Servizi solo quando la situazione è ormai insostenibile, ossia in uno stato avanzato della malattia.

Gli interventi proponibili come primo livello comprenderanno:

- a Distribuzione controllata di eroina e di eventuali farmaci sostitutivi ai pazienti eroinomani.
- b Distribuzione gratuita di siringhe monouso.
- c Istruzione circa le modalità di auto somministrazione dei già citati farmaci (disinfezione, non riutilizzazione delle siringhe, ricerca di dosaggi non pericolosi, ecc...).
- d Divulgazione delle tecniche di primo soccorso in caso di overdose o sindrome da astinenza.
- e Informazione sui rischi e conseguenze dell'uso continuato di stupefacenti, nonché sulle modalità di cura e riabilitazione.
- f Educazione sanitaria dei soggetti sieropositivi.

Per lo svolgimento di quanto previsto come primo livello di intervento dovrebbero

impiegarsi delle vere e proprie “unità di strada”, composte sia da volontari che da operatori specializzati nel settore. Allo scopo inoltre dovrebbero essere istruiti i medici di famiglia e il personale paramedico addetto alle autoambulanze. Si dovrebbe cioè creare una fitta rete di contatto tra servizi sanitari ed eroinomani tale da garantire sia un facile accesso alle strutture terapeutiche elettive, che la rottura definitiva con la “cultura della strada”. Il limite principale è quello di non essere vere e proprie modalità terapeutiche e quindi di non poter aiutare il paziente nella riabilitazione piena consistente nel recupero della propria funzionalità bio-psico-sociale.

Livello II (diagnosi). Se il primo livello non può che costituire l’approccio iniziale alla popolazione dei tossicodipendenti, il secondo livello costituisce l’inizio dell’iter terapeutico vero e proprio. Si tratta di un momento clinico diagnostico che vede il medico specialista, eventualmente coadiuvato da altre figure professionali, impegnato nella ricerca della modalità terapeutica più appropriata per ogni singolo paziente. Una volta giunti alla formulazione diagnostica, il paziente verrà indirizzato alle opportune modalità terapeutiche. L’indicazione iniziale, tuttavia, non deve essere intesa come vincolante o rigida, bensì aperta e intercambiabile con altre istanze terapeutiche. Solo l’acquisizione e il mantenimento di un adeguato livello di funzionamento psicosociale da parte del paziente è in grado di confermare le scelte dell’operatore. Parallelamente a quanto sopra si procederà alla diagnosi e cura delle patologie correlate alla tossicodipendenza, nonché al trattamento di eventuali malattie psichiatriche.

Livello III (terapia elettiva). Questo livello comprende gli interventi terapeutico riabilitativi veri e propri, verso i quali vengono indirizzati i pazienti dopo la valutazione clinica. I pazienti possono generalmente essere divisi in due gruppi:

- a pazienti trattabili in condizione di “drug-free”, ossia senza l’intervento di farmaci o comunque senza l’aiuto di farmaci agonisti degli oppiacei (vedi capitolo 2.2).
- b pazienti da trattare con terapia farmacologica sostitutiva (vedi capitolo 2.2).

I pazienti inquadrabili nel primo gruppo dovrebbero soddisfare, anche se non tutti, almeno buona parte dei seguenti requisiti: soggetti in fase di abuso di sostanze stupefacenti così definibili secondo il DSM IV; basso livello di craving; conservazione di buoni livelli di adattamento sociale; buon supporto familiare con possibilità di reperire un referente nell’ambito della famiglia stessa; soggetti affidabili con ottimi livelli comunicativi con l’operatore. Bisogna tuttavia sottolineare come le metodologie basate sul raggiungimento della condizione di “drug-free” risultino altamente selettive, applicabili cioè solo ad una esigua parte dei pazienti. Ciò probabilmente è in buona parte imputabile alla impossibilità di una diagnosi precoce. E’ necessario inoltre aggiungere l’alto rischio iatrogeno di detti metodi, che, specie se la valutazione diagnostica è stata imprecisa, possono condurre il paziente a ricorrere nuovamente all’eroina da strada, magari occultando tale pratica all’operatore. Se ne evince la cautela con la quale un tossicodipendente debba essere indirizzato verso un programma di disintossicazione a breve termine, nonché la necessità di vigilare attentamente su eventuali comportamenti a rischio del paziente; in questo caso l’eroinomane dovrebbe essere immediatamente inserito in un programma con farmaco sostitutivo.

I metodi “drug free” possono così essere schematizzati:

- Programmi “drug free” con supporto psicoanalitico, con o senza ausilio di farmaci antagonisti per gli oppiacei.
- Trattamento in “Comunità Aperta”, cioè in strutture tipo i gruppi di auto-aiuto,

che favoriscono il reinserimento del soggetto nel tessuto sociale già durante il trattamento. Anche in questo caso ci si potrà giovare di terapia farmacologica con antagonisti.

- Trattamento in “Comunità Residenziale”. Questa metodologia potrà essere utilizzata solo dopo revisione dei modelli attualmente proposti (vedi avanti).

I pazienti da trattare con terapia farmacologica sostitutiva comprendono la grande maggioranza dei tossicodipendenti da eroina che quotidianamente si presentano ai Servizi. Questi soggetti non soddisfano i requisiti per accedere ai programmi “drug free”, dai quali trarrebbero più danni che benefici. Nonostante ciò, spesso questi pazienti richiedono insistentemente di essere inseriti in trattamenti di veloce disimpegno dalle sostanze sostitutive. Tale richiesta è supportata dalle false nozioni della cultura da strada, per la quale la dipendenza è qualcosa di direttamente correlato alla volontà dell'individuo. Il primo e non facile compito dell'operatore sarà quindi proprio quello di ridimensionare le aspettative del paziente, indirizzandolo verso trattamenti a lungo termine, di più sicuro successo e, soprattutto, a basso rischio per la sua salute.

Alla terapia farmacologica sostitutiva, che va intesa come trattamento metadonico a lungo termine possono essere affiancati altri servizi:

- Orientamento generico da parte dell'operatore del centro (counselor incaricato). Molti pazienti in terapia sostitutiva una volta raggiunta la stabilizzazione metabolica, sperimentano uno stato di ritorno alla normalità, si reinseriscono egregiamente nel sociale, in special modo quando esistano risorse individuali o familiari (casa, lavoro, sport, ecc...). Per questi pazienti potranno essere sufficienti consigli generali ed informazioni specifiche sul tipo di terapia intrapresa, per giungere al successo terapeutico.
- Psicoterapia individuale e/o trattamento di eventuali patologie psichiatriche. Da riservare a individui che mostrano problematiche specifiche.
- Inserimento in “Comunità Aperta”, cioè nel tipo di strutture già citate. Detti gruppi di auto-aiuto potrebbero fornire un solido sostegno a quei pazienti che vuoi per particolari condizioni individuali, vuoi per un lungo trascorso di eroinismo da strada, vedano compromesse gran parte delle loro risorse riabilitative. Il basso costo di queste strutture, la loro efficacia già dimostrata in altri campi (alcool, patologie psichiatriche, ecc...), la possibilità di trattare in un sol tempo un buon numero di soggetti dovrebbero portare ad una maggiore attenzione nei confronti di queste strutture nel prossimo futuro.
- “Comunità Residenziali”. L'utilizzo di queste strutture sarebbe molto importante per quei soggetti che, oltre al trattamento farmacologico, abbisognino di una solida struttura di riferimento. Basti pensare a quei pazienti con gravi turbe psichiatriche richiedenti una struttura di contenimento, nonché ai molti tossicodipendenti che nel momento della presentazione al servizio non hanno più alcun tipo di supporto economico sociale (casa, famiglia, lavoro, ecc...).

A proposito delle Comunità Terapeutiche, sulla base delle esperienze internazionali più accreditate, occorre sottolineare che dovrebbero essere strutture ampiamente comunicanti con la realtà sociale che le circonda, nonché con gli altri tipi di intervento farmacologici e non. Nelle Comunità Terapeutiche non dovrebbe essere presente quel carattere di struttura reclusiva che isola il paziente dalla realtà sociale e familiare, creando una sorta di realtà artificiale in cui per lo più si realizza uno stato di guarigione

apparente, destinato a crollare quando il soggetto trattato rientra nella società, dove, oltre alle ovvie difficoltà, incontrerà ineluttabilmente anche la sostanza di abuso. Andrebbe inoltre abolito il dogma della supremazia del metodo "drug free" su tutti gli altri, nonché il concetto di guarigione rigidamente associato allo stato "drug free", mentre ci si dovrebbe invece riferire più generalmente al funzionamento sociale e individuale del soggetto in trattamento. Le comunità terapeutiche dovrebbero acquisire la coscienza dell'eroinismo come malattia, svincolata da colpe individuali o carenze di motivazioni e istanze morali. In questa ottica scientifica e non più ideologica la comunità terapeutica, integrata o meno con altre metodiche, costituirebbe una valida quanto irrinunciabile struttura per la riabilitazione di un vasto numero di tossicodipendenti.

La tabella 2.1.3.a. mostra le differenze fra tossicodipendenza da eroina e trattamento metadonico ed offre una buona base di discussione per contrastare lo "stigma" di cui molto spesso sono oggetto i tossicodipendenti da eroina in trattamento metadonico.

Livello IV (riabilitazione e reinserimento sociale). Questo livello prevede la riabilitazione piena del soggetto che diviene completamente indipendente dai vari programmi terapeutici. Il raggiungimento di tale traguardo può avvenire in tempi e con modalità molto diversi a seconda delle esigenze e della gravità della malattia di ogni singolo paziente.

Livello V (prevenzione e cura delle recidive). Data la definizione della tossicodipendenza da eroina come malattia cronica recidivante, è logico che particolare attenzione debba essere posta alla prevenzione e cura delle eventuali recidive. Dovranno essere, quindi, istituiti dei programmi di intervento tesi a non far perdere lo stato di funzionalità precedentemente raggiunto dal paziente. Tali programmi prevederanno la veloce riammissione (o ammissione) alla terapia sostitutiva (che diviene quasi sempre un imperativo in caso di comportamento recidivante), evitando per quanto possibile il "ritorno in strada" del paziente, evento disastroso sia sul piano psicosociale che su quello più strettamente fisico. Tali programmi inoltre potranno prevedere iter di trattamento semplificati, in quanto rivolti a pazienti già strutturati dal punto di vista cognitivo e che quindi non necessitano di una complessa revisione, come il tossicodipendente appena uscito dalla strada.

Tabella 2.1.3.a. Differenze fra tossicodipendenza da eroina e trattamento metadonico		
	Tossicodipendenza da eroina	Trattamento Metadonico
Effetto farmacologico	Immediato	Dopo 30 minuti
Durata di azione	4/6 ore	24/36 ore di emivita
Via di assunzione	Per endovena, inalazione, fumo Più volte al giorno	Per os Una volta al giorno
Dosaggio efficace	Non determinabile	60 mg/die è la dose minima efficace per la maggior parte dei pazienti 80-120 mg/die sono efficaci per prevenire l'infezione HIV, aumentare il tasso di ritenzione in trattamento, diminuire l'uso di altre sostanze, migliorare l'adattamento sociale
Sicurezza	Potenzialmente mortale	Innocuo: non si sono riscontrati effetti tossici in pazienti trattati per oltre 20 anni
Livello di tolleranza	Occorre sempre aumentare le dosi	Livello stabile alla stessa dose
Overdose	Molto probabile Potenzialmente letale Morte rapida: risponde prontamente al naloxone	Molto improbabile al di sopra di 100 mg/die Potenzialmente letale solo per i soggetti non tolleranti Morte lenta: risponde al naloxone nelle 24-36 ore
Effetti euforici	Presenti per circa 2 ore dopo l'assunzione	Nessuno
Sensibilità ai narcotici	Conservata	Perduta per dosaggi di 80 mg/die o oltre
Craving per i narcotici	Continuo e ricorrente	Eliminato
Sindrome di astinenza	Entro 3-4 ore Intensa Controllabile con metadone	Dopo 24 ore Intensità minore Durata maggiore Controllabile riducendo gradualmente le dosi
Trasmissione HIV	Probabile	Eliminata o ridotta per coloro che rimangono in trattamento

Tabella 2.1.3.a. Differenze fra tossicodipendenza da eroina e trattamento metadonico (continua)		
	Tossicodipendenza da eroina	Trattamento Metadonico
Sistema immunitario e funzioni endocrine nei pazienti HIV negativi	Compromessi	Normalizzati durante il trattamento
Sistema immunitario e funzioni endocrine nei pazienti HIV sieropositivi	Rapida progressione verso l'AIDS	Progressione verso l'AIDS più lenta
Asse ipotalamo ipofisi	Soppresso	Si normalizza durante il trattamento
Funzione sessuale e libido	Compromessa	Si normalizza durante il trattamento
Mestruazioni	Assenti	Si normalizzano durante il trattamento
Gravidanza	Problemi seri Difficoltà di trattamento	I problemi possono essere affrontati attraverso interventi medico sociali e prenatali
Situazione fetale	Sottoposta a stress Difficoltà di sviluppo	Non stressante Il trattamento permette un normale sviluppo fetale
Alterazioni dell'umore	Fluttuazioni continue	Nessuna se il paziente non ha comorbidità psichiatrica o non è poliabusatore
Affettività	Fortemente ostacolata	Normale nel paziente senza comorbidità psichiatrica e non poliabusatore
Emozioni e percezione del dolore	Ingigantita	Normalizzata in assenza di poliabuso
Funzioni intellettive	Fortemente ostacolate	Normali nel paziente senza comorbidità psichiatrica e non poliabusatore
Tempi di reazione	Fortemente disturbati	Normali
Relazioni interpersonali	Disturbate	Normali Facilitate dal counseling
Adattamento sociale	Disturbato	Normale Facilitato dal counseling
Attività rieducazionale e preparazione al lavoro	Alta probabilità di insuccesso	Fortemente facilitata
Attività lavorativa	Difficile se non impossibile da mantenere	Normale per ogni tipo di attività

Tabella 2.1.3.a. Differenze fra tossicodipendenza da eroina e trattamento metadonico (continua)		
	Tossicodipendenza da eroina	Trattamento Metadonico
Comorbidità psichiatrica	Difficilmente trattabile	Trattabile
Politossicomania	Alto livello di poliabuso (alcool, cocaina, BDZ, nicotina)	Alto livello, ma potenzialmente curabile
Attività illegali	Alto livello e costanza	Livello ridotto o eliminato
Effetti sulla collettività	Distruttivo Alti tassi di criminalità Alti tassi di mortalità Trasmissione di malattie	Un buon programma metadonico contribuisce alla sicurezza sociale, riduce la criminalità, la mortalità e migliora la qualità della vita della collettività
Definizione di tossicodipendenza	Applicabile secondo i criteri del DSM-IV	Non applicabile
Stile di vita	Sinonimo di infezione e morte	Sinonimo di buona salute e buon stile di vita

Farmaci riportati in questo capitolo

Idromorfone	--
Meperidina	--
Metadone	Metadone; Eptadone
Morfina	Morfina; MS Contin; Skenan;
Naloxone	Narcan
Ossicodone	--

2.1.4

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Depressori del Sistema Nervoso Centrale

Introduzione

I depressori del sistema nervoso centrale (D-SNC) sono utilizzati per le loro proprietà sedative, ipnotiche, ansiolitiche, anestetiche e anticonvulsivanti. Comprendono diverse classi di sostanze che hanno proprietà molto simili (tabella 2.1.1.a.). I D-SNC di più comune abuso sono le benzodiazepine e i barbiturici. Chi abusa di D-SNC giunge all'attenzione del medico per problemi di overdose o di astinenza, ma anche per cercare di ottenere ulteriori prescrizioni delle sostanze di cui abusa.

Epidemiologia e modelli d'uso

L'incidenza e la prevalenza di abuso di D-SNC sono maggiori rispetto a quelle degli oppioidi. Nel 1982 il 19% di giovani adulti riferiva l'uso non medico di sedativi (per es. barbiturici) e il 15% l'uso, sempre non medico, di tranquillanti (per es. benzodiazepine). L'incidenza è rimasta costante dal 1980 al 1985. L'abuso di D-SNC comprende tre caratteristici quadri clinici: l'intossicazione cronica, l'intossicazione episodica e l'utilizzo in associazione con oppiacei. L'intossicazione cronica si osserva, solitamente, in pazienti di età adulta, appartenenti alla classe sociale media, che assumono D-SNC per insonnia, ansia cronica o disturbi somatoformi. All'inizio, il paziente assume occasionalmente le sostanze per l'ansia o l'insonnia, mentre, in un secondo tempo, il loro utilizzo diviene più regolare ed abituale fino ad una frequenza di assunzione plurigiornaliera. Il paziente è solito richiedere l'intervento di molti medici e farmacisti nell'intento di ottenere prescrizioni multiple. L'intossicazione episodica si osserva, di solito,

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Matteo Pacini

fra gli adolescenti e i giovani adulti che abusano di questi farmaci per ottenere occasionali “stati di euforia sociale” o sensazioni di benessere. Le aspettative degli utilizzatori stessi e la situazione ambientale fanno sì che l’effetto sia percepito come sedativo o euforizzante. Per associazione con oppiacei (o uso in sostituzione di questi) si intende l’uso combinato di D-SNC con eroina, alcool o amfetamine e barbiturici endovena, che si osserva principalmente fra giovani adulti eroinomani, poliabusatori o in programmi metadonici a dosaggi subterapeutici. I D-SNC sono utilizzati per aumentare gli effetti dell’eroina “da strada” molto impura o, nell’impossibilità economica di procurarsi il fabbisogno giornaliero, per sopportare la crisi da astinenza da oppiacei. Chi abusa di barbiturici spesso usa altri D-SNC, come alcool, meprobamato, metaqualone e benzodiazepine.

I barbiturici vengono spesso assunti in combinazione con amfetamine per aumentarne l’effetto euforizzante.

Effetti farmacologici

I barbiturici e gli altri sedativo-ipnotici (come il flunitrazepam) esplicano un’azione deprimente sull’arousal cerebrale e sui centri respiratori e, in alte dosi, possono causare stupore, coma, arresto respiratorio e morte. La loro capacità di alleviare l’ansia e indurre il sonno è dose-dipendente; le benzodiazepine, inoltre, hanno la proprietà di indurre rilassamento muscolare. Le sostanze ad emivita breve ed intermedia producono con maggiore probabilità dipendenza e sintomi di astinenza. La tolleranza ai barbiturici tende ad essere crociata con quella dell’alcool e di altri tipi di sedativi. La dipendenza fisica si verifica con l’aumento dei dosaggi e la sindrome di astinenza varia ampiamente da un lieve stato ansioso fino a crisi epilettiche e a psicosi acute.

Intossicazione

L’intossicazione con D-SNC non comporta di per sé il ricorso a cure mediche ad eccezione del caso di overdose.

Gli *effetti fisici* includono nistagmo, diplopia, strabismo, diminuzione del tono muscolare e della coordinazione motoria, atassia, vertigini e segno di Romberg positivo. I riflessi tendinei profondi sono tipicamente immodificati, come pure il diametro e la risposta pupillare alla luce. Per quanto riguarda invece gli *effetti psicologici*, l’intossicazione lieve o moderata è simile all’intossicazione alcolica, alterazioni della memoria, disartria, sonnolenza, compromissione della capacità di giudizio, diminuzione dell’attenzione e della facoltà di comprensione, labilità emotiva, disinibizione del comportamento con esagerazione dei tratti personologici sottostanti, ostilità, scontrosità, litigiosità e, occasionalmente, violenza, con idee di riferimento e tendenze suicidiarie.

Il trattamento dell’intossicazione, ad eccezione dei casi di overdose, in cui l’arresto respiratorio rappresenta il pericolo maggiore, si limita a fornire supporto al paziente. E’ fondamentale porre una corretta diagnosi di intossicazione al fine di evitare la somministrazione di ulteriori sedativi e per poter istituire appropriate misure atte a favorire l’eliminazione del farmaco dall’organismo.

Sindrome d’Astinenza

L’astinenza da D-SNC è un’emergenza medica che può manifestarsi con stato confusionale, convulsioni, e, in casi estremi, morte. Per questa ragione la disintossicazione

da questo tipo di sostanze dovrebbe essere attuata in ospedale. Significativi sintomi e segni di astinenza si verificano dopo la sospensione dell'uso massivo di D-SNC per 1-2 mesi, ma la brusca interruzione del farmaco, anche dopo un uso limitato nel tempo può causare insonnia (effetto rebound). L'inizio della comparsa dei sintomi di astinenza dipende dalla durata d'azione del farmaco specifico. I sintomi possono emergere 12-16 ore dopo l'ultima dose di barbiturici a breve durata di azione, 2-3 giorni dopo barbiturici a più lunga durata e fino a 7-10 giorni dopo l'ultima dose di diazepam. I bambini che sono nati da madri con dipendenza fisica da D-SNC manifestano sintomi e segni di astinenza.

I sintomi e segni di astinenza si possono distinguere in precoci, intermedi e tardivi. Quelli precoci includono ansia, irrequietezza, tremore, debolezza, anoressia, nausea e vomito. Nell'arco del primo giorno, per i D-SNC a breve durata di azione, questi sintomi si intensificano e ne compaiono di nuovi (sintomi e segni intermedi), quali insonnia, incubi, tremori grossolani a riposo, crampi addominali, tachicardia, iperreflessia, ipotensione ortostatica e diaforesi. I sintomi raggiungono il culmine 2-3 giorni (sintomi e segni tardivi) dopo l'ultima dose di D-SNC a breve durata di azione. In questo periodo possono verificarsi attacchi tonico-clonici generalizzati. Tali attacchi è meno probabile che si verificano quando l'astinenza è prodotta da benzodiazepine o barbiturici ad azione protratta. Quasi la metà dei pazienti che vanno incontro a convulsioni sviluppano uno stato delirante 3-8 giorni dopo l'ultima dose. Lo stato confusionale è caratterizzato da agitazione, delirio, disorientamento, allucinazioni visive e può essere associato a ipertermia e scompenso cardiovascolare. Una volta che questo è presente, può essere difficile trattarlo anche utilizzando un dosaggio massiccio di barbiturici.

Per quanto riguarda il *trattamento* dell'astinenza da D-SNC, può essere attuata una terapia sostitutiva. Come nel caso dell'astinenza da oppiacei, il D-SNC viene sostituito con un farmaco ad azione prolungata verso il quale esista tolleranza crociata e il paziente viene poi gradualmente disintossicato. La sostanza di scelta per la maggior parte dei D-SNC è il fenobarbital. Poiché i pazienti tossicodipendenti sono notoriamente inattendibili, la gravità della dipendenza dalla sostanza va verificata attraverso il test di tolleranza al pentobarbital. Se la sostanza d'abuso è una benzodiazepina o un D-SNC meno noto, il paziente dovrebbe essere disintossicato gradualmente dal farmaco originario senza passare ad una terapia sostitutiva.

Il test di tolleranza al pentobarbital si attua non appena il paziente esce dallo stato di intossicazione acuta, somministrandogli 200 mg di pentobarbital per os. Un'ora dopo si esamina il paziente e si ricercano i segni di intossicazione (nistagmo, atassia, disartria, sedazione). Se il paziente si addormenta è improbabile che sia tollerante al farmaco e non necessita di disintossicazione. Se mostra segni di intossicazione in seguito alla somministrazione dei 200 mg di pentobarbital, questa quantità rappresenta la sua "dose di stabilizzazione" per 6 ore. Se invece il paziente non mostra segni di intossicazione, si somministrano ulteriori 100 mg di pentobarbital per os ogni 2 ore finché non si ha sedazione, fino ad un massimo di 500 mg in 6 ore. Il dosaggio totale necessario a provocare segni di intossicazione nel paziente rappresenta la richiesta di pentobarbital del soggetto per 6 ore; moltiplicando questa dose per 4 si ottiene il fabbisogno di pentobarbital nell'arco delle 24 ore. Si sostituisce il pentobarbital richiesto con fenobarbital (100 mg del primo corrispondono a 30 mg del secondo; il fenobarbital presenta una minore fluttuazione dei propri livelli ematici). Nei due giorni successivi si

somministra, per os, il fabbisogno giornaliero di fenobarbital in tre somministrazioni di ugual dosaggio. In seguito si riduce la dose di 30 mg al giorno, cominciando con quella del mattino, fino a che il paziente non è completamente disintossicato. Per una buona riuscita, il processo di disintossicazione non deve essere affrettato. Se appaiono segni di intossicazione, si rimanda la somministrazione di fenobarbital a 5 ore più tardi. Se appaiono segni di astinenza, si somministra immediatamente dell'altro fenobarbital, da 60 a 120 mg per os o intramuscolo, e si aumenta temporaneamente il dosaggio totale giornaliero.

Dipendenza mista da oppiacei e D-SNC

Molti tossicomani presentano una dipendenza fisica sia da oppiacei che da D-SNC. Il trattamento combina le procedure per la disintossicazione da oppiacei con quelle per la disintossicazione da depressori del SNC, ma la disintossicazione contemporanea da entrambe le sostanze non è consigliabile. Si mantiene il paziente temporaneamente con fenobarbital; lo si disintossica, dapprima, dagli oppiacei col metadone e poi dal fenobarbital stesso. Al posto del fenobarbital si può utilizzare il clonazepam con la stessa metodologia di intervento.

Farmaci riportati in questo capitolo

Clonazepam	Rivotril
Fenobarbital	Gardenale; Luminale-Bracco; Luminalette
Flunitrazepam	Darkene; Roipnol; Valsera
Meprobamato	Quanil
Metaqualone	--
Pentobarbital	--

2.1.5

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Stimolanti del Sistema Nervoso Centrale

Introduzione

Gli stimolanti del SNC (S-SNC) agiscono da potenti simpaticomimetici periferici ed esplicano, in vari gradi, effetti stimolanti sul piano psicomotorio. Gli stimolanti di più comune abuso sono la cocaina e le amfetamine. Anche se per tali farmaci esiste un limitato uso terapeutico (le amfetamine per la narcolessia, il disturbo da deficit dell'attenzione e come occasionale aggiunta a una terapia con antidepressivi; la cocaina per anestesia locale), il loro potenziale d'abuso viene sempre più tenuto in considerazione. L'uso delle amfetamine "pesanti" e della cocaina interferisce gravemente con la situazione psico-socio-sanitaria, legale e finanziaria del paziente.

Epidemiologia e modalità d'uso

La popolarità delle amfetamine risale agli anni '40, quando i medici le considerarono un farmaco versatile. A partire dal 1971, 10 bilioni di dosi legali sono state assunte negli USA ogni anno. Dalla metà degli anni '60 si verificò un'incremento della sintesi illecita di queste sostanze e dell'immissione sul mercato nero di amfetamine legalmente prodotte. Dal 1970 l'abuso di amfetamine si è drasticamente ridotto, in parte per le restrizioni legali circa il loro uso. L'abuso di cocaina è, invece, aumentato bruscamente a partire dalla fine degli anni '70. Negli USA, nel 1982, il 28% dei giovani dai 18 ai 25 anni ha usato cocaina e il 7% ne ha fatto uso nel mese precedente all'intervista; si stima che il 18% dei giovani adulti abbia fatto uso di amfetamine.

I modelli d'uso delle amfetamine e della cocaina sono molto cambiati negli ultimi

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Stefania Canoniero

anni. Le amfetamine vengono assunte per via orale e il loro uso intravenoso è attualmente raro. Gli effetti della cocaina per os sono fortemente attenuati, così che vengono, in genere, preferite altre vie di somministrazione, la più comune delle quali è attualmente l'assunzione intranasale ("snorting") di polvere di cocaina nella forma idroclorata. All'inizio, l'alto prezzo della sostanza ne ha limitato il consumo ad un uso occasionale, socio-ricreativo fra i trafficanti di sostanze e nei gruppi socio-economici di alto livello. Dalla fine del 1970 il consumo giornaliero di cocaina è aumentato di quattro volte; si è cercato di fumare la cocaina nella forma di base libera dopo un processo di estrazione dalla polvere di cocaina. Dalla metà del 1980, è possibile fare "abbuffate", fumare cocaina in pasta (estratto grezzo della foglia di coca), "crack" o "rock" ed iniettarsi soluzioni di cocaina. In alcuni individui, gli effetti di rinforzo positivo, molto potenti, della cocaina conducono ad una aumentata frequenza d'uso, ad un aumento del dosaggio, e allo sviluppo di dipendenza psico-fisica. Esperire una sindrome di astinenza da cocaina aumenta ulteriormente la tendenza ad un suo uso ripetuto. Chi abusa di S-SNC spesso assume altre sostanze, come i sedativo-ipnotici e l'alcool, nel tentativo di annullare alcuni degli effetti spiacevoli delle amfetamine e della cocaina (per es., il "crash").

Effetti farmacologici

L'azione della cocaina ha un esordio più rapido e una durata più breve rispetto a quella delle amfetamine, ma gli effetti farmacologici, per i due tipi di sostanze, sono molto simili. Sia le amfetamine che la cocaina potenziano l'azione della dopamina e della norepinefrina nel SNC e agiscono, perifericamente, come simpaticomimetici.

Intossicazione

Effetti fisici

Le complicanze mediche dell'uso di amfetamine e della cocaina si verificano con maggiore probabilità in individui sofferenti di epilessia, ipertensione arteriosa, compromissione del sistema immunitario, malattie cardiache e respiratorie.

Bassi e medi dosaggi provocano stimolazione adrenergica, vasocostrizione con ipertensione arteriosa, tachicardia, ipertermia, midriasi. Alti dosaggi portano ad ulteriori aumenti della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca e della temperatura cutanea, vampate, cianosi, precordialgia, vertigini, nausea e vomito. L'intossicazione grave, specialmente come risultato del fumo o dell'iniezione di cocaina, può determinare aritmie, convulsioni, emorragie cerebrali, ipertermia spiccata e disturbi respiratori. Le convulsioni sono più probabili nell'intossicazione da cocaina rispetto a quella da amfetamine. La morte è più probabile che si verifichi se la cocaina viene assunta in combinazione con oppiacei e per via intravenosa. **Complicazioni.** Lo "snorting" di cocaina può far 'colare' o 'tappare' il naso e causare l'infiammazione, il rigonfiamento, l'ulcerazione o la perforazione del setto nasale. L'uso intravenoso può causare le stesse complicazioni dell'uso i.v. di oppiacei, inclusi ascessi cutanei, setticemia, tetano, tromboflebiti ed epatiti. Il fumo di cocaina come "base libera" o "crack" può provocare complicanze polmonari.

Effetti psicologici

Dosi basse e moderate provocano euforia, sensazioni di aumentata forza fisica e capacità mentale, ridotto senso di fatica e ridotto appetito. Dopo l'uso endovenoso o dopo aver fumato, viene descritta una varietà di sensazioni intense e piacevoli. Alti dosaggi possono condurre a un particolare comportamento ripetitivo, il bruxismo, allucinazioni tattili, formicolii, diminuita concentrazione, insonnia, perdita di peso, agitazione, tremore, irritabilità e paranoia. Gli stimolanti del SNC possono indurre una psicosi paranoidea, che è clinicamente indistinguibile da quella schizofrenica. Una tale psicosi si può verificare in individui sani, psicologicamente stabili, dopo un uso della sostanza anche di breve durata. Si manifesta con deliri di persecuzione, idee di riferimento, labilità emotiva e allucinazioni uditive, visive e tattili bizzarre. Il paziente rimane ben orientato e vigile. L'aggressività fisica può derivare dall'irritabilità e dalla paranoia. I sintomi scompaiono rapidamente nel giro di pochi giorni o, al più, di qualche settimana, ma la sospettosità e le idee di riferimento possono persistere per mesi dopo che la psicosi manifesta si è risolta. Una diagnosi di psicosi indotta da sostanze deve essere sospettata quando si ritrova la sostanza nelle urine, quando il suo uso viene riferito, quando sono presenti le complicanze fisiche, o quando i sintomi scompaiono rapidamente.

Trattamento Inizio testo icro.book

Il trattamento dell'intossicazione acuta da S-SNC è focalizzato sul sostegno delle funzioni vitali del paziente; sulla riduzione dell'iperexcitabilità del SNC, del SNA simpatico e dei sintomi psicotici; sull'aumento dell'eliminazione della sostanza dall'organismo. In caso di overdose la respirazione va assistita; si inserisce un sondino nasogastrico, e si tiene a portata di mano l'occorrente per rianimare il paziente in caso di depressione respiratoria. Si ricercano altre cause di agitazione, psicosi e iperattività del SNA. Per l'ipertermia vengono utilizzati bagni freddi o un materasso raffreddato e 10 mg di clorpromazina per via intramuscolare ogni 6 ore. Per le convulsioni si somministrano 5-20 mg di diazepam per via endovenosa, lentamente, a non più di 5 mg/min. In caso di ipertensione e tachicardia si somministra propranololo per via endovenosa, con incrementi di 1 mg fino ad un totale di 0,1 mg/kg a seconda del bisogno. L'eliminazione dell'amfetamina può essere aumentata con la acidificazione delle urine, ma questa è controindicata in presenza di un danno epatico o renale o quando si sospetti l'uso concomitante di barbiturici, in quanto ne ritarda l'escrezione. Si possono somministrare 2.75 meq/kg di ammonio cloridrato in 60 mL di soluzione salina ogni 6 ore, attraverso il sondino nasogastrico. Nello stesso tempo si somministrano 2 gr di acido ascorbico in 500 mL di soluzione fisiologica per fleboclisi ogni 6 ore. Le urine vanno titolate fino al raggiungimento di un pH di 5. L'aloiperidolo o la clorpromazina sono efficaci nella psicosi. Si possono somministrare dai 2 ai 5 mg di aloiperidolo per os 4 volte al giorno, finché non si verifica un miglioramento della sintomatologia che, di solito, avviene entro 2 giorni.

Tolleranza e astinenza

La cocaina e l'amfetamina non provocano una sindrome da astinenza pericolosa per la vita, come nel caso degli oppiacei o dei barbiturici. Comunque, chi fa uso di stimolanti riferisce una varietà di sintomi quando ne interrompe bruscamente l'uso

cronico ad alti dosaggi o quando gli effetti della sostanze svaniscono lentamente. Il craving è il maggior responsabile delle ricadute. Mantenere un soggetto lontano dalla cocaina, in assenza di una terapia, è compito molto arduo.

Dopo “periodi” di uso massiccio di S-SNC di giorni o settimane, il tossicomane cessa l’assunzione o per la debilitazione fisica o per l’impossibilità di reperire la sostanza. Gli effetti euforizzanti lasciano così il posto alla letargia, all’aumento dello stimolo della fame, alla disforia e al craving per più sostanze. Il tossicomane può dar inizio ad un nuovo “periodo” e ripetere il ciclo. La tolleranza si sviluppa nei confronti degli effetti euforizzanti, anoressizzanti, ipertermizzanti e cardiovascolari. La tolleranza non sembra svilupparsi nei confronti degli effetti psicotomimetici, antifatica e anti-ipermetabolici delle amfetamine.

Se l’assunzione della sostanza viene interrotta, i sintomi d’astinenza includono intenso craving, depressione del tono dell’umore fino a pensieri suicidi, irritabilità, astenia, rallentamento psicomotorio, nausea, tremori, appetito vorace e disturbi del sonno. I sintomi raggiungono l’apice 48-72 ore dopo l’ultima assunzione e possono durare per parecchie settimane. Per quanto riguarda il trattamento il paziente va tenuto sotto stretta osservazione per la depressione del tono dell’umore e le conseguenti idee di suicidio. Va rassicurato che la depressione è un effetto, limitato nel tempo, dell’astinenza da stimolanti. Se la depressione persiste per parecchie settimane va considerata la possibilità di un sottostante disturbo dell’umore e può essere instaurato un trattamento con antidepressivi. Vari approcci farmacologici sono stati proposti per ridurre sia l’euforia indotta che la “fame” di sostanze. I farmaci utilizzabili nel trattamento del craving da cocaina sono trattati nel capitolo 2.2.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol; Serenase
Clorpromazina	Largactil; Prozin
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Noan; Tranquirit; Valium; Vatran
Propranololo	Inderal

2.1.6

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Allucinogeni

Introduzione

Gli allucinogeni provocano di regola alterazioni nelle senso-percezioni, nei pensieri e nei sentimenti che sono caratteristiche dei sogni e delle estasi mistiche. La dietilamide dell'acido lisergico (LSD) è l'allucinogeno di più comune abuso. Subito dopo vengono la mescalina e la psilocibina, che hanno effetti simili, anche se meno potenti. Esistono molti altri allucinogeni di sintesi o "designer drugs", come l'MDMA ("Ecstasy").

Epidemiologia e modelli d'uso

Negli anni '60, l'LSD era all'apice della popolarità ed era usata soprattutto per ottenere una migliore introspezione. L'ampio utilizzo di allucinogeni e le gravi reazioni psicopatologiche dovute al loro uso portarono ben presto ad una loro rigida regolamentazione negli anni '70. Nel 1982, negli USA, il 21% dei giovani adulti aveva fatto uso di allucinogeni, e l'1-2% li aveva assunti nei 30 giorni precedenti l'indagine. Gli allucinogeni vengono, di solito, utilizzati in maniera sporadica, solo per il fine settimana. Il loro uso cronico si configura in una o due assunzioni alla settimana. Nella maggior parte, gli allucinogeni vengono ingeriti per via orale, mescolati ad altre sostanze, in forma di pillole o sono sciolti su una carta assorbente che viene poi succhiata.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Matteo Pacini

Effetti farmacologici

Gli allucinogeni di solito hanno un'azione simpaticomimetica periferica, ma il loro preciso meccanismo di azione per i loro effetti soggettivi è incerto. La qualità e la durata d'azione si differenziano a seconda del tipo di allucinogeno, ma tutti provocano uno stato di intossicazione simile a quello dell'LSD, che si verifica per dosaggi a partire da 50 mg. Gli effetti iniziano entro un'ora, raggiungono l'apice dopo 2-3 ore e diminuiscono 4-6 ore dopo l'assunzione. La maggior parte dei sintomi scompare dopo circa 8-12 ore.

Intossicazione

Effetti fisici

I pazienti presentano gli effetti della stimolazione del simpatico, incluse tachicardia, ipertensione, ipertermia e midriasi.

Effetti psicologici

Le vere allucinazioni sono rare. Gli effetti principali sono rappresentati da illusioni visive, transitori cambiamenti percettivi, alterazioni del pensiero e labilità emotiva. Le emozioni sono più intense e cambiano frequentemente e bruscamente. Le percezioni sensoriali sono mescolate (sinestesie) in modo tale che, per es., i colori possono essere uditi e i rumori possono essere visti. La percezione del tempo e dello spazio può essere distorta. Le percezioni diventano insolitamente intense: i colori e i tessuti sono più brillanti, i contorni più netti e gli odori e i gusti più forti. Pensieri abituali vengono avvertiti con stupore, come per la prima volta. Il paziente è più suggestionabile e sensibile ai segnali non verbali e sviluppa una esagerata empatia o distacco dagli altri. I confini che distinguono un oggetto dall'altro o il proprio sé dal mondo esterno diventano confusi. Il paziente riferisce una sensazione di unione con il cosmo o il genere umano, o una paura di disintegrazione del proprio sé. Memorie perdute sembrano essere riscoperte. Il paziente può sperimentare un'estasi mistica e raggiungere un insight religioso e filosofico.

Effetti Spiacevoli

“Brutto viaggio (bad trip)”

Il “brutto viaggio” o un attacco di panico sono il più comune effetto indesiderato degli allucinogeni.

Un “brutto viaggio” si può verificare anche in tossicomani di lunga data, ma è più probabile che si verifichi in chi è inesperto, ansioso, ha aspettative imprecise sugli effetti della sostanza e si trova in un ambiente isolato e non familiare. E' ancora più probabile che si verifichi in coloro che non possono tollerare gli effetti disorganizzanti o la perdita di controllo prodotti dalla sostanza. La probabilità di un “brutto viaggio” diminuisce se gli allucinogeni vengono usati in un ambiente familiare e in compagnia di persone che sono a conoscenza dei loro effetti. I sintomi di un “brutto viaggio” sono uno stato acuto di estremo panico e la paura di diventare pazzo.

Trattamento. Rassicurare il paziente è il più importante metodo di trattamento. Consiste nello spiegare continuamente al paziente che non sta diventando pazzo e che la sua mente ritornerà normale quando gli effetti della sostanza saranno terminati. Non bisogna lasciare il paziente da solo: amici calmi e rassicuranti possono essere di grande

aiuto. Se il paziente è estremamente ansioso e agitato, si somministrano dai 10 ai 30 mg, per os, di diazepam. I farmaci antipsicotici non sono di solito necessari, a meno che non siano predominanti gravi sintomi psicotici. Occorre evitare farmaci con proprietà anticolinergiche, dato che gli allucinogeni “da strada” sono spesso contaminati con sostanze anticolinergiche. La maggior parte dei “brutti viaggi” termina entro 24 ore dall’assunzione degli allucinogeni.

Stato confusionale

Sintomi e segni. Lo stato confusionale dovuto agli allucinogeni si manifesta con agitazione, disorientamento temporo-spaziale, paranoia, deliri e allucinazioni. I pazienti possono diventare aggressivi verso gli altri o correre il rischio di suicidarsi; per es., possono compiere atti pericolosi, come gettarsi fuori dalle finestre credendo di poter volare. Se non trattato, lo stato confusionale indotto dagli allucinogeni si risolve in 24 ore.

Trattamento. La rassicurazione del paziente rimane la più importante misura da adottare. Si rassicura il paziente che gli effetti spiacevoli scompariranno presto, lo si protegge dalle possibili conseguenze della sua scarsa capacità di giudizio, standogli vicino fino a che gli effetti della sostanza non scompaiono. Si evita di somministrare sostanze psicotrope, che potrebbero complicare il quadro clinico. Si somministrano 2-10 mg di aloperidolo, per os o per via intramuscolare, in caso di estrema agitazione, paranoia o disorientamento. Si preferisce l’aloperidolo rispetto agli altri antipsicotici, a causa dei suoi scarsi effetti anticolinergici. Si deve usare la contenzione fisica, se necessario, per proteggere il paziente da possibili manifestazioni autolesive o per prevenire quelle eteroaggressive.

Psicosi

Gli allucinogeni possono produrre sintomi psicotici che persistono anche quando la sostanza sia stata eliminata dall’organismo da lungo tempo. I pazienti con sottostante disturbo schizofrenico o disturbi dell’umore vanno più facilmente incontro ad episodi psicotici slatentizzati dalla sostanza. L’azione degli allucinogeni può anche amplificare o mascherare sottostanti conflitti psicologici. La vulnerabilità del tossicomane può comportare la presenza di diversi sintomi affettivi, nevrotici e psicotici.

Trattamento. La condizione psicopatologica sottostante deve essere trattata con farmaci psicotropi, con psicoterapia o con entrambe le modalità.

“Flashback” o effetto spontaneo ricorrente

Un quarto dei pazienti che usano allucinogeni possono sperimentare gli stessi effetti dovuti alla sostanza anche a distanza di mesi dall’ultima assunzione. Queste esperienze sono facilitate dall’ubriachezza, la fatica, lo stress e l’uso di altri stimolanti del SNC o marijuana. Il “flashback” può durare da secondi a ore e si manifesta con labilità emozionale, depersonalizzazione, distorsioni percettive, come illusioni visive, e sentimento di dilatazione del tempo.

Trattamento. Il paziente va rassicurato sul fatto che il “flashback” non durerà a lungo e informato che in futuro l’uso di sostanze, inclusa la marijuana, potrà riscatenare il fenomeno. I “flashback” diminuiscono in intensità e frequenza col tempo. Per i primi mesi una piccola dose giornaliera di farmaco antipsicotico (per es. aloperidolo, 2-5 mg, o clorpromazina, 50 mg per notte) può rendersi necessaria.

Tolleranza e astinenza

Gli allucinogeni non producono dipendenza fisica, né sindrome di astinenza. La dipendenza psicologica non si sviluppa, perché ogni “viaggio” è diverso dall’altro e l’euforia non si verifica con regolarità. La tolleranza agli effetti dispercettivi si sviluppa rapidamente, ma scompare dopo 2-3 giorni di non-uso della sostanza. Una minor tolleranza si verifica per gli effetti simpaticomimetici, come tachicardia e ipertensione. Fra LSD, mescalina e psilocibina esiste una tolleranza crociata, ma non fra allucinogeni, stimolanti del SNC e marijuana.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol; Serenase
Clorpromazina	Largactil; Prozin
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Noan; Tranquirit; Valium; Vatran

2.1.7

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Fenciclidina

Introduzione

La fenciclidina è venduta per la strada sotto molti nomi, i più familiari dei quali sono PCP, polvere degli angeli, e “maiale”. L’intossicazione da PCP rappresenta una delle più gravi sindromi dovute all’abuso di sostanze, poiché i suoi sintomi predominanti sono la paranoia e un imprevedibile comportamento violento. Chi utilizza PCP giunge, il più delle volte, all’attenzione del medico a causa di incidenti, violenza o suicidio.

Epidemiologia e modelli d’uso

L’uso di PCP è stato popolare fra gli adolescenti e i giovani adulti nella seconda metà degli anni ’70, ma ha subito un brusco declino negli anni ’80. Attualmente, viene utilizzato come sostituto dell’LSD e come adulterante della marijuana, spesso senza che il consumatore sia a conoscenza del fatto. In tutti i soggetti che lamentano effetti spiacevoli dell’LSD o della marijuana dovrebbe essere considerata la possibilità di una intossicazione da PCP. Il PCP viene di solito cosparso sulla marijuana o sul tabacco e fumato, ma può essere assunto anche per via orale, intranasale o endovenosa. Il PCP è dotato, a seconda del dosaggio, di effetto analgesico, depressivo sul SNC, stimolante o allucinogeno.

Effetti farmacologici

Il PCP presenta effetti periferici simpaticomimetici e anticolinergici ed effetti centrali psicomimetici, anticolinergici e adrenergici. Se usato a bassi dosaggi, la sua

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Matteo Pacini

emivita media plasmatica è di 45 minuti, ma dopo un'overdose può aumentare fino a tre giorni, a causa dell'accumulo della sostanza nel cervello e nei tessuti adiposi. Il PCP può essere rinvenuto nel sangue e nelle urine del consumatore per più di una settimana dopo un'overdose.

Intossicazione

Gli effetti fisici, psicopatologici e comportamentali del fumo di sigarette al PCP variano con la quantità di PCP contenuta in ogni sigaretta, con la situazione ambientale e con l'esperienza del fumatore. Il contenuto di PCP e la purezza dei campioni da strada sono di solito sconosciuti. Gli effetti di 2-3 mg di fumo di PCP iniziano entro 5 minuti dall'assunzione, raggiungono un plateau in 30 minuti, durano per 4-6 ore e scompaiono completamente in circa 24-48 ore.

Le manifestazioni dell'intossicazione da PCP sono imprevedibili. Soggetti relativamente tranquilli possono improvvisamente agitarsi e diventare violenti nel giro di pochi minuti.

Effetti fisici

A bassi dosaggi (<5 mg) il PCP ha effetti simili a quelli dei depressori del SNC: produce nistagmo, visione offuscata, sensazione di intorpidimento e incoordinazione motoria. A dosaggi moderati (5-10 mg) il paziente presenta ipertensione sistolica, disartria, atassia, ipertono muscolare (specialmente nella faccia e nel collo), iperreflessia, sudorazione e scialorrea. Ad alti dosaggi (10-20 mg) il paziente va incontro a ipertermia e agitazione, stereotipie, atetosi, mioclonie od opistotono. Ne può conseguire rabdomiolisi, mioglobinuria e insufficienza renale. Una overdose (>20 mg) può portare a convulsioni, grave ipertensione, diaforesi, scialorrea e vomito. Una grave intossicazione può provocare depressione respiratoria, stupore, coma e infine morte.

Effetti psicologici e comportamentali

Il paziente inizialmente diventa non comunicativo, noncurante di ciò che lo circonda, con lo sguardo fisso, assente. In seguito sperimenta sensazioni di "velocità", di aumentata sensibilità agli stimoli esterni, euforia, un senso di calore e di formicolio in tutto il corpo, sensazioni di piacevole fluttuazione, dispercezioni spaziali, temporali e dell'immagine corporea; a volte sono presenti anche allucinazioni visive e uditive, fenomeni di depersonalizzazione e distacco affettivo. Questi effetti possono condurre ad un lieve abbassamento del tono dell'umore, ad irritabilità e paranoia. La psicomotricità può essere bizzarra; il paziente può assumere posture o diventare catatonico. A volte diventa minaccioso e poi violento. E' presente amnesia per tutto il periodo dello stato di intossicazione.

Trattamento

Il trattamento generale è finalizzato al sostegno delle funzioni vitali del paziente e alla protezione sua e delle altre persone dell'ambiente circostante. Si liberano le vie aeree dall'eccesso di secrezioni tramite aspirazione e si inserisce un sondino nasogastrico. Si indagano altre cause di intossicazione o coma (per es. da depressori del SNC). Si accelera l'eliminazione della sostanza dall'organismo acidificando l'urina a un pH inferiore a 5. Si somministrano 2,75 meq/Kg di clorito di ammonio in 60 mL di soluzione salina ogni 6 ore attraverso il sondino nasogastrico. Nello stesso tempo si somministrano

2 gr di acido ascorbico per via endovenosa in 500 mL di soluzione fisiologica ogni 6 ore. L'acidificazione delle urine non è consigliabile quando è presente un danno epatico o renale o quando si sospetti un uso concomitante di barbiturici, poiché questo procedimento ritarda la loro escrezione. Si mette il paziente in isolamento in una stanza tranquilla per ridurre gli stimoli esterni. Non si deve tentare di rassicurare verbalmente il paziente, per non rischiare di peggiorare la sua condizione. Ciò contrasta con il trattamento delle reazioni di panico che derivano dall'uso di marijuana o allucinogeni, le quali possono essere alleviate dalla "rassicurazione verbale". Se il paziente presenta una crisi pantoclastica, è preferibile un sistema di contenzione fisica che immobilizzi completamente il corpo, piuttosto che bloccare solo gli arti. In quest'ultimo caso il paziente può ancora divincolarsi e procurarsi una raddomiolisi. Si può usare il diazepam, se necessario, ad un dosaggio che va dai 10 ai 30 mg per os, per calmare il paziente. Si deve fare attenzione quando si usa il diazepam, perché il paziente può avere ingerito depressori del S.N.C. insieme con il PCP. Si eviti l'uso di sostanze antipsicotiche fino a che il paziente è ancora intossicato. Il paziente va monitorizzato finché i segni vitali non si sono stabilizzati. La maggior parte dei pazienti si ristabilisce solo dopo parecchie ore.

Psicosi

In alcuni pazienti, specie alle prime assunzioni, il PCP può indurre una reazione psicotica che può durare per giorni o settimane. Anche i tossicomani con sottostanti disturbi schizofrenici sono più soggetti a sperimentare una psicosi indotta da PCP.

Sintomi e segni

La psicosi può manifestarsi con paranoia, deliri, disturbi del sonno, depressione, ecolalia, sintomi catatonici, iperattività e comportamento bizzarro (ad esempio, masturbarsi in pubblico, esporsi nudi, pianto e risa inappropriate, discontrollo degli impulsi e crisi di aggressività imprevedibili). La risoluzione della crisi psicotica avviene in maniera graduale e la maggior parte dei pazienti migliora entro 2-3 settimane; tuttavia lo stato psicotico può protrarsi per mesi dopo l'ultima assunzione della sostanza.

Trattamento

La protezione del paziente e dello staff rimane il più importante scopo del trattamento. Si sistema il paziente in una stanza tranquilla. Non bisogna tentare di "rassicurarlo verbalmente". Si promuove l'escrezione della sostanza acidificando le urine (vedi sopra). Si somministrano 5 mg per os o intramuscolo di aloperidolo ogni ora, se necessario, dopo che il PCP è stato eliminato dall'organismo.

Tolleranza e astinenza

Il PCP non causa specifica dipendenza fisica né sindrome di astinenza. Solo occasionalmente i pazienti lamentano letargia, abbassamento del tono dell'umore e "craving" per il PCP.

Farmaci riportati in questo capitolo

Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Noan; Tranquirit; Valium; Vatran
----------	--

2.1.8

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Cannabinoidi

Introduzione

La marijuana è un derivato della canapa indiana, la Cannabis Sativa. La principale sostanza psicoattiva che se ne ricava è il tetraidrocannabinolo (THC). L'efficacia della marijuana dipende dalla concentrazione di THC, che varia considerevolmente a seconda della parte della pianta usata per preparare la sostanza e della regione geografica in cui la pianta è stata coltivata. L'hashish, o hash, è un concentrato della resina delle cime fiorite della pianta, dove il THC è più abbondante. I nomi da strada attualmente utilizzati spesso riflettono la regione in cui è stata coltivata e quindi la qualità della marijuana.

La marijuana può provocare un'ampia gamma di sintomi psicopatologici e comportamentali, indistinguibili da quelli dei disturbi psichiatrici, ma il suo uso e i possibili effetti dannosi sono spesso sottovalutati come accade per la nicotina, la caffeina e l'alcool. La marijuana raramente è causa di emergenze mediche o psichiatriche. I problemi si verificano più frequentemente quando vi è un suo uso cronico, quando vengono assunti alti dosaggi di THC, quando viene assunta in combinazione con altre sostanze psicoattive e quando esacerba un preesistente disturbo psichiatrico. La marijuana può essere in grado di precipitare una psicosi in un individuo psicologicamente vulnerabile, ma non in una persona normale psicologicamente stabile.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmanni e Giada Marini

Epidemiologia e modelli d'uso

La marijuana è la sostanza di abuso preferita a causa del suo basso prezzo, della facile disponibilità, e per la maggior potenza farmacologica ottenuta in questi ultimi anni. Il suo uso è aumentato bruscamente dagli anni '60 per tutta la metà degli anni '70. Più di 40 milioni di Americani ne hanno fatto uso. Nel 1982, il 60% degli Americani fra i 18 e i 25 anni di età aveva usato marijuana, ma un numero minore, se confrontato con le rilevazioni precedenti, ne faceva un uso regolare. Il consumo di marijuana è comune in tutte le classi socioeconomiche e in tutte le aree rurali, suburbane ed urbane. La marijuana è più spesso fumata in una pipa o in una sigaretta ("joint"), ma può anche essere ingerita attraverso il cibo o nelle bevande.

Effetti farmacologici

Gli effetti della sostanza iniziano dopo qualche secondo o alcuni minuti da quando si è iniziato a fumare; raggiungono l'acme in 30 minuti, e scompaiono entro 2-4 ore. Dopo l'ingestione orale, l'inizio dell'azione è più lento. Gli effetti durano da 3 a 12 ore. La proporzione fra dose letale e dose efficace è di 20.000-40.000:1.

Intossicazione

La marijuana ha numerosi *effetti fisici* tra cui tachicardia, proporzionale al dosaggio, arrossamento delle congiuntive, bocca secca e aumento dell'appetito. Tipicamente non ci sono effetti sulla dimensione o sulla reazione pupillare alla luce, sulla pressione sanguigna, sui riflessi tendinei profondi, o sulla temperatura corporea. L'uso a lungo termine può causare bronchite cronica, asma e (in qualche caso) può ridurre la fertilità maschile. Gli effetti combinati del fumo di tabacco e di marijuana possono aumentare il rischio di cancro.

Gli effetti psicocomportamentali che la marijuana può indurre includono i seguenti sintomi: iniziale ansia con conseguente rilassamento mentale, comportamento amichevole, euforia, aumentata sensibilità agli stimoli esterni (per es. luci e colori sono più risplendenti e i suoni più acuti), maggiore capacità ad apprezzare l'arte e la musica e la percezione di un rallentamento temporale (cioè, più cose sembrano accadere nello stesso momento). I fumatori di marijuana riferiscono inoltre di esperire la sensazione di "high" ed essere al tempo stesso gli osservatori obiettivi della loro intossicazione. Sotto l'effetto della marijuana chi sperimenta la sensazione di "high" è sedato, mentre chi usa l'LSD è tendenzialmente agitato. La marijuana può causare apatia e diminuzione della memoria a lungo termine; ciò provoca un peggioramento prestazionale nei compiti che richiedono molteplici passaggi mentali.

Effetti spiacevoli

Tra gli effetti spiacevoli più frequenti c'è quello definito come "bad trip" (brutto viaggio) o reazione di panico. Una reazione di panico è il più comune effetto spiacevole dell'uso moderato di marijuana per via inalatoria. Si verifica con maggior probabilità quando il consumatore, ancora inesperto, si trova in un ambiente non familiare o sta utilizzando un dosaggio elevato o è spaventato dalla sensazione di essere sul punto di perdere il controllo. La reazione di panico ha una durata breve e si manifesta con spunti di riferimento, alterazioni del pensiero caratterizzate da libere associazioni e tangenzialità, paura che la sensazione di "high" non debba mai finire e sia la prova dell'essere

diventati pazzi. La coscienza di realtà rimane intatta. Il trattamento da attuare in questo caso consiste nel rassicurare il paziente che non è pazzo, che i sintomi sono causati dalla marijuana e scompariranno entro poche ore. In genere non è necessario intervenire farmacologicamente.

Uno stato confusionale si può verificare dopo che alte dosi di marijuana sono assunte per via orale, ma raramente per via inalatoria. I sintomi dello stato confusionale includono derealizzazione, depersonalizzazione, l'obnubilamento dello stato di coscienza, disorientamento, paranoia, illusioni e allucinazioni visive e uditive. Il trattamento è lo stesso del "brutto viaggio". Si rassicura il paziente e lo si osserva da vicino per prevenire danni a sé o agli altri.

Il "flashback", o effetto spontaneo ricorrente, è più comune nei consumatori di allucinogeni che in quelli di marijuana. I flashback, ricordi di precedenti esperienze fatte sotto l'effetto della marijuana, possono verificarsi per parecchi mesi dopo l'ultima assunzione. Nei consumatori di LSD l'ingestione di marijuana provoca flashback più facilmente. Il trattamento di tale quadro consiste nel rassicurare il paziente che il "flashback" è limitato nel tempo e che tale esperienza non si ripeterà se, in futuro, si asterrà dall'assumere la sostanza.

Psicosi tossiche

Pazienti con anamnesi psichiatrica negativa

Nei paesi in cui l'uso della cannabis è più diffuso, come in India e in Marocco, le psicosi da cannabis sono una delle più comuni diagnosi con cui un paziente viene ricoverato in ambiente psichiatrico. Nel mondo occidentale tale diagnosi è più frequente nella penisola scandinava. In uno studio prospettico di un anno, in Svezia, dal 1980 al 1981, in pazienti con diagnosi certa di psicosi indotta da cannabis è stata riscontrata la presenza sia di sintomi affettivi che schizofrenici come depressione, ansia, allucinazioni uditive, deliri, confusione mentale e, frequentemente, marcata aggressività. Degli undici pazienti, in quattro casi la sintomatologia psicotica perdurò per un periodo inferiore ai due mesi; in sei casi più a lungo, in un caso, a distanza di quattro anni, i sintomi non erano ancora pienamente risolti. Si distinguono, dunque, psicosi da cannabis acute, subacute e croniche. Da un punto di vista diagnostico vi sono molte somiglianze con le psicosi cicloidi. Tuttavia le psicosi da cannabis hanno meno sintomi bipolari evidenti rispetto alle psicosi cicloidi; nelle psicosi da cannabis si può osservare un maggior stato confusionale rispetto ai cambiamenti di umore; tra i fumatori di cannabis vi è una storia familiare meno pesante (1/11); nelle psicosi da cannabis, infine, è presente una maggiore aggressività e distruttività. Gli undici casi riportati nello studio svedese hanno una sintomatologia strettamente corrispondente a quella riportata in letteratura. In tutti i casi c'è un aumento dell'abuso durante le settimane od i mesi precedenti la psicosi. Tutti i pazienti con sintomi subacuti ricorrenti mostrano una stretta correlazione con la ricaduta nell'uso di cannabis. Il decorso della psicosi tende ad autolimitarsi. Se si confrontano psicotici utilizzatori di cannabinoidi con psicotici con urine negative, i primi mostrano una più alta incidenza di sintomi ipomaniacali, agitazione ed una frequenza più bassa di allucinazioni uditive, oscillazioni del tono dell'umore ed eloquio incoerente. Alla clamorosità del quadro clinico segue, in genere, una pronta remissione della sintomatologia, che si ripresenta invariabilmente in seguito

a nuove assunzioni. In alcuni casi ad assunzioni estremamente pesanti sono seguiti episodi psicotici durati fino a 3-15 giorni, dovuti probabilmente ad incapacità a metabolizzare la quantità di cannabis inalata.

Pazienti con anamnesi psichiatrica positiva

La marijuana rappresenta il più grande fattore di rischio per pazienti che hanno sofferto di psicosi e/o disturbi affettivi maggiori prima del contatto con la sostanza. Soggetti depressi con un marcato uso pregresso di marijuana rispondono meno al trattamento antidepressivo. In questi individui l'uso di marijuana è particolarmente controindicato. Occorre tenere bene a mente che le psicosi tossiche indotte da marijuana hanno una prognosi relativamente buona, ma quelle slatentizzate o aggravate in pazienti schizofrenici sono a prognosi infausta. Pazienti con disturbi dell'umore unipolari e bipolari reagiscono in modo diverso alla somministrazione di cannabinoidi; le reazioni disforiche sono più frequenti negli unipolari. In pazienti schizofrenici, con storia di abuso di cannabis, in trattamento con neurolettici depot negli ultimi sei mesi prima della recrudescenza, la cannabis ha prodotto un iniziale effetto benefico annullando l'anergia, l'anedonia e la ridotta progettualità causata dagli antipsicotici. La ricomparsa di sintomi positivi della schizofrenia ha reso, comunque, necessaria una nuova ospedalizzazione.

Dipendenza e astinenza

Si può verificare una lieve dipendenza fisica dopo l'uso cronico, per os, di alti dosaggi di marijuana. Alcuni pazienti lamentano irritabilità, insonnia, nausea e vomito dopo l'interruzione dell'uso prolungato di marijuana. Non è necessario alcun tipo di trattamento.

Sindrome amotivazionale

La più grave conseguenza dell'uso cronico di cannabinoidi è un progressivo distacco affettivo e ritiro sociale, conosciuto e ben descritto da White già circa un secolo e mezzo fa; tale autore, infatti, sosteneva che i consumatori cronici di cannabinoidi andavano incontro ad un progressivo distacco dalla realtà, a perdita di impulsi e motivazioni, a riduzione dell'attenzione e della memoria; attualmente questa sintomatologia costituisce il quadro della cosiddetta sindrome amotivazionale, che persiste anche nei periodi intervallari e pare scomparire solo dopo molti mesi di interruzione dell'uso, anche se per alcuni autori permarrrebbero deficit neurologici e cerebrali.

Sul piano terapeutico, dunque, pur essendo difficile convincere questi soggetti a sospendere l'uso della cannabis, tale sospensione, nel giro di qualche mese, produrrà un miglioramento nella vigilanza e nell'attività mentale che potrà essere di per sé sufficiente a convincere il paziente delle conseguenze dell'uso cronico della sostanza. E', inoltre, necessario intervenire sulle problematiche psicologiche del soggetto, consolidandone l'autostima, proponendo soluzioni alle problematiche personali e, soprattutto, facendo capire al paziente ed all'ambiente circostante che l'abuso di cannabinoidi, così come quello di tutte le altre sostanze psicoattive, è da considerare una malattia cronica che va incontro a remissioni e ricadute.

Potenziale terapeutico dei cannabinoidi

Agonisti dei cannabinoidi

La storia della cannabis come farmaco utilizzato nel mondo occidentale inizia nel 1839 con le pubblicazioni di W.B. O'Shaughnessy, un medico inglese che lavorava a Calcutta, circa le sue proprietà analgesiche, anticonvulsivanti e miorilassanti. Tale sostanza è rimasta nella Farmacopea degli Stati Uniti fino al 1941. L'uso terapeutico della cannabis sembra essere sicuro e maneggevole: non esiste infatti in letteratura un solo decesso attribuibile al suo utilizzo. Alle dosi terapeutiche, non ci sono evidenze di alterazioni di funzioni fisiologiche o di un qualsivoglia danno d'organo. Inoltre, al suo utilizzo medico non hanno mai fatto seguito un uso abituale o fenomeni di intossicazione.

Le prospettive terapeutiche, dopo la scoperta dei recettori endogeni per il THC e di sostanze agoniste, tipo l'anandamide, sono numerose. E' stata proposta nel trattamento dell'alcolismo, anche in combinazione con il disulfiram (Antabuse), in seguito all'evidenza del decrescere dell'assunzione di alcool in soggetti fumatori di cannabis. Molto interessante appare l'impiego di THC, cannabinolo e cannabidiolo in forma di aerosol nel trattamento dell'asma e di particolari forme di epilessia. Vi è anche un utilizzo in oncologia, così come per i malati di AIDS; il THC ed i suoi derivati vengono utilizzati come antiemetici e stimolanti dell'appetito nei casi di anoressia, vomito e nausea resistente in soggetti sottoposti a chemioterapia. Sembra inoltre che la sperimentazione dei cannabinoidi in combinazione con altre sostanze sia utile nella prevenzione della crescita delle cellule tumorali. Da qualche anno sono disponibili negli Stati Uniti sigarette di marijuana per pazienti affetti da glaucoma, per la sua efficacia nel ridurre la pressione endo-oculare e ritardare quindi la perdita della vista. A quest'ultimo effetto sembra, però, instaurarsi rapidamente tolleranza. Esistono tuttavia molti pregiudizi sull'utilizzo terapeutico dei cannabinoidi ed il loro reale potenziale deve essere ancora accuratamente valutato. Attualmente il loro impiego è limitato a particolari protocolli di ricerca, sebbene gli studi degli ultimi dieci anni abbiano confermato promesse vecchie più di cento anni. Nel 1996 gli stati della California e dell'Arizona hanno permesso, attraverso un referendum popolare, l'utilizzo medico del THC.

Antagonisti dei cannabinoidi

La scoperta di sostanze antagoniste per i recettori dei cannabinoidi CB1, tipo la carboxamide, apre interessanti prospettive per la terapia della schizofrenia. I recettori CB1 infatti sono localizzati nel cervello, soprattutto nei gangli della base, nel sistema limbico e nella corteccia prefrontale, tutte aree probabilmente interessate nella patogenesi della schizofrenia. L'effetto antipsicotico sarebbe da porre in relazione all'interferenza sul sistema dopaminergico. Ci si aspetta che gli antagonisti CB1 possano alleviare i sintomi negativi della schizofrenia e migliorarne i deficit cognitivi.

Il blocco dei recettori CB1 interferisce anche con il sistema del reward e questa proprietà potrebbe essere utile nella dipendenza da altre sostanze di abuso, tipo la nicotina e l'alcool. Controbilanciando le proprietà stimolanti l'appetito dei cannabinoidi, ci si aspetta di poter influenzare i disturbi dell'alimentazione e di poter ridurre l'obesità. Infine, contrastando l'azione negativa dei cannabinoidi sulla memoria e l'apprendimento, ci si aspetta di migliorare i deficit cognitivi della demenza.

Farmaci riportati in questo capitolo

Disulfiram Antabuse; Etiltox

2.1.9

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze.

Inalanti

Con il grande sviluppo dell'industria moderna si è avuta una parallela crescita nella produzione e nell'uso di sostanze verso le quali si è diretta l'attenzione della medicina, sia per la loro possibile influenza sulla genesi di patologie professionali, sia per la loro utilizzazione come sostanze di abuso, attraverso l'inalazione dei vapori.

Si tratta per lo più di sostanze volatili che vaporizzano in forma gassosa alle normali temperature ambientali. Si definiscono inalanti perché hanno la caratteristica comune di produrre vapori dotati di azione psicoattiva.

Il range delle sostanze oggi usate è molto ampio e comprende vari composti riconducibili fondamentalmente a tre categorie: anestetici, solventi, aerosol.

Sebbene il trattamento non sia solitamente specifico per i diversi solventi, è importante identificare i fattori principali implicati nell'intossicazione. L'identificazione degli agenti causali è, però, complessa, anche se si entra in possesso del contenitore o del prodotto. Infatti, nella maggior parte dei casi, le etichette descrivono grossolanamente le sostanze presenti. Di solito molti pazienti che abusano di inalanti non sono ammessi al ricovero o agli ambulatori o comunque non vengono destinati ad alcun programma di trattamento per i problemi associati all'abuso, all'overdose o alla dipendenza da inalanti, cosicché, su queste tematiche, la disinformazione della classe medica è largamente diffusa.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Stefania Canoniero

Epidemiologia e pattern d'uso

Una serie di fattori rende queste sostanze d'abuso assai "popolari": basso costo, assenza di regolamentazione commerciale (ad eccezione dei gas anestetici ed alcuni nitriti), disponibilità in diversi prodotti, semplicità di uso, intossicazione rapida, breve durata d'azione e rapido recupero con scarsi effetti collaterali in acuto.

Queste proprietà rendono le sostanze volatili piuttosto diffuse tra gli adolescenti ed i giovani oppure tra quanti, appartenendo ai ceti più emarginati, non possono utilizzare altre sostanze di costo più elevato. Esiste un rischio di tipo professionale che coinvolge personale sanitario e delle industrie. E' interessante notare come certi peculiari gruppi siano dediti a queste sostanze. Per esempio i poveri degli Stati Uniti e delle nazioni in via di sviluppo inalano benzina, in ragione del basso costo e della ubiquitarità, mentre l'inalazione dei nitriti è comune tra gli omosessuali per l'effetto potenziante l'eccitamento sessuale. Si ritiene che circa 7 milioni di americani abusino di inalanti. Il problema dell'uso di inalanti non è, comunque, limitato agli Stati Uniti. In Italia, si calcola che circa lo 0,5, 0,8% dei tossicomani usi inalanti.

I metodi utilizzati per inalare i vapori tossici sono molteplici. La modalità più comune è quella di applicare alla bocca e/o al naso uno straccio o un batuffolo di cotone, imbevuti della sostanza. Questa può anche essere messa in un contenitore, di solito una busta di plastica o di carta, ed i vapori vengono inalati facendo aderire questo alla bocca e/o al naso. Nel contenitore può essere introdotta direttamente la testa. I soggetti più giovani usano gli inalanti più volte alla settimana, ma più di frequente nei week-end. Nella grave dipendenza vi possono essere assunzioni plurigiornaliere e periodi occasionali di dosi più elevate. Consumatori più esperti sono in grado di regolare l'assunzione in modo da ottenere e mantenere per alcune ore il grado di intossicazione preferito.

Effetti farmacologici

Gli inalanti sono liposolubili, vengono rapidamente assorbiti per via polmonare e si diffondono nel SNC. Sebbene gli effetti centrali siano osservabili dopo pochi secondi di inalazione, la diffusione negli altri tessuti avviene più lentamente, raggiungendo un picco dopo 15-30 minuti. Le emivite plasmatiche variano da ore a giorni a seconda del composto. Il legame con le proteine è scarso e l'eliminazione della maggior parte dei composti si verifica in parte per via polmonare, in parte per escrezione urinaria, in parte tramite il metabolismo epatico ossidativo. In genere i metaboliti hanno effetti tossici.

Intossicazione

Effetti fisici

Dal punto di vista cardiovascolare possono manifestarsi aritmie, ipotensione e tachicardia a bassi dosaggi, mentre a dosaggi più elevati si rileva bradicardia, riduzione della gittata cardiaca, vasodilatazione periferica sino alla sincope. Possono manifestarsi visione offuscata, diplopia, iniezione sclerale e congiuntivale. Possono, inoltre, essere presenti eritemi intorno al naso e alla bocca, irritazione nasotracheale, bronchiti, dolore addominale diffuso, acidosi tubulare distale, pancitopenia transitoria, ipokaliemia, ipofosfatemia, ipocalcemia, acidosi metabolica.

Effetti psicologici e comportamentali

A dosi lievi sono apprezzabili sfumata elevazione timica, senso di benessere, disinibizione, iperattività. Sono descritti anche disturbi deliranti e crisi di panico. Dosi più elevate possono provocare delirium, fenomeni allucinatori uditivi, visivi, cenestesici, disorientamento temporo-spaziale, comportamento aggressivo, clastico e antisociale. Al rallentamento psicomotorio può far seguito letargia e quindi coma per inibizione del tronco encefalico.

Tolleranza

E' stata riportata tolleranza agli effetti delle sostanze volatili tra i consumatori più gravemente compromessi, sebbene sia ancora da stabilire la prevalenza ed il significato clinico.

Astinenza

Non è conosciuta una definita sintomatologia astinenziale.

Trattamento

L'interruzione dell'uso di inalanti, il ripristino ed il mantenimento dell'ossigenazione producono, di solito, una risoluzione dei sintomi in pochi minuti. In ogni caso, ossigeno supplementare e ventilazione assistita possono essere necessarie nei pazienti che presentano aritmie, crisi convulsive, o coma. Nessuna tecnica specifica od antidoto favorisce l'eliminazione. E' possibile comunque prevenire le complicanze e trattarle opportunamente. Le congiuntiviti, la cefalea, la maggior parte dei disturbi respiratori e le manifestazioni cutanee possono essere trattate in maniera sintomatica. I pazienti con evidenti problematiche neurologiche, come neuropatie o atassia persistente, dovrebbero essere seguiti con un follow-up particolarmente accurato.

2.1.10

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze.

Sostanze voluttuarie

Caffeina

La caffeina è una delle sostanze psicoattive più consumate nel mondo in varie forme (caffè, tè, bevande a base di cola, cioccolato-cacao, farmaci da banco, analgesici, stimolanti, prodotti dietetici ecc). La caffeina tuttavia non è mai stata considerata una sostanza d'abuso fino agli anni '70, quando studi clinici hanno posto l'attenzione sulle conseguenze farmacologiche derivate dal suo uso sia in acuto che cronico ed è stata individuata una sindrome clinica, il "caffeinismo", caratterizzata da manifestazioni a carico del SNC, quali ansia, disturbi del sonno, alterazioni del tono dell'umore, sintomi somatici. Nel 1980 il DSM III indicava per la prima volta i criteri dell'intossicazione da caffeina, basandosi su dati clinici ed epidemiologici. Attualmente si ritiene che l'abuso di caffeina induca una forma di intossicazione del sistema nervoso centrale, che l'uso cronico sia associato con fenomeni di abitudine e tolleranza e che la sospensione possa produrre una sindrome d'astinenza.

L'uso di caffeina sembra risalire a circa 1.000 anni fa nel Corno d'Africa o nei paesi limitrofi; secondo la leggenda furono, infatti, i monaci di un convento i primi ad osservare una maggior energia ed uno stato di insonnia tra le capre del loro gregge dopo che queste avevano mangiato delle bacche da un arbusto. La preparazione di decotti con questi arbusti permise loro di rimanere lucidi, vigili e di dedicarsi agli esercizi spirituali per tutta la notte. Caffè e tè rappresentano l'evoluzione di questo originario decotto che ben presto si diffuse in tutto il mondo.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Mirella Aglietti e Stefania Canoniero

In una tazza di caffè possono essere presenti da 65 a 175 mg di principio attivo a seconda del metodo di preparazione e del contenuto percentuale di alcaloide presente nei semi; in una tazza di tè sono presenti 50 mg di caffeina ed 1 mg di teofillina; una tazza di cioccolato contiene 5 mg di caffeina e 250 di teobromina, mentre una barra di cioccolato di circa 30 gr può contenere fino a 25 mg di caffeina. Nelle bevande a base di cola una bottiglia da 1 litro contiene da 100 a 150 mg di caffeina. Negli analgesici da banco si va da 25 a 50 mg; negli stimolanti si possono raggiungere i 100-200 mg per compressa. Negli anoressizzanti, infine, sono presenti da 75 a 200 mg di principio attivo.

Epidemiologia e pattern d'uso

La caffeina è tra le sostanze stimolanti quella maggiormente usata ed è in genere ingerita sotto forma di caffè. La quantità consumata annualmente nel mondo supera probabilmente diversi bilioni di chilogrammi e l'assunzione giornaliera pro capite della popolazione mondiale è approssimativamente di 70 mg/die. Negli anni ottanta circa l'80% della popolazione degli USA beveva regolarmente caffè, attualmente questa percentuale sta diminuendo. In Europa i paesi con maggior consumo di caffè sono l'Inghilterra e la Scandinavia. I dati circa l'incidenza e la prevalenza dell'uso di caffeina sono tuttavia imprecisi, perché non possono essere legati solo alla quantità di caffè consumato, dato che la caffeina è presente in molti prodotti tra i quali anche alcune sostanze da banco come analgesici, antistaminici, stimolanti, anoressizzanti.

Il consumo di caffeina avviene in genere al mattino e la percentuale dei bevitori di caffè tende ad aumentare con l'età per diminuire, come uso giornaliero, nella vecchiaia. Un fenomeno preoccupante è la maggiore esposizione alla caffeina di bambini e adolescenti, dovuta al rapporto fra dose assunta e peso corporeo. Negli adolescenti che propendono per l'uso di caffè o sostanze simili si evidenziano più frequentemente tratti impulsivi.

Effetti Farmacologici

Chimica e Farmacocinetica

La caffeina, come la teofillina, appartiene alla classe chimica degli alcaloidi; è un derivato della xantina, strutturalmente simile alle purine (adenina, guanina), alle xantine ed all'acido urico. A causa della sua lipofilia, la caffeina ha un assorbimento rapido e completo nel tratto gastrointestinale e raggiunge un picco plasmatico dopo 30-60 minuti dall'ingestione orale. Si distribuisce rapidamente in tutto il corpo, attraversa la barriera plasmatica cerebrale per mezzo di diffusione e un sistema di trasporto saturabile. Può essere evidenziata nella maggior parte dei fluidi organici (sangue, saliva, latte, urina, liquido seminale, amniotico e cerebrospinale).

L'emivita della caffeina varia da 3 a 7 ore in base a variazioni individuali. Nella gravidanza e nelle malattie epatiche croniche l'emivita aumenta, mentre nei fumatori diminuisce.

Meccanismo d'azione

Si ipotizza che il meccanismo d'azione della caffeina si espliciti o attraverso il blocco dei recettori dell'adenosina, o con l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi, o per induzione di una traslocazione del calcio intracellulare. Dati recenti, tuttavia, suggerisci-

scono che l'antagonismo competitivo per i recettori dell'adenosina sia la causa principale di molti, se non tutti gli effetti della caffeina. L'adenosina e i suoi derivati hanno un'azione centrale e periferica. Essi causano depressione del sistema nervoso centrale, vasodilatazione cerebrale, inibizione del rilascio di renina ed effetto antidiuretico, inibizione della secrezione gastrica e depressione respiratoria. Nell'uomo la caffeina produce effetti opposti a quelli dell'adenosina.

Quadri Clinici

Uso

La caffeina ha una potente azione stimolante sul SNC. Essa agisce a livello cerebrale in due modi: induce vasocostrizione con conseguente diminuzione del flusso cerebrale; aumenta il consumo di glucosio in alcune aree di ipoperfusione, quali le cellule monoaminergiche della sostanza nigra, dell'area ventrale tegmentale, del rafe dorsale e mediale e del Locus Coeruleus. Questi cambiamenti fisiologici sono correlati con quelli comportamentali, che si hanno durante l'assunzione di caffeina. Due o tre tazze di caffè (100-200 mg) aumentano l'attenzione, intensificano la vigilanza, mantengono la capacità di compiere funzioni motorie complesse, diminuiscono la fatica, stimolando la corteccia ed altre aree cerebrali. Dosi più alte di caffeina (1,5 g o 12-15 tazze di caffè) producono ansietà e tremori. La dose letale di caffeina è 10 grammi e causa convulsioni, emesi, aritmie cardiache.

La caffeina agisce anche a livello del sistema cardiovascolare; causa un aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco e dosi di 250-300 mg, in soggetti non tolleranti, possono determinare una lieve riduzione della frequenza cardiaca e lieve aumento della pressione sistolica e diastolica. Tuttavia l'uso a lungo termine crea uno stato di tolleranza per cui la caffeina ha scarso o nessun effetto sulla frequenza cardiaca, la pressione arteriosa o i livelli di catecolamine. Una ipersensibilità individuale può essere responsabile di aritmie ed extrasistoli dopo ingestione di caffeina.

Sull'apparato gastrointestinale la caffeina determina un aumento della secrezione gastrica ed una riduzione del tono dello sfintere esofageo. Stimola, inoltre, la secrezione di acqua e sodio dal glomerulo renale. L'effetto endocrino della caffeina si manifesta con una ipoglicemia reattiva probabilmente secondaria al rilascio di catecolamine. Come altre sostanze psicoattive la caffeina interagisce con altri farmaci: antagonizza l'azione delle benzodiazepine o tramite un effetto diretto sui recettori o aumentandone il metabolismo per induzione enzimatica sul fegato. Anche gli effetti degli oppiacei e dell'alcool sono lievemente antagonizzati dalla caffeina.

Intossicazione

Una quantità di caffeina sopra i 250 mg, se ingerita da soggetti senza tolleranza, può determinare manifestazioni cliniche acute. Tuttavia l'acuzie è rara perché la tolleranza sociale verso l'uso di questa sostanza e gli effetti della promozione pubblicitaria tendono a far aumentare gradualmente le dosi assunte, cosicché le manifestazioni cliniche di intossicazione tendono a svilupparsi insidiosamente; ciò potrebbe avvenire anche per cambiamenti del SNC associati con l'uso cronico, oppure per cambiamenti biologici associati con l'età.

L'intossicazione è prodotta dall'ingestione di una quantità eccessiva di caffeina. Il

grado di intossicazione dipende dalla relazione tra dose di caffeina assunta e livello di tolleranza raggiunto dal soggetto.

Un soggetto che assume regolarmente caffeina tende a sviluppare tolleranza ai suoi effetti per cui con il tempo la stessa quantità di caffeina produce effetti minori. Importanti per la comparsa dell'intossicazione sono anche le differenze nella sensibilità individuale. I sintomi principali dell'intossicazione sono rappresentati da irrequietezza, nervosismo, eccitamento, insonnia, tachicardia, palpitazioni, ipertensione, xerostomia, iperacidità, ipertermia, irritabilità, agitazione psicomotoria, tremori, ansia, disturbi sensoriali, tachipnea, cefalea, contrazioni muscolari. In casi più gravi può comparire uno stato confusionale con incoerenza del flusso del pensiero e dell'eloquio. L'intossicazione da caffeina impone una diagnosi differenziale con l'abuso di cocaina o amfetamine, l'ipertiroidismo, il feocromocitoma, i disturbi d'ansia, i disturbi dell'umore.

I pazienti in overdose da caffeina possono presentare insonnia, agitazione, anoressia, vomito, disidratazione, attacchi epilettici di grande male ed insufficienza respiratoria. L'overdose da caffeina, sebbene estremamente rara, può essere letale e richiede quindi uno stretto monitoraggio medico e trattamenti sintomatici per gli effetti cardiaci e gastrici associati.

Sindrome d'astinenza

La sindrome d'astinenza è dovuta alla cessazione improvvisa o ad una riduzione dell'uso di caffeina dopo un prolungato uso giornaliero. Poiché l'uso della sostanza è spesso legato alle abitudini lavorative, sintomi astinenziali si rilevano spesso durante il week-end o le vacanze. A volte questi sintomi possono essere interpretati come difficoltà nei rapporti interpersonali o familiari. I sintomi sono caratterizzati dalla comparsa di una tipica cefalea generalizzata pulsante, accompagnata da una serie di altri sintomi quali sonnolenza, diminuzione della capacità di concentrazione, astenia, irritabilità, nausea, vomito, dolori muscolari, vampate e brividi, ansia, depressione, nervosismo, tremore, costipazione, craving. La sindrome d'astinenza in genere compare 12-24 ore dopo l'ultima dose di caffeina e regredisce entro 2-4 giorni, benché alcuni soggetti possano lamentare sintomi anche dopo 10 giorni dalla cessazione dell'uso della sostanza.

Comorbidità psichiatrica

La caffeina a dosaggio elevato induce una sindrome ansiosa indistinguibile da un Disturbo d'Ansia Generalizzata (GAD), i cui sintomi ricordano quelli dell'intossicazione acuta, protratti nel tempo. Sono rilevabili agitazione, nervosismo, eccitamento, insonnia, aumentata diuresi, vampate di calore, disturbi gastrointestinali, spasmi muscolari. Certamente non è chiaro se queste sindromi siano indotte o rappresentino una comorbidità fra disturbi d'ansia e caffeinismo, tuttavia pazienti con preesistenti disturbi d'ansia presentano solo una accentuazione della sintomatologia di tipo quantitativo e non qualitativo. Per quanto riguarda i rapporti fra caffeina ed attacchi di panico, la sostanza non sembra essere in grado di produrli in soggetti normali; tuttavia li provoca in circa il 70% dei soggetti con panico. Anche in questo caso i sintomi del panico vengono intensificati dall'uso di caffeina. Nei pazienti con depressione maggiore la caffeina è in grado di peggiorare i sintomi ansiosi. Labilità dell'umore si riscontra sia

durante l'uso di massive quantità di sostanza, sia durante la sindrome d'astinenza. L'assunzione di caffeina sembra intensificare anche la gravità dei disturbi dell'alimentazione. Infine vi sono rapporti dose-dipendenti fra caffeina e disturbi del sonno per quanto riguarda il tempo di addormentamento, i frequenti risvegli notturni ed una alterazione della struttura del sonno. Spesso i soggetti abituatisi a questo pattern ipnico tendono a considerarlo "normale". Quadri psicotici da uso di caffeina sono estremamente rari, ma possibili ad altissime dosi. Tuttavia questa sostanza può riesacerbare un preesistente disturbo psicotico, non è chiaro se per le proprietà psicostimolanti o per inibizione dell'effetto dei neurolettici.

Terapia

L'intossicazione acuta e l'overdose richiedono gli stessi interventi utilizzati per altri psicostimolanti. La sindrome d'astinenza non richiede trattamento.

Nicotina

Il fumo di sigarette di tabacco è probabilmente la forma d'abuso di sostanza più antica e diffusa nel mondo. L'utilizzo di nicotina in Europa risale a dopo la scoperta del continente americano. Da allora la pratica di fumare, masticare od ingerire foglie di tabacco si è diffusa in Asia ed Africa. Nonostante la conoscenza dei pericoli legati all'utilizzo di tale sostanza, il suo largo uso riflette probabilmente il basso costo, la sua alta accettazione sociale e gli scarsi effetti collaterali immediati.

Una percentuale molto elevata di fumatori sembra essere dipendente da nicotina. Nonostante i documentati rapporti tra fumo e carcinoma bronchiale, l'uso di tabacco continua ad essere estremamente diffuso. Si calcolano negli Stati Uniti più di 400.000 morti l'anno a causa del fumo, laddove eroina e cocaina messe assieme causano, nello stesso periodo, "solo" 6.000 decessi.

La dipendenza da nicotina ricorda quella da alcool, eroina e cocaina. Questa sostanza produce pattern comportamentali compulsivi e stereotipati nelle modalità di assunzione, refrattari alle pur conosciute gravi conseguenze mediche, rinforzi positivi e negativi, craving, tolleranza e dipendenza fisica, rivelata dai segni e sintomi astinenziali.

Epidemiologia

La percentuale di fumatori nella maggior parte delle culture occidentali è aumentata dopo la Prima Guerra Mondiale, raggiungendo un picco alla metà degli anni '60, quando il 52% degli americani maschi e il 32% delle donne erano regolari fumatori, con un consumo stimato di 600 bilioni di sigarette all'anno. Dopo questo periodo, il consumo pro capite è progressivamente diminuito nel corso degli anni '80, con una caduta nella diffusione del fumo fra gli uomini al 30% e nelle donne al 26%. Sebbene la diminuzione del fumo sia stata notata in quasi tutti i gruppi etnici, i cambiamenti sembrano essere meno significativi fra individui con scarsa istruzione. Anche gli adolescenti (di età compresa fra 12 e 18 anni) hanno diminuito l'utilizzo di tabacco nel corso degli anni. Sebbene il 70% degli adolescenti, in genere, provi a fumare verso la fine della scuola superiore, a partire dagli anni '90 solo il 20% degli allievi era considerato un regolare fumatore. Dal 1965, mentre il 46% dei maschi ha interrotto l'abitudine al fumo, solo il 31% delle donne è riuscita a farlo. Nello stesso periodo le donne che fumano più di 25 sigarette al giorno sono aumentate dal 13 al 23%.

Categorie fortemente a rischio di contrarre l'abitudine di fumare sono i pazienti schizofrenici e quelli depressi, ma oltre ai pazienti psichiatrici, un sottogruppo, che si trova teoricamente ad alto rischio, è quello dei figli di fumatori regolari. Studi sulle famiglie hanno rivelato un rischio aumentato da due a quattro volte per individui i cui genitori o congiunti sono fumatori.

La storia naturale del fumo non sembra essere molto cambiata negli ultimi decenni. Si inizia di solito a fumare nella prima adolescenza, a partire dai 12-13 anni. E' stato ipotizzato che la maggior parte dei giovani inizi a fumare per conformismo, rimanga agganciato alla sostanza per gli effetti positivi o di rinforzo e poi continui a fumare per evitare sensazioni spiacevoli o veri e propri sintomi astinenziali.

Quando viene loro chiesto, la maggioranza dei fumatori (da metà a due terzi) risponde di voler smettere, probabilmente solo per "accettazione sociale" poiché il tabacco è, attualmente, poco apprezzato a livello sociale ed è pericoloso per la salute. Non è, dunque, sorprendente che la storia naturale del fumatore di tabacco sia una vera e propria "revolving door" fra tentativi di sospensione e ricadute nell'uso, paradigma che, di solito, si osserva solo per le sostanze illecite.

Aspetti biochimici

I tre maggiori componenti della nicotina tabacum sono catrami, monossido di carbonio (CO) e nicotina. I catrami contengono amine aromatiche (possibili agenti cancerogeni), nitrosamine e idrocarburi aromatici policiclici. Il CO determina una diminuita ossigenazione del sangue, policitemia, possibile sviluppo di aterosclerosi e conseguenti disturbi cardiaci. Altre importanti componenti del fumo di tabacco sono ammoniacca, alcoli, acetaldeide, formaldeide, ioni metallici ed alcuni composti radioattivi. La principale componente psicoattiva del tabacco è comunque la nicotina, sostanza che viene assorbita nei polmoni e nel tratto digerente. Le sigarette contengono in media da 1.5 a 2.5 mg di nicotina. Il tabacco per uso nasale contiene 4.5-6.5 mg di nicotina mentre quello masticato da 2 a 4 mg. Dopo l'ingestione il picco plasmatico ha valori variabili tra 25 e 50 ng/ml con un'emivita di 30-120 min. I recettori sensibili alla nicotina lo sono anche per l'acetilcolina e sono largamente distribuiti nel sistema nervoso centrale. Oltre che nel cervello, recettori molto simili a quelli appena descritti sono stati osservati anche a livello della placca neuromuscolare e nei gangli del SNA. Esistono interazioni tra gli effetti della nicotina ed alterazioni dei livelli di dopamina e serotonina. Si suppone un legame con i meccanismi di rinforzo mesolimbici dopaminergici come per le altre sostanze d'abuso.

I livelli ematici della nicotina possono essere monitorati attraverso la valutazione dei livelli plasmatici e di escrezione della cotinina, che è il primo metabolita ottenuto a livello epatico attraverso un processo di ossidazione. Tale metabolita ha un'emivita di 19 ore ed è meno attivo del composto di origine. La nicotina, agendo a livello epatico come induttore enzimatico, aumenta i livelli metabolici di vari farmaci, quali teofillina, warfarina, fenacetina, propranololo, imipramina e caffeina. Sembra inoltre che soggetti fumatori necessitino di maggiori dosi di narcotici oppiacei e benzodiazepine, mentre sembrano ridursi gli effetti antianginosi di farmaci come nifedipina, atenololo e propranololo.

Psicofarmacologia

La maggior parte delle osservazioni cliniche indica che i fumatori continuano a fumare per ottimizzare il livello di nicotina nel cervello. La nicotina attraversa prontamente la barriera ematoencefalica ed i cambiamenti che provoca nel SNC sono probabilmente responsabili sia delle proprietà di rinforzo primario che secondario. Esistono prove che la nicotina possiede, a seconda della dose, sia un'azione stimolante che deprimente il SNC. Quando è somministrata per via endovenosa a fumatori, questi la valutano come una ricompensa e le attribuiscono un punteggio elevato su una scala di piacere, spesso ritenendola simile all'amfetamina e alla morfina per le sue proprietà euforizzanti. Al contrario, gli animali sono in grado di distinguere prontamente la nicotina dalla cocaina e dall'amfetamina. La nicotina, tuttavia, stimola il rilascio di dopamina attraverso un'azione sia presinaptica che postsinaptica sui neuroni dopaminergici, mentre la cocaina e l'amfetamina prevengono il reuptake della dopamina e delle altre amine. In ogni caso, la somministrazione endovenosa non sopprime il desiderio di fumare, dovuto probabilmente ad un numero notevole di altri auto-rinforzi.

Alcuni effetti della nicotina sono antagonizzati da farmaci betabloccanti. La mecamilamina, un bloccante non competitivo che occupa il canale ionico e non il sito di legame della nicotina, antagonizza, invece, tutti gli effetti della nicotina.

Anche se è la dopamina ad essere ritenuta il principale neurotrasmettitore implicato nei meccanismi di rinforzo positivo della nicotina, numerose sono le sostanze e i sistemi di neurotrasmissione chiamati in causa. Per esempio, anche i sistemi ormonali, come i glucocorticoidi, l'ACTH e le endorfine possono giocare un loro ruolo. La nicotina stimola i neuroni dopaminergici nel sistema mesolimbico e libera dopamina nei centri del "reward", come risulta dalla misurazione in vivo e anche in tessuti cerebrali isolati. L'area ventrale tegmentale (VTA) contiene recettori nicotinici sui neuroni che proiettano sul nucleo accumbens (NA), dove rilasciano DA. È stato dimostrato che la nicotina facilita la stimolazione elettrica delle aree cerebrali del "sistema della ricompensa" nei ratti. La stimolazione nicotinica del VTA stimola l'attività locomotoria ed aumenta i livelli di dopamina nel NA. La nicotina è, senza dubbio, la sostanza chimica che i fumatori di tabacco ricercano sia per avere un rinforzo positivo (effetti psichici), sia per evitare un rinforzo negativo (sintomatologia astinenziale). Anche le endorfine possono essere coinvolte nel rinforzo, ma la loro relazione con la nicotina non è chiara.

Conseguenze mediche

I principali effetti nicotinici si esplicano a carico del SNC. Ad una iniziale sensazione di allarme fa seguito una sensazione di tranquillità (effetto anti-ansia). Molti fumatori esperiscono un aumento della capacità di pensare lucidamente, di concentrazione, di attenzione visiva, della rapidità dei processi di apprendimento e rievocazione mnemonica. Gli effetti diretti della sostanza sul cervello comprendono alterazioni elettroencefalografiche con predominanza di onde rapide a basso voltaggio, mentre a livello periferico si evidenzia una riduzione del tono muscolare e dei riflessi tendinei profondi, forse collegata ad effetti diretti sul midollo spinale.

A livello dell'apparato digerente la nicotina determina una riduzione della peristalsi gastrica, nausea, vomito. Si è inoltre osservata una riduzione dell'ingestione di cibi dolci e un peso minore nei fumatori rispetto ai controlli. Gli effetti sul sistema respiratorio includono infiammazione locale, deposito di sostanze potenzialmente cancerogene e

riduzione del movimento ciliare delle cellule epiteliali del polmone.

Gli effetti acuti sul sistema cardiovascolare comprendono un aumento della frequenza cardiaca, un'ipertensione arteriosa, vasocostrizione cutanea, un aumento della contrattilità cardiaca, un aumento dell'aggregazione piastrinica.

Il sistema endocrino reagisce alla nicotina con un rilascio di epinefrina e norepinefrina, una aumentata produzione dell'ormone della crescita, del cortisolo e dell'ormone antidiuretico. L'azione sugli ormoni sessuali (antiestrogenica) può determinare una menopausa precoce.

Il fumo di tabacco durante la gravidanza aumenta il rischio di aborto spontaneo, di ridotto peso alla nascita e di anomalie congenite, quali la tetralogia di Fallot, il labbro ed il palato leporino. I nati da madri forti fumatrici hanno un maggior rischio di sviluppare una sindrome da iperattività nell'infanzia e nell'adolescenza.

Quadri clinici

Intossicazione

L'intossicazione acuta è un evento assai raro negli adulti, ma può verificarsi nei giovanissimi. I sintomi includono nausea, vomito, aumento della salivazione e dolore addominale, tachicardia e ipertensione (inizialmente), bradicardia e ipotensione (più tardivamente), tachipnea (inizialmente) o depressione respiratoria (più tardivamente), miosi, agitazione e stato confusionale (inizialmente), midriasi, letargia, convulsioni e coma (più tardivamente).

Le conseguenze dell'uso di nicotina si manifestano su vari apparati e organi. A carico del sistema cardiovascolare si ritrovano disturbi coronarici, angina, infarto del miocardio, vasospasmi, vasculopatie periferiche e cerebrali, aneurisma dell'aorta, arresto cardiaco, fenomeni di ipercoagulazione. A carico del sistema respiratorio sono facilmente riscontrabili bronchite cronica, enfisema, polmoniti. Sono correlabili all'uso cronico di tabacco neoplasie a carico del polmone, della laringe e della cavità orale, dell'esofago, della vescica, del collo dell'utero, del pancreas e dello stomaco. A carico del sistema gastrointestinale si ritrovano gastrite acuta e ulcera peptica. Non sono rare le dermatiti e l'osteoporosi. Da ultimo, il fumo di tabacco è controindicato nelle donne che assumo anticoncezionali. All'uso continuato di tabacco possono essere ascritti, fra gli effetti psicologici e comportamentali, l'aumento dell'arousal, il rilassamento psicologico anche in situazioni stressanti, il rilassamento muscolare, il potenziamento della memoria a breve termine, la riduzione dei tempi di reazione, l'aumento della attenzione, della vigilanza e della capacità di risolvere problemi, la riduzione dell'appetito (soprattutto dolciumi nelle donne) e del peso corporeo, il tremore alle mani.

Tolleranza

Nel tempo si sviluppa una limitata tolleranza agli effetti della nicotina.

Paradossalmente l'uso cronico di nicotina si accompagna ad un incremento del numero dei recettori nicotinici che comporta desensibilizzazione degli stessi. In un fumatore che ha consumato numerose sigarette sarà apprezzabile un aumento della gittata cardiaca e della pressione, tremori alle mani, ridotta temperatura cutanea e livelli incrementati di alcuni ormoni. La tolleranza a sintomi come vertigini, nausea e vomito avviene rapidamente e questi sintomi non si presentano nei fumatori cronici se non dopo

un consistente aumento del numero di sigarette. E' stato descritto che dopo 6-8 ore di fumo in un giorno, la maggior parte della tolleranza agli effetti della nicotina si esaurisce la mattina seguente. Per questo motivo molti fumatori riferiscono effetti più marcati con la prima sigaretta del giorno. Sigaretta dopo sigaretta la tolleranza aumenta e i sintomi di astinenza si manifestano nelle fasi libere dal fumo.

L'azione degli idrocarburi poliaromatici sugli enzimi microsomiali epatici del sistema P450 comporta un aumento del metabolismo di numerosi farmaci, compresi gli antipsicotici e gli antidepressivi. Cosicché è necessario aumentare le dosi nei fumatori e ridurle durante il periodo di astensione.

Astinenza

Numerosi sono i segni e sintomi astinenziali comunemente riportati.

Sonnolenza, astenia, irrequietezza, difficoltà di concentrazione, riduzione della vigilanza, sensazione di capogiro, mal di testa, dolori costrittivi al torace, cenesopatie diffuse, parestesie agli arti, epigastralgie, fame, craving per il fumo sono i sintomi fisici più frequentemente riferiti. Il soggetto sul piano psichico appare disforico, irritabile, ansioso, depresso. Nei periodi di astensione dal fumo si ritrovano segni fisici quali aumento di peso, riduzione della gittata cardiaca, aumento della circolazione periferica, diminuzione della concentrazione urinaria di adrenalina, noradrenalina, cortisolo, alterazioni all'EEG, delle funzioni endocrine, alterazioni neurotrasmettitoriali, deficit della performance, disturbi del sonno, stipsi, ulcere buccali, aumento della tosse.

Comorbidità psichiatrica

Non sono conosciuti allo stato attuale stati psicotici correlabili all'uso di nicotina; tuttavia sono di reperto aneddotico stati trascendentali con allucinazioni visive nei nativi dell'America del nord dopo l'uso di alcune potenti forme di tabacco. Ci sono state negli ultimi anni speculazioni su una possibile interazione tra schizofrenia e sindrome astinenziale da nicotina. Una possibile spiegazione per questo fenomeno sembra basarsi sul meccanismo di induzione degli enzimi epatici nei fumatori che determinerebbe una diminuzione dei livelli dei farmaci antipsicotici nel sangue, cambiamenti che possono anche essere associati con minori effetti collaterali extrapiramidali dei farmaci antipsicotici ad alta potenza.

Fenomeni di flashback non sono conosciuti per la nicotina.

E' improbabile che l'uso di nicotina possa scatenare un attacco di panico o altri disturbi d'ansia in individui che non siano predisposti. Tuttavia, in soggetti in particolari situazioni di stress o con preesistenti disturbi d'ansia, l'aumento della pressione arteriosa e la tachicardia determinate dalla nicotina possono scatenare una sintomatologia ansiosa.

Negli ultimi anni è stata evidenziata una potenziale relazione tra fumo e depressione; è stato infatti notato un aumento della prevalenza di fumatori in soggetti con patologia depressiva grave ed una correlazione tra storia di disturbi depressivi e difficoltà a cessare il fumo di tabacco. Una possibile spiegazione farmacologica può essere ricercata nell'interazione acetilcolina-altre monamine, che può influenzare l'inizio ed il decorso dei disturbi depressivi; ma anche fattori familiari e forse genetici potrebbero predisporre l'individuo ad entrambi i disturbi.

Trattamento

Più del 90% dei fumatori che riescono a smettere lo fanno da soli. Di solito i motivi che portano alla interruzione sono il timore di gravi malattie per sé e per i propri familiari (il feto nel caso di una gravida), il desiderio di fornire un modello positivo per i figli, il costo economico, la liberazione da una forma di dipendenza, la pressione sociale e i benefici estetici dell'astensione dal fumo. Tuttavia circa il 70% dei fumatori riprendono l'uso dopo una breve sospensione, in genere prima di tre mesi dalla interruzione. Sembra, d'altro canto, che la probabilità di una cessazione d'uso realmente efficace aumenti col progredire dei "tentativi falliti".

Per coloro che ricadono sono disponibili terapie farmacologiche e non.

Un primo approccio prevede il rafforzamento della motivazione psicologica, l'analisi dei rischi con l'ausilio anche di materiale informativo e, sempre, una personalizzazione della strategia monitorando costantemente il paziente. Le terapie farmacologiche, per i soggetti affetti da forme più gravi di dipendenza, si fondano sull'uso sostitutivo della nicotina. Esiste il cerotto transdermico, che distribuisce livelli sierici costanti di nicotina per 16-24 ore, da applicare per almeno 8 settimane con sostituzione quotidiana. Le percentuali di successo sono del 27% alla fine del trattamento e del 22% a sei mesi.

E' disponibile anche la gomma masticabile che presenta, tuttavia, problemi di compliance, giacché richiede l'uso di una certa quantità giornaliera di prodotto, una particolare modalità di masticazione e attenzione nell'alimentazione perché alcuni cibi e bevande ne riducono l'assorbimento.

Farmaci come clonidina, mecamilamina, doxepina e buspirone, non hanno fornito risultati apprezzabili.

Risultati promettenti sono stati ottenuti con il bupropione, che rappresenta il trattamento non a base di nicotina oggi disponibile. Esso pare interagire con i meccanismi cerebrali della gratificazione, attivati dalla esposizione alla nicotina e con quelli coinvolti nella sintomatologia astinenziale.

Da un punto di vista chimico, il bupropione non è correlato né alla nicotina né ad altri agenti impiegati nel trattamento della dipendenza da nicotina. Strutturalmente, appartiene al gruppo delle fenilettilamine. Sembra inibire selettivamente il reuptake della dopamina e della noradrenalina, e, debolmente, il reuptake della serotonina. Studi in vivo nell'animale hanno rilevato un aumento della concentrazione di dopamina nel nucleo accumbens, correlato biologico dell'azione anticraving, ed una diminuzione della frequenza di scarica dei neuroni noradrenergici nel locus coeruleus, probabilmente responsabile dell'effetto sulla componente somatica della sintomatologia astinenziale. Possiede inoltre un modesto effetto anticolinergico.

Sotto il profilo farmacocinetico, il bupropione ha un'emivita compresa tra 8 e 24 ore; raggiunge il picco plasmatico in circa tre ore e lo steady state in circa otto giorni. L'assorbimento non appare significativamente influenzato dall'assunzione di cibo. Si lega per circa l'81% alle proteine plasmatiche. Il metabolismo del farmaco dà origine a metaboliti inattivi ed a tre metaboliti attivi noti: idrossibupropione, treidrobupropione ed eritroidrobupropione. Il coinvolgimento del citocromo P 450 IIB6 (CYP2B6) implica cautela nella somministrazione contemporanea di farmaci metabolizzati per questa via (orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida). D'altro canto, la debole inibizione esercitata sull'isoenzima CYP2D6 rende necessaria la prudenza nell'uso concomitante

di alcuni antiaritmici (ad esempio il propafenone e la flecainide), antidepressivi (desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicotici (risperidone, tioridazina), beta-bloccanti (metoprololo). Poiché, infine, la cessazione dell'abitudine del fumo può determinare una riduzione della clearance dei farmaci metabolizzati dal complesso CYP1A2, la cui attività è, viceversa, potenziata dal fumo, occorre attenzione nella loro concomitante prescrizione, particolarmente per quelli con indice terapeutico ristretto (teofillina, tacrina, clozapina). L'escrezione del bupropione avviene principalmente per via renale.

Il suo impiego è controindicato nei soggetti con storia di convulsioni, in trattamento con IMAO, in gravidanza e nel corso dell'allattamento. Particolare cautela è richiesta nei traumatizzati cranici, nei soggetti che assumono sostanze che abbassano la soglia epilettogena (alcol, oppiacei, cocaina, stimolanti; antidepressivi, antipsicotici; teofillina; steroidi; ipoglicemizzanti orali od insulina) o sospendono bruscamente farmaci come le benzodiazepine, nei soggetti con insufficienza epatica o renale o con gravi cardiopatie (in particolare, infarto recente ed angina instabile).

Il farmaco è disponibile in commercio sotto forma di compresse da 150 mg a rilascio prolungato. Il dosaggio impiegato nel trattamento della dipendenza da nicotina è pari a 150 mg/die per i primi tre giorni, per passare poi a 300 mg/die in due somministrazioni giornaliere, ad almeno otto ore di distanza.

Effetti collaterali. A carico del SNC: agitazione, ansia, insonnia, cefalea, tremore, sedazione, convulsioni, irritabilità, turbe della memoria, pseudoparkinsonismo, acatisia, parestesie, confusione, aggressività, disturbi della libido, delirio, disforia, ideazione suicidaria, mania/ipomania, allucinazioni, depressione. Effetti gastrointestinali: stipsi, perdita od aumento di peso, nausea, vomito, anoressia, diarrea, dispepsia, scialorrea, stomatiti, ulcere della mucosa orale. Effetti cardiovascolari: tachicardia, aritmie, iper-/ipotensione, dolore toracico, anomalie ECG, episodi sincopali. Effetti respiratori: flogosi delle prime vie, dispnea. Effetti muscoloscheletrici: artriti, mialgie. Effetti genitourinari: disturbi mestruali, impotenza, eiaculazione ritardata, turbe della minzione. Effetti dermatologici: eruzioni cutanee, dermatite esfoliativa, alopecia. Effetti oculari: visione confusa, ambliopia, turbe dell'accomodazione. Effetti sull'udito: ipoacusia, tinnito.

L'overdose si manifesta con convulsioni, allucinazioni, perdita di coscienza, tachibradicardia, ipertermia, rigidità, rabdomiolisi, insufficienza cardio-respiratoria fino all'exitus. Il trattamento richiede l'ospedalizzazione. Se il paziente è cosciente, si possono somministrare revulsivi per indurre il vomito, seguiti da carbone attivo ogni sei ore per le prime 12 ore successive all'ingestione, monitorando la funzionalità cardiaca e l'emogasanalisi. Se il paziente è incosciente o presenta crisi convulsive, è opportuna l'intubazione. Le convulsioni possono essere trattate con benzodiazepine.

Farmaci riportati in questo capitolo

Bupropione	Quomen; Zyban
Bupirone	Axoren; Buspar; Buspimen
Ciclofosfamide	Endoxan-Asta
Clonidina	Adesipress-TTS; Catapresan 300-perlongetten - TTS; Isoglaucon
Clozapina	Leponex
Desipramina	Nortimil

Doxepina	--
Flecainide	Almarytm
Ifosfamide	Holoxan
Imipramina	Tofranil
Mecamilamina	--
Orfenadrina	Disipal
Paroxetina	Sereupin; Seroxat
Propafenone	Cardiofenone; Fenoit; Rytmonorm
Risperidone	Belivon; Risperdal
Tacrina	--
Teofillina	Aminomal elisir - R; Diffumal 24; Euphyllina Rilcon - Ritardo; Frivent; Respicur; Tefamin elisir; Teonim; Theo-24; Theo-Dur; Theolair SR; Unidur
Tioridazina	Mellerette; Melleril - 200 Retard

2.1.11

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Steroidi Anabolizzanti

L'esistenza di un "ormone maschile" dotato di proprietà anabolizzanti, oggi noto come testosterone, è nota sin dal 1935. Nei primi studi, condotti su cani castrati, ne fu dimostrata la capacità di positivamente influenzare il bilancio proteico attraverso l'induzione di un più intenso metabolismo delle proteine di origine alimentare e della ritenzione dei cataboliti azotati. Gli effetti metabolizzanti ed androgenici del testosterone sono mediati dalla interazione con varie strutture centrali e periferiche ormono-sensibili. A partire dalle iniziali indicazioni mediche, limitate al trattamento dell'ipogonadismo, nelle condizioni di impiego sono state ben presto incluse le ustioni, gli stati di malnutrizione e le anemie. E' aneddótico che nel corso del secondo conflitto mondiale l'esercito tedesco fece uso di testosterone con l'intento di incrementare l'aggressività dei militari impegnati nei combattimenti. L'uso indiscriminato negli atleti prese avvio dopo soli quattro anni dalla sintesi, motivato dalla convinzione di poter potenziare le prestazioni fisiche. Negli Stati Uniti l'uso degli steroidi anabolizzanti si diffuse prima tra i culturisti (negli anni quaranta), poi, nei primi anni cinquanta, tra gli atleti impegnati in sport che prevedevano sforzi intensi di breve durata; da uno studio condotto nel 1972 sugli atleti olimpici di sette Paesi emerse che l'assunzione di steroidi anabolizzanti era ammessa dal 68% di essi. Risale tuttavia solo al 1976 l'introduzione di metodiche affidabili per la rilevazione dell'uso illecito di steroidi, fino ad allora non considerati droghe da parte del Comitato Olimpico Internazionale. Studi più recenti rivelano che l'uso degli anabolizzanti non è confinato agli atleti, ma esteso ad altre categorie, ad esempio gli studenti.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Stefania Canoniero

Farmacologia

Gli steroidi anabolizzanti di sintesi differiscono rispetto al testosterone per la maggiore biodisponibilità dopo somministrazione orale, l'emivita più lunga, i meno evidenti effetti androgeni ed i più potenti effetti anabolizzanti. In condizioni fisiologiche il testosterone è rapidamente assorbito e metabolizzato a livello epatico attraverso la coniugazione con acido glucuronico o solforico, quindi è escreto nelle urine. L'alchilazione in posizione 17-alfa, presente nella maggior parte delle sostanze destinate all'uso orale, comporta una più lenta inattivazione epatica. E' dimostrato un certo grado di epatotossicità. L'uso parenterale è consentito dalla esterificazione con un gruppo carbossilico in posizione 17-beta. Il 19-nortestosterone e gli esteri del testosterone, di comune uso parenterale, sono somministrati per via intramuscolare; hanno un lento assorbimento sistemico e lunga emivita dovuta alla elevata liposolubilità attribuita alla molecola dalla ridotta polarità. Nei tessuti dell'apparato riproduttivo e nel cervello il testosterone deve subire una trasformazione prima di divenire biologicamente attivo: gli enzimi intracellulari lo convertono in metaboliti più potenti, come il diidrotosterone (DHT), attraverso cui viene esplicata l'azione su recettori intracellulari che regolano la trascrizione degli acidi nucleici, con un effetto ultimo di modificazione della sintesi proteica cellulare.

Epidemiologia

L'uso, attuale o pregresso, di steroidi anabolizzanti riguarda, negli Stati Uniti, oltre un milione di persone, nella metà dei casi di età inferiore ai 26 anni, ed è spesso concomitante all'uso di altre sostanze illegali, sigarette e alcool. La diffusione degli anabolizzanti è aumentata nel corso dell'ultimo decennio, con varia distribuzione geografica e demografica. Il loro impiego è particolarmente frequente tra i giovani atleti che praticano sport di resistenza; nonostante la maggiore diffusione tra i professionisti, coinvolge spesso anche quanti praticano sport a livello amatoriale, comprese le donne. La fonte di anabolizzanti è spesso il mercato nero, assai sospetto per quanto riguarda la purezza e le composizioni; i dosaggi possono superare quelli raccomandati da 2 a 40 volte (fino a dosi giornaliere di 2000 milliequivalenti). Spesso avviene l'associazione tra steroidi ad uso orale e parenterale.

La modalità d'uso generalmente prevede cicli della durata di 1-4 mesi seguiti da periodi di sospensione della durata di 2 o 3 mesi. Alcuni atleti iniziano i cicli di assunzione con bassi dosaggi, che vengono aumentati nel tempo secondo una modalità cosiddetta "a piramide". Da uno studio epidemiologico, condotto negli Stati Uniti nel 1990, emerge che l'89% dei soggetti aumenta i dosaggi nel tempo, il 72% aumenta il numero degli steroidi assunti in ogni ciclo, il 64% prolunga la durata dei cicli, il 65% riduce la durata dei periodi intervallari. Spesso vengono praticati cambiamenti di farmaci, di dosaggi o integrazioni con altri farmaci senza una base scientifica né un parere medico. Talvolta vengono impiegati steroidi destinati in origine all'uso veterinario.

Uso e Abuso

Gli effetti degli steroidi anabolizzanti possono essere ricondotti a quattro principali:

- 1) Blocco degli effetti catabolici dei glucocorticoidi mediante legame recettoriale

competitivo; avviene nel corso dell'allenamento.

- 2) Positivizzazione del bilancio azotato attraverso la ritenzione dei cataboliti azotati e il potenziamento dell'utilizzo dell'azoto alimentare.
- 3) Stimolo delle sintesi proteiche nel muscolo scheletrico.
- 4) A detta di molti atleti, aumento dell'aggressività e della resistenza ad allenamenti più intensi, euforia, riduzione della affaticabilità e della necessità di riposo.

La motivazione addotta dalla maggior parte degli sportivi per l'uso di anabolizzanti è il potenziamento della forza e della massa muscolare: di fatto si ritiene che il loro impiego possa produrre un piccolo ma significativo aumento della potenza muscolare in alcuni atleti, ma non in tutti. Secondo alcuni il miglioramento delle prestazioni sportive avviene solo in soggetti ben allenati, supplementati con diete iperproteiche e ipercaloriche, trattati ad alti dosaggi per lunghi periodi di tempo, disponendo di metodiche sensibili per la quantificazione della forza. Nessuno studio ha dimostrato un potenziamento della forza in soggetti non sportivi. In definitiva, sebbene la forza, la massa muscolare o le prestazioni sportive possano essere incrementate dall'impiego di steroidi nei maschi eugonadici, l'effetto è minimo. Peraltro l'attendibilità degli studi è stata sino ad ora limitata dal fatto che si sono impiegate dosi assolutamente non confrontabili con quelle assunte da quanti fanno uso illecito di steroidi.

Gli effetti fisiopatologici dell'abuso di steroidi anabolizzanti ne riflettono di fatto due degli aspetti più caratteristici: il sovradosaggio e l'impurità. Le più importanti conseguenze mediche associate agli anabolizzanti sono espressione dei loro effetti endocrini: nelle donne compaiono acne, abbassamento del tono della voce, irsutismo, atrofia mammaria, calvizie a distribuzione maschile, ipertrofia del clitoride, amenorrea o dismenorrea, talvolta transitori; la calvizie, l'ipertricosi, l'ipertrofia clitoridea e le alterazioni della voce tendono ad essere permanenti. Nell'uomo, dopo un solo mese di uso di anabolizzanti si dimostra la diminuzione del tasso di testosterone circolante; l'uso cronico può condurre ad atrofia testicolare, peraltro generalmente reversibile. Quanto agli effetti periferici non endocrini, il maggior rilievo spetta a quelli cardiovascolari (aumento del rischio trombo-embolico attribuibile a turbe dismetaboliche, iperaggregabilità piastrinica, policitemia e ipertensione arteriosa steroideo-indotte) e a quelli epatici (modesto e transitorio rialzo delle transaminasi, comparsa di cisti o epatocarcinomi a decorso relativamente benigno).

Complicanze psichiatriche

E' da tempo nota l'esistenza di recettori per gli ormoni steroidei (androgeni, progesterone, estrogeni, glucocorticoidi) nel cervello, specialmente nelle aree dell'ipotalamo e del sistema limbico implicate nella regolazione del tono dell'umore e delle funzioni vegetative e riproduttive. Da studi condotti sugli animali emerge che l'esposizione, anche breve, agli ormoni steroidei può produrre, anche negli adulti, modificazioni nelle risposte comportamentali che in alcuni casi si associano a cambiamenti permanenti della morfologia del cervello. L'azione classica del legame recettoriale sulle funzioni nucleari comporta una modificazione della sintesi proteica che richiede ore o giorni per produrre effetti dimostrabili; è evidente perciò che gli effetti degli steroidi sull'umore e sul comportamento devono essere ritardati e molto diversi dagli effetti immediati della maggior parte delle sostanze di abuso. Tuttavia è stato recentemente

dimostrato che gli steroidi hanno anche azioni dirette sulle membrane cellulari, con effetti potenziali sui recettori degli oppioidi, sigma e GABA-A, che potrebbero tradursi in risposte comportamentali più rapide. L'interazione con il sistema degli oppioidi e gabaergico inoltre suggerisce una sorta di reattività crociata con i meccanismi d'azione degli oppiacei, degli ipnotici e dell'alcool. E' noto che molti effetti endocrini degli steroidi, e le loro ripercussioni sul comportamento, sono in ultima istanza mediati dai classici sistemi adrenergico, serotoninergico, oppioide e neuropeptidergico e che le elevazioni e le rapide diminuzioni dei livelli sierici di steroidi possono produrre effetti simili a quelli delle sostanze di abuso (si pensi ai picchi di "benessere" nel corso del ciclo mestruale, soppressi, analogamente alle fluttuazioni ormonali, dalla contraccezione orale; all'euforia, ipersessualità, labilità emotiva, agitazione, fino all'ideazione paranoidea, che talora compaiono nei pazienti trattati con glicocorticoidi o affetti da s. di Cushing). E' documentata l'esistenza di una sindrome caratterizzata da anergia, anedonia, calo della libido, disforia e pensieri suicidi associata a riduzione dei livelli sierici di ormoni steroidei e responsiva alla terapia ormonale sostitutiva o agli antidepressivi.

Non stupisce, dunque, che la ricerca si sia rivolta ad indagare la possibilità che gli anabolizzanti inducano la comparsa di patologie psichiatriche e/o da abuso di sostanze psicoattive: in letteratura sono riportati tre casi di dipendenza con perdita di controllo, uso nonostante le sfavorevoli conseguenze, tolleranza e sintomi di astinenza; due casi erano a rischio di suicidio (sono documentati casi di suicidio in corso di astinenza da steroidi). Sfortunatamente, la maggior parte degli altri dati disponibili relativi agli effetti degli anabolizzanti sull'umore proviene da osservazioni sporadiche condotte nel corso di studi sugli atleti trattati per potenziare la massa muscolare. Sono stati riportati euforia, senso di benessere, aumento delle motivazioni, dell'autostima, della libido, minore affaticabilità e bisogno di sonno. Rara l'osservazione di irritabilità, disinibizione, impulsività con perdita delle capacità critiche, agitazione psicomotoria, insonnia, ansia, panico, sospettosità o ideazione francamente paranoidea. Per quanto riguarda gli effetti sull'aggressività, nonostante la ricchezza di nozioni aneddotiche, le opinioni sono contrastanti: sono numerosi gli studi condotti sui mammiferi in cui la somministrazione di steroidi produce un aumento dell'aggressività; alcuni studi sull'uomo sembrano deporre per un effetto benefico degli androgeno-antagonisti su soggetti violenti implicati in reati sessuali; un recente studio su venti sollevatori di pesi ha rilevato la frequente presenza di sentimenti e pensieri negativi, compresi un senso di fastidio, irritazione e ostilità.

Sebbene non esistano dati definitivi, appare chiaro che il conseguimento di successi sportivi e di un aspetto piacevole e/o gli effetti psicoattivi diretti degli steroidi ad alte dosi possono modificare il tono dell'umore e stimolare ulteriormente l'acquisizione di un più elevato grado di accettazione sociale. L'osservazione comune depone a favore dell'esistenza di una sindrome di astinenza con un craving intenso.

Quadri Clinici

I quadri clinici correlati all'uso di anabolizzanti sono vari. Sarebbe opportuno considerare sempre l'eventualità di un uso di steroidi anabolizzanti, in sede di diagnosi differenziale. Nel corso dell'anamnesi andrebbero indagati i fattori associati, come la pratica amatoriale di atletica, pesistica o culturismo, nonché le drastiche variazioni del

peso o del grado di maturità fisica. Laddove si dimostri l'uso di steroidi, è importante definirne la durata, la natura, la via di assunzione e il dosaggio. All'esame obiettivo si devono ricercare: subittero o ittero, acne, edema del volto o degli arti, ipertensione arteriosa, atrofia testicolare, ginecomastia, irsutismo, ipertrofia clitoridea, epatomegalia, ipertrofia prostatica. Coloro che assumono steroidi spesso fanno uso di altri farmaci per mascherare l'abuso di anabolizzanti, per contrastarne gli effetti collaterali oppure per potenziare ulteriormente le prestazioni atletiche: il tamoxifene, un antiestrogeno, e la gonadotropina corionica umana (HCG) riducono la ginecomastia; gli atleti professionisti spesso tentano di diluire le urine assumendo diuretici, ad esempio la furosemide, oppure impiegano probenecid, che inibisce l'escrezione urinaria dei metaboliti steroidei; le amfetamine e l'ormone della crescita (somatotropina) migliorano le performance. Appare diffuso anche l'uso di farmaci negli intervalli tra i cicli di assunzione degli anabolizzanti: gonadotropine, inibitori delle aromatasi, androgeni a basse dosi, antidolorifici, antibiotici. Secondo la maggior parte degli esperti le informazioni diffuse negli ambienti in cui si fa uso di steroidi e le fonti illegali da cui essi sono procacciati costituiscono un fattore di rischio per altre condizioni di abuso di sostanze; da studi recenti emerge che l'uso di altre sostanze illegali o d'abuso è frequente tra chi assume anabolizzanti. Le potenziali alterazioni dei parametri di laboratorio comprendono: screen tossicologico urinario positivo per steroidi anabolizzanti e metaboliti, iperglicemia, riduzione del colesterolo HDL ed aumento del colesterolo LDL, elevato rapporto BUN/creatinina (specie in chi fa uso di diuretici), mancata correlazione tra età ossea ed età anagrafica (specie negli adolescenti). Inoltre, possono essere presenti alterazioni non specifiche degli indici di funzionalità epatica (transaminasi, lattico-deidrogenasi, fosfatasi), sulla cui significatività sussistono molti dubbi, essendo soggetti a modificazioni da parte del solo esercizio fisico intenso.

Trattamento

Primo presidio terapeutico è la sospensione, associata all'interruzione degli altri farmaci della stessa categoria o di categorie simili. Pochi sono tuttavia i dati relativi disponibili. La necessità di una farmacoterapia finalizzata al trattamento della dipendenza e dell'astinenza e al ripristino della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi non è ancora del tutto accettata. Tuttavia l'uso di farmaci per controllare spinte aggressive altrimenti incontenibili e sintomi di depressione, mania o psicosi è attualmente accettato.

Farmaci riportati in questo capitolo

Furosemide	Lasix
Gonadotropina	Gonasi HP; Pregnyl; Profasi HP
Probenecid	--
Somatotropina	Genotropin Kabipen; Genotropin Kabivial - Miniquick; Norditropin 4 UI
Tamoxifene	Kessar; Ledertam; Nolvadex

2.1.12

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. (Psico)farmaci prescritti in terapia

Antistaminici (antiallergici - antinfluenzali) ed antinfiammatori (antidolorifici - antipiretici)

Molte sostanze psicoattive sono contenute in farmaci normalmente utilizzati per combattere i sintomi influenzali o dovuti ad allergie. La potenza dei farmaci antistaminici è scarsa, solo lievemente superiore a quella del placebo o dell'aspirina. Scoperti alla fine degli anni '30, hanno azione su tre tipi di recettori, sia cerebrali che periferici. Uno di questi controlla la secrezione acida dello stomaco, sull'effetto clinico del secondo non si hanno precise informazioni, il terzo, implicato nelle condotte di abuso, è identificabile con il tipo H1. La stimolazione di questi recettori contrasta gli effetti dovuti alla liberazione di istamina nelle forme allergiche. L'effetto sedativo è quello maggiormente utilizzato dagli abusatori ed è associato con diminuzione della vigilanza e dei tempi di reazione; a volte vi è anche una alterazione della capacità ideativa. Un altro mediatore chimico, responsabile dell'azione degli antistaminici, è l'acetilcolina. Tra gli effetti degli antistaminici si ritrovano una riduzione dello stimolo tussigeno, un effetto antiemetico e un sollievo dei dolori articolari influenzali. Le principali preparazioni abusate sono l'idrossizina e la difenidramina. Tutti gli antistaminici sono ben assorbiti dopo somministrazione orale, raggiungono il picco ematico dopo 2-3 ore, con emivita di 8 ore; la metabolizzazione avviene prevalentemente a livello epatico. Interazioni con altri farmaci sono possibili per induzione enzimatica.

Negli USA queste preparazioni sono largamente disponibili "over-the-counter", ovvero senza prescrizione medica, anche nei grandi magazzini ("da banco"). L'uso

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmi, Stefania Canoniero, Giada Marini e Mirella Aglietti

a scopo sedativo-ipnotico riguarda soprattutto donne sopra i 35 anni, spesso in associazione a farmaci prescritti e alcool. Si stima che circa 18 milioni di americani facciano uso di questi preparati. Nei giovani sotto i 35 anni è più frequente la ricerca dell'effetto sedativo-tranquillante. E' stato evidenziato anche un abuso di preparati antitussivi contenenti sia antistaminici che codeino-simili. Spesso i casi di grave intossicazione o di overdose sono dovuti ai tentativi di provocare allucinazioni, specie se assunti con altre sostanze narcotiche (T's and Blue - pirabenzamina + pentazocina).

Esistono inoltre farmaci antistaminici contenenti analgesici, decongestionanti ed espettoranti. I decongestionanti nasali sono, in genere, amfetaminosimili ad azione alfa-adrenergica. Somministrazioni ripetute di questi agenti sembrano essere associate allo sviluppo di tolleranza e anche ad un effetto rebound (aumentata resistenza al flusso d'aria). Le sostanze adrenalino-simili sono in grado di provocare ansia, palpitazioni cardiache e, in qualche individuo ed a più alti dosaggi, allucinazioni o deliri. Reazioni di iperstimolazione possono essere osservate con alcune sostanze prescritte per l'asma.

Ulteriori problemi associati all'uso di queste sostanze stimolanti includono aumento della pressione sanguigna, anomalie del ritmo cardiaco ed interazioni potenzialmente letali con altri farmaci, quali gli inibitori delle monoamine ossidasi (IMAO).

Nel caso degli elisir i quadri clinici potrebbero essere dovuti agli effetti dell'alcool, presente in concentrazione del 25% o anche superiore. Vanno, infine, ricordate le sostanze antitussive oppiaceo-simili, quali il dextrometorfano e lo zipeprolo.

L'assunzione di dosi elevate produce quadri di intossicazione, fenomeni di tolleranza o sindrome di astinenza simili a quelli prodotti dalla codeina. Lo zipeprolo ad alte dosi può provocare convulsioni e allucinazioni. Infine, molti decongestionanti e inalatori antiasma contengono sostanze adrenalino-simili (p.e. efedrina), il cui abuso può esacerbare sindromi psichiatriche, inclusa la depressione.

Il trattamento di questi quadri sindromici è generalmente sintomatico. Nel caso dell'assunzione di farmaci antitosse, codeino-simili, si possono verificare alcune reazioni, in forma attenuata, simili a quelle per gli oppiacei.

I farmaci antinfiammatori (antidolorifici e antipiretici) generalmente contengono acido acetilsalicilico, sostanze similari come fenacetina, acetaminophen (non in commercio in Italia), altri antinfiammatori e antipiretici come ibuprofene e naproxene e caffeina.

Sono usati per il trattamento del dolore di minor entità, come la cefalea, e, nel caso di acido acetilsalicilico, ibuprofene e naproxene, per il trattamento di alcune malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide.

Per questi farmaci non si può parlare di dipendenza, dal momento che non provocano sindrome d'astinenza; ad eccezione della fenacetina, farmaco in grado di provocare una lieve euforia e sensazioni di stimolazione, non sono psicotomimetici in quanto non producono allucinazioni o cambiamenti nel livello di coscienza.

L'acido acetilsalicilico è una sostanza ad azione analgesica ed antinfiammatoria prontamente assorbita per via orale. Sia l'acido acetilsalicilico che la fenacetina raggiungono il picco ematico entro 30-60 minuti, hanno un'emivita di circa 2 ore e sono metabolizzati dal fegato.

Altri analgesici "da banco" sono i derivati dell'acido propionico come l'ibuprofene, naproxene, fenoprofene, e ketoprofene.

Negli USA 33 milioni di persone sono attualmente consumatori di analgesici, 20

milioni dei quali li utilizzano saltuariamente. Il 15% delle donne ed il 18% degli uomini assume acido acetilsalicilico quotidianamente, senza differenze rispetto all'età. Il 64% delle persone che si presentano nei Pronto Soccorso americani, per problemi legati all'assunzione di analgesici, sono abituali consumatori di acido acetilsalicilico; nel 46% delle urgenze si tratta di tentativi di suicidio. Si stima che lo 0,5-1% della popolazione sia coinvolto nell'abuso di analgesici.

Le urgenze mediche nei consumatori di analgesici sono le overdose tossiche e le complicanze dell'uso cronico. Gli individui più anziani sono particolarmente esposti ad un abuso di analgesici e ad alto rischio di reazioni avverse.

L'overdose da analgesici da banco contenenti acido acetilsalicilico normalmente determina un grave squilibrio acido-base, ronzii alle orecchie e alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. Questo quadro è più frequentemente osservato negli adolescenti che ricercano deliberatamente un'overdose, generalmente come reazione a problematiche esistenziali. Un vero e proprio quadro psicotico è raro, a meno che la sostanza non sia assunta con altri psicotomimetici. Ansia e depressione sono state raramente riscontrate.

I problemi medici relativi all'uso di analgesici variano da una forma acuta, generalmente benigna, a reazioni più prolungate correlate ad un abuso cronico. In acuto l'acido acetilsalicilico può causare disturbi gastrointestinali, emorragie, ulcera gastrica, alterazioni della coagulabilità ematica, attacchi d'asma, reazioni cutanee. L'acetaminofen, se assunto per lungo tempo con alcolici, può produrre un metabolita tossico capace di determinare danni epatici; è, inoltre, in grado di danneggiare i tubuli renali e, insieme alla fenacetina, provoca ipoglicemia nel sovradosaggio. Il più grave rischio dell'uso di fenacetina è uno stato di insufficienza renale, tale da richiedere la dialisi. L'uso cronico di analgesici da banco può essere associato ad anemia, ulcera peptica, emorragie della parte superiore dell'apparato gastrointestinale, affezioni renali e neuropatia. L'ibuprofene ed altri farmaci, tipo naproxene, possono provocare ulcere gastrointestinali, sono associati ad alterazioni potenzialmente rilevanti del tasso ematico di altri farmaci (inclusi alcuni anticoagulanti) assunti simultaneamente e, almeno teoricamente, possono essere responsabili di danni epatici, specialmente ad alte dosi.

Il trattamento degli stati di intossicazione cronica è prevalentemente sintomatico.

Lassativi

I lassativi possono essere divisi a seconda del meccanismo di azione. Alcuni di essi agiscono aumentando il volume fecale, altri modificando l'equilibrio idrosalino. La fenolftaleina, per i suoi effetti sul sistema respiratorio e cardiaco, è la sostanza oggetto delle maggiori complicanze sistemiche in caso di misuso. Altri composti a rischio sono quelli contenenti sali di magnesio e potassio.

L'uso di lassativi, specialmente da parte delle persone più anziane, è estremamente diffuso nella società occidentale. Si stima che più del 30% delle persone di età superiore ai 60 anni assuma lassativi in modo inappropriato.

I lassativi non danno dipendenza fisica, non provocano alterazioni nei livelli di coscienza e per la maggior parte non hanno effetti sul SNC. Tuttavia un loro uso incontrollato può indurre diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, sete, crampi secondari a ipokaliemia, ed il caratteristico aspetto radiologico di un colon disteso e flaccido. I lassativi oleosi interferiscono con l'assorbimento di alcuni minerali e vitamine liposolubili, causando ipovitaminosi. I purganti salini, spesso a contenuto di

sali di magnesio, possono causare disidratazione e squilibrio elettrolitico e sono controindicati nei disturbi cardiaci e renali. I lassativi di tipo stimolante, come il bisacodile, possono provocare irritazione della mucosa gastroenterica, specialmente con l'uso prolungato.

Anoressizzanti

La maggior parte dei prodotti "da banco" utilizzati per dimagrire contiene sostanze a blanda attività simpaticomimetica (fenilpropanolamina), anestetica locale (benzocaina) e sostanze indigeribili usate per determinare una sensazione di ripienezza gastrica (metilcellulosa).

La fenilpropanolamina è un agente adrenalinomimetico in grado di stimolare solo debolmente il SNC. La maggior parte delle preparazioni ne contiene circa 25-75 mg. L'efficacia di queste sostanze nel diminuire l'appetito è discutibile; in compenso possono causare nervosismo, irrequietezza, emicrania, palpitazioni ed ipertensione arteriosa.

La benzocaina è un anestetico locale presente in alcuni prodotti per il controllo del peso allo scopo di diminuire l'appetito.

Scarsi sono i dati relativi al pattern di abuso di questi prodotti, ma il loro uso è estremamente diffuso, con un volume di affari stimato in 400 milioni di dollari, annualmente, solo negli USA. I più forti consumatori sembrano essere donne giovani e di età media.

In dosi sufficientemente elevate, la fenilpropanolamina può provocare situazioni d'emergenza sovrapponibili a quelle causate da stimolanti del SNC. Alcuni case report inducono a ritenere che i prodotti da banco ad azione stimolante, usati per dimagrire, possono indurre psicosi praticamente identiche a quelle indotte da stimolanti del SNC. Inoltre, sindromi depressive e stati maniacali sono stati riscontrati dopo abuso cronico. La metilcellulosa può provocare ostruzione esofagea, specialmente in individui con precedenti disturbi esofagei o gastrici.

Farmaci prescritti per i disturbi mentali

Un abuso potenziale si può verificare per ogni tipo di sostanza che agisca sul SNC; ma anche altre sostanze, prescritte in terapia, possono essere abusate per il grado di benessere che deriva dal loro uso. Sono descritti casi di abusatori di antimalarici, di insulina, di miorilassanti, di ipotensivi ed autosomministrazione di sostanze che interagiscono con i recettori cerebrali, ma che difficilmente possono essere ritenute sostanze d'abuso, come la bromocriptina.

Per quanto riguarda gli antidepressivi, si può affermare che pochi pazienti sviluppano abuso o dipendenza. Non vi sono evidenze che la maggior parte di queste sostanze possano indurre tolleranza o provocare sintomi astinenziali clinicamente significativi. In ogni caso, alcuni di questi farmaci, specialmente gli inibitori delle monoamine ossidasi tranilcipromina e fenelzina, possono provocare sensazioni di benessere fino all'eccitamento. Sono segnalate evidenze aneddotiche di individui che hanno continuato l'uso di IMAO, malgrado i rischi e le restrizioni alimentari, anche dopo la remissione del quadro clinico e hanno presentato un'accentuata sindrome d'astinenza quando il farmaco è stato sospeso bruscamente.

L'amitriptilina e gli altri antidepressivi triciclici sono abusati, principalmente, per

i loro effetti sedativi. I pazienti in mantenimento metadonico, invece, li usano per “aumentare” gli effetti euforizzanti del metadone, o per lenire in qualche modo i sintomi di astinenza. Nel 1976, presso il Mount Sinai Hospital di New York, il 34% dei pazienti aveva almeno un campione di urine positivo per amitriptilina in un periodo di 6 mesi, mentre la percentuale di abusatori variava moltissimo, fino al 2.5%, dei pazienti in Mantenimento Metadonico, al Bellevue Hospital.

Per quanto riguarda gli antipsicotici, raramente queste sostanze sono percepite dai pazienti come capaci di produrre sensazioni piacevoli. L’abuso può verificarsi tra i giovani allo scopo di “sperimentare” gli effetti di sostanze reperibili negli studi medici. In molti di questi ragazzi, l’abuso di farmaci antipsicotici, per es. aloperidolo, è associato ad alterazioni dello stato di coscienza, tremori, rigidità muscolare, spasmi, trisma. La somministrazione di farmaci antiparkinsoniani o di antistaminici comporta un rapido miglioramento del quadro clinico.

Assai diverso è il caso dei farmaci prescritti per l’ansia. I bromuri sono stati usati fin dal 1860, quando erano tra i pochi farmaci anticonvulsivanti ed antiansia disponibili. Problemi di uso inappropriato sono stati notati fin dal 1920, e tra il 1940 e il 1950 l’intossicazione da bromuro è stata considerata una delle principali cause di ospedalizzazione psichiatrica. Fino a pochissimi anni fa sostanze “da banco” usate come sedativi contenevano bromuri. Negli ultimi anni la prevalenza d’uso di queste sostanze si è notevolmente ridotta fino a scomparire. Per quanto riguarda le terapie con benzodiazepine (BDZ), a differenza di quanto comunemente si crede, solo pochi pazienti, se trattati appropriatamente, diventano abusatori (incrementano, cioè, il dosaggio senza supervisione medica e assumono i farmaci per scopi non medici). La maggior parte di abusatori di benzodiazepine abusa anche di altre sostanze. I gravi abusatori possono assumere l’equivalente di centinaia di milligrammi di diazepam al giorno.

Le BDZ inducono dipendenza e sintomi clinicamente evidenti alla loro sospensione. I sintomi da sospensione possono essere distinti in: 1) ricomparsa del disturbo originario, 2) rebound (o ricomparsa in forma grave dei sintomi originari) e 3) astinenza (ripresa dei sintomi originari più nuovi sintomi, come tachicardia o ipertensione o sapore metallico). I sintomi dovuti alle ricadute si manifestano lentamente e rimangono stabili nel tempo; sono in genere indistinguibili da quelli presenti prima del trattamento. Si verificano soprattutto nel Disturbo d’Attacchi di Panico. In questi casi è opportuno ripristinare una corretta terapia. I sintomi di rebound si verificano subito dopo la sospensione e generalmente consistono in una temporanea ricomparsa dei sintomi originari, come ansia e insonnia, ma ad una intensità maggiore. In questi casi occorre una riduzione più lenta delle BDZ. Per alcuni composti ad alta potenza e breve emivita, come l’alprazolam e il triazolam, i sintomi di rebound possono verificarsi persino durante la terapia di mantenimento, poiché i livelli ematici diminuiscono drasticamente negli intervalli fra le somministrazioni.

L’inizio dei sintomi di astinenza generalmente riflette l’emivita del farmaco assunto: di solito 1-2 giorni per farmaci a breve azione, 2-5 giorni per quelli a lunga azione (anche se sono stati riferiti sintomi dopo 7-10 giorni). I sintomi di astinenza in genere raggiungono il livello massimo parecchi giorni dopo l’insorgenza e scompaiono lentamente nel giro di 1-3 settimane. Contrariamente alla ricaduta e il rebound, le sindromi di astinenza includono sintomi che il paziente non ha sperimentato in precedenza. I sintomi di astinenza da BDZ includono ansia, irritabilità, tremore,

sudorazione, anoressia, nausea, diarrea, dolori addominali, letargia, astenia, tachicardia, ipertensione sistolica, delirio e attacchi epilettici. Patognomonicamente sono le alterazioni della vista e disgeusia (colori freddi e sapore metallico).

Il rischio di sviluppare dipendenza è maggiore durante i trattamenti a lungo termine, a dosaggi maggiori e con farmaci a più alta potenza. La probabilità e la gravità del rebound e dei sintomi di astinenza riflettono, inoltre, l'emivita del composto; tali sintomi si verificano più frequentemente e sono generalmente più gravi con composti a breve emivita. Nell'indurre dipendenza le benzodiazepine possono essere suddivise in 4 gruppi:

1. Alta potenza e breve durata di azione: alprazolam, estazolam, midazolam, lorazepam e triazolam
2. Alta potenza e lunga durata di azione: clonazepam
3. Bassa potenza e breve durata di azione: oxazepam e temazepam
4. Bassa potenza e lunga durata di azione: clordiazepossido, clorazepato, diazepam, flurazepam, alazepam e quazepam.

Sebbene la dipendenza possa essere indotta da qualsiasi benzodiazepina, con sostanze a bassa potenza e lunga durata d'azione essa è relativamente rara in ambito terapeutico (sebbene, alle alte dosi, la dipendenza si verifichi rapidamente). Inoltre, con questo gruppo di composti, il rebound e i sintomi d'astinenza sono tipicamente lievi e auto-limitanti, quando si verificano. La dipendenza è più probabile e il rebound e i sintomi da astinenza sono più gravi con benzodiazepine ad alta potenza e breve durata di azione, come l'alprazolam, il lorazepam e il triazolam. Questi sono i composti che con maggior probabilità provocano delirio e attacchi epilettici dopo brusca sospensione di alti dosaggi. In aggiunta ai più comuni sintomi di astinenza da benzodiazepine, sono stati osservati grave disforia e sintomi psicotico-simili in pazienti che avevano sospeso l'alprazolam. Per alcuni pazienti, la sospensione dell'alprazolam può essere più facile mediante il passaggio a dosaggi equipotenti di una benzodiazepina ad alta potenza e maggiore durata di azione, come il clonazepam.

Molti farmaci sedativi hanno una tolleranza crociata con le benzodiazepine, inclusi i barbiturici, il meprobamato, l'alcool. Il buspirone non mostra tolleranza crociata con le benzodiazepine, l'etanolo e i barbiturici e non è utile nell'astinenza da questi farmaci.

Il problema della dipendenza da BDZ è minimo utilizzando, quando possibile, composti a bassa potenza e lunga durata d'azione. Quando i composti a lunga durata d'azione sono relativamente controindicati (per es. negli anziani o in pazienti che sviluppano eccessiva sedazione con dosaggi ripetuti), l'uso di composti a bassa potenza e breve durata d'azione può rappresentare un'utile alternativa (per es. temazepam per il trattamento dell'insonnia). Bisogna ricordare che ad alti dosaggi anche composti a bassa potenza possono causare grave sintomatologia da sospensione. Come per qualsiasi farmaco che venga sospeso dopo un protratto periodo di uso, la graduale riduzione delle benzodiazepine rappresenta l'approccio più idoneo. Durante la disassuefazione è sconsigliabile l'uso di carbamazepina, in quanto diminuisce la biodisponibilità delle BDZ.

La sostituzione di una benzodiazepina ad alta potenza e breve emivita (tipo alprazolam) con una ad alta potenza e lunga emivita (tipo clonazepam) richiede circa una settimana (tempo di "steady state" del clonazepam). Inizialmente il clonazepam viene somministrato a metà del dosaggio totale giornaliero di alprazolam, frazionato in

una dose al mattino e una a metà pomeriggio. Durante la prima settimana il paziente può, se necessario, assumere un dosaggio di alprazolam fino a quello assunto prima della sostituzione. Dopo 7 gg l'alprazolam viene sospeso completamente ed il clonazepam incrementato di 0,25-0,50 mg ogni settimana fino al raggiungimento dello stato di benessere.

L'astenia, la sedazione e la compromissione della performance sono gli effetti più comuni conseguenti all'utilizzo cronico delle BDZ. Inoltre, si può verificare compromissione della memoria, ridotta coordinazione motoria e deterioramento delle funzioni cognitive. Questi effetti collaterali dipendono dal dosaggio impiegato, dall'uso concomitante di altri medicinali, specialmente depressori del SNC e alcool, e dalla sensibilità individuale.

L'intossicazione acuta da BDZ può produrre amnesia anterograda transitoria. Questo effetto sembra essere indipendente dalla sedazione; anche l'acquisizione di nuove informazioni è specificamente compromessa. Il rischio di amnesia anterograda è maggiore in caso di assunzione di alcolici. BDZ ad alta potenza e breve azione (per es. triazolam) sembrano essere le più lesive; è stata riferita grave amnesia in viaggiatori utilizzatori di triazolam durante voli intercontinentali.

Effetti paradossi all'uso delle BDZ (disinibizione) non sono infrequenti. Accessi di rabbia o aggressività sono stati riportati in pazienti trattati con clordiazepossido, diazepam, alprazolam o clonazepam. Un aumento dell'impulsività, euforia, e franca mania è stato riportato con l'alprazolam. Il rischio di disinibizione è minore con BDZ a più bassa potenza e lento assorbimento e maggiore in pazienti con disturbi di personalità e con episodi di discontrollo in anamnesi. In caso di discontrollo da BDZ, la somministrazione di aloperidolo, 5 mg i.m., è spesso efficace.

Tutte le BDZ sono state associate con l'insorgenza o il peggioramento di uno stato depressivo.

Gravi interazioni farmacocinetiche con altri farmaci sono rare con le BDZ, ma possono verificarsi. Le BDZ possono provocare un aumento da lieve a moderato della depressione del SNC, causato da concomitante ingestione di alcool; quando assunti insieme nell'overdose, etanolo e BDZ possono provocare la morte.

Anche gli anticolinergici e gli antiparkinsoniani possono essere oggetto di abuso. Questi farmaci sono usati nel trattamento di spasmi e dolore addominale, per dilatare la pupilla, per contrastare il tremore e la rigidità muscolare del morbo di Parkinson e gli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici. L'effetto collaterale di tipo sedativo è stato sfruttato in molte preparazioni da banco indicate nel trattamento dei disturbi del sonno; in questi prodotti gli agenti anticolinergici costituivano l'elemento fondamentale. Successivamente, per gli eccessivi rischi che il loro uso comportava, questo tipo di preparazione è stata ritirata dal commercio.

I prototipi dei farmaci anticolinergici sono sostanze naturali contenute in molte piante (atropina, scopolamina, stramonio). Queste sostanze, come quelle di origine sintetica, più frequentemente utilizzate, agiscono sulla trasmissione colinergica in particolare muscarinica, ed esplicano effetto sia centrale che periferico.

I farmaci anticolinergici sono oggetto di abuso in virtù della loro capacità di produrre euforia, obnubilamento del sensorio ed alterato livello di coscienza. Provocano un aumento della frequenza cardio-respiratoria e una diminuita contrattilità vescicale e addominale. La maggior parte dei farmaci anticolinergici viene metabolizzata princi-

palmente dal fegato, sebbene una significativa quantità sia escreta immodificata attraverso le urine. L'emivita è variabile, ad esempio quella dell'atropina è di 4 ore.

Il potenziale abuso di questi farmaci riflette l'elevata diffusione delle prescrizioni (negli U.S.A. sono tra i dieci prodotti più prescritti).

Dosaggi di 10-15 mg. di triesilfenidile provocano una aumentata sensazione di benessere fino all'euforia, aumentate interazioni sociali ed un transitorio sollievo da sintomi depressivi. Le prime evidenze di abuso di questi farmaci furono segnalate nel 1960. Numerosi casi di abuso, soprattutto di benzotropina, sono stati documentati nell'ultima decade. Attualmente si stima che circa il 7-10% dei pazienti in trattamento con questi farmaci presso gli ambulatori psichiatrici ne abusi alla ricerca della sensazione di "high". In caso di reazioni tossiche, l'inizio del quadro sintomatologico può verificarsi entro pochi minuti dall'assunzione o avere un'evoluzione più graduale dello stato confusionale. L'agitazione e l'ansia sono generalmente accompagnate da un rapido aumento della frequenza cardiaca, xerostomia, difficoltà a deglutire, meteorismo, ritenzione urinaria, visione indistinta, ipersensibilità alla luce e talvolta un'eruzione cutanea al volto e alla parte superiore del dorso. La pressione sanguigna può essere elevata. Il paziente è spesso agitato, confuso e nel contesto del disorientamento spesso si manifestano allucinazioni, specialmente di tipo visivo. In caso di overdose, se questi sintomi non sono opportunamente trattati, si può arrivare al collasso circolatorio, all'insufficienza respiratoria, al coma e alla morte.

L'antidoto specifico è la fisostigmina somministrata lentamente endovena (non più di 1 mg/min) 1-2 mg. La dose può essere ripetuta dopo 15 minuti, se il paziente non risponde e, in caso di miglioramento, dopo 1-3 ore fino alla scomparsa dei sintomi. Se possibile, dovrebbe essere evitato l'uso di altri farmaci: in presenza di grave agitazione, può essere utilizzato il diazepam in dosi di 5-20 mg per via orale, o clordiazepossido in dosi di 15-20 mg sempre per os. Questi dosaggi possono essere ripetuti entro un'ora, se necessario.

Gli individui con spiccata sensibilità ai farmaci anticolinergici, con dosi anche solo lievemente superiori a quelle normalmente utilizzate in clinica, possono presentare confusione mentale di vario grado. I sintomi psicotici osservati con i farmaci anticolinergici quasi sempre si sviluppano come parte di uno stato confusionale. Agitazione e ansia, più frequenti fra bambini ed anziani, possono far parte del quadro confusionale o essere associati alla tachicardia.

Farmaci riportati in questo capitolo

Acido acetilsalicilico	Acesal; Aspirina; Aspirinetta; Aspro; Bufferin; Cardiaspirin 100; Cemerit; Kilios, Upsalcina
Alazepam	Paxipam
Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol; Serenase
Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Amitriptilina	Adepril; Laroxyl; Triptizol
Benzotropina	Bete
Bisacodile	Alaxa; Confetto Falqui CM; Dulcolax; Normalene; Verecolene CM
Carbamazepina	Tegretol - CR
Clonazepam	Rivotril

Clordiazepossido	Librium; Reliberan
Destromorfono	Aricodil; Bechilar; Bronchenolo tosse; Honeytus; Metorfan; Sanabronchiol; Tossoral; Tussycalm; Vicks tosse; Vicks tosse sedativo
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Micronoan; Noan; Tranquirit; Valium; Vatron
Difenidramina	Allergan; Nytol
Estazolam	Esilgan
Fenacetina	--
Fenelzina	Nardil
Fenilpropanolamina	Tempo-rinolo; Triamnic
Fenofaleina	--
Fenopofene	--
Fisostigmina	--
Flurazepam	Dalmadorm; Felison; Flunox; Rem 2; Valdorm
Ibuprofene	Algofen; Antalgil; Antalisin; Arfen - pronto; Brufen; Calmine; Dolocyl; Faspic 400; Ibuprofene Unifarm; Moment 200; Nureflex, Nurofen
Idrossizina	Atarax
Ketoprofene	Alket; Artrosilene; Fastum - 25; Flexen; Ibifen; Ketartrium; Ketoplus; Ketoprofene GNR; Ketoselect; Meprofen; Oki sol; Orudis; Reuprofen; Toprek; Zepelin 2
Lorazepam	Control; Lorans; Tavor - expidet
Midazolam	Ipnovel
Naproxene	Aleve; Aperdan P; Axer-alfa; Dorom; Floginax; Floxalin; Gibixen; Ginecofuran, Gynestrel; Laser; Leniartril; Momendol; Napreben; Naprius; Naproxex; Naprosyn - 24 - Mite; Naproxene sodico; Neo-eblimon; Nitens; Prexan; Synalgo; Synflex; Ticoflex gel; Xenar
Quazepam	Quazium
Scopolamina	Buscopan
Temazepam	Euipnos; Normison
Tranilcipromina	Parmodalin
Triazolam	Halcion; Songar
Triesilfenidile	Artane
Ziprepolo	--

2.1.13

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Overeating Disorder

L'importanza nell'attuale modello culturale della preoccupazione per la propria immagine corporea sembra essere responsabile dell'incremento dell'incidenza dei disturbi dell'alimentazione. Poiché i pazienti con tali disturbi si rivolgono allo specialista solo tardivamente, tutti i medici dovrebbero avere una certa familiarità con i disturbi dell'alimentazione e con il loro trattamento.

Definizione

I criteri diagnostici del DSM-IV per la bulimia nervosa sono elencati nella tabella 2.1.13.a. La definizione esclude specificamente i soggetti con sintomi bulimici che rispondano ai criteri per l'anoressia nervosa (Tabella 2.1.13.b.). Inoltre i grandi sforzi per mantenere il peso nella norma escludono una larga fascia di soggetti che sono solo "costretti" a mangiare. Molti individui, soprattutto giovani donne, si sentono "costretti" di frequente a mangiare, benché la maggior parte di essi non soddisfi tutti i criteri della bulimia. Sono questi i soggetti che gli americani definiscono come "compulsive overeating".

Epidemiologia

La "costrizione a mangiare" è presente in quasi la metà degli studenti nei campus universitari, con un'alta incidenza fra le ragazze (secondo un rapporto da 5:1 a 9:1). L'incidenza della bulimia è riportata in valori dal 4 al 13% della popolazione adulta, a seconda del metodo diagnostico e del campione. L'età più frequentemente interessata

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmanni e Giada Marini

Tabella 2.1.13.a. Criteri del DSM-IV per Bulimia Nervosa

- A. Ricorrenti episodi di "abbuffate": le abbuffate sono caratterizzate da entrambi i seguenti aspetti:
- 1) Ingestione in un breve lasso di tempo (in genere entro due ore) di una quantità di cibo molto più grande di quella che la maggior parte delle persone mangerebbe nello stesso intervallo di tempo ed in circostanze analoghe
 - 2) Sensazione di mancanza di controllo sul proprio comportamento alimentare nel corso delle abbuffate (ad es. sensazione di non riuscire a smettere di mangiare o di controllare cosa e quanto si sta mangiando)
- B. Comportamenti compensatori inappropriati ed attuati regolarmente per prevenire l'aumento di peso, quali vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici, enteroclistmi, altri farmaci, digiuno od esercizio fisico
- C. Le abbuffate e le condotte di eliminazione si verificano in media almeno due volte alla settimana per tre mesi
- D. L'autostima è influenzata in modo eccessivo dall'aspetto corporeo e dal peso e il disturbo non si presenta esclusivamente nel corso di episodi di anoressia mentale
- Sottotipi:
- con condotte di eliminazione: nel corso dell'attuale episodio di bulimia nervosa il soggetto è ricorso regolarmente all'autoinduzione del vomito o all'abuso di lassativi, diuretici o enteroclistmi
 - senza condotte di eliminazione: nel corso dell'attuale episodio di bulimia nervosa il soggetto ha utilizzato altri comportamenti compensatori inappropriati, quali il digiuno o l'esercizio fisico eccessivo, ma non è ricorso regolarmente all'autoinduzione del vomito o all'abuso di lassativi, diuretici o enteroclistmi

è tra i 15 e i 30 anni. E' presente inoltre una più alta incidenza di alcoolismo e di disturbi affettivi fra i parenti di primo grado delle bulimiche rispetto alla popolazione normale.

Etiologia

Non esiste al momento attuale una causa riconosciuta responsabile della bulimia. Una storia familiare di disturbi dell'umore suggerisce che essa possa essere una manifestazione atipica di un disturbo affettivo. Il carattere improvviso ed incontrollabile degli episodi di compulsione suggerisce l'ipotesi di una epilessia psicomotoria o di altre crisi complesse parziali. Tra i vari modelli etiopatogenetici proposti, l' "addiction model" è quello che meglio si adatta ai soggetti "compulsive overeating", assimilandoli a soggetti con disturbo da uso di sostanze. Le caratteristiche che rendono assimilabili i due disturbi sono principalmente la sensazione di perdita di controllo sull'ingestione di cibo e i comportamenti correlati, la continua preoccupazione ossessiva su come procurarsi gli alimenti, il consumo in segreto, l'utilizzo a scopo autoterapico, l'iterazione della pratica nonostante le avverse conseguenze sul piano medico-sociale, l'ambivalenza

verso il trattamento, il rischio di ricadute. L'irrefrenabilità del desiderio e il senso di euforia che accompagnano l'assunzione del cibo rappresentano un'ulteriore similitudine tra le due patologie. Probabilmente la base in comune dei due disturbi è costituita da un'alterazione del sistema neurotrasmettitoriale degli oppioidi endogeni. A sostegno di tale ipotesi depone l'efficacia clinica degli antagonisti degli oppioidi naloxone e naltrexone nella bulimia nervosa. Va inoltre sottolineata l'alta frequenza di comorbidità tra i due tipi di disturbi: tra il 25% ed il 60% per i soggetti con disturbi alimentari e tra il 20% ed il 40% nei soggetti dediti alla pratica tossicomanaica.

Clinica

La caratteristica fondamentale di questo disturbo è costituita da episodi intermittenti e apparentemente incontrollabili di ingestione rapida di grandi quantità di cibo in breve tempo. I cibi più comunemente usati sono quelli ricchi in carboidrati e grassi e facilmente reperibili e ingeribili (senza essere cotti), quali gelati, canditi, biscotti, pane e paste dolci. L'immissione di calorie può eccedere le 5000 Kcal, ed è stato riportato che in una sola volta sono state consumate oltre 20000 Kcal. L'acquisto e l'ingestione del cibo sono generalmente eseguiti in segreto; la reale ingestione generalmente necessita di meno di due ore. Alcune pazienti riferiscono di sentirsi come in uno stato di "trance".

Tabella 2.1.13.b. Criteri del DSM-IV per Anoressia Nervosa	
A.	Rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra o pari al peso minimo normale per l'età e la statura (per es. perdita di peso che porta a mantenere il peso corporeo al di sotto dell'85% rispetto a quanto previsto, oppure incapacità di raggiungere il peso previsto durante il periodo della crescita in altezza con la conseguenza che il peso rimane al di sotto dell'85% rispetto a quanto previsto)
B.	Intensa paura di acquistare peso o di diventare grassi anche quando si è sottopeso
C.	Alterazione del modo in cui il soggetto vive il peso o la forma del corpo o eccessiva influenza del peso e della forma del corpo sui livelli di autostima o rifiuto di ammettere la gravità della attuale condizione di sottopeso
D.	Nelle femmine, dopo il menarca, amenorrea cioè assenza di almeno tre cicli mestruali consecutivi (una donna viene considerata amenorrea se i suoi cicli si manifestano solo a seguito di somministrazione di ormoni, per esempio estrogeni) Sottotipi:
-	con restrizioni: nell'episodio attuale di anoressia nervosa il soggetto non ha presentato regolarmente abbuffate o condotte di eliminazione (per es. vomito autoindotto, uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclismi)
-	con abbuffate - condotte di eliminazione: nel corso dell'attuale episodio di anoressia nervosa il soggetto ha presentato regolarmente abbuffate o condotte di eliminazione (per es. vomito autoindotto, uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclismi)

Gli episodi di “abbuffata” possono capitare in qualsiasi momento del giorno, benché le bulimiche tendano a mangiare la sera quando tornano a casa. Per alcune l’abbuffata si verifica ogni volta che cominciano a mangiare e può essere controllata solo evitando ogni contatto con il cibo. La maggior parte delle bulimiche non mangia normalmente e spesso si costringe ad alternare le abbuffate al digiuno. Quasi tutte le bulimiche terminano ogni abbuffata inducendosi il vomito fino a farlo diventare un comportamento riflesso. La frequenza di questi episodi può variare da caso a caso: generalmente sono giornalieri.

Le bulimiche presentano tipici tratti psicopatologici. I profili del Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) rilevano alti valori alle scale della depressione, impulsività, aggressività, ansia ed introversione sociale. La bulimica caratteristicamente prova estremo senso di colpa e di autosvalutazione dopo ogni abbuffata. Questi sentimenti e la consapevolezza del problema contrastano con quelli dell’anoressica, che non ammette di aver sbagliato. Inoltre sintomi depressivi sono comuni tra le pazienti che si riesce a seguire terapeutamente ed è stata riportata in alcuni casi un’alta incidenza di depressione maggiore.

Altri disturbi, quali il discontrollo degli impulsi (gioco d’azzardo) e l’abuso di sostanze, hanno nelle bulimiche una frequenza più alta di quella che ci si aspetterebbe.

In queste pazienti sono frequenti complicanze mediche come: ipopotassiemia, ipocloremia, acidosi metabolica, iperazotemia, ernia gastrica, rottura dell’esofago, alterazioni dentali (perdita dello smalto, arrotondamento delle cuspidi dentali, decalcificazioni), tumefazione dolorosa delle ghiandole salivari, alterazione della funzione tiroidea e del cortisolo.

Si può effettuare una classificazione della bulimia sulla base del peso: bulimia con sottopeso, nel caso di pazienti che non rispondono ai criteri per l’anoressia nervosa, bulimia con peso nella norma, bulimia con sovrappeso, nel caso di pazienti che solitamente non si autoinducono il vomito per controllare il peso. Il DSM-IV distingue tra sottotipo con condotte di eliminazione (utilizzo di lassativi, diuretici e presenza di vomito autoindotto) e senza condotte di eliminazione.

Il quadro clinico che consente di fare diagnosi di “compulsive overeating” comprende: compulsioni e ossessioni sul cibo, ricerca spietata di alimenti, uso autoterapico, iperfagia senza senso di fame.

Diagnosi differenziale

Tra le malattie che più spesso entrano in diagnosi differenziale con la bulimia nervosa la più frequente è l’anoressia nervosa (tabella 2.1.13.b).

Anche la depressione maggiore, la distimia e la ciclotimia devono essere considerate attentamente, mentre se l’esordio è recente e direttamente correlato ad un evento importante di vita dovrebbe essere preso in considerazione un disturbo dell’adattamento, anche se questa distinzione può non rivelarsi utile a fini terapeutici.

Si devono anche considerare alcuni disturbi neurologici, in particolare epilessia e sindromi più rare quali la sindrome di Kluver-Bucy, caratterizzata da agnosia visiva, compulsione a leccare e mordere, torpore, ipersessualità ed iperfagia, e la sindrome di Kleine-Levine, caratterizzata da lunghi periodi di ipersonnia e iperfagia.

Esami di laboratorio ed altri accertamenti

Una valutazione iniziale della paziente include un esame accurato dello stato fisico e la considerazione di un possibile disturbo neurologico.

Gli esami di routine includono: i valori degli elettroliti e della glicemia a digiuno, un'ECG, lo studio della funzione tiroidea, un Rx del cranio ed un emocromo completo.

Ulteriori studi possono includere una RMN cerebrale, se la valutazione neurologica suggerisce la necessità di un ulteriore approfondimento.

Trattamento

Prima di impostare una terapia specifica volta al comportamento bulimico occorre valutare attentamente le condizioni mediche della paziente, effettuando, se necessario, la correzione dell'equilibrio idroelettrolitico mediante somministrazione di liquidi ed elettroliti per via venosa fino alla normalizzazione dei valori ematici dell'azotemia, degli elettroliti e dell'ECG. Deve essere anche perseguita una stabilizzazione nutrizionale con particolare cura nel valutare le necessità caloriche e di vitamine del soggetto.

La terapia cognitivo-comportamentale costituisce l'approccio psicoterapeutico standard alla bulimia e consiste in un'attenzione particolare a ricordare i pasti consumati in tutta la settimana, gli antecedenti e le conseguenze; stabilire uno schema per 3-5 pasti al giorno, con il fine primo di interrompere l'impulso a mangiare piuttosto che aumentare o perdere peso; sviluppare un sistema atto ad interrompere l'impulso a mangiare; aumentare la capacità della paziente a controllare il proprio comportamento verso il cibo; non appena le abbuffate sono interrotte stabilire uno schema di alimentazione realistico e un peso di riferimento (se necessario).

L'educazione alimentare deve essere parte integrante del trattamento di base, mentre una terapia di gruppo con altre bulimiche può essere aggiunta come supporto.

Anche una valutazione ed un intervento familiare e coniugale possono essere utili, quando possibile.

Trattamento farmacologico

Antiepilettici

La fenitoina è stata adoperata con successo nel trattamento di alcuni pazienti e dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che mostrano anomalie elettroencefalografiche, anche senza una chiara evidenza di un disturbo epilettico. La dose raccomandata è di 100 mg tre volte al dì per via orale, fino al raggiungimento di livelli ematici compresi tra i 10 e i 20 microgrammi/cc. Il trattamento va interrotto se il paziente non mostra un chiaro miglioramento in un mese; se viceversa migliora, il trattamento va continuato per almeno sei mesi dopo che la sintomatologia bulimica è scomparsa. In alternativa alla fenitoina possono essere utilizzati l'acido valproico e la carbamazepina.

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina e imipramina) e gli IMAO sono stati usati con successo, soprattutto in pazienti con sintomi depressivi. L'evidenza clinica suggerisce che i sintomi depressivi e il disturbo dell'alimentazione possono entrambi rispondere al trattamento. Il trattamento con antidepressivi diventa di elezione se i sintomi

depressivi sono gravi. La metodologia di intervento è la stessa raccomandata per i disturbi depressivi.

Farmaci serotoninergici

Studi clinici farmacologici depongono largamente per l'efficacia dei farmaci antidepressivi a prevalente azione serotoninergica nel trattamento della bulimia. Tale efficacia sembra essere correlata in maniera sensibile più al ruolo svolto dal sistema serotoninergico nell'alimentazione che non alla sua azione antidepressiva. I più recenti farmaci inibitori del reuptake della serotonina, ed in particolare la fluoxetina, hanno dato interessanti risultati in trial farmacologici controllati. L'efficacia, tuttavia, sembra limitata ad una percentuale del campione inferiore al 50%. Gli studi sono a breve e medio termine e mostrano, in successive valutazioni di follow-up, una notevole percentuale di ricadute.

La fluoxetina è risultata essere statisticamente superiore al placebo al dosaggio di 60 mg/die e tale differenza è apparsa modesta al dosaggio di 20 mg/die. L'effetto principale consiste nella riduzione della frequenza delle abbuffate e degli episodi di vomito autoindotto e nel miglioramento di componenti psicopatologiche associate, come l'umore depresso, il craving per i carboidrati e altre anomalie alimentari. Il fatto che la fluoxetina non sia efficace al dosaggio utilizzato nel trattamento della depressione suggerisce che il trattamento farmacologico della bulimia nervosa non risente dell'azione sul disturbo affettivo.

Antagonisti degli oppiacei

Sulla base delle conoscenze sul coinvolgimento del sistema oppioide nel discontrollo alimentare, è stata riportata l'efficacia dell'antagonista naltrexone, sebbene i risultati siano parziali e indichino la necessità di dosi superiori a quelle usate nel trattamento della tossicodipendenza da oppiacei. La dose che sembra più adeguata per il raggiungimento di un risultato clinico completo e per la sua stabilizzazione si pone fra i 200 e i 300 mg/die. Un tale dosaggio, tuttavia, pone dei problemi di tossicità epatica. Un interessante studio condotto in USA nell'ambito del "Human Nutrition Program" dell'Università del Michigan e pubblicato nel 1995 ha testato l'efficacia dell'antagonista naloxone, valutando la sua capacità di ridurre la risposta edonica all'ingestione di dolci e di cibi ad alto contenuto lipidico. I soggetti esaminati erano donne obese e normopeso. Ognuno dei due gruppi includeva donne "abbuffatrici e non". Il naloxone ha soppresso la risposta edonica in tutti i soggetti, tuttavia l'assunzione di dolci e di cibi ricchi di grassi era meglio controllata nelle abbuffatrici rispetto alle non abbuffatrici. Non è stata, invece, osservata alcuna riduzione sulla quantità di cibo ingerito dalle pazienti obese. In definitiva, sebbene gli antagonisti degli oppiacei non siano farmaci di prima scelta per ridurre il peso in pazienti obese, sembrano essere molto utili nel trattamento di pazienti con "abbuffate".

Combinazione Fluoxetina-Naltrexone

Risultati preliminari del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group propongono alcuni spunti di riflessione da verificare, tuttavia, su campioni più ampi. La combinazione Naltrexone-Fluoxetina ai dosaggi rispettivi di 100 e 60 mg/die è risultata maggiormente efficace che non le singole terapie. Insieme i due farmaci sembrano potenziare l'indice di efficacia senza gli effetti collaterali osservati per il naltrexone,

quando efficace, a dosaggi molto più alti. La combinazione dei due farmaci sembra agire sia sui comportamenti bulimici che sui sintomi psicopatologici associati. Che dipenda dall'una di queste azioni o dall'altra o dall'insieme delle due, sta di fatto che la qualità della vita delle pazienti migliora significativamente. Da notare che le due monoterapie non sono in grado di migliorare l'adattamento sociale, pur agendo su alcuni sintomi psicopatologici e alcuni comportamenti bulimici. La risposta alla combinazione Naltrexone-Fluoxetina consente di rilevare un forte parallelismo fra trattamento della dipendenza da eroina e trattamento della bulimia. Entrambe le condizioni rispondono meglio all'associazione dei due farmaci che a monoterapie. In entrambe il naltrexone sembra ridurre il reward, riducendo la possibilità di ricaduta dell'eroinomane e il numero delle abbuffate nelle pazienti bulimiche. In entrambe aggiungere fluoxetina migliora la componente psicopatologica (ipoforia da naltrexone?). In entrambi i quadri clinici, infine, l'insight è scarso e solo quando la malattia è in fase avanzata il paziente è disposto a chiedere aiuto e a dare il proprio assenso al trattamento. In conclusione, ne esce rafforzata la teoria dell'addiction model della bulimia nervosa.

Farmaci riportati in questo capitolo

Acido valproico	Depakin - Chrono; Depamag
Amitriptilina	Adepril; Laroxyl; Triptizol
Carbamazepina	Tegretol - CR
Fenitoina	Aurantin; Dintoina
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina teva; Prozac - SD
Imipramina	Tofranil
Naloxone	Narcan
Naltrexone	Antaxone; Nalorex; Narcoral;

2.2

Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Farmaci che riducono l'uso di alcool, cocaina ed oppiacei

Generalità

Se il craving rappresenta la base dell'addiction, sia nella parte iniziale della storia naturale della tossicodipendenza che in quella dello scompenso tossicomano (delle dosi crescenti e della porta girevole), la sua terapia diventa un punto fondamentale nel "management" del tossicomane.

Il craving si caratterizza per:

1. Forte attrazione verso alcune sostanze o situazioni appetibili
2. Presenza di sintomi somatici neurovegetativi
3. Attivazione comportamentale per la ricerca delle sostanze o il raggiungimento della situazione appetibile
4. Incapacità ad interrompere l'attivazione comportamentale, anche in presenza di ostacoli e/o pericolo per l'integrità fisica e/o conseguenze per la desiderabilità sociale.

La conclusione che le varie sostanze agiscano tramite vie biologiche comuni responsabili dell'instaurarsi del craving apre la strada ad interessanti ipotesi sui poliabusatori e sulla possibilità di più razionali interventi terapeutici. In effetti, le diverse sostanze di abuso appaiono agire in maniera simile, stimolando gli stessi sistemi neurotrasmettitoriali ed innescando sempre un meccanismo di rinforzo positivo.

Il poliabuso potrebbe, quindi, essere determinato dal fatto che una sostanza diversa da quella da cui il soggetto è dipendente, possa controllare, almeno parzialmente, il craving per la sostanza d'abuso. La situazione descritta sopra potrebbe essere causata

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Stefania Canoniero e Matteo Pacini

non solo dalla temporanea impossibilità di procurarsi la sostanza d'abuso, ma anche e soprattutto da una terapia del craving sia qualitativamente che quantitativamente inadeguata.

Il farmaco adatto per la terapia del craving dovrebbe non solo alleviare i sintomi astinenziali, ma agire anche sul sistema di rinforzo positivo senza possedere proprietà di rinforzo. In altre parole dovrebbe:

1. Prevenire o ridurre i sintomi d'astinenza
2. Prevenire o ridurre il craving
3. Prevenire la ricaduta
4. Ripristinare una situazione di normalità per ogni funzione fisiologica sregolata dall'uso di sostanze.

Un farmaco anticraving è in grado di fare questo quanto più è efficace per via orale ed ha una lunga emivita (> 24 ore). Il farmaco deve inoltre avere effetti collaterali minimi anche se somministrato a lungo termine; deve essere "sicuro", ovvero vi deve essere assenza di vera tossicità o di gravi reazioni avverse. Infine, deve essere efficace in una buona percentuale di pazienti (> 20%).

Purtroppo molti dei farmaci impiegati in tale senso non possiedono le caratteristiche sopra descritte. Ad esempio, la clonidina attenua i sintomi astinenziali nei dipendenti da oppiacei e riduce quindi la componente fobica del craving agendo sul Locus Coeruleus (localizzato vicino alla sostanza grigia periventricolare, responsabile del rinforzo negativo), ma non ha alcun effetto sulle vie responsabili del rinforzo positivo. I meccanismi neurobiologici delle due forme di rinforzo possono, dunque, essere differenziati.

Per la terapia del craving sono a tutt'oggi conosciute quattro strategie terapeutiche:

1. Terapie di mantenimento o di sostituzione con farmaci long acting e a tolleranza crociata con la sostanza di abuso. Tali terapie sono condizionate dall'esistenza di sostanze a tolleranza crociata con la sostanza di abuso, che non producano effetti negativi psicofisici nell'uso a lungo termine. Un'eventuale azione normalizzante sulle funzioni fisiologiche compromesse durante l'uso della sostanza di abuso è ulteriormente apprezzata. Tipicamente queste forme di terapia sono destinate alla dipendenza da sostanze oppiacee, ma il paradigma che esse prospettano può essere applicato ad ogni sostanza di abuso (in prospettiva si pensa a tali terapie per le dipendenze da alcool, benzodiazepine, cocaina).
2. Terapie di mantenimento con sostanze che bloccano gli effetti della sostanza abusata. Si può applicare per sostanze di abuso che esplicano la loro azione quasi esclusivamente a livello di un solo sito recettoriale. In questo modo l'attività del sito recettoriale può essere bloccata da un antagonista della sostanza.
3. Farmaci che bloccano il rinforzo positivo indotto dalla sostanza di abuso o ne limitano il craving. In genere queste sostanze agiscono direttamente al livello recettoriale della sostanza di abuso. Questi farmaci vengono utilizzati soprattutto nella farmacoterapia dell'alcolismo e della dipendenza da cocaina.
4. Sostanze in grado di alterare il metabolismo di una sostanza di abuso, favorendone l'eliminazione, riducendone l'effetto psicoattivo o provocando un effetto revulsivo piuttosto che di rinforzo positivo. Il paradigma di questo

intervento è la terapia dell'alcolismo con il disulfiram.

Lo scopo primario di queste strategie terapeutiche è di limitare l'uso della sostanza di abuso. Alcuni esperti ritengono che non sia etico trattare la tossicodipendenza con "altre sostanze". Secondo questa opinione la tossicodipendenza sarebbe diversa da altre malattie croniche come il diabete o l'ipertensione. Tuttavia, sia in queste forme di malattie croniche sia nella tossicodipendenza, possono essere riscontrate componenti fisiologiche e/o comportamentali. Allo stesso modo la tossicodipendenza, come le altre malattie croniche, può richiedere strategie terapeutiche diverse in differenti periodi del decorso della malattia.

Vi è ormai un generale accordo sul fatto che la tossicodipendenza sia determinata da fattori biologici, psicologici e sociali. Questo comporta che la strategia di intervento terapeutico debba necessariamente considerare tutte e tre queste possibilità: in relazione alla valutazione del paziente, il trattamento potrà orientarsi su una o più di queste aree.

Il ruolo del trattamento farmacologico della tossicodipendenza può essere così schematizzato: esso è indirizzato alla "cura" della sindrome d'astinenza e dell'overdose; ad aumentare il tasso di ritenzione dei pazienti nei trattamenti ambulatoriali con relativa diminuzione dei costi; a realizzare un "ventaglio di opportunità", che consenta al paziente di ricevere opportuni interventi psicosociali per ridurre al minimo il rischio di una ricaduta. In più, il trattamento farmacologico può essere utile come strumento per un trattamento a lungo termine nei pazienti che non riescono ad avere una vita adeguata senza farmaco, ma che possono condurre una vita produttiva se continuano ad assumerlo.

Sull'efficacia del trattamento farmacologico della tossicodipendenza si può dire che la Food and Drug Administration, in genere, considera un 30% di miglioramento dei sintomi bersaglio come sufficiente per dimostrare l'efficacia clinica di una terapia farmacologica. Nel caso della tossicodipendenza, tuttavia, sia gli esperti che i profani si aspettano una specie di "vaccino", cioè una immunità per tutta la vita dopo una singola somministrazione.

Aspettative molto più realistiche del trattamento farmacologico della dipendenza sono le seguenti: il compito principale, già ricordato, è la riduzione dell'uso delle sostanze di abuso, alcool compreso; nell'ordine, occorre, poi, rendere possibili periodi "drug free" più lunghi. Massima attenzione andrà posta nel controllare o ridurre al minimo i sintomi psichiatrici associati e nel migliorare lo stato di salute generale del paziente. Sotto trattamento, il tossicodipendente potrà iniziare o proseguire un'attività lavorativa e potrà migliorare le proprie relazioni familiari e sociali. Infine, non meno importante risulterà il controllo o la riduzione dei comportamenti criminali.

Farmaci utilizzati per ridurre il "bere problematico"

Il compito prioritario di una farmacoterapia per l'alcolismo è quello di ridurre gli effetti rinforzanti dell'alcool ed il craving per la sostanza, intervenendo sui vari sistemi neurotrasmettitoriali implicati negli effetti dell'alcool.

Antagonisti degli oppiacei

Storicamente i trattamenti farmacologici e psicosociali dell'alcolismo hanno mostrato pochi effetti significativi nel ridurre il consumo volontario di alcool nell'uomo, tuttavia la recente approvazione del naltrexone per la cura dell'alcolismo da parte dell'americana "Food and Drug Administration" offre un presidio sicuro ed efficace per

la prevenzione della ricaduta nell'alcool dopo la disintossicazione.

Il sistema oppioide è ampiamente implicato nella dipendenza da alcool. Gli antagonisti degli oppioidi (naltrexone, naloxone e nalmefene) riducono l'assunzione di alcool nei ratti e nelle scimmie.

Il naltrexone è l'antagonista degli oppiacei impiegato con i risultati più favorevoli nel trattamento farmacologico per la dipendenza da alcool nell'uomo. Poiché l'alcool ha un'azione agonista sui recettori per gli oppioidi, evidentemente il blocco di questi recettori da parte del naltrexone causa una riduzione del craving e del consumo di alcool, attenuandone gli effetti piacevoli correlati all'assunzione. Il dosaggio normalmente utilizzato è 50 mg/die; a questo dosaggio il naltrexone riduce anche il consumo di benzodiazepine; gli effetti collaterali, oltre a far precipitare una sindrome d'astinenza in soggetti dipendenti dagli oppiacei e la epatotossicità (a dosaggi superiori a 200 mg/die), possono comprendere nausea, cefalea, astenia, artralgie.

Il naltrexone sembra svolgere la sua azione potenziando anche l'efficacia della terapia psicosociale; il suo utilizzo dovrebbe essere sempre previsto in un trattamento integrato dell'alcolismo, che tenga conto degli aspetti medici e psicosociali del paziente. In studi clinici, il naltrexone riduce l'euforia prodotta dall'assunzione di alcool, il tasso di ricaduta negli alcolici, il numero di giorni di assunzione ed il craving per l'alcool in pazienti disintossicati. Oltre ad essere meno frequenti, le ricadute sono caratterizzate dall'ingestione di quantità inferiori di alcolici. Nei pazienti trattati si riscontrano valori di transaminasi più bassi, coerentemente con la riferita riduzione dell'assunzione di alcolici, ed un tasso inferiore di problemi medici alcool-correlati.

Farmaci ad azione sul sistema serotoninergico

SSRI

Dato il coinvolgimento del sistema serotoninergico nel processo di motivazione e di rinforzo, gli SSRI sono stati usati come supporto nella terapia dell'alcolismo.

La fluoxetina è stata usata nella terapia dell'alcolismo con risultati a volte modesti (come quando viene descritto un miglioramento nel consumo di alcolici solo del 14% rispetto al placebo ed una diminuzione del craving in misura ancora minore), a volte incoraggianti.

Su soggetti con scarsi problemi alcool-correlati, non clinicamente depressi e con un uso medio-elevato di alcool, in assenza di trattamento psicosociale è stato osservato uno scarso effetto di fluoxetina e citalopram sulla riduzione volontaria dell'assunzione di alcolici, dal 10 al 20%, in prove in aperto della durata di 1-4 settimane. La zimelidina ed il citalopram diminuiscono la frequenza degli episodi di potus, la fluoxetina sembra interferire meglio con l'assunzione di alcolici nei bevitori occasionali. La zimelidina si è dimostrata efficace anche in studi in aperto della durata di 6 mesi. Tuttavia, in studi controllati l'azione positiva sulla riduzione del bere in alcolisti con bere medio-elevato, trattati con fluoxetina o placebo è stata correlata più all'intervento di supporto psicosociale che all'azione del farmaco; non si sono, infatti, notate differenze con il placebo in un periodo di 12 settimane. L'effetto degli SSRI sembra essere tempo-dipendente. Il citalopram, efficace nel ridurre le condotte potatorie all'inizio dello studio (prima settimana), non è in grado di continuare nell'azione protettiva dopo 11 settimane. Lo stesso dicasi per la fluoxetina nella prima settimana, confrontata con la terza. La fluoxetina sembra funzionare meglio in un periodo breve (un mese) nei pazienti alcolisti

con storia familiare positiva per alcolismo. Il citalopram ha mostrato maggiore efficacia nei bevitori moderati che non in quelli gravi. La fluvoxamina, nonostante una certa efficacia, non è esente da effetti collaterali.

Se la depressione complica il quadro dell'alcolismo, i serotoninergici sembrano essere maggiormente efficaci. La fluoxetina è in grado di ridurre i sintomi depressivi e l'uso di alcolici (fino al 75%) in alcolisti depressi trattati a medio termine. Non è, tuttavia, ancora chiaro se l'effetto della fluoxetina sia primariamente anticraving o antidepressivo.

In conclusione, gli inibitori del reuptake della serotonina sembrano possedere una certa utilità nel ridurre l'assunzione di alcolici in pazienti bevitori non depressi, soprattutto se il grado di dipendenza non è elevato ed è presente familiarità per alcolismo. Sembrano essere efficaci quando la depressione complica il quadro di alcolismo. I serotoninergici sono ben tollerati anche dagli alcolisti che continuano a bere.

5HT1A Agonisti

Molte sostanze che agiscono sui recettori 5HT1A sembrano, negli animali, ridurre il consumo di alcolici, forse modulando l'attività della dopamina cerebrale. Solo il buspirone, un agonista parziale di questi recettori, è stato utilizzato sull'uomo. Il buspirone non ha un'azione sedativa, non incide sulle performance motorie del soggetto, non ha potenzialità d'abuso e soprattutto non interferisce con il metabolismo dell'alcool. In studi controllati il buspirone ha mostrato un'attività anticraving per l'alcool in alcolisti con disturbi d'ansia associati. In questi soggetti è stata osservata una diminuzione dell'assunzione di alcolici, una diminuzione dell'ansia e una migliore ritenzione in trattamento. Il buspirone si è mostrato meno efficace in gravi alcolisti privi di un supporto psicosociale adeguato.

5HT2 e 5HT3 Antagonisti

I farmaci che bloccano selettivamente l'attività dei recettori 5HT2 e 5HT3 hanno mostrato proprietà anticraving per l'alcool negli animali. Per i 5HT2 si tratta soprattutto della ritanserina e del risperidone (quest'ultimo blocca anche i recettori D2 dopaminergici). La ritanserina diminuisce i sintomi depressivi, l'ansia ed il craving per l'alcool anche nell'uomo. Per i 5HT3 nell'uomo è stato utilizzato solo l'ondansetron, evidenziando una capacità di ridurre la quantità di alcolici assunta solo nei forti bevitori in situazioni sociali. Il meccanismo d'azione sarebbe riconducibile al blocco del meccanismo di rinforzo dell'alcool sul sistema dopaminergico. Dosi minori sembrano più efficaci di dosaggi maggiori.

GABA Agonisti

Gamma idrossibutirrato di Sodio (GHB)

L'acido gammaidrossibutirrico è presente nell'organismo sia perifericamente che a livello del SNC, dove sembra agire da neurotrasmettitore con effetto depressogeno, nonostante che alcune evidenze facciano supporre che possieda un'attività epilettiforme che ricorda il piccolo male. Secondo alcuni autori esisterebbe nel modello animale un ruolo patogenetico del GHB rispetto al piccolo male. Il GHB può produrre uno stato "sleep-like" negli animali da esperimento ed è stato usato come anestetico generale in

medicina. Inoltre può indurre sonno REM e non REM e ipotermia. Il GHB può ridurre il consumo delle riserve energetiche del cervello e dei tessuti periferici proteggendoli dagli effetti di una anossia e di una eccessiva richiesta metabolica. Il farmaco viene rapidamente assorbito e altrettanto rapidamente eliminato (20-45 minuti). In regime di somministrazione cronica non si verificano fenomeni di accumulo né modificazioni tempo-dipendenti della farmacocinetica. La somministrazione acuta del farmaco può determinare alcuni effetti collaterali rappresentati da vertigini, confusione mentale, cefalea, nausea, vomito, mioclonie, fino ad un coma di breve durata. Tali effetti non sembrano correlati al dosaggio, ma a variazioni nella sensibilità individuale.

Per quanto riguarda i rapporti con l'acido gammaaminobutirrico (GABA), è stato sostenuto che il GHB ne sia in realtà un derivato. Non può essere, però, esclusa la possibilità che il GHB non interagisca con il complesso recettoriale del GABA al quale si legano le benzodiazepine, come testimoniano studi condotti sulla corteccia cerebrale del ratto. Il GHB potrebbe essere capace di modulare l'attività dopaminergica nella sostanza nigra aumentandone i livelli cerebrali. A basse dosi il GHB sembra stimolare l'attività elettrica dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra e dell'area ventrale tegmentale. Alcuni autori non concordano con questa osservazione, fino a suggerire di impiegare questo farmaco nel trattamento della schizofrenia, visto il supposto ruolo di inibitore dell'attività dopaminergica. L'evidenza sperimentale che il pretrattamento con naloxone annulla gli effetti dopaminergici, elettroencefalografici e comportamentali del GHB, suggerisce un coinvolgimento del sistema oppioide endogeno nell'attività biologica del gammaidrossibutirrato di sodio. Il meccanismo di uptake cerebrale del GHB sembra mediato da un sistema Na-dipendente, che mostra due componenti distinte con diversa affinità di legame.

Il GHB è stato proposto come farmaco anticraving per l'alcool, in quanto è capace di sopprimere il consumo volontario di alcool da parte di ratti bevitori, geneticamente selezionati, e la crisi di astinenza in ratti resi fisicamente dipendenti da alcool. Ne è stato proposto l'utilizzo anche nell'uomo in quanto in grado, in doppio cieco, di dimostrare un'efficacia maggiore al placebo. E' stato prospettato che il GHB riduce il desiderio di alcool, poiché ne riproduce gli effetti positivi gratificanti in maniera graduale e stabile.

Il GHB può essere utilizzato anche in terapie di mantenimento, come farmaco anticraving, per promuovere una riduzione volontaria dell'assunzione di alcolici. Il tasso di ritenzione in trattamento, ad un anno, di alcolisti resistenti alla terapia può arrivare fino al 50%. Dosi ripetute nell'arco della giornata (da 6 a 8 volte) sono più efficaci di dosi non frazionate (2-3 volte al giorno), probabilmente in ragione della breve emivita del farmaco.

I dati emersi dalla letteratura relativa all'uso del GHB sono tuttavia estremamente discordanti e manca a tutt'oggi un accordo tra gli studiosi non solo sulle reali possibilità d'impiego della sostanza, ma anche sui sistemi biologici sui quali dovrebbe agire. Il GHB è stato usato in condizioni patologiche molto diverse tra loro, quali la narcolessia e la schizofrenia e ne è stato descritto l'uso anche come stimolante del rilascio del GH, in questo caso dando adito a comportamenti tossicomaniaci.

Case report trattati presso il Pisa-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group sembrano avvalorare l'azione anticraving del GHB. Una paziente eroinomane non alcolista che, trattata con antagonisti degli oppiacei e terapia antidepressiva era precocemente (dopo 2 settimane) ricaduta nell'uso di eroina, ha mostrato una forte

riduzione del craving per gli oppiacei, per un periodo di 6 mesi, dopo l'aggiunta alla precedente terapia di 20 cc/die di GHB. L'effetto anticraving è stato documentato anche in un soggetto eroinomane disintossicato e poliabusatore di BDZ, che è riuscito a controllare il craving quando trattato con 80 cc di GHB e 30 mg/die di metadone. Ancora, l'effetto anticraving si è verificato in un soggetto eroinomane e alcolista in trattamento con metadone a bassi dosaggi, che ha diminuito considerevolmente la sua assunzione di alcool dopo aggiunta di 30 cc/die di GHB alla terapia. Infine, il GHB si è dimostrato efficace in 20 soggetti alcolisti depressi resistenti alla terapia antidepressiva.

L'acamprosato

L'acamprosato, sale dicalcico dell'N-acetil-omotaurinato, interagisce con i recettori NMDA che mediano la trasmissione glutamatergica in varie regioni cerebrali e riduce il flusso del calcio attraverso canali voltaggio-dipendenti. L'acamprosato è un farmaco relativamente recente clinicamente utile nel trattamento della dipendenza da alcool. Sebbene sia efficace nel ridurre le ricadute, il suo meccanismo non è ancora ben noto. E' utile sia in trattamenti a medio (3 mesi) che lungo termine. Nei pazienti che lo assumono per lungo tempo, è possibile notare una diminuzione dei livelli ematici di gamma-glutamyl-transpeptidasi (γ GT), indice biologico di una diminuita assunzione di alcolici. L'acamprosato potrebbe ridurre il craving associato all'astinenza riflessa. Diversi studi mostrano che l'acamprosato riduce il craving per l'alcool e consente di mantenere più a lungo una condizione "drug-free" soprattutto in soggetti che non presentano una familiarità per alcolismo. L'effetto dell'acamprosato è dose-dipendente. Gli effetti collaterali sono scarsi.

Dopamino Agonisti ed Antagonisti

Gli effetti sull'assunzione di alcolici di queste sostanze variano in modo specifico a seconda che l'azione farmacologica si svolga sui recettori di tipo D1 o D2; a seconda dell'azione presinaptica nei confronti di quella postsinaptica e a seconda delle aree cerebrali interessate.

La bromocriptina (D2 agonista) è stata anche usata con successo in uno studio a doppio cieco su 50 alcolisti, nei quali si sono verificati dopo 6 mesi di trattamento un miglioramento globale delle condizioni cliniche e del funzionamento sociale ed una netta riduzione del craving per l'alcool.

La tiapride (D2 antagonista) ha mostrato una qualche utilità nella terapia dell'alcolismo. Questo farmaco sembra in grado di influire positivamente sul tasso di astensione dall'alcool e sulla quantità di alcool assunta giornalmente in alcolisti con comorbidità per disturbi affettivi e d'ansia. Sarebbe, inoltre, in grado di allungare i periodi "drug-free", migliorando il senso di autostima in alcolisti disintossicati.

Farmaci antiepilettici

Nonostante che le benzodiazepine o il clometiazolo siano in grado di lenire la sindrome d'astinenza da alcool, il loro uso in terapie a lungo termine o per ridurre l'utilizzo di alcolici non è proponibile per il relativo rischio di addiction. Questo inconveniente ha spinto alla ricerca di agenti utili nell'astinenza alcolica, ma con diverse proprietà farmacodinamiche. La carbamazepina e la vigabatrina, due farmaci con proprietà anticonvulsivanti, sono stati impiegati con parziale successo nelle terapie

dell'astinenza alcolica, ma la mancanza del rischio di addiction è controbilanciata dalla scarsa maneggevolezza terapeutica. Infatti, la carbamazepina, a fronte di un'efficacia parziale sui sintomi astinenziali, presenta limiti di tollerabilità, in relazione all'impegno epatico, ai possibili fenomeni di ipersensibilità, alla mielotossicità, che può divenire limitante quando si sovrappongono agli effetti mielotossici derivati dall'intossicazione alcolica cronica. Le interazioni metaboliche con altri farmaci, inoltre, e il fenomeno dell'autoinduzione rendono complessivamente difficoltosa la gestione della terapia. Allo stesso modo, la vigabatrina, che non è risultata in grado di indurre addiction, può avere efficacia sui sintomi astinenziali, ma può condurre d'altra parte alla comparsa di sintomi psicotici.

Il gabapentin è un nuovo anticonvulsivante che, rispetto agli altri agenti disponibili, presenta vantaggi sul piano farmacocinetico (breve emivita, assenza di metaboliti, non-impegno epatico, scarso binding plasmatico) e non risulta in grado di indurre addiction. Il suo meccanismo d'azione consente di ipotizzarne l'utilità nell'astinenza alcolica, in ragione della sua attività favorente sulla trasmissione GABA-ergica e inibitoria sulla trasmissione catecolaminergica e glutamatergica. In particolare, le proprietà anti-kindling del gabapentin, come per gli altri antiepilettici, potrebbero avere un ruolo chiave nell'interrompere la montata neuroeccitatoria indotta dalla sospensione dell'alcool in soggetti tolleranti. Osservazioni cliniche suggeriscono che il gabapentin può avere un'efficacia equivalente al clometiazolo in soggetti con sintomi di astinenza alcolica, senza indurre esso stesso sintomi astinenziali alla sospensione. Il trattamento sequenziale con clometiazolo e gabapentin, infatti, produce effetti sovrapponibili a quelli del solo clometiazolo. Il gabapentin, infine, è risultato efficace in alcuni casi selezionati come terapia di prima linea per la sindrome d'astinenza alcolica e se ne può, dunque, prospettare anche un uso a lungo termine, in funzione anticraving.

Farmacoterapie per ridurre l'uso di cocaina

Attualmente non esistono farmaci approvati dalla Food and Drug Administration per il trattamento farmacologico del craving per la cocaina. Le osservazioni sporadiche spesso non sono state confermate da studi sperimentali in doppio cieco. I farmaci utilizzabili possono essere selezionati in base a motivazioni teoriche sul loro meccanismo di azione, seguendo tre linee di ricerca: nella prima viene considerata la terapia di mantenimento o con una sostanza che abbia una tolleranza crociata con la cocaina (per es. il metilfenidato) o con un antagonista della cocaina (mazindolo). Nella seconda vengono utilizzate sostanze che bloccano i meccanismi di rinforzo positivo, soprattutto farmaci che esplicano un'azione sul sistema dopaminergico. Sono, infatti, ben conosciute le relazioni fra effetto della cocaina e stimolazione dei centri mesolimbici del piacere ad attività dopaminergica. Per quanto riguarda la terza linea di ricerca, non esistono studi clinici utilizzando farmaci in grado di interagire con il metabolismo della cocaina.

Stimolanti

In linee teorica, seguendo l'esempio del trattamento di mantenimento con metadone, anche per la cocaina si potrebbe pensare di utilizzare uno stimolante per ridurre il craving per la sostanza. Purtroppo non esistono a presente stimolanti che possano essere utilizzati in terapia in quanto rispondenti ai criteri dei farmaci anticraving. Infatti le

amfetamine possiedono una forte proprietà di rinforzo e non sono in grado, utilizzate a lungo termine, di ripristinare una situazione di normalità per le funzioni fisiologiche sregolate dall'uso di cocaina. Allo stato presente della ricerca l'aver utilizzato stimolanti nel trattamento dell'addiction alla cocaina ha portato, in realtà, ad un peggioramento del craving.

Spesso la dipendenza è stata associata ad altre condizioni psicopatologiche, alcune volte considerate come preminenti, quasi come cause stesse della dipendenza. Seguendo questa ipotesi è stata suggerita una terapia dell'abuso di cocaina maggiormente mirata tenendo conto delle primitive diagnosi psichiatriche. E' stato così notato un miglioramento del craving per la cocaina in seguito alla somministrazione di metilfenidato nei soggetti con diagnosi di disturbo da deficit di attenzione, ed un netto peggioramento negli altri. Il metilfenidato è stato usato anche per valutare le variazioni neuroormonali in corso di astinenza da cocaina. Sono stati misurati i livelli di secrezione della prolattina e dell'ormone della crescita durante l'astinenza indotta da metilfenidato. La somministrazione di metilfenidato fa aumentare la secrezione di prolattina e di GH (che rispetto alla prolattina è un marker meno sensibile). Il craving viene esacerbato durante l'astinenza indotta da metilfenidato.

La pemolina, uno stimolante più blando e con minore potenzialità d'abuso della cocaina, sembra essere più maneggevole del metilfenidato.

Un discorso a parte merita il mazindolo, che è stato utilizzato con risultati incoraggianti. Il mazindolo è una sostanza lievemente stimolante, che blocca l'azione inibente della cocaina a livello della ricaptazione presinaptica della dopamina, agendo, di fatto, come un antagonista della cocaina.

Antagonisti della cocaina

La cocaina gioca un ruolo chiave nell'inibire il reuptake della dopamina presinaptica. Un grande interesse viene, dunque, riposto in quelle sostanze che impediscono questa azione della cocaina o che si sostituiscono ad essa in questa azione, ma con un effetto inferiore. Il mazindolo ed il bupropione inibiscono l'azione della cocaina sul reuptake presinaptico della dopamina. Essi stessi inibiscono il reuptake della dopamina presinaptica, ma lo fanno meno rapidamente ed intensamente della cocaina; in questo modo il loro potenziale di abuso appare inferiore. Tuttavia i risultati dell'uso clinico di queste sostanze non sono incoraggianti.

Un altro approccio farmacologico è quello di bloccare i recettori postsinaptici (D2) con farmaci neurolettici, in modo che l'azione presinaptica non dia luogo ad effetti. Anche in questo caso i risultati non sono stati brillanti, se si eccettua l'utilizzo a bassi dosaggi del flupentixolo; in questo caso il flupentixolo potrebbe avere un'azione maggiore a livello presinaptico che non postsinaptico. D'altro canto non si è assistito ad una riduzione del craving in schizofrenici abusatori di cocaina trattati con neurolettici a lungo termine, né questi farmaci riescono ad inibire gli effetti di una somministrazione endovenosa di cocaina. Da segnalare che l'uso di neurolettici nei cocainomani può dare origine ad effetti collaterali più gravi sia a livello di movimenti involontari che di sindrome maligna da neurolettici. Anche gli effetti cardiovascolari della cocaina vengono aggravati.

Manipolazioni del sistema dopaminergico

Coerentemente con l'ipotesi dell'interessamento del sistema dopaminergico nel fenomeno del craving, alcune strategie terapeutiche della dipendenza prevedono l'uso di **dopaminoagonisti**. Il rationale dell'intervento consiste nell'ipotesi che un aumento dell'attività della dopamina cerebrale potrebbe alleviare l'ipoattività dopaminergica che si verifica nell'uso prolungato di cocaina.

Per quanto riguarda gli **antidepressivi triciclici**, la desimipramina, in particolare, agisce attraverso una down-regulation postsinaptica dei recettori per DA e NA. La desimipramina è risultata efficace nell'aumentare la permanenza di soggetti cocainomani all'interno di un programma terapeutico, ma non si è rivelata efficace nel determinare una significativa riduzione dell'assunzione di cocaina. La desimipramina, dunque, potrebbe essere un farmaco di ausilio nell'ambito di un trattamento più ampio della sindrome d'astinenza da cocaina. Il ruolo dei farmaci antidepressivi triciclici nel trattamento del craving non appare sufficientemente determinato. I vari studi hanno incentrato la loro osservazione su pazienti depressi, oppure hanno selezionato pazienti con disturbo depressivo, basandosi sui sintomi longitudinali piuttosto che su una diagnosi sindromica. In pazienti in mantenimento con metadone, che rispondevano ai criteri del DSM per depressione maggiore antecedente al disturbo d'abuso di sostanze e persistente anche dopo la sindrome d'astinenza o dopo un mese dall'inizio del trattamento con metadone, l'imipramina si è dimostrata superiore al placebo nel controllo del craving e nella riduzione dell'uso di sostanze in quei pazienti in cui c'era stato un miglioramento del tono dell'umore associato alla riduzione dell'uso di sostanze.

La somministrazione di precursori della sintesi di dopamina, quali la **tirosina** e **L-dopa**, non ha provocato diminuzione del craving per la cocaina.

L'**amantadina** agisce attraverso il rilascio di Da dalle vescicole presinaptiche. In pazienti cocainomani in trattamento metadonico, l'amantadina ha mostrato risultati favorevoli, anche se la prescrizione di amantadina non ha raggiunto consensi unanimi. Si può, tuttavia, affermare che questo farmaco non riduce né l'uso di cocaina né il craving per questa sostanza nei pazienti che non utilizzano oppiacei.

La **bromocriptina** viene indicata come un possibile approccio terapeutico nella dipendenza da cocaina. La bromocriptina agisce sia attraverso una stimolazione dopaminergica postsinaptica, che bloccando gli effetti euforizzanti della cocaina, poiché è anche un agonista competitivo a livello postsinaptico. Alcuni autori hanno suggerito che questo farmaco potrebbe essere utile nel mantenimento dell'astinenza da cocaina e nel contrastare il craving, tuttavia l'uso della bromocriptina è limitato dall'alta incidenza di effetti collaterali, quali cefalea e disturbi gastrointestinali agli alti dosaggi che sono necessari per bloccare il craving. La bromocriptina può anche provocare stroke e convulsioni. Uno studio condotto confrontando l'efficacia della bromocriptina e della desimipramina su pazienti cocainomani ha dimostrato in maniera paradossale che ambedue le sostanze sono ugualmente capaci di incidere sul craving, mentre solo la prima si è dimostrata utile nell'attenuazione dei sintomi depressivi e sull'aumento di energia. Altri studi hanno fornito risultati discordanti da quelli sopra enunciati, rivelando che il diminuito desiderio di assumere cocaina, in seguito a trattamento con bromocriptina, è in realtà ascrivibile ad un aumento della disforia. L'efficacia della

bromocriptina è stata messa in dubbio anche da un altro studio condotto su 25 cocainomani, mentre è possibile ritrovare una testimonianza a favore dell'uso della bromocriptina anche in singola dose.

La combinazione bromocriptina e bupropione, usata con successo nel Morbo di Parkinson, si è dimostrata efficace anche nel controllo del craving da cocaina.

In alternativa alla bromocriptina è possibile utilizzare la **pergolide**, un farmaco più specifico dal punto di vista recettoriale, più potente e ad azione più prolungata. La stessa cosa si può dire per la **lisuride**.

Alcuni autori hanno posto la loro attenzione sulla possibile efficacia degli Inibitori delle Mono Amino Ossidasi (**I-MAO**), in quanto aumentano l'attività dopaminergica cerebrale. La moclobemide (I-MAO di tipo A) è stata usata per il trattamento del craving per i carboidrati nelle forme di depressione stagionale. L' I-MAO B selegilina è stata invece studiata per la prevenzione delle ricadute nella dipendenza da cocaina. La selegilina sembra essere efficace, in quanto non favorisce un aumento dell'effetto rinforzante prodotto dalla cocaina. Gli I-MAO B sono da preferire in quanto l'azione inibitoria, non reversibile, degli I-MAO A, può dare origine, a livello del tratto gastrointestinale, a crisi ipertensive associate all'ingestione di cibi contenenti amine o farmaci ad azione catecolaminergica.

L'ultima "estrema" possibilità potrebbe essere la prescrizione degli I-MAO non selettivi, fenelzina e tranilcipromina, considerati, nei cocainomani, farmaci non del tutto sicuri, per la possibilità di una pericolosa interazione con la cocaina. D'altra parte, proprio questa azione "disulfiram-simile" potrebbe essere un efficace deterrente dalla prosecuzione dell'uso di cocaina.

Farmaci ad azione sul sistema serotoninergico

SSRI

Sulla base delle teorie fisiopatogenetiche, che vedono in uno sbilanciamento dei sistemi dopaminergico e serotoninergico una possibile causa del craving, l'attenzione dei clinici e dei ricercatori è stata rivolta proprio alla possibile efficacia dei farmaci Inibitori del Reuptake della Serotonina nel trattamento del craving dei cocainomani. Farmaci serotoninergici sono stati usati per trattare l'alcolismo e l'obesità, con i quali l'abuso di cocaina condivide un substrato neurobiologico.

La somministrazione di fluoxetina nell'animale determina una riduzione dell'auto-somministrazione di amfetamina. Questo sembra in accordo con l'osservazione nell'uomo che il trattamento con fluoxetina determina una riduzione dei comportamenti tossicomani (alcol, amfetamine). L'impiego della fluoxetina in pazienti abusatori di cocaina è stato proposto da Pollack dopo uno studio condotto su 11 pazienti abusatori di cocaina e dipendenti da eroina in trattamento metadonico. I risultati dello studio non possono però essere considerati molto attendibili, visto l'esiguo numero di soggetti ed il breve periodo d'uso del farmaco. D'altra parte, però, il coinvolgimento del sistema serotoninergico viene avvalorato da alcuni studi farmacologici nei quali è stata impiegata con successo la d-fenfluramina (un farmaco che aumenta il rilascio di 5-HT e ne impedisce il reuptake) e dalla constatazione che la fluoxetina ad alti dosaggi diminuisce il craving per i carboidrati nella bulimia. Un altro inibitore dell'uptake della 5-HT, la sertralina, si è rivelato più efficace della fluoxetina in quanto più selettivo e dotato di

minori effetti sul sistema dopaminergico e noradrenergico. Inoltre la sertralina svolge anche un effetto antidepressivo e questo è molto importante nel caso dei pazienti cocainomani; la brusca cessazione dell'uso di cocaina si accompagna infatti alla comparsa di sintomi depressivi, come avvalorato dal rilievo di un alto tasso di disordini depressivi nei cocainomani in trattamento. La sertralina determina una riduzione del craving per la cocaina ed un miglioramento delle funzioni psicologiche nei pazienti cocainomani in trattamento, per cui secondo alcuni autori potrebbe rappresentare un efficace farmaco anticraving, in particolare nei pazienti con un concomitante quadro depressivo.

5HT1A Agonisti

Il buspirone ha mostrato un effetto anticraving in cocainomani, suggerendo un possibile ruolo dei recettori 5HT1A nel craving per la cocaina.

5HT2 e 5HT3 Antagonisti

Per ritanserina (5HT2) e ondansetron (5HT3) esistono sporadiche evidenze di un'azione anticraving per la cocaina.

Farmaci ad azione sul sistema oppiaceo

Gli antagonisti degli oppiacei riducono l'autosomministrazione di molte sostanze, quali l'alcool e la nicotina, tuttavia non esiste una loro azione specifica sulla cocaina.

Su pazienti dipendenti da sostanze oppiacee e cocaina gli agonisti degli oppiacei sembrano esplicare un effetto positivo sul craving. Pazienti in mantenimento metadonico o con buprenorfina sembrano ridurre il craving per le altre sostanze d'abuso, compresa la cocaina.

Stabilizzanti dell'umore

Il litio sembra aumentare i livelli di serotonina e potrebbe essere particolarmente vantaggioso per i cocainomani che presentano un concomitante quadro depressivo bipolare o ciclotimico. Alcuni studi hanno confermato la sua efficacia in questo senso. I sali di litio si comportano come un antagonista degli oppiacei per prevenire o modificare stati euforici, anche se non sono in grado come il naloxone di bloccare l'effetto euforico della morfina. Per altri autori, tuttavia, l'effetto a lungo termine del litio potrebbe essere addirittura di potenziamento degli agonisti oppiacei. Dosi correlate ad una litiemia pari a circa 1-2 mEq/L sarebbero invece in grado di bloccare l'euforia indotta dalla cocaina e comunque esplicherebbero un effetto anticraving.

L'ipotesi di un kindling indotto dall'uso di cocaina, come base biologica del craving, conduce naturalmente alla terapia di questo fenomeno con farmaci antiepilettici, quali la carbamazepina e il valproato. Coerentemente con tale ipotesi, lo studio di Halikas ha mostrato risultati incoraggianti sull'uso del valproato nella dipendenza da cocaina. La carbamazepina sembra avere effetto anticraving per la cocaina, ma studi più recenti non hanno trovato differenze significative rispetto a gruppi trattati con placebo o in prove cliniche controllate.

Altri farmaci

Altre ipotesi hanno preso in considerazione il fatto che gli effetti acuti della cocaina sono mediati dall'attivazione dei canali del calcio nei neuroni postsinaptici dopaminer-

gici. Animali trattati con **isradipina**, un calcio antagonista, non manifestano il caratteristico effetto farmacologico dopo la somministrazione di cocaina. La **nimodipina** potrebbe avere proprietà anticraving e stabilizzanti dell'umore; sembra proteggere il sistema cardiovascolare e neurologico nell'intossicazione da cocaina ed inoltre sembra che faciliti il processo di recupero di alcuni deficit cerebrali cocaino-indotti.

La **spermina**, una poliamina endogena, legandosi ai siti di legame della cocaina sui recettori della DA, sembra inibirne il legame a livello dello striato. La spermina inibirebbe anche il legame del mazindolo, mentre apparentemente non ha alcun effetto sul legame della paroxetina. L'azione della spermina non è dovuta ad una alterazione della affinità di legame, bensì ad una riduzione della densità dei siti di legame disponibili. Questi risultati potrebbero aprire nuove strade per lo studio e il trattamento del craving da cocaina.

Farmacoterapie per il trattamento della dipendenza da oppiacei

Trattamento di Mantenimento

Il Metadone

Il metadone è principalmente un agonista dei recettori μ per gli oppiacei ed ha proprietà farmacologiche qualitativamente pressoché uguali a quelle della morfina. Il mantenimento metadonico è il trattamento disponibile più efficace per la dipendenza da oppiacei. Questo tipo di terapia è stato sviluppato a metà degli anni '60; è un trattamento per os, a lungo termine, efficace e sicuro. Il trattamento metadonico è diventato disponibile per circa 200.000 tossicomani in tutto il mondo, più della metà dei quali degli U.S.A. Il metadone esplica una attività anticraving e sviluppa tolleranza al proprio effetto stupefacente. Il suo effetto anticraving è rivolto non solo alla componente fobica e al blocco degli effetti farmacologici dell'eroina, ma specificamente al meccanismo di rinforzo positivo. Questo spiega perché gli antagonisti degli oppiacei non esplicano un azione anticraving e perché nei soggetti in terapia con antagonisti rimanga, molto spesso, una appetizione che riconduce all'uso dell'eroina.

Nel caso del metadone è possibile quindi evidenziare tre tipi di dosaggio:

1. Dosaggio anti-astinenziale per la cosiddetta sindrome d'astinenza primitiva (30 mg/die). A questa dose non vi è bloccaggio dei recettori per gli oppioidi e non vi è azione contro la ricaduta.
2. Blocking dosage. Non consente al soggetto di esperire gli effetti euforizzanti dell'eroina (60-80 mg/die). In questa fase tuttavia il soggetto può continuare ad usare eroina pur non riuscendo più a sentirne gli effetti. Spesso permane il desiderio della sostanza ed i suoi effetti sono permanentemente ricercati anche con il ricorso a BDZ o alcool per superare la propria tolleranza agli oppiacei e sentirne gli effetti.
3. Dosaggio anticraving (80-120 mg/die). Generalmente è in grado di bloccare l'appetizione compulsiva che sta alla base del comportamento di ricerca della sostanza.

Mentre la dose bloccante i recettori è relativamente costante nella sua efficacia, la dose anticraving è molto più soggettiva. In pratica non esiste un limite preconstituito e vi sono evidenze cliniche di soggetti che hanno sperimentato tale azione a dosaggi molto

superiori a quelli normalmente utilizzati. Essa può anche dipendere da fattori psichici o socio-ambientali intercorrenti. Spesso, in soggetti stabilizzati da tempo, è possibile osservare la comparsa di craving per l'eroina in occasione di eventi di perdita o di cambiamento (morte di persone care o vicissitudini lavorative). In questo caso il craving si manifesta come una sensazione di discomfort, che richiede un adeguamento del dosaggio ad un livello superiore per un periodo relativamente breve.

Trentadue anni dopo gli studi iniziali sull'efficacia del trattamento di mantenimento nella dipendenza da oppiacei, è stato dimostrato che il metadone risponde ai principali criteri per un agente farmacologico utilizzabile nel trattamento dell'addiction. Ha, infatti, una lunga emivita, causa minimi effetti collaterali, anche se usato a lungo termine e non ha nessun effetto tossico o effetto collaterale grave; inoltre si è dimostrato molto efficace nei cosiddetti "programmi integrati", nei quali alla terapia farmacologica viene affiancata una terapia psicosociale. L'azione farmacologica del metadone si esplica a livello di specifici recettori per gli oppioidi senza nessuna dimostrabile down-regulation o up-regulation; la somministrazione dell'antagonista naltrexone determinerebbe, invece, una loro up-regulation. Studi clinici hanno dimostrato che l'uso a lungo termine del metadone permette una normalizzazione del rilascio e dei livelli periferici e liquorali della beta-endorfina. La normalizzazione del sistema oppioide endogeno si ha, soprattutto, durante il trattamento a lungo termine piuttosto che con l'utilizzo di dosaggi altalenanti, brusche disintossicazioni o utilizzo controllato di oppiacei short-acting, come l'eroina.

Il trattamento a lungo termine con il metadone è di fondamentale importanza nella riduzione della diffusione di patologie legate all'uso endovenoso della sostanza, quali infezione da HIV, epatite virale e tubercolosi. Riducendo l'uso illecito di oppiacei è possibile prevenire lo scambio di siringhe contaminate e questo ha portato ad una significativa riduzione del numero di pazienti affetti dall'infezione da HIV. Nel 1994 negli U.S.A. più del 50% dei dipendenti da oppiacei ne era infetto. Degli individui entrati in trattamento metadonico prima dell'epidemia di AIDS, a New York nel 1978, solo il 9% era sieropositivo. Nell'ultimo decennio c'è stata una riduzione dei casi di AIDS negli omosessuali ed un aumento dell'incidenza della malattia negli eterosessuali, con tutta probabilità legato all'utilizzo di eroina per via endovenosa. Nei tossicodipendenti in trattamento metadonico è stata evidenziato un tasso minore di sier conversionsi rispetto ai tossicodipendenti non in trattamento. Metadone e farmaci anti-HIV si influenzano a vicenda, spesso occorre aumentare i dosaggi di antivirali, ma, in alcuni soggetti, va incrementato anche il dosaggio del metadone per mantenere un'azione anticraving ed antiricaduta efficace. Nei pazienti con doppia diagnosi il metadone si è dimostrato un farmaco efficace anche sulla componente psicopatologica soprattutto nelle psicosi, ma anche nei disturbi d'ansia e dell'umore.

Gli svantaggi del metadone sono rappresentati dall'induzione, nel paziente, di una condizione di dipendenza che rende la disintossicazione un processo lungo e difficoltoso. Il metadone inoltre, essendo un agonista completo dei recettori μ per gli oppioidi, può provocare overdose se il paziente ne fa un uso improprio.

Gli obiettivi fondamentali del mantenimento metadonico sono tre. Il primo consiste nel rimuovere l'ansia del paziente, che proviene da una situazione nella quale teme costantemente di non potersi procurare l'eroina necessaria. All'inizio basteranno dosi di 20 o 30 mg per ottenere questo risultato e solo nel caso che il paziente abbia un elevato

grado di tolleranza (corrispondente a 1 o 2 gr di oppiacei al giorno) sarà trattato con dosi superiori, dopo la constatazione che la dose precedente non ha causato eccessiva sedazione, né ha rimosso totalmente i segni di astinenza. Dopo qualche giorno, la dose di metadone può essere incrementata di 5 mg ogni tre o quattro giorni, fino a raggiungere quella capace di bloccare gli effetti di una iniezione di eroina (50/70 mg). In questa fase alcuni pazienti continuano l'uso dell'eroina ma, non avvertendone più gli effetti positivi, gradualmente instaurano un rapporto più distaccato con la sostanza e dopo alcune esperienze deludenti tendono a non usarla più. Pian piano le urine si negativizzano alla ricerca dei metaboliti urinari degli oppiacei e gli operatori possono constatare i miglioramenti comportamentali. Infine, si tratta di eliminare o ridurre l'appetizione verso gli oppiacei che il paziente può continuare ad avvertire, e che generalmente affronta con psicofarmaci e alcool. Questo fenomeno di "craving" residuo può essere controllato con un ulteriore incremento delle dosi. In un range che varia da 80 a 120 mg/die, si assiste, in genere, all'abbandono delle sostanze di abuso. La dose ottimale è in tutti i casi quella che permette al paziente di non avvertire appetizione verso eroina, tranquillanti ed alcolici. Nei pazienti con comorbidità psichiatrica la dose di stabilizzazione è maggiore (120-200 mg/die).

Durante il mantenimento metadonico, l'intervento è collegato alla "risposta terapeutica" di ciascun paziente, e cioè:

- 1 all'assenza di eroina/morfina nelle urine;
- 2 al comportamento corretto durante la permanenza nei locali del SerT;
- 3 all'aderenza alle regole del programma;
- 4 ai cambiamenti in positivo del comportamento, delle condizioni sociali e familiari, all'abbandono della "vita da strada" e all'inizio di nuove attività.

Con il migliorare delle condizioni di salute vengono rimesse in funzione, in modo del tutto naturale, quelle risorse che erano state bloccate dalla tossicodipendenza. I miglioramenti comportamentali osservati sono, sostanzialmente, dovuti al fatto che il metadone sviluppa tolleranza ai suoi stessi effetti e, in modo crociato, verso quelli di tutte le altre sostanze oppiacee. Le sensazioni proprie degli oppiacei non possono più essere avvertite ed il metadone non le rimpiazza. La "stabilizzazione" deve considerarsi raggiunta quando il soggetto non avverte la presenza del metadone, anche se ne avvertirebbe la mancanza, e quando tutti gli effetti collaterali (stipsi, sudorazione, etc.) sono scomparsi.

Per i primi tre mesi i pazienti devono essere osservati, dal punto di vista clinico, quotidianamente. Solo dopo i primi consistenti segnali di una risposta terapeutica, il paziente può essere ammesso a frequentare l'ambulatorio a giorni alterni fino a quando non intervengono condizioni che rendono tale frequenza gravosa ed inopportuna, come esigenze lavorative o scolastiche. Ai pazienti in via di evidente riabilitazione, che dimostrano di assolvere ai loro impegni di lavoro e di studio, e che non abbiano nel tempo dimostrato tendenza a manipolare il programma, può essere consentita una frequenza di due giorni o di un solo giorno alla settimana. Anche in questi casi i pazienti, nel loro giorno di visita, devono assumere un'intera dose di metadone di fronte agli operatori, per dimostrare di avere mantenuto il loro grado di tolleranza. Il regime della prescrizione del metadone e della sua consegna in farmacia non appare funzionale al monitoraggio della "risposta terapeutica" soprattutto nelle prime fasi del trattamento.

Oltre a controllare la tolleranza nei modi descritti sopra, grande importanza ha la

ricerca dei metaboliti degli oppiacei e di altre sostanze d'abuso nelle urine. La presenza di oppiacei nelle urine non deve comportare, nei confronti del paziente, un atteggiamento punitivo, ma costituisce l'evidenza della necessità di una maggiore attenzione e di un adeguamento dello schema terapeutico (in genere occorre aumentare i dosaggi).

Ogniquale sia possibile e nel rispetto delle esigenze di anonimato, deve essere individuata una figura referente di familiare. L'esperienza clinica ha dimostrato che, nella maggior parte dei casi, queste figure possono essere trasformate in vere e proprie risorse del programma. I familiari, opportunamente istruiti, possono consentire l'attuazione del programma in maniera decentrata e, al tempo stesso, sicura. I pazienti, opportunamente appoggiati da una figura referente di famiglia, possono arrivare a condurre una vita "normale", con la quale le stesse esigenze del programma non interferiscono in modo pesante. Tutto ciò spesso costituisce la migliore premessa per avviare questi pazienti alla guarigione completa. Dopo un periodo di almeno un anno di buon adattamento sociale, familiare e lavorativo e non uso di ogni tipo di sostanza (oppiacei da strada, alcool o psicofarmaci di abuso), i pazienti possono essere avviati ai programmi di disintossicazione a breve termine e successivamente, se necessario, a programmi semestrali con antagonisti ed antidepressivi.

Il Levacetilmetadolo (LAAM)

E' un agonista sintetico degli oppiacei le cui azioni sono qualitativamente simili a quelle della morfina (μ -agonista). Il levacetilmetadolo produce i suoi effetti clinici nel trattamento dell'abuso di oppiacei attraverso due meccanismi: innanzitutto è un cross-sostituto degli oppiacei e quindi elimina i sintomi di astinenza in soggetti dipendenti; in secondo luogo, la somministrazione cronica per via orale può produrre una tolleranza sufficiente a bloccare l'euforia soggettiva provocata da dosi normali di oppiacei somministrati per via parenterale. Il LAAM è indicato per la terapia di mantenimento in coloro che sono stati precedentemente trattati con metadone nelle fasi di induzione e di stabilizzazione. La durata di azione di un'unica dose è il risultato della somma dell'attività oppioide del farmaco e dei suoi metaboliti. Gli effetti di un'unica dose, somministrata per via orale, insorgono in media da 2 a 4 ore dopo l'ingestione, fino ad un massimo di 6-7 ore. La durata d'azione va da 48 a 72 ore e questo consente la sua assunzione un giorno sì e un giorno no o tre volte a settimana. Dosi individuali di 30 fino a 60 mg per via orale eliminano i segni di astinenza per 24 fino a 48 ore in soggetti in terapia di mantenimento con forti dosi di morfina bruscamente interrotte. A dosi maggiori (80 mg e oltre), i segni di astinenza possono scomparire anche per 48-72 ore nella maggior parte dei soggetti. La somministrazione a lungo termine di 70-100 mg tre volte a settimana produce una tolleranza sufficiente a bloccare l'euforia di una dose di 25 mg di eroina somministrata per via endovenosa per un massimo di 72 ore; il mantenimento con dosi minori (50 mg) produce un blocco parziale per lo stesso periodo di tempo. I pazienti vanno istruiti che l'attività oppioidea massimale non è immediata. Il paziente, quindi, immediatamente dopo l'assunzione di una dose orale, può avvertire ancora il bisogno di assumere altre sostanze psicoattive, alcool compreso; questo può provocare un sovradosaggio fatale soprattutto con le prime dosi, sia all'inizio della cura che dopo un periodo di interruzione del trattamento. Per una fase di induzione rapida e priva di rischi, è necessario prima somministrare metadone fino ad arrivare ad una dose efficace, quindi passare al levacetilmetadolo dopo qualche settimana di terapia con il

metadone. Metadone e levacetilmetadolo non devono essere usati in maniera alternata (ad esempio levacetilmetadolo durante il fine settimana); il passaggio dal metadone al levoacetilmetadolo va effettuato con un'unica dose. Per i pazienti in terapia di mantenimento con metadone, dei quali si conosce il livello di tolleranza, la dose iniziale consigliata per tre volte a settimana è da 1,2 a 1,3 volte superiore alla dose di mantenimento giornaliera di metadone. Questa dose iniziale non deve superare i 120 mg e quelle successive vanno regolate a seconda della risposta clinica. La quantità massima consigliata è di 140 mg per dose. Per quanto riguarda la disintossicazione da levacetilmetadolo, sono stati portati al termine con successo programmi sia di riduzione graduale (del 5-10% a settimana) che di sospensione improvvisa. Un paziente ha più probabilità di non ricadere nell'uso di stupefacenti se la disintossicazione avviene dopo la completa riabilitazione psicosociale del paziente e se la disintossicazione è assistita da un valido supporto psicosociale.

Per quanto riguarda la possibilità di indurre il paziente direttamente con il LAAM, occorre sottolineare che l'induzione con dosi medie e basse di LAAM può essere considerata sicura ed efficace entro 2 settimane. L'induzione con dosi più alte può essere considerata sicura, sempre nelle 2 settimane, tuttavia si può verificare un tasso maggiore di uscita dei pazienti dal trattamento ed un numero maggiore di eventi avversi.

La buprenorfina

La buprenorfina è un agonista parziale dei recettori μ per gli oppiacei, proposta come un'alternativa al metadone, le cui principali caratteristiche sono rappresentate dall'efficacia e, soprattutto, dalla sua estrema sicurezza d'uso. Il farmaco può essere somministrato per via sublinguale in compresse o in soluzione etanolica al 30%. Quest'ultima formulazione è, però, inadatta per un uso terapeutico routinario e quindi sono normalmente utilizzate compresse sublinguali contenenti 0.4 mg, 2 mg e 8 mg di buprenorfina. L'uso, su larga scala, di queste compresse per il trattamento della dipendenza da oppiacei è avvenuto, per la prima volta, in Francia nel 1995. E' stato stimato che in questo paese siano stati trattati più di 50.000 pazienti.

La via di somministrazione sublinguale è stata scelta in quanto consente un migliore assorbimento del farmaco, inoltre la somministrazione endovenosa non è praticabile, vista la necessità di allontanare il paziente da una pratica che è responsabile della trasmissione dell'HIV e dei virus dell'epatite. La concentrazione della buprenorfina può essere variata fino a 32 mg/ml/die. La soluzione orale non viene utilizzata in quanto potrebbe favorire l'uso scorretto per via parenterale. La buprenorfina è stata ampiamente studiata da un punto di vista farmacocinetico per valutare la biodisponibilità dei preparati sublinguali e soprattutto per stabilire una correlazione tra le dosi somministrate tramite la soluzione etanolica e le compresse. Inaspettatamente è risultato che la biodisponibilità della buprenorfina in compresse è solo del 50% rispetto a quella in soluzione e quindi queste due formulazioni non sono bioequivalenti. Nella pratica clinica, il fattore di correzione da utilizzare per l'utilizzo delle compresse è due volte il dosaggio della forma in soluzione. L'ampio margine di sicurezza negli esperimenti clinici condotti con formulazione sublinguale e la sicurezza clinica mostrata dalle compresse di buprenorfina hanno confermato la validità di questo approccio.

Rispetto all'eroina, la buprenorfina ha una lunga durata di azione, fino a 24 ore, ma il suo potere euforico è ben più modesto; anche il livello di dipendenza fisica

provocato è notevolmente inferiore, e questo è un aspetto che la differenzia dal metadone. Anche il metadone, infatti, è dotato di una lunga durata di azione, che consente il suo uso tramite una sola somministrazione giornaliera, ma la dipendenza fisica da esso prodotta è significativamente maggiore di quella della buprenorfina. Il livello di dipendenza può essere correlato all'intensità dei sintomi astinenziali prodotti da una brusca sospensione dell'oppiaceo o precipitati da un antagonista, naloxone o naltrexone. I livelli di astinenza prodotti dalla sospensione della soluzione orale di buprenorfina si sono rivelati marcatamente inferiori rispetto a quelli dell'astinenza da eroina, metadone o morfina. Analogamente, basse dosi di naloxone capaci di produrre astinenza in dipendenti da oppiacei non producono tale effetto nei soggetti in mantenimento con buprenorfina, sebbene alte dosi di naloxone o naltrexone siano capaci di produrre alcuni effetti astinenziali. Questo importante vantaggio della buprenorfina probabilmente è attribuibile alla lenta velocità con cui avviene la dissociazione dai recettori μ .

La buprenorfina possiede un limite massimo all'intensità degli effetti prodotti. L'efficacia della buprenorfina sembra infatti essere espressa da dosi comprese tra 8 e 32 mg, che corrispondono all'azione di 60 mg di metadone. Questo comportamento del farmaco è attribuibile alla sua proprietà di agonista parziale dei recettori μ ; infatti, a parità di numero di recettori occupati, la buprenorfina produce effetti submassimali rispetto all'effetto massimo prodotto da un agonista completo. Vi possono, così, essere delle difficoltà nell'inserimento in un programma a buprenorfina di soggetti in mantenimento metadonico. Il paziente potrebbe avvertire un certo disagio (sindrome d'astinenza "relativa") e sospendere il trattamento. Per questo motivo la transizione deve avvenire in modo graduale. Inserire in un programma a buprenorfina soggetti dipendenti da oppiacei a breve durata di azione (eroina, morfina) è, invece, meno problematico.

La buprenorfina è efficace nel mantenere un alto tasso di permanenza in trattamento e nell'aiutare il paziente a non usare sostanze d'abuso. Tuttavia, l'efficacia clinica della buprenorfina è dose-dipendente e la dose minima efficace corrisponde a 4 mg/die; dosi sublinguali fino a 16 mg/die si sono rivelate efficaci per la maggior parte dei pazienti. In una osservazione su 239 donne e 497 uomini distribuiti in 4 gruppi trattati rispettivamente con 1, 4, 8, 16 mg/die di buprenorfina, i migliori risultati sono stati osservati nel gruppo a 8 mg senza variazioni nella gravità degli effetti collaterali. Non esistono prove di una correlazione lineare tra l'aumento della dose sopra i 4 mg/die e l'aumento della risposta clinica. Ciò suggerisce che, una volta raggiunto un risultato terapeutico soddisfacente, i benefici di un ulteriore aumento del dosaggio sono limitati. Raddoppiare la dose di stabilizzazione può essere utile per somministrare la buprenorfina a giorni alterni; triplicando la dose del venerdì si può usare la buprenorfina in una modalità naltrexone-like o LAAM-like (tre volte alla settimana, lunedì, mercoledì, venerdì). Anche questo effetto è attribuibile all'alta affinità per i recettori degli oppiacei e alla lenta velocità con cui avviene la dissociazione dai recettori μ .

Uno dei punti chiave del trattamento con la buprenorfina è dato dalla sua sicurezza ad alte dosi. Valutando i dati sull'uso di soluzioni da 1 mg a 32 mg, esiste un limite massimo alla depressione respiratoria indotta dalla buprenorfina. Il livello massimo di interferenza con l'attività respiratoria si ha per dosi comprese tra 16 e 32 mg e non raggiunge la gravità degli effetti indotta dagli altri oppiacei. Questo effetto è legato alla potere antagonista della buprenorfina sui recettori δ , la cui stimolazione è responsabile

della depressione respiratoria. Sebbene la buprenorfina sembri essere sicura, anche nel caso di un sovradosaggio, dati provenienti dall'esperienza francese mostrano una forte probabilità di interazione tra buprenorfina e benzodiazepine; l'associazione di questi farmaci, infatti, aumenta il rischio di depressione respiratoria. In Francia più di 30.000 tossicodipendenti hanno ricevuto oltre 14 milioni di compresse di buprenorfina nel primo anno della sua commercializzazione. In quell'anno sono stati riportati 17 decessi, molti dei quali dovuti ad una overdose con più di una sostanza, usualmente benzodiazepine. Per 6 di questi casi sono disponibili resoconti dettagliati che indicano la presenza nel sangue di desmetildiazepam (6 casi), 7-aminoflunitrazepam (4 casi) e oxazepam (3 casi). Per molti di questi decessi i referti parlavano di asfissia o arresto respiratorio. I livelli plasmatici di buprenorfina nei reperti autoptici hanno suggerito che la via di somministrazione fosse quella endovenosa. Questa ipotesi è confermata dai resoconti provenienti dall'osservazione di altri pazienti in trattamento con buprenorfina, che presentavano segni di flogosi e necrosi in corrispondenza del sito di iniezione. Ne è emerso che una delle forme di abuso della buprenorfina è data dall'iniezione dei suoi estratti insieme a benzodiazepine. Per questo motivo tutti i pazienti in trattamento con buprenorfina devono essere informati della pericolosità di questa associazione.

Dal confronto tra buprenorfina e metadone emerge che 8 mg di buprenorfina corrispondono a circa 60 mg di metadone. Tuttavia non c'è una correlazione lineare tra i due agenti poiché l'effetto agonista della buprenorfina raggiunge un livello massimo ad un valore 2-4 volte superiore a questa dose (16-32 mg sublinguale), mentre quello prodotto dal metadone sembra aumentare proporzionalmente alla dose. Questa proprietà della buprenorfina presenta vantaggi e svantaggi. E' probabile che la buprenorfina non sia adatta per il trattamento di pazienti fortemente dipendenti, poiché l'alta tolleranza agli oppiacei non può essere compensata. In questi pazienti il farmaco potrebbe essere usato come agente terapeutico iniziale, per poi passare al mantenimento con metadone.

La buprenorfina, sembra, infine, avere un effetto anticraving sulla cocaina, ma non è chiaro se questo effetto si esplica attraverso la riduzione del craving per gli oppiacei, come fa il metadone.

Naltrexone

Secondo l'ipotesi di Wikler, l'oppiaceo è una sostanza che, per i suoi effetti, agisce come agente di rinforzo sul comportamento. Senza di essi il comportamento si estingue in modo graduale. Questa ipotesi è stata utilizzata come base dell'intervento con antagonisti a lunga emivita (naltrexone) nella cura per la dipendenza da eroina. Dopo un periodo di induzione di sette giorni, tre somministrazioni alla settimana (100 mg il lunedì, 100 il mercoledì e 150 il venerdì) offrono una sicura copertura verso gli effetti di una dose di eroina. Il completo blocco farmacologico attuato dall'antagonista annulla l'effetto degli oppiacei e spinge il soggetto a non assumere più la droga, in quanto non ne sperimenta gli effetti positivi. In questo modo tuttavia viene vanificata la possibilità che si instauri il fenomeno dell'"estinzione" del comportamento. Il paziente trattato con naltrexone, infatti, non riuscendo a sentire gli effetti positivi dell'eroina, ma continuando a desiderarla in quanto sottoposto a discomfort sul piano psicofisico, non è in grado di legare l'interruzione dell'uso di eroina ad una sensazione di benessere, come invece accade con il metadone. Inoltre il blocco dei recettori per gli oppioidi non è resistente

a massicce dosi di eroina, per cui esso può essere in un certo senso “forzato”, creando una situazione di estrema pericolosità, in quanto la conseguente overdose è difficilmente controllabile da ulteriori somministrazioni di antagonisti. Sono segnalati, inoltre, molti effetti collaterali. Dall'esperienza del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group è stata proposta l'associazione naltrexone-fluoxetina nel controllo delle recidive; pazienti ben selezionati, se trattati con la combinazione dei due farmaci, presentano un tasso di sopravvivenza in trattamento a tre e sei mesi nettamente superiore ai soggetti trattati solo con antagonisti degli oppiacei. Possibili spiegazioni possono essere l'azione anticraving della fluoxetina, ma anche il semplice effetto antidepressivo del farmaco che potrebbe antagonizzare il discomfort legato al blocco oppioide.

Paragonando l'azione terapeutica di un programma con agonisti degli oppiacei nei confronti di uno con antagonisti, si può affermare che nei confronti degli antagonisti il metadone ha il vantaggio di non poter essere interrotto all'improvviso e all'insaputa degli operatori; di ridurre, per le sue proprietà agoniste, l'appetizione verso l'eroina e di provocare l'estinzione del comportamento attraverso una complessa interazione farmaco-comportamento.

Terapie di disintossicazione

I programmi di disintossicazione a breve termine con metadone vanno utilizzati nei casi di abuso, qualora si manifestino segni di astinenza. La riduzione del farmaco va eseguita in circa tre settimane e va portata a termine solo in presenza di un non uso di eroina documentato dall'assenza di morfina nelle urine. Rappresentano naturalmente l'ultima fase di un programma di disintossicazione a lungo termine.

Metadone

Il metadone va iniziato ad un dosaggio pari a 1 mg per 4 mg di morfina, 2 di eroina e 20 di meperidina. Va poi ricercata la dose giornaliera somministrando 10 mg di metadone tutte le volte che il paziente, nelle 24 ore, presenta almeno due dei seguenti segni: midriasi, lacrimazione o rinorea, un aumento della frequenza cardiaca di 10 pulsazioni al minuto, un aumento della pressione sistolica di 10 mmHg. Il secondo giorno si dà la dose così determinata in due somministrazioni, al mattino e alla sera; quindi si scala di 5 mg al giorno partendo dalla dose serale.

Clonidina, Clonidina-Naltrexone

Il metadone somministrato per controllare la sindrome d'astinenza può anche essere interrotto di colpo e al suo posto si può somministrare la clonidina, un agonista alfa₂-adrenergico centrale in grado di controllare la sintomatologia astinenziale. Data la facilità con cui questo farmaco induce ipotensione ortostatica è bene praticare l'intervento in ospedale. Il primo giorno si somministrano 6 µg/Kg come dosaggio di prova; se la pressione in tre ore cade a valori intorno ai 90 mmHg di massima e 60 mmHg di minima, si aspetta che torni a valori normali e si somministrano ancora 6 µg/Kg di sostanza, per via orale, alla sera prima di dormire. Dal 2° al 10° giorno si utilizzano 7 µg/Kg al mattino, 3 µg/Kg a mezzogiorno e 7 µg/Kg alla sera. L'11° giorno 8 µg/Kg in tre somministrazioni uguali. Il 12° giorno 4 µg/Kg mattina e sera e il 13° giorno 2 µg/Kg alla sera. Un metodo per eliminare il metadone in 4-5 giorni è quello di utilizzare clonidina e naltrexone. Recentemente sono stati proposti metodi ultrarapidi (naloxone-naltrexone, sintomatici) in sedazione profonda, che nel giro di 24 ore disintossicano il

paziente senza l'esperienza della sindrome d'astinenza (UROD). Questi tipi di intervento sono da consigliare, sempre su pazienti consenzienti, nei primi tentativi di disintossicazione o quando i pazienti in mantenimento metadonico debbano per qualsiasi motivo abbandonare celermente il programma; il metodo UROD è difficilmente applicabile a pazienti in metadone in ragione della lunga durata d'azione del farmaco.

Buprenorfina

La buprenorfina può essere utilizzata al posto del metadone in un programma di disintossicazione dagli oppiacei. La sua efficacia è paragonabile a quella del metadone, tanto che non è possibile evidenziare differenze nei due tipi di trattamento per quello che riguarda la percentuale dei soggetti che completa il programma di disintossicazione, la gravità della sindrome d'astinenza e l'uso di oppiacei durante il programma. Una riduzione graduale è comunque meglio di una brusca sospensione. Una disintossicazione rapida in 3 giorni porta a risultati soggettivamente migliori di una rapida (5 giorni) disintossicazione con clonidina. Un trattamento combinato buprenorfina-naltrexone aumenta la gravità della sindrome d'astinenza, ma ne diminuisce la durata e può facilitare il passaggio alla terapia di mantenimento con naltrexone.

Ibogaina

La ibogaina, un'indolalchilamina, si è rivelata efficace nel ridurre i livelli di craving in soggetti eroinomani. Sono stati misurati con microdialisi i livelli extracellulari di dopamina e dei suoi metaboliti a seguito di una stimolazione del sistema dopaminergico cerebrale con morfina; questa stimolazione veniva preceduta da un pretrattamento con ibogaina. E' emerso che acutamente la ibogaina riduce i livelli extracellulari di DA nello striato; 19 ore dopo l'iniezione, i livelli di DA sono ancora ridotti nello striato e i metaboliti della DA sono ridotti anche nella corteccia prefrontale e nel nucleo accumbens. Se iniettata 19 ore prima della morfina, l'ibogaina previene in tutte e tre le regioni cerebrali quell'aumento della DA che usualmente si osserva dopo un'iniezione di morfina.

Farmaci riportati in questo capitolo

Acamprosato	Campral
Amantadina	Mantadan
Bromocriptina	Parlodel; Bromocriptina Dorom
Buprenorfina	Subutex; Temgesic
Bupropione	Zyban; Quomem
Buspirone	Axoren; Buspar; Buspimen
Carbamazepina	Tegretol - CR
Citalopram	Elopram; Seropram
Clometiazolo	--
Clonidina	Adesipress-TTS; Catapresan - 300 - perlongetten - TTS; Isoglaucan
Clordesmetildiazepam	En
Desimipramina	Nortimil
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
Fenzina	Nardil
Fenfluramina	--

Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Flupentixolo	--
Fluvoxamina	Dumirox; Fevarin; Maveral
Gabapentin	Neurontin
GHB	Alcover
Ibogaina	--
Imipramina	Adepril; Laroxyl; Triptizol
Isradipina	--
LAAM	Orlaam
Levodopa	Levomet
Lisuride	Dopergin
Litio	Carbolithium
Mazindolo	--
Metilfenidato	--
Moclobemide	Aurorix
Nalmefene	--
Naloxone	Narcan
Naltrexone	Antaxone; Nalorex; Narcoral
Nimodipina	Nimotop; Periplum; Syscor; Zadipina
Ondansetron	Zofran
Oxazepam	Limbial; Oxapam; Serpax
Paroxetina	Sereupin; Seroxat
Pemolina	--
Risperidone	Belivon; Risperdal
Ritanserina	--
Selegilina	Egibren; Jumex; Selecom; Seledat
Sertralina	Zoloft
Tiapride	Italprid; Luxoben; Sereprile
Tranilcipromina	Parmodalin
Valproato	Depakin; Depamag
Vigabatrina	Sabril
Zimelidina	--

3.1

Psicofarmacoterapia. Impiego clinico degli antipsicotici

I farmaci antipsicotici sono stati impiegati nella pratica clinica fin dagli anni cinquanta, quando fu sintetizzata, come antistaminico, la clorpromazina, un derivato fenotiazinico, che successivamente ha mostrato un'attività psicotropa. In un primo momento questo composto fu utilizzato come agente preanestetico, ma dopo circa due anni trovò impiego nel trattamento di pazienti psicotici.

Sebbene abitualmente indicati come antipsicotici, i farmaci appartenenti a questa classe hanno anche altri impieghi terapeutici (per esempio, come antiemetici, preanestetici e nella terapia di alcuni disturbi del movimento). Il termine neurolettico (causante un disturbo neurologico) è stato applicato ai composti di questa classe per i gravi effetti collaterali extrapiramidali (EPS) che possono produrre e che ne limitano notevolmente l'uso. La clozapina, introdotta in seguito, ha rappresentato la prima eccezione, poiché, a fronte di alcuni effetti collaterali pericolosi, presenta modesti effetti extrapiramidali. I farmaci antipsicotici possono essere classificati in base alla capacità di produrre EPS. Gli antipsicotici che determinano EPS sono chiamati "antipsicotici tipici", contrariamente alla clozapina, che per la sua bassa tendenza a produrre EPS, è definita come farmaco "antipsicotico atipico". Solo la clozapina e i farmaci vicini alla clozapina dovrebbero essere classificati come "antipsicotici atipici". Solo alcuni autori includono in questa definizione anche il risperidone, che ha un rischio trascurabile per EPS a basse dosi, ma significativo agli alti dosaggi.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Matteo Pacini, Stefania Canoniero
Giuseppe Giuntoli e Giada Marini

Chimica

Gli agenti antipsicotici (tabella 3.1.a) variano considerevolmente come struttura chimica, ma tutti, tranne la clozapina, mostrano un'alta affinità antagonista per i recettori D2 dopaminergici. Le fenotiazine, la prima classe chimica da cui sono stati sviluppati, sono derivate dai triciclici. Sono distinguibili tre sottotipi strutturali di fenotiazine: (1) alifatiche, (2) piperidiniche, (3) piperaziniche, in base al sostituto sull'anello contenente azoto. Sebbene il legame tra struttura e attività di questi farmaci sia sconosciuto, le differenze chimiche influenzano l'azione farmacologica. Le catene alifatiche conferiscono a queste molecole bassa potenza antipsicotica, rendendo necessarie alte dosi per avere efficacia terapeutica (per es. la clorpromazina). I sostituti piperidinici hanno proprietà anticolinergiche e una minore incidenza di EPS (per es. tioridazina, mesoridazina). Le fenotiazine piperaziniche (per es. perfenazina, flufenazina, trifluoperazina) sono tra i più potenti farmaci antipsicotici.

La classe dei farmaci antipsicotici tioxanteni è chimicamente simile a quella delle fenotiazine. I butirrofenoni rappresentano la classe più potente di farmaci antipsicotici. La pimozide, una difenilbutilpiperidina indicata per la Sindrome di Gilles de la Tourette, è anche un potente antipsicotico con un'emivita molto lunga (diversi giorni). Ci sono poi dei composti che somigliano strutturalmente agli antidepressivi triciclici, chiamati dibenzodiazepine; questa classe di farmaci antipsicotici è rappresentata dall'antipsicotico "tipico" loxapina e dai farmaci atipici clozapina e olanzapina. Il risperidone è il solo rappresentante dei benzisoxazoli. Il profilo recettoriale dell'olanzapina si situa a metà strada fra quello della clozapina e quello del risperidone per quanto riguarda il rapporto di antagonismo fra recettori dopaminergici e serotoninergici. Infine, la classe delle dibenzotiazepine comprende il tipico clotiapina e il recente atipico quetiapina, dal profilo clozapino-simile.

Farmacologia

Potenza versus efficacia

La distinzione farmacologica di base tra potenza ed efficacia è di aiuto per comprendere il funzionamento dei farmaci antipsicotici. L'efficacia si riferisce al massimo effetto terapeutico che può essere raggiunto da un farmaco, mentre la potenza descrive la quantità di farmaco necessario per raggiungere l'effetto massimo. Gli antipsicotici tipici hanno tutti la stessa efficacia. Ad un dosaggio equivalente questi composti (tabella 3.1.a) si sono rivelati ugualmente efficaci come agenti antipsicotici. Fa eccezione a questa regola la clozapina. I farmaci antipsicotici hanno, quindi, efficacia equivalente, ma differiscono marcatamente come potenza: i composti meno potenti, come la clorpromazina, possono richiedere un dosaggio 50 volte più elevato dei farmaci più potenti, come l'aloiperidolo o la flufenazina, per produrre un uguale effetto antipsicotico (tabella 3.1.a).

I farmaci antipsicotici a bassa potenza tendono ad essere più sedativi, più anticolinergici ed a causare più ipotensione posturale rispetto ai farmaci ad alta potenza, che tendono, invece, a causare più EPS. Il risperidone può essere considerato un farmaco ad alta potenza con un profilo più leggero di EPS e quindi è da collocarsi a metà tra il profilo di un antipsicotico tipico e quello di uno atipico.

Tabella 3.1.a. Farmaci antipsicotici. Potenza ed effetti collaterali					
Classe farmacologica	dose eq.	Effetto sedativo	Effetto ipotens.	Effetto anti Ach	Effetto extra piramidale
Fenotiazine Alifatiche Clorpromazina	100	Elevato	Elevato	Medio	Scarso
Fenotiazine piperidiniche Mesoridazina	50	Medio	Medio	Medio	Medio
Tioridazina	95	Elevato	Elevato	Elevato	Scarso
Fenotiazine piperaziniche Flufenazina	2	Medio	Scarso	Scarso	Elevato
Perfenazina	8	Scarso	Scarso	Scarso	Elevato
Trifluoroperazina	5	Medio	Scarso	Scarso	Elevato
Tioxanteni Tiotixene	5	Scarso	Scarso	Scarso	Elevato
Dibenzodiazepine Loxapina	10	Medio	Medio	Medio	Elevato
Clozapina	100	Elevato	Elevato	Elevato	Molto scarso
Olanzapina	5	Scarso	Scarso	Elevato	Scarso
Dibenzotiazepine Quetiapina	100	Scarso	Elevato	Scarso	Molto scarso
Benzisoxazoli Risperidone	1-2	Scarso	Medio	Scarso	Scarso
Butirrofenoni Aloperidolo	2	Scarso	Scarso	Scarso	Elevato
Difenilbutilpiperidine Pimozide	1	Scarso	Scarso	Scarso	Elevato

Assorbimento e Distribuzione

Molti farmaci antipsicotici sono disponibili sia per l'uso orale che parenterale. La farmacocinetica è ben conosciuta solo per alcuni di questi farmaci, specialmente la clorpromazina, la tioridazina e l'aloiperidolo. Assunti per os, gli antipsicotici sono assorbiti adeguatamente, anche se cibo ed antiacidi ne possono ridurre l'assorbimento; le preparazioni liquide sono assorbite più rapidamente delle compresse. Con la somministrazione orale un'alta percentuale del farmaco è metabolizzata con il primo passaggio attraverso la circolazione epatica portale. L'effetto-picco di una dose assunta per via orale compare generalmente entro 2-4 ore.

Gli antipsicotici somministrati per via parenterale sono assorbiti più rapidamente. L'effetto del farmaco generalmente compare entro 15-20 minuti dopo l'iniezione

intramuscolare ed il picco entro 30-60 minuti. Con la somministrazione endovenosa alcuni effetti del farmaco compaiono entro pochi minuti e per l'effetto-picco occorrono 20-30 minuti. Poiché con la somministrazione parenterale è saltato il primo passaggio attraverso la circolazione portale, il livello sierico risultante è significativamente più alto rispetto a quello ottenibile con l'equivalente dosaggio orale.

I farmaci antipsicotici hanno generalmente un binding elevato per le proteine del sangue (85-93%). Per questa ragione occorre essere cauti nell'utilizzare altri farmaci che hanno un alto binding per le stesse proteine (per es. warfarina, digossina), perché la competizione per questi siti di legame può determinare lo spiazzamento reciproco ed alterare le concentrazioni efficaci sia degli antipsicotici che degli altri farmaci. Gli antipsicotici sono anche altamente lipofili; per questo attraversano prontamente la barriera ematica cerebrale e raggiungono alte concentrazioni nel cervello, tendenzialmente maggiori di quelle nel sangue. Dato il loro alto grado di legame con le proteine circolanti e l'elevato volume di distribuzione, questi farmaci non sono rimossi facilmente con la dialisi. La quetiapina mostra un minor binding per le proteine plasmatiche e risulta più sicura per quanto riguarda l'effetto "spiazzamento".

Metabolismo ed eliminazione

Molti farmaci antipsicotici sono metabolizzati nel fegato in derivati metilati e idrossilati (reazioni di fase I), ed eliminati attraverso i reni. I metaboliti idrossilati sono spesso ulteriormente metabolizzati mediante coniugazione con acido glucuronico (reazioni di fase II). Molti metaboliti delle fenotiazine possiedono azione antidopaminergica. Al contrario, l'idrossi-aloperidolo non sembra possedere alcuna attività in tal senso.

L'emivita plasmatica di gran parte dei farmaci antipsicotici è compresa tra 8 e 40 ore, ma numerosi fattori contribuiscono a condizionarla, come l'assetto genetico metabolico del paziente, l'età e la concomitante assunzione di altri farmaci con metabolismo epatico. Considerando tali variabili, è comprensibile come il valore dei livelli plasmatici di antipsicotico vari, a parità di dose, da 10 a 20 volte, in individui diversi.

Preparazioni long-acting

Sono disponibili preparazioni long-acting (depot) di farmaci antipsicotici, somministrabili per via intramuscolare. Si tratta di soluzioni oleose, in cui il principio attivo è esterificato con un residuo lipidico, in modo da consentirne un lento rilascio. Gli antipsicotici long-acting al momento disponibili sono la flufenazina decanoato, l'aloperidolo decanoato, lo zuclopentixolo decanoato, la perfenazina enantato. La frequenza delle somministrazioni ha una corrispondenza reciproca con l'emivita, in modo da mantenere costanti i livelli di antipsicotico (tabella 3.1.g.): la flufenazina decanoato, con emivita di 7-10 giorni, può essere somministrata una volta ogni due settimane. L'aloperidolo decanoato, che ha un'emivita più lunga, ogni 3-6 settimane, a seconda dei casi.

Livelli ematici

Viste le marcate differenze individuali nei livelli plasmatici indotti dalla somministrazione di una dose orale e la mancanza di compliance propria del paziente psicotico, sarebbe utile avere alcune misure obiettive standardizzate di riferimento per poter

ottimizzare la gestione della terapia. In particolare, sarebbe auspicabile poter determinare un intervallo terapeuticamente utile dei livelli ematici per i diversi farmaci antipsicotici. Sfortunatamente non esiste, a presente, una correlazione tra livelli ematici e risposta clinica. Ciò può essere dovuto alla presenza di molti metaboliti attivi, verosimilmente influenzanti la risposta clinica, ma non compresi nelle valutazioni ematochimiche: alcuni farmaci antipsicotici (per es. la tioridazina) hanno un numero così alto di metaboliti attivi che la misurazione dei livelli ematici di tutte queste molecole è praticamente impossibile. Un'eccezione è rappresentata dall'aloiperidolo, il cui unico metabolita attivo, l'idrossi-aloiperidolo, non influenza né i valori del dosaggio ematico, né l'effetto terapeutico. L'effetto clinico di questo antipsicotico compare soltanto per livelli di aloiperidolo maggiori di 5 ng/ml. In conclusione, i livelli sierici dei farmaci antipsicotici non rappresentano una guida utile per la terapia, perché i valori terapeuticamente utili non si collocano in un intervallo preciso. Pertanto, la valutazione clinica trasversale e longitudinale di specifiche dimensioni sintomatologiche rimangono i principali indici per la valutazione dell'efficacia terapeutica.

Meccanismo di azione

Il meccanismo di azione dei farmaci antipsicotici è conosciuto solo in parte. Gli antipsicotici "tipici" (di cui l'aloiperidolo può essere considerato il prototipo) sono potenti antagonisti dei recettori D2. Più recentemente sono stati scoperti due recettori D2-simili, denominati recettori D3 e D4, risultati anch'essi bersaglio degli antipsicotici tipici, sempre in senso antagonista. Gli antipsicotici "atipici" (clozapina e clozapino-simili) differiscono dai farmaci antipsicotici in quanto antagonisti relativamente deboli dei recettori D2. La clozapina ha un'affinità rilevante per i recettori D4, dieci volte più alta che per i D2. Considerato che la clozapina dimostra una maggiore efficacia nella schizofrenia refrattaria, questa osservazione ha messo in dubbio il ruolo necessario dell'antagonismo dei recettori D2 per l'azione antipsicotica e ha prospettato la possibilità che il recettore D4 possa anch'esso essere un significativo target terapeutico. La clozapina, tuttavia, interagisce anche con numerosi altri recettori, inclusi i recettori D1, i serotoninergici 5-HT_{2C}, quelli muscarinici per l'acetilcolina e gli alfa-1 adrenergici. Il risperidone combina un'elevata affinità per i recettori D2 (al pari dell'aloiperidolo) con un'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5HT_{2C} (come la clozapina). Si può, pertanto, ipotizzare che un antagonismo articolato sui recettori D2 e 5HT₂ corrisponda ad un mantenimento dell'effetto antipsicotico con il vantaggio di una ridotta incidenza di EPS, tanto quanto maggiore è la selettività per i recettori 5HT₂. Il risperidone tende ad indurre effetti collaterali extrapiramidali con frequenza maggiore rispetto a dosi equipotenti di clozapina e minore rispetto a dosi equipotenti di aloiperidolo, mentre le prime esperienze suggeriscono che non avrebbe l'efficacia della clozapina nei pazienti schizofrenici refrattari al trattamento con antipsicotici classici. La sua posizione intermedia tra profilo tipico e atipico avrebbe sia un significato di spettro recettoriale che di manifestazioni cliniche, coerentemente all'ipotesi che lega profilo farmacodinamico a profilo farmacoclinico. L'olanzapina e la quetiapina si pongono infine in una posizione intermedia tra clozapina e risperidone, tanto da essere indicati come composti "clozapino-simili".

Si ritiene che l'azione terapeutica dei farmaci antipsicotici si espliciti nel SNC attraverso le proiezioni mesolimbiche e mesocorticali dopaminergiche. Il blocco della

Tebella 3.1.b. Affinità recettoriale di interesse clinico in ordine decrescente			
ANTAGONISMO D2		ANTAGONISMO ACH	
1.Flufenazina	7.Mesoridazina	1.Clozapina	7.Proclorperazina
2.Perfenazina	8.Clorpromazina	2.Tioridazina	8.Trifluperazina
3.Trifluperazina	9.Tioridazina	3.Mesoridazina	9.Perfenazina
4.Aloperidolo	10.Promazina	4.Clorpromazina	10.Flufenazina
5.Proclorperazina	11.Clozapina	5.Promazina	11.Aloperidolo
6.Clorprotixene		6.Loxapina	
ANTAGONISMO H1		ANTAGONISMO ALFA-1	
1.Mesoridazina	7.Tioridazina	1.Clorpromazina	7.Perfenazina
2.Promazina	8.Proclorperazina	2.Tioridazina	8.Procloroperazina
3.Clozapina	9.Flufenazina	3.Promazina	9.Trifluperazina
4.Loxapina	10.Trifluperazina	4.Aloperidolo	
5.Perfenazina	11.Aloperidolo	5.Clozapina	
6.Clorpromazina		6.Flufenazina	

Tabella 3.1.c. Rapporto di blocco 5HT2/D2			
Farmaco	5HT2/D2	Farmaco	5HT2/D2
Pipamperone	0.01	Perfenazina	0.66
Clozapina	0.02	Flufenazina	1.80
Risperidone	0.05	Trifluperazina	2.00
Olanzapina	0.08	Proclorperazina	2.40
Clorpromazina	0.14	Trifluperidolo	2.50
Promazina	0.14	Benperidolo	3.20
Levomepromazina	0.16	Pimozide	5.00
Tioridazina	0.26	Aloperidolo	23.00
Clopentixolo	0.38	Bromperidolo	39.00
Flupentixolo	0.39	Sulpiride	45.00
Triflupromazina	0.52		

trasmissione dopaminergica e di altri recettori per la dopamina, ubiquitariamente nel SNC, è responsabile di altri effetti terapeutici: per esempio, il blocco della trasmissione dopaminergica nella chemoceptive-trigger-zone (CTZ), a livello del pavimento del IV ventricolo, rende questi farmaci potenti antiemetici. Allo stesso modo l'interferenza con l'attività di altre vie dopaminergiche è responsabile dei loro più gravi effetti collaterali, quelli extrapiramidali, legati al blocco dei recettori D2 nel corpo striato. Le proiezioni dopaminergiche comprendono, oltre che le vie a partenza mesencefalica, anche la via tubero-infundibolare, originante dall'ipotalamo. In questo sistema la dopamina agisce come un inibitore della sintesi e del rilascio della prolattina. In ragione dell'antagonismo dopaminergico a questo livello, i farmaci antipsicotici spesso producono iperprolattinemia.

Il pieno effetto terapeutico compare in alcune settimane, che rappresentano uno spazio di tempo molto più lungo di quello richiesto per bloccare i recettori dopaminergici o per raggiungere lo steady-state dei livelli plasmatici del farmaco. Analogamente, gli effetti indotti dalla terapia antipsicotica sul comportamento dei pazienti possono persistere a lungo dopo che i livelli sierici sono scesi sotto la soglia di rilevabilità. Questa osservazione suggerisce che la risposta terapeutica ai farmaci antipsicotici sia una risposta secondaria o adattativa al blocco dei recettori dopaminergici piuttosto che non conseguenza diretta e immediata del blocco stesso. La risposta terapeutica ha, infatti, un andamento nel tempo caratterizzato da una lenta insorgenza ed una lenta diminuzione, non corrispondente, nei tempi, all'andamento dei livelli sierici o alla cinetica di occupazione dei recettori dopaminergici. Il fatto che le ricadute possano verificarsi anche con livelli sierici precedentemente associati a un effetto clinico soddisfacente,

Tabella 3.1.d Indicazioni dei farmaci antipsicotici

Uso a breve termine (< 3 mesi)

Efficacia

Riesacerbazione della schizofrenia

Fase maniacale

Depressione con sintomi psicotici (insieme agli antidepressivi)

Psicosi acute e subacute (per es. schizofreniformi)

Disturbi deliranti e psicosi organiche

Psicosi indotte da sostanze (allucinogeni e psicostimolanti ad eccezione della

Uso non psichiatrico: nausea, vomito, disturbi del movimento

Possibile efficacia

Uso a breve termine per un grave discontrollo degli impulsi o sintomi psicotici

Uso a lungo termine (> 3 mesi)

Efficacia

Schizofrenia

Sindrome di Gilles de la Tourette

Disturbo bipolare resistente al trattamento

Morbo di Huntington e altri disturbi del movimento

Possibile efficacia

Disturbi paranoidei

Psicosi dell'adolescenza

suggerisce che vi siano altri meccanismi implicati. Al di là delle ipotesi, il motivo del ritardo con cui i farmaci antipsicotici inducono effetti psicotropi terapeuticamente rilevanti rimane ad oggi sconosciuto.

L'affinità recettoriale, di interesse clinico, di queste sostanze è riportata nella tabella 3.1.b. Il rapporto di blocco 5HT₂/D₂, espresso in nanomoli, è illustrato nella tabella 3.1.c.

Indicazioni

Visione d'insieme

Originariamente i farmaci antipsicotici sono stati indicati come farmaci anti-schizofrenia, ma essi sono efficaci in una grande varietà di disturbi (tabella 3.1.d). In realtà, visto il loro ampio spettro di efficacia, la risposta di un paziente a questi agenti non è utile per fare una diagnosi differenziale dei disturbi psicotici e una storia di risposta agli antipsicotici non indirizza verso la diagnosi di schizofrenia. In aggiunta alla loro azione antipsicotica, alcuni di questi farmaci hanno effetto sedativo. Per i loro effetti extrapiramidali e specialmente per il rischio di Discinesia Tardiva (DT) l'utilizzo a lungo termine dei farmaci antipsicotici ad alta potenza (tipici) deve essere generalmente limitato alle psicosi croniche e ai disturbi bipolari resistenti al trattamento. Sebbene la clozapina non causi EPS o DT, il suo impiego è limitato da altri possibili gravi effetti collaterali e particolarmente dal rischio di agranulocitosi, che rende necessario un monitoraggio settimanale dell'attività midollare mediante l'esame emocromocitometrico.

Oltre al loro impiego nei disturbi psichiatrici, molti farmaci antipsicotici sono potenti antiemetici e molti di essi sono commercializzati con questa indicazione. Inoltre i butirrofenoni a breve durata d'azione ed elevata potenza (per es. droperidolo), utili come antipsicotici di fase acuta, sono impiegati anche come preanestetici. Infine, in virtù del loro antagonismo sui recettori dopaminergici, gli antipsicotici tipici sono utilizzati nelle gravi discinesie di tipo coreoatetico in patologie quali la malattia di Huntington e l'emiballismo e nelle sindromi ticcose (pimozide e aloperidolo).

Schizofrenia

La schizofrenia rappresenta probabilmente un gruppo di patologie eterogenee con caratteristiche cliniche comuni. E' una malattia cronica in cui i sintomi psicotici (allucinazioni, deliri, idee di riferimento e/o disturbi del pensiero) sono preminenti. Anche se il decorso può essere caratterizzato da riattizzazioni, seguite da periodi psicotici meno floridi, la malattia, lungo gli anni, evolve verso un deterioramento delle funzioni psichiche e un'incapacità a mantenere una vita attiva e produttiva.

La probabile eterogeneità della schizofrenia ha reso difficili gli studi farmacologici, poiché il successo, in un piccolo sottogruppo, può essere mascherato dal fallimento dello stesso trattamento in un gruppo più grande di individui con diagnosi di schizofrenia. Anche se è possibile che questi pazienti rappresentino uno o più sottogruppi distinti, in termini neurofisiopatologici, attualmente non sono noti metodi di sottoclassificazione. Nonostante queste difficoltà, molti studi clinici hanno dimostrato l'utilità dei farmaci antipsicotici per la maggioranza dei pazienti schizofrenici, sia nelle esacerbazioni acute della malattia, che nel trattamento a lungo termine. La clozapina offre particolari

benefici nel trattamento della schizofrenia cronica refrattaria agli altri farmaci antipsicotici; una serie di rilevazioni aneddotiche suggerisce la sua efficacia anche nelle psicosi atipiche resistenti, come i disturbi schizoaffettivi.

I sintomi della schizofrenia sono convenzionalmente divisi in sintomi positivi (produzioni che non appartengono alla normale attività cognitiva, percettiva ed affettiva umana: allucinazioni, deliri e alcuni disturbi del pensiero) e sintomi cosiddetti negativi o deficitari (perdita di qualità normalmente presenti negli individui sani, per es. impoverimento del pensiero, deficit di attenzione, anaffettività e perdita di iniziativa). I farmaci antipsicotici si sono rivelati più efficaci nel trattare i sintomi positivi che non quelli negativi, a meno che non emergano come sintomi di una fase acuta. Molti pazienti, tuttavia, continuano ad avere sintomi positivi nonostante la terapia antipsicotica. L'aspettativa che i sintomi positivi rispondano, comunque, alla terapia antipsicotica ha portato, in alcuni pazienti, all'utilizzo di dosi eccessive. In ogni modo sembra essere vero che i sintomi negativi, presenti anche nelle fasi in cui i sintomi positivi sono minimi, tendono ad essere relativamente refrattari ad un trattamento con farmaci antipsicotici. La clozapina, ed in misura minore l'olanzapina e la quetiapina, nonostante che l'accordo non sia unanime, sembrano più efficaci dei farmaci antipsicotici tipici nel ridurre i sintomi negativi nel contesto cronico. Rimane ancora da stabilire se il risperidone abbia un'efficacia particolare nel trattamento dei sintomi negativi.

E' anche importante ricordare che gli effetti collaterali possono mimare le caratteristiche sia negative che positive della schizofrenia. L'acatisia, che rappresenta un effetto extrapiramidale di tipo ipercinetico, può essere indistinguibile dall'agitazione e dall'ansia (sintomi positivi) ed interpretato come sintomo positivo; gli effetti parkinsoniani dei farmaci antipsicotici (per es. bradicinesia, acinesia, maschera facciale) possono essere equivocati come sintomi negativi della malattia. Il fatto che l'antagonismo per i recettori dopaminergici D2 possa causare una subdola ipocinesia, può creare da una parte un effetto iatrogeno di mascheramento nei riguardi di un sintomo positivo della malattia; dall'altra, può portare al disconoscimento di un sintomo negativo, che viene altresì interpretato come iatrogeno.

Esacerbazioni acute della schizofrenia

Quando un paziente con schizofrenia presenta sintomi psicotici acuti, ciò può dipendere da un peggioramento nel decorso della malattia (nonostante la terapia), da una non-compliance alla terapia farmacologica, da una concomitante patologia di diversa natura, da un concomitante disturbo dell'umore, dall'abuso di sostanze o, infine, da uno stressor ambientale. Se l'esacerbazione evolve in un quadro psicotico florido, il trattamento è lo stesso che per le psicosi acute.

L'identificazione della causa scatenante, quando possibile, è utile nel trattamento della fase acuta e per la pianificazione della terapia a lungo termine. Se il problema è la non-compliance alla terapia, è opportuno che il medico ne indaghi le ragioni. Nel caso in cui alla base della non-compliance vi sia un'intolleranza alla terapia orale, è giustificato il ricorso alla via iniettiva. Se la fase acuta è provocata dall'abuso di sostanze o da una malattia intercorrente (come la depressione), è necessario un trattamento specifico per la condizione aggiuntiva.

Trattamento a lungo termine della schizofrenia

Numerosi studi hanno evidenziato che un trattamento a lungo termine, con farmaci antipsicotici, aumenta la durata delle fasi intercritiche nei pazienti schizofrenici che rispondono ad un trattamento a breve termine. La percentuale di ricaduta in pazienti schizofrenici, che non sono in terapia di mantenimento con farmaci antipsicotici è del 50% a 6 mesi e del 65% a 12 mesi, mentre nei pazienti in mantenimento la percentuale di ricaduta si riduce al 10-15% a sei mesi e a non più del 25% a 12 mesi. Poiché un trattamento a lungo termine con antipsicotici può provocare una DT, per ogni paziente dovrebbe essere accuratamente valutato il rapporto rischio/beneficio. Molti pazienti con diagnosi corretta di schizofrenia, a causa della frequente comorbidità con altri quadri psichiatrici, non hanno tratto benefici dalla terapia a lungo termine. Il 20-40% degli schizofrenici risponde scarsamente agli antipsicotici tipici. E' importante rivalutare la diagnosi dei pazienti refrattari alla terapia, considerando la possibilità di diagnosi quali l'epilessia parziale complessa, la Malattia di Wilson e la Malattia di Huntington. Alcuni pazienti non responder sono stati erroneamente trattati con dosi estremamente elevate di antipsicotici, più spesso dovute alla frustrazione del medico che non ad esigenze terapeutiche. Non ci sono, infatti, prove di effetti benefici aggiuntivi di alte dosi di neurolettici, né che l'effetto compaia aumentando fortemente le dosi. Attualmente per i pazienti che non rispondono a dosi adeguate di antipsicotici tipici, è indicato un trattamento con neurolettici atipici.

Episodi maniacali

Sebbene il litio sia considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento della mania, gli antipsicotici spesso giocano un ruolo importante negli episodi acuti.

Mania acuta

Fasi maniacali di lieve entità possono essere trattate solo con i sali di litio o con un altro farmaco stabilizzante, ma in questo caso la risposta clinica ha una latenza di 10-14 giorni. Quando la mania è accompagnata da comportamenti distruttivi o pericolosi e richiede perciò un intervento rapido, i farmaci antipsicotici sono di estrema utilità. I quadri maniacali con marcata agitazione e sintomi psicotici floridi sono trattati con successo con dosaggi equivalenti a 8-10 mg/die di aloperidolo, con l'aggiunta di benzodiazepine quali lorazepam o clonazepam. Quando il quadro clinico va incontro ad un significativo miglioramento, il farmaco antipsicotico può essere gradualmente sospeso. Se dovessero riemergere sintomi psicotici durante la riduzione del dosaggio, il farmaco può essere aumentato nuovamente e nuovamente ridotto o sospeso dopo 1-2 settimane di remissione stabile dei sintomi psicotici.

Trattamento a lungo-termine della mania

Considerata l'efficacia della terapia con litio o con stabilizzanti dell'umore quali il valproato e la carbamazepina, l'utilizzo long-term di farmaci antipsicotici, per la profilassi del disturbo bipolare, dovrebbe essere riservato ad un piccolo numero di pazienti refrattari alla terapia di mantenimento con soli stabilizzanti (in genere si tratta di forme rapidocicliche o con sintomi persistenti), valutando costantemente il rapporto rischio/beneficio. Esiste infatti una suggestiva evidenza che i pazienti con disturbi dell'umore possano avere una suscettibilità maggiore alla DT rispetto ai pazienti con schizofrenia. L'uso di antipsicotici nei pazienti bipolari è consigliabile solo quando i

sintomi psicotici emergono nonostante la terapia con litio. La clozapina e gli antipsicotici atipici possono essere utilizzati a lungo termine con maggior sicurezza sul piano degli effetti extrapiramidali, visto il rischio scarso di DT.

Depressione con sintomi psicotici

La depressione con sintomi psicotici risponde più efficacemente all'associazione di un farmaco antidepressivo e di un antipsicotico (70/80%) che non ad un solo tipo di farmaco (30-40%). La terapia elettroconvulsivante sembra essere in questo caso il trattamento d'elezione se fallisce l'intervento farmacologico o se la gravità dei sintomi richiede un intervento rapido. Spesso, in questi casi, un farmaco antipsicotico ad alta potenza, in grado di minimizzare gli effetti anticolinergici dei triciclici, viene associato ad un antidepressivo triciclico. Anche l'associazione di farmaci antipsicotici con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) può essere efficace, ma non è detto che gli SSRI abbiano la stessa efficacia dei triciclici in pazienti gravemente depressi.

Disturbi schizoaffettivi

Secondo la definizione del DSM-IV, i disturbi schizoaffettivi probabilmente rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi piuttosto che una singola entità patologica. Questa etichetta diagnostica si applica a pazienti che presentano episodi maniacali alternati a sintomi depressivi, o entrambi, ma hanno sintomi psicotici anche quando la patologia affettiva è in remissione. Sul piano clinico si è constatato che i sintomi affettivi spesso rispondono al litio, agli antidepressivi o ad uno stabilizzante. I sintomi psicotici, specialmente quelli che fanno la loro comparsa tra gli episodi affettivi, generalmente richiedono di essere trattati con farmaci antipsicotici. I dosaggi dei farmaci antipsicotici, sia per i quadri acuti che per il trattamento a lungo termine, sono gli stessi delle analoghe fasi schizofreniche. Risultati preliminari prospettano l'efficacia della clozapina nei pazienti schizoaffettivi.

Disturbo schizofreniforme

Secondo il DSM-IV, il disturbo schizofreniforme è caratterizzato dalla presenza di sintomi psicotici di durata inferiore a 6 mesi con ritorno al livello di funzionamento psicosociale premorboso. Rispetto alla schizofrenia, l'insorgenza dei sintomi tende ad essere rapida, piuttosto che insidiosa, ed i pazienti sono spesso caratterizzati da confusione mentale e perplessità. L'anaffettività, che, tipicamente, tende a persistere nella schizofrenia, spesso va incontro, invece, a remissione.

Anche i pazienti con disturbo schizofreniforme costituiscono un gruppo eterogeneo. Per una sottopopolazione di essi, quando sintomi psicotici e sintomi affettivi concomitano, il disturbo schizofreniforme può rappresentare una forma atipica di disturbo dell'umore. Negli altri casi, fatto salvo il criterio di durata della sindrome (inferiore a sei mesi), le caratteristiche risultano sovrapponibili a quelle della schizofrenia. La fase iniziale del trattamento dei disturbi schizofreniformi ricalca quella per la psicosi acuta. La prognosi a lungo termine, per molti di questi pazienti, è favorevole e quindi è buona norma verificare, nel tempo, la presenza e la severità dei sintomi, in modo da adeguare la terapia. Se la remissione completa della sintomatologia persiste anche con dosi minime di antipsicotici, può essere indicata la sospensione della terapia. Anche in questi pazienti è possibile utilizzare con successo il litio o altri stabilizzanti dell'umore, in schemi

terapeutici a lungo termine.

Disturbi Deliranti (Paranoia)

I pazienti con disturbi deliranti (paranoia) sono spesso difficili da trattare. Generalmente negano di avere un disturbo mentale e spesso la loro pervasiva sospettosità si estende al medico ed al trattamento. Come risultato mostrano scarsa compliance e tendono ad interrompere la terapia. La compliance può essere migliorata, se i farmaci vengono presentati come uno strumento per aiutare il paziente a combattere l'ansia, la tensione interna o altri disturbi riferiti dal paziente piuttosto che il delirio. In tal modo si può almeno iniziare un trattamento, con la prospettiva che all'effetto terapeutico corrisponda anche un miglioramento dell'insight.

I farmaci antipsicotici sono efficaci in alcuni pazienti con disturbi deliranti, specialmente in quelli con sintomi insorti da poco tempo. Per i pazienti con deliri cronici, sistematizzati, il tasso di risposta è minore. Inizialmente dovrebbero essere usati bassi dosaggi di farmaci antipsicotici (aloperidolo 5 mg/die o dosi equivalenti) per minimizzare gli effetti collaterali e non compromettere la compliance. Dosi maggiori di 10 mg/die di aloperidolo o equivalenti non sono indicate. Se dopo 6-8 settimane di un trattamento con dosaggi adeguati il solo beneficio è la scomparsa dell'ansia, si deve prendere in seria considerazione la sospensione della terapia, perché il rischio di insorgenza di DT da una parte e la insoddisfacente risposta clinica dall'altra determinano un rapporto costi/benefici sfavorevole. In presenza di una sintomatologia affettiva o di chiara storia familiare di disturbi dell'umore, deve essere presa in considerazione una terapia a base di antidepressivi o litio.

Stato confusionale e Psicosi Organiche Acute

Stato confusionale acuto ed encefalopatia tossico-metabolica sono tra i termini più usati per descrivere una sindrome clinica che consiste in una destrutturazione acuta e globale delle funzioni cerebrali, generalmente accompagnata da problemi di arousal. Lo stato confusionale può dipendere da una grande varietà di cause mediche molto diverse fra loro, alcune delle quali possono configurare una vera e propria condizione di emergenza. Misure restrittive della libertà personale possono essere indicate in relazione alla pericolosità del soggetto. L'uso massivo di sedativi dovrebbe essere limitato il più possibile, specialmente quando la diagnosi non sia stata ancora chiaramente definita.

Il miglior trattamento di uno stato confusionale dovuto all'astinenza da etanolo, benzodiazepine e barbiturici è l'impiego di un agente cross-reattivo, generalmente una benzodiazepina (equivalente di 20-60 mg/die di diazepam o l'acido gammaidrossibutirrico (GHB)). I farmaci antipsicotici non sono, invece, indicati. Se lo stato confusionale è causato da farmaci anticolinergici, è prudente evitare gli antipsicotici per il rischio di aumentare la tossicità anticolinergica. Per molti altri casi, specialmente in pazienti compromessi, l'aloperidolo è il farmaco di prima scelta, per il suo scarso effetto sul sistema cardiovascolare e sull'attività respiratoria e la sua bassa attività anticolinergica. I farmaci antipsicotici a bassa potenza aumentano i rischi di ipotensione posturale, sono più anticolinergici e inoltre abbassano maggiormente la soglia convulsivante: devono quindi essere evitati. Nei pazienti più anziani basse dosi di aloperidolo (0.5 mg) possono essere sufficienti. Nei pazienti più giovani possono essere richieste dosi d'attacco molto

più consistenti (2-5 mg, da somministrare, se necessario, per via parenterale in 30-60 minuti). La ricomparsa di agitazione dovrebbe far sospettare l'insorgenza di acatisia.

La Demenza

Nel trattamento di pazienti dementi l'impiego di farmaci antipsicotici ha due finalità principali: trattare i quadri psicotici che possono complicare il decorso della malattia (per es. deliri paranoici) e trattare quadri di agitazione psicomotoria di gravità tale da non essere gestibili con semplici interventi di manipolazione ambientale. Basse dosi di un farmaco antipsicotico ad alta potenza come l'aloiperidolo (1-5 mg/die) o la flufenazina (0.5-2.0 mg/die) sono spesso efficaci. Gli effetti collaterali compaiono in genere a dosaggi maggiori di 3 mg/die di aloiperidolo ed è buona norma non superare mai il dosaggio di 5 mg/die.

Sintomi Psicotici in corso di Morbo di Parkinson

I pazienti con Morbo di Parkinson possono sviluppare sintomi psicotici associati alla terapia con L-dopa o nel contesto di una sindrome Parkinson-demenza. In passato sono state utilizzate basse dosi di tioridazina (p.e. 10-15 mg/die), con attento monitoraggio per prevenire e gestire l'ipotensione posturale, i sintomi anticolinergici o il peggioramento dei disturbi extrapiramidali. Diverse esperienze cliniche suggeriscono che la clozapina può essere il farmaco di elezione nel trattamento dei quadri psicotici del Morbo di Parkinson, sempre che i pazienti ne tollerino gli effetti collaterali (compresi gli effetti anticolinergici) e se i controlli ematologici settimanali non rivelino alterazioni della funzione midollare.

Sindrome di Gilles De La Tourette

La sindrome di Gilles de la Tourette è caratterizzata da tic motori e vocali multipli, che si sviluppano nell'infanzia e presentano un andamento cronico. La natura e la gravità dei sintomi varia notevolmente nel tempo. Oltre ai sintomi motori e fonici, i pazienti possono presentare difficoltà di concentrazione, impulsività, ossessioni e compulsioni. Nella forma grave, altamente invalidante, il trattamento farmacologico è, di norma, a lungo termine. Sia l'aloiperidolo che la pimozide sono stati usati nel trattamento della sindrome di Gilles de la Tourette. A causa degli effetti collaterali a livello cardiaco (aumento dell'intervallo QT con il rischio di tachicardia ventricolare del tipo "torsione di punta"), è buona pratica clinica utilizzare la pimozide a basse dosi. L'aloiperidolo può essere utilizzato ad una dose media intorno ai 4 mg, la pimozide intorno ai 10 mg. L'aloiperidolo è inizialmente somministrato al dosaggio di 1 mg/die in singola dose serale con lento incremento di dosaggio (per es. 1-2 mg per settimana) fino alla dose minima efficace per un controllo soddisfacente dei sintomi. Dosaggi intorno ai 10 mg/die di aloiperidolo si rendono raramente necessari. Per il rischio di tossicità cardiaca, nei pazienti che non mostrano una risposta soddisfacente alla pimozide alla dose limite di 20 mg/die, sarebbe opportuno sostituire la pimozide con l'aloiperidolo. In definitiva andrebbe utilizzato il farmaco meglio tollerato. In caso di grave intolleranza agli antipsicotici, la clonidina può essere un'utile alternativa.

Disturbi di Personalità

I farmaci antipsicotici, soprattutto per il rischio di discinesia tardiva, dovrebbero essere prescritti, nei Disturbi di Personalità, solo quando gli altri trattamenti (incluse le

terapie non farmacologiche) non hanno dato alcun risultato. I target sintomatologici devono, in questo caso, essere definiti con molta precisione, i pazienti devono essere attentamente monitorati e gli antipsicotici dovrebbero essere sospesi, qualora non vi siano chiari miglioramenti. In particolare, i farmaci dovrebbero essere usati nei pazienti con disturbi di personalità in presenza di sintomi psicotici, impulsività, irritabilità e aggressività. Se questi sintomi fanno, tuttavia, parte di un disturbo dell'umore o di un disturbo da uso di sostanze psicoattive, dovrebbero essere preferite altre terapie. Non esistono linee guida, ma i trattamenti dovrebbero tendenzialmente essere di breve durata e dosaggi superiori all'equivalente di 10 mg/die di aloperidolo non dovrebbero essere utilizzati. Sono da preferire bassi dosaggi di antipsicotici atipici. Una possibile alternativa agli antipsicotici, per episodi di discontrollo degli impulsi nei disturbi di personalità, è rappresentata dalla carbamazepina.

Uso terapeutico

Scelta del Farmaco Antipsicotico

Ad eccezione della clozapina, che sembra possedere una maggiore efficacia nel trattamento della schizofrenia, i farmaci antipsicotici differiscono nella loro potenza, ossia nel dosaggio necessario per ottenere l'effetto desiderato, per gli effetti collaterali, ma non nell'efficacia. I farmaci antipsicotici più potenti tendono a produrre più effetti extrapiramidali (fa eccezione il risperidone), e quelli meno potenti producono un maggior grado di sedazione, ipotensione posturale ed effetti anticolinergici (tabella 3.1.a). Per esempio, 8 mg di aloperidolo e 400 mg di clorpromazina sono equivalenti per quanto riguarda l'efficacia antipsicotica; però il paziente che riceve aloperidolo ha più probabilità di sviluppare sintomi extrapiramidali ed il paziente trattato con clorproma-

Tabella 3.1.e Linee guida all'utilizzo dei farmaci antipsicotici in alcuni gruppi di pazienti	
Condizione	Linee guida
Malattie cardiache	Evitare i farmaci ad alta potenza e la pimozide
Persone anziane	Usare basse dosi di farmaci ad alta potenza
Effetti extrapiramidali resistenti al trattamento	Preferire il risperidone, la tioridazina, la clozapina
Morbo di Parkinson	Usare la tioridazina se tollerata, altrimenti preferire la clozapina
Stati confusionali	Evitare i composti a maggior azione anticolinergica tipo la tioridazina
Anamnesi positiva per distonie	Preferire la tioridazina o farmaci ad alta potenza insieme a farmaci anticolinergici
Schizofrenia resistente	Clozapina

zina, più probabilmente, andrà incontro a sedazione e ipotensione posturale. Dal momento che, eccezione fatta per la clozapina e gli altri antipsicotici atipici, non ci sono differenze nell'efficacia terapeutica di questi farmaci, il profilo degli effetti collaterali dovrebbe essere il punto centrale di riferimento per la scelta della sostanza da utilizzare.

Se un paziente ha risposto bene in passato ad un particolare farmaco antipsicotico, è probabile che abbia nuovamente una buona risposta con lo stesso farmaco. Analogamente, se il paziente ha una storia di gravi effetti extrapiramidali o altri effetti collaterali con un farmaco particolare, è opportuno passare ad un altro composto. Alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'azione sedativa della clorpromazina o della tioridazina (per es. giovani pazienti maniacali con insonnia grave), ma è generalmente preferibile utilizzare un composto meno sedativo associato, per un breve periodo, con benzodiazepine (per es. clonazepam).

Per certe tipologie di pazienti (tabella 3.1.e), è opportuno seguire particolari precauzioni. Ai pazienti a rischio di suicidio non andrebbero prescritte la tioridazina, la mesoridazina o la pimozide, poiché l'overdose da questi composti può provocare gravi fenomeni di cardiotoxicità. Ai pazienti con glaucoma, prostatismo o altre controindicazioni ai farmaci anticolinergici non dovrebbero essere somministrati farmaci a bassa potenza, specialmente tioridazina; né dovrebbero essere somministrati farmaci a bassa potenza a pazienti che assumono altri composti con attività anticolinergica, come ad esempio antidepressivi triciclici. La clozapina può essere somministrata solamente ai pazienti che hanno un'adeguata compliance, tale da sottoporsi a controlli ematici con cadenza settimanale. Per gli altri atipici questi controlli non sono necessari.

Uso dei farmaci antipsicotici

E' opportuno discriminare i sintomi che rispondono specificamente ai farmaci antipsicotici dai sintomi (per es. ansia) che possono rispondere meglio ad un trattamento con altri farmaci. La latenza di risposta dei sintomi psicotici come i deliri, le allucinazioni e i comportamenti bizzarri è usualmente superiore ai cinque giorni, mentre l'azione sedativa si sviluppa rapidamente. I benefici completi della terapia si ottengono, in genere, in 2-6 settimane. Non è buona pratica clinica aumentare fortemente i dosaggi in un breve periodo di tempo, per ottenere una pronta remissione dei sintomi, specialmente dell'agitazione psicomotoria. Per ottenere una pronta sedazione è meglio utilizzare una benzodiazepina. Quando i sintomi psicotici recedono è buona norma tentare di ridurre i dosaggi.

Modalità di utilizzo degli antipsicotici

Gli antipsicotici possono essere utilizzati:

- a) nelle psicosi acute, in condizioni di emergenza medica;
- b) nel trattamento a lungo termine, allo scopo di ridurre i sintomi residui e prevenire le ricadute;
- c) "al bisogno".

Psicosi acute

La psicosi acuta è una sindrome clinica, che può essere causata da una grande varietà di disturbi (tabella 3.1.f). E' caratterizzata da sintomi psicotici a rapida insorgenza (giorni o settimane), agitazione, insonnia e spesso ostilità e/o aggressività. E' importante escludere una malattia medica acuta di altra natura.

Tabella 3.1.f. Cause di psicosi acute
<p><i>Disturbi psichiatrici maggiori</i> Episodio psicotico acuto in schizofrenici Psicosi atipica (schizofreniforme) Depressione con caratteristiche psicotiche Mania acuta</p>
<p><i>Abuso di sostanze e sindrome d'astinenza</i> Astinenza alcolica Amfetamine o cocaina Fenciclidina (PCP) e allucinogeni Sindrome d'astinenza da sedativi-ipnotici</p>
<p><i>Farmaci prescritti in terapia</i> Farmaci anticolinergici Tossicità da digitale Glicocorticoidi e ormoni adrenocorticotropi (ACTH) Isoniazide L-dopa ed altri farmaci dopaminergici Antiinfiammatori non steroidei Sindrome d'astinenza da IMAO</p>
<p><i>Altri agenti tossici</i> Metalli pesanti</p>
<p><i>Cause neurologiche</i> Encefalopatia da HIV Tumori cerebrali Epilessia parziale Malattia di Alzheimer o di Pick (nella fase precoce) Morbo di Huntington Encefalopatia ipossica Encefalite virale Lupus cerebrale Neurosifilide Stroke Morbo di Wilson</p>
<p><i>Cause metaboliche</i> Porfiria acuta intermittente Malattia di Cushing Encefalopatia epatica (nella fase precoce) Ipo ed Ipercalcemia Ipoglicemia Ipo ed Ipertiroidismo Sindrome paraneoplastica (encefalite limbica)</p>
<p><i>Cause nutizionali</i> Carenza di vitamina C Carenza di tiamina (sindrome di Wernicke-Korsakoff) Carenza di vitamina B₁₂</p>

Durante un episodio psicotico acuto può essere difficile formulare una diagnosi. Quando i pazienti sono estremamente agitati, aggressivi o ipercinetici, può essere necessario iniziare prima il trattamento. Gli episodi psicotici acuti o secondari a situazioni mediche o neurologiche reagiscono prontamente ai farmaci antipsicotici. La diagnosi è soprattutto necessaria per il trattamento a lungo termine. Occorre sempre considerare che gli antipsicotici possono peggiorare alcuni quadri psichiatrici. Gli antipsicotici a bassa potenza possono peggiorare deliri dovuti a farmaci anticolinergici o i sintomi da intossicazione da fenciclidina.

Poiché i pazienti con psicosi acuta sono potenzialmente pericolosi per sé e per gli altri, la rapidità dell'intervento è un obiettivo prioritario. Negli anni 70-80 veniva spesso praticata la cosiddetta neurolettizzazione rapida, consistente nel somministrare alti dosaggi di neurolettici in tempi relativamente brevi con lo scopo di un rapido controllo dei sintomi psicotici. Tuttavia, alti dosaggi di antipsicotici producono più effetti collaterali, spesso mascherando il quadro clinico (per es. inducendo stati catatonico-simili o acatisia) e compromettono la compliance dei pazienti nei confronti di una terapia a lungo termine. Inoltre dosaggi elevati di antipsicotici ad alta potenza possono associarsi ad aumentato rischio di sindrome maligna da neurolettici. Una pronta sedazione è ottenibile con l'uso combinato di un neurolettico tipico, una benzodiazepina e un farmaco anti-istaminico, per via intramuscolare (cocktail litico).

Nelle forme maniacali acute gran parte dei pazienti migliora con dosaggi equivalenti a meno di 10 mg/die di aloperidolo. Dal momento che la frequenza e la gravità di EPS è dose-correlata, è ragionevole non superare l'equivalente di 8-10 mg/die di aloperidolo. Il dosaggio ottimale nella schizofrenia e nei disturbi schizoaffettivi è intorno ai 20 mg/die nelle prime due settimane di trattamento. Dopo la seconda settimana, è buona norma ridurre il dosaggio intorno ai 10 mg/die. La dose standard di farmaco antipsicotico che può essere somministrata è dunque di 8-10 mg/die di aloperidolo negli stati maniacali e in altre psicosi a buona prognosi. In pazienti non resistenti, schizofrenici o schizoaffettivi, la dose migliore è intorno ai 10-15 mg/die di aloperidolo, cominciando con basse dosi. Se si usano farmaci ad alta potenza è bene associare un anticolinergico, per evitare i rischi di una distonia acuta, soprattutto nelle persone sotto i 40 anni. Purtroppo molti pazienti schizofrenici non traggono beneficio dai dosaggi standard. Dopo aver provato almeno due diversi tipi di antipsicotici tipici, è buona norma prevedere un trattamento con clozapina o altri antipsicotici atipici. Se i pazienti continuano ad essere agitati si possono utilizzare benzodiazepine (per es. 1-2 mg di lorazepam per via intramuscolare o 1 mg di clonazepam per via orale ogni 2 ore fino a sedazione avvenuta). I sintomi psicotici vanno monitorati al di là delle prime due settimane di trattamento in modo da poter sospendere gradualmente le benzodiazepine, se il quadro clinico sta migliorando.

Utilizzo a lungo termine

Non vi è un rapporto significativo fra dosaggio di neurolettici e risultati della terapia a lungo termine. Per le preparazioni orali è verosimile che dosaggi compresi fra 2 e 4 mg/die di aloperidolo o equivalenti siano più che adeguati per la maggior parte dei pazienti. Durante il trattamento long-acting è consigliabile riconsiderare periodicamente il dosaggio, tendendo sempre ai dosaggi minimi efficaci. Questa strategia è preferibile alle cosiddette "vacanze farmacologiche", i cui benefici non sono provati e che aumentano il rischio di discinesia tardiva.

Preparazioni long-acting (tabella 3.1.g). Quando pazienti con schizofrenia od altre psicosi croniche ricadono a causa della loro non-compliance al trattamento, si deve considerare l'impiego di preparazioni antipsicotiche long-acting. Naturalmente, in alcuni pazienti, una maggiore attenzione psicosociale può migliorare la compliance ed evitare così il ricorso ai farmaci depot. Le preparazioni depot disponibili sono la flufenazina decanoato, la perfenazina enantato, l'aloiperidolo decanoato e lo zuclopentixolo decanoato. Per la flufenazina decanoato, ad esempio, il dosaggio consigliato è di 25-100 mg ogni due settimane. Dosi più alte sembrano associarsi a risultati inferiori. Il rapporto di equivalenza tra dosaggio orale e dosaggio depot dello stesso principio attivo non è sempre definito. Per la flufenazina, ad esempio, 12.5 mg di depot somministrati ogni 2 settimane dovrebbero corrispondere a 10 mg/die di flufenazina cloridrato somministrati per os. Per l'aloiperidolo decanoato il rapporto tra formulazione depot e dose orale è di circa 2/3: 150 mg di decanoato ogni 4 settimane sono l'equivalente di 10 mg/die di aloiperidolo orale.

Poiché con l'impiego di preparazioni long-acting esiste la possibilità di reazioni idiosincrasiche di lunga durata, tali preparati dovrebbero essere utilizzati solo in caso di impraticabilità della terapia orale. La procedura più sicura è quella di iniziare gli agenti long-acting a bassi dosaggi e poi aggiustare la dose con attenzione al rapporto danno/beneficio. Per utilizzare in maniera sicura ed efficace questi composti, è opportuno attenersi alle seguenti linee guida:

- 1) Assicurarsi che il paziente abbia assunto almeno una dose orale allo scopo di accertare che non vi siano fenomeni di intolleranza immediata.
- 2) Iniziare con basse dosi, per es. 5-12.5 mg (0.2-0.5 ml) di flufenazina decanoato o 50-100 mg (1-2 ml) di aloiperidolo decanoato.
- 3) Iniziando con basse dosi, può essere temporaneamente necessario un supplemento orale. Le dosi delle preparazioni depot non vanno aumentate troppo rapidamente, perché lo steady-state è raggiunto solo dopo 4-5 dosi intervallari.
- 4) Il dosaggio efficace medio è intorno a 12.5 mg (0.5 ml) ogni 2 settimane per la flufenazina e 150 mg (3 ml) ogni 4 settimane per l'aloiperidolo decanoato.
- 5) Monitorare i pazienti per acinesia e sintomi simil-depressivi. Dal momento che questi sintomi possono essere iatrogeni, può essere necessario ridurre la dose. Parkinsonismi e acatisia, anch'essi comuni, devono essere trattati.
- 6) Occorre ricordare che il peggioramento dei sintomi psicotici con la riduzione del dosaggio può non essere evidente per diverse settimane; quindi il monitoraggio dei pazienti deve essere prolungato prima di confermare la riduzione del dosaggio.

Uso "al bisogno"

I farmaci antipsicotici possono essere usati "al bisogno" in presenza di sintomi psicotici o di agitazione psicomotoria. In genere, con questa modalità di intervento solo l'agitazione psicomotoria recede prontamente. I sintomi psicotici necessitano, per migliorare, di un tempo maggiore; dosi intermittenti possono, quindi, addirittura confondere il quadro clinico esacerbando alcuni effetti collaterali equivocati come sintomi di malattia. Troppo spesso, per esempio, a pazienti con acatisia sono prescritte dosi supplementari "al bisogno" di antipsicotici, perché i sintomi sono male interpretati come "agitazione". Le benzodiazepine sono generalmente preferibili ad un uso occasio-

nale di farmaci antipsicotici, perché la loro efficacia sedativa è sicura e gravata da minori effetti collaterali. Dovrebbe essere ricordato che anche le allucinazioni, in pazienti ansiosi, fobici ed agitati, possono essere controllate con BDZ senza aggiunta di farmaci antipsicotici.

Tabella 3.1.g Sinossi degli antipsicotici depot				
Principio attivo	Classe	Dose Mg	Durata Settimane	Dose/eq Clorpromaz. 100mg/die
Zuclopentixolo decanoato (Clopixol depot)	Tioxanteni	200-400	3	-
Aloperidolo decanoato (Haldol Decanoas)	Butirrofenoni	50-300	4	30 mg (1.1 /die)
Flufenazina decanoato (Moditen depot)	Fenotiazine	5-100	2	13 mg (0.93/die)
Perfenazina enantato (Trilafon enantato) (Trilafon)	Fenotiazine	variabile	2	10 mg (0.71/die)

La Clozapina

La clozapina ha mostrato maggiore efficacia degli altri neurolettici in pazienti schizofrenici che non rispondevano al trattamento con antipsicotici tipici. Non induce in genere EPS e non è causa di discinesia tardiva. Inoltre, si è dimostrata efficace in pazienti con EPS gravi o con acatisia, intolleranti agli antipsicotici tipici, e nel trattamento della discinesia tardiva. La clozapina è probabilmente efficace anche nei disturbi bipolari. Infine, essa si è rivelata molto efficace nel trattamento di pazienti con morbo di Parkinson, in cui la terapia con L-DOPA aveva provocato sintomi psicotici. Sfortunatamente un utilizzo generalizzato della clozapina è impossibile a causa dei suoi effetti collaterali, fra i quali il più pericoloso è rappresentato dall'agranulocitosi. I pazienti trattati con clozapina devono essere sottoposti all'esame emocromocitometrico settimanalmente, all'inizio della terapia. La probabilità di agranulocitosi è di circa l'1%. Il 95% delle agranulocitosi si verifica nei primi sei mesi di trattamento e le settimane più a rischio sono quelle comprese tra la quarta e la diciottesima. Sono maggiormente a rischio i pazienti più anziani e le donne. Il meccanismo con il quale si verifica l'agranulocitosi è sconosciuto.

La clozapina ha una affinità verso i recettori D4 maggiore di quella degli antipsicotici tipici. La bassa affinità per i recettori D2, insieme all'antagonismo per i 5HT2, spiega la mancanza di EPS. La clozapina interagisce anche con i recettori D1 e D3, alfa-

1-adrenergici, muscarinici e istaminici H1.

Per minimizzare gli effetti collaterali, si inizia il trattamento con clozapina a un dosaggio di 12,5-25 mg/die in dose singola, aumentandolo a 25 mg due volte al giorno, con successivi incrementi di non più di 25 mg/die fino a raggiungere il dosaggio di 400-450 mg/die in un periodo di 2-3 settimane. Se occorre un dosaggio ancora più elevato, gli aumenti non potranno essere superiori a 100 mg alla settimana. Nel primo mese di trattamento i sintomi collaterali più importanti sono la tachicardia e l'ipotensione posturale. In questi casi occorre diminuire temporaneamente il dosaggio e aumentarlo poi più lentamente. I dosaggi di clozapina variano da 300 a 600 mg/die, ma alcuni pazienti hanno raggiunto un dosaggio di 900 mg/die in dose frazionata. Occorre tenere presente che, al di sopra dei 600 mg, il rischio di crisi epilettiche passa dal 1-2% al 3-5%. I pazienti devono essere trattati per almeno 12 settimane, e alcuni clinici ritengono che l'osservazione vada prolungata fino a 6 mesi, prima di concludere che il trattamento è inefficace. Oltre all'agranulocitosi, all'abbassamento della soglia convulsivante e all'ipotensione posturale, altri effetti collaterali sono la sedazione, la scialorrea (che può essere invalidante), la tachicardia (che può essere persistente), la stipsi, l'ipertermia (transitoria), e, al pari degli altri antipsicotici, l'aumento di peso su base iperfagica. Raramente è stata osservata eosinofilia, peraltro senza conseguenze. Se la clozapina viene bruscamente sospesa, possono verificarsi marcata agitazione, aggressività e rebound di sintomi psicotici, reazioni del tutto simili ad una sindrome d'astinenza. Di conseguenza, si consiglia di sospendere la terapia in maniera graduale. Nel caso che non sia opportuno reintrodurre la clozapina, la sindrome da sospensione di clozapina può essere controllata con l'olanzapina.

Il Risperidone

Il risperidone combina un'alta affinità per i recettori dopaminergici D2 con un'alta affinità per i recettori 5-HT2. L'alta affinità per i D2 è simile all'aloperidolo (piuttosto che alla clozapina), mentre l'alta affinità 5HT2 è simile alla clozapina (piuttosto che all'aloperidolo). Il risperidone ha anche un'alta affinità per i recettori alfa-1 adrenergici, il che lo rende simile alla clozapina, ma con un migliore profilo di effetti collaterali. Le dosi efficaci di risperidone hanno minore tendenza a causare EPS rispetto all'aloperidolo. Non sono disponibili dati convincenti a sostegno dell'ipotesi che il risperidone abbia un'efficacia maggiore sui sintomi negativi della schizofrenia rispetto agli altri antipsicotici. In ogni modo sembra che il risperidone sia un efficace farmaco antipsicotico, ma non abbia le proprietà uniche della clozapina (per es. maggiore efficacia rispetto agli antipsicotici tipici; rischio non significativo di EPS). Il trattamento può essere iniziato con 1 mg due volte al giorno (0.5 per gli anziani o per i soggetti con funzionalità epatica alterata). Il dosaggio viene aumentato di 2 mg per due somministrazioni il secondo giorno e, se il farmaco è ben tollerato, di 3 mg per due somministrazioni il terzo. I dosaggi devono essere aumentati più lentamente negli anziani ed in coloro nei quali si è verificata ipotensione al dosaggio iniziale. L'effetto antipsicotico ottimale per la maggior parte di pazienti schizofrenici si verifica a 6 mg/die in tre somministrazioni. Se dopo 2-3 settimane non si osserva alcun miglioramento, gli incrementi di dosaggio dovrebbero essere di 1 mg due volte al giorno a settimana. In ogni modo dosaggi superiori a 10 mg/die non sembrano mostrare nessun beneficio aggiuntivo. L'incidenza di EPS sembra essere dose-correlata; al dosaggio di 6 mg/die il risperidone sembra

causare meno EPS rispetto alla dose equivalente di aloperidolo, mentre a dosaggi di 8 mg/die o maggiori l'incidenza di EPS è la stessa che con l'aloiperidolo. Oltre all'ipotensione posturale il risperidone può provocare sedazione, astenia e difficoltà di concentrazione, specialmente se assunto ad un dosaggio superiore ai 6 mg/die. Sono stati riportati anche vertigini, iperprolattinemia e aumento di peso. Come tutti gli antagonisti dei recettori D2, il risperidone può causare DT e la sindrome maligna da neurolettici, sebbene l'entità di questi rischi non sia definita. A livello cardiologico il risperidone ed il suo metabolita 9-idrossi-risperidone possono aumentare l'intervallo QT.

L'Olanzapina

L'olanzapina è un derivato dibenzodiazepinico (come la loxapina e la clozapina) ed ha un profilo recettoriale che, secondo lo stereotipo degli antipsicotici atipici, combina una scarsa affinità per i recettori dopaminergici D2 ad un'azione consistente sulla trasmissione serotoninergica (5HT2). Il profilo farmacocinetico si distingue dal modello generale degli altri antipsicotici per l'elevato legame alle proteine plasmatiche (superiore al 90%), che comporta un rischio di interazione con i farmaci ad elevata affinità di binding plasmatico, per effetto "spiazzamento". La sua efficacia nella schizofrenia è complessivamente maggiore rispetto a quella degli antipsicotici tipici. In particolare, mentre l'efficacia sui sintomi positivi è paragonabile a quella dell'aloiperidolo, quella sui sintomi negativi è decisamente superiore a quest'ultimo.

L'olanzapina ha una tollerabilità buona per quanto riguarda la sedazione, nei confronti degli antipsicotici a bassa potenza, sia quelli tipici che la clozapina, e non tende ad indurre sintomi negativi iatrogeni come accade con gli antipsicotici tipici, soprattutto quelli ad alta potenza. Il risperidone, che avrebbe un'azione migliore dell'olanzapina sui sintomi affettivi, presenta comunque un certo potenziale sedativo, soprattutto oltre i 6 mg/die. L'olanzapina è in grado, al contrario del risperidone, di contrastare la sindrome da sospensione di clozapina, caratterizzata soprattutto da aggressività.

Il rischio di EPS è scarso (al pari della clozapina, minore rispetto a aloiperidolo e risperidone), come scarsa è la tendenza a indurre iperprolattinemia. L'effetto collaterale dell'olanzapina che più incide, per frequenza e gravità, sulla compliance alla terapia e sul rischio per la salute, è rappresentato dall'aumento ponderale. Sono stati segnalati anche alcuni casi di insorgenza di diabete mellito.

La Quetiapina

La quetiapina ha una struttura chimica di tipo dibenzotiazepinico, simile alla clotiapina. Il suo meccanismo d'azione coinvolge diversi sottotipi recettoriali, quali i dopaminici D1 e D2, gli istaminici H1, gli adrenergici alfa-1 e alfa-2, i serotoninergici 5HT2A e 5HT1A. A differenza della clozapina, la quetiapina non ha affinità rilevante per i recettori muscarinici per l'acetilcolina. Altrettanto trascurabile è l'affinità per il recettore BDZ sul complesso GABA-A.

Il profilo farmacocinetico appare favorevole all'impiego clinico: il volume di distribuzione è ampio e i metaboliti principali sono risultati privi di attività. Il binding proteico è inferiore a quello degli altri antipsicotici (83%), con l'effetto di rendere improbabile il fenomeno "spiazzamento" nei confronti di altri farmaci con elevato binding proteico. Il metabolismo è epatico, ma la clearance è influenzata sia da insufficienza epatica (riduzione del 30%), che da insufficienza renale (riduzione del 25%).

L'efficacia clinica riguarda sia i sintomi positivi della schizofrenia che i negativi. In particolare, come la clozapina, si dimostra superiore all'aloiperidolo nei quadri schizofrenici con risposta parziale agli altri antipsicotici. L'efficacia, in casi non selezionati, supera quella dell'aloiperidolo e dell'olanzapina. Discordanti sono i risultati degli studi controllati verso il risperidone. In particolare, la quetiapina è risultata migliore nel trattamento dell'aggressività e dell'ostilità rispetto all'aloiperidolo.

La quetiapina presenta un buon profilo di tollerabilità: scarso rischio di EPS (al pari della clozapina e della olanzapina, certamente minore rispetto ad aloiperidolo e risperidone) e bassa azione prolattinmica. Gli effetti collaterali più frequenti, giustificabili in base al profilo recettoriale, sono simili a quelli della clozapina (ipotensione, sedazione, aumento di peso ed effetti solitamente attribuiti, per gli altri antipsicotici, ad un'azione anticolinergica, quali xerostomia e stipsi). Alcuni effetti collaterali, quali la dispepsia, i dolori addominali e l'aumento di peso sono risultati dose-correlati. La disfagia rappresenta una controindicazione relativa. I parametri epatici e tiroidei o elettrocardiografici non sono risultati influenzati. A differenza della clozapina, non è richiesto alcun monitoraggio ematologico. Il rischio di DT non è stato ancora ben definito. Il rischio di sindrome maligna da neurolettici, presente per tutti gli antipsicotici, deve essere considerato anche per la quetiapina. Non risulta peraltro una riduzione della capacità di contenimento dei rialzi termici nei pazienti in trattamento con quetiapina. Come gli altri antipsicotici, la quetiapina determina un abbassamento della soglia epilettogena. I dosaggi sono compresi tra 250 e 800 mg/die.

Uso degli antipsicotici in gravidanza e durante l'allattamento

Tutti i farmaci antipsicotici si concentrano nel feto e nel liquido amniotico. Il farmaco più studiato è la clorpromazina : non vi sono evidenze di tossicità o di effetto teratogeno. E' buona norma evitare di somministrare antipsicotici, specialmente durante il primo trimestre di gravidanza, ma occorre valutare attentamente le ripercussioni sul feto dei sintomi psicotici materni non trattati. Nell'ultima parte della gravidanza l'uso degli antipsicotici diviene, invece, problematico: è stato osservato ittero con la clorpromazina e sono stati riportati casi di neonati con sindrome extrapiramidale. Il tempo di washout nel feto è di almeno 7-10 gg; tuttavia, per evitare una sindrome extrapiramidale nel neonato, è meglio sospendere il farmaco due settimane prima del parto. Anche in questo caso occorre valutare il rapporto tra il rischio di interruzione della terapia e ripercussione sul feto dell'eventuale ripresa della sintomatologia psicotica nella madre. Poiché gli antipsicotici sono presenti nel latte materno, il rischio di una sindrome extrapiramidale nel neonato aumenta con l'allattamento. L'effetto dei neurolettici sullo sviluppo psicomotorio è sconosciuto.

Uso degli antipsicotici nell'anziano

Nell'anziano il metabolismo epatico dei neurolettici è rallentato, mentre la sensibilità cerebrale agli antagonisti della dopamina e all'azione anticolinergica è aumentata. Occorre dunque usare dosaggi più bassi ed aumentarli con maggiore prudenza. Gli antipsicotici ad alta potenza causano minori sintomi anticolinergici come costipazione, ritenzione urinaria, tachicardia, sedazione, disorientamento e ipotensione ortostatica; tuttavia provocano con maggiore frequenza parkinsonismo. La regola è quindi di utilizzare bassi dosaggi, compresi fra 0.5-2 mg/die di aloiperidolo o equivalenti.

Effetti collaterali e tossicità

Gli antipsicotici hanno un indice di attività terapeutica molto elevato (maggiore sicurezza in termini di letalità rispetto al litio, agli antidepressivi triciclici e agli inibitori delle monoamminossidasi), ma presentano una serie di gravi effetti collaterali. Alcuni di questi dipendono dall'affinità ai recettori di molti neurotrasmettitori. Per esempio, i farmaci antipsicotici a bassa potenza (compresa la clozapina) sono potenti antagonisti dei recettori colinergici. Come risultato dell'attività antimuscarinica, producono effetti collaterali quali xerostomia e stipsi. L'ipotensione ortostatica è prodotta dall'antagonismo sui recettori alfa-1 adrenergici. La sedazione risulta dall'antagonismo di diversi tipi di recettori neurotrasmettitoriali, quali gli alfa-1 adrenergici, i muscarinici e i recettori istaminici H1. Gli antipsicotici a bassa potenza, come la clorpromazina, la tioridazina e la clozapina, sono sedativi a causa dell'affinità per questo tipo di recettori. Molti farmaci antipsicotici bloccano i canali del calcio sui neuroni, sul muscolo cardiaco e sulla muscolatura liscia.

Neurologici

Reazione neurodislettica (o distonia acuta)

Si verifica generalmente nella prima settimana di trattamento, con più frequenza nei pazienti sotto i 40 anni, maschi, e con gli antipsicotici ad alta potenza. I pazienti mostrano rigidità muscolare e discinesie crampiformi, generalmente alla muscolatura del collo, della lingua, della faccia e della schiena. Occasionalmente, in 3-6 ore si sviluppano disturbi della deglutizione con sensazione di lingua ingrossata. Si possono verificare anche crisi oculogire e opistotono. I crampi muscolari possono essere talmente gravi da provocare rottura dei tendini; talora compare difficoltà nella respirazione per spasmo della glottide. La clozapina e gli altri antipsicotici atipici provocano molto raramente reazioni neurodislettiche. Un sollievo immediato a livello terapeutico è ottenuto con l'utilizzo di benzodiazepine, antistaminici o, come ultima scelta, anticolinergici per via parenterale. Se il problema non si risolve nell'arco di venti minuti, si può ripetere un'ulteriore somministrazione intramuscolare o endovenosa. Nel caso dello spasmo laringeo, occorre ripetere i farmaci in brevi intervalli di tempo. Per esempio, si può raggiungere la dose di 80 mg (2 fiale) di orfenadrina e 1-2 mg di lorazepam in dieci minuti. Una valida alternativa alla orfenadrina è rappresentata dal biperidene, disponibile anche nella formulazione retard. Una volta controllata la reazione neurodislettica, occorre continuare la terapia con neurolettici e anticolinergici per almeno due settimane. Se, nonostante l'uso degli anticolinergici, la reazione neurodislettica si ripresenta, è meglio utilizzare antipsicotici a bassa potenza. E' buona norma associare un farmaco anticolinergico a scopo profilattico all'inizio del trattamento con antipsicotici, sebbene esistano report clinici sul potenziale abuso dei farmaci anticolinergici da parte di soggetti psicotici. La prescrizione di tali farmaci a psicotici abusatori di sostanze andrebbe pertanto evitata.

Parkinsonismo

I sintomi comprendono bradicinesia, rigidità, segno della troclea, tremore, facies amimica, atteggiamento camptocormico, andatura "a piccoli passi" e scialorrea. L'insorgenza è in genere dopo alcune settimane di terapia, più spesso negli anziani trattati con antipsicotici ad alta potenza. Quando questi effetti collaterali sono molto gravi,

l'acinesia può essere confusa con la catatonìa. La clozapina (e i farmaci clozapino-simili) provocano raramente parkinsonismo. A livello terapeutico occorre usare farmaci antiparkinsoniani (orfenadrina e biperidene) e abbassare il dosaggio degli antipsicotici. Nei pazienti anziani, gli antiparkinsoniani devono essere utilizzati a dosaggi inferiori, ed è buona norma considerare l'uso di antipsicotici a bassa potenza. L'uso di antiparkinsoniani anticolinergici a lungo termine aumenta il rischio di discinesia tardiva. Se i sintomi parkinsoniani diventano gravi (acinesia), bisogna interrompere la terapia e ricominciare a dosaggi più bassi. La cosiddetta "rabbit syndrome" o "sindrome della bocca a coniglio", caratterizzata da movimenti rapidamente ripetitivi di protrusione, suzione e traslazione laterale delle labbra chiuse, è attualmente considerata come una forma clinica particolare di parkinsonismo (tremore periorale), e, pertanto, trattata come gli altri sintomi parkinsoniani.

Acatisia

Si manifesta con una incapacità a restare fermi, associata a una sensazione soggettiva di irrequietezza motoria. I pazienti non trovano riposo, sono ansiosi o ipercinetici, cosicché può essere problematico distinguere l'acatisia dall'ansia e dall'agitazione psicomotoria. Spesso l'acatisia è causa di non-compliance iatrogena. La clozapina e gli altri antipsicotici atipici causano raramente acatisia. A livello terapeutico, occorre ridurre il dosaggio dei neurolettici a quello minimo efficace e preferire antipsicotici a bassa potenza. Possono essere usati farmaci betabloccanti, anticolinergici e benzodiazepine. Esistono evidenze aneddotiche anche dell'efficacia della clonidina e dell'amanadina.

Se l'acatisia è presente in pazienti trattati con farmaci ad alta potenza senza altri EPS, il farmaco di prima scelta è il propranololo, a dosaggi compresi tra i 10 e i 30 mg/die. Come seconda scelta si può usare un anticolinergico, come l'orfenadrina (150 mg/die). Come terza scelta si può utilizzare una benzodiazepina (per es. 1 mg di lorazepam o 0.5 mg di clonazepam). Se l'acatisia è presente in corso di trattamento con antipsicotici a bassa potenza, o in combinazione con triciclici e in assenza di altri sintomi extrapiramidali, il farmaco di prima scelta rimane il propranololo, le benzodiazepine divengono farmaci di seconda scelta e gli antiparkinsoniani di terza. Quando il paziente presenta anche altri EPS, come una reazione neurodislettica o un parkinsonismo, si possono utilizzare come prima scelta 40 mg di orfenadrina, aggiungendo 2-3 mg di propranololo come seconda scelta e benzodiazepine come terza scelta (per es. 1 mg di lorazepam o 0.5 di clonazepam). Quando altri EPS sono presenti e l'acatisia non risponde ad un agente anticolinergico, occorre somministrare orfenadrina e propranololo, come prima scelta, e orfenadrina e benzodiazepine come seconda.

In ogni caso, è opportuno considerare la sostituzione dell'antipsicotico.

La tabella 3.1.h riassume i principali effetti extrapiramidali degli antipsicotici.

Sindrome maligna da neurolettici (SMN)

E' una reazione idiosincrasica estremamente grave. I sintomi principali sono rappresentati da rigidità, ipertermia, estrema instabilità del sistema nervoso autonomo e stato confusionale. I sintomi si sviluppano in alcune ore o giorni e la rigidità, tipicamente, precede l'ipertermia e l'instabilità del sistema nervoso autonomo. La temperatura può essere molto elevata, anche al di sopra dei 41°C. La rigidità è tipicamente "a tubo di piombo", con un ipertono muscolare che può portare anche a

rabdomiolisi. Se il paziente è disidratato, la mioglobinuria, che ne consegue, può provocare insufficienza renale acuta. I sintomi a carico del sistema nervoso autonomo includono instabilità pressoria, con iper/ipotensione, tachicardia, sudorazione e pallore. Si possono verificare anche aritmie cardiache. Oltre alla rigidità, sono stati riportati disturbi motori, compresa l'acinesia, il tremore (di grado variabile) e movimenti involontari. I pazienti sono spesso confusi o mutacici. Il livello di coscienza varia fra l'ipervigilanza e il torpore. L'exitus può avvenire dopo uno stato convulsivo e/o comatoso. La SMN può presentarsi anche in forme lievi e questo pone problemi di diagnosi, dal momento che non esistono indagini di laboratorio specifiche. Gli indici di rabdomiolisi, come le CPK, la sGOT/AST, la LDH, la mioglobina, tendono ad elevarsi, analogamente agli indici di sofferenza epatica, come le transaminasi e la gamma-GT. Anche i leucociti possono presentare una modica elevazione. Fattori di rischio per lo sviluppo di una SMN sono la disidratazione, la malnutrizione, l'esposizione a elevate temperature ambientali, malattie intercorrenti e somministrazione di alte dosi di antipsicotici ad alta potenza. La clozapina e gli altri neurolettici atipici causano raramente una sindrome maligna da neurolettici, specialmente se utilizzati in monoterapia. Esistono evidenze che la sindrome possa ripresentarsi nello stesso paziente, se sono di nuovo somministrati antipsicotici. Per questa ragione è bene sospendere immediatamente la terapia e reinizzarla soltanto nei casi in cui le condizioni psicotiche del paziente non consentano altre alternative. In tal caso la scelta più sicura è la somministrazione delle dosi minime efficaci di farmaci a bassa potenza. E' bene aspettare almeno 4 settimane dopo la piena risoluzione dei sintomi prima di somministrare nuovamente antipsicotici.

A livello terapeutico occorre monitorare ed eventualmente sostenere le funzioni vitali e mantenere l'idratazione del paziente. La temperatura può essere controllata con l'uso di coperte raffreddate. Il paziente va mobilizzato per evitare ulcere da decubito. Occorre monitorare la funzione cardiaca e renale. In caso di insufficienza renale acuta, occorre ricordare che la dialisi non rimuove gli antipsicotici dal circolo sanguigno, in quanto altamente legati alle proteine plasmatiche e ai tessuti periferici. Il dantrolene, un miorilassante periferico, può controllare prontamente la rigidità e l'ipertermia. I dosaggi variano tra 0.8 e 10 mg/Kg/die. Dosaggi superiori possono essere epatotossici. La bromocriptina può migliorare alcuni sintomi della SMN per la sua azione centrale; tuttavia, la risposta si ottiene soltanto dopo alcuni giorni. I dosaggi sono compresi tra 2.5 mg e 5-10 mg per os. Dantrolene e bromocriptina possono essere somministrati insieme. La terapia specifica per la SMN va continuata per almeno una settimana dopo la scomparsa dei sintomi e quella antipsicotica va immediatamente interrotta.

Discinesia tardiva (DT)

Si tratta di un disturbo del movimento persistente o permanente, caratterizzato da movimenti involontari, che compare in circa il 20% dei pazienti. I movimenti involontari riguardano la lingua, i muscoli faciali e del collo, degli arti superiori e inferiori, del tronco e eccezionalmente la muscolatura impegnata nella respirazione e nella deglutizione. Le discinesie della lingua insorgono precocemente e sono visibili dall'esterno come movimenti vermicolari. Concomitano movimenti labiali e dei muscoli impegnati nella masticazione. Smorfie, ammiccamenti e movimenti incontrollati della muscolatura

Tabella 3.1.h Effetti extrapiramidali degli antipsicotici			
Effetto	Tempo comparsa	Terapia	Da evitare
Crisi Neurodislettiche (Distonie acute)	dopo ore o pochi giorni	-benzodiazepine i.v. (equivalenti di 10 mg di diazepam) - anticolinergico i.m. - antistaminico i.m. Inserire anti-colinergico in terapia	
Parkinsonismo	dopo la prima settimana o dopo un aumento di dose	- anticolinergico per os -scelta antipsicotico a bassa potenza	
Discinesia "sindrome della bocca a coniglio"	dopo alcune settimane	- riduzione antipsicotico -Anticolinergici per os	
Acatisia	dopo giorni o settimane o dopo un aumento di dose	-scelta antipsicotico a bassa potenza -benzodiazepine -betabloccante - amantadina - clonidina	anticolinergici e prodopaminergici
Discinesie tardive	dopo 6 mesi	- riduzione o sospensione antipsicotico -clozapina	anticolinergici e prodopaminergici
Distonie e discinesie da sospensione	a breve termine da una brusca sospensione	- Ripresa della terapia - Eventuale schema di sospensione graduale	

periorbitale fanno anch'essi parte dei sintomi a precoce comparsa. Sebbene questi movimenti possano porre problemi di diagnosi differenziale con i movimenti stereotipati e manierati dei pazienti psicotici cronici, generalmente somigliano di più a movimenti coreoatetosi e non riproducono movimenti "significativi".

La DT in genere si sviluppa in pazienti sotto trattamento da più di 3-6 mesi. Gli unici fattori di rischio riconosciuti sono un'età superiore ai 50 anni e l'appartenenza al sesso femminile. Anche i pazienti con disturbi dell'umore, trattati con dosaggi intermittenti di neurolettici (ma per un lungo periodo cumulativo), presentano un rischio maggiore di DT. La clozapina è l'unico farmaco antipsicotico che sicuramente non provoca DT. Non esistono correlazioni tra sviluppo di sintomi extrapiramidali precoci e sviluppo di

DT, anche se l'uso cronico di anticolinergici (anti-parkinsoniani) sembra aumentare questo rischio.

La DT spesso compare mentre il paziente è ancora in trattamento. In questo caso, deve essere tenuto presente che gli antipsicotici possono mascherare i sintomi di DT, e movimenti involontari possono comparire al momento della riduzione del dosaggio o della sospensione, per poi estinguersi. Quando movimenti involontari si sviluppano alla riduzione del dosaggio o sospensione della terapia, sono definiti provvisoriamente come "discinesia da sospensione". Se tuttavia questi sintomi si fanno permanenti saranno a posteriori definiti come DT. Sebbene non vi siano prove che la risomministrazione di antipsicotici, dopo un episodio di discinesia da sospensione, aumenti il rischio di DT, è buona norma riprendere eventualmente il trattamento antipsicotico utilizzando clozapina o un altro antipsicotico atipico. Non vi è accordo sulla prognosi della DT nei pazienti che continuano ad assumere antipsicotici tipici. Si può avere o un aggravamento dei sintomi, o il raggiungimento di una fase "a plateau" o, in certi casi, perfino il miglioramento.

Una distonia ad insorgenza tardiva è stata riportata raramente in pazienti schizofrenici trattati cronicamente con antipsicotici tipici. Vi è una notevole sovrapposizione fra questa sindrome e la DT.

Non esiste un vero e proprio trattamento per la DT. Il miglior approccio, basato sulla prevenzione, è la limitazione dell'uso degli antipsicotici ai casi in cui sono veramente indicati. In particolare, pazienti con disturbi dell'umore, d'ansia o di personalità non dovrebbero essere trattati con antipsicotici per periodi protratti senza una chiara evidenza di un beneficio della terapia antipsicotica. E' buona norma anche evitare l'uso a lungo termine di antipsicotici negli oligofrenici, nei disturbi organici o nelle persone anziane.

Un esame neurologico, indagante le anomalie dei movimenti, è necessario prima di iniziare il trattamento con antipsicotici e va ripetuto almeno ogni sei mesi durante il

Tabella 3.1.i Diagnosi differenziale della discinesia tardiva
<i>Disturbi neurologici</i> Malattia di Wilson Malattia di Huntington Neoformazioni cerebrali Sindrome di Fahr Distonie idiopatiche Sindrome di Meige (discinesia orale spontanea) Torsione distonica familiare Sindrome extrapiramidale post encefalitica
<i>Disturbi iatrogeni</i> Antidepressivi Litio Anticolinergici Fenitoina Levodopa e dopaminoagonisti Psicostimolanti (cocaina e amfetaminici) Magnesio e metalli pesanti

trattamento. Se la durata è di almeno un anno, è bene eseguire l' esame neurologico ai dosaggi più bassi possibili di antipsicotici o sospendere momentaneamente il farmaco per valutare il paziente. In tabella 3.1.i sono riportate le principali diagnosi differenziali della DT. Per il trattamento delle discinesie tardive sono stati utilizzati il litio, la lecitina, la fisostigmina e le benzodiazepine, ma con scarsi risultati. L' utilizzo di acido valproico o carbamazepina consente di ridurre al minimo la somministrazione di antipsicotici pur mantenendone l'efficacia, in soggetti già affetti da DT. La clozapina infine potrebbe essere efficace nella DT in atto.

Cardiaci

I neurolettici a bassa potenza (quali la tioridazina e la mesoridazina) e la pimozide possono rallentare la conduzione cardiaca. All' esame ECG si riscontra un aumento dell' intervallo QT e PR, un sottoslivellamento dell' ST e un aumento della frequenza cardiaca. Soprattutto in caso di overdose, ma non solo, possono verificarsi gravi aritmie come arresto cardiaco e prolungamento dell' intervallo QT, con rischio di tachicardia ventricolare del tipo "torsione di punta". I pazienti psicotici cardiopatici devono quindi essere trattati in via precauzionale con neurolettici ad alta potenza. Il risperidone aumenta anch' esso l' intervallo QT, aumentando il rischio di tachicardia ventricolare. Per limitare il rischio aritmico si può utilizzare come parametro guida il QT: se questo si allunga a seguito della somministrazione di un antipsicotico a bassa potenza o della pimozide, è bene optare per un antipsicotico ad alta potenza, tipo l' aloperidolo, che ha basso rischio aritmogeno.

La clozapina può provocare tachicardia, sia in rapporto all' ipotensione ortostatica, sia indipendentemente da questa. Se la tachicardia non è secondaria all' ipotensione ortostatica, e non può essere risolta con la normalizzazione dei livelli pressori, la prosecuzione della terapia con clozapina è controindicata.

Ipotensione ortostatica

Si sviluppa soprattutto con l' uso di antipsicotici a bassa potenza, come clorpromazina, clozapina e quetiapina, ma può svilupparsi anche con quelli ad alta potenza o con il risperidone e l' olanzapina, specialmente ad alte dosi. L' ipotensione ortostatica è dovuta al blocco dei recettori alfa-adrenergici e può essere così grave da provocare una sincope. Il paziente va istruito a cambiare posizione gradualmente nel passaggio dal clinostatismo all' ortostatismo.

Oculari

Vista confusa

Difetti di accomodazione si possono verificare soprattutto con i composti a bassa potenza (il paziente può lamentare una forte difficoltà nel leggere), ma anche con quelli a media potenza, come la perfenazina. Un' ulteriore causa di visione confusa in corso del trattamento antipsicotico è l' utilizzo dei farmaci anticolinergici per il trattamento dei sintomi extrapiramidali prodotti dagli antipsicotici.

Glaucoma

Ogni farmaco con attività anticolinergica può provocare un attacco di glaucoma ad angolo chiuso o un aggravamento del glaucoma ad angolo aperto. Nei pazienti con storia

di glaucoma, è meglio usare antipsicotici ad alta potenza (che hanno meno attività anticolinergica), anche se questo aumenta il rischio di EPS, per trattare i quali potrebbero rendersi necessari farmaci antiparkinsoniani (con attività anticolinergica). In tal caso è opportuno rivedere la scelta dell'antipsicotico. Poiché il glaucoma acuto rappresenta un'emergenza medica, e quello cronico una malattia che necessita di costante monitoraggio, i pazienti con storia di glaucoma possono essere trattati con antipsicotici solo se seguiti da un oculista.

Pigmentazioni oculari

Si dividono in due categorie: la prima comprende le pigmentazioni del cristallino, della cornea, delle congiuntive e della retina spesso associate tra loro e alla analoga pigmentazione della pelle. Si verificano con antipsicotici a bassa potenza e non interferiscono con la visione se non in casi estremamente gravi. La seconda categoria è rappresentata dalla retinite pigmentosa, che si verifica in seguito ad un uso di tioridazina a una dose superiore a 800 mg/die, e che comporta un danno degenerativo irreversibile. Per questo motivo la tioridazina deve essere impiegata a dosaggi inferiori a 800 mg/die.

Cutanei

Gli antipsicotici possono causare rash cutaneo su base ipersensibile, generalmente nei primi due mesi di trattamento. Si tratta di eritemi maculopapulosi nella parte superiore del tronco, nella faccia, nel collo e nelle estremità. Nonostante la benignità delle manifestazioni, sono stati riportati casi di dermatite esfoliativa. In genere, interrompendo la terapia, si ha la remissione. Nel caso che la terapia antipsicotica debba essere ripresa, si deve utilizzare un altro composto.

Gli antipsicotici a bassa potenza (per es. clorpromazina) possiedono un potere fotosensibilizzante; nel paziente, perciò, possono comparire gravi eritemi dopo esposizione al sole. Raramente è stata osservata una colorazione bluastra della pelle associata a pigmentazione oculare diffusa (benigna).

Ipotalamico-ipofisari

Il maggior effetto endocrino degli antipsicotici tipici è l'iperprolattinemia. L'inibizione tonica dopaminergica operata sulla prolattina è bloccata da tutti gli antipsicotici tranne la clozapina, la quetiapina e in grado minore l'olanzapina. Nelle donne si può verificare galattorrea (raramente anche nel maschio), amenorrea o entrambe. Nel maschio l'iperprolattinemia può causare impotenza. La clozapina, che ha una bassissima affinità per i recettori D2, non ha effetti sulla prolattina. Tutti gli antipsicotici predispongono i pazienti alla riduzione dei meccanismi di termoregolazione (diminuzione della capacità di termodispersione) e all'aumento di peso, probabilmente per un effetto sui centri ipotalamici. La grave obesità indotta dagli antipsicotici può portare il paziente a sospendere la terapia.

Epatici

Può verificarsi, soprattutto con la clorpromazina, ittero colestatico, come reazione ipersensibile in individui predisposti. In genere ciò accade nei primi due mesi di trattamento e sintomi associati sono nausea, malessere, febbre, prurito, dolore addominale. Vi è aumento della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale e diretta, accompa-

gnato da una modesta elevazione delle transaminasi che, in assenza di altri segni di epatopatia, non controindica la prosecuzione del trattamento.

In caso di epatite iatrogena da antipsicotici, questi vanno immediatamente interrotti. L'epatite in genere si risolve in 2-4 settimane dopo l'interruzione della terapia. Se è necessario riprendere la terapia, va utilizzato un antipsicotico di un'altra classe strutturale.

Ematologici

L'agranulocitosi è uno dei potenziali effetti collaterali riportati soprattutto con la clozapina e molto raramente con altri antipsicotici (fenotiazine alifatiche e piperidiniche). Per la clozapina l'incidenza è nell'ordine dell'1-3%. In caso di trattamento con clozapina, occorre pertanto monitorare l'emocromo settimanalmente per l'intero periodo di trattamento. Una diminuzione di oltre il 50% dei leucociti o al di sotto dei 3000/ μ l richiede l'immediata sospensione del trattamento. Con gli altri antipsicotici, dato il bassissimo livello di rischio, non è richiesto il monitoraggio dell'emocromo. Se il paziente ha mostrato agranulocitosi con un certo antipsicotico, quel farmaco non dovrà più essere assunto.

Sovradosaggio

Nonostante che gli antipsicotici possiedano molti effetti collaterali che, a volte, rendono difficoltoso il loro uso terapeutico, il pericolo di morte a seguito di un sovradosaggio è relativamente modesto. Le complicanze peggiori dell'overdose da antipsicotici sono l'ipotensione e il coma, entrambe da trattare aumentando il volume plasmatico. Raramente si possono avere aritmie cardiache letali, più comuni con la pimozide e gli antipsicotici a bassa potenza (quali la tioridazina e la mesoridazina). L'effetto del risperidone non è ben conosciuto.

Esiste una differenza nell'overdose da antipsicotici ad alta e a bassa potenza. Quelli a bassa potenza producono depressione del sistema nervoso centrale, con relativo stato di coma (che può intervenire, per la clorpromazina, oltre i 3 g); abbassamento della soglia convulsiva; forti effetti anticolinergici; ipotensione di natura anti-alfa-adrenergica. Si può avere indifferentemente ipertermia o ipotermia. I neurolettici ad alta potenza possono causare o depressione, o eccitazione del sistema nervoso centrale, con agitazione, stato confusionale e gravi EPS.

Nelle gravi overdose occorre supportare le funzioni vitali. L'eccitazione del sistema nervoso centrale può essere trattata con basse dosi di lorazepam. L'ipotensione che non risponde all'aumento del volume plasmatico risente favorevolmente di agenti vasopressori alfa-1-adrenergici. Gli agonisti beta-adrenergici non selettivi devono essere invece evitati, poiché peggiorano la vasodilatazione. L'ipotermia viene trattata fornendo calore; l'ipertermia con antipiretici e, se necessario, con coperte raffreddate. Gli effetti extrapiramidali, se gravi, possono essere trattati con anticolinergici intramuscolo o endovena. E' necessario inoltre monitorare i parametri cardiaci del paziente. Se compare una tachiaritmia ventricolare, questa può essere trattata farmacologicamente (lidocaina) o cardiovertita.

Indurre il vomito nell'avvelenamento da neurolettici non è cosa semplice, per l'effetto antiemetico delle sostanze. In questi casi è meglio operare una lavanda gastrica e aggiungere carbone attivo. La diuresi forzata o la dialisi non accelerano l'escrezione

degli antipsicotici, dato l'elevato binding plasmatico.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol; Sernase
Benperidolo	--
Biperidene	Akineton
Bromperidolo	Impromen
Carbamazepina	Tegretol
Clonazepam	Rivotril
Clonidina	Adesipres-TTS; Catapresan - 300- Perlongetten
Clopentixolo	--
Clorpromazina	Largactil; Prozin
Clorprotixene	--
Clotiapina	Entumin
Clozapina	Leponex
Dantrolene	Dantrium - IV
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Micronoan; Noan; Tranquirit; Valium; Vatran
Digossina	Lanoxin
Droperidolo	Sintodian
Fisostigmina	--
Flufenazina	Anatensol; Moditen depot
GHB	Alcover
Levomepromazina	Nozinan
Litio	Carbolithium
Lorazepam	Control; Lorans; Tavor
Loxapina	--
Mesoridazina	--
Olanzapina	Zyprexa
Orfenadrina	Disipal
Perfenazina	Trilafon - enantato
Pimozide	Orap
Pipamperone	Piperonil
Proclorperazina	--
Promazina	Talofen
Propranololo	Inderal - graduale 80
Quetiapina	Seroquel
Risperidone	Belivon; Risperdal
Sulpiride	Championyl; Dobren; Equilid
Tioridazina	Mellerette; Melleril - 200 retard
Tiotixene	--
Trifluoperazina	Modalina
Valproato	Depakin; Depamag
Warfarina	Coumadin
Zuclopentixolo	Clopixol acuphase - depo

3.2.1

Psicofarmacoterapia.

Impiego clinico degli antidepressivi

Gli antidepressivi sono un gruppo eterogeneo di composti, efficaci nel trattamento dei disturbi depressivi maggiori (tabella 3.2.1.a). Molti di questi farmaci sono, inoltre, utili nel trattamento del disturbo di panico e del disturbo ossessivo-compulsivo. In considerazione dello spettro d'azione e del tipo di effetti collaterali, gli antidepressivi sono spesso suddivisi in tre gruppi: inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), triciclici ed antidepressivi ciclici correlati (amoxapina e maprotilina), inibitori delle mono-amino-ossidasi (MAO) ed altri composti ad azione antidepressiva (bupropione, venlafaxina, trazodone, nefazodone). A causa del comune effetto terapeutico, del meccanismo di azione e delle indicazioni per l'uso, gli antidepressivi possono essere discussi insieme, mentre separatamente devono essere trattate la modalità di somministrazione e gli effetti collaterali.

Meccanismo di azione

Il preciso meccanismo d'azione, con il quale gli antidepressivi esercitano il loro effetto terapeutico, è tutt'ora sconosciuto. La loro interazione principale è con i sistemi neurotrasmettitoriali monaminergici, particolarmente il noradrenergico ed il serotoninergico. La noradrenalina e la serotonina sono rilasciate nel cervello rispettivamente dai neuroni del locus coeruleus e dai nuclei del rafe del tronco cerebrale. Entrambi questi neurotrasmettitori interagiscono con altri tipi di recettori cerebrali regolando le funzioni di arousal, di vigilanza, dell'attenzione, dell'umore, dei processi sensoriali e delle funzioni appetitive.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Stefania Canoniero, Matteo Pacini e Mirella Aglietti

Tabella 3.2.1.a. Indicazioni degli antidepressivi
<p><i>Sicuramente efficaci</i></p> <p>Depressione maggiore unipolare Depressione bipolare Profilassi delle recidive nella depressione unipolare Disturbo di panico Depressione psicotica insieme ad un antipsicotico Bulimia Dolore neuropatico (triciclici) Enuresi (imipramina) Disturbo ossessivo compulsivo (clomipramina e SSRI) Depressione atipica (SSRI ed IMAO)</p>
<p><i>Probabilmente efficace</i></p> <p>Disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività Narcolessia Distimia Disturbi dell'umore organici Sindrome pseudobulbare (riso e pianto patologico)</p>
<p><i>Di possibile efficacia</i></p> <p>Fobia scolare con ansia di separazione</p>

I neuroni monaminergici rivestono un importante ruolo nell'azione antidepressiva, come suggeriscono numerose osservazioni. Un modello classico di depressione nell'animale è ottenuto attraverso la somministrazione di reserpina, che depleta i neuroni dei neurotrasmettitori monaminergici quali noradrenalina, serotonina e dopamina. Similmente, la reserpina sembra indurre nell'uomo una depressione clinicamente indistinguibile dal disturbo depressivo maggiore. Nel modello animale gli antidepressivi ciclici sono in grado di invertire la sedazione comportamentale indotta dalla reserpina e da altre sostanze depressogene.

Noradrenalina, serotonina e dopamina vengono rimosse dallo spazio sinaptico, dopo il loro rilascio, soprattutto a livello dei neuroni presinaptici, attraverso un meccanismo denominato "di reuptake" (recupero). Dopo il reuptake, NA, 5HT e DA vengono immagazzinate nelle vescicole per essere nuovamente rilasciate o vengono distrutte dagli enzimi monoamino ossidasi. Gli antidepressivi triciclici e la venlafaxina bloccano il reuptake della NA e della 5HT in proporzione variabile, potenziando in tal modo la loro azione; gli SSRI non hanno effetti significativi sul reuptake della NA, mentre gli inibitori delle monoamino ossidasi possono potenziare l'azione delle amine biogene per mezzo del blocco del loro catabolismo intracellulare. Gli antidepressivi esplicherebbero, dunque, la loro azione tramite un aumento della neurotrasmissione noradrenergica e/o serotoninergica, compensando un postulato stato di deficienza. Questa semplice teoria non spiega completamente l'azione degli antidepressivi. Non vi sono, infatti, prove convincenti che la depressione sia caratterizzata da uno stato di inadeguata neurotrasmissione serotoninergica o noradrenergica. In molti pazienti malinconici il turnover della NA è addirittura aumentato. Il blocco del reuptake da parte degli antidepressivi ciclici e degli SSRI e l'inibizione delle mono-amino-ossidasi da parte delle IMAO avviene rapidamente (entro poche ore) dopo la somministrazione del

farmaco, tuttavia gli antidepressivi raramente sono efficaci clinicamente prima di tre settimane e ne possono richiedere anche più di sei. Queste considerazioni fanno supporre che l'inibizione del reuptake monoaminergico o l'inibizione delle monoamino ossidasi da parte degli antidepressivi sia solo un evento iniziale. L'azione terapeutica degli antidepressivi sarebbe, invece, dovuta a più lente risposte adattative all'interno dei neuroni rispetto alle iniziali perturbazioni biochimiche. E' stato trovato, per esempio, che il trattamento prolungato (maggiore di due settimane) con antidepressivi ciclici o IMAO in ratti è associato ad una riduzione del numero (down regulation) dei recettori beta 1 adrenergici, accompagnato da una ridotta attivazione dell'adenilciclasi da parte della NA. Molti antidepressivi determinano anche una down regulation dei recettori alfa 2 adrenergici e hanno effetti variabili sui recettori 5HT2 serotoninergici. Tuttavia, anche queste variazioni sono correlabili più al trattamento che non ad un probabile meccanismo terapeutico. Alcuni studiosi attribuiscono i cambiamenti indotti dagli antidepressivi a modelli di espressione genica neuronale.

Studi sui meccanismi recettoriali sono stati, invece, di aiuto per comprendere alcuni degli effetti collaterali dei triciclici. Per esempio, è stato provato che il grado di affinità di legame degli antidepressivi ciclici per i recettori muscarinici colinergici è generalmente proporzionale agli effetti anticolinergici (ad es. amitriptilina >>>> doxepina >>> imipramina >> desipramina). Similmente, la doxepina e l'amitriptilina, che hanno un'alta affinità per i recettori H1 istaminergici, possiedono anche un forte effetto sedativo (la sedazione è dovuta anche al blocco dei recettori muscarinici).

Indicazioni

Dato il ruolo dei neuroni noradrenergici e serotoninergici nella regolazione di molteplici funzioni cerebrali, non è sorprendente che, a causa dell'interazione con questi sistemi, alcuni antidepressivi possano essere efficaci non solo nei disturbi dell'umore ma anche nei disturbi d'ansia, nei disturbi dell'alimentazione e nel dolore cronico. Il termine antidepressivo è troppo limitato e può creare difficoltà nel paziente, quando questi farmaci vengono prescritti per disturbi che non siano la depressione.

Dopo l'introduzione della fluoxetina, gli SSRI sono diventati i farmaci più frequentemente prescritti nel trattamento iniziale della depressione maggiore. I serotoninergici sono sempre più considerati come farmaci di prima scelta, ma questo non vuol dire, in realtà, che essi siano più efficaci dei triciclici. Certamente più vantaggioso è il profilo degli effetti collaterali, la mancanza di effetti cardiaci e anticolinergici, un alto indice terapeutico (rapporto dose letale-dose terapeutica) e un basso rischio di sintomi astinenziali alla brusca sospensione della terapia. Solo in alcuni sottotipi di depressione e nel disturbo ossessivo compulsivo gli SSRI offrono maggiori vantaggi di efficacia rispetto ai triciclici. Nondimeno, i triciclici rimangono un'importante opzione terapeutica per il trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia. Per la loro tossicità e pericolosità, gli IMAO sono una classe di farmaci riservata a quei pazienti che non hanno risposto agli altri trattamenti. Farmaci come la venlafaxina e il nefazodone hanno il vantaggio di avere sia effetti noradrenergici (con minore effetti collaterali rispetto ai triciclici) che serotoninergici.

Rischio di suicidio

I triciclici, gli altri farmaci ciclici (maprotilina e amoxapina) e gli IMAO hanno un ristretto indice terapeutico, essendo potenzialmente letali in caso di overdose; ciò non accade per gli SSRI, il trazodone, la venlafaxina, il nefazodone e, malgrado il rischio di convulsioni, per il bupropione. E' importante quindi valutare attentamente l'impulsività ed il rischio di suicidio del paziente, non solo per decidere la necessità di una ospedalizzazione, ma anche per scegliere il tipo di antidepressivo da usare ambulatorialmente. Gli SSRI, la venlafaxina, il nefazodone, il trazodone ed il bupropione rappresentano, in questi casi, i farmaci di prima scelta. Se, tuttavia, è indispensabile usare triciclici o IMAO, questi farmaci non vanno affidati ai pazienti a rischio di suicidio. E' buona norma usare anche ricette mediche non ripetibili.

Il rischio di suicidio deve essere valutato anche dopo l'inizio del trattamento. I pensieri ed i propositi autolesivi possono migliorare solo lentamente, i pazienti possono demoralizzarsi prima che l'azione della terapia sia evidente. Gli effetti collaterali e soprattutto gli eventi di vita intercorrenti possono fungere da stimolo a pensieri suicidari, prima di una completa risposta terapeutica. In questi casi è necessaria, dunque, una stretta sorveglianza medica ed anche un appropriato intervento psicosociale.

Depressione Maggiore

Circa il 50% dei pazienti affetti da depressione maggiore, secondo i criteri del DSM-IV, va incontro a guarigione se trattato per almeno sei mesi di tempo con una dose adeguata di un qualunque antidepressivo. Del rimanente 50%, la maggior parte mostra un qualche grado di miglioramento, mentre il 10-15% rimane stazionario. Nei pazienti con comorbidità per altri disordini psichiatrici, il tasso di risposta è ancora più basso. La presenza o meno di eventi vitali stressanti antecedenti l'inizio della sintomatologia non influenza la risposta alla terapia. Se i sintomi depressivi tendono a residuare, è buona norma utilizzare più di un antidepressivo.

Studi clinici controllati hanno chiaramente dimostrato che il 20-40% dei soggetti depressi può presentare una risposta positiva, precoce ma variabile, alla somministrazione di placebo. La risposta al placebo è meno evidente quanto più la depressione è grave.

Il trattamento farmacologico spesso fallisce perché il dosaggio è inappropriato e la durata della terapia inadeguata. La maggior parte di pazienti, che non migliora con una terapia farmacologica adeguata, risponde alla terapia elettroconvulsivante (ECT). Studi recenti hanno suggerito che alcune forme di psicoterapia a breve termine (terapie cognitive ed interpersonali) possono essere efficaci quanto la farmacoterapia nelle depressioni di entità medio-lieve.

Sottotipi di depressione

La depressione è una manifestazione clinica eterogenea e ad eziologia variabile. Si possono così cercare di evidenziare vari sottotipi di depressione, che mostrano differenti risposte al trattamento.

Fase depressiva di un disturbo bipolare

La distinzione della depressione in una forma unipolare e una bipolare è stata resa possibile da osservazioni longitudinali, studi familiari e dalle modalità di risposta del

paziente alla terapia. Tutti gli antidepressivi mostrano una buona efficacia nella fase depressiva di un disturbo bipolare, ma, sfortunatamente, non sono esenti da rischi.

1. Il 30-50% dei pazienti bipolari può sviluppare episodi maniacali durante il trattamento con antidepressivi. La concomitante terapia con litio od anticonvulsivanti è solo parzialmente protettiva contro questi "switch" maniacali.
2. In alcuni pazienti bipolari, gli antidepressivi possono provocare una "rapida ciclicità" ossia più di tre episodi o due o più cicli continui completi all'anno, spesso caratterizzati da diminuita risposta al litio.

Ogni paziente bipolare dovrebbe riportare in un grafico i periodi caratterizzati da sintomi depressivi, ipomaniacali, maniacali e misti. Anche i farmaci usati dovrebbero essere registrati nel grafico, nel tentativo di identificare i modelli di efficacia terapeutica e sottolineare i peggioramenti di possibile natura iatrogena. Se un episodio maniacale si verifica durante il trattamento con antidepressivi, questi devono essere immediatamente sospesi. In caso di un successivo episodio depressivo, l'antidepressivo dovrebbe essere usato per un breve periodo di tempo, fino alla risoluzione dei sintomi, per poi continuare con il litio e gli anticonvulsivanti. Il bupropione sembra un farmaco a minor rischio di switch maniacali in pazienti bipolari. Viraggi maniacali sono stati osservati con tutti gli SSRI; la paroxetina sembra essere un farmaco a basso rischio. Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare gravi quadri maniacali malgrado la profilassi con il litio o gli anticonvulsivanti. Per questi soggetti è consigliabile non usare antidepressivi in caso di depressione lieve ed impiegare la terapia elettroconvulsivante (ECT) per gli episodi più gravi. Comunque, anche l'ECT può indurre mania in un limitato numero di pazienti. In definitiva, nei pazienti bipolari è buona norma cercare di limitare al massimo la somministrazione a lungo termine di antidepressivi.

Depressione Atipica

Storicamente il termine depressione atipica veniva riferito a due gruppi di pazienti (tipo "A" e tipo "V"). Il tipo A è caratterizzato da sintomi preminenti di ansia, compreso il panico; nel tipo V sono più frequenti i sintomi vegetativi, quali ipersonnia ed iperfagia, al posto di insonnia ed anoressia. Attualmente il termine di depressione atipica inquadra un gruppo di pazienti con umore reattivo, sensibilità al rifiuto, ipersonnia, iperfagia con craving soprattutto per i carboidrati e notevole astenia. Questi soggetti rispondono meglio agli IMAO (la fenelzina è il farmaco meglio studiato) rispetto ai triciclici, che tuttavia rimangono più efficaci del placebo. Anche gli SSRI, in questi casi, mostrano una maggiore attività. Per la tendenza ad avere un esordio precoce ed un decorso con molteplici ricadute, la depressione atipica necessita di un trattamento a lungo termine. Gli SSRI, per la loro sicurezza e maneggevolezza, sono il farmaco di prima scelta.

Ostilità ed Aggressività

Un possibile sottotipo di depressione è quella cosiddetta "ostile". Una parte di pazienti depressi è particolarmente irritabile durante l'episodio depressivo con episodi che possono essere definiti "attacchi di rabbia". Questi attacchi compaiono improvvisamente alla minima provocazione, sono associati a parossismi che ricordano l'ipercitabilità autonoma dell'attacco di panico, ma l'aggressività verbale o la violenza che li caratterizzano sono solitamente diretti agli amici più vicini o ai componenti familiari. In questi pazienti i farmaci di prima scelta sono gli SSRI e gli IMAO.

Lutto e Perdita

Sintomi depressivi possono manifestarsi a seguito di un lutto o di eventi vitali che conducono ad una significativa perdita di autostima (per es. licenziamento sul lavoro). E' importante distinguere la malattia depressiva da normali espressioni di dolore morale e tristezza. Gli individui che hanno subito una perdita generalmente manifestano insonnia, diminuzione dell'appetito, scarsa concentrazione ed altri sintomi vegetativi che, tuttavia, nella maggior parte dei casi, tendono a migliorare dopo qualche settimana o mese. Se i sintomi depressivi sono particolarmente gravi, persistenti o pervasivi, se sono accompagnati da pensieri o comportamenti suicidari o si protraggono oltre il tempo che ci si sarebbe aspettato per l'evento stressante, allora è indicato un trattamento farmacologico. In molti casi la modalità di trattamento preferita è la psicoterapia, allo scopo di aiutare il paziente ad elaborare appropriatamente la perdita o sviluppare un adeguato "coping skill" per affrontare i problemi. In ogni caso, se i sintomi depressivi sono gravi e non recedono, si possono utilizzare gli antidepressivi. A volte i pazienti possono utilizzare al meglio la psicoterapia solo se i sintomi depressivi sono alleviati dalla terapia psicofarmacologica. I dosaggi sono gli stessi del trattamento della depressione maggiore, sebbene la durata del trattamento possa essere più breve.

Depressione con caratteristiche psicotiche

La depressione maggiore con sintomi psicotici (deliri o allucinazioni) risponde scarsamente agli antidepressivi ed è trattata con buoni risultati, 70-80% di miglioramento, con l'associazione di antidepressivi e antipsicotici, rispetto al trattamento con una sola classe di farmaci (30-40% di risposte positive). La terapia elettroconvulsivante è efficace per lo meno quanto l'associazione antidepressivo-antipsicotico ed è il trattamento elettivo quando questa combinazione non risolve il quadro clinico. Il dosaggio di neurolettico raccomandato sembra essere leggermente inferiore a quello usato nelle psicosi acute, forse per l'interazione farmacocinetica con gli antidepressivi. La dose iniziale consigliata è di 4-6 mg di aloperidolo o farmaci equivalenti, oltre al dosaggio pieno di antidepressivi, con aggiustamenti individuali della dose. La combinazione di antipsicotici a bassa potenza (es. tioridazina, mesoridazina o clorpromazina) con triciclici od antidepressivi ciclici correlati deve essere evitata a causa delle risultanti maggiore tossicità anticolinergica e ipotensione posturale. La combinazione di antipsicotici e SSRI può peggiorare gli effetti extrapiramidali degli antipsicotici. A causa della loro capacità di inibire il metabolismo epatico dei farmaci, per mezzo dell'isoenzima P450 2D6, la fluoxetina e la paroxetina possono, più della sertralina e fluvoxamina, determinare un aumento dei livelli plasmatici degli antipsicotici con relativi maggiori effetti collaterali. Una combinazione predosata dall'industria di questi farmaci non permette al medico di aggiustare la posologia individuale ed è perciò sconsigliata. Per lo stesso motivo si sconsiglia anche l'amoxapina, un antidepressivo con metaboliti che posseggono alcuni effetti neurolettizzanti.

Gli effetti anticolinergici di molti antidepressivi triciclici sono spesso una profilassi sufficiente contro i sintomi extrapiramidali, perciò l'aggiunta di farmaci anticolinergici non dovrebbe essere prescritta di routine quando si associano antidepressivi e neurolettici. Se è comunque necessario un farmaco anticolinergico aggiuntivo per i sintomi extrapiramidali, è necessario monitorare accuratamente il paziente per verificare la comparsa di sintomi da anticolinergici.

I farmaci antipsicotici possono causare inespressività, acinesia e appiattimento affettivo, che possono essere confusi con sintomi depressivi. Per valutare il miglioramento clinico di pazienti trattati con una combinazione antidepressivo-antipsicotico, è quindi meglio fare riferimento ad altri sintomi, quali i disturbi del sonno, i sentimenti di colpa o i sintomi psicotici.

Data la grave morbilità e l'elevato rischio di suicidio presenti nella depressione con caratteristiche psicotiche, è buona norma praticare trattamenti a lungo termine, anche se non è ancora ben chiarito se ciò deve essere fatto con una combinazione antidepressivo-antipsicotico. Se il paziente migliora, è opportuno sospendere l'antipsicotico e mantenere a lungo termine l'antidepressivo.

Depressione in comorbilità con altri disturbi

Depressione con ansia

Sintomi ansiosi, come gli attacchi di panico, sono comunemente associati alla depressione maggiore. La presenza di sintomi d'ansia è un fattore prognostico di risposta favorevole agli antidepressivi.

In genere le benzodiazepine vengono associate agli antidepressivi in quanto offrono un iniziale sollievo dai sintomi ansiosi, prima che la cura cominci a fare effetto. Le BDZ possono essere usate anche per eventuali sintomi residui. Il buspirone, a causa della latenza d'azione, non può essere usato come farmaco sintomatico. In definitiva si può affermare che nella depressione con ansia gli antidepressivi sono farmaci irrinunciabili, da usare a dosaggi pieni, anche quando l'aggiunta momentanea di una benzodiazepina produce o meno un iniziale miglioramento dei sintomi ansiosi e dell'insonnia.

Depressione complicata da un Disturbo Borderline di Personalità

Gli antidepressivi possono essere utilizzati in pazienti con disturbi borderline di personalità, quando vi sia la presenza di depressione maggiore intercorrente o di sintomi depressivi cronici che non soddisfano completamente i criteri per depressione maggiore.

La depressione maggiore, sia tipica che atipica, frequentemente complica il decorso del disturbo borderline di personalità. In generale, la presenza di un disturbo di personalità predice un peggior esito del trattamento rispetto a quello che ci si può aspettare per una depressione non complicata, ma comunque ancora superiore al placebo. Poiché questi soggetti sono spesso impulsivi, irritabili e autodistruttivi, il trattamento di prima scelta dovrebbe essere a base di SSRI, che creano meno pericoli di sovradosaggio.

SSRI ed IMAO sono utili anche quando i pazienti borderline, pur non potendo essere diagnosticati affetti da depressione maggiore o distimia, secondo il DSM-IV, presentano sintomi depressivi pervasivi. La prescrizione di IMAO, in questi casi, richiede una stretta alleanza terapeutica ed una particolare attenzione da parte del terapeuta.

Gli SSRI sono attivi non solo sui sintomi depressivi, ma anche sull'aggressività e sulla rabbia, sintomi che tendono a peggiorare utilizzando i triciclici.

Depressione in comorbilità con Abuso di Sostanze

La sintomatologia tipica della depressione maggiore, che spesso si manifesta durante l'abuso di alcool e altri depressori del SNC, normalmente è dovuta all'effetto tossico diretto dell'alcool e scompare con la disintossicazione del paziente. Date le

possibili interazioni farmacologiche fra alcool ed antidepressivi è buona norma evitare la prescrizione di antidepressivi ad alcolisti attivi. Generalmente, gli antidepressivi sono indicati solo se persistono seri sintomi depressivi per 4 settimane dopo la disintossicazione o se in anamnesi è presente un disturbo dell'umore primario e non secondario all'abuso di sostanze.

Al contrario, vi è la possibilità che gli antidepressivi possano essere di aiuto nel ridurre il consumo di cocaina o nel mantenere il paziente astinente. Per maggiori dettagli vedi i capitoli 2.2 e 4.3

Depressione resistente

Un consistente numero di pazienti risponde solo parzialmente o non risponde, inizialmente, al trattamento con antidepressivi. E' importante assicurarsi che la diagnosi sia corretta e non vi siano condizioni di comorbidità (alcolismo o disturbi della tiroide), che possano ostacolare la risposta al trattamento. Esistono tre strategie generali, che possono essere utilizzate per il trattamento della depressione refrattaria:

1. Ottimizzazione: assicurare una dose adeguata per ogni soggetto, che può essere più alta della dose usuale (fluoxetina, 40-80 mg; desimipramina 200-300 mg) ed una adeguata durata del trattamento (6 settimane o più).
2. Potenzimento o combinazione: aggiunta, alla terapia con antidepressivi, di litio, L-triiodotironina (T3) o altri farmaci.
3. Sostituzione: prescrivere un farmaco di una classe diversa da quello in uso; per esempio un SSRI al posto di un triciclico e viceversa. Se il farmaco deve essere sospeso a causa degli effetti collaterali, può essere utilizzata, se tollerata, un'altra sostanza della stessa classe. Se fallisce anche il secondo tentativo e il paziente continua ad essere depresso, si dovrebbe considerare l'uso dell'ECT in alternativa ad un ulteriore tentativo che, rivelandosi infruttuoso, potrebbe esporre a grave rischio il paziente.

Trattamento farmacologico a lungo termine

I pazienti con depressione unipolare, in trattamento con triciclici, sono ad alto rischio di ricaduta, se viene interrotto il trattamento nelle prime 16 settimane di terapia. Perciò, in soggetti che rispondono al trattamento è buona norma continuare la terapia per un periodo minimo di sei mesi. Il rischio di sviluppo di un nuovo episodio è particolarmente elevato in soggetti con un decorso cronico, con episodi multipli precedenti (tre o più) o che hanno presentato un primo episodio in età avanzata. Per questi individui la durata ottimale della terapia di mantenimento non è conosciuta, ma è comunque misurabile in anni. Gli antidepressivi sono stati utilizzati a scopo profilattico, per impedire le ricadute, per almeno 5 anni, con buoni risultati. Contrariamente all'idea che la terapia di mantenimento possa essere efficace a dosaggi più bassi di quelli richiesti dal trattamento acuto, oggi si ritiene che, per una profilassi ottimale, sia necessaria una terapia a dose piena.

In passato, durante il trattamento di mantenimento con triciclici, spesso si assisteva alla comparsa di effetti collaterali che, a volte, tendevano ad aumentare nel tempo. Si trattava soprattutto di aumento ponderale, carie dentarie, xerostomia e costipazione. Con i nuovi farmaci, specialmente gli SSRI, condurre una terapia di mantenimento risulta più facile. Vi sono prove dell'efficacia continuativa di fluoxetina, sertralina e

paroxetina per almeno un anno. Tuttavia, in alcuni pazienti, le varie classi di antidepressivi possono perdere di efficacia durante un trattamento a lungo termine. In questi casi valgono le strategie descritte per la depressione refrattaria. In un limitato numero di pazienti trattati con SSRI, si è manifestato, quale effetto collaterale, uno stato di apatia che può essere erroneamente interpretato come depressione ricorrente. L'apatia, in assenza di sintomi depressivi associati, dovrebbe suggerire una diminuzione, piuttosto che un aumento, del dosaggio.

Eccezione fatta per l'amoxapina, che possiede alcune proprietà neurolettiche ed è stata implicata nella possibile genesi di discinesia tardiva, non si conoscono eventi avversi dovuti ad un trattamento a lungo termine con antidepressivi. Bisogna comunque riconoscere che l'esperienza con alcuni dei nuovi composti è ancora limitata.

Distimia

La distimia è un quadro eterogeneo, dal punto di vista clinico, e, probabilmente, anche etiologico. Il 70% dei distimici presenta una comorbidità per patologie di ordine medico o psichiatrico. Questi disturbi possono avere profonde conseguenze per la qualità della vita e per la capacità prestazionale dell'individuo; questa morbidità è caratterizzata più dalla durata che dal numero dei sintomi. La vecchia credenza che i distimici non rispondano agli antidepressivi potrebbe derivare dall'errata idea che quadri con sintomi "lievi" richiedano solo dosi di antidepressivo più basse, condizionando, così, un trattamento inadeguato per dosi e durata. Anche nella distimia è stata evidenziata una buona risposta al trattamento con SSRI e triciclici che, tuttavia, devono essere somministrati a lungo termine. Visto che non è possibile predire il tempo di risposta al trattamento con antidepressivi e data la sicurezza degli SSRI, questi dovrebbero essere considerati come il trattamento di prima scelta.

Nella distimia un trattamento farmacologico è particolarmente appropriato quando sono presenti:

1. Chiari sintomi vegetativi (disturbi del sonno, modificazioni dell'appetito, astenia, alternanza diurna)
2. Precedente storia di mania
3. Familiarità positiva per disturbi dell'umore
4. Storia di una precedente risposta agli antidepressivi

Disturbo dell'Umore secondario ad una malattia medica

Quando la depressione è dovuta ad una patologia organica o è l'effetto collaterale di una terapia medica (tabella 3.2.1.b), in genere regredisce dopo un'appropriata cura del quadro primario o con la sospensione della terapia. Se la depressione è grave e non presenta remissione dopo diverse settimane dal trattamento della patologia organica, è opportuno iniziare una terapia antidepressiva. Una volta risoltasi la depressione, la terapia, in pazienti compensati dal punto di vista medico, può essere sospesa, ma se si manifestano ricadute è opportuno continuare il trattamento per sei mesi, come se la depressione fosse primaria.

Alcuni disturbi neurologici, per i quali non esiste una terapia specifica, come lo stroke, il morbo di Parkinson, la malattia di Huntington, si associano di solito a depressione. In particolare i pazienti con stroke presentano episodi depressivi con un'incidenza maggiore rispetto a quella che potrebbe essere predetta dal grado di

Tabella 3.2.1.b. Cause organiche di depressione

Iatrogeno : reserpina; beta bloccanti; alfa metil dopa; levodopa; estrogeni; corticosteroidi; farmaci colinergici; benzodiazepine; barbiturici e farmaci con lo stesso meccanismo di azione; ranitidina; calcio antagonisti

Collegate all'abuso di sostanze: alcool; sedativi; sospensione di cocaina ed altri stimolanti

Disturbi del metabolismo: ipertiroidismo (specie nell'anziano); ipotiroidismo; sindrome di Cushing; ipercalcemia; iponatriemia; diabete mellito

Disturbi neurologici: ictus; ematoma sottodurale; sclerosi multipla; tumori cerebrali (specialmente frontali); morbo di Parkinson; corea di Huntington; epilessia refrattaria; sifilide; demenze e traumi cranici

Deficit vitaminici: carenza di vitamina B12; pellagra;

Miscellanea: tumori del pancreas; infezioni virali (specialmente mononucleosi ed influenza);

invalidità. Il trattamento aggressivo della depressione può migliorare la qualità di vita e il grado di riabilitazione del paziente con stroke. Nei soggetti con depressione secondaria ad una malattia medica o neurologica non trattabile, la durata della terapia deve essere determinata empiricamente. Occorre, tuttavia, ricordare che molti pazienti con lesioni cerebrali o disturbi neurodegenerativi (morbo di Alzheimer) manifestano un'elevata suscettibilità agli effetti collaterali delle terapie psicotrope.

Disturbo di Panico (DAP)

La caratteristica saliente del disturbo di panico è rappresentata da un attacco di panico inaspettato e ricorrente. I pazienti tendono a sviluppare, in seguito, ansia anticipatoria ed evitamento fobico (agorafobia) che sono, dal punto di vista psicosociale, più invalidanti dell'attacco di panico stesso. L'agorafobia (paura di situazioni nelle quali possa essere difficile chiedere aiuto o fuggire) può costringere i pazienti a non uscire di casa. Gli antidepressivi triciclici, gli IMAO e le BDZ ad alta potenza (alprazolam e clonazepam) risultano efficaci nel trattamento degli attacchi di panico. Per il profilo dei loro effetti collaterali, gli SSRI sono attualmente il farmaco di prima scelta per il DAP con lo svantaggio, simile a quello dei triciclici, ma diverso dagli IMAO e dalle BDZ, del rischio di un aumento della quota disforica e dell'ansia all'inizio del trattamento. Pertanto gli SSRI ed i triciclici dovrebbero inizialmente essere prescritti alla dose giornaliera più bassa possibile (sertralina 25 mg, paroxetina 10 mg, fluoxetina 2-5 mg, imipramina 10 mg). La dose di fluoxetina inferiore ai 10 mg richiede l'uso di una formulazione in sciroppo o la dissoluzione del contenuto delle capsule in succo di limone o in acqua contenente succo di limone. Tra gli antidepressivi triciclici, l'imipramina è il farmaco meglio studiato, anche se è probabile che tutti i triciclici siano efficaci. Come notato in altri quadri clinici, gli IMAO possono essere i farmaci più efficaci, ma devono essere riservati solo ai pazienti refrattari al trattamento, a causa dei loro effetti collaterali e difficoltà di maneggevolezza. Per gli IMAO reversibili non vi sono ancora dati definitivi.

Generalmente l'ansia anticipatoria e l'evitamento fobico osservato in pazienti con panico rispondono parzialmente alla terapia farmacologica. Spesso, pertanto, viene utilizzata l'associazione con la terapia cognitivo-comportamentale.

Nel disturbo di panico, la comorbidità per depressione maggiore è molto comune e richiede un trattamento antidepressivo selettivo. Le BDZ non devono assolutamente essere utilizzate come trattamento principale per entrambi i disturbi. Quando necessarie sono da preferire le BDZ ad alta potenza (alprazolam, clonazepam). Il maggior vantaggio degli antidepressivi nei confronti delle BDZ è il basso rischio di dipendenza e perciò la minore difficoltà alla sospensione della terapia; il maggior svantaggio è, invece, rappresentato da una lenta latenza d'azione, dai maggiori effetti collaterali e anche dalla minore efficacia sull'ansia anticipatoria.

Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC)

Il disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) si caratterizza per la presenza di pensieri intrusivi ricorrenti, che il paziente riconosce come prodotti dalla propria mente (ossessioni) e/o comportamenti ripetitivi, solo apparentemente carichi di significato, attuati per prevenire o neutralizzare l'ansia o alcune conseguenze temibili (compulsioni). La clomipramina e gli SSRI possiedono una significativa attività antiossessiva valutabile nella risposta positiva in circa il 50% dei pazienti. La loro efficacia clinica si correla all'azione selettiva sull'inibizione del reuptake della serotonina (sebbene il maggior metabolita della clomipramina abbia un significativo effetto anche sul reuptake della NA).

Gli IMAO sono particolarmente efficaci quando il DOC è complicato da attacchi di panico, fobia sociale o ansia generalizzata grave. Sebbene le BDZ non siano generalmente efficaci nel trattamento del DOC, il clonazepam si è dimostrato superiore al placebo.

Quando le ossessioni sono particolarmente bizzarre, i pazienti sono spesso erroneamente diagnosticati come psicotici e trattati con farmaci antipsicotici. In realtà gli antipsicotici dovrebbero essere utilizzati nel trattamento delle ossessioni solo nei pazienti non responder al trattamento o nei quali siano rilevabili caratteristiche schizotipiche o tic clinicamente significativi.

Per le ossessioni, il trattamento di elezione è quello psicofarmacologico. Nei pazienti che presentano in modo predominante rituali compulsivi, spesso la terapia comportamentale è più efficace. Le tecniche più usate sono quelle dell'"esposizione", nella quale si cerca di convincere il soggetto a toccare con le mani un oggetto con il quale ha paura di contaminarsi, e del "controllo momentaneo sulla compulsione" (non permettere al paziente di eseguire un rituale per un certo periodo di tempo). In molti casi i risultati migliori si ottengono con una terapia combinata. La clomipramina deve essere usata, di solito, a dosaggi intorno ai 150-250 mg/die. A dosaggi superiori ai 250 mg/die, gli effetti anticolinergici diventano molto fastidiosi e si può avere una maggiore incidenza di attacchi epilettici. Anche gli SSRI devono essere utilizzati a dosaggi più alti di quelli tipicamente raccomandati per la depressione. Il dosaggio di fluoxetina, in genere, è di circa 60-80 mg/die, ma si possono raggiungere anche i 120 mg/die. La sertralina è efficace sia nel DOC che nel DAP.

I sintomi del DOC rispondono più lentamente rispetto ai quelli della depressione maggiore; perciò il trattamento dovrebbe essere protratto per almeno 12 settimane. La

clomipramina, ad un dosaggio medio di 180 mg/die (range 100-250 mg/die), si è dimostrata efficace anche nel trattamento della tricotillomania, una patologia correlata al DOC.

Dismorfofobia

Il disturbo di Dismorfismo Corporeo, anche definito dismorfofobia, si caratterizza per l'estrema preoccupazione per un difetto (peraltro spesso inesistente) nell'aspetto fisico. Nel passato, la pimozide e l'aloiperidolo sono stati usati con modesti risultati. Più recentemente gli SSRI, impiegati ad alte dosi (come nel DOC) si sono dimostrati più efficaci degli antipsicotici.

Disturbo Post-traumatico da Stress

Il disturbo post-traumatico da stress si sviluppa, di solito, a seguito di un evento estremamente traumatico, come ad esempio un rapimento, un abuso sessuale, uno stato di calamità naturale o bellica e si caratterizza per la presenza di incubi notturni correlati all'evento, uno stato di allarme esagerato, sensazioni improvvise di rivivere l'esperienza traumatica (flashback), evitamento di oggetti o situazioni che ricordano il trauma. Tali sintomi possono essere estremamente invalidanti e condizionare, nel paziente, ulteriori comportamenti di evitamento. A presente non esistono terapie del tutto efficaci per questo disturbo. Gli IMAO e gli SSRI hanno dato i migliori risultati, in combinazione con un trattamento di supporto psicosociale.

Fobia Sociale

La fobia sociale è definita come una persistente paura delle interazioni sociali, nelle quali l'individuo si sente esposto al giudizio o all'umiliazione da parte degli altri. Gli IMAO, specialmente la fenelzina e la tranilcipromina, e gli SSRI, specialmente la fluoxetina, sembrano essere i farmaci maggiormente efficaci nel ridurre sia la paura che il comportamento evitante. Alla terapia farmacologica è bene associare la terapia cognitivo-comportamentale, che, anche da sola, è in grado di migliorare il quadro clinico.

Bulimia

Gli SSRI (specialmente la fluoxetina), i triciclici e gli IMAO sono stati utilizzati con successo nel trattamento della bulimia. Tuttavia gli IMAO, per le limitazioni dietetiche che impongono e per la presenza, in questi pazienti, di una certa dose di impulsività, vengono usati solo in caso di buona compliance e refrattarietà a trattamenti alternativi. Anche il bupropione sembra essere efficace, ma a causa dell'alta incidenza di episodi convulsivi osservati in pazienti bulimiche, il suo utilizzo non è indicato. Gli SSRI determinano una diminuzione del craving per il cibo e del numero delle abbuffate, riducono gli episodi di vomito autoindotto e l'uso di lassativi. 60 mg di fluoxetina si sono rivelati più efficaci di 20; il dosaggio da utilizzare nella bulimia deve, dunque, essere maggiore di quello utilizzabile nella depressione. Poiché alti dosaggi di SSRI sono più sicuri e meglio tollerati di alti dosaggi di triciclici, gli SSRI rappresentano i farmaci di prima scelta. I migliori risultati si ottengono associando alla terapia farmacologica un supporto psicosociale.

Gli antidepressivi sembrano essere meno efficaci nella anoressia nervosa, la cui presenza in anamnesi non sembra influenzare la risposta agli antidepressivi nei soggetti

con episodio bulimico.

Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività

Il disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività si manifesta nei bambini con una sintomatologia caratterizzata da difficoltà attentive, impulsività ed iperattività. Sebbene venga in genere trattato con psicostimolanti, alcuni studi controllati hanno dimostrato che i triciclici, imipramina e desimipramina, sono efficaci come il metilfenidato nei disturbi cognitivi e comportamentali associati alla malattia. L'imipramina e la desimipramina sono stati usati al dosaggio di 2-5 mg/kg/die in un'unica somministrazione giornaliera, ma possiedono effetti anticolinergici e cardiaci che ne limitano l'impiego nei bambini. Con la desipramina sono stati segnalati anche casi di morte improvvisa, ragione per cui i farmaci di elezione, per questo tipo di disturbo, rimangono gli psicostimolanti.

Studi preliminari suggeriscono anche una certa efficacia del bupropione.

Dolore cronico

I triciclici si sono dimostrati efficaci in molte sindromi da dolore cronico, anche in assenza di una diagnosi di depressione maggiore e, spesso, a dosaggi più bassi rispetto a quelli usati nella depressione. Per esempio, nel dolore da neuropatia, è stato dimostrato l'effetto analgesico dell'amitriptilina a livelli ematici più bassi (intorno ai 120 ng/ml) di quelli utilizzati per avere un effetto antidepressivo (intorno ai 225 ng/ml) e con una latenza di tempo minore (1-2 settimane dopo l'inizio della terapia). Negli studi sull'animale, sia l'imipramina che l'amitriptilina potenziano l'analgesia morfina ed hanno, esse stesse, proprietà analgesiche.

Clinicamente, gli antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina e desipramina), al contrario degli SSRI, sono efficaci nel trattamento del dolore cronico, specialmente nella neuropatia diabetica, nevralgia postherpetica e nevralgia del trigemino. Risultati parziali sono stati ottenuti, invece, nella cefalea tensiva, nella lombalgia ed in altre condizioni doloranti croniche. Il farmaco di prima scelta dovrebbe essere la desipramina per il miglior profilo di effetti collaterali. Nel caso in cui basse dosi (100-150 mg) siano inefficaci, possono essere prescritte dosi maggiori (150-300 mg), soprattutto quando i pazienti mostrano anche sintomi depressivi. L'imipramina e l'amitriptilina sono farmaci di seconda scelta. Nella profilassi dell'emicrania i triciclici (specialmente l'amitriptilina) hanno ottenuto risultati variabili e inferiori a quelli del propranololo.

Alla base delle proprietà analgesiche dei triciclici sembra esserci l'azione noradrenergica e forse serotoninergica nel corno dorsale del midollo spinale. Tuttavia, la relativa inefficacia della fluoxetina, anche a dosi di 40 mg/die, mette in discussione il ruolo della serotonina nella analgesia, in accordo con recenti dati neuroanatomici.

Linee guida per il trattamento con antidepressivi

Gli antidepressivi attualmente disponibili sono gli SSRI, i triciclici e molecole strutturalmente correlate, gli IMAO irreversibili e reversibili ed altri composti (bupropione, venlafaxina, nefazodone, trazodone) (tabella 3.2.1.c). Per un uso efficace degli antidepressivi è necessario:

1. Selezionare i pazienti in base ad una corretta valutazione diagnostica.
2. Scegliere il farmaco con il migliore profilo di effetti collaterali.

Tabella 3.2.1.c. Dosaggio degli antidepressivi		
Composto	Dose media	Range (mg/die)
Doxepina	150-200	25-300
Desimipramina	150-200	50-300
Imipramina	150-200	50-300
Amitriptilina	150-200	50-300
Clorimipramina	150-200	50-250
Trimipramina	150-200	50-300
Paroxetina	20	10-50
Citalopram	20	10-80
Fluvoxamina	150-200	50-300
Sertralina	100-150	50-200
Fluoxetina	20	5-120
Nortriptilina	75-100	25-150
Venlafaxina	75-225	75-375
Reboxetina	4-6	2-12
Bupropione	200-300	100-450
Fenzelina	45-60	15-90
Tranilcipromina	30-50	10-90
Trazodone	200-300	100-600
Mirtazapina	30	15-90

3. Usare un dosaggio adeguato.
4. Continuare la terapia per almeno quattro settimane, preferibilmente sei, nei casi di depressione maggiore e disturbo da panico, ed almeno 12 settimane nei casi di disturbo ossessivo compulsivo.

Fra le cause più importanti di mancata riuscita del trattamento, va ricordata l'inadeguatezza del dosaggio e del tempo di trattamento o di entrambi.

La prima linea guida da seguire nella scelta di un antidepressivo è valutarne l'efficacia e gli effetti collaterali. Sebbene possano essere evidenziate variazioni di

efficacia in alcuni sottotipi di depressione e nel DOC, le differenze clinicamente più significative sono rappresentate dagli effetti collaterali. Tutti gli antidepressivi triciclici ed i composti correlati (maprotilina e amoxapina) possiedono effetti collaterali di tipo anticolinergico, causano ipotensione posturale e sono potenzialmente cardi tossici in individui suscettibili. Possono, infine, essere letali in caso di sovradosaggio (tabelle 3.2.1.c-3.2.1.d). Gli SSRI, il bupropione, la venlafaxina, il nefazodone e il trazodone hanno minori effetti anticolinergici e minore cardiotossicità. Il trazodone può provocare sedazione, ipotensione posturale e nausea; gli SSRI e la venlafaxina possono causare insonnia, agitazione, nausea, cefalea e disturbi sessuali, ma sono generalmente più tollerabili dei composti triciclici. Gli IMAO presentano effetti collaterali significativi, quali l'ipotensione ortostatica e richiedono, quelli irreversibili, restrizioni alimentari. Il medico non specialista dovrebbe limitarsi a prescrivere gli SSRI o un triciclico con più bassa potenza anticolinergica (nortriptilina o desimipramina).

Vengono, di seguito, riportate le linee guida generali per la scelta di un antidepressivo:

1. E' opportuno prescrivere farmaci che in passato hanno mostrato una chiara efficacia e buona tollerabilità da parte del paziente.
2. Evitare farmaci (amitriptilina, protriptilina) con più alta attività anticolinergica, tranne i casi in cui sia necessario sedare il paziente. Usare la clomipramina (preferenzialmente nel DOC).
3. Nei pazienti che lamentano insonnia iniziale, possono essere prescritti triciclici ad azione sedativa lievemente minore dell'amitriptilina, come l'imipramina, da assumere prima di coricarsi. Se gli effetti collaterali anticolinergici sono marcati o vi è una controindicazione all'uso, per la presenza di disturbi cardiaci, soprattutto di conduzione, un'alternativa potrebbe essere l'uso temporaneo di una BDZ associata ad un SSRI. L'amitriptilina, che possiede una forte azione sedativa, è stata a lungo utilizzata, ma poiché tra i triciclici è quella a maggior attività anticolinergica, dovrebbe essere evitata come farmaco di prima scelta. Il trazodone non presenta effetti collaterali anticolinergici ed è molto sedativo, ma la sua efficacia è controversa; alle dosi di 50 mg può essere utilizzato al posto delle BDZ per l'insonnia iniziale in pazienti depressi trattati con gli SSRI. Se l'insonnia rappresenta un sintomo depressivo, il sonno tenderà a migliorare anche con un antidepressivo non sedativo. Con molti farmaci sedativi, d'altra parte, l'effetto collaterale può persistere a lungo ed interferire con la sensazione di benessere e la compliance del paziente.
4. L'imipramina è un farmaco poco costoso ed efficace. Possiede, comunque, effetti moderatamente sedativi ed anticolinergici e gli altri svantaggi dei triciclici.
5. Per evitare gli effetti sedativi, un SSRI, il bupropione o la venlafaxina, rappresentano un'ottima scelta. Tra i triciclici, la desimipramina e la nortriptilina non sono in genere sedativi.
6. Negli anziani, specialmente quelli con costipazione o glaucoma, e nei maschi con ipertrofia prostatica, dovrebbero essere usati farmaci con scarse proprietà anticolinergiche, come gli SSRI, il bupropione o la venlafaxina. Tra i triciclici la desimipramina e la nortriptilina hanno una potenza anticolinergica più bassa ma ancora significativa.
7. Gli SSRI, il bupropione, la venlafaxina non causano ipotensione ortostatica. La nortriptilina, a differenza degli altri triciclici, dà una ipotensione ortostatica relati-

Tabella 3.2.1.d. Effetto sedativo, anticolinergico e ipotensivo degli antidepressivi				
Composto	Classe	Sedazione	Effetti Anticolinergici	Ipotensione ortostatica
Doxepina	-	Alta	++++	++++
Desimipramina	TCA	Bassa	++	++++
Imipramina	TCA	Media	+++	++++
Amitriptilina	TCA	Alta	++++	++++
Clorimipramina	TCA	Alta	++++	++++
Trimipramina	TCA	Alta	+++	+++
Paroxetina	SSRI	Bassa	-	+
Citalopram	SSRI	Bassa	-	+
Fluvoxamina	SSRI	Bassa	-	+
Sertralina	SSRI	Bassa	-	+
Fluoxetina	SSRI	Bassa	-	+
Nortriptilina	TCA	Bassa	++	
Venlafaxina	NSRI	Bassa	-	--
Reboxetina	NARI	-	-	-
Bupropione	-	Bassa	-	+
Fenelzina	IMAO	Bassa	+	++++
Tranilcipromina	IMAO	Bassa	+	++++
Trazodone	-	Alta	-	+++
Mirtazapina	NASSA	Bassa	-	-

vamente minore.

8. In pazienti con gravi ritardi nella conduzione cardiaca, gli SSRI, il bupropione o la venlafaxina sono da preferire rispetto ai triciclici, all'amoxapina o alla maprotilina. Anche l'ECT è, in questi casi, una terapia sicura.
9. Soggetti epilettici possono sviluppare un episodio depressivo primario o secondario. Poiché tutti i triciclici, gli antidepressivi ciclici correlati ed il bupropione possono diminuire la soglia convulsiva, è preferibile l'uso di un SSRI o di un IMAO. Anche

il trazodone sembra avere scarsi effetti sulla soglia convulsiva. Le esperienze cliniche con venlafaxina e nefazodone in pazienti epilettici non sono ancora decisive. Qualora sia necessario usare un composto tricyclico, si deve rivedere la terapia antiepilettica per le interazioni farmacocinetiche fra le due classi di composti.

10. Gli antidepressivi ciclici sono spesso responsabili di disfunzioni sessuali, delle quali la più comune è l'impotenza nel maschio. Gli SSRI e gli IMAO, invece, tendono a causare un ritardato orgasmo o anorgasmia sia negli uomini che nelle donne (questo effetto collaterale può essere utile in soggetti con eiaculazione precoce). Il trazodone è stato associato con gravi, anche se non frequenti, casi di priapismo. Il bupropione è l'antidepressivo meno correlato alle disfunzioni sessuali.
11. Tra i composti tricyclici due sostanze necessitano di particolari cautele. La maprotilina presenta un'alta incidenza di episodi convulsivi a dosaggi superiori a 200 mg/die (ed occasionalmente anche a dosaggi più bassi), limitando la possibilità di prescrivere dosaggi terapeutici adeguati. L'amoxapina ha un effetto neurolettico analogo a quello dei farmaci ottenuti dall'associazione di un antipsicotico e un antidepressivo con lo svantaggio di non avere un controllo sul loro rapporto. Anche l'acatisia è più frequente con l'utilizzo di questo farmaco.
12. In generale le combinazioni predeterminate dall'industria farmaceutica contenenti un tricyclico ed un antipsicotico o un tricyclico ed una BDZ dovrebbero essere evitate poiché non permettono di dosare adeguatamente i farmaci per ogni tipo di paziente.

Tricyclici e ciclici correlati

Chimica

I composti tricyclici sono stati scoperti nel 1950. Le proprietà antidepressive dell'imipramina, un'analogo strutturale della clorpromazina, furono scoperte casualmente durante una prova farmacologica nella quale, in realtà, si stava indagando un possibile effetto antipsicotico. I tricyclici di prima generazione hanno due anelli benzenici uniti da un anello di sette elementi che contengono o un azoto (dibenzazepine - per es. imipramina), o solo carbonio (dibenzocicloheptadieni - per es. amitriptilina) od un ossigeno (dibenzoxepine - per es. doxepina). I composti tricyclici o quadriciclici strettamente correlati sono numerosi.

Farmacologia

La maggior parte degli antidepressivi sono disponibili solo in preparazioni orali; l'amitriptilina, l'imipramina e la clorimipramina sono disponibili anche per uso parenterale. Per le forme parenterali non è stata chiaramente dimostrata una maggiore rapidità d'azione o una maggiore efficacia rispetto a quelle orali; il loro vantaggio consiste nella possibilità di somministrazione in soggetti che non possono o non vogliono assumere una terapia per os. I tricyclici per via iniettiva rappresentano anche una prima alternativa all'ECT. Le preparazioni orali di tricyclici e farmaci correlati vengono rapidamente e completamente assorbite nel tratto gastrointestinale; un'alta percentuale del farmaco viene metabolizzata dal fegato durante il passaggio attraverso il circolo portale (effetto di primo passaggio). I tricyclici vengono metabolizzati dagli

enzimi microsomiali del fegato; le amine terziarie sono prima monodemetilate per ottenere composti che sono ancora attivi. I metaboliti desmetilati dell'amitriptilina e dell'imipramina sono rispettivamente la nortriptilina e la desimipramina, a loro volta sostanze antidepressive. Le altre vie metaboliche maggiori comprendono l'idrossilazione (che può produrre composti parzialmente attivi) e la coniugazione con acido glucuronico, che dà composti inattivi. I farmaci triciclici sono altamente lipofili, passano facilmente la barriera ematoencefalica e si concentrano nei tessuti. Hanno anche un forte legame con le proteine plasmatiche. Per questi motivi non vengono rimossi in maniera efficace dall'emodialisi in caso di sovradosaggio. La metà della dose assunta viene rimossa approssimativamente dopo 48-72 ore mentre il rimanente, fortemente legato ai tessuti ed alle proteine plasmatiche, viene escreto, più lentamente, in diverse settimane. La velocità di metabolizzazione degli antidepressivi ciclici varia notevolmente tra i vari soggetti in base a fattori genetici, all'età o all'assunzione concomitante di altri farmaci. Nei pazienti si ritrovano, dunque, livelli efficaci di farmaco molto diversi fra loro.

Linee guida per l'utilizzo dei triciclici in terapia

Prima di iniziare la terapia con un antidepressivo ciclico

Prima di iniziare la terapia con un antidepressivo ciclico, è necessario fare un'accurata anamnesi e una valutazione clinica del paziente per accertarsi se siano presenti disturbi della conduzione cardiaca, che rappresentano la principale controindicazione medica all'uso dei triciclici. Un ECG dovrebbe essere richiesto, soprattutto se si ha intenzione di utilizzare i triciclici per via iniettiva, anche nei pazienti con una storia di sintomi cardiaci o una malattia cardiaca accertata, e, come test di screening, nei soggetti sopra i 40 anni. Sebbene disturbi della conduzione cardiaca di minore entità, come il blocco di branca di primo grado, non aumentino il rischio di gravi conseguenze durante la terapia con triciclici, la presenza di anomalie del sistema di conduzione fa propendere per l'uso degli SSRI, del bupropione o della venlafaxina come farmaci di prima scelta. A parte l'ECG in genere non sono necessari altri esami in soggetti sani prima di iniziare una terapia con triciclici. È opportuno informare il paziente sui più comuni effetti collaterali e sul periodo di tempo necessario per ottenere una risposta terapeutica. L'informazione e la rassicurazione, aiutando il paziente a comprendere i sintomi collaterali, aumenta, in genere, la compliance. Il paziente dovrebbe essere informato anche che il farmaco non funziona come sintomatico, al momento del bisogno, ma che esso è efficace solo se assunto secondo lo schema terapeutico prescritto. È importante che il medico monitorizzi attentamente il paziente durante la prima settimana di trattamento, per aiutarlo a differenziare i sintomi che possono essere transitori (come la xerostomia o la sedazione) da quelli più gravi (come l'ipotensione ortostatica). In questa maniera si rafforza la compliance da parte del paziente.

Prescrizione degli antidepressivi ciclici

I triciclici devono essere prescritti, inizialmente, a basse dosi con un graduale aumento fino a raggiungere il dosaggio terapeutico. La ricerca della dose adeguata per ogni paziente può dar luogo ad alcuni errori. Quello più comune, spesso responsabile del fallimento del trattamento, è il dosaggio inadeguato. In adulti sani il dosaggio

iniziale è 50 mg di imipramina o equivalenti. La nortriptilina è circa due volte più potente, perciò la sua dose iniziale è 25 mg. In alcune situazioni cliniche, specialmente negli anziani ed in pazienti con DAP, può essere necessario iniziare con dosi più basse (10 mg di imipramina o equivalenti) per evitare gli effetti collaterali. I triciclici possono essere somministrati una volta al giorno, preferibilmente la sera, per aiutare la compliance e, nel caso dei composti sedativi, per aiutare il sonno. La suddivisione della dose è utile se il paziente presenta effetti collaterali dovuti ad un alto picco dei livelli plasmatici. Il dosaggio può essere incrementato di 50 mg ogni 3-4 giorni fino alla dose di 150-200 mg di imipramina o equivalenti alla sera (tabella 3.2.1.d). Se il paziente non migliora in 3-4 settimane, il dosaggio dovrebbe essere lentamente aumentato. Con la maggior parte dei triciclici si può raggiungere come dose massima l'equivalente di 300 mg/die di imipramina, ma alcuni pazienti, che metabolizzano velocemente il farmaco, possono necessitare di dosaggi più alti. Il dosaggio adeguato è quello al quale i pazienti presentano una risposta terapeutica con minimi effetti collaterali. Gli anziani dovrebbero iniziare il trattamento con un terzo o la metà della dose e con un intervallo più lungo tra le variazioni di dosaggio. Il farmaco è considerato inefficace se il paziente, trattato con la dose massima per 4-6 settimane, non presenta un miglioramento clinico.

Livelli Plasmatici

I livelli plasmatici degli antidepressivi possono presentare allo steady state marcate differenze interindividuali. Si è cercato di dimostrare una correlazione tra livelli plasmatici e risposta terapeutica, ma i livelli plasmatici dei triciclici e degli altri antidepressivi ciclici sono difficili da misurare a causa della bassissima concentrazione di farmaco circolante. In genere si può utilizzare la gas-cromatografia, la cromatografia liquida ad alta risoluzione e la radioimmunoanalisi. In letteratura sono disponibili dati rispetto all'imipramina, alla desipramina, all'amitriptilina e alla nortriptilina. I livelli sierici degli altri antidepressivi ciclici e non ciclici non sono stati sufficientemente studiati. Servono, in genere, a confermare l'assunzione del farmaco o a confermare o meno il dubbio di livelli sierici estremamente elevati.

Per quanto riguarda l'imipramina, vi è una relazione lineare tra risposta terapeutica e livelli sierici del composto originale e del suo metabolita, desipramina; pazienti con livelli sierici combinati di imipramina e desipramina maggiori di 225 ng/ml presentano risultati migliori, rispetto a pazienti con livelli più bassi. Anche per la desipramina, assunta come tale, sembra esserci una relazione lineare tra miglioramento clinico e livelli sierici maggiori di 125 ng/ml. Per quanto riguarda la nortriptilina il modello è più complesso rispetto a quello dell'imipramina e della desipramina ed assume la conformazione di "U" invertita. Esiste cioè una finestra terapeutica. Il miglioramento clinico avviene per livelli sierici compresi fra i 50 e i 120 ng/ml. La ragione di una scarsa risposta a livelli superiori a 150 ng/ml è sconosciuta. Per l'amitriptilina non è confermata la presenza di livelli plasmatici lineari o curvilinei, né la correlazione tra livelli sierici e risposta terapeutica. Stabilire, in modo unanime, l'utilità dei livelli sierici nella pratica clinica, è arduo. E' possibile che gli studi riportati in letteratura abbiano dato risultati contrastanti, perché includevano una popolazione eterogenea di depressi, che poteva andare da pazienti inadatti per la farmacoterapia a pazienti che presentavano una remissione spontanea, malgrado i livelli farmacologici al di sotto di quelli terapeutici.

I livelli sierici di imipramina, desipramina e nortriptilina devono essere indagati

nelle seguenti situazioni:

1. Per valutare la compliance del paziente.
2. Per confermare la possibilità di una rapida metabolizzazione del farmaco, per induzione degli enzimi epatici, in pazienti che assumono anticonvulsivanti o in forti fumatori.
3. Per scoprire i lenti metabolizzatori o se gravi effetti collaterali a basse dosi siano il risultato di alti livelli plasmatici o piuttosto di somatizzazioni.
4. Per documentare che il trattamento è stato interrotto dopo il raggiungimento di un livello plasmatico ottimale.

I livelli plasmatici dovrebbero essere misurati quando il farmaco ha raggiunto lo steady state (almeno 5 giorni dopo l'ultima modificazione del dosaggio — il tempo deve essere più lungo negli anziani) e 10/14 ore dopo l'ultima dose orale. I livelli plasmatici dei triciclici possono variare da laboratorio a laboratorio.

Come per tutti i farmaci psicotropi, è opportuno sospendere gradatamente la terapia con antidepressivi ciclici. La ragione della lenta sospensione è prevenire sintomi astinenziali ed accorgersi di un'eventuale ricomparsa dei sintomi depressivi, in modo da poter ripristinare rapidamente la dose efficace. I sintomi astinenziali possono essere rappresentati da rebound colinergici, compresi senso di malessere, senso di freddo, corizza e dolori muscolari. Se i sintomi depressivi emergono durante o dopo la fase di disimpegno farmacologico, è utile riassumere il farmaco per ulteriori 6 mesi.

Uso negli anziani

In generale gli SSRI sono più sicuri e meglio tollerati dagli anziani rispetto ai triciclici, che, tuttavia, hanno mostrato una maggiore efficacia in pazienti gravemente melanconici. Una possibile alternativa potrebbe essere rappresentata dalla venlafaxina, che possiede effetti simil-triciclici sul sistema noradrenergico e sul sistema serotoninergico, senza gli effetti anticolinergici quali ipotensione e disturbi cardiaci. Nei pazienti anziani i triciclici si accumulano con maggiore facilità e, modificando il dosaggio, si assiste a lenti cambiamenti nello steady state. Gli anziani sono più sensibili agli effetti anticolinergici dei triciclici. Dal punto di vista clinico, dunque, va scelta una sostanza con minori proprietà anticolinergiche, come la desimipramina, mentre dovrebbero essere evitati composti con un'emivita molto lunga, come la protriptilina. Questi farmaci dovrebbero essere somministrati ad un terzo o alla metà del dosaggio generalmente prescritto nei giovani e gli intervalli di tempo per l'adeguamento del dosaggio dovrebbero essere più lunghi (almeno 5-7 giorni). Si deve anche ricordare che, oltre a questi effetti farmacocinetici, nell'anziano sono molto probabili disturbi del sistema di conduzione cardiaca che possono controindicare l'uso degli antidepressivi ciclici; c'è, infine, un più alto rischio di cadute a terra, causate dall'ipotensione ortostatica.

Uso durante la gravidanza

I dati sull'uso degli antidepressivi ciclici durante la gravidanza sono scarsi e non è possibile esprimere un parere definitivo sulla loro innocuità. Aneddoticamente sono state riportate malformazioni congenite, anche se i nessi causali non sono del tutto convincenti. In genere si può affermare che i triciclici dovrebbero essere evitati durante la gravidanza, a meno che non vi siano rischi di grave depressione e propositi suicidari. L'imipramina, con le limitazioni sopra esposte è il farmaco migliore da usare in

gravidanza. I triciclici sono escreti nel latte materno e, poiché i loro effetti sulla normale crescita e sviluppo non sono conosciuti, l'allattamento al seno è sconsigliato.

Potenziamento dei triciclici

Diverse sostanze sono state utilizzate per potenziare l'effetto degli antidepressivi triciclici.

Litio

Il litio può essere somministrato insieme ai triciclici soprattutto in due casi: (1) profilassi dei viraggi maniacali in soggetti bipolari depressi e (2) potenziamento dell'effetto dei triciclici in pazienti non responder. In questi casi il litio viene generalmente utilizzato ad un dosaggio di 300 mg 2-3 volte/die. Un'alta percentuale di risposte positive si verifica entro 24-48 ore a prescindere dai livelli ematici di litio, ma vi possono essere risposte più variabili con un periodo di latenza di circa due settimane prima di un miglioramento evidente. Una piccola percentuale di pazienti mostra ricadute depressive dopo un iniziale miglioramento.

L-Triiodotironina

Agli antidepressivi ciclici, possono essere aggiunti 25-50 microg/die di T3 in caso di risposta mancata da parte del paziente in 4-6 settimane. Il meccanismo di azione non sembra legato ad un incremento dei livelli sierici di triciclici. Il maggior fattore predittivo è rappresentato da una normale funzionalità tiroidea al baseline. I primi miglioramenti si verificano, di solito, entro due settimane. Il massimo effetto si ha dopo quattro.

Psicostimolanti (Metilfenidato)

Gli psicostimolanti, come il metilfenidato, possono essere utilizzati per potenziare l'effetto della terapia con triciclici, in dosaggi variabili da 10 mg in due somministrazioni a 20 mg in tre. Il miglioramento che ne deriva non sembra essere dipendente dal lieve aumento dei livelli sierici di triciclici. In un numero limitato di pazienti questa associazione è efficace e ben tollerata. Possibili effetti collaterali sono rappresentati dall'insonnia e dall'agitazione. Particolare cautela deve essere riservata per i pazienti con una storia di abuso di psicostimolanti.

Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi

Aneddoticamente sono stati riportati casi fortemente refrattari alla terapia con triciclici, che hanno risposto positivamente all'associazione con gli IMAO; tuttavia questa associazione è pericolosa e potenzialmente mortale. I sintomi più gravi sono rappresentati dalle crisi ipertensive, ma ancora più gravi sono l'ipertermia, le convulsioni ed il delirium. Questi quadri sono più frequenti quando un triciclico viene aggiunto ad un IMAO. Per quanto riguarda la procedura, gli IMAO devono essere associati molto lentamente, oppure i due farmaci possono essere iniziati insieme a basse dosi. Nei responder gli effetti positivi persistono anche quando i triciclici vengono sospesi, mentre ciò non accade alla sospensione degli IMAO, che rappresentano, dunque, gli agenti critici di questa associazione.

Effetti collaterali e tossicità da Triciclici

In linea generale gli effetti collaterali dei triciclici sono peggio tollerati di quelli degli SSRI, del bupropione o della venlafaxina. Tuttavia, bisogna riconoscere che alcuni pazienti sopportano molto bene i triciclici, specialmente i composti con minor attività anticolinergica e sedativa (desipramina e nortriptilina).

A dosaggi terapeutici i triciclici possono causare ipotensione posturale, hanno effetti anticolinergici e chinidinosimili sulla conduzione cardiaca e possono abbassare la soglia alle convulsioni. Inoltre causano aumento di peso. Se questi effetti collaterali interferiscono con il trattamento, possono essere utilizzati in alternativa SSRI o bupropione. Nel maschio gli antidepressivi triciclici possono causare disfunzione sessuale, più frequentemente di tipo erettile. L'eccessiva sudorazione può interferire con la qualità della vita del paziente; in questo caso è consigliabile passare all'uso degli SSRI o del bupropione. Nonostante che la xerostomia, la costipazione e l'ipotensione ortostatica possano manifestarsi anche a basse dosi, la maggior parte degli effetti collaterali sono dose ed età-correlati. La principale controindicazione all'uso degli antidepressivi triciclici è rappresentata dai gravi disturbi della conduzione cardiaca. La compliance del paziente deve essere presa in seria considerazione; spesso basterà rassicurare il paziente o consigliare blandi lassativi e regime dietetico controllato. In ogni caso, è meglio aiutare il paziente a tollerare gli effetti collaterali o cambiare farmaco che sottomedicarlo. Usare dosaggi non terapeutici non protegge il paziente dagli effetti collaterali.

Ipotensione ortostatica

E' il più frequente effetto collaterale dei triciclici e del trazodone. Nell'anziano aumenta il rischio di cadute a terra, con possibili conseguenti fratture e traumi cranici. L'ipotensione posturale è dovuta, in massima parte, all'effetto antagonista alfa1-adrenergico, non sempre dose-dipendente. Spesso, infatti, l'ipotensione posturale si verifica a bassi dosaggi e non sempre peggiora aumentandoli. A dosi equivalenti del farmaco, i pazienti depressi mostrano una maggiore incidenza di ipotensione ortostatica rispetto ai controlli. La nortriptilina è il farmaco più sicuro. Tutti i pazienti che iniziano una terapia con triciclici andrebbero istruiti a passare lentamente dal clino all'ortostatismo, specialmente al mattino, dopo il risveglio. L'effetto ipotensivo è assente negli SSRI, nel bupropione e nella venlafaxina.

Effetto anticolinergico

Un moderato effetto anticolinergico è comune anche a dosaggi terapeutici: possono verificarsi secchezza delle fauci, difficoltà di accomodazione, costipazione e difficoltà a urinare. Nell'anziano si possono avere gravi effetti anticolinergici anche a dosaggi terapeutici. In questo caso si osserverà agitazione, stato confusionale, tachicardia, ritenzione urinaria e ileo paralitico. Il rischio di un grave effetto anticolinergico aumenta con l'uso di più di un farmaco ad azione anticolinergica. Tale situazione spesso si verifica quando si usa un triciclico con un antipsicotico a bassa potenza (specialmente la tioridazina), con un farmaco antiparkinsoniano, con un antistaminico o con un ipnotico da banco. Bisogna tenere presente la possibilità dell'insorgenza di un attacco di glaucoma ad angolo acuto. I pazienti con glaucoma ad angolo aperto possono essere trattati con i triciclici, monitorando la pressione endoculare e la terapia antiglaucoma

(tabella 3.2.1.e). Per antagonizzare i sintomi anticolinergici, può essere utilizzato un farmaco colinergico che non passi la barriera emato-encefalica. Per la ritenzione urinaria acuta si può rendere necessaria l'applicazione temporanea di un catetere. In presenza di uno stato confusionale la terapia deve essere interrotta. Sebbene il miglioramento della situazione clinica con fisostigmina sia utile a scopi diagnostici, l'uso di

Tabella 3.2.1.e. Sintomi e segni di tossicità anticolinergica	
Sistemici	Neuropsichiatrici
Tachicardia Midriasi iporeattiva Visione confusa Pelle calda e secca Secchezza delle mucose Ipertermia Ileo paralitico Ritenzione urinaria	Agitazione Irrequietezza motoria Confusione Disturbi mnesici Disartria Mioclonie Allucinazioni Convulsioni

questo farmaco è limitato dalla sua breve emivita e tossicità.

Tossicità cardiaca

E' una delle maggiori limitazioni all'uso dei triciclici. La tossicità è dovuta all'effetto chinidino-simile, che rallenta la conduzione intracardiaca e, in modo minore, agli effetti anticolinergici. A parte le situazioni di sovradosaggio, le complicanze cardiache sono estremamente rare in pazienti sani (tabella 3.2.1.f).

In generale, i triciclici vanno evitati in pazienti con blocco di branca sinistra,

Tabella 3.2.1.f. Tossicità cardiaca degli antidepressivi ciclici
Tachicardia sinusale Tachiaritmie sopraventricolari Tachicardia e fibrillazione ventricolare Prolungamento del tratto PR, QRS e QT Blocco di branca Blocco atrioventricolare di 1°, 2° e 3° grado Anomalie dell'onda T e del tratto ST

bifascicolare o con un prolungamento dell'intervallo QT. Dal momento che i triciclici rallentano la conduzione intracardiaca, possono essere considerati dei blandi antiaritmici. L'effetto sulla contrattilità cardiaca è trascurabile.

Disfunzioni sessuali

Non è semplice stimare l'incidenza dei disturbi sessuali dovuti alla terapia antidepressiva, poiché molti pazienti depressi presentano problemi sessuali prima di iniziare il trattamento. Triciclici, SSRI e IMAO mostrano un'alta incidenza di disturbi sessuali sia nei maschi che nelle femmine. Per quanto riguarda i triciclici, i problemi sessuali sembrano essere dose-correlati. L'eccitamento sessuale e la capacità di provare orgasmo

possono essere diminuiti sia nei maschi che nelle femmine; nei maschi, tuttavia, l'impotenza è il sintomo più comune. Il bupropione è l'unico antidepressivo privo di questi effetti e, secondo alcuni autori, dotato della capacità di aumentare la libido. Anche il trazodone sembra migliorare la funzione sessuale, sebbene raramente possa causare priapismo.

Sovradosaggio

L'intossicazione acuta con più di un grammo di tricyclici può essere mortale per aritmie cardiache, ipotensione o convulsioni. E' importante in questi casi confermare la diagnosi con i livelli ematici, poiché la biodisponibilità per via orale di questi composti è variabile. Mille nanogrammi/ml, così come un aumento della durata del QRS all'elettrocardiogramma di 0.10 secondi o più sono segni di grave intossicazione. In genere tutti i sintomi del sovradosaggio si sviluppano nelle 24 ore. Predominano gli effetti antimuscarinici, con la secchezza delle mucose, pelle secca e calda, midriasi, visione confusa, ridotta peristalsi intestinale e, spesso, ritenzione urinaria. Segni di depressione del SNC variano dal senso di ottundimento al coma. Altri sintomi possono essere l'agitazione o lo stato confusionale. Gli effetti depressori sono potenziati dall'ingestione di alcool, benzodiazepine e altri sedativi ipnotici. Si possono avere convulsioni e, in casi gravissimi, arresto respiratorio. Particolare attenzione va posta alla tossicità cardiovascolare. L'ipotensione spesso è presente anche a paziente supino. Si

Tabella 3.2.1.g. Interazioni farmacologiche degli antidepressivi ciclici
<i>Peggiorano l'effetto sedativo</i> Alcool Antiistaminici Antipsicotici Barbiturici, cloralio idrato e altri sedativi
<i>Peggiorano l'ipotensione</i> Alfa metil dopa Bloccanti beta-adrenergici Clonidina Diuretici Antipsicotici a bassa potenza
<i>Potenziano la cardiotossicità</i> Chinidina ed altri antiaritmici di classe II Tioridazina, mesoridazina, pimozide
<i>Potenziano l'effetto anticolinergico</i> Antiistaminici Antiparkinsoniani Antipsicotici a bassa potenza, soprattutto la tioridazina Sonniferi da banco Antidiarroici e antispastici gastrointestinali
<i>Miscellanea</i> I tricyclici possono aumentare gli effetti della warfarina I tricyclici possono bloccare gli effetti delle guanetidina

possono verificare tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare fino alla fibrillazione ventricolare e vari gradi di blocchi di branca, incluso il blocco completo.

Trattamento del sovradosaggio

L'intervento principale è l'induzione del vomito, se il paziente è cosciente, l'intubazione e la lavanda gastrica se il paziente non lo è. Poiché la motilità gastrointestinale è rallentata, possono essere somministrati fino a 30 grammi di carbone attivo, unito a citrato di magnesio come revulsivo, per diminuire l'assorbimento del materiale non eliminato col vomito. Il paziente va monitorato a livello cardio-respiratorio e, in genere, ventilato. Se non vi è scompenso cardiaco, l'ipotensione è trattabile con la somministrazione di liquidi. In presenza di ipotensione refrattaria o di scompenso cardiaco, si può utilizzare epinefrina o fenilefrina, che rappresentano gli agenti di scelta poiché combattono l'effetto antialfa1-adrenergico degli antidepressivi. Pazienti con aritmie, con durata del QRS superiore a 0.10 secondi o con un livello ematico di triciclici maggiore di 1000 nanogrammi/ml vanno monitorati, in terapia intensiva, fino a quando i livelli sierici non siano al di fuori del range di tossicità.

La tachicardia sinusale non richiede trattamento. La tachicardia sopraventricolare, che aggrava l'ischemia miocardica o l'ipotensione, va cardiovertita. La digossina deve essere evitata perché può provocare arresto cardiaco, mentre il propranololo sembra essere sicuro. La tachicardia ventricolare e la fibrillazione devono essere cardiovertite. Un bolo di lidocaina va seguito dalla somministrazione continuativa a 2 mg/minuto. Dosaggi più alti di lidocaina possono aggravare il rischio di convulsioni. Se la lidocaina non è efficace, propranololo e bretilium sono i farmaci di scelta. Chinidina, procainamide ed isopiramide, allungando il QRS, possono provocare arresto cardiaco, e devono quindi essere evitate. I blocchi di secondo e terzo grado possono essere trattati con l'inserimento di un pacemaker temporaneo. La fisostigmina non appare utile nel trattamento delle aritmie indotte da triciclici.

Generalmente lo stato confusionale viene risolto ponendo il paziente in un ambiente tranquillo e rassicurandolo; la contenzione è d'obbligo nei pazienti molto agitati. Se lo

<i>Tabella 3.2.1.h. Sostanze che influenzano i livelli plasmatici dei triciclici</i>	
<i>Aumentano i livelli</i>	<i>Diminuiscono i livelli</i>
Acetazolamide Antipsicotici Disulfiram Fluoxetina* ed altri SSRI Glucocorticoidi Metilfenidato ed amfetamine Contraccettivi orali Salicilati Tiazidici Ormone tiroideo	Cronico utilizzo di alcool Barbiturici e farmaci similari Carbamazepina* Forte utilizzo di sigarette Fenobarbitale* Fenitoina* Primidone* Rifampicina*
* massimo effetto	

stato confusionale permane, si possono usare basse dosi di benzodiazepine. Le convulsioni rappresentano una grave complicanza del sovradosaggio da triciclici e sono trattabili con diazepam o lorazepam in infusione lenta, se somministrati per via endovenosa. In caso di non risposta occorre utilizzare la fenitoina, ricordando che la sua rapida somministrazione può provocare grave ipotensione. Forzare la diuresi o sottoporre il paziente a dialisi può aggravare l'instabilità emodinamica.

Interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche dei triciclici sono riportate nelle tabelle 3.2.1.g e 3.2.1.h.

Inibitori selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI)

Risale agli anni 70 la scoperta che la fluoxetina è in grado di inibire selettivamente l'uptake della serotonina nei sinaptosomi del ratto. Gli SSRI furono introdotti nella pratica clinica alla fine degli anni 80. Nella metà degli anni 90 più di 10 milioni di americani erano stati trattati con SSRI. Il successo di questi farmaci sembra derivare principalmente dagli scarsi effetti collaterali. L'assenza di effetti anticolinergici, antistaminici, anti-alfa-adrenergici e cardi tossici, l'ininfluenza sul peso ed il minor rischio di mortalità da sovradosaggio hanno determinato la loro ampia accettazione da parte di pazienti e medici. I minori effetti collaterali hanno permesso la somministrazione di dosi adeguate di antidepressivi sia nei trattamenti in acuto che a lungo termine. Gli effetti collaterali degli SSRI, quali un'iniziale ansia o agitazione, nausea e altri sintomi gastrointestinali, cefalea, disturbi sessuali, o, talvolta, apatia, non sembrano influenzare troppo negativamente la qualità della vita. Circa un terzo dei pazienti trattati con SSRI accusano cambiamenti nella libido o ritardata eiaculazione/anorgasmia. Spesso questi effetti regrediscono spontaneamente, solo in alcuni casi persistono nel tempo e vengono antagonizzati dall'uso di yohimbina (a dosaggio variabile da 2.7 mg a 5.4 mg tre volte al giorno), amantadina (100-200 mg/die), ciproptadina (4-8 mg/die, sebbene comporti una transitoria perdita degli effetti antidepressivi), oppure da bassi dosaggi di bupropione. Molto raramente gli SSRI sono stati associati a reazioni extrapiramidali.

Poiché non è stata osservata una correlazione fra livelli plasmatici degli SSRI ed efficacia, l'utilizzo di tali livelli non è utile per il monitoraggio del paziente, se non per la valutazione della compliance o per iniziare, in piena sicurezza, una terapia con IMAO dopo l'interruzione degli SSRI.

Prima di iniziare gli SSRI

Prima di iniziare una terapia con SSRI è buona norma raccogliere un'anamnesi dettagliata ed eseguire un esame obiettivo completo del paziente, anche se non sono necessari specifici esami di laboratorio. E', invece, importante informare i pazienti sui più probabili effetti collaterali e sulla latenza di comparsa dell'azione terapeutica, rassicurandoli in modo da aumentare la loro compliance.

Interazione con altri farmaci

Tutti gli SSRI, specialmente la fluoxetina, inibiscono l'isoenzima epatico citocromo P450 2D6, condizionando la possibilità di un aumento degli effetti terapeutici o tossici di altri farmaci metabolizzati dal P450. In particolare, quando si associa un triciclico ad un SSRI, il triciclico dovrebbe essere iniziato con un basso dosaggio, monitorando i livelli plasmatici. Anche la proprietà degli SSRI di legarsi, in alta percentuale, alle proteine plasmatiche può condizionare, per fenomeni di spiazzamento, effetti terapeutici o tossici di altri farmaci.

Uso nell'anziano

I pazienti anziani, in genere, tollerano meglio gli effetti collaterali degli SSRI (e anche del bupropione e della venlafaxina) rispetto agli effetti anticolinergici e cardiovascolari degli antidepressivi triciclici. Tuttavia, gli anziani possono avere alterazioni del metabolismo epatico e renale che, prolungando l'emivita di eliminazione degli SSRI, degli antidepressivi ciclici e di altri antidepressivi, possono provocare un accumulo di farmaco attivo. A livello clinico ciò significa che nell'anziano la dose iniziale dovrebbe essere minore, che gli incrementi di dosaggio dovrebbero avvenire più lentamente e che anche la dose adeguata è, probabilmente, inferiore.

Uso in gravidanza

In donne nel primo trimestre di gravidanza è stato osservato che dosaggi medi di SSRI non sembrano essere più teratogeni nei confronti dei farmaci triciclici o altri farmaci non teratogeni. Tuttavia, una maggiore frequenza di aborti spontanei è evidenziabile nei soggetti trattati con SSRI e triciclici rispetto ai farmaci non teratogeni. Non è tuttavia chiaro se l'aumento di aborti spontanei sia da mettere in relazione all'uso degli antidepressivi o alla depressione stessa. Prima di interrompere una terapia antidepressiva in una donna gravida, è bene ricordare che gli effetti di una grave depressione non curata sulla salute della madre e del feto possono essere ben peggiori dei rischi dei farmaci. Un'alternativa in caso di grave depressione sembra essere la terapia elettroconvulsivante.

Farmaci specifici

Fluoxetina

La fluoxetina è certamente efficace nella depressione maggiore, possiede particolari vantaggi rispetto ai triciclici nella depressione atipica, ma non è chiaro se ha la stessa efficacia dell'imipramina nelle più gravi depressioni melanconiche. La fluoxetina viene di solito somministrata a un dosaggio di 20 mg/die in singola dose giornaliera. Viene assunta in genere al mattino, perché per molti pazienti ha un effetto stimolante; dosi superiori a 20 mg possono essere frazionate, e, in questo caso, la seconda dose viene assunta nel pomeriggio. Anche se l'azione antidepressiva si manifesta entro 2-4 settimane, il massimo effetto può essere raggiunto anche dopo 2 mesi. Per questo motivo, e per la sua emivita (2-4 giorni per la fluoxetina e 7-9 per il suo metabolita attivo norfluoxetina), è ragionevole attendere almeno 4 settimane prima di aumentare il dosaggio. Alcuni pazienti possono rispondere a dosaggi di soli 5 mg al giorno. Pazienti che tollerano scarsamente 20 mg possono usare la forma in soluzione o, a causa della

lunga emivita, assumere la fluoxetina a giorni alterni. Dosaggi di 60-80 mg al giorno possono essere necessari per il disturbo ossessivo-compulsivo e per la bulimia, ma raramente per la depressione.

Gli effetti collaterali più gravi della fluoxetina sono rappresentati dall'agitazione, l'irrequietezza neuromuscolare (che può ricordare l'acatisia indotta dai neurolettici) e l'insonnia. In questi casi si può ridurre il dosaggio o somministrare, per un breve periodo, un betabloccante o una benzodiazepina. Per esempio, il clonazepam, 0.25-0.50 mg due volte al giorno, si è dimostrato utile per i sintomi acatisiaco-simili. Il trazodone, 50 mg al momento di coricarsi, si è rivelato superiore al placebo per l'insonnia indotta da fluoxetina o bupropione. Un'alternativa è il clonazepam, 0.5-1.0 mg al momento di coricarsi. Alcuni pazienti, che assumono sia fluoxetina che trazodone lamentano confusione mentale; in una piccola percentuale di pazienti si può avere sedazione diurna. Disfunzioni sessuali possono verificarsi sia nei maschi che nelle femmine, più frequentemente eiaculazione ritardata o anorgasmia, che possono portare ad una interruzione volontaria della terapia. A differenza degli antidepressivi triciclici, la fluoxetina non sembra causare aumento di peso; alcuni pazienti, soprattutto quelli che assumono alti dosaggi, possono dimagrire per un periodo di tempo limitato. Altri effetti collaterali includono nausea, cefalea e diarrea.

La fluoxetina, il più potente inibitore metabolico fra gli SSRI, aumenta i livelli ematici di molti farmaci metabolizzati a livello epatico, inclusi i triciclici. Non dovrebbe essere usata insieme agli IMAO e, a causa della sua lunga emivita, dovrebbe essere interrotta 5 settimane prima di iniziarli. La sua lunga emivita sembra mitigare i sintomi da sospensione che sono, invece, più frequenti con gli SSRI a breve emivita. La sindrome da brusca sospensione da SSRI ricorda la cosiddetta "sindrome influenzale", caratterizzata anche dal riemergere dei sintomi d'ansia. Fluoxetina ed SSRI (e anche venlafaxina, nefazodone e trazodone) sono di gran lunga meno pericolosi degli antidepressivi triciclici o degli IMAO in caso di sovradosaggio.

Sertralina

La sertralina è un SSRI efficace nel trattamento della depressione maggiore con uno spettro simile a quello della fluoxetina (disturbo da panico, fobia sociale, distimia e depressione atipica). Il profilo degli effetti collaterali è simile a quello degli altri SSRI. L'emivita della sertralina è più breve rispetto a quella della fluoxetina, circa 25 ore; il suo metabolita attivo ha una emivita di 60-70 ore.

La sertralina viene somministrata inizialmente a 50 mg al giorno, con un dosaggio finale di almeno 100 mg/die negli adulti sani. Il dosaggio varia da 50 a 200 mg in dose giornaliera singola o frazionata. Confrontata con la fluoxetina, può presentare maggiori effetti gastrointestinali (nausea, diarrea, altri sintomi gastrointestinali) e minori effetti attivanti. Come la fluoxetina, non possiede gli effetti collaterali anticolinergici e cardiovascolari degli antidepressivi ciclici ed è di gran lunga meno pericolosa di questi ultimi nell'overdose. Non sembra provocare aumento di peso. Gli effetti collaterali più comunemente riferiti sono nausea, diarrea, agitazione ed eiaculazione ritardata nei maschi o anorgasmia nei maschi e nelle femmine. La sertralina può favorire switch maniacali. Non dovrebbe essere utilizzata con gli IMAO. Il periodo di wash-out raccomandato prima di iniziare gli IMAO è di 14 giorni.

Paroxetina

La paroxetina si è dimostrata efficace nella depressione maggiore ma, come per gli altri SSRI, la sua efficacia relativa, confrontata con quella dei triciclici e degli IMAO, nei casi più gravi di depressione maggiore con melanconia rimane oggetto di dibattito. Il suo profilo di efficacia è simile a quello della fluoxetina con un effetto maggiore sul disturbo da panico. Viene utilizzata, ad alti dosaggi, nel disturbo ossessivo-compulsivo.

La somministrazione iniziale di paroxetina è di 20 mg in singola dose mattutina; i pazienti anziani o coloro che soffrono di gravi disfunzioni epatiche o renali dovrebbero iniziare con 10 mg al giorno. Nei pazienti che non rispondono dopo 4 settimane, si dovrebbe aumentare il dosaggio di 10 mg alla volta fino ad un massimo di 60 mg al giorno (40 mg nell'anziano). La paroxetina viene quasi completamente assorbita dal tratto gastrointestinale ed è metabolizzata ampiamente durante il primo passaggio nel fegato. Ha una emivita di 24 ore, nessun metabolita attivo ed è metabolizzata dagli enzimi epatici P450. Pertanto, come per altri SSRI, sono stati riferiti elevati livelli plasmatici negli anziani, in pazienti con malattie epatiche e in soggetti che assumono altri farmaci, come la cimetidina, che possono interferire con il metabolismo epatico.

La paroxetina mostra un profilo di effetti collaterali simile agli altri SSRI, ma è dotata di un marcato effetto sedativo. Causa maggiore costipazione degli altri SSRI; altri effetti collaterali sono: insonnia, sonnolenza diurna, nausea, astenia, tremore e ritardata eiaculazione o anorgasmia. A differenza della fluoxetina e della sertralina, la paroxetina viene secreta ad alti livelli nel latte materno. Inibisce gli enzimi del citocromo P450 ED6 con minor potenza della fluoxetina, ma più della sertralina, e può aumentare i livelli ematici dei farmaci metabolizzati da questi enzimi. La paroxetina può aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come la warfarina. Anche la paroxetina non dovrebbe essere somministrata con gli IMAO; il periodo di wash-out raccomandato prima di iniziare un IMAO è di 14 giorni.

Fluvoxamina

L'indicazione principale della fluvoxamina è il disturbo ossessivo-compulsivo, ma lo spettro di efficacia è simile a quello degli altri SSRI. La dose iniziale giornaliera di 50 mg va progressivamente aumentata fino all'abituale finestra terapeutica di 150-250 mg. L'emivita plasmatica è di 15 ore. Gli effetti collaterali più comuni sono la nausea, il vomito (forse con frequenza maggiore rispetto agli altri SSRI), la cefalea, l'insonnia e/o la sedazione diurna. Gli effetti sulla sfera sessuale sono analoghi agli altri SSRI. Interagisce meno di tutti gli SSRI con gli enzimi epatici del citocromo P450 2D6. Non va usata con gli IMAO.

Citalopram

Tra gli SSRI, il citalopram mostra la più elevata selettività per il trasportatore di membrana della serotonina: il rapporto di blocco 5HT/NA è il maggiore tra gli SSRI, circa cinque volte quello della paroxetina. L'affinità per il legame al trasportatore della noradrenalina è decisamente minore di quella degli altri SSRI. Il suo profilo farmacodinamico è, infine, caratterizzato da un'affinità trascurabile per i recettori alfa-2-adrenergici e i serotoninergici 5HT1 e 5HT2, gli istaminici H1 e i dopaminergici D2. L'attività antimuscarinica e alfa-1-adrenolitica, pur non significativa, è tuttavia presente.

Il citalopram possiede, fra gli SSRI, il profilo di tollerabilità più favorevole. A fronte di una tollerabilità ottimale, l'efficacia antidepressiva del citalopram, equivalente a quella dell'imipramina e della fluoxetina, è documentata a breve e a lungo termine.

Potenziamento dell'efficacia degli SSRI

Soggetti non responder alla terapia con SSRI possono beneficiare di alcune procedure di potenziamento. L'aggiunta di litio, L-triiodotironina (T3), o un altro antidepressivo può trasformare una risposta debole o parziale in una risposta completa.

Litio

Il litio viene associato agli antidepressivi principalmente in due casi: la profilassi dei viraggi maniacali in pazienti bipolari depressi trattati con antidepressivi e il potenziamento dell'azione antidepressiva. Il dosaggio utilizzato è, di solito, 300 mg due o tre volte al giorno. Circa la metà dei pazienti migliora in un arco di tempo che va da alcuni giorni a varie settimane.

L-Triiodotironina

Un'alternativa è rappresentata dall'uso del T3 a un dosaggio compreso fra i 25 ed i 50 microgrammi al giorno. Fattore predittivo di buona risposta è una funzionalità tiroidea normale al baseline, in donne asteniche e con ritardo psicomotorio. I miglioramenti si realizzano in un periodo variabile da 2 a 4 settimane.

Associazioni di antidepressivi

L'osservazione che alcuni pazienti, nel passaggio da un antidepressivo triciclico ad un SSRI, dopo una scarsa risposta al primo, miglioravano notevolmente con la combinazione dei due farmaci, ha introdotto la pratica clinica di somministrare anche bassi dosaggi di triciclici, come la desimipramina o la nortriptilina, in pazienti responder parziali o non-responder agli SSRI. Nelle terapie a base di SSRI è, dunque, possibile associare triciclici iniziando con dosi di 10 mg equivalenti di imipramina fino ad un dosaggio massimo di 75 mg. L'associazione fluoxetina-desimipramina possiede una maggiore rapidità d'azione. A causa dell'inibizione indotta dagli SSRI sul metabolismo epatico dei triciclici, occorre monitorarne i livelli ematici per evitare concentrazioni tossiche.

La risposta agli SSRI viene potenziata anche da bassi dosaggi di bupropione (75-100 mg) o di venlafaxina. Gli inibitori delle mono-amino-ossidasi non dovrebbero mai essere associati con gli SSRI o con la clomipramina, a causa dell'alto rischio di grave sindrome serotoninergica e di morte.

Sostanze psicostimolanti, agonisti della dopamina e buspirone sono stati utilizzati, nella pratica clinica, per migliorare la risposta antidepressiva degli SSRI. Gli psicostimolanti possono aumentare i livelli plasmatici degli antidepressivi, ma il loro effetto clinico sembra più correlato all'incremento della trasmissione dopaminergica. I dosaggi efficaci variano da 2.5 a 10 mg di destro-amfetamina e 10-20 mg di metilfenidato, due o tre volte al giorno. Sebbene non sia stato osservato abuso di stimolanti con questo tipo di strategia terapeutica, è tuttavia consigliabile una certa cautela nel trattare coloro che presentano abuso di cocaina o stimolanti in anamnesi. Altre controindicazioni sono rappresentate dall'agitazione e dall'insonnia.

La stimolazione del sistema dopaminergico si può ottenere anche attraverso la

somministrazione di bromocriptina, pergolide e amantadina. Il buspirone (15 mg tre volte al giorno) sembra potenziare la risposta alla fluoxetina.

Effetti collaterali

Gli effetti a carico del SNC derivano dall'antagonismo a livello dei recettori H1 istaminici e degli alfa1 recettori. Può manifestarsi cefalea, che può essere trattata con analgesici al bisogno. Sono stati segnalati casi di convulsioni, principalmente in pazienti con disturbi convulsivi di base, e sincope.

Gli effetti si manifestano soprattutto all'inizio del trattamento. L'attivazione, l'eccitazione, gli incubi notturni, l'agitazione, l'irrequietezza e l'insonnia (soprattutto con fluoxetina) compaiono, più frequentemente, a dosi elevate. Il torpore è più comune con la fluvoxamina che è opportuno, quindi, prescrivere al momento di coricarsi.

Si può assistere a viraggi ipomaniacali e francamente maniacali, meno probabili con la paroxetina, ansia, reazioni di panico, psicosi; sono stati segnalati anche casi sporadici in cui gli SSRI hanno provocato agitazione, aggressività, impulsività e spinte suicidarie.

A livello neurologico si può avere tremore fine, acatisia, principalmente con la fluoxetina, distonie, discinesie, tinnito, mioclonie. I serotoninergici possono indurre o peggiorare gli effetti extrapiramidali quando vengono somministrati assieme ai neurolettici. E' stato segnalato un aumento dei sintomi extrapiramidali con la fluoxetina nei pazienti parkinsoniani.

Gli effetti cardiovascolari sono rari e comprendono tachicardia, palpitazioni e fibrillazione atriale. Più frequentemente si può avere bradicardia. Viene raccomandata cautela nei pazienti con angina pectoris per la possibile vasocostrizione coronarica. Con la fluoxetina è stato segnalato anche un rallentamento dell'attività del nodo del seno che impone una certa cautela in presenza di malattia del nodo del seno e compromissione della funzione ventricolare sinistra.

Gli effetti gastrointestinali derivano dall'inibizione dell'uptake della 5-HT e comprendono anoressia, nausea, vomito, diarrea, meteorismo.

Gli effetti collaterali a carico dell'apparato sessuale sono imputabili all'alterata attività dopaminergica (D2), al blocco dell'acetilcolina e all'inibizione del reuptake della 5-HT. Diminuzione della libido, impotenza, disturbi dell'eiaculazione avvengono in maniera relativamente frequente e possono essere trattati con amantadina, ciproep-tadina, yohimbina. Più rara è l'anorgasmia, che richiede lo stesso trattamento.

A livello endocrino i serotoninergici possono indurre una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico con iponatriemia (SIADH).

Le reazioni allergiche sono rare e comprendono ittero, epatite, eruzioni cutanee, orticaria, psoriasi, prurito, edema, discrasie ematiche, malattia da siero, petecchie, porpora e disturbi emorragici.

L'impiego degli SSRI con altri serotoninergici può causare una "sindrome serotoninergica" ipermetabolica caratterizzata da nausea, diarrea, brividi, palpitazione, agitazione, spasmi muscolari, eccitazione e delirio. Il trattamento di questa sindrome è sintomatico.

Altri Antidepressivi

Bupropione

Il bupropione, un derivato della feniletilamina, composto strutturalmente simile alle amfetamine e al dietilpropione ad azione simpaticomimetica, si è dimostrato efficace nel trattamento della depressione.

Il dosaggio iniziale di 200 mg in due somministrazioni può essere aumentato, il quarto giorno, a 300 mg in tre somministrazioni. L'effetto antidepressivo comincia a manifestarsi entro 2-4 settimane ma, subito dopo l'inizio della terapia, i pazienti possono sviluppare agitazione, irrequietezza, insonnia e ansia. In questi casi il dosaggio può essere temporaneamente diminuito, o può essere somministrata una benzodiazepina. Sull'insonnia è di solito efficace il clonazepam a 0.5 mg o il trazodone a 50 mg per os all'ora di coricarsi. Il dosaggio può essere aumentato fino a 450 mg al giorno, dose che non deve essere superata per il rischio di attacchi epilettici (0.4%). Per ogni singola dose non si devono superare i 150 mg e gli intervalli fra una somministrazione e l'altra non devono essere inferiori a 6 ore.

Il bupropione non possiede proprietà anticolinergiche, non causa ipotensione posturale o alterazione della conduzione cardiaca, non presenta significative interazioni con altri farmaci, non si associa a disfunzioni sessuali. In alcuni casi è stato registrato un aumento della libido. Il rischio di provocare viraggi maniacali in pazienti bipolari depressi, bipolari II o a cicli rapidi è controverso. L'uso è sconsigliato in pazienti con anoressia o bulimia per l'alta incidenza di attacchi epilettici. Le proprietà stimolanti e di soppressione dell'appetito, possono renderne l'uso particolarmente utile per quei pazienti depressi che, con i classici antidepressivi triciclici, presentano iperfagia o un eccessivo aumento di peso.

Sono stati riportati rari casi di comparsa di sintomi psicotici, atassia, mioclonia e distonia.

Venlafaxina

La venlafaxina, introdotta in terapia nel 1994, possiede le proprietà dei triciclici e degli SSRI. Come i triciclici inibisce l'uptake della norepinefrina e della serotonina. Come gli SSRI, non possiede gli effetti collaterali dei triciclici essendo priva degli effetti anticolinergici, antistaminici e anti alfa-adrenergici. E' metabolizzata dal citocromo P450 2D6, di cui è anche un debole inibitore. I farmaci che inibiscono questo enzima ne possono aumentare le concentrazioni sieriche. L'emivita e quella del suo metabolita attivo o-desmetilvenlafaxina sono, rispettivamente, di circa 5 e 11 ore. Lo steady-state nel plasma è raggiunto in circa 3 giorni.

Il dosaggio abituale oscilla fra i 75 e i 225 mg somministrati in dosi frazionate due o tre volte al giorno. In pazienti gravemente depressi si può arrivare al dosaggio di 375 mg al giorno.

Come con gli SSRI, ansia e nervosismo possono emergere o peggiorare all'inizio della terapia. Altri effetti collaterali includono nausea, insonnia, sedazione, senso di instabilità e costipazione. A differenza degli SSRI, ma similmente ai triciclici, la venlafaxina può causare sudorazione. Ai dosaggi massimali, il 5-7% dei pazienti può sviluppare un modesto, ma persistente aumento della pressione diastolica. Sono stati

riportati problemi sessuali dose-correlati, anche se l'anorgasmia e la ritardata eiaculazione, tipica degli SSRI, si risolvono dopo il passaggio a venlafaxina. Nei casi di sovradosaggio sono stati riportati attacchi epilettici.

Vi sono evidenze aneddotiche di efficacia su casi resistenti al trattamento con altri antidepressivi, ma lo spettro d'azione è simile a quello dei triciclici, in assenza di effetti collaterali. La venlafaxina deve essere sospesa 14 giorni prima di iniziare una terapia con IMAO.

Trazodone

Il trazodone, un derivato della triazolopiridina, inibisce il reuptake della serotonina e può agire come sostanza serotonomimetica, forse attraverso il suo principale metabolita, m-clorofenilpiperazina (m-CPP), un agonista postsinaptico della serotonina.

Viene rapidamente assorbito per via orale, raggiunge livelli massimi in 1-2 ore. L'emivita è relativamente breve (3-9 ore); l'escrezione avviene principalmente (75%) per via renale; l'm-CPP ha un profilo farmacocinetico simile. Nonostante la breve emivita, è somministrato in genere in un'unica dose giornaliera.

Il range terapeutico oscilla fra 200 e 600 mg al giorno. In genere, si inizia con 100-150 mg, sia in dosi frazionate che in un'unica somministrazione all'ora di coricarsi, e gradualmente si aumenta il dosaggio fino a 200-300 mg al giorno. Le incertezze sull'efficacia comparata a quella degli SSRI, dei triciclici e degli IMAO, inducono alcuni clinici a considerarlo come un agente di seconda scelta per la depressione maggiore. Non vi sono prove dell'efficacia nel disturbo ossessivo-compulsivo. E' utile nel trattamento dell'insonnia indotta da SSRI, bupropione e IMAO, a dosi comprese fra i 50 mg e i 100 mg.

Comuni effetti collaterali del trazodone sono sedazione, ipotensione ortostatica, nausea e vomito. In combinazione a SSRI o IMAO può provocare obnubilamento del sensorio. Gli effetti collaterali possono essere attenuati dall'assunzione in dosi frazionate e a stomaco pieno. Il trazodone è molto meno tossico dei triciclici e degli IMAO in caso di sovradosaggio. Sono stati riportati aritmie cardiache e alcuni casi di priapismo, che ne suggeriscono l'utilizzo nella cura dell'impotenza.

Nefazodone

Il nefazodone è un derivato della fenilpiperazina, chimicamente simile al trazodone, ma con minori proprietà bloccanti alfa-adrenergiche e forse associato a minor sedazione e rischio di priapismo. Inibisce l'uptake della serotonina, ma è anche un bloccante dei recettori serotoninergici postsinaptici 5-HT. L'emivita è di circa 5 ore. I suoi più comuni effetti collaterali sono senso di testa vuota, cefalea, xerostomia, nausea, sonnolenza, senso di instabilità, costipazione, astenia.

La dose iniziale, generalmente di 200 mg al giorno in assunzioni frazionate, può essere aumentata fino a 300 mg in una settimana, con un range che va fino a 600 mg. Negli anziani sono raccomandate dosi iniziali più basse.

I dati della sperimentazione clinica indicano, nei confronti degli SSRI, un minore effetto ansiogeno all'inizio della terapia e una minore frequenza di disturbi della sfera sessuale. Il farmaco sembra utile per l'insonnia associata alla depressione.

Mirtazapina

La mirtazapina ha un duplice meccanismo d'azione sul sistema noradrenergico e serotoninergico. Ha un'alta affinità per gli autocettori alfa-2 presinaptici dei neuroni noradrenergici e per gli alfa-2 eterocettori presinaptici dei neuroni serotoninergici e agisce da bloccante su entrambi. A livello postsinaptico agisce come antagonista dei recettori 5HT₂ e 5HT₃. L'attività 5HT si esplica attraverso il potenziamento dell'azione serotoninergica sui recettori 5HT non antagonizzati, nonché per azione antagonista sugli eterocettori inibitori alfa-2. L'attività noradrenergica aumenta per effetto dell'azione bloccante sugli autocettori alfa-2. Inoltre, la noradrenalina liberata nello spazio sinaptico contribuisce a incrementare il rilascio di 5HT agendo, da una parte, su recettori noradrenergici postsinaptici dei neuroni 5HT, dall'altra per cross-attivazione mediata dagli alfa-2 eterocettori sui terminali 5HT. L'effetto anticolinergico è trascurabile, mentre è significativo quello antistaminico (H₁). La selettività per i recettori adrenergici centrali rende la mirtazapina sicura a livello cardiocircolatorio. L'efficacia clinica risulta simile a quella degli altri composti antidepressivi. Nei riguardi della paroxetina mostra il vantaggio di una più rapida risoluzione dei sintomi, in particolare dell'agitazione psicomotoria.

Reboxetina

La reboxetina è una molecola dalla struttura non tricyclica, che agisce come inibitore altamente selettivo della ricaptazione della noradrenalina (più selettivo della desimipramina, anche se meno potente). A differenza dei composti tricyclici, ha affinità trascurabile per i recettori adrenergici e i muscarinici. In ragione di queste caratteristiche distintive, rappresenta un nuovo prototipo di farmaco antidepressivo, l'inibitore del reuptake della noradrenalina (NARI).

In studi clinici la reboxetina (8 mg/die) ha mostrato un'efficacia antidepressiva pari a quella della desimipramina (200 mg/die), che rappresenta il farmaco tricyclico più simile riguardo alla selettività noradrenergica. Il confronto con l'imipramina ha mostrato un'efficacia equivalente tra 4-6 mg/die di reboxetina e 75-100 mg/die di imipramina. La latenza media per la comparsa dell'effetto antidepressivo è di 10 giorni. La risposta positiva sembra correlata con bassi livelli di MHPG (metossi-idrossifenilglicole) urinario (un indice di metabolismo noradrenergico) prima del trattamento, come avviene per imipramina, fluoxetina e nortriptilina. L'impegno metabolico epatico a livello del citocromo P450 non è importante e l'interazione con l'alcool è minima. La tollerabilità risulta superiore a quella dei tricyclici, a parità di efficacia clinica, verosimilmente in ragione della ridotta attività anticolinergica e anti-alfa-1-adrenergica. In particolare, la reboxetina non sembra indurre compromissione delle funzioni cognitive, e induce alterazioni cardiocircolatorie minime rispetto ai tricyclici, poiché, a differenza di questi ultimi, non associa alla stimolazione noradrenergica un'azione anticolinergica.

Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)

IMAO irreversibili

L'iproniazide, il primo degli IMAO, fu sintetizzato come farmaco antitubercolare nel 1950. Clinicamente dimostrò forti proprietà stimolanti ed antidepressive dovute alla

capacità di inibire gli enzimi monoamino ossidasi (MAO). L'uso clinico dell'iproniazide fu reso impossibile dall'alta epatotossicità. I due IMAO attualmente disponibili sono la fenelzina e la tranilcipromina. Le mono-amino-ossidasi si trovano soprattutto sulle membrane esterne dei mitocondri e sono gli enzimi principalmente responsabili del catabolismo intracellulare delle amine biogene. Nei terminali nervosi presinaptici metabolizzano le catecolamine che si trovano al di fuori delle loro vescicole di stoccaggio. Nel fegato e nell'intestino, metabolizzano le amine bioattive che sono ingerite con il cibo. E' noto come l'attività enzimatica delle MAO possa variare notevolmente tra gli individui e possa aumentare con l'età. Sono stati individuati due sottotipi di MAO (tabella 3.2.1.i). Le MAO tipo A metabolizzano preferibilmente la

Tabella 3.2.1.i. Confronto fra MAO-A e MAO-B		
<i>Tipo</i>	<i>Localizzazione</i>	<i>Substrati</i>
A	Sistema nervoso centrale; terminazioni nervose del sistema simpatico; fegato, intestino e pelle	Norepinefrina, serotonina, dopamina, tiramina, triptamina
B	Sistema nervoso centrale, fegato, piastrine	Dopamina, tiramina, triptamina, fenilettilamina, benzilamina, n-metilistamina

noradrenalina e la serotonina. Il tipo B agisce preferibilmente sulla fenilettilamina e sulla benzilamina. Tipo A e tipo B sono entrambe utilizzate nella terapia della depressione.

Chimica

La fenelzina è un derivato idrazinico ed un bloccante irreversibile delle MAO, mentre la tranilcipromina, il solo IMAO non idrazinico disponibile, lo è solo parzialmente. Le caratteristiche strutturali sono simili all'amfetamina. Una nuova IMAO, la selegilina, è stata approvata per il trattamento del Parkinson. A basse dosi, come viene usata nel Parkinson (≤ 10 mg/die), è un inibitore selettivo delle MAO tipo B e perciò non richiede una dieta libera da tiramina. A dosi più elevate (per es. 30 mg/die) diviene una IMAO non selettiva e perciò a dieta restrittiva.

Farmacologia

Gli IMAO sono ben assorbiti dopo somministrazione orale. Non sono disponibili preparazioni per via iniettiva. Inibiscono le MAO nel SNC, nel SNP, nel fegato e nell'intestino. Inibiscono parzialmente anche altri enzimi, ma con scarse conseguenze cliniche. L'inibizione delle MAO si ottiene in diversi giorni. L'inizio dell'effetto antidepressivo si manifesta in 2-4 settimane ed è approssimativamente equivalente alla latenza di azione degli altri antidepressivi. Poiché la fenelzina inibisce irreversibilmente l'enzima, il ripristino della funzione enzimatica dopo la sospensione può richiedere fino a 2 settimane (il tempo necessario per la sintesi ex novo). Ciò avviene anche per la tranilcipromina, sebbene il legame sia solo parzialmente irreversibile.

Metabolismo

Il metabolismo degli IMAO non è ben conosciuto. E' controverso se e come la fenelzina sia metabolizzata per acetilazione, nel fegato. Un'alta percentuale di asiatici e circa il 50% di bianchi e negri sono lenti acetilatori, ma il significato clinico di ciò non è conosciuto. Di importanza clinica è invece l'osservazione che il metabolismo degli IMAO non sembra essere influenzato dagli anticonvulsivanti di vecchia generazione.

Inibizione enzimatica ed efficacia terapeutica

Per la fenelzina, un'inibizione enzimatica maggiore dell'85% dell'attività basale delle MAO piastriniche tipo B sembra correlata con l'efficacia terapeutica. Dosaggi maggiori di 45 mg/die sono in genere necessari per ottenere questo livello di inibizione. Questo tipo di relazione non è stata riscontrata per la tranilcipromina, poiché essa inibisce massivamente le MAO piastriniche a dosi subterapeutiche.

Interazioni con la tiramina ed altre amine

Gli IMAO inattivano le MAO intestinali ed epatiche (MAO tipo A). Le amine vasomotorie, specialmente tiramina, ma anche feniletilamina, dopamina ed altre, assunte con il cibo, non sono pertanto catabolizzate nei pazienti in terapia con IMAO e possono espletare la loro azione simpaticomimetica favorendo il rilascio di catecolamine endogene. Ne può derivare una crisi iperadrenergica con grave ipertensione, iperpiressia, tachicardia, diaforesi, tremori e aritmie cardiache. Per questa ragione cibi contenenti tiramina ed altre amine vasoattive e farmaci simpaticomimetici non devono essere assunti da pazienti in trattamento con IMAO. Un'altra interazione farmacologica potenzialmente mortale riguarda l'associazione degli IMAO con SSRI, tricyclici (soprattutto la clorimipramina) e buspirone. Tali associazioni possono determinare una "sindrome serotoninergica" che, se di lieve entità, consiste in tachicardia, ipertensione, febbre, movimenti oculari e scosse miocloniche, ma, in forma grave, può comportare grave ipertermia, coma, convulsioni e morte. Simili interazioni si verificano anche con certi derivati oppiacei, quali la meperidina e il destrometorfano.

Linee guida per l'utilizzo degli IMAO

L'efficacia degli IMAO è simile a quella degli altri antidepressivi nella depressione maggiore e negli attacchi di panico. Alcuni insuccessi terapeutici sembrano imputabili alla tendenza a sottomedicare i pazienti. Dosi maggiori di 45 mg/die di fenelzina mostrano infatti una maggiore efficacia nei confronti dei tricyclici. Nella pratica clinica, gli IMAO sono, in genere, utilizzati quando tutti gli altri agenti hanno fallito, data la complessità del loro uso, comprese le restrizioni dietetiche. Rappresentano con gli SSRI, generalmente preferiti per la loro maneggevolezza, i farmaci di primo impiego nella depressione atipica. Nel disturbo da panico, in comorbidità con comportamenti polifobici, rilevazioni aneddotiche mostrano come la fenelzina possa essere più efficace dell'imipramina.

Rapporto con il paziente in trattamento con IMAO

Prima di iniziare la terapia con IMAO, è necessario dare informazioni complete sui rischi legati all'assunzione di cibi, bevande e farmaci contenenti amine. E' importante accertarsi che i pazienti abbiano chiaramente compreso la necessità delle restrizioni

Tabella 3.2.1.1. Istruzioni per i pazienti in trattamento con IMAO
<p><i>Alcuni cibi devono essere evitati:</i> Tutti i formaggi stagionati Carni: fegato di bue, fegato di pollo, insaccati fermentati, cibi conservati Pesce: caviale, pesce conservato, aringhe secche o in salamoia, pesce essiccato, Vegetali: avocado troppo maturi, fagioli, fave e crauti Frutta: frutta troppo matura, fichi inscatolati Altri cibi: lieviti Bevande: vino Chianti, birre contenenti lieviti non filtrati Cibi da usare con moderazione: cioccolato, caffè, birra, vino</p>
<p><i>Avvisare medici e dentisti del trattamento con antimaio. Questa precauzione è molto importante in caso di prescrizione di altri farmaci o interventi chirurgici</i></p>
<p><i>Non assumere farmaci non prescritti dal medico</i> Evitare gli antidolorifici da banco eccetto aspirina ed ibuprofene Evitare gli antiinfluenzali e gli antiallergici Evitare i decongestionanti nasali Evitare gli antitussivi Evitare psicostimolanti ed anoressizzanti</p>
<p><i>Prestare la massima attenzione ai seguenti sintomi: cefalea, nausea, vomito, dolore toracico o altri sintomi inusuali</i></p>

dietetiche e le conseguenze alle quali potrebbero andare incontro. E' utile fornire al paziente una tabella dove siano elencate le sostanze da evitare (tabella 3.2.1.1) e renderlo edotto sui sintomi caratteristici delle crisi ipertensive. La compliance va strettamente monitorata durante il piano terapeutico. Nel caso il paziente riferisca l'assenza di sintomi, nonostante l'assunzione di cibi vietati, occorre ribadire che il contenuto di tiramina nei cibi può variare ampiamente. Non si può, quindi, escludere la possibilità di crisi ipertensive in occasioni successive. Ripetute trasgressioni al regime dietetico prescritto dovrebbero indurre il medico a sospendere la terapia con IMAO. I pazienti dovrebbero informare i medici con cui vengono a contatto che stanno assumendo IMAO. Oltre alle restrizioni alimentari è importante fornire una corretta informazione riguardo ai più comuni effetti collaterali, specialmente l'ipotensione posturale, l'insonnia, le disfunzioni sessuali e riguardo al periodo di latenza dell'efficacia terapeutica, in modo da migliorare la compliance.

Scelta del farmaco

La fenelzina, nonostante che sia la sostanza più studiata clinicamente, presenta una maggiore incidenza di effetti collaterali rispetto alla tranilcipromina, quali aumento ponderale, sonnolenza, effetti simil-anticolinergici, come secchezza delle fauci, impotenza e anorgasmia. Inoltre la metà idrazinica della fenelzina è responsabile dell'epatotossicità che, sebbene rara, può essere fatale. La tranilcipromina, dal suo canto, può causare grave insonnia che recede al trattamento con clonazepam in dosi di 0.5 mg o trazodone alla dose di 50 mg. Le crisi ipertensive sono più frequenti con la tranilcipromina, ma la funzione degli enzimi MAO, alla sospensione, ritorna normale più

velocemente. La tranilcipromina è il farmaco di prima scelta in pazienti che non sopportano la sedazione.

Uso dell'IMAO

La terapia con IMAO va iniziata a bassi dosaggi e incrementata lentamente per evitare gli effetti collaterali. Una certa tolleranza si può sviluppare nei confronti dell'ipotensione posturale. La fenelzina viene inizialmente prescritta alla dose di 15 mg due o tre volte/die (7.5-15 mg/die negli anziani) e la tranilcipromina alla dose di 10 mg due o tre volte/die (5-10 mg/die negli anziani). La dose può essere incrementata di 15 mg alla settimana per la fenelzina e di 10 mg per la tranilcipromina fino a 45-60 mg/die per la fenelzina (30-60 mg negli anziani) e 30-40 mg/die per la tranilcipromina. Per entrambi i farmaci possono essere necessarie dosi più elevate (90 mg/die). Una volta che i sintomi depressivi scompaiono, le dosi possono essere diminuite, anche se, in generale, i dosaggi pieni sono più protettivi contro le ricadute. Gli effetti terapeutici spesso non sono evidenti prima di 2-4 settimane. Prima di considerare inefficace un trattamento con fenelzina, possono essere valutati i livelli di MAO piastriniche. Una inattivazione dell'85% è da considerare inadeguata ed il dosaggio va aumentato. La terapia va sospesa gradualmente, poiché sono stati riportati casi di psicosi alla brusca sospensione. Quando la terapia con IMAO viene interrotta, i livelli di MAO non ritornano immediatamente normali. Prima di sospendere le restrizioni dietetiche e farmacologiche, è buona norma aspettare 10 o più giorni per la tranilcipromina e 14 per la fenelzina. Lo stesso periodo di tempo è necessario prima di somministrare un antidepressivo ciclico. In genere viene raccomandato di sospendere i triciclici e gli SSRI due settimane prima di iniziare la terapia con IMAO. Per la fluoxetina è necessario aspettare un periodo di 5 settimane.

Uso in gravidanza

Ci sono poche esperienze sull'uso degli IMAO in gravidanza. Per questa ragione il loro impiego dovrebbe essere evitato. Se durante la gravidanza si manifesta una depressione grave, si possono utilizzare gli SSRI, i triciclici e l'ECT.

Effetti collaterali e tossicità da IMAO irreversibili

Gli IMAO non rappresentano un problema nel paziente compliant.

Ipotensione posturale

In genere l'ipotensione posturale è dose-correlata e può peggiorare significativamente in chi fa uso di diuretici o antipertensivi. I pazienti vanno istruiti a cambiare lentamente posizione posturale soprattutto al mattino e a sdraiarsi se avvertono segni di vertigine. L'ipotensione risponde, generalmente, alla posizione supina, a meno che i pazienti non siano in trattamento combinato con antipertensivi. In caso di ipotensione resistente, vanno somministrati liquidi per via parenterale ed evitati i farmaci simpaticomimetici.

Effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale

Tranilcipromina e fenelzina, anche se più raramente, possono causare insonnia e agitazione. In questi casi occorre abbassare il dosaggio. L'agitazione viene in genere controllata con le benzodiazepine e l'insonnia con il trazodone. Soprattutto con la

fenelzina si può verificare sonnolenza diurna. Per questi effetti collaterali si assiste in genere a sviluppo di tolleranza.

Crisi iperadrenergiche

Crisi iperadrenergiche possono essere causate dalla concomitante assunzione di farmaci simpatico-mimetici, L-DOPA, triciclici e amine pressorie come la tiramina, che si trovano in alcuni cibi e bevande (tabella 3.2.1. 1). Queste crisi sono molto pericolose, possono provocare ictus o infarti del miocardio. I sintomi sono rappresentati da cefalea intensa, sudorazione, midriasi, ipereccitabilità neuromuscolare, ipertensione grave e aritmie cardiache. Il trattamento consiste nel bloccare i recettori alfa-adrenergici con fentolamina (5 mg e.v., ripetuti al bisogno nelle successive 12-36 ore). I nitroderivati sono estremamente efficaci, ma richiedono un continuo monitoraggio della pressione arteriosa. La terapia di elezione, per le reazioni lievi, è un calcio-antagonista come la nifedipina ad un dosaggio compreso tra i 10 e 20 mg ripetuti nel tempo. I betabloccanti non devono essere usati poiché, come nel trattamento del feocromocitoma, intensificano la vasocostrizione e peggiorano l'ipertensione.

Funzione sessuale

In una piccola percentuale di pazienti possono manifestarsi, nei maschi, impotenza ed eiaculazione ritardata, nelle femmine anorgasmia. La ciproptadina è stata usata per il trattamento dei disturbi sessuali, ma con pareri discordi. L'anorgasmia a volte si risolve spontaneamente.

Altri effetti collaterali

In alcuni pazienti si verifica aumento di peso, anche se con la tranilcipromina si può verificare il fenomeno opposto. Effetti collaterali di tipo simil-anticolinergico possono essere presenti, ma non sono dovuti ad un effetto antimuscarinico. Questi effetti sono meno gravi di quelli osservati con i triciclici. La fenelzina può provocare secchezza delle fauci e, nei pazienti anziani, costipazione o ritenzione urinaria. In alcuni pazienti si è osservata nausea e diarrea. Possono essere presenti sudorazione, vampate di calore o brividi. Raramente si può verificare epatite. Infine, alcuni pazienti avvertono scosse muscolari o sensazioni simili a scosse elettriche: in questo ultimo caso è indicato un surplus di vitamina B6.

Sovradosaggio

Il sovradosaggio da IMAO è estremamente pericoloso. I primi segni di intossicazione compaiono lentamente, spesso possono essere rilevati nelle prime 12 ore, e raggiungono il massimo nelle 24. Il paziente deve essere attentamente monitorato perché, anche dopo un periodo asintomatico, si possono verificare iperpiressia ed eccitamento del SNA. L'ipereccitabilità neuromuscolare può essere così grave da produrre rabdomiolisi, che può portare ad un'insufficienza renale. La fase di eccitamento è in genere seguita da depressione del SNC e collasso cardiovascolare. La morte, in genere, avviene per convulsioni o aritmie nella fase precoce o, più tardi, per asistolia, aritmie, ipotensione o insufficienza renale acuta. Emolisi e problemi di coagulazione possono complicare il quadro. Il trattamento comprende lo svuotamento gastrico e la somministrazione di carbone attivo. Se il paziente presenta stato confusionale, iperpiressia, ipertensione o

ipotensione, il ricovero in rianimazione è d'obbligo. L'eccitabilità del SNC può essere trattata con benzodiazepine, che tuttavia non sono esenti dal rischio di potenziamento della depressione del SNC nella fase tardiva dell'intossicazione. Sono da preferire le benzodiazepine a breve emivita. I neurolettici a bassa potenza, come la clorpromazina, devono essere evitati perché possono peggiorare l'ipotensione. Le convulsioni possono essere trattate con benzodiazepine in dosi ripetute o con una singola dose di fenitoina. L'irritabilità e la rigidità muscolare possono essere così gravi da ostacolare la respirazione. Inoltre, possono contribuire all'innalzamento termico, ad uno stato di aumento del metabolismo e alla rhabdomiolisi. Alcuni autori raccomandano l'uso del dantrolene, un rilassante muscolare che agisce a livello periferico. In questo caso la terapia deve essere continuata per alcuni giorni. La grave ipertensione può essere trattata con fentolamina o nitroderivati. Le aritmie ventricolari possono essere trattate efficacemente con la lidocaina, evitando l'uso del bretilium per i suoi effetti adrenergici. L'uso di meperidina e IMAO o triciclici e IMAO è simile dal punto di vista clinico al quadro di sovradosaggio.

Interazioni farmacologiche

Nella tabella 3.2.1.m. sono riportati i principali effetti da interazione farmacologica.

IMAO reversibili

Moclobemide

Il blocco enzimatico prodotto dagli IMAO irreversibili ha una durata pari al turnover delle MAO. Ciò costituisce un limite sia per l'associazione con i farmaci inibitori del reuptake, sia per il passaggio da IMAO ad altri farmaci attivi sui sistemi catecolamin-

<i>Tabella 3.2.1.m. Interazioni degli I-MAO con altri farmaci</i>	
<i>Farmaco</i>	<i>Effetto</i>
Simpaticomimetici	Crisi ipertensive
Meperidina	Febbre, stato confusionale, iper o ipotensione, eccitabilità neuromuscolare, morte
Ipoglicemizzanti orali	Ipoglicemia
Levo-dopa	Crisi ipertensive
Antidepressivi triciclici e venlafaxina	Febbre, convulsioni, stato confusionale
SSRI, clomipramina, triptofano	Nausea, confusione, ansia, brividi, ipertermia, rigidità, sudorazione, iperreflessia, tachicardia, ipotensione, coma, morte
Bupropione	Crisi ipertensive

gici, rendendo necessario un periodo di washout. Inoltre, data la modalità tutto-o-nulla dell'inibizione enzimatica, l'azione degli IMAO risulta scarsamente modulabile a breve termine attraverso la variazione del dosaggio.

Al fine di combinare il meccanismo d'azione di inibizione delle MAO con una migliore maneggevolezza, è stato sviluppato un farmaco in grado di esercitare un blocco reversibile degli stessi enzimi, la moclobemide. Questo composto rappresenta il prototipo di una nuova classe psicofarmacologica, detta dei RIMA (inibitori reversibili delle MAO).

La moclobemide è risultata efficace a breve e lungo termine nel trattamento della depressione, con un più favorevole profilo di tollerabilità. Non necessita di restrizioni dietetiche rilevanti, non peggiora la performance cognitiva e non induce effetti da eccesso catecolaminergico o da sintesi di "falsi neuromediatori". Il carattere reversibile dell'inibizione comporta, inoltre, il vantaggio di poter modulare l'effetto terapeutico a breve termine con la variazione del dosaggio. Tuttavia, ad alte dosi, l'effetto inibente, pur virtualmente reversibile, equivale di fatto a quello degli IMAO classici e si associa allo stesso tipo di inconvenienti.

Effetti collaterali

I più comuni effetti collaterali sono rappresentati da secchezza delle fauci, vertigini, cefalea, raramente sedazione, nausea e disturbi cutanei (8.4% di rischio). Può verificarsi un effetto stimolante (insonnia, specie dopo assunzione serale, irrequietezza, ansia, agitazione, aggressività). L'insorgenza di uno stato di ipomania è riportata soprattutto in pazienti affetti da disturbo bipolare. Sono stati segnalati disturbi a carico del fegato e del sistema biliare (1.5% di rischio). Nell'overdose sono potenziati le vertigini, il disorientamento, la tachicardia, l'iperreflessia e lo stupore. Il trattamento consiste nella lavanda gastrica o nell'induzione del vomito; occorre monitorare le funzioni vitali con un appropriato trattamento di sostegno.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol - decanoas; Serenase
Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Amitriptilina	Adepril; Laroxyl; Triptizol
Amoxapina	--
Bretilio	--
Bupropione	Quomem; Zyban
Buspirone	Axoren; Buspar; Buspimen
Citalopram	Elopram; Seropram
Clonazepam	Rivotril
Clorimipramina	Anafranil
Clorpromazina	Largactil; Prozin
Dantrolene	Dantrium - IV
Desimipramina	Nortimil
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Micronoan; Noan; Tranquirit; Valium; Vatran
Dotiepina	Protiaden
Fenelzina	Nardil

Fentolamina	--
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Fluvoxamina	Dumirox; Fevarin; Maveral
Imipramina	Tofranil
Lidocaina	Basicain; Lidosen; Lidrian; Luan; Odontald; Ortodermina; Xilocayna Astra; Vagisil
Lorazepam	Control; Tavor; Valeans
Maprotilina	Ludiomil
Mesoridazina	--
Metilfenidato	--
Mirtazapina	Remeron
Moclobemide	Aurorix
Nefazodone	Reseril
Nifedipina	Adalat - AR - Chrono; Citilat - retard; Coral; Euxat; Fenidina; Nifedidor - retard; Nifedicon; Nifedin; Nifedi- pina Dorom; Nifedipina Rateoph.; Nipin
Nortriptilina	Nortitren
Paroxetina	Sereupin; Seroxat
Pimozide	Orap
Propranololo	Inderal - graduale 80
Protriptilina	--
Reboxetina	Davedax; Edronax
Sertralina	Tatig; Zoloft
Tioridazina	Mellerette; Melleril - 200 retard
Tranilcipromina	Parmodalin
Trazodone	Trittico - AC
Trimipramina	Surmontil
Venlafaxina	Efexor

3.2.2

Psicofarmacoterapia.

Impiego Clinico dei Sali di Litio

Il litio è il più conosciuto degli stabilizzanti dell'umore. E' l'elemento solido più leggero della tavola periodica ed è farmacologicamente attivo nella forma di catione monovalente. La scoperta della sua efficacia terapeutica, che costituisce un esempio di "serendipity", risale al 1949, quando Cade dapprima ne osservò le proprietà sedative nell'animale e in seguito lo impiegò in dieci soggetti in fase maniacale, ottenendo un miglioramento del quadro sintomatologico. Le possibilità di impiego terapeutico dei sali di litio sono state successivamente studiate in Australia e in Europa. Con il tempo il suo impiego ha ottenuto consensi in ogni parte del mondo e la sua efficacia nel trattamento degli episodi maniacali è stata ampiamente dimostrata.

Farmacologia

Assorbimento

Le compresse di litio sono disponibili in forma di sale carbonato, meno irritante per la mucosa gastroenterica rispetto al cloridrato. Una capsula da 300 mg contiene 8 millimoli di litio, che corrispondono, poiché il litio è uno ione monovalente, a 8 milliequivalenti. Il litio è ben assorbito dopo somministrazione orale. Le preparazioni standard producono un picco delle concentrazioni plasmatiche entro 1.5-2.0 ore; non sono disponibili formulazioni destinate all'uso parenterale.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Stefania Canoniero, Matteo Pacini e Mercedes Lovrecic

Concentrazioni plasmatiche

La terapia con il litio deve essere attuata tenendo conto non del dosaggio somministrato, ma delle concentrazioni plasmatiche, che sono strettamente correlate sia con l'efficacia terapeutica che con i fenomeni di tossicità. Le concentrazioni plasmatiche possono essere quantificate in milliequivalenti per litro (mEq/L) o in millimoli per litro (mmol/L). Il dosaggio si effettua tramite fotometria a fiamma o assorbimento atomico, analogamente alla determinazione della sodiemia e della potassiemia. La metodica standard di rilevamento si basa sulla determinazione della litiemia 12 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose (in genere prima della dose mattutina). Nei casi in cui il farmaco è assunto in dose unica serale, è possibile riscontrare valori di litiemia superiori del 10-20% rispetto ai soggetti in cui l'assunzione avviene in più somministrazioni giornaliere.

Distribuzione

Il litio si distribuisce uniformemente in tutti i liquidi corporei, sebbene le concentrazioni neuronali possano essere leggermente inferiori rispetto alle concentrazioni plasmatiche. La distribuzione nel liquido cerebrospinale avviene dopo una certa latenza, raggiungendo l'equilibrio in genere dopo circa 24 ore. Analogamente al sodio, il litio non si lega alle proteine plasmatiche. Negli anziani il volume di distribuzione è minore rispetto ai soggetti più giovani, poiché con l'avanzare dell'età vi è una riduzione della massa magra (e quindi dell'acqua totale) del 10-15% ed una riduzione del filtrato glomerulare, per cui è opportuno impiegare dosaggi minori.

Escrezione

Il litio è escreto per oltre il 95% attraverso il rene. È filtrato a livello glomerulare e, analogamente al sodio, è riassorbito per il 70-80% a livello del tubulo prossimale; è inoltre riassorbito in misura minore nell'ansa di Henle, ma, a differenza del sodio, non nel tubulo distale. Pertanto, la sua escrezione non è favorita dai diuretici (ad esempio tiazidici), che agiscono a livello dei tubuli distali. In realtà, poiché il riassorbimento prossimale del litio è di tipo competitivo, la riduzione della sodiemia, che può essere determinata da un diuretico tiazidico, dalla disidratazione o dalla riduzione dell'apporto di sodio, comporta la ritenzione di litio da parte del tubulo prossimale e quindi l'aumento della sua concentrazione plasmatica. Pertanto, qualora fosse necessaria una terapia con diuretici tiazidici, che determinano un aumento della litiemia di circa il 30-50%, in caso di associazione, è opportuno ridurre i dosaggi. La furosemide, invece, che agisce ad un livello più prossimale del nefrone rispetto ai tiazidici, sembra bloccare il riassorbimento del litio in misura tale da non elevarne le concentrazioni plasmatiche. In ogni caso, la litiemia deve essere monitorata nei pazienti in terapia con diuretici. L'escrezione renale del litio è massimale nelle prime ore dopo il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica e in seguito prosegue più lentamente per alcuni giorni. Nell'adulto sano l'emivita del litio è di circa 24 ± 8 ore. L'escrezione correla direttamente con la frazione di filtrazione glomerulare. Nell'anziano, in cui la frazione di filtrazione è ridotta, anche per la possibile compromissione della funzionalità renale, l'emivita può essere significativamente maggiore. Al contrario, le condizioni in cui vi è un aumento della frazione di filtrazione, come la gravidanza, si associano ad un aumento della clearance del litio.

Meccanismo di Azione

Il litio ha molti effetti neurobiologici, ma non vi è completo accordo su quali siano implicati negli effetti terapeutici. I recettori per i neurotrasmettitori sono proteine che attraversano la membrana cellulare; possiedono siti di legame per ligandi extracellulari per i neurotrasmettitori presenti nel vallo sinaptico ed altri siti che mediano l'effetto intracellulare. Il legame, reversibile, del neurotrasmettitore al recettore determina una variazione di conformazione che attiva la trasmissione del segnale. I recettori producono, in generale, due tipi di effetti: possono controllare direttamente l'apertura di un canale ionico, che costituisce parte integrante della molecola recettoriale stessa, oppure possono agire modulando la funzione di una proteina G, trasduttrice di segnale, sul versante intracellulare della membrana. L'attivazione delle proteine G dà l'avvio ad una complessa serie di reazioni biochimiche all'interno della cellula, compresa la modulazione di alcuni canali ionici non regolati da meccanismi recettoriali e di alcune vie di secondi messaggeri intracellulari. Molti recettori, tra cui la maggior parte dei recettori per le monoamine e tutti i recettori conosciuti dei neuropeptidi, determinano i loro effetti attraverso meccanismi legati alle proteine G. A differenza della maggior parte degli psicofarmaci, il litio non agisce a livello sinaptico, ma piuttosto a livello intracellulare, direttamente sui sistemi delle proteine G e dei secondi messaggeri. Il litio interferisce con l'azione di alcuni recettori neurotrasmettitoriali sulle proteine G ed ha effetti inibitori sui sistemi dei secondi messaggeri. Inibisce infatti l'attivazione, mediata dai recettori dell'adenilciclasi, l'enzima che catalizza la sintesi del secondo messaggero, l'adenosina monofosfato ciclica (cAMP). Dal momento che questo effetto si manifesta a concentrazioni superiori rispetto a quelle utilizzate nella pratica clinica, è improbabile che questo sia il meccanismo d'azione. Al contrario, l'inibizione dell'adenilato-ciclasi può contribuire alla determinazione di alcuni degli effetti tossici del litio. Il litio può inoltre inibire l'attivazione dell'adenilato-ciclasi da parte dell'ormone antidiuretico (ADH) e dell'ormone tireostimolante (TSH), con conseguente minore possibilità di concentrare le urine ed operare la sintesi degli ormoni tiroidei.

Alle concentrazioni considerate terapeutiche, il litio agisce su un altro sistema di secondi messaggeri, una via mediata dal clivaggio, stimolato dall'attivazione recettoriale, di un fosfolipide di membrana, il fosfatidilinositolo difosfato (PIP₂). Questo è generalmente considerato il principale meccanismo d'azione del litio. L'attivazione di alcuni recettori (gli alfa₁-adrenergici oppure i serotoninergici 5HT₂) determina, attraverso l'attivazione di una proteina G, il clivaggio del PIP₂ da parte di un enzima, la fosfolipasi C (PLC), con produzione di due secondi messaggeri, il diacilglicerolo e l'inositolo trifosfato (IP₃). Quest'ultimo determina, a sua volta, il rilascio di calcio dai depositi intracellulari. Il calcio e il diacilglicerolo attivano le protein-chinasi, coinvolte in molti processi cellulari. Il litio blocca la capacità dei neuroni di ripristinare i normali livelli di PIP₂, dopo che questo è stato idrolizzato da parte della PLC. Tutte le cellule rigenerano il PIP₂ a partire dall'inositolo libero e da gruppi lipidici. La maggior parte delle cellule può ricavare l'inositolo libero dal plasma; tuttavia, l'inositolo libero non attraversa la barriera emato-encefalica, per cui, a differenza dagli altri organi, l'encefalo deve generare l'inositolo libero di cui necessita o defosforilando gli inositoli fosfati (ad esempio l'IP₃), o sintetizzandolo ex novo dal glucosio-6-fosfato. Il litio inibisce gli enzimi che rimuovono i gruppi fosfati dagli inositoli fosfati e quindi blocca sia la via di

Tabella 3.2.2.a. Indicazioni al trattamento con Litio
<i>Efficace come farmaco di prima scelta</i> Episodio acuto maniacale Profilassi del disturbo bipolare
<i>Efficace come farmaco di seconda scelta</i> Episodio acuto depressivo del disturbo bipolare
<i>Possibile efficacia</i> Ciclotimia Disturbo schizofreniforme Disturbo schizoaffettivo Prifilassi della depressione unipolare (ultimo episodio di modesta gravità)
<i>Da confermare</i> Condotte aggressive Disturbi della personalità con umore instabile
<i>Da verificare</i> Abuso di alcool Ansia Bulimia Schizofrenia

resintesi che quella di sintesi ex-novo. Quando i neuroni scaricano ad alta frequenza (ed è ciò che avviene in alcuni gruppi di cellule nel corso della mania), quelli trattati con litio esauriscono le proprie riserve di PIP2, perdendo quindi la capacità di rispondere ad ulteriori stimolazioni da parte dei recettori che utilizzano questa via di trasduzione del segnale.

Indicazioni

E' dimostrato che il litio è efficace nel disturbo bipolare, sia per il trattamento dell'episodio maniacale acuto che per la profilassi delle recidive. La sua utilità in altre patologie psichiatriche è meno definita (tabella 3.2.2.a).

Disturbo bipolare

Il litio sembra essere il farmaco più efficace nel trattamento nel disturbo bipolare, in circa il 70% dei casi. Tuttavia, per la maggior parte dei pazienti il litio non costituisce, di per sé, un trattamento pienamente adeguato per tutte le fasi della malattia. E' più efficace nel trattamento dell'episodio maniacale acuto e nella profilassi delle recidive maniacali, moderatamente efficace nella profilassi delle recidive depressive e in genere inefficace come unico trattamento degli episodi depressivi. In ciascuno di questi casi il litio può essere associato ad altri farmaci. Nel corso di un episodio maniacale acuto l'associazione di antipsicotici e benzodiazepine risulta generalmente utile; nel corso degli episodi depressivi è utile l'associazione con antidepressivi.

Episodio maniacale acuto

Numerosi studi controllati hanno dimostrato che, a concentrazioni plasmatiche pari a 1 mmol/L, il litio è un trattamento efficace per gli episodi maniacali nel 70-80% dei

casi. E' inoltre provato che nell'episodio maniacale acuto è più efficace rispetto agli antipsicotici in monoterapia. Il miglioramento della sintomatologia generalmente inizia ad essere apprezzabile dopo 10-15 giorni dall'inizio della terapia e si manifesta in modo completo dopo 4 settimane. Quando il quadro clinico è di media gravità, può essere sufficiente impiegare il litio in monoterapia. Tuttavia, quando l'episodio maniacale è particolarmente grave, soprattutto nelle condizioni in cui l'ospedalizzazione è di breve durata, la prolungata latenza di comparsa della risposta clinica spesso determina la necessità di un'associazione con antipsicotici. Questi ultimi sono efficaci quando somministrati ai dosaggi antipsicotici pieni (ad esempio, aloperidolo alle dosi di 8-10 mg) e, a differenza delle benzodiazepine, che hanno solo un effetto sedativo, possiedono una reale efficacia antimaniacale. Tuttavia, a causa dell'elevata incidenza di effetti indesiderati correlata all'impiego di dosaggi elevati, spesso si fa ricorso alle benzodiazepine per potenziare l'effetto sedativo nel corso della fase precoce di trattamento (ad esempio, lorazepam o clonazepam), in associazione al litio, con o senza l'aggiunta di un antipsicotico.

Se nelle fasi intercorrenti tra gli episodi ipomaniacali o maniacali la litiemia è pari o inferiore a 0,8 mmol/L, è opportuno potenziare il dosaggio in modo da raggiungere un livello di 1,0 mmol/L, e associare un antipsicotico fino al completo controllo della sintomatologia. Nel corso del trattamento è opportuno valutare la frequenza delle ricadute e l'insorgenza di effetti collaterali, e decidere se proseguire la profilassi con valori di litiemia più elevati. I pazienti in fase maniacale acuta dovrebbero essere tenuti in un ambiente tranquillo, con scarse stimolazioni e, se rifiutano il trattamento, considerato l'elevato rischio di recidive della malattia non trattata, dovrebbero essere sottoposti a trattamento sanitario obbligatorio.

Sebbene sia stata suggerita la possibilità di danni neurologici, effetti extrapiramidali e stati confusionali con l'associazione litio-neurolettici, questi effetti sono dose-dipendenti e reversibili. I rari casi di grave tossicità si manifestano, in genere, in soggetti trattati con dosi molto elevate di neurolettici, oppure con valori di litiemia tossici o con entrambe le condizioni. Alcuni pazienti possono presentare una sintomatologia indistinguibile dalla sindrome maligna da neurolettici.

Mania resistente

I fattori predittivi di scarsa responsività al litio nel corso dell'episodio maniacale acuto sono: la scarsa responsività in passato, la presenza di sintomi disforici, il decorso rapido-ciclico, la presenza di uno stato misto o di comorbidità psichiatrica (inclusi i disturbi di personalità). La coesistenza di patologie internistiche può rendere difficoltoso il raggiungimento di adeguati valori di litiemia: ad esempio, la compromissione della funzionalità renale può comportare un'alterata escrezione e pertanto richiedere il monitoraggio sia della litiemia che dell'equilibrio idroelettrolitico; le anomalie di funzionamento del nodo senoatriale richiedono in genere la presenza del pacemaker per poter continuare la terapia; in caso di deterioramento mentale, anche di modesta gravità, aumenta il rischio di encefalopatia iatrogena.

I pazienti che non mostrano una risposta significativa dopo 2-3 settimane di trattamento a piene dosi possono essere considerati resistenti. In questo caso è opportuno rivalutare la diagnosi e considerare la possibilità di complicanze mediche o psichiatriche o di abuso di sostanze. I pazienti resistenti all'associazione di litio e

antipsicotici possono rispondere agli anticonvulsivanti, valproato o carbamazepina. Il valproato viene da alcuni utilizzato come farmaco di prima scelta nel trattamento del disturbo bipolare. Tuttavia, per il suo ampio margine di sicurezza ed efficacia, il litio rimane il farmaco di prima scelta per il trattamento del disturbo bipolare.

Vi sono dati che dimostrano come alcuni pazienti resistenti alla monoterapia con litio o con un anticonvulsivante rispondano all'associazione litio-valproato o litio-carbamazepina. L'associazione farmacologica, tuttavia, accresce il rischio di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale, soprattutto nei pazienti più anziani. E' stata inoltre dimostrata l'efficacia dell'associazione valproato-carbamazepina nei pazienti resistenti o intolleranti al litio. In questo caso il dosaggio del valproato generalmente deve essere aumentato e la dose di carbamazepina ridotta. Gli anticonvulsivanti possono anche accelerare il metabolismo degli antipsicotici e delle benzodiazepine. Gli episodi maniacali molto gravi, che non rispondono in maniera soddisfacente al trattamento di prima scelta, possono rispondere alla terapia elettroconvulsivante (ECT), che ha il vantaggio di avere un'azione rapida, spesso dopo sei applicazioni (al ritmo di due applicazioni settimanali). La terapia elettroconvulsivante non è un trattamento di prima scelta, anche perché con l'ECT non si ha azione preventiva sulla ricaduta. Pertanto, anche dopo aver effettuato con successo un ciclo di ECT, è opportuno instaurare un adeguato trattamento a scopo preventivo. La terapia elettroconvulsivante è sicura ed efficace nei pazienti trattati con il litio o con gli antipsicotici; l'impiego del valproato o della carbamazepina innalza invece la soglia convulsivante.

Disturbo bipolare, fase depressiva

Il litio è meno efficace nel trattamento degli episodi depressivi acuti, nell'ambito del disturbo bipolare, di quanto non lo sia negli episodi maniacali e può essere necessario attendere un lungo periodo (anche superiore a 6-8 settimane) prima che si manifesti una risposta completa. Pertanto, anche nei pazienti bipolari, spesso è opportuno ricorrere agli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), agli antidepressivi triciclici (TCA), agli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) o alla venlafaxina, inibitore del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI), specialmente se l'episodio depressivo si è manifestato nonostante la terapia di mantenimento con il litio. Se l'episodio depressivo interessa un soggetto non trattato con il litio, il trattamento può essere iniziato, impiegando il litio in monoterapia, oppure associandolo agli antidepressivi e/o alla psicoterapia. La scelta sarà dettata dalla esistenza di una risposta in episodi precedenti e dalla gravità dell'episodio in atto. Gli episodi gravi richiedono spesso un regime terapeutico combinato con un antidepressivo, a causa del lungo periodo di latenza e delle scarse probabilità di ottenere una risposta piena con il solo litio. Nei pazienti bipolari che assumono il litio, sarebbe opportuno ricordare che quest'ultimo può determinare una condizione di ipotiroidismo, che a sua volta può mascherare o esacerbare la sintomatologia depressiva.

Nei soggetti bipolari è opportuno monitorare con attenzione la terapia con antidepressivi, poiché essi possono presentare un viraggio maniacale, ed anche la concomitante terapia con litio o con un anticonvulsivante non costituisce un fattore pienamente protettivo nei confronti di questa eventualità. Sebbene alcuni autori suggeriscano che il bupropione, rispetto agli altri antidepressivi, determini con minore frequenza viraggi di polarità, non vi è un particolare antidepressivo da preferire nel trattamento del disturbo

bipolare. Se compaiono sintomi maniacali, è opportuno sospendere gli antidepressivi e proseguire la terapia con uno stabilizzante (litio, valproato o carbamazepina). Gli episodi maniacali indotti dagli antidepressivi spesso richiedono un trattamento antimaniacale completo, spesso in associazione con antipsicotici e benzodiazepine. Nonostante questo tipo di rischio, l'uso degli antidepressivi si rende spesso necessario nel corso del disturbo bipolare. Una volta risolto l'episodio acuto, gli antidepressivi vanno sospesi e il trattamento va continuato solo con gli stabilizzanti. Un'altra buona ragione per limitare l'uso degli antidepressivi nei pazienti bipolari è la possibilità che questi farmaci, in una minoranza dei casi, possano accelerare la frequenza delle recidive e indurre un decorso a cicli rapidi.

Episodi misti

Quando un episodio è caratterizzato da sintomi di opposta polarità, il trattamento più efficace è analogo a quello dell'episodio maniacale acuto, cioè con stabilizzanti dell'umore (litio, valproato o carbamazepina). Nel corso dell'episodio maniacale acuto, l'ECT è indicato nei pazienti resistenti al trattamento farmacologico iniziale, in cui la gravità della malattia richiede una rapida risoluzione. I pazienti che rispondono all'ECT richiederanno in seguito una profilassi farmacologica. Negli episodi misti, come negli episodi maniacali, può essere indicata l'associazione con antipsicotici. Per ottenere un ulteriore effetto sedativo, le benzodiazepine sono i farmaci di prima scelta. Gli antidepressivi devono essere evitati, poiché spesso aggravano la situazione. Alcuni autori suggeriscono l'impiego dell'ormone tiroideo (tiroxina, T4) o della triiodotironina (T3) per gli episodi misti resistenti, con l'obiettivo di portare i livelli circolanti di ormone tiroideo al di sopra del range di normalità. Questo tipo di approccio, tuttavia, richiede ulteriori conferme sperimentali.

Profilassi del disturbo bipolare

Il disturbo bipolare deve essere trattato in una prospettiva longitudinale, poiché tutti i pazienti sono suscettibili di ricadute. Numerosi studi controllati hanno confermato che il litio riduce, ma non elimina completamente, la frequenza e la gravità delle ricadute maniacali e depressive. Il litio può inoltre attenuare le oscillazioni timiche subcliniche, di modesta gravità, che si manifestano nei pazienti bipolari non trattati. L'efficacia è maggiore nella prevenzione delle recidive maniacali piuttosto che depressive. Il litio sembra essere meno efficace nei pazienti con una storia di ricadute frequenti, specialmente in soggetti rapido-ciclici (più di tre cicli all'anno). La sospensione prematura del litio in pazienti stabilizzati sembra predisporre alle ricadute maniacali, come se si trattasse di un effetto rebound. Se l'ultimo episodio è stato un episodio maniacale, in genere la profilassi si attua proseguendo il trattamento con gli stabilizzanti. L'impiego degli antipsicotici dovrebbe essere interrotto dopo la risoluzione della fase acuta. Se l'ultimo episodio è stato depressivo, sarebbe opportuno sospendere gli antidepressivi usati in fase acuta e mantenere soltanto gli stabilizzanti a scopo profilattico, anche se vi sono dati contrastanti relativi ai valori di litiemia ottimali. È stato dimostrato che concentrazioni ematiche comprese tra 0.8 e 1.0 mmol/L sono più protettive di concentrazioni comprese tra 0.4 e 0.6 mmol/L. I pazienti con i valori di litiemia più bassi hanno un maggior rischio di gravi ricadute maniacali, rispetto ai soggetti con valori di litiemia più elevati. Inoltre, il primo gruppo di pazienti presenta una maggiore frequenza di oscillazioni timiche intraepisodiche (sintomi maniacali e depressivi nel corso di una

singola recidiva). A valori di litiemia più elevati corrisponde un maggior rischio di effetti collaterali. Tuttavia, vi è un generale accordo sul fatto che il trattamento a lungo termine con dosaggi standard non determina un danno renale o altre complicanze pericolose per la vita.

Per i pazienti in cui la profilassi con litio dopo 6-12 mesi si rivela inefficace sarebbe opportuno intraprendere un trattamento alternativo, in genere con il valproato, in monoterapia o in associazione con il litio. L'uso della carbamazepina nella profilassi a lungo termine è meno sostenuto dalla letteratura esistente. L'associazione intermittente di un antipsicotico è una strategia impiegata comunemente; tuttavia, per il rischio di discinesie tardive, elevato nei pazienti con disturbi dell'umore, il suo uso dovrebbe essere ridotto al minimo. Vi sono alcuni dati a favore della efficacia della clozapina nel trattamento dei pazienti bipolari resistenti, in monoterapia o in associazione con il litio. Sebbene non comporti il rischio di effetti collaterali extrapiramidali, la clozapina può determinare l'insorgenza di numerosi effetti indesiderati e richiede comunque l'effettuazione di prelievi ematici settimanali per controllare l'eventuale comparsa di granulocitopenia idiosincrasica.

E' stato dimostrato che i soggetti con una storia di numerose ricadute (superiori a tre) sono spesso meno responsivi alla profilassi con il litio. Non è chiaro se i pazienti con numerose ricadute abbiano una malattia più grave o se siano gli episodi ripetuti a determinare un effetto a lungo termine sul sistema nervoso centrale, che comporta l'aumento della frequenza di recidiva e la resistenza al litio (ipotesi del "kindling"). Queste osservazioni, associate con l'osservazione che gli antidepressivi possono anche aggravare il decorso del disturbo bipolare accelerandone la ciclicità, inducono a ritenere che il trattamento a lungo termine con il litio (con valori di litiemia compresi tra 0.8 e 1.0 mmol/L) e la limitazione dell'impiego degli antidepressivi, quando possibile, possono far sì che il disturbo bipolare assuma un decorso relativamente benigno.

Alcuni pazienti non accettano l'idea di una profilassi a lungo termine, soprattutto se giovani. Nell'istruire il paziente ed i suoi familiari il medico dovrebbe tenere in considerazione i seguenti aspetti:

- Caratteristiche del(i) primo(i) episodio(i), comprese soprattutto la gravità e la compromissione funzionale (ad esempio, problemi scolastici, lavorativi, economici o legali)
- Frequenza e caratteristiche degli episodi (la frequenza spesso aumenta dopo gli episodi sporadici iniziali)
- Modalità di insorgenza degli episodi (l'insorgenza rapida, che richiede un intervento tempestivo, depone fortemente a favore del trattamento profilattico)
- Storia medica del paziente, compresa la necessità di trattamenti farmacologici che interagiscono col litio
- Grado di compliance del paziente
- Effetti collaterali

Profilassi del disturbo bipolare a rapida ciclicità

I pazienti bipolari, con più di tre episodi all'anno, sono definiti rapido-ciclici e mostrano una minore responsività al litio. Il decorso a cicli rapidi, che si riscontra più frequentemente nelle donne, si manifesta nel contesto del disturbo bipolare "classico", il che suggerisce che non abbia una base genetica differente. In un'elevata percentuale

di pazienti insorge nel corso di un trattamento con tutte le classi degli antidepressivi e con l'ECT. Anche la patologia tiroidea è da considerare come fattore predisponente.

Nella gestione dei pazienti a rapida ciclicità è utile descrivere graficamente i cicli e i trattamenti farmacologici (life-chart). E' opportuno rilevare e trattare le disfunzioni tiroidee, che in genere rispondono egregiamente all'associazione Litio-T3 o T4. Il trattamento con litio non dovrebbe essere sospeso troppo precocemente, poiché alcuni soggetti diventano rapido-ciclici anche a distanza di un anno, specialmente se è stato evitato l'uso degli antidepressivi. Il decorso a rapida ciclicità risponde meglio alla carbamazepina o all'acido valproico. L'impiego degli antipsicotici deve essere limitato ai casi di necessità, poiché comporta il rischio, a lungo termine, di discinesia tardiva. L'uso degli antidepressivi dovrebbe essere limitato al minor tempo possibile. Qualora un antidepressivo sia stato responsabile dell'aumento della frequenza dei cicli, è opportuno sostituirlo con uno appartenente ad un'altra classe farmacologica. Il bupropione sembra essere, in questi casi, sicuro. In alcuni pazienti a rapida ciclicità il miglior trattamento antidepressivo si è rivelato la terapia elettroconvulsivante.

Depressione unipolare, fase acuta

Il litio, in monoterapia, possiede una modesta efficacia antidepressiva. Il suo impiego principale consiste nella "lithium augmentation".

"Lithium augmentation"

Circa il 30% dei pazienti con depressione maggiore non mostra un sostanziale miglioramento con il trattamento antidepressivo. Poiché possono essere necessarie molte settimane per osservare un miglioramento, quando si sostituisce un antidepressivo con un altro, si è cercato di studiare strategie diverse, compresa l'associazione di un secondo antidepressivo, per rendere responsivi i pazienti resistenti. L'aggiunta del litio ad un SSRI, TCA o IMAO inefficace ("lithium augmentation") è giudicata utile in circa il 50% dei casi. Può, tuttavia, indurre una fase maniacale. Non vi sono correlazioni tra la risposta clinica e le concentrazioni plasmatiche del litio. Il dosaggio è, in genere, di 300 mg due o tre volte al giorno. E' opportuno dosare la litiemia dopo 5-7 giorni, oppure in caso di comparsa di gravi effetti collaterali. Nei pazienti responsivi il miglioramento si manifesta entro 2-3 settimane.

Profilassi nella depressione unipolare

I pazienti con depressione unipolare traggono beneficio dalla profilassi farmacologica a lungo termine con antidepressivi. Il litio trova un impiego molto raro, se non in associazione agli antidepressivi.

Psicosi atipiche: disturbo schizoaffettivo e schizofreniforme

Secondo i criteri del DSM-IV, i pazienti schizoaffettivi si caratterizzano per la presenza di fasi in cui predomina una sintomatologia psicotica, anche in assenza di sintomi affettivi, e fasi durante le quali prevalgono i sintomi depressivi o maniacali. Il disturbo schizofreniforme si definisce, invece, per la presenza di sintomi psicotici con una durata inferiore ai 6 mesi, ad esordio rapido piuttosto che insidioso, con confusione mentale o perplessità, in assenza dell'appiattimento affettivo tipico della schizofrenia. Il disturbo schizofreniforme potrebbe, in realtà, comprendere un gruppo eterogeneo di pazienti, alcuni con schizofrenia e altri con forme atipiche di disturbi dell'umore.

L'esordio acuto a partire da una condizione di buon adattamento premorboso è maggiormente indicativo di un disturbo dell'umore piuttosto che di schizofrenia, anche se la sintomatologia affettiva può non essere preminente. Una familiarità positiva per disturbi affettivi può convalidare questa diagnosi. La mania disforica può frequentemente essere confusa con un disturbo schizofreniforme. La presenza di paranoia come unico o preminente sintomo psicotico dovrebbe far ipotizzare la possibilità che si tratti di forme atipiche di mania o di depressione, specialmente se la familiarità è positiva per disturbi dell'umore o vi sono sintomi neurovegetativi.

In presenza di sintomi affettivi di gravità modesta o significativa con componente neurovegetativa nell'ambito del decorso di un disturbo schizoaffettivo, il litio, il valproato, la carbamazepina o gli antidepressivi sono il trattamento più appropriato. Il litio è il farmaco di prima scelta per i quadri "schizomaniacali"; gli antidepressivi sono i farmaci di scelta per i quadri "schizodepressivi". Questi farmaci sono efficaci più sui sintomi affettivi, i disturbi del sonno e dell'alimentazione, che non sulle allucinazioni, le illusioni o i disturbi del pensiero.

Ciclotimia

La ciclotimia è definita come un disturbo dell'umore cronico con periodi di ipomania e di depressione del tono dell'umore oppure perdita dell'interesse o anedonia, ma con una gravità tale da non soddisfare i criteri per la diagnosi di episodio maniacale o depressivo maggiore. In genere, è presente una familiarità positiva per disturbi dell'umore. I disturbi di personalità e l'abuso di sostanze presentano, molto spesso, caratteristiche simili alla ciclotimia. Il litio è efficace nella ciclotimia anche se in maniera minore rispetto al disturbo bipolare. Per ottenere un miglioramento della sintomatologia, a volte è necessario aspettare a lungo, anche oltre un anno, come accade con i pazienti bipolari a rapida ciclicità. Anche i livelli plasmatici devono essere compresi entro gli stessi limiti ritenuti ottimali per il trattamento a lungo termine del disturbo bipolare.

Disturbi della condotta alimentare (bulimia)

Il litio si è dimostrato efficace nella bulimia, ma, considerando il rischio di effetti tossici cui sono esposti i bulimici che abusano di lassativi e diuretici e la recente dimostrazione della efficacia degli SSRI e degli altri antidepressivi, dovrebbe essere impiegato unicamente nei soggetti bulimici con comorbidità per il disturbo bipolare.

Abuso di alcool

Nonostante che il suo impiego nel trattamento dell'alcolismo sia ancora oggetto di discussione, alcune ricerche hanno suggerito che il litio riduce il craving e gli "high" prodotti dall'alcool. Quando i valori di litiemia sono compresi tra 0.7 e 1.2 mmol/L, gli alcolisti tendono a presentare un maggior grado di astensione dall'alcool rispetto ai controlli, anche se non mancano dati opposti riguardo ad alcolisti con e senza comorbidità per depressione. Il litio non è utile come trattamento di prima scelta per l'alcolismo. E' indicato, invece, se dopo la disintossicazione è possibile stabilire che la condotta di abuso è secondaria oppure concomitante ad un disturbo bipolare. Per i rischi di tossicità, se assunto da alcolisti attivi, il litio dovrebbe essere somministrato solo a soggetti disintossicati ed in trattamento psicosociale.

Disturbi di personalità

L'utilità del litio o di altri stabilizzanti dell'umore nel trattamento della labilità emotiva e del discontrollo degli impulsi nei pazienti con disturbo di personalità borderline o con altri disturbi di personalità è ancora da definire. Uno dei fattori che alimenta la confusione è la possibilità che i soggetti responsivi al litio (o agli antidepressivi) presentino una comorbidità per un disturbo dell'umore, oppure che il disturbo dell'umore si manifesti all'esordio come un disturbo di personalità.

Nei pazienti con marcata labilità emotiva, il litio (con litiemia compresa tra 0.6 e 1.2 mmol/L), la carbamazepina o il valproato possono essere impiegati quando le oscillazioni timiche sono pronunciate ed invalidanti.

Aggressività

Il litio (a concentrazioni plasmatiche comprese fra 0.6 e 1.3 mmol/L) è efficace nel controllare gli episodi di violenza eterodiretta, specialmente nei pazienti con disturbo di personalità antisociale, con familiarità positiva per disturbi dell'umore, oppure quando la sintomatologia fa parte del quadro clinico di un disturbo affettivo.

Impiego Clinico

Prima di iniziare il trattamento

Vi è generale accordo circa le procedure basilari da seguire prima di iniziare un trattamento con il litio (tabella 3.2.2.b):

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Esami ematologici (azotemia, creatininemia, emocromo con formula)
- Funzionalità tiroidea (T3, T4 e TSH)
- ECG
- Test di gravidanza

L'esame emocromocitometrico è utile in quanto il litio può determinare una leucocitosi benigna. A causa del rischio di interferenza con la funzione del nodo senoatriale, il trattamento dei pazienti con malattia del nodo del seno dovrebbe essere attuato solo se portatori di un pacemaker. Non è necessario non somministrare il litio in attesa dei risultati dei test di funzionalità tiroidea. L'eventuale disfunzione tiroidea può, infatti, essere trattata dopo l'inizio della terapia. Analogamente, non è necessario richiedere la clearance della creatinina prima di iniziare il trattamento se il paziente non ha una nefropatia. La clearance della creatinina si rende opportuna nei casi in cui si riscontrino valori di litiemia molto elevati a dispetto del basso dosaggio iniziale, o, se, nel corso del trattamento, si verifica un aumento significativo dei valori della creatininemia o della litiemia.

Diverse sono le metodiche messe a punto per l'individuazione del dosaggio adeguato, utilizzando una dose "test". Nell'adulto sano si possono somministrare 600 mg, valutare le concentrazioni plasmatiche dopo 24 ore e risalire alla dose giornaliera attraverso un normogramma. Le dosi "test" dovrebbero essere inferiori nei pazienti anziani. Questa metodica può rivelarsi utile per identificare i pazienti che necessitano di dosaggi limite, compresi quelli con deficit subclinico della funzionalità renale.

Prima di iniziare il trattamento, è opportuno avvertire il paziente della latenza degli

effetti stabilizzanti sull'umore e dell'inutilità di assumere dosaggi insufficienti. E' inoltre opportuno suggerire di non modificare l'apporto di sodio, di controllare il peso, di non assumere diuretici o antinfiammatori non steroidei senza prescrizione medica.

Concentrazioni plasmatiche

L'efficacia e la sicurezza della terapia può essere controllata mediante il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche; il dosaggio assunto non è un adeguato parametro di riferimento (tabella 3.2.2.c). Poiché le concentrazioni plasmatiche variano considerevolmente, è preferibile prelevare i campioni ematici 12 ore dopo l'ultima dose assunta, generalmente prima della prima dose del mattino. Il mancato rispetto di questa norma rende l'interpretazione dei risultati inattendibile. Se l'intero dosaggio è somministrato in dose unica serale, le concentrazioni plasmatiche rilevate al mattino aumentano del 10-20%.

Poiché l'emivita del litio è di circa 24 ore e il tempo necessario per raggiungere lo steady-state è, come per tutti i farmaci, pari a circa 4 o 5 volte l'emivita plasmatica, la litiemia non dovrebbe essere valutata prima di 5 giorni dopo una variazione del dosaggio, a meno che non si sospetti un fenomeno di tossicità. Negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale, l'emivita e il tempo richiesto per raggiungere lo steady state sono prolungati (spesso 7 giorni e oltre). Nel caso vi sia il sospetto di tossicità, è opportuno sospendere il farmaco e valutare immediatamente la litiemia, tenendo conto del tempo trascorso dall'assunzione dell'ultima dose.

Uso del litio

Nell'adulto sano il dosaggio iniziale è, in genere, 300 mg in due somministrazioni giornaliere, tuttavia può essere opportuno impiegare dosaggi inferiori (ad esempio 150 mg per due somministrazioni/die) nei casi di età avanzata o di patologie renali concomitanti. Nella fase iniziale del trattamento è utile controllare la litiemia ogni 5 giorni e aggiustare la posologia in modo da mantenerla nel range terapeutico.

Molti degli effetti collaterali precoci, ad esempio la nausea e il tremore, dipendono dalle concentrazioni plasmatiche assolute, tuttavia possono verificarsi anche quando la litiemia è nel range terapeutico, ma la concentrazione nel sangue è avvenuta in maniera rapida. I dosaggi vanno aumentati con gradualità per migliorare la compliance del paziente. In caso di effetti collaterali, il dosaggio deve essere ridotto temporaneamente, e di nuovo aumentato dopo alcuni giorni. Per ottenere un rapido controllo della sintomatologia, si possono utilizzare, a breve termine, antipsicotici e benzodiazepine.

Schemi posologici e intervalli tra le dosi

Uno dei principali problemi della terapia a lungo termine con litio è la compliance del paziente. La maggior parte dei pazienti preferisce uno schema terapeutico che prevede due somministrazioni giornaliere, dal momento che spesso trascura di assumere la dose post-prandiale. In realtà la tollerabilità renale è maggiore se si adotta la somministrazione unica serale. I pazienti che assumono una dose giornaliera singola hanno in misura minore poliuria e anomalie morfologiche a carico dei reni. Il rene è in grado di ben tollerare i picchi più elevati raggiunti con gli schemi in monodose e, dal punto di vista clinico, non vi sono ripercussioni negative per i bassi valori di litiemia che si raggiungono lontano dal momento dell'assunzione. A livello di ricerca si sta indagando la sicurezza e l'efficacia del trattamento a giorni alterni. Il litio a lento rilascio

Tabella 3.2.2.b. Uso del Litio
<i>Prima di iniziare la terapia</i> Accurata anamnesi medica Visita medica Creatininemia T4, T3, TSH ECG
<i>Dosaggio iniziale</i> Di solito 300 mg/die Dosaggi minori nella persona anziana o con disturbi renali (150-300)
<i>Livelli ematici</i> Aspettare circa 12 ore dopo l'ultima somministrazione Ogni 5 giorni, all'inizio della terapia, per aggiustare le dosi Ogni 3-6 mesi in pazienti stabilizzati Immediatamente se si sospetta una intossicazione
<i>Monitoraggio in pazienti stabilizzati</i> Creatininemia, TSH ogni 6 mesi Per pazienti sopra 40 anni o con problemi cardiaci ECG quando indicato

può essere utile nei pazienti che manifestano effetti collaterali nel momento del picco plasmatico. Una minoranza di pazienti tollera soltanto schemi posologici che prevedono somministrazioni più frequenti di dosaggi inferiori. Le preparazioni a lento rilascio hanno un'elevata biodisponibilità e determinano un minor grado di fluttuazioni della litiemia, ma, a causa del rallentato assorbimento, provocano con maggiore facilità diarrea.

Concentrazioni plasmatiche ottimali

I dosaggi ottimali di litiemia si riferiscono ad uno schema posologico a più somministrazioni. Per l'episodio maniacale acuto, in genere si ottiene una risposta terapeutica quando si raggiungono valori di litiemia compresi tra 1.0 e 1.2 mmol/L. Non esistono giustificazioni plausibili per il ricorso a concentrazioni superiori. Valori maggiori di 1.5 mmol/L possono facilmente risultare tossici. Il dosaggio orale, associato a questi valori di litiemia, varia in funzione del peso del paziente e della sua funzione renale. Nell'adulto sano la dose tipica è intorno a 1.500 ± 300 mg, ma il range varia da 300 a 3000 mg. Nelle fasi precoci del trattamento dell'episodio maniacale acuto, per motivi ancora sconosciuti, i dosaggi richiesti, a parità di litiemia, possono essere superiori rispetto a quelli della fase più avanzata.

Quando è richiesto un rapido controllo della sintomatologia, è opportuno impiegare gli antipsicotici, in genere a dosaggi equivalenti a 8-10 mg di aloperidolo. Nei casi di persistente agitazione si può associare, temporaneamente, una benzodiazepina come il lorazepam ed il clonazepam. Questo procedimento comporta un minor rischio di neurotossicità rispetto all'impiego di alte dosi di antipsicotici. Una volta risolta la sintomatologia acuta, è opportuno ridurre gradualmente e sospendere gli antipsicotici.

Per la profilassi delle ricadute, concentrazioni plasmatiche intorno a 0.8-1.0 mmol/L sono più efficaci, anche se comportano maggiori effetti collaterali. In ogni caso è

Tabella 3.2.2.c. Predicibilità del dosaggio di Litio. Dosaggi richiesti per ottenere un dosaggio sierico del litio compreso fra 0.9 ± 0.3 mEq/L a partire dai livelli ottenuti 24 ore dopo una singola dose di 600 mg

<i>Livello</i>	<i>Dosaggio giornaliero</i>
<0.05	3600 mg
0.05-0.09	2700 mg
0.10-0.14	1800 mg
0.15-0.19	1200 mg
0.20-0.23	900 mg
0.24-0.30	600mg
>0.30	Da usare con estrema cautela

opportuno determinare empiricamente la concentrazione minima efficace. In caso di intolleranza si deve prendere in considerazione la sostituzione del litio con il valproato o la carbamazepina.

Monitoraggio della terapia a lungo termine

All'inizio della terapia sarebbe opportuno monitorare i livelli della creatininemia e ricontrollarli dopo il raggiungimento della litiemia ottimale. Se vi è un'indicazione clinica, è buona norma eseguire controlli elettrocardiografici seriatî: il litio può determinare alterazioni benigne del tracciato simili a quelle prodotte dall'ipocaliemia; è importante, dunque, assicurarsi che il paziente non sia realmente ipopotassiémico. La terapia dovrebbe essere sospesa solo nei casi di insorgenza di aritmie.

Nel corso della terapia a lungo termine, la determinazione della litiemia dovrebbe avvenire ogni tre mesi, o più frequentemente, se si sospettano fenomeni di tossicità o di compliance da parte del paziente. La creatininemia e il TSH dovrebbero essere controllati almeno ogni sei mesi. Un aumento inaspettato della litiemia richiede l'indagine della funzionalità renale.

Interruzione della terapia con il litio

Sia studi in aperto che studi controllati hanno dimostrato l'esistenza di un sostanziale rischio di nuovi episodi di mania o depressione dopo la sospensione della terapia, anche nei casi in cui il trattamento aveva permesso di ottenere una buona stabilizzazione del quadro psicopatologico. Il rischio del ripresentarsi di episodi maniacali, nei pazienti bipolari, dopo l'interruzione improvvisa della terapia, è molto elevato, con oltre la metà delle ricadute nel corso dei primi tre mesi dopo l'interruzione. Gli episodi depressivi tendono, invece, a manifestarsi più tardivamente. La sospensione graduale del litio (nel corso di 2-4 settimane) riduce il rischio di ricadute precoci. Se possibile, ed in assenza di effetti collaterali, è consigliabile interrompere la terapia ad un ritmo di scalaggio di non più di 300 mg al mese.

Uso in gravidanza

Le donne affette da disturbo bipolare tendono a manifestare una grave sintomatologia affettiva nel corso della gravidanza e presentano un rischio elevato di episodi

maniacoali o depressivi nel post-partum. L'impiego del litio, del valproato o della carbamazepina, nel primo trimestre di gravidanza, è associato all'aumento del rischio di gravi malformazioni fetali. Le donne bipolari devono essere informate sui rischi della prosecuzione o dell'interruzione del trattamento farmacologico, pianificando anche le possibili strategie di intervento nel caso si manifesti una grave recidiva, soprattutto nel corso del primo trimestre di gravidanza. In questo periodo vi è, infatti, un aumento del rischio di anomalia di Ebstein a carico della valvola tricuspide. L'incidenza di gravi malformazioni congenite è stimata intorno al 4-12%, contro il 2-4% dei gruppi di controllo. A causa del rischio associato all'uso di tutti gli stabilizzanti dell'umore, l'ECT è il trattamento di scelta per i gravi episodi maniacoali o depressivi in gravidanza. Le alternative farmacologiche più sicure sono rappresentate dagli antipsicotici ad alta potenza, dalle benzodiazepine e, per gli episodi depressivi, dall'imipramina.

L'impiego del litio nelle fasi più avanzate della gravidanza può comportare l'insorgenza di complicanze materne. Il volume plasmatico materno, infatti, aumenta del 50%, e la filtrazione glomerulare del 30-50% e ciò rende difficile il controllo della litiemia. Con il parto si verifica, inoltre, una diuresi massiva che può determinare fenomeni di tossicità da litio.

Il litio è secreto nel latte materno in concentrazione pari circa alla metà della concentrazione plasmatica, con effetti sconosciuti sulla crescita e sullo sviluppo del neonato; è opportuno pertanto scoraggiare l'allattamento al seno.

Uso nell'età avanzata

Considerando la riduzione del volume di filtrazione glomerulare e della componente acquosa a vantaggio della componente lipidica della massa corporea, sarebbe auspicabile usare con cautela il litio nell'età senile. Gli anziani devono assumere bassi dosaggi iniziali, intorno ai 150-300 mg due volte al giorno. Le litiemie e le variazioni di dosaggio devono prevedere maggiori intervalli temporali, poiché lo steady state è raggiunto in un periodo pari o superiore ai 7 giorni. Inoltre, è sempre opportuno indagare la presenza di cardiopatie subcliniche. I pazienti anziani spesso assumono trattamenti farmacologici, come diuretici o antinfiammatori non steroidei, che possono favorire l'insorgenza di fenomeni tossici da litio. Infine, è essenziale verificare accuratamente le capacità cognitive del paziente prima di iniziare la terapia ed accertarsi che non compaia un leggero stato subconfusionale, il cui rischio è maggiore quando il paziente assume antidepressivi, antipsicotici, anticonvulsivanti e/o anticolinergici.

Effetti Collaterali

L'indice terapeutico del litio è basso. Può infatti essere tossico a livelli sierici non molto superiori a quelli terapeutici. Nel range terapeutico, circa l'80% dei pazienti presenta effetti collaterali, anche se solo nel 30% si raggiungono livelli moderati o gravi. I più comuni sono la sete, l'aumento della minzione, il tremore e l'aumento di peso. Rappresentano spesso un problema subito dopo l'assunzione del farmaco, quando i livelli ematici stanno aumentando o varie ore dopo l'assunzione, quando viene raggiunto il picco ematico. In questo caso possono essere impiegati con successo preparazioni a lento rilascio; in alternativa, si può modificare lo schema di assunzione, somministrando il farmaco a dosi minori ma più frequentemente; purtroppo in questo caso si assiste ad un peggioramento della compliance.

La tossicità da litio va diagnosticata da un punto di vista clinico, e i livelli sierici servono solo come conferma. In generale, ci si può aspettare una certa tossicità con litiemia >1.5 mmol/L. Tossicità grave può manifestarsi intorno ai 2.0 mmol/L, ed è quasi sempre evidente quando la litiemia è >3.0 mmol/L. Oltre alla tossicità dose-dipendente, il litio può produrre varie reazioni idiosincrasiche, come reazioni dermatologiche, che si possono manifestare per qualunque litiemia.

Effetti collaterali gastrointestinali

I pazienti trattati con litio possono presentare nausea, vomito, anoressia, diarrea e dolori addominali. Questi sintomi sono dose-dipendenti ed emergono a livelli ematici elevati o con l'aumento rapido dei livelli sierici all'inizio del trattamento; sono perciò comuni e di solito transitori. Se si manifestano con l'aumento dei livelli sierici all'inizio del trattamento, il dosaggio può essere temporaneamente diminuito e poi aumentato di nuovo più lentamente, quando i sintomi scompaiono. La nausea può essere diminuita se il litio viene somministrato ai pasti o se vengono usati preparati a lento rilascio, che tuttavia possono provocare una maggior incidenza di diarrea. I pazienti, che non tollerano il preparato a base di carbonato sodico, possono avere minori disturbi gastrointestinali con lo sciroppo citrato. I sintomi gastrointestinali che si presentano nel corso del trattamento suggeriscono la presenza di livelli ematici tossici.

Effetti renali

Sebbene il litio diminuisca la capacità renale di concentrare le urine, raramente o quasi mai causa problemi renali in pazienti i cui livelli sierici siano mantenuti nel range terapeutico. L'osservazione di gravi anomalie, come glomerosclerosi e fibrosi interstiziale, in biopsie renali di pazienti in terapia con litio a lungo termine, ha sollevato timori sul fatto che la terapia a lungo termine possa portare a danni renali. Fortunatamente, accurati studi longitudinali non sono riusciti a confermare questo timore. La proporzione di glomeruli sclerotici e di tubuli atrofici fra i pazienti trattati con litio è più alta nei pazienti che assumono litio in dosi giornaliere frazionate, rispetto a quelli che assumono una sola dose al giorno. Pazienti in terapia con litio a lungo termine non sembrano sviluppare cambiamenti significativi della funzione glomerulare.

Poliuria

Il più comune problema renale provocato dal litio è la poliuria, in parte dovuta all'effetto antagonista del litio sull'azione renale dell'ADH, che porta all'incapacità di produrre urine adeguatamente concentrate. La poliuria può manifestarsi nel 50-70% dei pazienti a dosi terapeutiche; circa il 10% ha un'emissione di urine maggiore di 3 L/die (diabete insipido nefrogeno). Attualmente, la terapia con litio rappresenta la più comune causa di diabete insipido nefrogeno.

La poliuria, la nicturia e la sete possono essere molto fastidiose per i pazienti e interferire con le normali abitudini di vita e con il ritmo del sonno. Questi sintomi migliorano con la riduzione del dosaggio e di solito si risolvono completamente alla sospensione del farmaco. Un limitato numero di pazienti, comunque, continua ad avere un difetto di concentrazione delle urine, il che suggerisce un danno strutturale del rene.

Terapia. Si può somministrare il litio in unica dose serale. Si possono somministrare diuretici, in quanto, paradossalmente, in questi pazienti, diminuiscono la diuresi. Diuretici risparmiatori di potassio, come l'amiloride, diminuiscono notevolmente il

volume di urina, senza grandi conseguenze sui livelli ematici di litio o potassio, a condizione che il paziente abbia una normale funzionalità renale. L'amiloride viene somministrata inizialmente a 5 mg due volte al giorno e può essere incrementata fino a 10 mg due volte al giorno, se l'effetto è inadeguato. Dosaggi superiori a 20 mg al giorno non determinano benefici aggiuntivi. Con l'amiloride, i pazienti possono mantenere una dieta normale, senza restrizioni di sodio. Tuttavia, è prudente monitorare settimanalmente i livelli di litio e di potassio per alcune settimane. Se l'amiloride non è tollerata, può essere sostituita con idroclortiazide fino a 100 mg/die. Bisogna però ricordare che in questo caso, o con l'associazione dei due composti, il livello ematico di litio può aumentare in modo sostanziale. I diuretici tiazidici riducono il volume extracellulare e portano ad un aumento compensatorio nel riassorbimento del sodio, producendo così un aumentato riassorbimento di litio ed un'elevazione dei livelli ematici. I tiazidi, usati da soli, aumentano i livelli di litio del 30-50%. Se i tiazidi vengono usati con o senza amiloride, il dosaggio del litio dovrebbe essere inizialmente dimezzato, e la litiemia monitorata settimanalmente. Con i tiazidici si ha deplezione di potassio; i livelli di potassio devono essere monitorati dapprima su base settimanale, finché non si stabilisce se il paziente necessita di un'integrazione di potassio.

Altri problemi renali

Raramente i pazienti presentano, all'inizio della terapia, un aumento della creatinemia. Se questo avviene, il litio dovrebbe essere sospeso e dovrebbe essere valutata la clearance della creatinina delle 24 ore. Naturalmente, occorre escludere un episodio di tossicità da litio, disidratazione, ostruzione o interazioni farmacologiche. I pazienti con nefrite interstiziale acuta presentano una marcata riduzione della clearance della creatinina. Questi danni renali sono reversibili con la sospensione permanente del litio. Un piccolo numero di pazienti sviluppa una sindrome nefrosica che, di solito, scompare con la sospensione permanente del litio, ma talvolta necessita dell'utilizzo dei corticosteroidi.

Edema

Una minoranza di pazienti presenta, senza alterazioni della funzione renale, un edema intermittente alle estremità inferiori o al viso, che spesso si risolve spontaneamente. L'edema litio-dipendente può essere trattato con spironolattone, monitorando la litiemia, che può aumentare, e gli elettroliti.

Effetti collaterali neurologici

Effetti collaterali neurologici lievi possono verificarsi con l'innalzamento della litiemia all'inizio della terapia, o a terapia stabilizzata. Il quadro clinico è caratterizzato da letargia, affaticamento, astenia e tremore intenzionale. Il tremore varia da 7 a 16 Hz, è simile al tremito fisiologico o essenziale ed è diverso dal tremito pollice-indice del parkinsoniano. E' aggravato dall'ansia e dall'esecuzione di movimenti fini. Può anche essere aggravato in alcuni pazienti dalla concomitante assunzione di antidepressivi. Il tremito può essere imbarazzante per alcuni pazienti e può compromettere le normali attività quotidiane. Il tremore può spesso essere controllato diminuendo il dosaggio di litio, se possibile, diminuendo o cessando l'assunzione di caffeina, e aggiungendo un betabloccante adrenergico, come il propranololo. Quest'ultimo, al dosaggio di 10-20 mg, può essere assunto 30 minuti prima di un'attività in cui il tremito rappresenterebbe

un problema grave. Per quei pazienti, che richiedono la soppressione del tremore tutto il giorno, si può iniziare con 10-20 mg di propranololo due volte al giorno, titolando il dosaggio in base alla necessità. I pazienti, che sviluppano effetti collaterali a carico del SNC con il propranololo, possono migliorare la loro sintomatologia assumendo atenololo, farmaco meno lipofilo, alla dose di 50 mg al giorno (in singola somministrazione). Un tremore più grossolano può essere un segno di tossicità da litio.

Il litio può provocare sintomi extrapiramidali in una minoranza di pazienti e può peggiorare sintomi extrapiramidali indotti da neurolettici, ma non previene né predispone a discinesia tardiva. Sono stati riferiti casi in cui il litio ha provocato la ripresa di una sindrome maligna da neurolettici (SMN), in pazienti che stavano riprendendosi da una SMN. Ciò può essere dovuto agli stessi meccanismi per i quali il litio provoca sintomi extrapiramidali..

Sono stati riferiti casi di ipertensione endocranica benigna in relazione all'inibizione del riassorbimento del fluido cerebrospinale. E' prudente eseguire l'esame del fundus oculare in presenza di pazienti che lamentano forte cefalea o recenti anomalie visive.

Il litio può provocare cambiamenti elettroencefalografici in un gran numero di pazienti, con scarsi effetti sulla soglia epilettogena. Anche se in alcuni pazienti con epilessia parziale complessa (temporolimbica) vi è stato un peggioramento dal punto di vista dell'epilessia, molti pazienti hanno avuto un miglioramento sul piano comportamentale, senza peggioramento del pattern epilettico.

Il litio non deve essere rifiutato a quei pazienti, che hanno sia disturbi dell'umore che crisi epilettiche, anche se è necessario un attento monitoraggio clinico. Il litio non ha effetti sui livelli ematici degli anticonvulsivanti.

La comparsa di sintomi neurologici, anche se lievi, nel corso della terapia, dovrebbe far sorgere il dubbio di tossicità da litio. I pazienti possono manifestare sintomi neurologici di media gravità, a livelli di litiemia non di molto superiori a quelli terapeutici. Pazienti anziani o con lesioni cerebrali o demenza possono presentare sintomi tossici anche a litiemia normale. Il quadro è caratterizzato da irritabilità neuromuscolare, con mioclonia e fascicolazioni, sintomi extrapiramidali, atassia, tremore grossolano, disartria, incoordinazione, difficoltà di concentrazione, confusione, disturbi visivi e alterati livelli di coscienza. Sintomi di encefalopatia dovuta al litio, come confusione o allucinazioni, possono essere difficilmente distinguibili dalla sottostante malattia, specialmente in pazienti dementi. Le combinazioni litio-antipsicotici (utilizzate comunemente nella mania) producono con maggior probabilità sintomi extrapiramidali ed encefalopatia rispetto agli stessi farmaci usati da soli.

La tossicità neurologica grave può provocare atassia, attacchi epilettici, allucinazioni, delirio, coma e morte. Nell'avvelenamento da litio, si può avere un danno permanente della memoria e atassia cerebellare.

Effetti collaterali cognitivi e psicologici

I pazienti in terapia con litio possono lamentare depressione del tono dell'umore, un senso di depersonalizzazione, un generale "ingrignimento" della loro vita mentale e perdita di creatività. Possono anche lamentare disturbi della memoria e rallentamento cognitivo. Questi disturbi sono difficili da indagare, in quanto alcuni di essi possono riflettere o la fine dello stato ipomaneico avvertito come normale dal soggetto o una lieve

depressione del tono dell'umore. In artisti in terapia con litio la creatività aumenta, diminuisce o rimane invariata, a seconda dei soggetti. I disturbi della memoria, lamentati da pazienti in trattamento, possono in parte essere spiegati come effetto dell'età e della depressione. L'attenzione, la concentrazione, la funzione viso-motoria e la memoria di pazienti con litiemia compresa fra 0.7 e 0.9 o carbamazepina non differiscono dai controlli. Tuttavia, quando un paziente lamenta effetti collaterali di questo tipo, è opportuno tentare una profilassi con il livello di litio minimo efficace. Se i pazienti lamentano difficoltà cognitive, si dovrebbe eseguire un esame dello stato mentale e si dovrebbero accertare sintomi di depressione per escludere una condizione trattabile. A volte occorre utilizzare un anticonvulsivante.

Effetti sulla tiroide

Il litio interferisce con la produzione degli ormoni tiroidei nella fase dell'uptake dello iodio, della iodurizzazione della tirosina e del rilascio di T3 e T4. La causa può essere ricercata nell'inibizione nelle cellule tiroidee dell'adenilciclasa sensibile al TSH. Clinicamente, i pazienti possono sviluppare gozzo con o senza ipotiroidismo. Globalmente, circa il 5% dei pazienti in terapia con litio a lungo termine sviluppano ipotiroidismo (confrontati con lo 0.3-1.3% della popolazione generale, prevalentemente donne). Una percentuale molto più ampia sviluppa aumentati livelli di TSH. L'importanza clinica di quest'ultima scoperta non è chiara ed il trattamento con il T3 e T4 è controverso. I pazienti con anticorpi antitiroidei prima dell'inizio della terapia con litio sono a rischio maggiore di sviluppare ipotiroidismo. Il tempo di insorgenza dei problemi tiroidei è estremamente variabile.

A causa della tossicità che il litio ha sulla tiroide, è importante eseguire una completa valutazione della funzionalità tiroidea al baseline. Nel follow-up, va osservato se i pazienti hanno sviluppato gozzo e ogni 6 mesi vanno eseguiti i test della funzionalità tiroidea (almeno un TSH, che è il più sensibile per l'ipotiroidismo). Lo sviluppo di un disturbo della tiroide non richiede un cambiamento nella terapia con litio, ma piuttosto un trattamento del problema tiroideo. Nel caso di sviluppo di gozzo o ipotiroidismo, si somministra ormone tiroideo (in genere, T4 sintetico). Poiché l'ipotiroidismo, anche quello indotto da litio, si può presentare clinicamente come depressione refrattaria al trattamento, è importante verificare sempre la funzionalità tiroidea, in presenza di una depressione che diventa resistente al trattamento.

Tossicità cardiaca

Molti pazienti trattati con litio sviluppano alterazioni ECG (appiattimento o inversione dell'onda T). Questi cambiamenti correlano scarsamente con la litiemia, sono reversibili con la sospensione del litio e sono quasi sempre benigni. E' importante comunque che altre possibili cause di anomalie dell'onda T, come l'ipocaliemia, non siano ignorate per il fatto che il paziente è in trattamento con litio.

Sono state descritte aritmie dovute al litio, quasi sempre in pazienti con preesistenti malattie cardiache. E' stata osservata una disfunzione del nodo senoatriale, incluso il blocco senoatriale e la tachicardia, che possono manifestarsi con senso di instabilità, svenimento o palpitazioni o possono essere asintomatici. Sono reversibili alla sospensione del litio. Pazienti con preesistente disfunzione del nodo senoatriale possono essere trattati in piena sicurezza, se portatori di pacemaker.

Sono stati riferiti anche casi di aritmia ventricolare, utilizzando litio e verapamile (calcio-antagonista) in associazione, in pazienti che stavano assumendo antipsicotici. Essendo noto che alcuni antipsicotici (come tioridazina e trifluperazina) sono anche calcio-antagonisti, è possibile riportare la causa dell'aritmia all'antipsicotico o ad una tossicità da combinazione.

E' stata riferita un'aumentata incidenza di morti improvvise per leucopenia in pazienti neoplastici dopo chemioterapia, ma questi pazienti presentavano una sottostante malattia cardiaca. In realtà non esistono linee guida per il monitoraggio di pazienti in trattamento con litio. Prima di iniziare una terapia con litio, è importante valutare le condizioni cardiache. Ai pazienti di età superiore ai 50 anni o a coloro che hanno una storia di problemi cardiaci, dovrebbe essere fatto un ECG con valutazioni successive, a seconda dell'indicazione clinica.

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche sembrano essere idiosincrasiche, piuttosto che dipendenti dalla dose. Includono acne e psoriasi (che sono le più frequenti), eruzioni maculopapulose, follicolite e casi estremamente rari di dermatite esfoliativa, una reazione ipersensibile, potenzialmente mortale e che controindica la terapia con litio nel paziente.

Acne

Le eruzioni acneiformi sono probabilmente le più comuni reazioni dermatologiche al litio. L'acne di solito inizia come una eruzione monomorfa sul viso, sul collo, sulle spalle e sulla schiena. Le eruzioni possono essere nuove o l'esacerbazione di un acne preesistente. Di solito rispondono a trattamenti standard anti-acne.

Psoriasi

Il litio può provocare esacerbazione di una psoriasi preesistente o l'inizio di una nuova psoriasi. La psoriasi dovuta al litio tende ad essere estremamente resistente al trattamento, ma di solito regredisce con la sospensione del farmaco. La decisione di sospendere il litio deve ovviamente essere valutata, bilanciando i rischi che il paziente corre con la malattia affettiva. Gli anticonvulsivanti non sembrano avere alcun effetto sulle malattie della pelle. Alcuni pazienti con psoriasi preesistente non peggiorano con il litio, perciò una storia di psoriasi non rappresenta una controindicazione assoluta alla terapia, sebbene convenga trattare con valproato o carbamazepina pazienti con malattia grave o artrite psoriasica.

Altre reazioni dermatologiche

Rash maculopapulosi (di solito pruriginosi) sono stati riferiti occasionalmente all'inizio del trattamento. Di solito regrediscono da soli. Si può manifestare anche follicolite sintomatica, sotto forma di papule follicolari eritematose ipercheratosiche su superfici estese, sull'addome, e sulle natiche. Questa dermatite non sembra creare grossi problemi ai pazienti e non richiede cambiamenti nella terapia con litio.

Un raro effetto della terapia con litio è la perdita di capelli. Quando essa si verifica, è importante ricercare un eventuale ipotiroidismo o altre possibili cause di alopecia.

Effetti ematologici

Il litio produce una leucocitosi benigna, con aumento della massa dei neutrofili, senza comprometterne la funzione, tanto che la leucocitosi indotta dal litio è stata utilizzata nel trattamento dei pazienti leucopenici. E' importante essere consapevoli di questo effetto del litio, per evitare inutili esami di accertamento per una elevata conta di leucociti. Di solito la conta totale di cellule bianche non supera le 15.000/cc.

Aumento di peso

Un effetto collaterale estremamente fastidioso, che influenza negativamente la compliance del paziente, è l'aumento di peso. Nel 20% dei pazienti si può arrivare ad un aumento ponderale anche di 10 kg. Il litio sembra avere effetti simili a quelli dell'insulina sul metabolismo dei carboidrati. Anche i farmaci antipsicotici e gli antidepressivi ciclici possono causare incremento ponderale (per il quale è stato ipotizzato un meccanismo ipotalamico). I pazienti poliurici dovrebbero essere invitati a non compensare la perdita di liquido con bevande ad alto contenuto calorico, come birra o bibite zuccherine. Per alcuni paziente che presentano grave obesità, va presa in considerazione l'interruzione della terapia ed il passaggio ad un anticonvulsivante.

Metabolismo del calcio

La terapia con litio può provocare lievi innalzamenti del calcio e dell'ormone paratiroideo, nel sangue, che raramente hanno un significato clinico. Comunque, poiché le alterazioni della calcemia sono associate con sintomi neuropsichiatrici, questa deve essere indagata, se il paziente presenta sintomi depressivi.

Intossicazione da Litio

Uno stato di lieve intossicazione da litio si risolve diminuendo la dose del farmaco fino alla normalizzazione della litiemia.

Per i quadri più compromessi, è meglio ricoverare il paziente in ospedale. Se il paziente non è affetto da insufficienza cardiaca congestizia o insufficienza renale, la somministrazione di 150-200 ml/ora di soluzione salina si rivela spesso efficace nel ridurre rapidamente i livelli di litio.

Intossicazione acuta da litio

L'intossicazione acuta da litio, che in genere si manifesta con livelli superiori a 3.0 mmol/L, rappresenta un'emergenza medica. All'inizio dell'avvelenamento da litio, i sintomi avvertiti dal paziente possono essere relativamente lievi, nonostante gli alti livelli plasmatici, e ciò dà al medico un falso senso di sicurezza. Il quadro clinico è rappresentato da sintomi come nausea, vomito, diarrea, insufficienza renale, ipereccitabilità neuromuscolare o flaccidità, atassia, disartria, tremore grossolano, confusione, delirio, allucinazioni, attacchi epilettici e stato stuporoso. Sono stati riferiti anche coma protratto e intolleranza al glucosio. L'avvelenamento da litio può provocare la morte. I sopravvissuti ad un grave episodio di intossicazione possono sviluppare atassia cerebellare permanente e una grave amnesia anterograda permanente.

Nel trattare l'intossicazione acuta da litio, l'obiettivo terapeutico è l'eliminazione del litio dall'organismo nel più breve tempo possibile. E' importante fare un'indagine per conoscere quali altri agenti tossici sono stati ingeriti dal paziente, soprattutto se c'è

il sospetto di un'overdose intenzionale. Se il paziente è stuporoso o comatoso, va data la priorità alla protezione delle vie aeree, intubando il paziente e assistendo il sistema cardio-respiratorio. Se la sostanza è stata assunta da meno di 4 ore, l'induzione del vomito nei pazienti svegli o la lavanda gastrica in quelli comatosi permetteranno di diminuire il rischio che il quadro clinico peggiori. Poiché la concentrazione di litio è spesso elevata nelle secrezioni gastriche, può essere utile la continua aspirazione del contenuto gastrico.

Se i livelli di litio sono inferiori a 3 mmol/L e i segni di intossicazione sono lievi, va corretto l'equilibrio idrosalino, somministrando soluzione salina alla frequenza di 150-200 ml/ora, finché la funzione urinaria è adeguata. Se il livello del litio è superiore a 3 mmol/L e i segni di tossicità sono gravi, o se c'è scarsa escrezione urinaria o

<i>Tabella 3.2.2.d. Interazioni farmacologiche del Litio</i>	
<i>Interazioni che aumentano il livello del Litio</i>	<i>Interazioni che abbassano il livello del Litio</i>
Diuretici Tiazidici Acido etacrinico Spironolattone Triamterene Farmaci antiinfiammatori non steroidei Antibiotici Metronidazolo Tetraciclina Ace-inibitori	Acetazolamide Teofillina, Aminofillina Caffeina Diuretici osmotici

insufficienza renale, è indicata la dialisi. Se il livello di litio è superiore a 4 mmol/L e non risponde entro poche ore alla diuresi salina ad una frequenza di 250 ml/ora, è indicata la dialisi a prescindere dal quadro clinico che il paziente presenta. L'emodialisi è più efficace, ma, se non disponibile, può essere utile la dialisi peritoneale. Dopo la dialisi, il litio torna in circolo dai tessuti, perciò è importante un frequente monitoraggio della litiemia almeno fino a valori di 1.0 mmol/L o dopo almeno 6 ore di dialisi.

Cause di intossicazione

Il sovradosaggio e un'alterazione nel ricambio del sodio rappresentano le cause più frequenti di intossicazione da litio. Ogni situazione che interferisce con il bilancio del sodio aumenterà la litiemia. Si tratta in genere di una condizione di disidratazione o cambiamenti nelle abitudini alimentari (restrizione di sodio, per ridurre il peso), e la somministrazione di diuretici. La sudorazione profusa non aumenta la litiemia, in quanto il litio viene escreto nel sudore. Aumento della litiemia si può avere per uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei, aspirina esclusa, e per condizioni fisiche come l'insufficienza cardiaca congestizia o la cirrosi, che diminuiscono il flusso sanguigno renale.

Interazioni farmacologiche

L'alcool e altri depressori del sistema nervoso centrale, inclusi i farmaci psicotropi prescritti e gli anti-ipertensivi, possono interagire con il litio nel produrre sedazione o stati confusionali. Gli anti-infiammatori non steroidei e i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di litio con conseguente intossicazione (Tabella 3.2.2.d). Il metronidazolo può causare grave tossicità renale, se usato in combinazione con il litio.

Farmaci riportati in questo capitolo

Acetazolamide	Diamox
Acido etacrinico	Reomax
Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol -decanoas; Serenase
Amiloride	Moduretic
Aminofillina	Aminomal; Tefamin
Bupropione	Zyban; Quomem
Carbamazepina	Tegretol - CR
Clonazepam	Rivotril
Clozapina	Leponex
Furosemide	Lasix
Idroclorotiazide	Esiprex
Imipramina	Tofranil
Litio	Carbolithium
Lorazepam	Control; Lorans; Tavor -expidet
Metronidazolo	Deflamon; Flagyl; Metronidazolo Same; Rosased; Rozex; Vagilen
Propranololo	Inderal -graduale 80
Spironolattone	Aldactone; Spiroderm; Spirolang; Uractone
Teofillina	Aminomal elisir - R; Difumal 24; Euphyllina rilkon - ritardo; Frivent; Respicur; Tefamin elisir; Teonim; Theo-24; Theo-dur; Theo-lair SR; Unidur
Trifluoperazina	Modalina
Tioridazina	Mellerette; Melleril - 200 retard
Tiroxina	Eutirox
Triamterene	--
Valproato	Depakin; Depamag
Verapamile	Isoptin -retard; Quasar; Veraptin

3.2.3

Psicofarmacoterapia. Impiego clinico degli anticonvulsivanti. Carbamazepina, Acido Valproico, Clonazepam

Due anticonvulsivanti si sono dimostrati particolarmente utili nel trattamento del disturbo bipolare: la carbamazepina, che è stato il primo farmaco antiepilettico ad essere impiegato nel trattamento degli episodi maniacali, e l'acido valproico, che sta fornendo risultati ancora più promettenti, tanto che sta diventando un farmaco di prima scelta nel trattamento del disturbo bipolare, analogamente alla carbamazepina. Sia l'acido valproico che la carbamazepina hanno nel disturbo bipolare un profilo di efficacia paragonabile al litio, rispetto al quale si dimostrano maggiormente attivi nel trattamento e nella prevenzione degli episodi maniacali piuttosto che degli episodi depressivi.

La fenitoina e i barbiturici non sembrano avere proprietà stabilizzanti tali da farne ipotizzare un impiego nel trattamento del disturbo bipolare, mentre cominciano ad essere indagate le eventuali applicazioni in campo psichiatrico dei farmaci anticonvulsivanti di introduzione più recente. Il clonazepam, una benzodiazepina ad alta potenza e a lunga emivita usata come anticonvulsivante, è efficace nel disturbo da attacchi di panico, ed utile complemento nel trattamento dei pazienti bipolari o con disturbi psicotici di altro genere, che richiedono un effetto ansiolitico o sedativo maggiore rispetto a quello ottenuto con la terapia principale.

Il litio rimane il trattamento di prima scelta per il disturbo bipolare, nonostante che circa il 30% dei pazienti presenti una scarsa responsività o sviluppi tolleranza. L'impiego degli antipsicotici tipici nel disturbo bipolare dovrebbe essere limitato quanto più possibile a causa degli effetti collaterali e del rischio a lungo termine di discinesia tardiva (che può essere elevato nei soggetti con patologia affettiva). La clozapina, un antipsi-

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Stefania Canoniero, Matteo Pacini e Mercedes Lovrecic

cotico atipico, comporta minori rischi di discinesia tardiva, ma presenta molti effetti collaterali che influenzano negativamente la qualità di vita dei soggetti in trattamento. La terapia elettroconvulsivante (ECT) è efficace nel trattamento della mania in fase acuta e della depressione; tuttavia, non può essere considerato un trattamento praticabile a lungo termine.

Carbamazepina

La carbamazepina è usata per il trattamento della psicosi maniaco-depressiva in quei pazienti in cui la terapia con litio non è risultata efficace; si usa inoltre nel trattamento delle convulsioni tonico-cloniche, nei disturbi convulsivi parziali complessi e nella nevralgia del trigemino e del glossofaringeo. La carbamazepina è strutturalmente correlata agli antidepressivi triciclici ed ha effetti collaterali simili. I suoi effetti anticolinergici sono modesti.

E' un anticonvulsivante strutturalmente simile all'imipramina; generalmente è considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'epilessia parziale con o senza sintomatologia complessa ed è efficace nelle convulsioni generalizzate primitive. Trova inoltre impiego nella nevralgia del trigemino ed in altre sindromi neurologiche con intensa componente algica.

Diverse fonti nella letteratura specialistica hanno riportato che la carbamazepina influisce positivamente sulla sintomatologia affettiva dei pazienti trattati per l'epilessia. Le prime notizie relative al suo uso come terapia principale del disturbo bipolare provengono dal Giappone e risalgono all'inizio degli anni '70. Da allora, sono stati allestiti molti studi relativi al suo impiego nella mania acuta. La carbamazepina possiede nella mania acuta una efficacia maggiore rispetto al placebo; rimane dubbio se la sua efficacia sia comparabile a quella del litio. Sembra che il suo impiego sia utile in alcuni pazienti bipolari trattati con terapia profilattica a lungo termine, tuttavia l'applicabilità generica di questa indicazione non è stata ancora definita ed alcune fonti riportano che essa perderebbe di efficacia nel tempo. Sulla base di studi circoscritti e dell'analisi di casi isolati, alcuni ricercatori hanno suggerito che la carbamazepina potrebbe essere particolarmente efficace nei pazienti con forme di disturbo bipolare relativamente resistenti al litio (ad esempio, pazienti con episodi misti, mania disforica e a rapida ciclicità). La carbamazepina è attualmente allo studio per quanto riguarda le sue possibilità di impiego in diversi altri disturbi psichiatrici.

Farmacologia

La carbamazepina è disponibile per la somministrazione orale in capsule da 200 e 400 mg, mentre non sono in commercio formulazioni per l'uso parenterale. Il suo assorbimento è lento e irregolare, con picco plasmatico dopo 4-8 ore e oltre dall'assunzione. I preparati a lento rilascio permettono di mantenere concentrazioni plasmatiche più stabili rispetto alle formule tradizionali. La carbamazepina possiede una scarsa solubilità nel succo gastrico; dopo somministrazione orale, il 15-25% è escreto immodificato nelle feci. Gli effetti del grado di replezione dello stomaco sull'assorbimento non sembrano clinicamente significativi. Nel sangue si ritrova legata per il 65-80% alle proteine plasmatiche.

E' possibile misurare le concentrazioni plasmatiche con la gas-cromatografia

liquida, l'HPLC e il RIA. I livelli terapeutici per il trattamento dell'epilessia sono compresi tra i 4 e i 12 ng/L, con gli estremi inferiori tipicamente efficaci nelle convulsioni tonico-cloniche e gli estremi superiori efficaci nelle crisi parziali, con o senza convulsioni tonico-cloniche. Per il disturbo bipolare, i primi studi hanno suggerito che l'efficacia terapeutica si ottiene con concentrazioni plasmatiche comprese tra 8 e 12 ng/L, sebbene in tempi più recenti tale correlazione sia stata messa in discussione. Un effetto terapeutico è improbabile con livelli inferiori ai 4 ng/L; nonostante questo, molti medici non raccomandano più di ricorrere all'uso delle concentrazioni plasmatiche per valutare l'efficacia nel disturbo bipolare.

La carbamazepina è metabolizzata a livello epatico. Il suo metabolita 10,11-epossicarbamazepina (che può raggiungere concentrazioni pari al 20% della concentrazione del composto originario) ha efficacia anticonvulsivante, mentre non è noto se abbia anche efficacia antimaniacale. L'emivita della carbamazepina somministrata in singola dose a volontari sani è di 18-55 ore; tuttavia, con le somministrazioni ripetute, essa si riduce a 5-20 ore (più prolungata negli anziani), per l'effetto di autoinduzione che la carbamazepina esercita sul citocromo P450, che può anche rivelarsi significativa da un punto di vista clinico: una dose orale efficace nelle fasi iniziali della terapia può divenire inefficace dopo alcune settimane per la riduzione delle concentrazioni plasmatiche. Questo fenomeno di autoinduzione generalmente si stabilizza in 3-5 settimane. Il metabolismo della carbamazepina può inoltre essere indotto da parte di altri farmaci, particolarmente dagli anticonvulsivanti fenitoina, fenobarbital e primidone, con il risultato di concentrazioni plasmatiche inferiori.

Meccanismo di azione

La carbamazepina possiede due meccanismi di azione che possono avere rilevanza per quanto riguarda l'efficacia antiepilettica. L'apertura dei canali del sodio voltaggio-dipendenti è fondamentale per la generazione dei potenziali d'azione neuronali. Questi canali vanno incontro, dopo la depolarizzazione, ad un periodo refrattario. La carbamazepina si lega alla configurazione inattiva dei canali del sodio, determinando un blocco stato- e voltaggio-dipendente. Pertanto, essa impedisce che si verifichino sequenze ripetute di potenziali d'azione. Questo effetto sembra interessare in particolare i canali del sodio localizzati sui corpi neuronali. La carbamazepina inoltre sembra bloccare i canali del sodio presinaptici, e dunque inibire la depolarizzazione dei terminali presinaptici in risposta ai potenziali d'azione propagati lungo l'assone. Finché l'effetto depolarizzante del potenziale d'azione mediato dal sodio permane bloccato, i canali del calcio voltaggio-dipendenti sono a loro volta inibiti. Ne deriva una riduzione dell'ingresso del calcio nel terminale presinaptico e del rilascio di neurotrasmettitori. I meccanismi di questo tipo possono avere ampie ripercussioni sulla funzione neuronale in aggiunta al controllo dell'epilessia, con una rilevanza ancora sconosciuta per i disturbi dell'umore.

Esistono diversi modelli animali dell'epilessia. La carbamazepina sembra essere l'anticonvulsivante dotato della maggiore attività di blocco dello sviluppo di attività di tipo convulsivo nel modello del "kindling". Il "kindling" consiste nel fenomeno per cui l'applicazione ripetuta di stimoli elettrici o chimici subliminali produce la comparsa di un focus epilettogeno autonomo. L'efficacia della carbamazepina in questo modello ha permesso di ipotizzare che i disturbi affettivi ed altre patologie psichiatriche possano

essere interpretati come modelli di kindling. Sebbene, a presente, non siano emersi modelli meccanicistici di kindling che spieghino in maniera convincente la patogenesi dei disturbi affettivi, l'interesse speculativo rivolto ad essi ha portato ad un valido riesame del decorso dei disturbi psichiatrici, con particolare attenzione ai fenomeni di aumento nel tempo della frequenza e della autonomia (rispetto alle circostanze estrinseche precipitanti) degli episodi, in alcuni sottogruppi di pazienti.

Indicazioni

Mania acuta

La carbamazepina si è dimostrata efficace nel trattamento della mania acuta; tuttavia, il numero dei pazienti studiati in protocolli in doppio cieco carbamazepina vs placebo rimane esiguo, e molti dei soggetti inseriti negli studi hanno caratteristiche di atipicità. Non è del tutto chiaro, dunque, se la sua efficacia sia pari a quella del litio o del valproato.

La dose efficace deve essere determinata empiricamente, al di là della concentrazione plasmatica, valutando il raggiungimento dell'effetto terapeutico e l'insorgenza di effetti indesiderati. Per la mania acuta la dose media efficace è circa 1000 mg/die (range compreso tra 200 e 1800 mg/die). Una volta stabilito il dosaggio terapeutico, il paziente deve essere seguito attentamente, poiché dopo qualche settimana la carbamazepina può determinare fenomeni di autoinduzione, con conseguente necessità di aumentare il dosaggio. I dosaggi terapeutici nel disturbo bipolare non sono stati definiti, per cui nella maggior parte dei casi si usano come riferimento i dosaggi efficaci nell'epilessia.

Gli episodi maniacali di modesta gravità possono essere controllati in monoterapia. Per gli episodi di maggiore impegno, in genere, la carbamazepina è associata con antipsicotici e/o benzodiazepine, al fine di ottenere un più rapido controllo della sintomatologia. Generalmente dosaggi intorno agli 8-10 mg/die di aloperidolo o dosi equivalenti di altri antipsicotici risultano efficaci; impiegare dosaggi superiori comporta il rischio di potenziare gli effetti collaterali senza una netta evidenza di un ulteriore miglioramento dell'efficacia terapeutica. Se possibile, gli antipsicotici dovrebbero essere ridotti e sospesi dopo la risoluzione della sintomatologia acuta e la terapia di mantenimento dovrebbe prevedere la sola carbamazepina. I pazienti, che non rispondono al litio o alla carbamazepina in monoterapia, rispondono alla loro associazione a pieni dosaggi terapeutici. La dimostrazione più chiara di questa sinergia proviene da studi clinici longitudinali di "on-off-on", che sono tuttavia limitati ad un numero ristretto di pazienti, generalmente in protocolli aperti. Analogamente, la terapia combinata con carbamazepina e acido valproico si è dimostrata efficace in alcuni pazienti resistenti.

Profilassi del disturbo bipolare

La carbamazepina è efficace nella profilassi delle recidive nel disturbo bipolare, tuttavia gli studi controllati versus placebo o in doppio cieco non sono numerosi. Quelli pubblicati e l'esperienza clinica suggeriscono un'azione profilattica a lungo termine nel disturbo bipolare minore che nella mania acuta. Nonostante ciò è ragionevole ricorrere alla carbamazepina, per la profilassi a lungo termine in monoterapia o in associazione con il litio, se i pazienti hanno mostrato una buona risposta con questi farmaci nell'episodio maniacale acuto. L'efficacia della carbamazepina, o di qualsiasi altro

farmaco impiegato a scopo profilattico, può essere valutata solo dopo un periodo di tempo sufficientemente lungo per confrontare la frequenza di ciclicità del paziente con la frequenza precedente. Il dosaggio non è ben definito; è consigliabile impiegare quello efficace nella fase acuta e diminuirlo solo se la comparsa di effetti collaterali può ostacolare il trattamento. L'opinione attualmente dominante è che la carbamazepina possieda una maggiore efficacia profilattica nei confronti delle recidive maniacali piuttosto che di quelle depressive.

Disturbo bipolare a cicli rapidi

I pazienti con rapida ciclicità (per esempio, quelli con più di tre cicli all'anno) mostrano una scarsa risposta alla terapia con sali di litio. La carbamazepina, invece, pur possedendo una minore azione profilattica nel disturbo bipolare, è più efficace del litio nei pazienti rapido-ciclici. Infatti, in pazienti bipolari a rapida ciclicità resistenti al litio e trattati con carbamazepina, è possibile evidenziare una diminuzione del numero globale di recidive maniacali e depressive. È importante sottolineare che sebbene la carbamazepina influenzi il decorso della rapida ciclicità, non è in grado di impedire totalmente le ricadute. Per valutare correttamente l'efficacia, l'osservazione deve essere prolungata per almeno sei mesi o un anno.

Episodio depressivo acuto

La carbamazepina è efficace solo in una piccola minoranza di pazienti depressi unipolari o bipolari. Generalmente, infatti, la percentuale dei pazienti migliorati non è superiore rispetto a quella osservata con il placebo. Alcuni pazienti sembrano mostrare una vera risposta basata su di un meccanismo di "on-off-on", quando, in protocolli in cieco, il placebo viene somministrato dopo la carbamazepina. Il dosaggio medio efficace come antidepressivo è di circa 1000 mg/die.

Osservazioni opposte hanno associato la terapia con carbamazepina all'insorgenza di depressione soprattutto in pazienti borderline, nei quali i sintomi di malinconia sono regrediti alla sospensione della carbamazepina.

Nella pratica clinica, dunque, la carbamazepina non dovrebbe essere impiegata nel trattamento standard della depressione. In ogni caso, poiché l'azione antidepressiva è più lenta di quella antimaniacale, occorre attendere un periodo di latenza di 2-4 settimane.

Sintomi psichiatrici secondari all'epilessia

Sintomatologia Affettiva

Molti pazienti epilettici mostrano labilità emotiva e sintomi depressivi. La carbamazepina, efficace nell'epilessia, sembra produrre anche un miglioramento della relativa sintomatologia affettiva. L'effetto è spesso parallelo all'azione antiepilettica.

Alcuni soggetti epilettici continuano a presentare una sintomatologia di tipo depressivo, nonostante un buon controllo dal punto di vista neurologico. In questi pazienti, gli antidepressivi ciclici (soprattutto la clorimipramina e la maprotilina) e il bupropione, che abbassano la soglia epilettogena, vanno evitati; al contrario, gli SSRI non sono controindicati. La carbamazepina e gli altri anticonvulsivanti possono, inoltre, determinare l'induzione del metabolismo degli antidepressivi, e gli SSRI possono inibire il metabolismo degli anticonvulsivanti. Se la sintomatologia depressiva è

sufficientemente grave da richiedere un trattamento farmacologico, si dovrebbe ricorrere agli SSRI o alla venlafaxina. Quando si impiegano gli antidepressivi, sarebbe opportuno seguire attentamente il paziente dal punto di vista neurologico e monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'anticonvulsivante.

Sintomi Psicotici

I sintomi psicotici possono associarsi all'epilessia in due modi: come sintomi ictali o come fenomeni a decorso cronico. Gli anticonvulsivanti, compresa la carbamazepina, sono di gran lunga più efficaci nel trattamento dei sintomi psicotici dovuti a crisi epilettiche (attraverso la soppressione dell'attività convulsivante) che nel trattamento dei sintomi psicotici cronici.

Il trattamento ottimale dei sintomi psicotici secondari che non rispondono agli anticonvulsivanti consiste nell'aggiunta di un neurolettico. Gli antipsicotici ad alta potenza, ad esempio l'aloiperidolo, sembrano avere scarsi effetti sulla soglia epilettogena. Gli antipsicotici a bassa potenza, come la clorpromazina o la tioridazina, possono abbassare la soglia epilettogena e devono, perciò, essere evitati. La carbamazepina determina fenomeni di induzione sugli enzimi epatici, e quindi può essere causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei neurolettici. Per questo, sebbene nella maggior parte dei pazienti dosaggi di 10 mg/die siano efficaci, talvolta possono rendersi necessari dosaggi superiori (fino a 20 mg di aloiperidolo).

Se il trattamento precoce con carbamazepina possa prevenire lo sviluppo di complicanze psicotiche tardive è attualmente oggetto di discussione. Una piccola minoranza di soggetti epilettici con sintomi psicotici secondari sviluppa una forma più grave di psicosi, quando le crisi convulsive sono sensibilmente diminuite di frequenza o sono scomparse. Se questi sintomi sono gravi e si rivelano resistenti al trattamento neurolettico, la terapia ottimale può richiedere di non abolire completamente le crisi epilettiche nel paziente.

Schizofrenia

La carbamazepina, in associazione con un antipsicotico, consente di ottenere i migliori risultati nel trattamento di pazienti schizofrenici agitati, riducendone i comportamenti aggressivi. Nella pratica clinica, si può, quindi, aggiungere la carbamazepina ad un antipsicotico nei pazienti schizofrenici in fase acuta e agitazione psicomotoria, quando l'agitazione non dipenda dall'acatisia. Un trattamento a breve termine con benzodiazepine (ad esempio, lorazepam 1-2 mg/die in due somministrazioni) è un approccio più tradizionale rispetto al ricorso alla carbamazepina, e dovrebbe rappresentare la modalità di prima scelta.

Non è invece provato che la carbamazepina sia utile nel trattamento a lungo termine della schizofrenia. Se la si usa, è opportuno interromperla lentamente, anche quando non vi siano segnali evidenti di risposta, in quanto sono stati segnalati casi di esacerbazione del quadro psicotico alla sospensione della carbamazepina.

Psicosi atipiche: disturbi schizoaffettivi e schizofreniformi

Gli stabilizzanti dell'umore, compreso il litio, il valproato e la carbamazepina, possono essere indicati per i pazienti schizoaffettivi, specialmente con sintomi maniacali, o per i pazienti con disturbi schizofreniformi. Su questa base, l'impiego della carbamazepina dovrebbe essere indicato in pazienti selezionati resistenti o intolleranti

al litio.

Sindromi con discontrollo episodico degli impulsi

Vi sono varie testimonianze di valore aneddótico e studi in un numero limitato di pazienti sull'uso della carbamazepina nel trattamento dei comportamenti impulsivi e aggressivi in soggetti non psicotici. Ad esempio, in soggetti borderline con significative storie di discontrollo, la carbamazepina riduce questi comportamenti in quasi tutti i pazienti, dimostrandosi più efficace dell'alprazolam, della trifluoperazina o della trancipromina. Altri farmaci proposti per il discontrollo degli impulsi sono il litio, il valproato e il propranololo; quest'ultimo si è dimostrato efficace soprattutto in pazienti con patologie cerebrali organiche. Gli antipsicotici sono spesso impiegati nel discontrollo, ma in genere appaiono inefficaci nei pazienti non psicotici, e inoltre comportano il rischio di comparsa di discinesia tardiva. Al momento attuale, nessun farmaco si è rivelato efficace per il trattamento a lungo termine del discontrollo degli impulsi. Occorre, infine, valutare il rischio della tossicità da carbamazepina e da altri farmaci, in modo da considerare il rapporto costi-benefici.

Dolore su base neuropatica

Il dolore può conseguire ad una lesione a carico delle vie afferenti sensitive periferiche o centrali. In genere, alla lesione corrisponde un'iniziale riduzione della normale percezione del dolore (ipoalgesia), ma dopo un periodo di latenza può manifestarsi un intenso dolore neuropatico. Un tale dolore può essere provocato da fenomeni come l'amputazione o l'avulsione di un nervo, la cordotomia o una neuropatia periferica.

Le manifestazioni cliniche del dolore neuropatico possono includere il bruciore persistente, oppure dolori lancinanti spontanei a carattere parossistico riferiti ai territori deafferentati. I pazienti possono inoltre lamentare disestesie (ad esempio, sensazione di punture di spilli e di aghi, senso di intorpidimento o formicolio, analogo a quello prodotto da un insetto che cammina sulla pelle). In più, stimoli dolorosi di modesta entità possono produrre una intensa sintomatologia riferita alla regione interessata (iperestesia), e, analogamente, stimoli non dolorosi possono determinare la comparsa di sensazioni anomale o anche di grave dolore (allodinia).

La carbamazepina è il farmaco di scelta nel trattamento della nevralgia del trigemino e della nevralgia del glosso-faringeo. E' anche più efficace della fenitoina. Il clonazepam e le benzodiazepine ad alta potenza, possono, anch'essi, avere un ruolo nel trattamento di questo tipo di patologia. La carbamazepina può, inoltre, essere efficace sulla sintomatologia dolorosa della neuropatia diabetica, della sclerosi multipla, della nevralgia post-erpetica, e in altre patologie, quando la componente dolorosa è particolarmente acuta. In queste ultime condizioni, peraltro, i triciclici sono farmaci di provata efficacia. La carbamazepina si impiega inizialmente a bassi dosaggi (ad esempio, 100 mg in due somministrazioni giornaliere), che vengono incrementati gradualmente finché necessario (generalmente in un range di 400-800 mg/die).

Come agente disintossicante

Diversi studi, in aperto e controllati, hanno suggerito l'efficacia della carbamazepina nell'astinenza da alcool. Al dosaggio di 800 mg/die, è efficace quanto 120 mg/die di

oxazepam, senza differenza negli effetti collaterali. Considerata l'efficacia e la sicurezza delle benzodiazepine, sarebbe opportuno approfondire ulteriormente le ricerche prima di raccomandare la carbamazepina come agente disintossicante nella dipendenza da alcool.

A dosaggi compresi fra 200-800 mg/die, rappresenta un utile complemento per il trattamento dell'astinenza da alprazolam e da altre benzodiazepine, anche se questa efficacia non trova dimostrazione in studi controllati applicati ad ampie casistiche. La carbamazepina al dosaggio di 400 mg/die può essere utilizzata anche al fine di mantenere la condizione di "benzodiazepine-free".

Uso terapeutico

Considerazioni preliminari

Per i pazienti candidati al trattamento con carbamazepina sarebbe opportuno esaminare attentamente eventuali precedenti di discrasie ematologiche o di epatopatie. Gli esami di laboratorio dovrebbero comprendere un emocromo e gli indici di funzionalità epatica e renale. I pazienti con anomalie ematologiche dovrebbero essere considerati ad alto rischio per serie complicanze a carico della crasi ematica. I soggetti con gravi epatopatie non dovrebbero essere candidati al trattamento, se non in assenza di alternative migliori; per essi sarebbe opportuno iniziare con dosi pari alla metà o meno dei dosaggi iniziali standard, e procedere al loro aumento dopo un periodo di tempo più prolungato rispetto alla norma (5-7 giorni).

Fasi iniziali del trattamento con carbamazepina

Nei pazienti di età superiore ai 12 anni, il dosaggio iniziale di carbamazepina è di 200 mg due volte al giorno, con incrementi di non oltre 200 mg/die fino a raggiungere il dosaggio terapeutico. E' il quadro clinico a determinare quanto rapidamente è opportuno aumentare le dosi. Nei pazienti ospedalizzati con episodio maniacale acuto, il dosaggio potrebbe essere aumentato giornalmente di 200 mg fino a 800-1000 mg, a meno che non compaiano effetti indesiderati. In pazienti non ospedalizzati, gli aggiustamenti del dosaggio dovrebbero essere più gradualità. Incrementi troppo rapidi possono indurre la comparsa di nausea o vomito o di lievi fenomeni di tossicità neurologica, come sonnolenza, vertigini, atassia o diplopia. Se si manifestano questi effetti collaterali, il dosaggio deve essere temporaneamente ridotto e, una volta scomparsi, aumentato nuovamente con maggiore gradualità. Le concentrazioni plasmatiche terapeutiche, nel disturbo bipolare, non sono ancora state definite. Alcuni si riferiscono ai valori centrali del range valido per l'epilessia, 6-10 mg/ml. E' conveniente che il prelievo ematico avvenga prima della prima dose del mattino. Tenuto conto dell'emivita della carbamazepina, le concentrazioni plasmatiche dovrebbero essere valutate con frequenza superiore ai 5 giorni dopo le variazioni di dosaggio. I dosaggi di mantenimento sia per il disturbo bipolare che per l'epilessia sono intorno ai 1000 mg/die, tuttavia il loro range, nella pratica clinica, è ampio (200-1800 mg/die), anche se, in generale, non si superano i 1600 mg/die.

Associazione con il litio

La carbamazepina spesso trova impiego nei pazienti bipolari resistenti al litio e/o all'acido valproico. Nell'episodio maniacale acuto la carbamazepina può sostituire il litio o l'acido valproico, oppure essere associata al farmaco di prima scelta. Il primo problema che comporta l'associazione della carbamazepina al litio o all'acido valproico (e, in questi casi, frequentemente di un antipsicotico e talvolta di un antiparkinsoniano e/o di benzodiazepine) è il rischio di fenomeni acuti di tossicità centrale, ad esempio l'insorgenza di uno stato confusionale. Peraltro, se la sintomatologia è sufficientemente grave da costituire indicazione per un trattamento urgente, si può aggiungere la carbamazepina alla terapia in corso. Se l'episodio acuto va incontro a remissione, sarebbe opportuno tentare di ridurre gradualmente il dosaggio del litio (o dell'acido valproico), una volta che il quadro clinico sia stabilizzato. In presenza di un peggioramento, si rende necessario il ripristino della terapia in associazione. Nell'associazione farmacologica, è importante ridurre il più possibile il dosaggio degli antipsicotici (ad esempio, intorno a 8-10 mg di aloperidolo o di un farmaco equivalente). Anche i farmaci anticolinergici o sedativi dovrebbero essere ridotti o sospesi. Inoltre, è importante valutare la performance mentale del paziente, e considerare il possibile ruolo degli effetti collaterali dei singoli farmaci, se questa si deteriora.

Nei soggetti più anziani e in quelli con sintomatologia espansiva di modesta gravità, è preferibile sostituire la carbamazepina al litio o all'acido valproico, piuttosto che associarla ad essi. In caso di inefficacia, il litio o l'acido valproico possono essere associati. Se un paziente risponde alla carbamazepina in monoterapia o in associazione con altri stabilizzanti dell'umore, è buona norma ridurre e sospendere gli antipsicotici, una volta che la sintomatologia acuta si sia esaurita, al fine di minimizzare il rischio di discinesia tardiva.

Uso in gravidanza

La carbamazepina e gli altri anticonvulsivanti attraversano la barriera placentare. Le malformazioni fetali determinate dalla fenitoina (sindrome fetale idantoinica) sono state ben documentate, e la carbamazepina è stata giudicata più sicura. Tuttavia, si sospetta che essa sia teratogena, provocando anomalie cranio-facciali, spina bifida, ipoplasia delle unghie, ritardo di sviluppo, o verosimilmente difetti simili a quelli prodotti dalla fenitoina. In attesa di ulteriori chiarimenti, la carbamazepina dovrebbe possibilmente essere evitata durante la gravidanza. La percentuale di farmaco secreta nel latte materno è pari a circa il 60% della concentrazione nel sangue. È documentato che i bambini esposti attraverso il latte materno vanno incontro a sedazione. Tutti gli anticonvulsivanti, compresa la carbamazepina, subiscono un più rapido metabolismo nel corso della gravidanza, per cui le loro concentrazioni plasmatiche risultano ridotte.

Effetti collaterali e tossicità

La carbamazepina si associa ad alcune gravi complicanze tossiche (ad esempio, epatite, gravi discrasie ematiche e dermatiti esfoliative), fortunatamente molto rare. In generale, è ben tollerata: meno del 5% dei pazienti interrompe il trattamento a causa della comparsa di effetti collaterali. La maggior parte degli effetti indesiderati della carbamazepina sono sintomi neurologici o gastrointestinali dovuti ad incrementi di dosaggio troppo rapidi oppure a concentrazioni plasmatiche troppo elevate (tabella

3.2.3.a). Problemi di questo tipo possono in genere essere evitati aumentando gradualmente le dosi ed impiegando i dosaggi minimi efficaci.

Effetti collaterali neurologici

Gli effetti collaterali neurologici sono relativamente comuni e, più frequentemente, rappresentati da sonnolenza, vertigini, atassia, diplopia e annebbiamento della vista. Quando si manifestano questi effetti, è opportuno ridurre il dosaggio, ma non è necessario interrompere la terapia. Spesso, nelle fasi iniziali della terapia, è sufficiente diminuire temporaneamente il dosaggio e aumentarlo successivamente con gradualità. La carbamazepina può inoltre determinare la comparsa di uno stato confusionale, soprattutto in associazione con antipsicotici o litio in persone anziane o affette da patologie cerebrali organiche. In assenza di stati confusionali conclamati la carbamazepina sembra avere un lieve impatto sulla memoria e sulle altre funzioni cognitive.

Tossicità ematologica

La carbamazepina può determinare la comparsa di fenomeni di tossicità ematologica di entità modesta o grave. Frequentemente si tratta di una riduzione del numero dei leucociti, clinicamente irrilevante, e solo molto raramente di una aplasia midollare totale o parziale. La frequenza delle discrasie ematologiche gravi è di circa un caso ogni 20.000 pazienti.

Poiché la carbamazepina spesso comporta la comparsa di anomalie minori della crasi ematica, è importante l'utilizzo delle seguenti linee-guida.

1. Valutare l'emocromo e i parametri di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento.
2. Considerare ad alto rischio i pazienti con anomalie di base, e monitorarli con attenzione.
3. Nel corso dei primi 2 mesi ripetere l'emocromo e i test di funzionalità epatica ogni 2 settimane.
4. Se non si dimostrano anomalie dei test di laboratorio né sintomi di soppressione midollare o di sofferenza epatica, ripetere l'emocromo e i test di funzionalità epatica ogni 3 mesi.
5. Sospendere il farmaco, se i leucociti scendono a meno di 3000/ml o i neutrofili si riducono a meno di 1500 /ml, o se gli indici di funzionalità epatica triplicano.

I pazienti dovrebbero segnalare prontamente stati febbrili, mal di gola, pallore, insolita affaticabilità, petecchie, facilità alle ecchimosi o emorragie. L'assunzione concomitante di litio può mascherare (ma non contrastare) la leucopenia indotta dalla carbamazepina. Quindi, il litio non dovrebbe essere associato alla carbamazepina quando si verifica una riduzione potenzialmente grave del numero dei leucociti.

Effetti cardiovascolari

La carbamazepina rallenta la conduzione intracardiaca e può determinare l'aggravamento di patologie preesistenti del sistema di conduzione. Sono stati documentati sia la bradicardia sinusale che il blocco atrio-ventricolare di vario grado. Da questo punto di vista la carbamazepina si dimostra meno pericolosa rispetto agli antidepressivi triciclici, tuttavia l'esistenza di una grave turba di conduzione è una controindicazione relativa al suo uso. Gli altri effetti cardiovascolari indesiderati (ad esempio, scompenso

cardiaco congestizio) sono rari e possono non avere un rapporto causale con l'assunzione del farmaco.

Effetti gastrointestinali

La nausea e il vomito sono effetti indesiderati dose-dipendenti relativamente frequenti, che non richiedono l'interruzione della terapia. Essi sono comuni all'inizio del trattamento e, analogamente agli effetti collaterali neurologici dose-dipendenti, possono essere ridotti al minimo aumentando lentamente il dosaggio. Modesti, non progressivi rialzi degli indici di funzionalità epatica sono anch'essi relativamente comuni, e richiedono controlli ripetuti. In questi casi la decisione di proseguire il trattamento dovrebbe essere valutata caso per caso, dopo il consulto con un internista o un gastroenterologo.

Raramente può manifestarsi un'epatite idiosincrasica, non dose-dipendente, generalmente nel primo mese di trattamento. I pazienti possono manifestare altri segni di una reazione di ipersensibilità, compresi la febbre e un rash cutaneo. Sono state segnalate poche decine di casi, dei quali solo alcuni fatali. In presenza di queste manifestazioni, la carbamazepina deve essere sospesa per sempre.

Effetti dermatologici

Circa il 3% dei pazienti trattati con carbamazepina manifesta un rash cutaneo. Il trattamento va sospeso nei soggetti con orticaria e rash a carattere eritematoso e pruriginoso. Raramente può svilupparsi una sindrome di Stevens-Johnson, che può essere fatale.

Tabella 3.2.3.a. Effetti collaterali e tossicità della Carbamazepina
<i>Effetti comuni dose-correlati</i> Vertigine Atassia Incoordinazione motoria Sedazione Disartria Diplopia Nausea e dispepsia Leucopenia transitoria di lieve entità Lievi e transitorie alterazioni degli indici epatici
<i>Effetti rari dose-correlati</i> Tremori Disturbi della memoria Stato confusionale Ritardo della conduzione cardiaca Sindrome antidiuretica
<i>Tossicità idiosincrasica</i> Rash fino all'esfoliazione Opacizzazione del cristallino Epatiti Anemia aplastica, leucopenia, trombocitopenia

Effetti sull'equilibrio idro-elettrolitico

La carbamazepina ha proprietà antidiuretiche, che possono determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del sodio. Questo effetto generalmente non ha rilevanza clinica, ma raramente può verificarsi una condizione di iponatriemia. Il rischio è maggiore negli anziani e nei pazienti con bassa natriemia basale. La comparsa di nuovi sintomi psichici nel corso del trattamento con carbamazepina richiede un controllo degli elettroliti plasmatici. La carbamazepina non sembra utile per contrastare la poliuria indotta dal litio.

Effetti sulla tiroide

Sebbene gli studi a lungo termine su pazienti trattati con carbamazepina dimostrino riduzioni dei valori di T3 e T4, i casi di ipotiroidismo sintomatico sono aneddotici e rari. La carbamazepina causa effetti significativi sulla funzione tiroidea molto più raramente rispetto al litio, tuttavia l'ipotesi dell'ipotiroidismo dovrebbe essere considerata in presenza di una depressione resistente.

Interazioni farmacologiche

La carbamazepina, come la maggior parte degli anticonvulsivanti, può determinare fenomeni di induzione enzimatica a carico del sistema microsomiale epatico, con conseguente accelerazione del metabolismo dei composti che subiscono idrossilazione o demetilazione (tabella 3.2.3.b).

Sovradosaggio

A causa del lento assorbimento della carbamazepina, in caso di sovradosaggio i picchi di concentrazione plasmatica possono essere raggiunti fino al secondo o terzo giorno dopo l'assunzione. Nonostante la struttura tricyclica, il sovradosaggio da carbamazepina sembra essere meno pericoloso rispetto a quello da tricyclici. I problemi principali sono la comparsa di un blocco atrio-ventricolare di grado elevato (che richiede il monitoraggio) e il coma, con rischio di aspirazione polmonare. Per dosaggi elevati può manifestarsi depressione respiratoria, ma è generalmente di modesta gravità. Gli altri sintomi e segni di sovradosaggio descritti comprendono il nistagmo, il tremore, la midriasi, l'oftalmoplegia, le discinesie oro-facciali, le mioclonie, l'ipo- e iperreflessia, la rigidità e le convulsioni.

La gestione del sovradosaggio da carbamazepina consiste in una terapia di sostegno. Poiché il farmaco si lega in elevata percentuale alle proteine plasmatiche, l'emodialisi non è utile.

Acido Valproico

L'acido valproico è usato nel piccolo male, nelle mioclonie e nell'epilessia generalizzata; è meno efficace nelle crisi parziali con o senza sintomatologia complessa. Un numero sempre maggiore di studi suggerisce la sua efficacia anche nel disturbo bipolare, sia in monoterapia che in associazione con il litio.

Farmacologia

L'acido valproico è disponibile in differenti formulazioni farmacologiche e dosaggi. Qualunque sia la formulazione (capsule o sciroppo), l'acido valproico è il principio

attivo che si ritrova nel plasma. Il valproato di sodio è una formulazione gastro-resistente che contiene in parti uguali acido valproico e valproato di sodio; l'acido valproico è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, con picco plasmatico dopo 1-2 ore, se assunto a stomaco vuoto, e dopo 4-5 ore, se assunto a stomaco pieno. Il valproato di sodio è assorbito più lentamente, con picco di concentrazione dopo 3-8 ore.

L'acido valproico circola legato per l'80-95% alle proteine plasmatiche; è rapidamente metabolizzato a livello epatico, senza produzione di metaboliti attivi conosciuti; interagisce con i farmaci che si legano alle proteine plasmatiche e con quelli metabolizzati nel fegato; ha un'emivita di circa 8 ore, per cui nel trattamento dell'epilessia sono raccomandate tre somministrazioni giornaliere; non è confermata la necessità di dosaggi frazionati nella terapia del disturbo bipolare.

Nonostante non esista una stretta correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed efficacia antimaniacale, in genere si rende opportuno raggiungere livelli compresi tra 50 e 150 mg/ml (misurati con la tecnica RIA o con la gascromatografia).

Il meccanismo di azione è sconosciuto sia per quanto riguarda l'effetto antiepilettico che per quanto riguarda l'effetto nel disturbo bipolare, anche se è noto che l'acido valproico induce un aumento dei livelli di acido gamma-aminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitorio cerebrale. In laboratorio produce un blocco degli effetti convulsivanti della picrotossina e della bicucullina, antagonisti dei recettori GABA-A.

Indicazioni psichiatriche

Disturbo Bipolare

Il principale uso psichiatrico dell'acido valproico è il trattamento della mania acuta, dove la sua efficacia è comparabile a quella del litio. Inoltre, alcuni pazienti resistenti al litio rispondono all'acido valproico, in monoterapia o in associazione con litio, carbamazepina, antipsicotici tipici o atipici. Non sono disponibili studi in doppio cieco relativi all'efficacia dell'acido valproico vs placebo nella fase depressiva acuta dei disturbi bipolari, né nella profilassi del disturbo bipolare. Dagli studi in aperto emerge che l'acido valproico impiegato a scopo profilattico possiede una maggiore efficacia sulle recidive maniacali rispetto a quelle depressive. Gli studi in aperto e i dati clinici di carattere aneddotico generalmente non supportano l'uso dell'acido valproico come antidepressivo, tuttavia esso può avere un ruolo nella prevenzione degli episodi maniacali nei soggetti bipolari trattati contemporaneamente con antidepressivi.

Nella pratica clinica l'esperienza con l'acido valproico è molto scarsa, nonostante vi siano dati attendibili sull'efficacia in pazienti che non rispondono né al litio, né alla carbamazepina.

Disturbi schizoaffettivi

Non esistono studi controllati sull'uso dell'acido valproico nei pazienti schizoaffettivi, tuttavia il suo uso empirico può essere ragionevolmente proposto ai pazienti con episodi simil-maniacali ricorrenti non completamente responsivi al litio. Non ci sono dati che promuovono l'uso dell'acido valproico in pazienti schizofrenici o nei soggetti con disturbo schizoaffettivo con episodi timici a carattere esclusivamente depressivo.

Uso terapeutico

Non esistono protocolli standardizzati da applicare prima di iniziare la terapia con acido valproico, ma è auspicabile raccogliere un'anamnesi completa ed effettuare un esame obiettivo, con particolare attenzione agli altri farmaci che il paziente assume e alle eventuali concomitanti patologie epatiche e della coagulazione. Sarebbe inoltre ottimale valutare la funzionalità epatica ed eseguire un emocromo completo per evitare di trattare pazienti con epatopatie accertate.

La terapia con acido valproico dovrebbe essere iniziata gradualmente, in modo da limitare gli effetti indesiderati, iniziando con una dose di prova di 200 mg, preferibilmente a stomaco pieno. Il dosaggio, dopo alcuni giorni, può essere aumentato a 200 mg per due volte al giorno, a seconda della sintomatologia gastroenterica ed al livello di sedazione. E' possibile incrementare ulteriormente le dosi fino a 1800 mg/die, se la gravità del quadro clinico lo richiede. Non vi è accordo circa i livelli plasmatici ottimali, che si ritiene debbano essere tra i 50 e i 150 mg/ml, per controllare sia la sintomatologia convulsiva sia gli episodi maniacali. Il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche può essere effettuato settimanalmente sino a quando il quadro clinico non si sia stabilizzato, eventualmente controllando nel contempo la funzionalità epatica e l'emocromo. Gli effetti antimaniacali compaiono in genere entro 1-2 settimane dal raggiungimento dei livelli plasmatici ottimali. La valutazione delle concentrazioni plasmatiche e dei parametri ematologici e di funzionalità epatica può essere effettuata, nei pazienti

Tabella 3.2.3.b. Interazioni farmacologiche della Carbamazepina
<i>La Carbamazepina riduce l'effetto di:</i> warfarina etosuccimide acido valproico tetracicline aloperidolo (probabilmente) triciclici (probabilmente) benzodiazepine
<i>La Carbamazepina ha effetto imprevedibile su:</i> fenitoina
<i>La Carbamazepina può aumentare l'effetto di:</i> digitale
<i>I livelli di Carbamazepina sono ridotti da:</i> fenobarbitale primidone fenitoina
<i>I livelli di Carbamazepina sono aumentati da:</i> eritromicina isoniazide propofisene cimetidina SSRI

stabilizzati e asintomatici, a cadenza semestrale. In ogni caso, l'improvvisa insorgenza di effetti collaterali in soggetti precedentemente ben tolleranti dovrebbe costituire un'indicazione per il controllo dei livelli plasmatici ed eventualmente per valutazioni ulteriori. Ad esempio, la comparsa tardiva di nausea, disappetenza o astenia suggerisce l'opportunità di monitorare le concentrazioni plasmatiche del farmaco e i parametri di funzionalità epatica, compresi i valori dell'ammoniemia.

Uso in gravidanza

L'uso dell'acido valproico in gravidanza non è stato studiato altrettanto approfonditamente rispetto a quello degli altri anticonvulsivanti, ma si ritiene che determini gravi malformazioni congenite, compresa la spina bifida. Le anomalie della funzione coagulativa possono inoltre costituire un fattore di rischio per la madre e per il feto nel corso della gravidanza e al momento del parto. Appare più sicuro il ricorso a trattamenti antimaniacali alternativi, compresi l'ECT e gli antipsicotici ad alta potenza. L'acido valproico è secreto nel latte materno in concentrazioni pari all'1-10% delle concentrazioni plasmatiche. Gli effetti sullo sviluppo del neonato non sono noti.

Effetti collaterali e tossicità

Effetti indesiderati di scarsa entità sono comuni nelle fasi iniziali del trattamento con acido valproico, e spesso sono transitori. Comprendono disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, inappetenza, pirosi, diarrea), sedazione, tremore e atassia. L'assunzione a stomaco pieno o l'uso di preparazioni gastro-resistenti, come il valproato, possono contribuire a limitare la sintomatologia gastroenterica. I farmaci che bloccano i recettori istaminergici H₂, come la ranitidina, possono ridurre ulteriormente i disturbi gastrici, tuttavia comportano il rischio di interazioni farmacologiche. Approssimativamente la metà dei soggetti trattati manifesta, in fase iniziale, un certo grado di sedazione, che tende a diminuire con la prosecuzione del trattamento. Occorre prestare la massima attenzione quando l'acido valproico è somministrato in associazione con altri farmaci anticonvulsivanti, specialmente il fenobarbital. L'uso a lungo termine sembra produrre una leggera compromissione delle funzioni cognitive; da questo punto di vista risulta in piccola misura, più dannoso rispetto alla carbamazepina, ma migliore rispetto alla fenitoina o ai barbiturici. Gli altri effetti indesiderati comuni dell'acido valproico sono l'alopecia e l'aumento ponderale (tabella 3.2.3.c).

Epatotossicità

L'acido valproico può provocare innalzamenti transitori asintomatici dose-dipendenti delle transaminasi (AST/GOT e ALT/GPT) nel 15-30% dei pazienti; ciò richiede un attento monitoraggio, ma non la sospensione del trattamento. Queste anomalie di laboratorio sono di solito accentuate nei primi 3 mesi. Raramente è stata riferita un'isolata iperammoniemia, che può essere accompagnata da confusione o letargia. Questi effetti epatici di solito migliorano diminuendo il dosaggio. Sono noti rari casi di epatotossicità fatale associata al valproato nell'ordine di 2.5 casi su 100.000 pazienti trattati. Se il valproato è usato da solo, la percentuale di epatotossicità fatale scende a 0.85 casi su 100.000. Gli eventi fatali sono estremamente rari in pazienti di età superiore ai 10 anni che assumono valproato come unico anticonvulsivante. Non c'è adeguata esperienza sulla combinazione valproato-litio o in popolazioni con disturbi psichiatrici,

piuttosto che epilettici, per poter giudicare sul rischio relativo di tossicità epatica nell'uso psichiatrico, ma il rischio pare essere molto basso, e certamente di gran lunga inferiore rispetto a quello di una vita con disturbo bipolare non trattato adeguatamente. Aumenti, anche di scarso rilievo, nelle transaminasi epatiche rappresentano un segnale di allarme. Nel caso di anomalie significative della funzionalità epatica o di sintomi di epatite (per esempio, malessere, anoressia, ittero, dolore addominale o edema), il farmaco dovrebbe essere immediatamente sospeso e il paziente accuratamente monitorato.

Neurotossicità

La sedazione è il problema più serio, mentre il tremore delle mani è l'effetto indesiderato di carattere neurologico più comune a lungo termine. Se invalidanti, possono essere attenuati riducendo il dosaggio. A titolo aneddotico sono noti casi di tremore che rispondono ai beta-bloccanti, ad esempio al propranololo (come nel caso del tremore da litio), ma i beta-bloccanti si associano a propri effetti centrali, tra i quali sono compresi sintomi simil-depressivi. L'impiego di alti dosaggi di acido valproico può determinare la comparsa di atassia. Raramente si è avuto il riscontro di asterixis, stupor o coma.

Tossicità ematologica

L'acido valproico può determinare una riduzione del numero o della funzione delle piastrine, ma solo raramente si associa con complicanze emorragiche. Questo effetto in genere si osserva solo nei pazienti che assumono dosaggi elevati. E' opportuno controllare la conta piastrinica e il tempo di emorragia nei soggetti in trattamento, prima di qualsiasi intervento chirurgico.

Altri importanti effetti tossici idiosincrasici

Raramente è possibile la comparsa di una pancreatite emorragica, generalmente nei primi 6 mesi di trattamento, che può essere fatale. Un raro fenomeno idiosincrasico è anche l'agranulocitosi. Sono infine riportati casi di rash cutanei, compreso l'eritema polimorfo.

Gravi fenomeni tossici dose-dipendenti e sovradosaggio

Concentrazioni plasmatiche abnormemente elevate possono verificarsi in caso di interazioni farmacologiche o di sovradosaggio intenzionale. I sintomi di sovradosaggio comprendono gravi fenomeni neurologici e possono essere trattati con l'emodialisi. I casi di morte documentati sono rarissimi.

Interazioni farmacologiche

L'acido valproico può interagire dal punto di vista farmacodinamico con altri farmaci psicotropi, quali la carbamazepina, il litio e gli antipsicotici.

L'acido valproico produce interazioni farmacocinetiche con molti farmaci. Inibisce il metabolismo dei farmaci metabolizzati a livello epatico e può determinare un aumento dei livelli plasmatici degli antidepressivi ciclici, degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), della fenitoina, del fenobarbital e di altri farmaci. Inoltre, può aumentare i livelli delle frazioni attive di altri farmaci che si legano alle proteine plasmatiche o, viceversa, può essere spiazzato dalle proteine plasmatiche da farmaci

Tabella 3.2.3.c. Effetti collaterali e tossicità dell'acido valproico
<i>Effetti collaterali comuni</i> <i>Gastrointestinali:</i> nausea, vomito, iporessia, pirosi, diarrea <i>Ematologici:</i> piastrinopatia, piastrinopenia <i>Epatici:</i> aumento benigno delle transaminasi <i>Neurologici:</i> sedazione, tremore, atassia <i>Altri:</i> alopecia, aumento ponderale
<i>Effetti collaterali meno comuni</i> <i>Ematologici:</i> ridotta capacità di coagulazione <i>Metabolici:</i> iperammoniemia <i>Neurologici:</i> incoordinazione, asterissi, stupore, coma, automatismi comportamentali
<i>Effetti collaterali idiosincrasici</i> Epatite, fino all'insufficienza epatica Pancreatite Rash, incluso l'eritema polimorfo

quali l'acido acetilsalicilico, producendo fenomeni di tossicità. Pertanto, è opportuno sorvegliare strettamente all'inizio del trattamento i pazienti che necessitano di altri farmaci che si legano alle proteine plasmatiche, come il warfarin.

I livelli ematici dell'acido valproico possono essere ridotti da farmaci, come la carbamazepina, che provocano fenomeni di induzione degli enzimi del sistema microsomiale epatico, oppure aumentati da farmaci, ad esempio gli SSRI, che ne inibiscono l'attività.

Da ricordare infine che l'acido valproico è in parte escreto nelle urine sotto forma di metabolita chetonico, e quindi può dar luogo ad interpretazioni erronee della chetonuria.

Clonazepam

Il clonazepam, una potente benzodiazepina, è stato usato all'inizio come un anticonvulsivante, specialmente nel trattamento di alcune epilessie infantili. Gli usi del clonazepam nei disturbi epilettici includono il piccolo male, le assenze epilettiche atipiche, gli spasmi infantili, le mioclonie, l'epilessia parziale complessa.

Il suo uso come anticonvulsivante richiede dosaggi elevati, con corrispondente alta incidenza di effetti collaterali sedativi, sviluppo di tolleranza, eccitamento paradossale, e, raramente, induzione di sintomi simil-psicotici. A dosaggi più bassi è efficace nel trattamento del disturbo da panico con scarsi effetti collaterali. Come tutte le benzodiazepine, è un sedativo sicuro ed efficace, se usato come aggiunta al litio e ai farmaci antipsicotici nel trattamento della mania acuta o di altre psicosi acute. Alcuni studi hanno suggerito che il clonazepam abbia specifiche proprietà antimaniacali.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol -decanoas; Serenase
Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Bicucullina	—

Bupropione	Zyban; Quomem
Carbamazepina	Tegretol - CR
Cimetidina	Biomag; Brumetidina; Dina; Eureceptor; Notul; Stomet; Tagamet 200, 400, UID; Tametin; Temic; Ulcedin; Ulcodina; Ulcomedina; Ulis
Clonazepam	Rivotril
Clorimipramina	Anafranil
Clozapina	Leponex
Digitale	Cardioreg; Eudigox; Lanoxin
Eritromicina	Eritrocina; Eritrocina CM - Nipio; Eritromicina GLD - IDI; Eryacne; Erytrocilin; Lauromicina
Etosuccimide	Zarontin
Fenitoina	Aurantin; Dintoina
Fenobarbital	Comizial; Gardenale; Luminale Bracco; Luminalette; Neurobiol C.M.
Isoniazide	Nicizina; Nicozid
Litio	Carbolithium
Lorazepam	Control; Lorans; Tavor -expidet
Oxazepam	Limbial; Oxapam; Serpax
Primidone	Mysoline
Propossifene	—
Propranololo	Inderal -graduale 80
Ranitidina	Raniben; Ranibloc; Ranidil; Ulcex, Zantac
Tranilcipromina	Parmodalin
Trifluoperazina	Modalina
Valproato	Depakin; Depamag
Venlafaxina	Efexor - SR
Warfarina	Coumadin

3.2.4

Psicofarmacoterapia.

Impiego clinico degli anticonvulsivanti.

Lamotrigina, Gabapentin, Oxacarbamazepina, Topiramato, Miscellanea

Carbamazepina (CBZ) e Valproato (VPA) rappresentano delle alternative ai sali di litio per il trattamento a breve e lungo termine della malattia maniaco-depressiva, tuttavia i limiti che si incontrano nell'impiego di questi composti sono molteplici. Alcuni pazienti presentano una resistenza assoluta o parziale a tali principi attivi, anche se usati in combinazione; più in particolare, alcuni quadri clinici, caratterizzati da grande instabilità di decorso e da cronicità (cicli ultrarapidi, stati misti cronici, forme bipolari con sintomi psicotici incongrui, etc), risultano resistenti o mostrano risposte parziali, con persistenza di sintomatologia residua. Inoltre, tra gli effetti collaterali che limitano maggiormente la compliance al trattamento, rendendo problematico l'impiego a lungo termine degli stabilizzanti tradizionali, due sembrano quelli di maggior rilievo: l'aumento ponderale e i disturbi cognitivi. Tutti gli stabilizzanti tradizionali presentano in misura più o meno rilevante questi effetti e in alcuni casi obesità e difficoltà nelle performance cognitive costituiscono problemi di rilievo clinico significativo, tali da controindicare un trattamento adeguato. Infine, è opportuno ricordare che fenomeni di tolleranza a lungo termine all'effetto stabilizzante il tono dell'umore sono stati riportati per tutti e tre gli "equilibratori" classici (litio, CBZ e VPA), sia in monoterapia che in combinazione.

Da queste osservazioni si evince chiaramente come la disponibilità di nuovi composti antiepilettici, dotati di un diverso profilo di efficacia e di effetti collaterali, offra prospettive importanti e consenta di ampliare l'armamentario terapeutico a disposizione del clinico.

Questo capitolo è stato scritto da Giulio Perugi, Giuseppe Ruffolo, Carlo Torti e Cristina Toni

LAMOTRIGINA (LTG)

La Lamotrigina (LTG) è un nuovo antiepilettico indicato nel trattamento aggiuntivo delle crisi parziali e di quelle secondariamente generalizzate, non controllate sufficientemente da altri farmaci antiepilettici. Il principio attivo, un derivato feniltriazinico, è una molecola del tutto nuova, sia in termini di struttura chimica che di meccanismo di azione, da ricondurre al blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. E' attraverso tale meccanismo che si ottiene la stabilizzazione della membrana presinaptica, grazie all'inibizione dell'eccessivo rilascio di glutammato responsabile dell'incremento di eccitabilità neuronale.

Dopo somministrazione orale, il farmaco è rapidamente e completamente assorbito, con picchi plasmatici dopo 2-3 ore.

Per quanto riguarda il metabolismo, la LTG viene sottoposta a livello epatico ad un processo biotrasformativo di glicuronazione con produzione di un derivato 2-N-glicuronato, che rappresenta circa l'80% del farmaco riscontrato nelle urine dopo singola dose orale. L'emivita della LTG negli adulti sani risulta all'incirca di 24 ore consentendo, quindi, una somministrazione giornaliera in dose unica. Questo valore è dimezzato nei pazienti epilettici, che stanno assumendo farmaci enzimo-inducenti quali fenitoina e CBZ, i quali riducono il tempo di eliminazione del farmaco del 50% (emivita 12 ore). Al contrario, l'inibizione del metabolismo della LTG da parte del VPA ne determina un raddoppio dell'emivita (emivita 56 ore): presumibilmente i due farmaci competono per i siti di glicuronazione nel fegato. Interazioni con la CBZ, non meglio definite, determinano atassia e diplopia a dosaggi elevati. La LTG sembra, invece, non influenzare la cinetica degli altri farmaci antiepilettici.

Le proprietà antiepilettiche della LTG sembrano legate all'effetto di stabilizzazione della membrana neuronale presinaptica attraverso il blocco dei canali del sodio (voltaggio-dipendenti), con conseguente inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori, in particolare glutammato ed aspartato. Confrontata con fenitoina e fenobarbital per i suoi effetti sull'ippocampo, la LTG si è mostrata molto più efficace. Analogamente ad altri anticonvulsivanti (CBZ e VPA), l'azione dimostrata dal farmaco come inibente i fenomeni di kindling in animali di laboratorio ne fa ipotizzare una efficacia clinica come stabilizzante dell'umore.

Gli effetti della LTG sulle funzioni cognitive e sulle performances psicomotorie alla dose di 150-300 mg/die, in 10 pazienti con epilessia parziale refrattaria, sono risultati minimi se comparati con il placebo. In volontari sani, singole dosi di LTG (120-300 mg) determinano minor impairment psicomotorio rispetto al diazepam (10 mg), alla fenitoina (1000 mg) e alla CBZ (400-600 mg).

Le reazioni avverse sono modeste, ad esclusione di eventuali reazioni allergiche. Queste sono rare se la dose iniziale è ridotta e l'incremento è effettuato lentamente. Possono essere utilizzati dosaggi fino a 500 mg/die.

Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli a carico del SNC; essi includono vertigini (50%), diplopia (33%), atassia (24%), visione offuscata (23%) e sonnolenza (14%). L'incidenza di cefalea, nausea e vomito, sebbene maggiore del 10%, non differisce significativamente dal placebo.

Il rash cutaneo, generalmente maculopapulare, è la causa più frequente di sospensione del trattamento; si verifica nel 2-5% dei casi. Nella maggior parte dei casi si

manifesta entro due settimane dall'inizio del trattamento, per scomparire alla sospensione del farmaco. Altre manifestazioni di ipersensibilità possono accompagnare l'eruzione cutanea, ad esempio febbre, artralgia, linfadenopatia ed eosinofilia. In alcuni casi si possono verificare reazioni gravi, potenzialmente fatali, a carico della cute, incluse la sindrome di Stevens-Johnson, che si manifesta con l'interessamento delle mucose associato ad una grave compromissione dello stato generale e la sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica o "sindrome della cute scottata"). L'incidenza di tali effetti indesiderati è compresa tra 0.3 e 1%. La maggior parte di queste gravi reazioni cutanee avviene entro 2-8 settimane dall'inizio del trattamento, ma sono stati descritti anche casi isolati dopo 6 mesi di trattamento. Il rischio di rash appare essere importante, soprattutto con dosi iniziali elevate di LTG, con incrementi successivi della posologia superiori a quelli raccomandati, con uso concomitante di VPA, che aumenta di circa due volte l'emivita media della LTG ed infine nei soggetti di età inferiore ai 12 anni; alcuni studi clinici mostrano infatti che da 1/50 a 1/100 pazienti pediatriche trattate con il farmaco sviluppano una reazione cutanea potenzialmente pericolosa per la vita contro 1/1000 negli adulti. Bisogna inoltre sottolineare il fatto che manifestazioni precoci di ipersensibilità (febbre, linfadenopatia) possono avvenire anche senza evidenza di rash. Il paziente deve essere istruito sul fatto che un'eruzione a livello cutaneo o mucoso può preannunciare una reazione avversa grave e va quindi immediatamente riferita al proprio medico.

Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, non sono disponibili dati sufficienti per escludere un potenziale effetto teratogeno del farmaco.

LTG in psichiatria

Un considerevole numero di osservazioni preliminari sembrano indicare nella LTG un composto efficace nel trattamento del disturbo bipolare. È stato riportato un caso clinico in cui un paziente rapido ciclico in fase depressiva, resistente ai sali di litio, presentava, dopo 8 settimane di trattamento con 200 mg/die di LTG, una marcata risposta antidepressiva senza che si verificasse un viraggio (ipo)maniacale. Un altro studio naturalistico condotto in aperto su un numero limitato di pazienti rapido-ciclici ha mostrato un'effetto stabilizzante sull'umore e soprattutto un'azione antidepressiva della LTG sia in monoterapia che in politerapia. In pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare I o Disturbo Bipolare II resistenti, è stata rilevata una buona risposta nel 50% dei casi con dosi di LTG comprese tra 50 mg e 250 mg/die; in due pazienti si era verificato un viraggio maniacale.

A ulteriore conferma dell'ampio spettro di azione del farmaco sui vari sottotipi del disturbo bipolare, sono interessanti i risultati di uno studio prospettico in aperto in cui sono stati valutati pazienti affetti da disturbo bipolare resistente. Dopo somministrazione per 6 mesi di LTG sia in politerapia che in monoterapia, dei pazienti in fase depressiva il 23% esibiva un miglioramento moderato ed il 46% marcato (riduzione dei punteggi della HAM-D); la stessa significatività statistica nella riduzione degli items della SADS-C e della MRS fu evidenziata anche tra i pazienti in fase ipomaniacale, maniacale o mista.

Più recentemente sono stati riportati i risultati preliminari di alcuni studi controllati su ampie casistiche. È stato dimostrato come la LTG sia efficace nella terapia della depressione bipolare: il confronto in doppio cieco tra 50-200 mg/die di LTG e placebo

per 7 settimane ha mostrato come il punteggio alla MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) migliori significativamente nel 48-56% dei pazienti trattati con LTG, contro il 29 % dei pazienti che assumevano placebo. Parallelamente è stata confrontata l'efficacia di LTG (25-100 mg/die), olanzapina (10 mg/die) e litio (800 mg/die) in pazienti che soddisfacevano la diagnosi di Mania secondo il DSM-IV; la LTG sembra essere altrettanto efficace nel trattamento della mania, con minori effetti collaterali.

Per quanto riguarda le associazioni tra più stabilizzanti, quella con il VPA sembra la più vantaggiosa per un possibile effetto sinergico tra i due composti; non va però sottovalutata la maggior incidenza di effetti collaterali, soprattutto i rash cutanei, che rende necessaria una riduzione della dose di LTG con un'immediata sospensione ai primi segni di ipersensibilità.

GABAPENTIN (GBP)

Il Gabapentin (GBP) è un nuovo farmaco anticonvulsivante con indicazione specifica per la terapia aggiuntiva dell'epilessia complessa parziale farmacoresistente. Dal punto di vista chimico si tratta di un analogo strutturale dello acido gamma-aminobutirrico (GABA).

Il farmaco viene ben assorbito dopo somministrazione orale grazie al meccanismo di trasporto intestinale degli L-aminoacidi (L-leucina ed L-fenilalanina). Esiste una correlazione lineare fra concentrazione plasmatica di GBP e dose somministrata, almeno a dosaggi terapeutici. A dosi elevate tale correlazione tende a scomparire, verosimilmente in funzione di una diminuzione della percentuale di assorbimento: il sistema di trasporto transintestinale di GBP è infatti saturabile. La presenza di alimenti non modifica i parametri farmacocinetici di GBP, che talvolta sembrano addirittura migliorare.

Nell'uomo il GBP non subisce alcun processo di metabolizzazione, tanto che viene escreto immutato con le urine. Inoltre, il farmaco non determina alcuna induzione di enzimi microsomiali epatici, né interferisce con il metabolismo di altri anticonvulsivanti o di altri farmaci in genere. In considerazione di queste proprietà, il controllo dei dosaggi plasmatici in corso di trattamento appare superfluo, a meno di una patologia renale.

Dopo somministrazione orale, GBP viene in gran parte escreto immutato con le urine; una piccola quantità, evidentemente non assorbita, è eliminata con le feci. Nei soggetti con funzione renale compromessa, si rendono necessari aggiustamenti del dosaggio in funzione dei valori di clearance della creatinina, questi ultimi sono correlati linearmente con quelli di clearance renale del GBP; il farmaco può essere somministrato anche a soggetti in emodialisi, visto che questo processo lo rimuove dal sangue.

Sia il meccanismo di azione antiepilettico del GBP che quello su alcuni disturbi mentali non sono ancora conosciuti. Il composto agisce comunque a vari livelli, anche se nessuno di questi ipotetici meccanismi è stato associato con sicurezza alle sue proprietà terapeutiche.

Il GBP attraversa le membrane cellulari a mezzo del sistema di trasporto degli L-aminoacidi: solo una piccola quantità diffonde passivamente. Le massime concentrazioni intracellulari vengono raggiunte circa 60 minuti dopo l'assunzione e questo tempo corrisponde approssimativamente alla latenza nella comparsa del massimo effetto

anticonvulsivante. La competizione del GBP con il sistema di trasporto degli L-aminoacidi ha fatto ipotizzare che almeno alcune delle sue proprietà farmacologiche possano essere messe in relazione con l'induzione di modificazioni nelle concentrazioni intracellulari di tali aminoacidi. Studi condotti con composti diversi dal GBP, ma comunque in grado di interferire con tale sistema di trasporto, suggeriscono che questa proprietà, da sola, non è sufficiente a spiegarne l'azione antiepilettica.

Il GBP possiede un'azione modulante sul sistema GABAergico differente da quella di tutti gli altri composti. Infatti, GBP non interagisce in maniera diretta con i recettori GABA-A o GABA-B, né interferisce col reuptake del GABA. La sua azione si estrinseca essenzialmente in un aumento della sintesi e del rilascio del GABA, come evidenziato da molteplici studi sia in vitro che in vivo. L'aumento della sintesi si esplicherebbe attraverso un incremento dell'attività dell'acido glutammico decarbossilasi (GAD). Quest'ultimo rappresenta un enzima chiave nella sintesi del GABA.

Numerose evidenze in vitro ed in vivo suggeriscono che GBP possa avere un'azione neuroprotettiva legata ad un'inibizione sul sistema glutammatergico. Esistono due ipotesi biochimiche sull'azione neuroprotettiva del GBP: a) il GBP stimola l'enzima glutammato deidrogenasi, fondamentale nella degradazione dell'acido glutammico; b) il GBP è inibitore competitivo dell'aminotrasferasi degli aminoacidi a catena ramificata: questa inibizione potrebbe determinare minor disponibilità di glutammato nel citosol.

Il GBP presenta un unico e specifico sito di legame, localizzato a livello neuronale. A mezzo di studi autoradiografici condotti nel ratto, si è potuto evidenziare che tali siti di legame specifico si ritrovano prevalentemente nelle aree di input eccitatorio connesse con l'attività epilettica. La proteina che funge da sito di legame specifico per il GBP è stata purificata e studiata: essa possiede una struttura molecolare identica a quella dei canali del calcio di tipo L voltaggio-dipendenti (VGCC). È stata rilevata un'attività inibente del GBP sulle correnti intracellulari di calcio, specialmente in neuroni neocorticali. L'accumulo intracellulare di calcio è un passaggio fondamentale del processo che porta alla morte cellulare, quindi un'azione inibente, come quella descritta, suggerisce un effetto di neuroprotezione.

Il GBP possiede un'attività inibente il rilascio di neurotrasmettitori monoaminergici in vitro; se somministrato a volontari sani, determina un aumento della concentrazione corporea di serotonina. L'attività modulante su questi neurotrasmettitori potrebbe essere responsabile delle proprietà analgesiche, ansiolitiche e stabilizzanti il tono dell'umore.

Il GBP possiede un'attività antinocicettiva centrale verificata sperimentalmente nell'animale. È stato ipotizzato che GBP agisca bloccando la sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale attraverso un'azione sugli aminoacidi eccitatori implicati in questo processo.

Da una rassegna dei dati relativi a più di 2.000 pazienti trattati con GBP in associazione ad antiepilettici standard, emerge con chiarezza come il farmaco sia ben tollerato a dosaggi compresi fra 900 e 2400 mg/die. I più comuni effetti collaterali (sonnolenza, vertigini, atassia, astenia, nistagmo, cefalea, tremori, irritabilità e diplopia) si manifestano più spesso all'inizio del trattamento, per scomparire spontaneamente nelle due settimane successive.

In letteratura sono descritti 4 casi di sovradosaggio con GBP (49 g la dose massimale

ingerita): i sintomi lamentati, che comprendevano leggera sedazione, vertigini, diplopia, diarrea e disturbi dell'eloquio, sono scomparsi senza lasciare alcuna sequela. In questo senso il GBP appare un farmaco molto sicuro che, anche in situazioni di sovradosaggio, difficilmente mette a repentaglio la vita del paziente.

Nel corso degli studi clinici, tre pazienti (che assumevano GBP associato ad altri antiepilettici) sono rimaste in stato di gravidanza e sono state pertanto escluse dal trattamento. Dei neonati, uno è risultato sano, un secondo è nato prematuro di due mesi e con uno stato ipossico grave che ha richiesto rianimazione; l'evoluzione della terza gravidanza non è nota.

Il GBP non modifica le concentrazioni plasmatiche della CBZ e del suo metabolita 10-11 epossido, del fenobarbital, della fenitoina e del VPA. Allo stesso modo, i parametri farmacocinetici del GBP non vengono modificati dai più classici agenti antiepilettici, che possono, dunque, essere somministrati contemporaneamente e senza alcun rischio di interazione.

La cimetidina riduce leggermente la clearance renale del GBP senza che vi siano, tuttavia, conseguenze rilevanti dal punto di vista clinico. In associazione a idrossido di magnesio ed alluminio, si osserva una riduzione della biodisponibilità di GBP pari al 20%, che scende al 5% se il GBP viene somministrato dopo almeno 2 ore dall'assunzione dell'antiacido. In presenza di probenecid, che blocca la secrezione tubulare renale, non vengono rilevate modificazioni dei parametri farmacocinetici di GBP. Ciò conferma che il GBP non subisce processi di secrezione tubulare renale. Il GBP non induce modificazioni dei parametri farmacocinetici di un contraccettivo orale di impiego corrente (2.5 mg di noretindrone e 50 microgrammi di etinilestradiolo)

GBP in psichiatria

L'impiego di GBP in patologie d'interesse psichiatrico è stato motivato dall'osservazione di proprietà ansiolitiche e stabilizzanti il tono dell'umore nel corso di studi su pazienti con epilessia farmaco-resistente. Di seguito vengono riportate le segnalazioni al momento esistenti in letteratura circa l'uso di GBP nel campo delle malattie mentali.

In un ragazzo di 13 anni con un disturbo del comportamento caratterizzato da scoppi di collera, aggressività, rapide oscillazioni dell'umore, crisi parziali semplici conseguenti a trauma cranico, il GBP è stato somministrato in associazione alla clonidina e a dosaggi di 1200 mg/die con notevole miglioramento del comportamento e delle capacità di funzionamento nelle diverse aree. Il paziente era stato trattato precedentemente ed in maniera insoddisfacente con farmaci quali imipramina, VPA, CBZ, litio, felbamato, clonidina.

A dosaggi di 600 mg/die ed in associazione ad aloperidolo, in una paziente affetta da Alzheimer e con frequenti esplosioni di collera che la rendevano violenta e difficile da gestire, dopo 3 settimane di terapia il miglioramento comportamentale risultava evidente e dopo 9 è stato possibile anche ridurre fino ad 1/4 la dose di aloperidolo.

Il GBP in monoterapia, a dosaggi di 3600 mg/die in un paziente di 40 anni, Bipolare I e alcool-dipendente, ospedalizzato per l'insorgenza di mania acuta con sintomi psicotici, è stato verificato un significativo miglioramento del quadro psicopatologico nel giro di 10 giorni. Non è stato segnalato alcun effetto collaterale.

In pazienti affetti da Disturbo Bipolare, trattati in precedenza con stabilizzanti classici, ma senza risposta soddisfacente, successivamente con GBP associato a BDZ,

antipsicotici e stabilizzanti classici, in un range compreso fra 900 e 1800 mg/die, è stata documentata una risposta positiva in circa il 60%. In 2 pazienti il farmaco è stato sospeso per l'insorgenza di effetti collaterali, più spesso eccitazione o sedazione eccessiva.

In un numero limitato di pazienti ospedalizzati, per Disturbo Bipolare e per Disturbo Schizoaffettivo, in cui erano già stati utilizzati con scarso successo litio, VPA, CBZ, clozapina, clonazepam, neurolettici tipici, il GBP è stato somministrato in associazione con altri psicofarmaci, e a dosi comprese fra 600 e 2400 mg/die, con una risposta marcata nel 60% dei casi.

In uno studio retrospettivo su pazienti bipolari risultati poco responsivi ai precedenti tentativi terapeutici con sali di litio, CBZ e VPA a dosaggi adeguati, il GBP è stato utilizzato a dosaggi compresi fra 200 e 3500 mg/die con una stabilizzazione dell'umore rilevata nel 90% dei pazienti; inoltre nel 27% si è avuto anche un miglioramento della memoria e dell'attenzione, nel 20% un aumento dell'energia e nel 23% un miglioramento del pattern ipnico.

Utilizzato come terapia aggiuntiva in pazienti bipolari I e II, con risposta inadeguata almeno ad uno degli stabilizzanti classici utilizzato a dosaggi adeguati e per un periodo di 4 settimane, il GBP, somministrato a dosaggi compresi fra 1600 e 4800 mg/die ha indotto una risposta marcata o moderata nel 90% dei casi, l'80% dopo un solo mese ed il 10% dopo tre mesi di trattamento. Il 50% dei pazienti responsivi hanno mantenuto la risposta per un periodo di follow up di 7 mesi. Fra gli effetti collaterali più frequenti la sedazione, quindi l'atassia.

Sempre in pazienti bipolari I o II, refrattari ai comuni stabilizzanti ed in fase depressiva, il GBP, somministrato in monoterapia o in combinazione con stabilizzanti classici, dopo 6 settimane di trattamento ha prodotto una riduzione significativa della sintomatologia depressiva; in un soggetto (.06%) si è osservato un viraggio ipomaniacale.

In pazienti ambulatoriali affetti da Disturbo Bipolare, costretti ad interrompere il precedente trattamento stabilizzante per l'insorgenza di gravi effetti collaterali, il GBP, somministrato per 24 settimane a dosaggi compresi fra 600 e 2400 mg/die, ha permesso di stabilizzare ottimamente l'88% dei soggetti; nel 72% la frequenza degli episodi è rimasta invariata, nel 16% è risultata ridotta. L'unico effetto collaterale notato è stata la sedazione, peraltro lieve e transitoria.

In pazienti con mania acuta, in monoterapia e a dosaggi elevati (range fra 1200 e 4800 mg/die) o in associazione a stabilizzanti classici (VPA e sali di litio) il 50% dei pazienti in monoterapia ed il 100% di quelli in associazione ha concluso un periodo di osservazione di 21 giorni con riduzioni significative dei sintomi maniacali, senza importanti effetti collaterali, anche se in un paziente si è verificato un incremento dei livelli ematici di creatinina, risoltosi con l'interruzione della terapia.

In uno studio retrospettivo su pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare, in comorbidità con Disturbo Ossessivo Compulsivo o Disturbo di Panico, il GBP è stato utilizzato in monoterapia, a dosaggi compresi fra 600 e 4800 mg/die e per un periodo di almeno 6 mesi. Nella maggior parte dei pazienti si è potuto documentare un miglioramento del tono dell'umore, delle capacità di concentrazione, del pattern ipnico e dell'appetito. Non vengono segnalati effetti collaterali importanti.

Il GBP è stato impiegato anche su un campione di soggetti di sesso femminile di età compresa fra 30 e 40 anni con sintomi d'irritabilità e disforia ad esacerbazione premenstruale e con associata emicrania, poco sensibili al trattamento con antidepressivi.

Le pazienti, che sono state seguite per i sei mesi successivi all'inizio del trattamento con GBP, hanno presentato un decremento dell'irritabilità, della disforia e della loro esacerbazione premestruale associate a riduzione della frequenza degli attacchi d'emigrania.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco e crossover su pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo I e II utilizzando placebo e monoterapia a base di GBP e lamotrigina, le percentuali di miglioramento ottenute sono risultate pari al 53% con la lamotrigina e al 43% con il GBP.

Osservazioni personali, secondo un approccio naturalistico, in aperto, utilizzando GBP a dosaggi compresi fra 600 e 2000 mg/die in pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare I, Episodio Misto, tutti precedentemente risultati resistenti ai comuni stabilizzatori del tono dell'umore, hanno permesso di evidenziare come il 47% dei soggetti poteva essere considerato "responder", in particolare nel 19% il miglioramento era marcato e nel 28% moderato; in un solo caso (.04%) si è resa necessaria la sospensione di GBP a causa delle reazioni avverse (irritabilità ed atassia). Il GBP è inoltre apparso efficace nel migliorare la sintomatologia depressiva. Tutti i soggetti mantenevano il miglioramento sintomatologico nei successivi 4-12 mesi, talvolta rendendosi possibile la riduzione posologica della terapia concomitante (antidepressivi, neurolettici).

Riguardo all'efficacia e alla sicurezza delle diverse, possibili, combinazioni di stabilizzanti il tono dell'umore, è stato rilevato che le associazioni litio-GBP, CBZ-GBP, VPA-GBP sono da considerarsi sicure ed auspicabili nei pazienti con Disturbo Bipolare refrattario alle terapie standard; per quello che riguarda l'associazione lamotrigina-GBP, in letteratura non è stato trovato alcun dato relativo alla cosomministrazione di questi farmaci in pazienti Bipolari: aneddoticamente, l'associazione lamotrigina-GBP è stata utilizzata su pazienti bipolari farmacoresistenti con risultati soddisfacenti.

L'effetto di GBP nella gestione della Sindrome da Dipendenza Alcolica è stato per ora indagato esclusivamente in animali da esperimento. Il GBP si è dimostrato efficace nel ridurre sia la frequenza delle crisi convulsive che le manifestazioni ansiose connesse alla brusca sospensione dell'etanolo in ratti albini di sesso maschile resi precedentemente dipendenti. E' stato descritto un solo caso di abuso di GBP in una paziente di 41 anni con storia di dipendenza da cocaina. Al momento dell'osservazione, la paziente riferiva di aver iniziato ad assumere GBP casualmente (era stato prescritto al marito da uno specialista), da circa tre mesi e a dosaggi che variavano da 600 a 1200 mg/d, sperimentando sia una riduzione del craving verso la sostanza sia una attenuazione dell'intensità della sintomatologia astinenziale connessa alla dipendenza. Questa osservazione è indicativa di una potenziale utilità del GBP nel trattamento della sindrome da dipendenza da cocaina.

Recentemente è stato suggerito anche il potenziale effetto ansiolitico di GBP. In pazienti con un disturbo psicotico primario ed in un paziente affetto da disturbo d'ansia generalizzata ai quali fu somministrato GBP (200-1800 mg/die), in associazione alla terapia preesistente, è stata segnalata una diminuzione dei sintomi ansiosi. In pazienti affetti da un disturbo di panico resistente ai comuni trattamenti, è stato riferito un marcato miglioramento clinico con l'associazione di GBP. A dosaggi compresi fra 600 e 3600 mg/die, in uno studio controllato vs placebo, il GBP si è dimostrato efficace nel trattamento di pazienti con fobia sociale. Questa osservazione è di particolare interesse

per la frequente comorbidità tra disturbi d'ansia e disturbi dell'umore.

OXACARBAMA ZEPINA (OXC)

L'OXC, un 10-cheto analogo della CBZ, ha una struttura chimica e un profilo antiepilettico simile a quest'ultima. Il composto, infatti, è stato ottenuto grazie alla manipolazione della struttura della CBZ al fine di mantenerne l'efficacia, ma di diminuirne il profilo degli effetti collaterali.

L'OXC e la CBZ hanno profili farmacocinetici differenti. Al contrario della CBZ, l'OXC non sembra indurre il sistema del citocromo P450 e non è metabolizzata con produzione di un epossido ad azione neurotossica. L'OXC inoltre è rapidamente e massicciamente convertita al metabolita attivo 10-idrossi (MDH), responsabile della maggior parte degli effetti antiepilettici. Questi dati suggeriscono che l'OXC sia un farmaco più maneggevole, con minori interazioni farmacologiche, con migliore tollerabilità e con minore neurotossicità della CBZ.

OXC viene rapidamente eliminata dal plasma e, data la sua concentrazione plasmatica molto bassa, l'emivita non è rilevante: sono stati riportati valori compresi tra 1-2,5 ore, mentre l'emivita plasmatica dell'MHD è di circa 9 ore.

La terapia con OXC dovrebbe essere iniziata gradualmente, in quanto una titolazione veloce può aumentare il rischio di comparsa di effetti collaterali dose-dipendenti. La dose iniziale di 300 mg/die può essere aumentata fino al raggiungimento della risposta terapeutica ottimale: in monoterapia il range posologico è di 600-1200 mg/die, in politerapia di 900-3000 mg/die; in generale sono consigliabili tre somministrazioni al giorno, tuttavia in molti casi lo stesso dosaggio può essere somministrato in due volte durante o dopo i pasti principali.

Il meccanismo di azione della OXC, al pari di quello della CBZ, non è noto. Tuttavia il farmaco, analogamente alla CBZ, provoca un blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti riducendone la frequenza di scarica. Sembra dunque lecito ipotizzare meccanismi simili per entrambi i composti.

Sebbene OXC abbia un'ottima tollerabilità, sono stati osservati alcuni effetti collaterali. I fenomeni allergici, in special modo le reazioni cutanee, sono meno frequenti con OXC che con fenitoina e CBZ, sono in genere lievi anche se sono stati osservati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson. Circa il 75% dei pazienti che presenta rash cutaneo in corso di trattamento con CBZ non presenta reazioni cutanee se trattata con OXC.

La diminuzione dei livelli sierici di sodio raramente ha rilevanza clinica; in uno studio, il 50% ha presentato una riduzione della natriemia, ma in nessun caso è stato necessario sospendere il trattamento; in un altro l'iponatriemia è stata una delle cause di sospensione del trattamento nello .05% dei pazienti, ma nella maggior parte dei casi riportati le concentrazioni plasmatiche del sodio non erano state rilevate prima dell'inizio del trattamento con OXC. I fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo dell'iponatriemia sono una terapia pregressa o concomitante con CBZ, oppure la titolazione troppo rapida della dose di OXC.

Per quanto riguarda l'alterazione dei parametri di laboratorio, sono state osservate fluttuazioni dei principali indici di funzionalità epatica negli studi di confronto fra OXC e CBZ, fenitoina e VPA. E' stata osservata inoltre una variazione dei leucociti sia nei pazienti trattati con OXC che con CBZ, ma in nessuno dei casi riportati le fluttuazioni

erano di rilevanza clinica.

In generale, gli studi clinici sono concordi nel riportare una tollerabilità tendenzialmente migliore della OXC rispetto alla fenitoina, al VPA ed alla CBZ. Gli effetti collaterali più comuni, quali stanchezza, sonnolenza, cefalea, vertigini ed atassia, sono in genere iniziali e tendono a scomparire con la riduzione della dose.

OXC in psichiatria

Quattro prove controllate, volte a valutare l'efficacia della OXC nel trattamento della mania acuta, hanno dimostrato che il composto è superiore al placebo e comparabile all'aloperidolo ed al litio dopo 2 settimane di trattamento. In questi studi l'OXC era meglio tollerata dell'aloperidolo e paragonabile come tollerabilità a litio. Questi risultati sono comunque limitati dall'uso concomitante dell'aloperidolo ed in alcuni casi del litio. Sebbene il dosaggio utilizzato sia stato di 1400-2400 mg/die, il dosaggio ottimale per gli effetti antimaniacali non è ancora stato stabilito. Un'altra ricerca condotta in aperto ha mostrato una efficacia sovrapponibile della CBZ e della OXC sulle condotte aggressive in pazienti psicotici cronici ricoverati in ospedale giudiziario, anche se l'OXC appariva meglio tollerata e mostrava minori interazioni con i neurolettici.

L'OXC non è stata ancora studiata nella depressione, tuttavia due studi controllati hanno paragonato l'efficacia profilattica del farmaco rispetto al litio nel disturbo bipolare. Il primo, nel quale l'OXC è stata utilizzata a dosaggi di 900 mg/die, ha mostrato un miglioramento marcato con riduzione dei cicli paragonabile a quello ottenuto con il litio. Il secondo ha riscontrato ricadute più frequenti con l'OXC rispetto ai soggetti che assumevano litio. I soggetti che ricevevano l'OXC erano però più anziani e più gravi rispetto a coloro che ricevevano il litio. Un terzo studio ha mostrato la riduzione di intensità dei sintomi, ma non la riduzione in frequenza degli episodi durante il trattamento con CBZ e OXC.

TOPIRAMATO (TPM)

Il TPM è un nuovo farmaco antiepilettico indicato come terapia aggiuntiva nell'epilessia parziale, con o senza generalizzazione secondaria, nella sindrome di Lennox-Gastaut e nelle crisi tonico cloniche generalizzate primarie, quando il quadro non è ben controllato con farmaci anticonvulsivanti convenzionali.

Il TPM viene ben assorbito nel tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità tra l'80% e il 95%, dopo una dose singola orale variabile tra 100 e 1200 mg. Il farmaco si lega in maniera trascurabile (9-17%) alle proteine plasmatiche ed è eliminato tramite escrezione renale in parte in forma immodificata ed in parte dopo ossidazione ed idrolisi.

Il TPM non ha effetti sui livelli plasmatici degli altri anticonvulsivanti, eccetto che per un aumento della fenitoina nel plasma in alcuni pazienti. Sebbene il TPM inibisca l'enzima epatico citocromo P450 CYP2C19, non ha effetto su altri enzimi citocromo P450.

I dosaggi dimostrati efficaci negli studi controllati sono compresi tra i 200 e i 1000 mg/die, anche se probabilmente i pazienti hanno beneficiato di dosi pari o inferiori a 400 mg/die. Nei pazienti sopra i 16 anni si consigliano dosi tra 200 e 400 mg/die divise in due somministrazioni al giorno, iniziando con una dose di 50 mg/die. Nei pazienti con insufficienza renale è opportuno un dosaggio inferiore, oltre ad un'idratazione adegua-

ta.

Studi farmacologici suggeriscono un meccanismo d'azione multiplo coinvolgente il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, il potenziamento della trasmissione GABAergica e l'inibizione delle vie eccitatorie attraverso un'azione sui recettori AMPA del glutammato. Dato che questi ultimi sono stati messi in relazione alla fase di mantenimento del potenziamento a lungo termine (LTP), è stato ipotizzato che questo farmaco possa rivelare un'utilità particolare nel trattamento dei disturbi psichiatrici che sono in una fase avanzata del loro decorso. Sono state dimostrate anche proprietà di inibizione dell'anidrasi carbonica, ma non sono considerate rilevanti ai fini dell'attività anticonvulsivante.

I più comuni effetti collaterali sono quelli sul SNC. Negli adulti sono stati osservati (5% dei casi o più): dolori addominali, atassia, anoressia, calo o incremento ponderale, confusione, difficoltà di concentrazione e di memoria, diplopia, vertigini, affaticamento, problemi di linguaggio, nistagmo, parestesie, rallentamento psicomotorio, sonnolenza. Il farmaco può causare, inoltre, agitazione, labilità emotiva, nervosismo, depressione (15%) e sintomi psicotici (3%). Meno comuni sono disturbi di deambulazione, reazioni aggressive, apatia, problemi cognitivi, problemi di coordinazione, leucopenia. Sono riportati casi di tromboembolia venosa, tuttavia non è stato possibile stabilire un'associazione causale. Da una rassegna di studi non comparativi, è emerso che solo lo .01% dei pazienti ha sviluppato nefrolitiasi.

In caso di sovradosaggio, è necessaria la lavanda gastrica associata ad un'adeguata terapia di supporto, mentre non sembra utile l'uso del carbone attivo. L'emodialisi è efficace per rimuovere il farmaco dal plasma.

La fenitoina e la CBZ riducono le concentrazioni plasmatiche del farmaco. In pazienti in terapia con digossina, l'assunzione di TPM comporta una riduzione dei livelli sierici del farmaco. Gli effetti della digossina sul TPM non sono stati testati. Il farmaco non ha effetti sui livelli plasmatici degli altri anticonvulsivanti, eccetto che per un aumento della fenitoina nel plasma di alcuni pazienti. Il TPM provoca inoltre un'induzione del metabolismo dei contraccettivi orali.

TPM in psichiatria

In letteratura sono riportati al momento attuale pochi studi relativi all'impiego di TPM in ambito psichiatrico.

In pazienti affetti da varie forme cliniche di Disturbi dell'Umore, tutti risultati resistenti ai trattamenti con stabilizzatori classici, l'aggiunta di TPM è sembrata particolarmente utile, visto che il 62% dei soggetti presentava un miglioramento clinico evidente, anche nell'arco di una sola settimana. L'efficacia di TPM come trattamento aggiuntivo degli episodi maniacali o misti emerge anche dal fatto che, dopo 5 settimane il 60% dei pazienti presenta un miglioramento pari al 50% dei sintomi maniacali e viene considerato dal clinico come "molto migliorato".

In uno studio su pazienti maniacali o misti il miglioramento si verifica sin già dalla quarta settimana con una progressiva attenuazione sintomatologica, mentre nei pazienti depressi o in relativa stabilità timica non si manifestano variazioni. Fra le reazioni avverse è degna di nota la riduzione dell'appetito.

L'effetto anoressizzante del farmaco, emerso nel corso di diverse sperimentazioni, apre infine interessanti prospettive per il trattamento di pazienti con disturbo bipolare

in comorbidità con bulimia nervosa.

MISCELLANEA

La **Tiagabina** (TGB) è un derivato dell'acido nipecotico capace, a differenza di quest'ultimo, di superare la barriera ematoencefalica. Essa agisce inibendo in modo selettivo e specifico la ricaptazione sinaptica del GABA sia nei neuroni che nella glia; questo effetto è presumibilmente responsabile della riduzione della ipereccitabilità neuronale e della conseguente scarica epilettogena. Il farmaco è disponibile in compresse da 5, 10 e 15 mg. La dose media consigliata è di 30-50 mg/die, frazionata in tre somministrazioni quotidiane; il dosaggio massimo raccomandato è di 60 mg/die. I principali effetti collaterali (in più del 5% dei soggetti trattati) sono a carico del sistema nervoso centrale: vertigini, cefalea, astenia, nausea, diarrea, sonnolenza, tremori, depressione e rash cutanei, mentre non è stata osservata alcuna alterazione a livello cognitivo. Queste reazioni avverse sono lievi e di breve durata con basse dosi del farmaco (fino a 10 mg), mentre con dosi crescenti si fanno progressivamente più intense, anche se non sono mai stati osservati gravi eventi idiosincrasici.

Non esistono al momento attuale studi relativi all'uso di TGB in ambito psichiatrico. Alcune osservazioni preliminari suggeriscono un possibile impiego nei disturbi dell'umore, in particolare nelle forme miste e nei pazienti con marcate manifestazioni ansiose. L'azione gabaergica di questo composto lo rende interessante anche nel trattamento di alcuni disturbi d'ansia (Disturbo di Panico, Fobia Sociale, Disturbo Ossessivo-Compulsivo), in particolare se in comorbidità con disturbi dell'umore di tipo bipolare.

Il **Vigabatrin** (VGB) è un analogo strutturale dell'acido Gamma-aminobutirrico (GABA). Il meccanismo di azione consiste nell'inibizione irreversibile dell'enzima GABA-transaminasi, responsabile del metabolismo del GABA. La dose standard nell'adulto è di 500 mg/l, una o due volte al giorno, aumentando di 500 mg ogni una o due settimane. La dose media di mantenimento è di 1-1,5 g due volte al dì. Gli studi clinici effettuati hanno evidenziato che il VGB è generalmente ben tollerato. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono la sedazione, che sembra però essere poco importante e transitoria, l'atassia, i disturbi dell'equilibrio, le alterazioni dell'umore; i pazienti con ritardo mentale o con una storia pregressa di disturbi psichiatrici (anche nell'adolescenza o nell'età infantile) sembrano andare incontro più degli altri a problemi di questo genere. Il VGB sembra avere un effetto minimo sulle funzioni cognitive. Una percentuale del 4% di pazienti può sviluppare sintomi psicotici, tuttavia altri gruppi di ricerca hanno trovato un'incidenza più bassa. In pazienti trattati con VGB sono stati riportati casi rari di difetto del campo visivo e disturbi retinici (atrofia retinica periferica), nonché casi molto rari di neurite o di atrofia del nervo ottico. L'insorgenza di tali sintomi si riscontra con maggiore frequenza entro il primo anno di trattamento. E' consigliabile eseguire misurazione del campo visivo e l'esame del fondo oculare ogni tre mesi circa. Il VGB sembra determinare alterazioni ematologiche o epatiche con una incidenza minima, sebbene trattamenti a lungo termine richiedano una maggiore sorveglianza per la possibile, seppur rara, comparsa di anemia aplastica.

Mancano dati riguardanti l'utilizzo di VGB in psichiatria, ma disturbi mentali di rilievo, come depressione grave, reazioni psicotiche acute ed altre reazioni comportamentali, sono stati segnalati ripetutamente in pazienti in trattamento. Queste segnalazioni

devono essere valutate, tenendo conto che una sintomatologia psicotica può comparire per le cause più svariate in pazienti epilettici gravi. Sembra che attualmente l'incidenza di questi sintomi nei pazienti trattati con VGB sia intorno all'1%.

In una decina di pazienti, refrattari ai comuni farmaci antiepilettici, in trattamento con VGB, è stato descritto lo sviluppo di un episodio depressivo maggiore. I sintomi depressivi comparivano all'inizio del trattamento per dosi variabili tra 1,5 e 4 mg/die, spesso, ma non costantemente, in associazione con la riduzione di frequenza delle crisi epilettiche. L'osservazione che quasi tutti i pazienti presentavano in anamnesi precedenti episodi affettivi, anche in concomitanza con l'assunzione di altri farmaci GABAergici, è un'ulteriore conferma del ruolo del GABA nella patogenesi dei disturbi dell'umore. Infine è stato riferito lo sviluppo di sintomi maniacali in conseguenza dell'associazione di Vigabatrin e Clomipramina.

La **Zonisamide** (ZNS) è un derivato sulfonamidico, sviluppato in Giappone e successivamente introdotto anche in Europa. Studi su animali da esperimento e su colture neuronali hanno dimostrato che ZNS possiede (come pure fenitoina e CBZ) un'azione bloccante la propagazione della scarica epilettica: si ritiene che questo effetto sia da ricondurre ad un blocco di canali voltaggio-dipendenti del sodio e del calcio. Nell'adulto, la dose iniziale raccomandata è di 100 mg/die, da aumentare gradualmente fino a raggiungere concentrazioni plasmatiche di 20 mcg/ml; il dosaggio massimo giornaliero non dovrebbe superare i 600 mg. I più frequenti effetti collaterali sono sonnolenza, atassia, anoressia, confusione mentale, disforia, astenia, vertigini; sono inoltre riportati rari casi di nefrolitiasi.

In letteratura, esiste attualmente un'unica citazione relativa all'impiego di ZNS in campo psichiatrico, come stabilizzante del tono dell'umore. Si tratta di un lavoro di autori giapponesi, che hanno utilizzato ZNS in pazienti ospedalizzati con diagnosi di stato misto o di disturbo schizoaffettivo in fase maniacale o con diagnosi di schizofrenia in fase di eccitamento. Dall'analisi dei risultati è emerso che circa il 71% di tutti i pazienti arruolati e l'80% di quelli affetti da disturbo bipolare hanno ottenuto un miglioramento significativo della sintomatologia. Per quello che riguarda gli effetti collaterali va segnalato che due pazienti (.08%) hanno sviluppato leucocitosi, uno in associazione a lievi alterazioni della funzionalità epatica, uno a sonnolenza. Le reazioni indesiderate si sono risolte rapidamente dopo la sospensione del farmaco. Dato l'ampio spettro d'azione, il farmaco appare potenzialmente utile per il trattamento di stati misti cronici, rapidi ciclici ed altre forme resistenti di disturbo bipolare.

L'**Acetazolamide** (ACZ), chimicamente una sulfonamide non sostituita, è una potente inibitrice dell'anidraasi carbonica sintetizzata nel 1950 ed utilizzata per la prima volta nel trattamento dell'epilessia da Bergstrom nel 1952. L'efficacia anticonvulsivante dell'ACZ richiede livelli plasmatici di farmaco pari a 10-14 mcg/ml, generalmente ottenibili somministrando 250 mg tre volte al giorno (oppure 10 mg/Kg/die). Il più temibile effetto collaterale indotto da ACZ è l'anemia aplastica: l'incidenza è di 1 caso su 18000 pazienti per anno e risulta essere particolarmente grave ed in molti casi letale. Sono stati descritti inoltre: riduzione dell'appetito, osteomalacia, calcolosi renale, episodi confusionali (in pazienti con cirrosi epatica), disgeusia.

L'unico dimostrato meccanismo d'azione dell'ACZ risulta essere l'inibizione dell'enzima anidraasi carbonica localizzato a livello cerebrale, specialmente all'interno delle cellule gialli; la conseguenza di questa inibizione è l'accumulo cerebrale di

anidride carbonica, alla quale è riconducibile l'effetto anticonvulsivante.

Ricercatori giapponesi hanno riportato l'efficacia dell'acetazolamide nelle psicosi atipiche caratterizzate da stati crepuscolari o da stati confusionali, spesso associate al periodo premenstruale o al post partum. In uno studio su pazienti con patologia affettiva refrattaria ai comuni stabilizzanti dell'umore, il 44% dei pazienti ha risposto positivamente. I responder erano rapido-ciclici, oppure nella fase depressiva di un disturbo bipolare.

Farmaci riportati in questo capitolo

Acetazolamide	Diamox
Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol -decanoas; Serenase
Carbamazepina	Tegretol - CR
Cimetidina	Biomag; Brumetidina; Dina; Eureceptor; Notul; Stomet; Tagamet 200, 400, UID; Tametin; Temic; Ulcedin; Ulcodina; Ulcomedina; Ulis
Clonidina	Adesipress-TTS; Catapresan - 300 - perlongetten - TTS; Isoglaucon
Clorimipramina	Anafranil
Felbamato	Taloxa
Fenitoina	Aurantin; Dintoina
Fenobarbital	Comizial; Gardenale; Luminale Bracco; Luminalette; Neurobiol C.M.
Gabapentin	Neurontin
Idrossido di alluminio	Diplogel
Idrossido di magnesio	Chimodil
Imipramina	Tofranil
Lamotrigina	Lamycetal
Litio	Carbolithium
Olanzapina	Zyprexa
Oxacarbamazepina	Tolep
Probenecid	—
Tiagabina	Gabitril
Topiramato	Topamax
Valproato	Depakin; Depamag
Vigabatrina	Sabril
Zonisamide	—

3.3

Psicofarmacoterapia. Impiego clinico degli ansiolitici

Le benzodiazepine hanno proprietà ansiolitiche, sedative, anticonvulsivanti e miorelassanti. Lo zolpidem, pur non avendo la struttura chimica delle benzodiazepine, ne possiede una analoga attività recettoriale. Prima dell'introduzione delle benzodiazepine, nel 1960, vari composti erano stati utilizzati per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia: il bromuro all'inizio del secolo; intorno agli anni '40 l'alcool e analoghi strutturali, come la paraldeide e il cloralio idrato; negli anni '50, infine, i barbiturici e il propanediolo, compreso il meprobamato.

Le benzodiazepine, come i sedativo-ipnotici, sono depressori del sistema nervoso centrale, con proprietà ansiolitiche a dosaggi relativamente bassi ed effetti sedativo-ipnotici (cioè induzione di sonnolenza o sonno) ad alti dosaggi. Le benzodiazepine presentano molti vantaggi nei confronti dei farmaci precedenti. Confrontate con i barbiturici e con farmaci ad azione simile, le benzodiazepine hanno: 1) un margine maggiore fra l'ansiolisi e la sedazione; 2) minor tendenza a produrre tolleranza e dipendenza; 3) minor potenziale di abuso e 4) un più alto rapporto fra la dose media letale e la dose media efficace (DL50/DE50). I barbiturici sono molto più pericolosi nell'intossicazione acuta; possono causare coma, depressione respiratoria e morte. Da quando sono state introdotte le benzodiazepine, il numero di suicidi per ingestione di sonniferi e il numero di morti accidentali è notevolmente diminuito. Considerando i vantaggi delle benzodiazepine, non ha più senso l'uso della maggior parte dei vecchi farmaci (cioè secobarbital, pentobarbital, meprobamato, glutetimide o etilclorovinolo) per l'ansiolisi e/o la sedazione del paziente.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Stefania Canoniero, Matteo Pacini e Francesco Lamanna

Benzodiazepine

L'efficacia e la relativa sicurezza delle benzodiazepine ha portato ad un loro massiccio impiego, soprattutto a causa della frequenza di ansia e disturbi del sonno nella pratica medica. Negli ultimi 15 anni si è assistito, invece, a un calo delle prescrizioni di benzodiazepine, soprattutto a causa del loro potere di abuso. Infatti, la dipendenza da benzodiazepine si può verificare anche a dosaggi terapeutici, soprattutto per un uso prolungato di benzodiazepine ad alta potenza e a rapida azione. Tuttavia, il rischio di abuso è stato probabilmente sovrastimato, e molti pazienti beneficiano dell'uso di benzodiazepine anche a lungo termine senza effetti collaterali. Certamente l'eccessiva paura di rendere dipendente un paziente può contribuire a limitare una terapia efficace. Dall'altro lato i medici devono tener ben presente questo potere di addiction, soprattutto per le benzodiazepine ad azione rapida, come l'alprazolam. In generale, si può affermare che le BDZ non vanno prescritte indiscriminatamente, ma dopo una precisa valutazione diagnostica.

L'utilizzo corretto di una BDZ presuppone:

- 1) la presenza di una sindrome sensibile alle BDZ;
- 2) l'uso di terapie non farmacologiche appropriate, quando necessario;
- 3) la valutazione della durata approssimativa del trattamento (per es., evitare un trattamento intermittente dell'insonnia, e considerare che molti disturbi d'ansia possono richiedere una terapia a lungo termine);
- 4) la valutazione del rapporto rischio-beneficio implicito nel trattamento con BDZ (per es., le BDZ devono essere evitate in pazienti con una storia di abuso di alcool o di sostanze, a meno che non vi sia una indicazione obbligata, nessuna buona alternativa e un follow-up ravvicinato);
- 5) la ricerca del dosaggio ottimale, al quale si verificano i minori effetti collaterali (per es., la sonnolenza);
- 6) lo stretto monitoraggio del farmaco per ridurre al minimo i pericoli dell'abuso (aumento del dosaggio senza indicazione medica o la cessione del farmaco ad altri);
- 7) la graduale diminuzione del farmaco, per verificare se si può passare ad un altro trattamento;
- 8) la riconsiderazione della diagnosi, se il paziente non risponde alla terapia o se il farmaco è assunto più a lungo o a dosaggi maggiori di quanto era stato previsto.

Chimica

Le benzodiazepine sono un gruppo di sostanze, la cui struttura è composta da un anello di benzene fuso ad un anello di diazepina a sette elementi (tabella 3.3.a.). Lo zolpidem, pur non avendo la struttura chimica delle BDZ, agisce tuttavia sulla stessa famiglia di recettori.

Farmacologia

Dipendenza

Dal punto di vista clinico, il principale problema posto dalle BDZ è la loro tendenza a provocare dipendenza, ovvero il rischio che compaiano sintomi significativi alla

Tabella 3.3.a. Prodotti benzodiazepinici				
FARMACO	NOME	Comprese (mg)	Gocce	Fiale (mg)
Alprazolam	Frontal, Xanax	0.25; 0.5; 1	40 = 1 mg	
	Valeans	0.25; 0.5		
	Mialin	0.25; 0.5; 1	10 = 0.25 mg	
Nordiazepam	Madar Notte	10		
Lorazepam	Tavor, Control, Lorans	1; 2.5	20 = 1 mg	4
	Lorazepam Dorom			
Triazolam	Songar	0.25		
	Halcion	0.125; 0.250		
Clotiazepam	Rizen, Tienor	5; 10	5 = 2 mg	
Clonazepam	Rivotril	0.5; 2	10 = 1 mg	
Flurazepam	Remdue, Dalmadorm, Felison, Flunox, Valdorm	15; 30		
Pinazepam	Domar	2.5; 5; 10		
Clordesmetildiazepam	En	0.5; 1; 2	26 = 1 mg	0.5; 2; 5
Oxazepam	Serpax	15; 30		
	Limbial		1 = 1 mg	
	Oxapam	20		
Quazepam	Quazium	15		
Alazepam	Paxipam	20; 40		
Etizolam	Pasaden, Depas	0.5; 1	40 = 1 mg	
Ketazolam	Anseren	15; 30; 45		
Nitrazepam	Mogadon	5		
Lormetazepam	Minias	1; 2	10 = 1 mg	
Temazepam	Euipnos, Normison	20		

Tabella 3.3.a. Prodotti benzodiazepinici (continua)				
FARMACO	NOME	Compresse (mg)	Gocce	Fiale (mg)
Prazepam	Trepidant	10		
	Prazene	10; 20		
Bromazepam	Lexotan	1.5; 3; 6	10 = 1 mg	
	Compendium	1.5; 3		
Diazepam	Valium	2; 5; 10	5 = 1 mg	10
	Ansiolin	5		
	Noan	5		
	Tranquirit	10		
	Vatran	2; 5; 10		10; 20
	Aliseum	2; 5		
	Diazemuls	2.5; 5; 10		
Estazolam	Esilgan	1; 2	20 = 1 mg	
Brotizolam	Lendormin	10; 25	1 = 2 mg	
Flunitrazepam	Darkene	1; 2	10 = 1 mg	
	Roipnol			
	Valsera	2		

sospensione del loro uso, soprattutto se a lungo termine. E spesso l'uso a lungo termine risulta necessario in presenza di disturbi come il disturbo da attacchi di panico e i disturbi d'ansia generalizzata, che presentano un andamento cronico. I sintomi da sospensione possono rappresentare un grave problema clinico in alcuni pazienti, rendendoli incapaci di interrompere il trattamento. La dipendenza farmacologica viene comunque spesso confusa con la tossicodipendenza (addiction), e ciò ha ulteriormente complicato l'uso clinico delle BDZ.

Dipendenza significa che, alla sospensione del farmaco, l'individuo sperimenta sintomi e segni patologici. In passato, si pensava che la dipendenza fisica, manifestata da sintomi di astinenza fisica (come tremore o innalzamento della pressione sanguigna), emergenti alla sospensione del farmaco, fosse l'elemento indicatore della tossicodipendenza. Tale concetto è stato ora completamente abbandonato, essendo stato constatato come alcune sostanze, che inducono una forte "addiction", come la cocaina, non provocano una sindrome di astinenza fisica. Inoltre, molti farmaci di estrema utilità

nella pratica medica, come alcuni anti-ipertensivi (clonidina e propanololo), possono produrre dipendenza fisica (per es. ipertensione da rebound o angina da sospensione), senza indurre comportamenti tossicomani. Attualmente, il concetto di tossicodipendenza (“addiction”), invece di basarsi sulla dipendenza fisica, è spiegato con l’insieme di fattori cognitivi, affettivi, comportamentali e fisiologici, che indicano l’uso compulsivo di una sostanza e l’incapacità a controllarne l’assunzione, nonostante ciò comporti conseguenze negative, come malattie, difficoltà interpersonali, disadattamento sociale.

Il DSM-IV non utilizza il termine “addiction” per l’estrema varietà e imprecisione di significato che ha assunto. Il fatto che sia il DSM-III che il DSM-IV utilizzino “dipendenza” per indicare l’”addiction” può generare equivoci sia fra i medici che fra i pazienti, per quanto riguarda l’uso medico delle BDZ (ed anche degli analgesici narcotici). E’ probabile che il paziente affetto da cancro terminale diventi dipendente dagli analgesici oppiacei, che gli vengono prescritti per il dolore, ma non può essere definito un “tossicodipendente”; infatti, non ha “perso il controllo” sul farmaco e non presenta comportamenti compulsivi di ricerca della sostanza, né un disadattamento sociale. Inoltre, se il dolore recede, non vi è “craving” per la sostanza. Allo stesso modo, il paziente con attacchi di panico può diventare dipendente dalle BDZ che gli vengono prescritte, nel senso che potrebbe avere ansia da rebound e persino sintomi di astinenza (come tachicardia) alla loro sospensione, ma non va considerato, in nessun caso, un tossicodipendente. La confusione fra dipendenza e “addiction” può portare ad un ingiustificato atteggiamento di vergogna da parte dei pazienti, e, quel che è peggio, ad un sottoutilizzo del farmaco da parte dei medici. Nonostante i poliabusatori possano effettivamente fare un cattivo uso delle BDZ e diventare così dipendenti da esse nel vero senso del termine, questi farmaci inducono una dipendenza di gran lunga minore rispetto a oppiacei, cocaina, alcool, barbiturici o nicotina. L’esistenza di leggi molto restrittive per la prescrizione di BDZ può portare ad un aumento nella prescrizione di farmaci più pericolosi e meno efficaci, come il meprobamato e i barbiturici. Tali leggi inoltre, stigmatizzando l’uso delle BDZ, pongono seri ostacoli ad appropriate terapie ansiolitiche.

Come scegliere una benzodiazepina

Tutte le BDZ (e probabilmente anche la non-BDZ zolpidem) possiedono lo stesso meccanismo d’azione ed effetti collaterali simili. Di tutti i farmaci usati in psichiatria, le BDZ rappresentano quelli in cui le considerazioni relative alla farmacocinetica giocano il ruolo più importante nella scelta fra i diversi preparati. Il dosaggio, l’inizio e la durata dell’azione farmacologica, nonché la tendenza ad accumularsi nell’organismo variano notevolmente da composto a composto e possono influire sia sull’azione terapeutica che sugli effetti collaterali. La scelta di una BDZ è condizionata anche dalla sua potenza d’azione: solo gli agenti ad alta potenza possono risultare utili nel trattamento del disturbo d’attacchi di panico e in certe epilessie, ma l’alta potenza può aumentare il rischio di dipendenza.

Vie di somministrazione

Uso orale. La maggior parte delle BDZ vengono ben assorbite se assunte per via orale a stomaco pieno; molte raggiungono il picco plasmatico in 1-3 ore, anche se è presente un’ampia varietà. Gli antiacidi interferiscono notevolmente con l’assorbimen-

Tabella 3.3.b. Potenza relativa di alcune BDZ	
Sostanza	Potenza relativa
Diazepam	1
Alprazolam	1.2
Clonazepam	3.5
Clordesmetildiazepam	1.1
Lorazepam	2.4
Flunitrazepam	1.3
Lormetazepam	0.8
Prazepam	1
Bromazepam	1.2
Etizolam	1

to delle BDZ.

Nella scelta della BDZ da utilizzare occorre tenere presente l'emivita di distribuzione, che indica il tempo necessario per la comparsa dell'azione farmacologica dopo l'assunzione (tabelle 3.3.b e 3.3.c). Per esempio, è importante utilizzare un composto ad azione rapida, quando è necessaria una sedazione d'urgenza o per indurre il sonno. Al contrario, deve essere prescritta una BDZ ad azione più lenta, se l'insonnia si verifica nel corso della notte. I farmaci a rapida azione raggiungono un più alto livello di picco plasmatico rispetto a dosi equivalenti di farmaci ad azione lenta, i cui picchi sono distribuiti nel tempo. Più è rapida l'azione del farmaco, più il paziente ne avverte gli effetti psicoattivi. I pazienti possono avvertire la rapidità dell'azione farmacologica come un rinforzo sia positivo che negativo; alcuni interpretano la rapidità dell'effetto farmacologico come "terapeutico"; altri diventano disforici, lamentano sedazione e/o senso di perdita del controllo. In questi pazienti è meglio utilizzare una BDZ ad azione lenta. I pazienti con tendenza all'abuso di sostanze possono avvertire gli effetti del picco farmacologico come una piacevole sensazione di "high". Nei soggetti tossicodipendenti è buona norma prescrivere BDZ a lento inizio d'azione (come l'oxazepam), oppure evitare del tutto la prescrizione di BDZ.

Le BDZ disponibili presentano grandi differenze nella rapidità d'azione (vedi tabella 3.3.c) ed offrono, quindi, un'ampia scelta a seconda delle esigenze del paziente. Il diazepam, un composto assorbito rapidamente, raggiunge di solito i livelli plasmatici entro un'ora dall'assunzione orale.

Uso sublinguale. Molte BDZ (lorazepam, alprazolam e triazolam) possono essere somministrate per via sublinguale. In questo caso il tempo necessario per raggiungere il picco ematico è leggermente inferiore. La via sublinguale può rappresentare una valida alternativa per quei pazienti che non possono inghiottire pillole o per coloro che,

Tabella 3.3.c. Caratteristiche farmacocinetiche di alcune benzodiazepine		
Molecola	Latenza dell'effetto (per os)	Emivita di eliminazione (ore)
Alprazolam	intermedia	6-20
Clordiazepossido	intermedia	30-100
Clonazepam	intermedia	18-50
Clorazepato	breve	30-100
Diazepam	breve	30-100
Estazolam	intermedia	10-24
Flurazepam	breve	50-160
Lorazepam	intermedia	10-20
Midazolam	intermedia	2-3
Oxazepam	intermedia-lunga	8-12
Quazepam	breve-intermedia	50-160
Temazepam	intermedia	80-20
Triazolam	intermedia	1.5-5

essendo a stomaco pieno, subirebbero un ritardo nell'assorbimento orale. Le compresse usate per via sublinguale devono essere poste sotto la lingua e lasciate sciogliere.

Uso intramuscolare. L'assorbimento di BDZ dopo una somministrazione intramuscolare varia a seconda del farmaco e della sede di somministrazione. In particolare, sembra che il lorazepam, il midazolam e forse il diazepam siano meglio assorbiti nel muscolo deltoide, preferibile al vasto laterale o al grande gluteo. Non è certo che il clordiazepossido possa essere assorbito per via intramuscolare.

Uso intravenoso. Le BDZ vengono comunemente somministrate per via endovenosa per indurre sedazione preoperatoria e nel trattamento degli attacchi epilettici. Nella pratica psichiatrica, le BDZ vengono usate per via endovenosa solo in situazione di urgenza. Il diazepam, il lorazepam o il midazolam sono utili nel controllare la distonia laringea indotta da antipsicotici e quando occorra sedare stati di estrema agitazione o di confusione mentale. Di questi tre farmaci, il lorazepam ha gli effetti più duraturi dopo una singola dose, in quanto viene distribuito nelle riserve lipidiche meno rapidamente e più diffusamente rispetto al diazepam. Il midazolam ha un'emivita di eliminazione estremamente breve.

Le BDZ per via endovenosa devono essere somministrate lentamente (almeno in un minuto o due); una somministrazione troppo rapida produce infatti livelli sanguigni molto alti, con rischio di arresto respiratorio.

Tabella 3.3.d. Importanza clinica della farmacocinetica delle Benzodiazepine
<i>Situazioni in cui è importante la cinetica di un'unica dose di BDZ</i> Trattamento dell'insonnia di una notte Induzione del sonno per viaggi attraverso fusi orari Trattamento d'urgenza dell'ansia acuta o degli stati di agitazione psicomotoria Trattamento d'urgenza di pazienti con psicosi acuta Stato epilettico Sedazione preoperatoria Induzione dell'anestesia
<i>Situazioni in cui è importante la cinetica di "dosi multiple"</i> Trattamento a lungo termine dell'ansia Trattamento dell'insonnia per più notti consecutive Utilizzo a medio termine in associazione con antidepressivi Trattamento a lungo termine dell'acatisia da neurolettici

Durata d'azione

Per le BDZ, i dati relativi all'emivita plasmatica spesso non sono indicativi dell'effetto clinico (tabelle 3.3.d. e 3.3.e.). L'efficacia clinica dipende dalla concentrazione plasmatica, che riflette i livelli tissutali di BDZ. Dopo una singola dose, questi livelli possono scendere a concentrazioni non efficaci sia perché le BDZ si distribuiscono nei tessuti periferici, come il tessuto adiposo (fase alfa, che corrisponde all'emivita di distribuzione), sia per inattivazione metabolica o eliminazione dall'organismo (fase beta, che corrisponde all'emivita di eliminazione). Le BDZ presentano notevoli differenze nelle loro emivite di distribuzione e di eliminazione, con effetti clinici variabili.

La fase alfa è importante soprattutto nell'utilizzo a breve termine delle BDZ (per es., per sedare un paziente agitato); la fase beta è invece importante nell'utilizzo delle BDZ a lungo termine e nel raggiungimento della condizione di "steady state".

Il diazepam ha una veloce fase alfa ed una lenta fase beta; il lorazepam ha una lenta fase alfa ed una veloce fase beta. Se occorre sedare il paziente con una singola dose di farmaco, è dunque preferibile il lorazepam perché la sua durata d'azione sarà maggiore per la fase alfa minore e breve per la veloce fase beta. Il diazepam, invece, avrebbe una minore durata di azione per la veloce fase alfa, ma tenderebbe all'accumulo, se le dosi sono ripetute, per la sua lenta fase beta.

Un altro importante problema clinico connesso alla durata dell'effetto è quello relativo all'uso di BDZ ad alta potenza e rapida scomparsa dell'effetto, quali l'alprazolam, il triazolam, il midazolam e in minor grado il lorazepam. Questi farmaci pongono un problema clinico unico, poiché la loro alta potenza li rende più inclini a causare dipendenza e la rapida cessazione del loro effetto può provocare la comparsa di sintomi di rebound fra le dosi previste. Per esempio, alcuni pazienti trattati con alprazolam per disturbo da attacchi di panico sviluppano una grave ansia di rebound fra una dose e l'altra, anche se la frequenza del dosaggio viene aumentata a 4-5 dosi al giorno. Pazienti trattati con triazolam per l'insonnia possono sviluppare sintomi da rebound dopo una sola dose, come è dimostrato dal risveglio mattutino precoce o dall'ansia. Tali problemi possono essere risolti passando a farmaci a più lunga durata d'azione (per es.,

sostituendo l'alprazolam con il clonazepam o utilizzando il temazepam o il flurazepam per l'insonnia al posto del triazolam).

Metabolismo

Escludendo il lorazepam, l'oxazepam e il temazepam, le BDZ più comunemente usate vengono metabolizzate dagli enzimi microsomiali epatici per formare demetilati, idrossilati e altri prodotti ossidati farmacologicamente attivi. Questi metaboliti attivi sono, a turno, coniugati con acido glicuronico; i glicuronidi risultanti sono inattivi e poiché sono più idrosolubili dei composti di origine, vengono prontamente escreti nelle urine.

Alcuni dei metaboliti attivi delle BDZ, come il desmetildiazepam e il desalchilflurazepam, hanno un'emivita estremamente lunga e a dosaggi ripetuti possono costituire la maggior parte del composto farmacologicamente attivo. Di contro, in circostanze normali (per es. escludendo la cirrosi), i prodotti metabolici attivi dell'alprazolam, triazolam e midazolam rivestono scarsa importanza clinica.

Il lorazepam, l'oxazepam e il temazepam sono metabolizzati solo attraverso la combinazione con acido glicuronico senza passi intermedi e non hanno metaboliti attivi. La glicuronidazione è meno influenzata dall'età e dalle malattie epatiche; perciò, se si devono prescrivere BDZ a persone anziane o affette da cirrosi, i farmaci di elezione sono il lorazepam e l'oxazepam. Nella cirrosi, l'eliminazione delle BDZ metabolizzate attraverso ossidazione e demetilazione può essere ridotta di cinque volte; perciò, le dosi routinarie possono provocare grave tossicità. Nella cirrosi, persino l'alprazolam, il triazolam e il midazolam possono accumularsi a livelli pericolosi.

Meccanismo d'azione

Il GABA (acido gamma-aminobutirrico), un aminoacido che agisce da neurotrasmettitore, attraverso il suo recettore GABA-A, rappresenta il principale neurotrasmettitore inibitore del cervello. I recettori GABA-A sono canali di membrana controllati da un ligando, il che significa che il sito di legame del neurotrasmettitore e un canale ionico sono parte dello stesso complesso macromolecolare. Poiché i canali dei recettori

Tabella 3.3.e. Differenze cliniche in relazione all'emivita (per somministrazioni ripetute)			
Lunga emivita		Breve emivita	
Vantaggi	Svantaggi	Vantaggi	Svantaggi
Somministrazioni meno frequenti	Accumulo	Assenza di accumulo	Somministrazioni più frequenti
Minore ansia o insonnia tra le somministrazioni	Maggiore sedazione diurna	Minore sedazione diurna	Ansia o insonnia tra le somministrazioni (Insonnia e ansia mattutina)
Astinenza meno grave			Astinenza più grave

GABA-A controllano selettivamente l'ingresso del Cl nei neuroni, l'attivazione dei recettori GABA-A iperpolarizza i neuroni ed ha così un'azione inibente. Le BDZ producono il loro effetto legandosi ad un sito specifico sul recettore GABA-A.

La farmacologia dei recettori GABA-A è complessa; essi rappresentano il sito primario d'azione non solo delle BDZ, ma anche dei barbiturici e di alcuni degli effetti intossicanti dell'alcool. Le BDZ ed i barbiturici agiscono in siti di legame separati sul recettore per potenziare l'azione inibitoria del GABA, attraverso la regolazione allosterica del recettore, cambiando cioè la sua conformazione, in modo che abbia una grande affinità per il GABA. Anche l'alcool modifica allostericamente il recettore, aumentando l'affinità per il GABA e per gli altri farmaci, non attraverso un legame con il recettore stesso, ma alterando l'ambiente circostante la membrana del recettore. A dosi più elevate, i barbiturici e l'alcool, ma non le BDZ, possono aprire i canali al cloro non associati al recettore GABA.

Il fatto che le BDZ, i barbiturici e l'alcool abbiano tutti azioni collegate su un recettore comune spiega la loro sinergia farmacologica, i relativi pericoli di sovradosaggio in combinazione e la loro tolleranza crociata. Quest'ultimo fenomeno è utilizzato nella disintossicazione degli alcolisti per mezzo delle BDZ.

Recentemente è stato chiarito come i recettori GABA A siano costituiti da molteplici sottounità. Sembra che i recettori GABA A attivi contengano due subunità alfa, due subunità beta, e una subunità gamma o delta. Solo quei recettori GABA A che contengono subunità gamma possono interagire con le BDZ. Sono state scoperti diversi tipi di subunità alfa, beta e gamma. Tuttavia l'esatto meccanismo attraverso il quale le BDZ e lo zolpidem svolgono la loro funzione ansiolitica non è stato del tutto chiarito.

Sulla base dei modelli animali, si ritiene che le proprietà ansiolitiche delle BDZ riflettano la loro azione inibitoria sui neuroni del sistema limbico, compresa l'amigdala, e sui neuroni serotonergici e noradrenergici del tronco cerebrale. Di contro, l'azione anticonvulsivante delle BDZ è da imputare all'azione sui neuroni corticali.

Zolpidem

Rispetto alle BDZ, lo zolpidem interagisce con un sottoinsieme minore del complesso recettoriale GABA-A. Farmacologicamente presenta, perciò, una reazione crociata massimale con le BDZ. Lo zolpidem è efficace nel trattamento a breve termine dell'insonnia. Non possiede significativi effetti ansiolitici, miorilassanti o anticonvulsivanti. Viene assorbito rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale, raggiungendo il picco dei livelli sierici in 1-2 ore. Il suo assorbimento è ritardato dal cibo. E' metabolizzato dal fegato, con una breve emivita di eliminazione (2-5 ore), che risulta prolungata nell'anziano e in pazienti con malattie epatiche. I suoi principali effetti collaterali sono nausea, vomito, diarrea, mal di testa e senso di instabilità. Come le BDZ, lo zolpidem può produrre amnesia anterograda e insonnia da rebound, soprattutto ad alti dosaggi. Resta da stabilire la sua sicurezza in caso di sovradosaggio e la sua tendenza all'abuso.

Zaleplon

E' un composto pirazolopirimidinico ad azione selettiva sul recettore di tipo 1 per le benzodiazepine della subunità alfa del complesso recettoriale GABA-A, con azione modulatoria sui canali del cloro. Non va assunto dopo un pasto pesante, a causa del

ritardato tempo di concentrazione massima (di 2 ore), e del diminuito picco di concentrazione (di circa un terzo). Il composto, lipofilo, si distribuisce nel compartimento extravascolare, lega le proteine plasmatiche al 60%, ha un'emivita ed un tempo di concentrazione massima di circa un'ora. Il 70% della dose si ritrova nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi; il 17% viene eliminato con le feci. Fra gli effetti collaterali la sonnolenza diurna, le vertigini, sintomi gastroenterici, stato confusionale, diplopia. E' controindicato nella sindrome da apnee notturne e nella miastenia grave.

Buspirone

Il buspirone è un ansiolitico non benzodiazepinico, utile nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzata. Fa parte di un gruppo chimico chiamato azapironi. Il buspirone non ha effetti diretti sui recettori GABA A; non ha reattività crociata con le benzodiazepine o i barbiturici e non possiede gli effetti sedativi, anticonvulsivanti e miorilassanti delle BDZ. Il principale vantaggio del buspirone è rappresentato dal fatto che sembra possedere scarso o nessun potenziale d'abuso e quindi non sembra produrre dipendenza.

Il buspirone esercita il suo effetto ansiolitico agendo come agonista parziale dei recettori 5-HT 1A. Si ritiene, infatti, che la serotonina agisca come neurotrasmettitore ansiogenico nelle strutture limbiche. Poiché i recettori 5-HT 1A sono autorecettori inibitori, la loro attivazione da parte del buspirone diminuisce il turnover della serotonina. Il buspirone possiede un metabolita attivo, l'1-fenil-piperazina (1-PP), che, agendo attraverso i recettori alfa 2-adrenergici, aumenta l'attività dei neuroni del locus coeruleus. Non risulta chiaro se questa stimolazione dei sistemi adrenergici, indesiderata nei disturbi d'ansia, limiti l'efficacia del buspirone.

Il buspirone viene assorbito al 100% dal tratto gastrointestinale, ma è sottoposto ad una rilevante metabolizzazione di primo passaggio da parte del fegato, cosicché solo il 4% rimane biodisponibile. Viene metabolizzato dal fegato; l'emivita dei composti d'origine è di 2-11 ore.

Non si può con certezza affermare che il buspirone sia efficace come i trattamenti standard con le BDZ nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzata. Certamente non è efficace nel disturbo di panico. Pazienti affetti da disturbo d'ansia generalizzata, in trattamento con BDZ nelle 4 settimane precedenti l'assunzione di buspirone, hanno mostrato un peggioramento della situazione clinica. A differenza delle BDZ, il buspirone è efficace solo dopo ripetute somministrazioni, in programmi a lungo termine. La latenza di azione è, infatti, di 1-2 settimane, e solo dopo 4-6 settimane può essere raggiunta la massima efficacia e di ciò deve essere informato chiaramente il paziente per migliorarne la compliance. Il buspirone non è, dunque, utile nelle emergenze o quando è richiesto un rapido inizio dell'ansiolisi. Il dosaggio iniziale di buspirone è di 5 mg tre volte al giorno; la dose efficace è compresa fra i 20-30 mg/die suddivisa in tre somministrazioni. Il dosaggio massimo utilizzabile è di 60 mg/die.

A causa della sua mancanza di reazione crociata con le BDZ, il buspirone non può prevenire i sintomi d'astinenza da BDZ. Perciò, quando si trasferisce un paziente da un trattamento con BDZ ad uno col buspirone, la BDZ deve essere scalata gradualmente. Se il buspirone viene somministrato prima che la sospensione della BDZ sia stata conclusa, è importante non confondere i sintomi d'astinenza o di rebound delle BDZ con gli effetti collaterali del buspirone. Il buspirone non provoca sedazione; può talvolta

produrre irrequietezza, ma non interferisce con la performance psicomotoria. Sono stati riferiti mal di testa, disturbi gastrointestinali, senso di instabilità e parestesia, ma con scarsa frequenza. L'esperienza clinica, in caso di sovradosaggio, è scarsa, ma non sembra che il buspirone sia fortemente tossico.

Nella pratica clinica il buspirone è stato scarsamente utilizzato per la non brillante risposta terapeutica osservata in pazienti che avevano, in precedenza, assunto BDZ. Resta da stabilire se ciò sia dovuto ad inadeguate aspettative da parte sia dei medici che dei pazienti, abituati ai rapidi effetti delle BDZ. Per i pazienti che rispondono al buspirone, vanno sottolineati i vantaggi rappresentati dalla mancanza di sedazione e dall'assenza di sintomatologia da sospensione.

Indicazioni all'uso delle benzodiazepine, dello zolpidem e del buspirone

Diverse sono le indicazioni d'uso per le varie BDZ; per es. il flurazepam, il temazepam e il triazolam sono vendute sul mercato per l'insonnia, il diazepam per l'ansia, il rilassamento muscolare e la sedazione preoperatoria. Nonostante ciò, tutti i farmaci di questa classe hanno in comune la maggior parte delle proprietà terapeutiche. Le differenze nelle indicazioni sono, dunque, più conseguenti a decisioni di mercato, piuttosto che al razionale terapeutico. In altri termini, il diazepam funziona bene per l'insonnia e il flurazepam potrebbe essere usato come ansiolitico. Nella maggior parte dei casi, è meglio scegliere il farmaco in base alla sua potenza e alle differenze farmacocinetiche. La potenza è particolarmente importante nel trattamento degli attacchi di panico, nei quali i migliori vantaggi terapeutici si ottengono con le BDZ ad alta potenza come l'alprazolam ed il clonazepam. L'alta potenza e la lunga emivita del clonazepam lo rendono il farmaco di elezione in certe forme di epilessia. La non-benzodiazepina zolpidem è efficace su alcuni pazienti con ansia generalizzata, ma non per il disturbo da attacchi di panico. Oltre agli interrogativi sulla sua efficacia in generale, il suo principale svantaggio consiste nella lunga latenza di azione.

Ansia

L'ansia è un'emozione umana presente in moltissime situazioni, la maggior parte delle quali non è di interesse medico. Tuttavia, l'ansia può diventare tanto grave da rendere l'individuo incapace di agire in modo adattativo; è in queste circostanze che si rende necessario un trattamento. L'ansia può rappresentare: 1) una risposta adattiva ad eventi di vita stressanti, 2) un sintomo di un disturbo d'ansia, 3) un sintomo di un altro disturbo psichiatrico, come la depressione, o 4) un sintomo di una malattia somatica come la tireotossicosi etc.

Ansia situazionale o legata a stress

E' un forma di ansia che di solito si autolimita e raramente necessita dell'intervento medico. Quando i pazienti si lamentano per l'ansia legata ad una specifica situazione di stress, occorre rispondere ai seguenti interrogativi:

- 1) L'ansia è pericolosa per l'individuo? In molte situazioni l'ansia è utile in termini di risposta adattiva, ma in altre circostanze può portare ad un comportamento disadattativo o a grave disforia. In tali situazioni vi è l'indicazione al trattamento.
- 2) Potrebbe essere utile e accettabile da parte del paziente un trattamento

psicoterapico?

- 3) Quali sono i rischi di un trattamento a breve termine con BDZ? Il medico deve considerare in particolare gli effetti collaterali, la compliance del soggetto al trattamento, e le possibili interazioni con disturbi somatici.

Se l'indicazione per un trattamento farmacologico esiste, si deve prescrivere una benzodiazepina a bassa potenza e lunga durata d'azione, in quanto un composto di questo tipo presenta il più basso rischio di provocare dipendenza ed i conseguenti sintomi di astinenza alla sospensione del farmaco. Un tipico schema terapeutico potrebbe essere 5 mg di diazepam tre volte al giorno (o l'equivalente); le dosi possono essere aumentate a seconda del bisogno, ma l'equivalente di 30 mg di diazepam o meno dovrebbe essere sufficiente per quasi tutti i casi di ansia situazionale. La durata del trattamento deve essere limitata, a seconda della durata d'azione dell'evento stressante, che ha scatenato l'ansia.

Le BDZ possono essere utili anche per il trattamento sintomatico dell'ansia transitoria, della paura o della tensione associate a malattie internistiche (per es. dopo infarto del miocardio) o chirurgiche (per es. per l'ansia pre- o post-operatoria). Il dosaggio è simile a quello delle altre forme di ansia situazionale, di solito meno dell'equivalente di 30 mg di diazepam al giorno. Nell'anziano o in pazienti con funzionalità epatica compromessa, è meglio utilizzare oxazepam o lorazepam, per il loro basso potere di accumulo. In ogni caso, è più prudente usare dosaggi minori.

Fobia sociale e ansia prestazionale

La fobia sociale, secondo i criteri diagnostici del DSM IV, è caratterizzata dalla paura persistente di una o più situazioni sociali, nelle quali l'individuo è esposto all'esame critico da parte degli altri e ne teme il giudizio. L'esempio più conosciuto è forse la paura da palcoscenico, in cui l'individuo non riesce a parlare o recitare in pubblico. Quando la fobia sociale è grave, l'evitamento che ne consegue può provocare un disadattamento ambientale considerevole.

Nella paura da palcoscenico, i sintomi più fastidiosi sono quelli a carico del sistema nervoso vegetativo, come la tachicardia, la bocca secca e il tremore. Poiché le BDZ possono influenzare negativamente la performance mentale, il farmaco di elezione è di solito un bloccante beta-adrenergico, come il propranololo. Anche l'atenololo, un betabloccante a più lunga durata d'azione, può essere utilizzato per fobie sociali particolari, ma non per la forma generalizzata del disturbo. La terapia cognitivo-comportamentale, individuale o di gruppo, efficace nell'alleviare l'angoscia e ridurre il grado di evitamento, può integrare la terapia farmacologica.

Se la situazione fobica si presenta raramente, si può usare una benzodiazepina al momento del bisogno (per es. 5 mg di diazepam). Per quei soggetti, in cui la fobia sociale determina un evitamento generalizzato delle interazioni sociali, è utile prescrivere, a lungo termine, una BDZ, soprattutto se abbinata a terapia cognitivo-comportamentale. Resoconti aneddotici sostengono l'uso di alprazolam e clonazepam per la fobia sociale con attacchi di panico; prove controllate hanno indicato la superiorità del clonazepam rispetto al placebo.

Disturbo d'Ansia Generalizzato

Il Disturbo d'Ansia Generalizzato (GAD) è un disturbo d'ansia primario caratterizzato da irrealistica ed eccessiva preoccupazione (di durata superiore ai 6 mesi),

accompagnata da specifici sintomi di ansia, come tensione muscolare, iperattività autonoma o eccessivo stato di all'erta. Non è, tuttavia, ancora chiaro, se il GAD rappresenta una legittima entità diagnostica o un gruppo eterogeneo di pazienti, ma considerare questo tipo di diagnosi è utile dal punto di vista clinico, poiché fornisce criteri per l'identificazione di un gruppo di pazienti che necessitano di un trattamento simile. Bisogna fare attenzione nel porre diagnosi di GAD, poiché i sintomi di ansia generalizzata sono spesso caratteristici di altre manifestazioni patologiche. Sintomi ansiosi si ritrovano nella depressione, nelle psicosi, nel disturbo ossessivo-compulsivo ed in altri disturbi psichiatrici. Possono inoltre rappresentare la manifestazione di malattie somatiche, come l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'aritmia, l'asma ed altre malattie polmonari ostruttive, l'ipertiroidismo o possono risultare dall'uso eccessivo di aminofillina, di prodotti tiroidei sostitutivi, caffeina, decongestionanti nasali da banco o farmaci anoressizzanti. L'ansia può anche essere secondaria all'astinenza da alcool o da altri depressori del SNC. Anche se il modo migliore di affrontare l'ansia secondaria è trattare il disturbo sottostante, in molte situazioni può essere efficace l'uso a breve termine di BDZ. In alcuni casi (per es. in certi disturbi respiratori), tuttavia, le BDZ sono controindicate.

Scarse sono le ricerche sul trattamento del GAD. Di solito le BDZ sono utili, meglio se in combinazione con un trattamento non farmacologico (per es. terapia cognitivo-comportamentale). In genere sono sicure ed efficaci le BDZ a bassa potenza e a lunga durata d'azione. I composti ad alta potenza e breve durata d'azione, come l'alprazolam, comportano, invece, un eccessivo rischio di dipendenza e sintomi di rebound da sospensione per essere considerati terapie di prima scelta. Di solito, sono efficaci dosaggi compresi fra i 15 ed i 30 mg al giorno di diazepam o equivalente, anche se certi pazienti possono necessitare di 40-60 mg al giorno di diazepam. Alcuni pazienti con ansia generalizzata migliorano con trattamenti a breve termine (2-6 settimane), ma la maggioranza di loro ricade all'interruzione del trattamento. Il trattamento a lungo termine (> 6 mesi) appare sicuro ed efficace per molti pazienti; nonostante ciò è opportuno diminuire periodicamente il dosaggio per verificare se i sintomi sottostanti sono migliorati. Quando il farmaco viene diminuito, è importante distinguere la ripresa dei sintomi originali da un transitorio rebound o dai sintomi d'astinenza.

Un'alternativa alle BDZ per il GAD è il buspirone. Si inizia, in genere, con 5 mg tre volte al giorno. I dosaggi medi efficaci sono di 30 mg/die suddivisi in tre dosi; sono stati raggiunti dosaggi massimali di 60 mg/die.

Attacchi di Panico e Disturbo di Panico (DP)

La manifestazione centrale del disturbo di panico è rappresentata da imprevisti e ricorrenti attacchi di panico, seguiti dallo sviluppo di ansia anticipatoria ed evitamento fobico, che possono rivelarsi più invalidanti degli attacchi di panico stessi. L'evitamento fobico grave, sotto forma di agorafobia (paura di situazioni in cui è difficile ricevere aiuto o fuggire), può far sì che i pazienti finiscano per essere completamente relegati nella propria abitazione.

La terapia del DP implica la prevenzione degli attacchi di panico, il trattamento dell'ansia anticipatoria residua e dei sintomi di evitamento fobico. Il trattamento più efficace per prevenire gli attacchi di panico è di tipo farmacologico, e comprende gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), gli antidepressivi triciclici

(TCA), compresa la clomipramina, gli IMAO e le BDZ ad alta potenza. Le BDZ possono essere utili anche nel trattare l'ansia anticipatoria e l'evitamento fobico, anche se, in questi ultimi casi, i trattamenti di elezione sembrano essere quelli non farmacologici, soprattutto la terapia comportamentale. Se i pazienti con grave agorafobia non sono in grado di uscire di casa per recarsi dal medico, si può iniziare una terapia a breve termine con BDZ.

Se prescritte a dosaggi adeguati, tutte le BDZ riescono a prevenire gli attacchi di panico; tuttavia, composti come il diazepam, a minor potenza, richiedono dosaggi così elevati da indurre eccessiva sedazione. Solo i composti ad alta potenza, quindi, risultano clinicamente utili in questo caso. Le BDZ ad alta potenza rivelatesi più efficaci per il disturbo di panico sono l'alprazolam (a breve durata d'azione) e il clonazepam (a lunga durata d'azione). Anche il lorazepam ha dimostrato una certa utilità clinica.

L'alprazolam viene in genere somministrato a dosaggi di 2-6 mg al giorno, anche se si può arrivare fino a 10 mg al giorno, in 3-4 somministrazioni, a causa della breve durata d'azione. Il clonazepam viene somministrato a dosaggi di 1-4 mg al giorno, suddivisi in genere in due somministrazioni giornaliere; il range di efficacia può variare da 0.5 a 6.0 mg. Il clonazepam presenta vantaggi e svantaggi rispetto all'alprazolam. L'alprazolam ha la tendenza a provocare dipendenza con un significativo rebound e sintomi di astinenza alla sospensione. Per questo motivo, è molto difficile interrompere il trattamento con alprazolam dopo un ciclo di trattamento. Inoltre, a causa della sua breve emivita, un certo numero di pazienti sviluppa ansia rebound fra una somministrazione e l'altra. Nonostante le plurisomministrazioni giornaliere, questi pazienti possono provare angoscia quando finisce l'effetto dell'ultima dose, con tempi di assunzione che diventano sempre più ravvicinati. La disponibilità di una forma retard potrebbe risolvere questo problema.

La diminuzione del dosaggio risulta più facile con il clonazepam che con l'alprazolam, forse a causa della sua più lunga emivita, che rende raro il rebound interdossaggio. Il passaggio al clonazepam è, quindi, consigliato nei pazienti incapaci di sospendere l'alprazolam o con grave ansia rebound infradosaggio. Un possibile svantaggio del clonazepam sta nella possibilità di provocare uno stato depressivo che, comunque, è stato descritto anche con l'alprazolam.

La disponibilità di diverse terapie farmacologiche per il disturbo di panico permette al clinico di meglio individualizzare il trattamento. Per un paziente con una storia di abuso di farmaci o di alcool o di depressione ricorrente si dovrebbe scegliere un antidepressivo, mentre nei pazienti estremamente intolleranti nei confronti degli effetti collaterali o nei casi in cui sia necessaria una risposta clinica più rapida, è opportuno scegliere una benzodiazepina. Le BDZ consentono un facile inizio della terapia, con azione rapida e scarsi effetti collaterali, se si esclude la temporanea sedazione; gli svantaggi si evidenziano durante la terapia, quando molti pazienti trovano difficile sospendere l'uso. La durata ottimale della terapia per il disturbo di panico con BDZ o antidepressivi non è conosciuta, ma ha senso tentare di diminuire la posologia dopo 6 mesi dalla scomparsa dei sintomi. Molti pazienti con disturbo di panico, tuttavia, hanno una storia di vulnerabilità ai sintomi di ansia nel corso della loro vita; spesso mostrano un'inibizione comportamentale nella prima infanzia, ansia di separazione, fobia scolare e ansia sociale durante l'adolescenza, attacchi di panico all'inizio dell'età adulta; spesso vi è anche una anamnesi familiare positiva per disturbi d'ansia e una maggiore

comorbidità per disturbi d'ansia. Non è realistico aspettarsi che questi pazienti continuino a star bene nel tempo senza alcun trattamento, a differenza di coloro che presentano solo una sindrome acuta.

Fobie semplici

In genere le BDZ non rappresentano la terapia di elezione, che rimane la terapia cognitivo-comportamentale. Tuttavia, se un paziente deve fronteggiare lo stimolo fobico in una particolare occasione (per esempio, un volo in aereo), è utile l'assunzione di una singola dose di benzodiazepina (1-2 mg di lorazepam o 5-10 mg di diazepam).

Disturbo Ossessivo-Compulsivo

Le BDZ di solito non sono efficaci nel disturbo ossessivo-compulsivo, sebbene esistano prove dell'efficacia del clonazepam nei confronti del placebo. Questo disturbo viene, in genere, trattato con clorimipramina e alti dosaggi di un SSRI combinato a terapia comportamentale. Il clonazepam è stato utilizzato in aggiunta a questi farmaci nel caso di soggetti con risposta incompleta.

Depressione

Le BDZ non sono efficaci nel trattamento della depressione maggiore, anche quando l'ansia è il sintomo principale. È stata riferita un'efficacia antidepressiva dell'alprazolam paragonabile a quella dell'imipramina; ma alcuni studi sono giunti a conclusioni opposte. Nella pratica clinica, l'alprazolam non si è dimostrato efficace come gli SSRI, il bupropione, la venlafaxina, gli antidepressivi triciclici o gli IMAO. Inoltre, comporta un notevole rischio di indurre dipendenza, rischio che gli antidepressivi non hanno. L'alprazolam non deve essere considerato come trattamento di scelta per la depressione.

Depressione con Ansia

Se è l'ansia il sintomo preminente della depressione, è utile aggiungere una benzodiazepina (per 1-4 settimane), nel periodo di latenza di azione dell'antidepressivo. Occorre però chiarire al paziente che le BDZ non sono sostitutive del trattamento antidepressivo, e rimarcare la necessità di una somministrazione di BDZ limitata nel tempo.

Depressione con Insonnia

I pazienti con depressione maggiore hanno spesso il sonno disturbato. In effetti, molti degli antidepressivi con gli effetti collaterali più lievi (per es. gli SSRI, la venlafaxina, la desimipramina, la nortriptilina e il bupropione) non hanno effetto sedativo o possono addirittura causare insonnia come effetto collaterale. La depressione con insonnia può essere affrontata in due modi: o facendo affidamento su un composto antidepressivo più sedativo, come l'imipramina o la desipramina (somministrando l'intero dosaggio all'ora di coricarsi), a spese di effetti collaterali anticolinergici e talvolta cardiovascolari, o utilizzando temporaneamente, in aggiunta all'antidepressivo, un sedativo-ipnotico all'ora di coricarsi. I sedativi più usati a questo scopo sono le BDZ e il trazodone (50 mg all'ora di coricarsi). Le BDZ devono essere utilizzate solo come sollievo sintomatico di alcuni aspetti della malattia depressiva (come l'aspirina per la febbre), ma non devono interferire con il trattamento primario. Il loro uso deve

perciò essere limitato (1-3 settimane), in attesa della risposta terapeutica all'antidepressivo. L'uso a lungo termine di una benzodiazepina o l'aggiunta di trazodone sarà necessario solo quando il paziente, pur avendo una buona risposta all'antidepressivo, continua ad avere insonnia grave come effetto collaterale di quell'antidepressivo.

Insonnia

L'insonnia è un sintomo frequente che riconosce molteplici cause. Prima di prescrivere una benzodiazepina come trattamento sintomatico, è importante caratterizzare il tipo di insonnia, determinandone l'insorgenza, la durata e la natura del disturbo, riesaminando la storia medica e psichiatrica, con particolare riferimento all'uso di farmaci, caffeina, alcool o droghe ed effettuando un esame delle condizioni fisiche e mentali del paziente. Se spesso l'insonnia si rivela idiopatica o dovuta a un temporaneo stress non meglio identificabile, non è infrequente che la difficoltà ad addormentarsi sia un sintomo di un disturbo medico o psichiatrico grave, come depressione o alcolismo, o di uno specifico disturbo del sonno. Dal punto di vista clinico, l'insonnia che dura solo pochi giorni è il più delle volte il risultato di manifestazioni dolorose, ansia situazionale, stress, o uso di farmaci o droghe. L'insonnia che dura più di tre settimane è più probabile che sia secondaria a un disturbo medico o psichiatrico.

Per l'insonnia temporanea, le BDZ rappresentano un efficace trattamento sintomatico, a cui devono seguire trattamenti non-farmacologici. Per prima cosa ai pazienti deve essere consigliato di cessare l'assunzione di alcolici o stimolanti, come caffeina, in prossimità dell'ora di coricarsi; poi devono essere eliminati i medicinali in eccesso o inappropriati; al paziente deve essere suggerito di non fare pisolini durante il giorno; la stanza da letto deve essere sufficientemente oscurata e silenziosa; si devono individuare ed affrontare i più importanti agenti stressanti, e, infine, andrebbero affrontate le preoccupazioni eccessive ed eventuali pensieri ossessivi di non potersi addormentare.

Se viene prescritta una BDZ, andrebbero somministrati bassi dosaggi e per non più di tre settimane. Per l'insonnia protratta nel tempo, per la quale non si siano trovate cause mediche o psichiatriche, è meglio cercare di non usare BDZ a lungo termine, per un rapporto negativo rischio-beneficio (dipendenza, peggioramento delle prestazioni psicomotorie, lievi cambiamenti d'umore vs efficacia a lungo termine).

Il maggior beneficio delle BDZ è la riduzione della frammentarietà del sonno durante la notte. Tuttavia, esse presentano molti effetti il cui significato clinico è sconosciuto: sopprimono il sonno REM, prolungano la latenza REM, aumentano lo stadio 2 del sonno e diminuiscono gli stadi 1, 3 e 4. Il flurazepam, il temazepam, il triazolam, il quazepam, l'estazolam e la non-BDZ zolpidem sono commercializzati specificatamente per l'insonnia, sebbene le BDZ ipnotiche non possiedano speciali caratteristiche che le distinguano dalle altre BDZ. La non-BDZ zolpidem ha scarsi effetti sugli stadi del sonno.

Negli adulti sani, la dose ipnotica standard del flurazepam e del temazepam è di 30 mg, anche se per certi individui sono efficaci 15 mg. Il quazepam è prescritto a dosi di 15 mg; per alcuni sono sufficienti 7,5 mg, che rappresentano anche la dose suggerita per gli anziani. Il flurazepam e il quazepam non devono essere utilizzati nell'anziano per il rischio di accumulo, a meno che non vengano usati per pochi giorni; in caso contrario, è meglio optare per 15 mg di temazepam. Il triazolam viene prescritto a dosi di 0.125-0.250 mg alla sera (0.125 nell'anziano). Lo zolpidem è disponibile in compresse da 10

mg per il dosaggio abituale nell'adulto, ma nell'anziano va scelta la dose di 5 mg.

La scelta di una benzodiazepina ipnotica è condizionata da due fattori principali: la rapidità di inizio dell'azione e la sua emivita. Per quei pazienti che hanno difficoltà ad addormentarsi, è particolarmente importante la rapidità con cui inizia l'azione del farmaco. Dopo somministrazione orale, il diazepam e il flurazepam agiscono rapidamente raggiungendo le concentrazioni del picco plasmatico in 1/2-1 ora. Il triazolam (con 1.3 ore per il picco plasmatico) e il quazepam (1.5 ore) hanno percentuali intermedie di assorbimento. Il temazepam raggiunge più lentamente i livelli di picco, solo dopo 3 ore, e ciò lo rende meno utile per l'insonnia da difficoltoso addormentamento, a meno che non sia assunto un'ora prima di coricarsi. Per migliorare l'assorbimento, tutte le BDZ devono essere assunte a stomaco vuoto. L'altro fattore importante da considerare nella scelta delle BDZ ipnotiche è la loro emivita. Il flurazepam ha un metabolita, N-desalchilflurazepam, che raggiunge la concentrazione del picco plasmatico circa 10 ore dopo l'assunzione orale. Dopo due settimane di somministrazione serale, questo metabolita (che ha un'emivita di 50-160 ore e di 200 ore o più nell'anziano), si accumula a livelli che sono 7-8 volte il suo picco della prima notte. Sebbene solo il 3.5% di N-desalchilflurazepam sia non legato alle proteine plasmatiche, dopo due settimane di dosaggi ripetuti, questo metabolita può rappresentare la maggior parte del composto attivo nel plasma. Il quazepam viene metabolizzato in oxquazepam e poi a N-desalchilflurazepam, che, come nel caso del flurazepam, rappresenta la maggior parte dell'attività farmacodinamica del farmaco a dosaggi ripetuti. E', dunque, improbabile che gli effetti di questo farmaco differiscano significativamente da quelli del flurazepam.

Due vantaggi delle BDZ a lunga durata d'azione sono rappresentati dall'azione positiva sul risveglio nelle prime ore del mattino e dall'efficacia sull'ansia del giorno. Tuttavia, la persistenza di una residua sonnolenza diurna, i danni cognitivi e possibili interazioni con altri depressori del SNC, come l'alcool, che potrebbe essere consumato durante il giorno sconsigliano l'uso di questo tipo di composti. Nell'anziano, inoltre, il livello di accumulo può essere tale da produrre intossicazione o stati confusionali; perciò, non sono raccomandate, nell'anziano, dosi ripetute di BDZ a lunga durata d'azione, come il flurazepam, il quazepam o il diazepam.

Le BDZ a breve azione (come il triazolam, l'alprazolam o il lorazepam) non si accumulano, ma possono provocare insonnia rebound se vengono usate per parecchie notti consecutive. Questo fenomeno può verificarsi anche solo dopo alcune notti. Il rebound è comune quando viene usato il triazolam a dosaggi di 0.5 mg; il problema è minore se il dosaggio è di 0.25 mg, ma viene ancora riferito da molti pazienti. La prima o la seconda notte dopo la sospensione di BDZ a breve azione, i pazienti possono lamentare un'aumentata latenza di addormentamento ed un aumento del tempo totale di veglia. Dopo la sospensione del triazolam, 0.5 mg, si può verificare un 25% di riduzione del tempo totale di sonno nella prima notte dopo la sospensione. Se erroneamente interpretato come il riemergere della sottostante insonnia cronica, il rebound può rinforzare l'uso cronico delle benzodiazepine e il rischio di dipendenza. Oltre al rebound da sospensione, il triazolam, che ha un'emivita molto breve, può provocare sintomi di rebound nell'ambito della stessa notte, rappresentati da un risveglio precoce e da sintomi di ansia al mattino. L'insonnia rebound è poco comune con il temazepam e con farmaci ad azione molto lunga, come il flurazepam. Con il flurazepam, non

dovrebbe manifestarsi prima di 4-10 notti dopo la sua sospensione. Ci si deve aspettare rebound anche con lo zolpidem, a causa della sua breve emivita.

I barbiturici, come il secobarbital, il pentobarbital e l'amobarbital, e sostanze collegate come il glutetimide e l'etilclorovinolo, non trovano spazio nel trattamento dell'insonnia per l'alto rischio che presentano di indurre tolleranza e dipendenza e per il pericolo rappresentato dal sovradosaggio. Tra i farmaci simili ai barbiturici, il cloralio idrato è il meno problematico, con un potenziale di abuso relativamente basso. E' così usato da alcuni medici in alternativa alle BDZ. Nei pazienti con una storia di reazioni avverse alle BDZ o di abuso di alcool o di sedativo-ipnotici, vengono talvolta usati gli antistaminici sedativi, che sono tuttavia meno efficaci delle BDZ nel ridurre la latenza del sonno e comportano una residua sedazione diurna ed effetti anticolinergici. La difenidramina è quella usata più comunemente, a dosaggi di 50 mg (con un range che varia da 25 a 10 mg). La sua emivita è di 3.4-9.3 ore. Anche l'idrossizina, con emivita di 7-20 ore, e la doxilamina, con emivita di 4-12 ore, sono usate a volte come ipnotici. Tutti gli antistaminici sedativi sono fortemente anticolinergici e non devono essere prescritti in combinazione con altri composti anticolinergici. Nell'insonnia primaria sono stati spesso usati gli antidepressivi sedativi amitriptilina, doxepina e trazodone a bassi dosaggi (per es. 25-50 mg alla sera). Gli svantaggi, per lo meno dei triciclici amitriptilina e doxepina, sono rappresentati dal fatto che essi sono fortemente anticolinergici, sono pericolosi nell'overdose ed hanno effetti collaterali sul cuore. E' stato dimostrato che il trazodone (50 mg) è più efficace del placebo nel trattamento dell'insonnia indotta da SSRI o da bupropione.

Astinenza da alcool

Le BDZ rappresentano il farmaco di elezione nel trattamento dell'astinenza da alcool, per la loro sicurezza ed efficacia, dovuta alla tolleranza crociata con l'alcool.

Meccanismo d'azione

Le BDZ e l'alcool aumentano l'attivazione dei recettori GABA-A. Con l'uso cronico e ad alte dosi di alcool, barbiturici o di BDZ, si verifica una "down regulation" dei questi recettori. Alla sospensione brusca di queste sostanze, l'anomalia della trasmissione GABAergica diviene evidente. Poiché il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitore del cervello, i sintomi più importanti sono rappresentati dall'ansia, insonnia, stati confusionali ed attacchi epilettici. Le BDZ ristabiliscono un'adeguata inibizione del SNC, aumentando l'attività del GABA. Diminuendo lentamente le BDZ, è possibile ottenere il recupero del normale livello di attività del sistema GABAergico.

Indicazioni cliniche

Il trattamento con BDZ dell'astinenza da alcolici allevia l'ansia, l'agitazione e l'insonnia e previene l'insorgenza di attacchi epilettici, rendendo i pazienti più disponibili al completamento della disintossicazione. Un'adeguata terapia con BDZ può, inoltre, prevenire la comparsa di un "delirium tremens". Per questi motivi, le BDZ sono particolarmente importanti nei pazienti che presentano complicanze mediche, malnutrizione, disidratazione o una precedente storia di delirium tremens.

Una volta posta la diagnosi di astinenza da alcolici, un trattamento aggressivo è indicato per l'ipertensione, la tachicardia, il tremito, l'agitazione e gli altri segni obiettivi di astinenza. Teoricamente, si dovrebbe indurre il più rapidamente possibile

uno stato di calma nel paziente, senza provocargli un'eccessiva sonnolenza. Tutte le BDZ sono probabilmente efficaci nel trattamento dell'astinenza da alcolici, a patto che siano utilizzate ad un dosaggio adeguato. I pazienti con disfunzione epatica devono essere trattati con oxazepam o lorazepam, poiché queste BDZ, a breve durata d'azione, sono metabolizzate per glucuronidazione, un passaggio metabolico relativamente preservato nelle epatopatie e non hanno metaboliti attivi. Possono essere utilizzate anche BDZ a lunga durata d'azione, come il clordiazepossido o il diazepam, in quanto queste sostanze minimizzano il rischio che i sintomi emergano fra una somministrazione e l'altra e sono, di solito, più facili da discontinuare rispetto a quelle a breve durata d'azione.

Dosaggio

Il dosaggio deve essere adattato al paziente in modo da raggiungere un'adeguata sedazione e varia ampiamente da soggetto a soggetto. Nel caso del clordiazepossido, alcuni pazienti possono necessitare di un dosaggio di 2000 mg, altri di 200. Di solito, sono efficaci dosaggi, per os, che variano da 25 a 100 mg per il clordiazepossido e da 5 a 20 mg per il diazepam, ogni 4 ore.

Altri farmaci

L'atenololo (un betabloccante adrenergico) è un farmaco efficace da aggiungere alle BDZ nel trattamento dell'astinenza da alcool. Non avendo una tolleranza crociata con l'alcool, i betabloccanti non possono, però, essere utilizzati da soli come antiastinenziali. Studi preliminari suggeriscono anche un possibile ruolo della carbamazepina e del gabapentin. I farmaci antipsicotici non devono essere utilizzati al posto delle BDZ per sedare il paziente. Gli antipsicotici ad alta potenza (come l'aloiperidolo, 5 mg) possono essere utili nel trattamento di emergenza di alcolisti in stato di intossicazione e violenti e nel trattamento delle allucinazioni alcoliche uditive, visive o tattili causate dall'astinenza, ma, in ogni caso, le BDZ rimangono necessarie per controllare la sindrome d'astinenza nel suo insieme. Gli antipsicotici a bassa potenza, come la clorpromazina e la tioridazina, devono, invece, essere evitati durante l'astinenza alcolica, perché abbassano la soglia epilettica e per la loro tendenza a provocare ipotensione posturale.

Delirium Tremens

Quando il paziente sviluppa un "florido" delirium tremens, con ipertensione, febbre e stato confusionale, i sintomi possono essere difficili da controllare. Lo sviluppo di questa sindrome costituisce un'emergenza medica e comporta un sostanziale rischio di morte per il paziente, che è bene trattare in un ambiente di cura intensiva. Oltre alle cure di supporto e agli accertamenti del caso, per escludere complicanze quali la polmonite o l'ematoma subdurale, è indicato un uso massiccio di BDZ, da somministrare per via intravenosa. Si può iniziare con 2 mg di lorazepam ogni 2 ore o 5-10 mg di diazepam ogni 2 ore. I dosaggi finali dovranno tener conto della risoluzione dei sintomi del paziente e non di un arbitrario dosaggio massimo. Il rischio di un'eccessiva sedazione è più elevato se il dosaggio successivo viene somministrato prima che il precedente abbia raggiunto il suo picco ematico.

Uso nella Mania e nei Disturbi Psicotici

Mania Acuta e altre Psicosi Agitate

Nonostante sia stato riportata l'efficacia del clonazepam nella mania acuta sia da solo che in associazione con il litio, a tutt'oggi non vi sono prove convincenti di una sua specifica azione antimaniacale. Come tutte le altre BDZ, tuttavia, il clonazepam è un buon sedativo aggiuntivo nel trattamento della mania. Molti pazienti in fase maniacale e/o psicotica, necessitano, infatti, di essere sedati, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia. Le BDZ rappresentano, in questi casi, dei sedativi di provata efficacia e relativamente privi di effetti collaterali. Naturalmente esse non devono interferire con il trattamento primario della mania, che consiste nell'utilizzo di uno stabilizzante dell'umore o di un antipsicotico. Tuttavia, le BDZ presentano dei vantaggi rispetto agli antipsicotici nel controllo acuto di un comportamento pericoloso o iperattivo. Infatti, i farmaci antipsicotici hanno molti effetti collaterali, compresa l'acatisia, che possono peggiorare l'agitazione del paziente. Un esempio di schema terapeutico, che comprenda una BDZ, potrebbe essere aloperidolo, 5 mg due volte al giorno, e lorazepam, 1-2 mg per os o intramuscolo ogni due ore, o clonazepam, 0.5-1.0 mg per os ogni due ore, finché non venga raggiunto l'effetto sedativo. L'intervallo fra le somministrazioni può, allora, essere allungato. Le BDZ possono generalmente essere discontinue in 3-4 settimane, rendendo improbabile l'insorgere di uno stato di dipendenza.

Profilassi nei disturbi bipolari

L'utilità del clonazepam nella profilassi del disturbo bipolare non è del tutto chiarita, ma nei pazienti che non possono essere trattati con stabilizzanti dell'umore, è opportuno tentare di rimpiazzare gli antipsicotici con il clonazepam. Anche se ci si può aspettare un risultato positivo solo in una minoranza di pazienti, questa scelta terapeutica riduce il rischio di discinesia tardiva. Come le altre BDZ, il clonazepam è stato associato all'insorgenza di uno stato depressivo.

Sintomi Catatonici

Il lorazepam per via parenterale è in grado di risolvere la catatonìa sia primaria che indotta da antipsicotici. A dosaggi di 1-2 mg endovena o 2 mg intramuscolo è stata osservata una rapida risoluzione di stati catatonici. Il lorazepam è particolarmente utile, per i suoi molteplici effetti sul SNC, nei pazienti nei quali la causa della catatonìa è sconosciuta.

Uso a lungo termine nelle Psicosi Croniche non affettive

Le BDZ vengono comunemente somministrate a lungo termine come farmaci aggiuntivi agli antipsicotici durante la fase cronica della schizofrenia e di altri disturbi psicotici. Sebbene questa indicazione non discenda da studi controllati, la pratica clinica mostra che un uso oculato di BDZ può migliorare l'ansia presente nei disturbi psicotici e può anche diminuire l'acatisia indotta da neurolettici. Nonostante sia stata riferita per l'alprazolam (composto ad alta potenza) una parziale efficacia nel mitigare i sintomi negativi della schizofrenia, è più vantaggioso l'uso delle BDZ a lunga durata d'azione e bassa potenza, come il diazepam, per il loro minor rischio di provocare dipendenza.

Trattamento sintomatico degli stati confusionali agitati

Negli stati confusionali è generalmente necessario l'utilizzo di sedativi per cercare di evitare la contenzione del paziente, che spesso si rende necessaria per la sua imprevedibilità. I sedativi devono, tuttavia, essere somministrati al dosaggio minimo efficace. Lo stato confusionale dovuto all'astinenza da alcool è ben controllato dalle BDZ, quello dovuto ad astinenza da sostanze simili ai barbiturici è meglio controllato dal fenobarbital, ma possono essere usate anche le BDZ a lunga durata d'azione. In altri tipi di stati confusionali, soprattutto nell'anziano, è preferibile utilizzare l'aloperidolo, antipsicotico ad alta potenza, che ha un minor impatto negativo sulla situazione cardiorespiratoria. Se l'aloperidolo è inefficace o non tollerato, si può usare una benzodiazepina; la migliore scelta sono il lorazepam o l'oxazepam, in quanto farmaci a breve emivita, senza la presenza di metaboliti attivi, e metabolizzati per glucuronidazione, un sistema enzimatico relativamente preservato nell'anziano ed anche nella cirrosi. Il lorazepam ha il vantaggio di poter essere usato anche per via parenterale e, se somministrato oralmente, di essere assorbito più velocemente. Anche il midazolam, benzodiazepina con una durata d'azione molto breve, può essere utilizzato, ma se sono previste somministrazioni ripetute, è preferibile un composto a più lunga durata d'azione.

A seconda dell'età del paziente e del suo grado di agitazione, la somministrazione di 0.5-2.0 mg di lorazepam deve essere praticata per via endovenosa in lenta somministrazione per evitare alti livelli di picco plasmatico, che possono causare arresto respiratorio. La dose di lorazepam può essere ripetuta ogni 20 minuti fino alla sedazione del paziente. In seguito il paziente deve essere monitorato ed ogni 2 ore si deve prendere la decisione se continuare o meno a sedare il paziente. La combinazione di aloperidolo e lorazepam è utile in pazienti con forti allucinazioni e deliri che restano immo­dificati dopo ampie dosi di aloperidolo o che sviluppano sintomi extrapiramidali. In questi pazienti, è meglio somministrare una dose fissa al giorno di aloperidolo e poi titolare la quantità di BDZ necessaria per la sedazione.

Acatisia indotta da antipsicotici

L'acatisia è uno spiacevole effetto collaterale degli antipsicotici, descritto dai pazienti come il bisogno soggettivo di muoversi e caratterizzato, da un punto di vista comportamentale, da irrequietezza motoria. L'acatisia può produrre grave agitazione e comportare la perdita di compliance al trattamento. Le BDZ più indicate sono il diazepam, 5 mg tre volte al giorno, o il lorazepam, 1 mg tre volte al giorno. Una volta trovata la dose efficace, la risposta terapeutica compare nell'arco di 1-2 giorni.

Modalità d'uso

Inizio della terapia

Prima di iniziare un trattamento con BDZ, i pazienti devono essere avvertiti dell'effetto sedativo di questi farmaci e del rischio presente nel guidare veicoli o lavorare a macchine utensili, fino all'individuazione della dose che non interferisce con le performance psicomotorie. Va loro raccomandato, inoltre, di assumere il farmaco a stomaco vuoto e non in concomitanza con antiacidi, perché sia il cibo che gli antiacidi possono diminuirne l'assorbimento. Non sono richieste specifiche analisi di laboratorio

prima di iniziare una terapia con BDZ. Una relativa controindicazione è rappresentata da una storia precedente di abuso di alcool o di altre sostanze; in questi casi l'uso di benzodiazepine è consentito solo se rappresentano un'indicazione obbligatoria o se manca un'alternativa efficace. Un'alternativa per gli alcolisti affetti da GAD, una volta disintossicati, è il buspirone o un antidepressivo. Gli alcolisti non devono essere trattati per un concomitante disturbo d'ansia finché non sono stati disintossicati.

Per il trattamento, a breve termine, dell'ansia situazionale, non si richiede quasi mai un dosaggio totale superiore a 30 mg di diazepam o equivalente. Dosaggi maggiori sono, talvolta, necessari nel GAD. Per i problemi del sonno, la dose iniziale, in adulti sani, è di 30 mg di flurazepam, 30 mg di temazepam, 5 mg di diazepam, 15 mg di quazepam, 1 mg di lorazepam, o 0.25 mg di triazolam. Nell'anziano, di regola, si utilizzano dosaggi minori di farmaci che non abbiano una lunga durata d'azione.

Quando le BDZ vengono usate come ansiolitici, i dosaggi iniziali devono essere contenuti (per es. 5 mg di diazepam tre volte al dì) per evitare l'eccessiva sedazione. In seguito il dosaggio può essere aumentato, gradualmente, finché non si raggiunge l'effetto terapeutico. Con i farmaci a lunga durata d'azione (per es. diazepam, clordiazepossido o clorazepato), i cambiamenti di dosaggio vanno effettuati ricordando che tali sostanze raggiungono lo "steady state" nel giro di una settimana o più. I dosaggi dei farmaci a breve durata d'azione (per es. lorazepam o oxazepam) possono essere aumentati più rapidamente (per es. dopo due giorni). Nel follow-up, ai pazienti vanno chieste informazioni non solo sull'efficacia della terapia, ma anche sugli effetti collaterali. Se i pazienti lamentano eccessiva sedazione, è possibile ridurre temporaneamente il dosaggio; ci sono evidenze che, nel tempo, molti individui sviluppano tolleranza agli effetti sedativi. Dal momento che i livelli plasmatici che determinano sedazione sono solo due volte maggiori rispetto a quelli che provocano effetto ansiolitico, si può trarre maggiore beneficio da dosaggi contenuti e dilazionati nel corso della giornata, piuttosto che da dosaggi maggiori, ma meno frequenti; 3-4 somministrazioni giornaliere provocano minor fluttuazione nei livelli plasmatici.

Se una benzodiazepina provoca gravi effetti collaterali, o non riesce a produrre l'effetto desiderato entro 2-3 settimane, ciò può dipendere dal profilo farmacocinetico, e in tal caso, si può provare un'altra benzodiazepina, preferibilmente con differente profilo farmacocinetico. In alternativa, può essere provata un'altra classe di farmaci (per es. il buspirone o un antidepressivo, per il GAD, o un antidepressivo per il disturbo di panico).

Tolleranza e sintomi da sospensione

A differenza di quanto comunemente si crede, solo pochi pazienti, se trattati appropriatamente, diventano abusatori di BDZ incrementando il dosaggio senza supervisione medica o assumendo i farmaci per scopi non medici. La maggior parte di essi abusa anche di altre sostanze. I gravi abusatori possono assumere l'equivalente di centinaia di milligrammi di diazepam al giorno.

Le BDZ inducono dipendenza ed una chiara sindrome d'astinenza alla loro discontinuazione. I sintomi da sospensione possono essere concettualmente distinti in: 1) ricomparsa del disturbo originario, 2) rebound (o ricomparsa in forma grave dei sintomi originari) e 3) astinenza (ripresa dei sintomi originari più nuovi sintomi, come tachicardia o ipertensione o sapore metallico). I sintomi dovuti al ripresentarsi del disturbo

primitivo si manifestano lentamente e rimangono stabili nel tempo; sono in genere indistinguibili da quelli presenti prima del trattamento. Si verificano soprattutto nel Disturbo di Panico. In questi casi è opportuno ripristinare una corretta terapia. I sintomi di rebound si verificano subito dopo la sospensione e generalmente consistono in una temporanea ricomparsa dei sintomi originari, come ansia e insonnia, ma ad una intensità maggiore. In questi casi occorrerà una riduzione più graduale delle BDZ. Per alcuni composti ad alta potenza e breve emivita, come l'alprazolam e il triazolam, i sintomi di rebound possono verificarsi persino durante la terapia di mantenimento, poiché i livelli ematici diminuiscono drasticamente prima della successiva somministrazione (tabella 3.3.f).

L'inizio dei sintomi di astinenza generalmente riflette l'emivita del farmaco assunto — di solito 1-2 giorni per farmaci a breve azione, 2-5 giorni per quelli a lunga durata d'azione (anche se sono stati riferiti sintomi dopo 7-10 giorni). I sintomi di astinenza in genere raggiungono il livello massimo parecchi giorni dopo l'insorgenza e scompaiono lentamente nel giro di 1-3 settimane. In contrasto con la ricaduta e il rebound, le sindromi di astinenza includono sintomi che il paziente non ha sperimentato in precedenza. I sintomi di astinenza da BDZ includono ansia, irritabilità, tremore, sudorazione, anoressia, nausea, diarrea, dolori addominali, letargia, fatica, tachicardia, ipertensione sistolica, stato confusionale ed attacchi epilettici. Patognomonici sono le alterazioni della vista e del sapore (colori freddi e sapore metallico).

Il rischio di sviluppare dipendenza è maggiore durante i trattamenti a lungo termine, con dosaggi elevati e con farmaci ad alta potenza. La probabilità e la gravità del rebound e dei sintomi di astinenza riflettono l'emivita del composto; tali sintomi si verificano più frequentemente e sono più gravi con i composti a breve emivita. Le BDZ possono essere suddivise in 4 gruppi:

1. Alta potenza e breve durata di azione: alprazolam, estazolam, midazolam, lorazepam e triazolam
2. Alta potenza e lunga durata di azione: clonazepam
3. Bassa potenza e breve durata di azione: oxazepam e temazepam
4. Bassa potenza e lunga durata di azione: clordiazepossido, clorazepato, diazepam, flurazepam, alazepam e quazepam.

Il buspirone non provoca dipendenza né astinenza.

Tutte le BDZ possono provocare uno stato di dipendenza, ma con sostanze a bassa potenza e lunga durata di azione essa è relativamente rara in ambito terapeutico (anche se si verifica rapidamente con dosi molto elevate). Con questo gruppo di composti, il rebound e i sintomi d'astinenza sono generalmente lievi e auto-limitantisi. La dipendenza è più probabile e il rebound e i sintomi da astinenza sono più gravi con BDZ ad alta potenza e breve durata di azione, come l'alprazolam, il lorazepam e il triazolam. Questi sono i composti che con maggior frequenza provocano stati confusionali e attacchi epilettici dopo una brusca sospensione di dosaggi elevati. In aggiunta ai più comuni sintomi di astinenza da BDZ, è stata osservata grave disforia e sintomi psicotico-simili dopo la sospensione dell'alprazolam. La sospensione dell'alprazolam è più facile, se attuata mediante il passaggio a dosaggi equivalenti di una BDZ ad alta potenza e più lunga durata d'azione, come il clonazepam.

Molti farmaci sedativi hanno una tolleranza crociata con le BDZ, inclusi i barbiturici, il meprobamato, l'alcool. Il buspirone non produce tolleranza crociata con le BDZ,

Tabella 3.3.f. Sintomi da sospensione
<p><i>Frequenti</i></p> <p>Ansia Insonnia Irritabilità Nausea Cefalea Palpitazioni Tremore Sudorazione</p>
<p><i>Meno frequenti</i></p> <p>Dolori muscolari Vomito Iperestesia Gusto metallico</p>
<p><i>Rari</i></p> <p>Convulsioni Sintomi psicotici</p>

l'alcool, o i barbiturici e non è utile nell'astinenza da questi farmaci.

Il problema della dipendenza da BDZ è minimo utilizzando composti a bassa potenza e lunga durata d'azione. Quando i composti a lunga durata d'azione sono relativamente controindicati (per es. negli anziani o in pazienti che sviluppano eccessiva sedazione con dosaggi ripetuti), l'uso di composti a bassa potenza e breve durata d'azione può rappresentare un'utile alternativa (per es. temazepam per il trattamento dell'insonnia). Bisogna, però, ricordare che ad alti dosaggi anche composti a bassa potenza possono causare grave sintomatologia da sospensione.

La graduale riduzione delle BDZ rappresenta l'approccio più idoneo per evitare una sintomatologia da sospensione. Durante la disassuefazione, è sconsigliabile l'uso di carbamazepina in quanto diminuisce la biodisponibilità delle BDZ.

Passaggio da alprazolam a clonazepam

La sostituzione di una benzodiazepina ad alta potenza e breve emivita (tipo alprazolam) con una ad alta potenza e lunga emivita (tipo clonazepam) richiede circa una settimana (tempo di "steady state" del clonazepam). Inizialmente il clonazepam viene somministrato, generalmente in gocce, ad un dosaggio pari alla metà di quello totale giornaliero di alprazolam, frazionato in una dose al mattino e una a metà pomeriggio. Durante la prima settimana il paziente può, se necessario, assumere un dosaggio di alprazolam fino a quello assunto prima della sostituzione. Dopo 7 gg l'alprazolam viene discontinuato completamente ed il clonazepam incrementato di 0.25-0.50 mg ogni settimana fino al raggiungimento dello stato di benessere. Dopo 1-2 settimane di stabilizzazione, si può discontinuare il clonazepam, eliminando, secondo la nostra personale esperienza, 1-2 gocce alla settimana (fino ad un massimo di 3).

Abuso di BDZ

Sono relativamente pochi i pazienti che, avendo ricevuto BDZ per una valida indicazione, diventano abusatori; se lo fanno, lo sono anche di altre sostanze. I forti abusatori di depressori del SNC possono utilizzare l'equivalente di centinaia di milligrammi di diazepam al giorno. Per essere disintossicati, devono essere ospedalizzati, utilizzando come disintossicanti o fenobarbital o BDZ a lunga durata d'azione, come il diazepam o il clonazepam.

Uso nell'anziano

In presenza di un rallentato metabolismo epatico e di un'aumentata sensibilità farmacodinamica, occorre prestare grande attenzione nel prescrivere BDZ nell'anziano. In generale, sono più sicure le BDZ a breve durata d'azione, specialmente quelle metabolizzate solo per glucuronazione (lorazepam, temazepam e oxazepam). L'uso di BDZ con un'emivita di eliminazione superiore alle 24 ore si associa, nell'anziano, con un aumento del 70% del rischio di frattura del collo del femore da caduta. L'accumulo di BDZ a lunga durata d'azione deve essere sempre tenuto in considerazione in presenza di uno stato confusionale o di un rapido declino cognitivo nell'anziano.

Uso in gravidanza

Le osservazioni che associavano il diazepam con la presenza di labbro leporino e palatoschisi non sono state convalidate. D'altro canto, non ci sono studi prospettici che dimostrino che le BDZ sono sicure durante la gravidanza. Sono stati descritti riduzione della crescita intra- ed extra-uterina, dismorfismo e disfunzioni a livello del SNC. Sebbene non vi siano prove convincenti che le BDZ siano teratogene, sembra opportuno evitarle, soprattutto all'inizio della gravidanza, fino alla decima settimana, quando, generalmente, si verifica la chiusura della schisi orale.

Tabella 3.3.g. Effetti indesiderati delle benzodiazepine
<i>Frequenti</i> Sedazione (dose-dipendente) Confusione Astenia Diminuzione della performance psicomotoria e cognitiva Effetti residui (hangover)
<i>Meno frequenti</i> Amnesia anterograda Irrequietezza
<i>Rari</i> Atassia Amenorrea e galattorrea Alterazioni della crasi ematica Reazioni cutanee

Tabella 3.3.h. Interazioni delle benzodiazepine con altri sostanze
<i>L'assorbimento di benzodiazepine è ridotto da</i> Antiacidi
<i>Aumento dell'effetto depressogeno sul SNC con</i> Antistaminici Barbiturici Antidepressivi triciclici e maprotilina Etanolo
<i>Aumentano la concentrazione delle benzodiazepine</i> Cimetidina Disulfiram Eritromicina Estrogeni Isoniazide SSRIs
<i>Diminuiscono le concentrazioni delle benzodiazepine</i> Carbamazepina
<i>Le benzodiazepine aumentano l'attività di</i> Digossina Cimetidina Propranololo Contraccettivi orali
<i>Le benzodiazepine aumentano i livelli plasmatici di</i> Fenitoina

Effetti collaterali e tossicità

Le BDZ hanno scarsi effetti collaterali sulla funzionalità autonoma, a differenza di certi farmaci antipsicotici e antidepressivi (tabella 3.3.g). Non si osservano perciò effetti avversi sulla pressione sanguigna, sul polso e sul ritmo cardiaco. Le BDZ possono produrre un aumento di onde lente e a basso voltaggio (attività beta) all'EEG, senza significato clinico.

Sedazione e diminuzione della performance

L'astenia, la sedazione e la compromissione della performance sono gli effetti più comuni conseguenti all'utilizzo cronico delle BDZ. Si possono verificare compromissione della memoria, ridotta coordinazione motoria e deterioramento delle funzioni cognitive. Questi effetti collaterali dipendono dal dosaggio impiegato, dall'uso concomitante di altri medicinali, specialmente depressori del SNC e alcool e dalla sensibilità individuale.

A dosaggi ripetuti, come nel trattamento dei disturbi d'ansia, la maggior parte dei pazienti sviluppa tolleranza alla sedazione. L'ipotesi che gli incidenti automobilistici siano più probabili fra gli utilizzatori di BDZ è di difficile dimostrazione. L'interpretazione degli studi di laboratorio sull'attenzione, sulla funzione intellettuale, sui riflessi, sul funzionamento cognitivo e sull'abilità nel guidare autoveicoli o lavorare a macchine

utensili è di difficile applicazione alle reali situazioni della vita quotidiana.

Effetti sulla memoria

L'intossicazione acuta da BDZ può produrre amnesia anterograda transitoria. Questo effetto è indipendente dall'effetto sedativo; anche l'acquisizione di nuove informazioni è specificatamente compromessa. Il rischio di amnesia anterograda è maggiore in caso di assunzione di alcolici. BDZ ad alta potenza e breve durata d'azione (per es. triazolam) sembrano essere i più lesivi; è stata riferita grave amnesia anterograda in utilizzatori di triazolam durante voli intercontinentali. Questo fenomeno potrebbe verificarsi anche per lo zolpidem in ragione della sua farmacocinetica.

Disinibizione

Effetti paradossi delle BDZ, quali la disinibizione, non sono infrequenti. Accessi di rabbia o aggressività sono stati riportati in pazienti trattati con clordiazepossido, diazepam, alprazolam o clonazepam. Un aumento dell'impulsività, dell'euforia fino a franchi quadri maniacali è stato riportato con l'alprazolam. Il rischio di disinibizione è minore con BDZ a bassa potenza e lento assorbimento e maggiore in pazienti con disturbi di personalità e con episodi di discontrollo in anamnesi. In caso di discontrollo da BDZ, la somministrazione di aloperidolo, 5 mg i.m., è spesso efficace.

Depressione

Tutte le BDZ sono state associate con l'insorgenza o il peggioramento di quadri depressivi; senza poter chiarire se ne rappresentino la causa o se, semplicemente, non siano in grado di prevenire la depressione. Quando la depressione si manifesta durante un trattamento con BDZ, l'aggiunta di un antidepressivo è di solito molto efficace. Se la depressione si manifesta durante il trattamento di un disturbo di panico, la BDZ può essere sostituita con un antidepressivo.

Sovradosaggio

Le BDZ mostrano un grande margine di sicurezza nell'overdose. Solo raramente sono state implicate in overdose fatali, anche se, in combinazione con altri depressori del SNC, come alcool, barbiturici o narcotici, possono contribuire alla letalità dell'overdose. Alcune osservazioni non sistematizzate riferiscono overdose letali con BDZ ad altissima potenza, come il triazolam, ma la loro interpretazione è difficile, poiché, in alcuni casi è stato segnalato un concomitante uso di alcolici o erano copresenti malattie organiche.

Il trattamento dell'overdose da BDZ prevede l'induzione del vomito o la lavanda gastrica e terapie di supporto vitale per pazienti stuporosi o comatosi. Il flumazenil, antagonista delle BDZ, è appropriato per il trattamento dell'overdose. Nei pazienti tolleranti, questo farmaco può precipitare sintomi di astinenza, analogamente all'azione del naloxone nei soggetti dipendenti da oppiacei.

Interazione con alcool ed altri farmaci

Gravi interazioni farmacocinetiche con altri farmaci sono rare con le BDZ, ma possono verificarsi. Le BDZ possono provocare un aumento da lieve a moderato della depressione del SNC causato da concomitante ingestione di alcool; quando assunti insieme nell'overdose, alcool e BDZ possono essere fatali (tabella 3.3.h.) .

Farmaci riportati in questo capitolo

Alazepam	Paxipam
Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol -decanoas; Serenase
Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Amobarbital	—
Atenololo	Atenol; Atenololo Ratioph.; Atermin; Seles-beta; Tenomax; Tenormin
Bromazepam	Compendium; Lexotan;
Brotizolam	Lendormin
Bupropione	Zyban; Quomem
Buspirone	Axoren; Buspar; Buspimen
Cimetidina	Biomag; Brumetidina; Dina; Eureceptor; Notul; Stomet; Tagamet 200, 400, UID; Tametin; Temic; Ulcedin; Ulcodina; Ulcomedina; Ulis
Clonazepam	Rivotril
Clordemetildiazepam	En
Clordiazepossido	Librium; Reliberan
Clorimipramina	Anafranil
Clotiazepam	Rizen; Tienor
Desimipramina	Nortimil
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Micronoan; Noan; Tranquirit; Valium; Vatran
Digossina	Cardioreg; Eudigox; Lanoxin
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
Doxepina	—
Doxilamina	—
Eritromicina	Eritrocina; Eritrocina CM - Nipio; Eritromicina GLD - IDI; Eryacne; Erytrocinlin; Lauromicina
Estazolam	Esilgan
Etilclorovinolo	—
Etizolam	Pasaden; Depas
Fenitoina	Aurantin; Dintoina
Flunitrazepam	Darkene; Roipnol; Valsera
Flurazepam	Rem II; Dalmadorm; Felison; Flunox; Valdorm
Gabapentin	Neurontin
Glutetimide	—
Idroxizina	Atarax
Imipramina	Tofranil
Isoniazide	Nicizina; Nicozid
Ketazolam	Anseren
Lorazepam	Control; Lorans; Tavor -expidet
Lormetazepam	Minias
Maprotilina	Ludiomil
Meprobamato	Quanil
Midazolam	Ipnovel

Nitrazepam
Nordiazepam
Nortriptilina
Oxazepam
Pentobarbital
Pinazepam
Prazepam
Propranololo
Quazepam
Secobarbital
Temazepam
Trazodone
Triazolam
Venlafaxina
Zaleplon
Zolpidem

Mogadon
Madar notte
Noritren
Limbial; Oxapam; Serpax
—
Domar
Trepidant; Prazene
Inderal -graduale 80
Quazium
—
Eupnos; Normison
Trittico - AC
Halcion; Songar
Efexor - SR
Sonata
Notal; Nottem; Stilnox

3.4

Psicofarmacoterapia. Impiego clinico degli psicostimolanti

Un'ampia varietà di composti (per esempio caffeina e stricnina) possiede proprietà stimolanti sul SNC. Le sostanze stimolanti usate in psichiatria sono rappresentate da agenti simpaticomimetici, il cui prototipo sono le amfetamine. Il primo utilizzo di questi farmaci fu come broncodilatatori e analettici respiratori durante gli anni '30. Poi furono usati nel trattamento della depressione, fino alla scoperta degli antidepressivi triciclici e degli IMAO, negli anni '50. La loro utilità nella pratica clinica è limitata dalla tendenza a causare tolleranza e dipendenza. In tempi recenti, una grande quantità di queste sostanze è stata usata senza prescrizione medica, inducendo gli organi amministrativi statunitensi e di altri paesi a limitarne la disponibilità. In Italia attualmente non esistono psicostimolanti nella farmacopea, negli Stati Uniti il loro uso è approvato nel Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD) e nella narcolessia. Tuttavia, il loro uso in psichiatria è più ampio (tabella 3.4.a). Gli psicostimolanti più usati nella pratica clinica sono la destroamfetamina, il metilfenidato e la pemolina.

Chimica

L'amfetamina è la base racemica betafenilisopropanolamina; la destroamfetamina è l'isomero D, 3-4 volte più potente dell'isomero L. Il metilfenidato è un derivato piperidinico a struttura simile alle amfetamine. La pemolina mostra una struttura chimica a sé stante.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmi, Matteo Pacini e Stefania Canoniero

Tabella 3.4.a. Impiego clinico degli psicostimolanti

Sicuramente Efficaci:

Disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività (nei bambini)

Probabilmente efficaci:

Apatia e ritiro sociale (negli anziani e nei malati cronici)

Forse efficaci:

Disturbo da deficit dell'attenzione, forma residua nell'adulto

Farmacologia

Assorbimento e metabolismo

L'amfetamina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Ha una breve emivita, intorno alle 8-12 ore; viene di solito assunta 2-3 volte al giorno. Passa facilmente la barriera ematoencefalica e raggiunge un'elevata concentrazione nel SNC. E' in parte metabolizzata dal fegato e in parte escreta imm modificata con le urine. L'escrezione è accelerata dall'acidificazione delle urine.

Il metilfenidato è ben assorbito dopo somministrazione orale, ha un'emivita molto breve e raggiunge il picco plasmatico in 1-2 ore. L'emivita di eliminazione è di 1-2 ore. Gli effetti clinici si manifestano per 3-4 ore, o anche meno, in alcuni pazienti. Per questo motivo le somministrazioni durante il giorno devono essere 3 o 4. Le concentrazioni nel SNC sono più elevate di quelle nel sangue. Il metilfenidato è metabolizzato dal fegato.

La pemolina è un'amfetamina a lunga emivita, tanto da permettere una sola somministrazione giornaliera. Il suo effetto terapeutico nell'ADHD avviene in genere dopo 3-4 settimane. E' metabolizzata per il 60% dal fegato, e il restante 40% escreto imm modificato con le urine.

Tutti gli psicostimolanti mostrano un meccanismo di competizione con gli enzimi epatici, e quindi aumentano i livelli ematici di altre sostanze. La tolleranza agli effetti simpaticomimetici e all'euforia si sviluppa rapidamente. Gli abusatori cronici, per questo motivo, ne assumono quantità così elevate che sarebbero letali in soggetti non tolleranti.

Meccanismo d'azione

I composti psicostimolanti sono chiamati spesso aminergici ad azione indiretta, perché agiscono attraverso il release di norepinefrina, dopamina e serotonina dalle terminazioni periferiche presinaptiche, piuttosto che avere un effetto diretto agonista sui recettori postsinaptici. Le amfetamine inibiscono sia il reuptake della norepinefrina che della dopamina, ed hanno effetti IMAO-simili, cosicché l'effetto delle catecolamine rilasciate nello spazio sinaptico è amplificato e protratto.

Le amfetamine e i loro derivati aumentano la vigilanza attraverso il rilascio di monoamine nel sistema della sostanza reticolare ascendente attivante. Gli effetti ipotalamici sono responsabili della riduzione dell'appetito. L'aumento della psicomotricità e la tendenza a produrre euforia sono dovute ad una facilitata neurotrasmissione dopaminergica nello striato e nel sistema limbico. E' stato dimostrato in modelli animali che lesioni del sistema dopaminergico bloccano l'effetto psicomotorio e gli effetti

rinforzanti dell'amfetamina, mentre la distruzione dei recettori alfa- e beta-adrenergici non è in grado di farlo. Le amfetamine sono potenti stimolanti del sistema simpatico, poiché aumentano la neurotrasmissione noradrenergica. Gli effetti periferici di dosi terapeutiche consistono in aumento della pressione sistolica e diastolica, con un conseguente aumento della frequenza cardiaca. A dosi più alte la frequenza cardiaca aumenta, fino alla comparsa di aritmie. La pemolina, per la sua struttura chimica diversa, ha minori effetti simpaticomimetici periferici avversi. Il meccanismo d'azione nell'ADHD è sconosciuto. Gli effetti simpaticomimetici, l'euforia, la comparsa di tolleranza ai dosaggi terapeutici sono molto rari. Paradossalmente, gli stimolanti hanno, nei bambini con ADHD, un effetto sedativo. In realtà ciò non è vero, in quanto l'effetto delle amfetamine nei bambini con ADHD è solo diverso nella quantità rispetto a quanto accade negli altri bambini.

L'uso prolungato ad alti dosaggi può produrre una sindrome psicotica con ideazione paranoidea e movimenti stereotipati. Si ritiene che le psicosi indotte dall'amfetamina siano dovute all'aumento dell'attività dopaminergica nel SNC.

Indicazioni terapeutiche

Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD)

È caratterizzato da mancanza di attenzione, impulsività e iperattività. Gli stimolanti rappresentano un trattamento efficace nel 70-80% dei bambini con ADHD. I migliori risultati si ottengono in trattamenti integrati sul piano psicosociale. Gli psicostimolanti migliorano l'attenzione, riducono l'impulsività e l'iperattività. Tuttavia, non aiutano specificamente i disturbi dell'apprendimento che spesso sono associati all'ADHD, come la dislessia. Gli psicostimolanti non sono indicati nei cosiddetti "bambini problematici", che non soddisfino completamente i criteri diagnostici per ADHD. Il metilfenidato è il farmaco più utilizzato, ma anche la destroamfetamina è parimenti efficace. Anche la pemolina è efficace, ma il suo uso è meno diffuso. I dosaggi vanno da 0,3-1,5 mg/Kg in dosi refratte per quanto riguarda destroamfetamina e metilfenidato. Per la pemolina si somministrano 0,5-3 mg/Kg/die in singola dose. Fra gli antidepressivi triciclici, la desimipramina è stata utilizzata con successo in alternativa agli psicostimolanti. Purtroppo, sono stati riportati alcuni casi di morte improvvisa in bambini trattati con desimipramina, e per questo motivo gli psicostimolanti rimangono i farmaci di prima scelta. Il bupropione e la clonidina sono attualmente studiati per questa indicazione.

Disturbo da Deficit dell'Attenzione Residuo nell'Adulto

Il disturbo residuo da deficit dell'attenzione nell'adulto è una diagnosi ancora controversa, ma utile dal punto di vista terapeutico. Per poter addivenire alla diagnosi, bisogna che nell'infanzia sia stato trovato un ADHD, e, ovviamente, ciò comporta tutte le problematiche inerenti ad una diagnosi retrospettiva. Un altro problema è che questa condizione si lega nell'adulto spesso ad una o più comorbidità psichiatriche, più frequentemente disturbo dell'umore, uso di sostanze, disturbi di personalità, i cui sintomi si confondono con quelli dell'ADHD. Sintomi residui possono essere irrequietezza, difficoltà di concentrazione, impulsività e irritabilità. Questi sintomi si traducono in un cattivo funzionamento sociale, accessi incontrollati d'ira, comportamento antiso-

ziale e uso di sostanze. Per quanto riguarda il trattamento, il metilfenidato è efficace nel 55% dei casi, con miglioramenti che vanno dal moderato al molto evidente, dosaggi medi di 40 mg/die, in dosi refratte, e variabili da 10 a 80 mg. La pemolina ha mostrato risultati discordanti, ma sembra essere meno efficace. Pazienti con depressione maggiore, con personalità borderline o antisociale, o una storia di abuso di sostanze, probabilmente ottengono migliori risultati con altre modalità terapeutiche. Il farmaco va iniziato a bassi dosaggi, e quindi titolato in funzione degli effetti collaterali, finché la risposta terapeutica non è manifesta. Esperienze aneddotiche indicano che i soggetti che rispondono a questo trattamento non sviluppano in seguito tolleranza.

Narcolessia

La narcolessia è un disturbo caratterizzato da eccessiva sonnolenza diurna e attacchi di sonno di breve durata. I pazienti possono mostrare anche periodi di parziale o completa perdita del tono muscolare, spesso precipitati da una intensa emozione, paralisi al risveglio, e allucinazioni ipnagogiche. L'effetto principale degli psicostimolanti è sulla sonnolenza diurna e sugli attacchi di sonno. Al contrario di quanto osservato nell'ADHD, il fenomeno della tolleranza si manifesta frequentemente e molti pazienti sono costretti a utilizzare dosi molto elevate. Per il metilfenidato e la destroamfetamina si usano generalmente 20-200 mg/die in dosi refratte. In alternativa, per gli attacchi di sonno possono essere utilizzati gli IMAO. La catalessia non risponde, tipicamente, agli psicostimolanti e agli IMAO, ma ai triciclici tipo l'imipramina.

Stati depressivi

Gli psicostimolanti sono stati utilizzati nella pratica clinica in pazienti con depressione maggiore, ma questi dati non sono stati confermati negli studi controllati. Gli antidepressivi sono certamente farmaci da preferire. Il fenomeno della tolleranza, della possibilità di abuso e di effetti collaterali come l'insonnia, l'ansia e l'agitazione, rendono improponibile prescrivere gli psicostimolanti come trattamento primario della depressione. Anche nei pazienti che ricercano un'azione stimolante o che hanno un'anamnesi di aumento ponderale eccessivo con i triciclici, gli psicostimolanti non rappresentano un'indicazione perseguibile. Se un trattamento con triciclici non ha prodotto una piena risposta terapeutica, si può aggiungere metilfenidato, 10-30 mg/die in dosi refratte. Gli psicostimolanti aumentano lievemente i livelli ematici di triciclici, ma non vi sono evidenze che questo sia il meccanismo per cui si ottiene un miglioramento del quadro clinico. Aggiungere uno psicostimolante può peggiorare una terapia con fluoxetina o altri SSRI, aumentando l'agitazione e l'insonnia. L'associazione con IMAO è pericolosa.

Stati di apatia e di ritiro in pazienti con malattie fisiche

Nelle malattie somatiche, specialmente nell'anziano, si possono avere stati di apatia, di ritiro e di perdita dell'appetito, senza le piene manifestazioni dell'episodio depressivo maggiore. Queste condizioni sono pericolose per il paziente, in quanto diminuiscono la compliance al trattamento, l'attaccamento alla vita e un'adeguata introduzione di calorie alimentari. Nonostante la buona risposta agli antidepressivi, spesso la latenza d'azione di questi ultimi rende improduttiva la terapia. Un oculato utilizzo di psicostimolanti può migliorare l'umore del paziente, la sua capacità di interessarsi all'ambiente,

la sua compliance e in alcuni casi addirittura può migliorare l'appetito. L'azione degli psicostimolanti è rapida, e può produrre meno effetti collaterali, soprattutto sul versante cardiovascolare, rispetto ai triciclici o al trazodone. Il loro peggiore effetto collaterale è l'insonnia, controllabile somministrando il farmaco in prima mattina, e l'agitazione, che in genere richiede una diminuzione del dosaggio, fino alla sospensione e, molto raramente, una psicosi tossica. Anche in questo caso l'uso di psicostimolanti va evitato in pazienti con storia di abuso di stimolanti e il trattamento va limitato nel tempo. Per quanto riguarda i dosaggi di metilfenidato, si inizia con 5 mg 3 volte al giorno, o 10 mg 2-3 volte al giorno nei pazienti più giovani, aumentando gradualmente la dose fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico.

Potenziamento dell'azione narcotico-analgésica

In pazienti terminali, soprattutto affetti da cancro, eccessivamente sedati da alte dosi di narcotici, la destroamfetamina può consentire una riduzione del dosaggio del farmaco narcotico. I dosaggi variano dai 5 ai 20 mg, in singola dose al mattino presto o in dosi refratte. Il dosaggio dell'agente narcotico va diminuito lentamente.

Obesità

Sebbene gli psicostimolanti siano stati usati per limitare l'appetito nel trattamento dell'obesità, il loro effetto è troppo breve per poter essere utilizzati in programmi a lungo termine. Infatti, molto presto si sviluppa tolleranza all'effetto anoressizzante.

Uso terapeutico

Prima di usare psicostimolanti

Prima di iniziare una terapia con psicostimolanti, occorre prestare la massima attenzione alle condizioni cardiocircolatorie del paziente. Nei pazienti ipertesi va eseguito un attento monitoraggio; nei tachiaritmici, gli psicostimolanti sono controindicati. Nei bambini occorre indagare la presenza di tic e di discinesie, in quanto gli stimolanti possono stimolare o precipitare un Gilles de la Tourette o le discinesie. Nel caso della pemolina, è bene conoscere la funzione epatica basale, in quanto a volte si verificano problemi epatici. La pemolina non va somministrata a pazienti con preesistente disturbo epatico. La destroamfetamina e il metilfenidato possono essere utilizzati a dosaggi più bassi. Per i pazienti con disturbi renali, il metilfenidato, che è metabolizzato dal fegato, è il farmaco di prima scelta.

Uso degli psicostimolanti

La destroamfetamina è normalmente utilizzata a dosaggi iniziali di 5-10 mg due volte al giorno nell'adulto, e 5 mg due volte al giorno nel bambino e nell'anziano. Nei bambini sotto i sei anni e nei pazienti debilitati, è meglio iniziare la terapia con 2.5 mg una o due volte al giorno. Il dosaggio è poi aumentato fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico voluto. In giovani adulti il dosaggio abituale è 20-30 mg/die, sebbene talora siano necessarie dosi maggiori, di 60 mg/die. Le dosi per i bambini sono comprese tra 0.3-1.5 mg/Kg/die. La destroamfetamina è normalmente utilizzata 2-3 volte al giorno, con l'ultima dose somministrata nel tardo pomeriggio, per evitare l'insonnia. Con il metilfenidato si inizia ad un dosaggio di 10 mg 2-3 volte al giorno; nei bambini e negli anziani è meglio provare una dose test di 10 mg e poi cominciare con 5-10 mg due volte

al giorno. Il dosaggio va poi aumentato lentamente (10 mg ogni 2-4 giorni). Il dosaggio medio nell'adulto è compreso fra 30 e 40 mg, anche se possono essere utilizzati dosaggi di 80 mg/die. Nei bambini si usano 0.3-1.5 mg/Kg/die. Le somministrazioni sono in genere 3 o 4, anche per evitare sintomi di rebound. La forma a rilascio prolungato può essere utilizzata una volta al giorno, ma non sembra avere la stessa efficacia. La pemolina è stata poco utilizzata nell'adulto. Per bambini con ADHD la dose iniziale è 37.5 mg/die, con incrementi settimanali del 25%, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico. Il dosaggio varia da 0.5-3 mg/die in singola dose. E' utile monitorare la funzionalità epatica.

Uso in gravidanza

Data la loro liposolubilità, gli psicostimolanti passano la barriera placentare. Nonostante non vi siano controindicazioni all'uso di queste sostanze durante la gravidanza, è buona norma non utilizzarle.

Uso nell'anziano

Questi farmaci sono sicuri nell'anziano, ma vanno usati a bassi dosaggi. Generalmente sono da preferire la destroamfetamina e il metilfenidato.

Effetti collaterali

Sistema nervoso centrale

I maggiori effetti collaterali osservati per gli psicostimolanti sono a livello del SNC; includono anoressia, insonnia, cambiamenti nell'arousal (ipervigilanza, ansia, alternanza di agitazione e torpore), nell'umore (euforia alternata a tristezza e sensibilità). Le reazioni disforiche sono più comunemente riportate nel bambino. Le psicosi tossiche sono rare e più frequenti in alcuni pazienti affetti da narcolessia o poliabusatori, che utilizzano alti dosaggi. In questo caso la caratteristica principale della psicosi è la paranoia.

Altri effetti collaterali

I pazienti con una sottostante ipertensione clinica o subclinica possono avere aumenti della pressione arteriosa, ma raramente questi sono così gravi da imporre la sospensione della terapia. Tachicardia sinusale e altre tachiaritmie sono rare ai dosaggi terapeutici. Da ricordare che queste sostanze hanno minor tossicità cardiovascolare degli antidepressivi triciclici. Altri effetti includono cefalea e dolori addominali. Chi si inietta amfetamine per via endovenosa, spesso ha angiopatie necrotizzanti a carico dei vasi cerebrali. Nei bambini, vi sono lievi preoccupazioni circa un possibile ritardo della crescita. Nei bambini in cui, durante la vacanze scolastiche, vi è una sospensione della terapia, la perdita di peso è minore. La pemolina ha maggiori effetti negativi sulla funzionalità epatica.

Abuso, dipendenza e sovradosaggio

Si rimanda al capitolo sull'abuso di sostanze psicostimolanti.

Farmaci riportati in questo capitolo

Bupropione	Zyban; Quomem
Destroamfetamina	--
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Imipramina	Tofranil
Metilfenidato	Ritalin
Pemolina	--
Trazodone	Trittico - AC

3.5

Impiego clinico degli psicofarmaci nei disturbi di personalità

I Disturbi di Personalità

Molte anomalie del comportamento possono essere considerate vicine ai normali “tratti” della personalità ed è pertanto necessario comprendere i normali meccanismi di adattamento all’ambiente, prima di tentare di capire quando e come questi meccanismi non sono più di aiuto per una persona, ma anzi diventano una fonte di disagio.

Che cosa s’intende per personalità? Nient’altro che l’insieme delle capacità psichiche di un individuo, che lo rendono in grado di adeguarsi alle situazioni sociali e ambientali. Queste capacità psichiche risentono di altri aspetti che sono stati già trattati in questo stesso volume, cioè degli aspetti legati all’umore e all’ansia.

Per carattere di un individuo si deve invece intendere tutte le caratteristiche psicologiche apprese con l’esperienza nelle prime fasi della crescita. Il temperamento è, infine, dovuto a caratteristiche psicologiche geneticamente determinate.

Definizione di tratti di personalità: i tratti di personalità rappresentano una modalità costante di percepire, rapportarsi e pensare nei confronti dell’ambiente e di sé stessi. Quando i tratti di personalità sono rigidi e si traducono in un precario adattamento alla realtà, possono causare una significativa compromissione del funzionamento sociale o lavorativo, oppure una sofferenza soggettiva. In questo caso si parla di Disturbo di Personalità.

Un disturbo di personalità ha inizio generalmente durante l’adolescenza, o ancora più precocemente, e dura, in genere, per la maggior parte della vita, sebbene le sue manifestazioni possano diventare meno evidenti nell’età media o nell’età avanzata.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Claudio Balestri, Salvatore Signoretta, Antonella Liguori, Fulvio Pieraccini e Paolo Castrogiovanni

Storicamente, nell'ambito dei disturbi della personalità abnormi, si distinguevano le cosiddette "personalità psicopatiche", le quali, per definizione, "soffrono o fanno soffrire la società". Se ne possono descrivere 10 tipi: gli ipertimici, vivaci, esuberanti, dinamici, ottimisti; i depressivi, tristi, malinconici, sfiduciati, autocritici; gli insicuri, timorosi, dubbiosi, inibiti, evitanti; i fanatici, combattivi, decisi, aggressivi, sicuri di sé; gli istrionici, instabili, bizzarri, tendenti a porsi al centro dell'attenzione; i labili di umore, chiusi, mutevoli, oscillanti nello stato d'animo; gli esplosivi, collerici, facilmente irritabili, impulsivi; i freddi, indifferenti, brutali, scontrosi; gli abulici, deboli di volontà, privi di iniziativa e di dinamismo; gli astenici, preoccupati, svogliati, fiacchi. Fino a qualche anno fa veniva anche usato il termine di reazione di personalità, vale a dire uno sviluppo o una trasformazione patologica della personalità secondo una linea di continuità con la personalità normale. Ci si riferiva principalmente ad una reazione depressiva e ad una reazione ansiosa. La prima si manifestava dopo un evento di particolare significato esistenziale con i contenuti di tristezza, malinconia, perdita di speranza tipici dello stato depressivo. La seconda si verificava anch'essa in seguito ad avvenimenti di particolare significato emotivo, con gli aspetti tipici dell'ansia, quali i fenomeni somatici ad essa legati (sudorazione, palpitazioni, affanno, ecc.).

L'attuale classificazione dei disturbi psichiatrici vuole che si possa fare diagnosi di disturbo di personalità solo se i comportamenti sono recenti o comparsi nella prima età adulta. Si sottolinea nuovamente il fatto che essi devono determinare una significativa compromissione del funzionamento sociale, familiare o lavorativo, oppure una sofferenza soggettiva.

Non è semplice rilevare un singolo specifico disturbo di personalità che descriva completamente il funzionamento di un individuo. Spesso, infatti, si osservano caratteristiche individuali che comprendono assieme diversi distinti disturbi. In ogni caso è possibile genericamente comprendere tre raggruppamenti (tabella 3.5.a) .

Nel primo sono compresi i soggetti che appaiono "strani", eccentrici, freddi dal punto di vista emotivo, diffidenti o indifferenti nelle relazioni interpersonali, talora con modalità di pensiero magico o tenacemente superstizioso. Il raggruppamento dei tipi "strani" comprende il Disturbo di Personalità Paranoide, Schizoide e Schizotipico.

Nel secondo possono essere inclusi soggetti inclini a drammatizzare, emotivi, imprevedibili, instabili nelle relazioni interpersonali (specie nel Borderline), esagerati nelle loro modalità di reazione agli eventi, seduttivi, spesso volubili nei confronti degli altri, tendenti a porsi al centro dell'attenzione (specie nel Narcisistico). Il raggruppamento dei tipi "drammatici" comprende il Disturbo di Personalità Istrionico, Narcisistico, Antisociale e Borderline.

Nel terzo vanno collocati soggetti ansiosi, paurosi in maniera sproporzionata di fronte agli eventi che devono affrontare, con comportamenti di evitamento nelle relazioni interpersonali (Disturbo di Evitamento), di eccessivo timore di essere abbandonati, bisognosi di cure (Disturbo Dipendente), scrupolosi in maniera esasperata (Disturbo Ossessivo-Compulsivo). Questo raggruppamento comprende il Disturbo di Personalità di Evitamento, Dipendente, Ossessivo-Compulsivo, Passivo-Aggressivo (solo nel DSM-III).

In linea generale, è possibile confrontare la vecchia classificazione dei 10 tipi di personalità con la più recente sistematizzazione. Il Gruppo A può trovare correlazione più significativa con i soggetti Freddi, Astenici, Abulici. Il Gruppo B può inglobare

Tabella 3.5.a. Cluster dei Disturbi di Personalità	
DSM-III-R	DSM-IV
Cluster A Bizzarra	
Disturbo paranoide di personalità Disturbo schizoide di personalità Disturbo schizotipico di personalità	Disturbo paranoide di personalità Disturbo schizoide di personalità Disturbo schizotipico di personalità
Cluster B Drammatica	
Disturbo istrionico di personalità Disturbo narcisistico di personalità Disturbo antisociale di personalità Disturbo borderline di personalità	Disturbo istrionico di personalità Disturbo narcisistico di personalità Disturbo antisociale di personalità Disturbo borderline di personalità
Cluster C Ansiosa	
Disturbo evitante di personalità Disturbo dipendente di personalità Disturbo compulsivo di personalità Disturbo passivo-aggressivo di personalità	Disturbo evitante di personalità Disturbo dipendente di personalità Disturbo ossessivo-compulsivo di personalità
Disturbo di personalità atipica	Disturbo di personalità non meglio specificato

soggetti Istrionici, Labili d'Umore. Il Gruppo C comprende i tipi Insicuri.

Meno semplice è il rapporto tra i gruppi menzionati e i tipi Depressivi, Ipertimici, Fanatici ed Esplosivi che forse rassomigliano a quadri di patologia maggiore. Tuttavia è possibile stabilire una certa associazione tra gli Ipertimici e gli Esplosivi e il Gruppo B (Disturbo Istrionico per i primi e Narcisistico o Borderline per i secondi) e tra i Depressivi e Fanatici e il Gruppo A (Disturbo Schizoide per i primi e Paranoide per i secondi).

Un esempio del gruppo A è quello di un paziente giovane, con uno stile di vita chiuso alle relazioni sociali, limitato alla famiglia perché a disagio con gli estranei, tendente ad interpretare le idee ed i comportamenti altrui, specie ritenendo che gli altri possano fargli del male, sospettoso, portato a credere nella magia e nei fenomeni paranormali come spiegazione degli eventi, spesso bizzarro nel linguaggio ed eccentrico nel comportamento. Questo tipo di soggetti presenta in genere una discreta risposta agli antipsicotici, specie nei momenti di ideazione più florida, mentre il trattamento risulta meno efficace per la componente di isolamento sociale.

Un esempio del gruppo B è quello di una giovane, che appare da alcuni anni insoddisfatta, costantemente annoiata, con relazioni sentimentali brevi, ma intense, incapace di sostenere durevolmente una occupazione e di programmare il futuro, con episodi depressivi alternati a fasi di rabbia e irritabilità, in cui spesso ha rotto oggetti in

casa o ha tentato di farsi dei tagli producendosi, per mezzo di lamette, ferite piuttosto superficiali sulla cute del braccio. Questo tipo di soggetti risponde solo parzialmente ai farmaci.

Un esempio del gruppo C potrebbe essere quello di una giovane segretaria di azienda, che presenta crescenti difficoltà sia nello svolgimento del proprio lavoro, a causa essenzialmente del contatto con altre persone, sia nelle situazioni di ritrovo (discoteca, bar, ristoranti). In questi casi sia la psicoterapia che i farmaci ansiolitici portano un certo sollievo dell'ansia, senza tuttavia alcun risultato sulle condotte di evitamento. Se si aggiunge un farmaco come gli SSRI, si può ottenere, in breve tempo, una diminuzione dell'ansia legata ai rapporti sociali con aumentata sensazione di benessere.

Spesso i tratti caratteristici dei vari disturbi di personalità possono sovrapporsi a episodi di un disturbo mentale, quale il disturbo dell'umore, il disturbo d'ansia, le psicosi maggiori, il disturbo del controllo degli impulsi, il disturbo mentale organico. Tuttavia la diagnosi di disturbo di personalità deve essere espressa quando è compromesso il funzionamento generale, a lungo termine, dell'individuo e non esclusivamente per brevi periodi ben definiti di malattia. Entrando più nello specifico, possiamo schematicamente elencare i rapporti più comuni tra i Disturbi di Personalità e le patologie maggiori: individui con Disturbo di Personalità Paranoide molto spesso presentano quadri di schizofrenia paranoide, disturbi deliranti, disturbi dell'umore. Gli Schizoidi e Schizotipici spesso presentano anche i Disturbi dello Spettro Schizofrenico. Gli Istrionici frequentemente soffrono di Disturbi Somatoformi (quadri clinici di natura psichica, ma che si riflettono sul corpo) o di Disturbo da Attacchi di Panico (episodi di breve ma intensissima crisi d'ansia). Gli Antisociali sono in genere affetti da Disturbi da Abuso di Alcool o di Sostanze e meno frequentemente da Disturbi dell'Umore. I Borderline soffrono spesso di Disturbi dell'Umore, Disturbi d'Ansia, Disturbi da Abuso di Sostanze, di Alcool, della Condotta Alimentare, Disturbi di Personalità dello stesso gruppo, sintomatologia della serie "dissociativa", come derealizzazione e depersonalizzazione, ovvero l'impressione di vedere la realtà circostante o se stessi come qualcosa di estraneo e irreali. Gli Evitanti soffrono spesso di Fobia Sociale (l'incapacità di interazione sociale per la preoccupazione di possibili critiche da parte degli altri) e del Disturbo da Attacchi di Panico. I Dipendenti sono spesso affetti da Disturbi dell'Umore e Disturbo da Abuso di Alcool o di Sostanze. Gli Ossessivo-Compulsivi vanno incontro spesso a Depressione. I Passivo-Aggressivi rivelano molto spesso problemi di Alcolismo, Disturbi d'Ansia, Disturbi dell'Umore.

Infine, è opportuno ricordare che è bene distinguere la malattia da una personalità che può favorire l'insorgenza di una malattia, ma che non è tuttavia da considerarsi come malattia essa stessa. In psichiatria è più preciso, in questo caso, usare il termine temperamento, ma il concetto non cambia.

Rapporti fra Disturbi dell'Umore e Disturbi di Personalità (DP)

I soggetti affetti da DP hanno spesso un comportamento caratterizzato da un rapido alternarsi dei poli opposti del tono dell'umore e da stati affettivi vissuti molto intensamente, che possono essere scatenati da situazioni ambientali contingenti, come il rifiuto e la critica. Questo pattern comportamentale è caratteristico di quei DP che vengono avvicinati, da molti autori, allo spettro affettivo e sono rappresentati elettivamente dai

DP borderline, narcisistico ed istrionico, raggruppati nella “dramatic cluster”. Questi disturbi hanno in comune alcuni aspetti di notevole importanza clinica, pur differendo tra loro sia per le origini del loro uso clinico che per il numero di dati sperimentali utili per il loro inquadramento nosografico.

Il test di soppressione al desametasone, il test al TRH e studi di registrazione EEG-Grafica durante il sonno hanno trovato largo impiego nella ricerca dei correlati biologici dei disturbi dell’umore. Questi stessi test sono stati usati anche in pazienti affetti da DP borderline con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti per i disturbi affettivi maggiori. I soggetti evitanti e quelli istrionici, pur appartenendo a cluster diverse, si caratterizzano per le variazioni del tono dell’umore in senso depressivo, mentre i borderline, gli antisociali e gli istrionici, che appartengono alla stessa cluster, presentano spesso variazioni dell’umore che ricordano i disturbi bipolari.

Si deve alla scuola di Akiskal il tentativo di differenziare le depressioni caratteriologiche dai disturbi affettivi cronici. Utilizzando un approccio plurimodale comprendente analisi neuroendocrinologiche, la rilevazione dell’EEG durante il sonno, gli studi di familiarità, il decorso clinico e la risposta a diversi tipi di farmaci possono essere individuati pazienti caratterizzati da insorgenza della sintomatologia prima dei 25 anni di età, durata del periodo di malattia superiore ai 5 anni e predominanza della sintomatologia depressiva per più giorni all’anno. Separare questo tipo di disturbo della personalità dai disturbi affettivi è arduo.

Anche i sintomi del Disturbo Bipolare spesso si ritrovano in pazienti con DP. I pazienti affetti da Ciclotimia manifestano spesso un carattere irritabile, collerico con esplosioni d’ira, promiscuità, ripetute unioni o fallimenti sentimentali. Essi cambiano frequentemente lavoro, interessi e progetti, ed abusano di alcool e farmaci anche a scopo autoterapico. Queste caratteristiche, che nei ciclotimici possono essere trattate con successo con il litio o i farmaci antiepilettici, si ritrovano in molte forme di DP.

Rapporti fra Disturbi d’Ansia e Disturbi di Personalità

Da un punto di vista fenomenologico alcuni DP, quali il DP Ossessivo-Compulsivo, il DP Dipendente e il DP Evitante sembrano presentare alcune caratteristiche molto simili a quelle riscontrabili nei Disturbi d’Ansia. Per quanto riguarda il Disturbo da Attacchi di Panico (DAP), è nota l’efficacia sia degli antidepressivi triciclici che degli SSRI, che degli IMAO (25; 54) nel bloccare gli Attacchi di Panico. Caratteristica della maggior parte dei pazienti con DAP con Agorafobia è la dipendenza dagli adulti e una storia di ansia di separazione nell’infanzia o nell’adolescenza. I triciclici, gli SSRI e gli IMAO devono essere tenuti in considerazione per quei pazienti con DP in cui sia possibile riscontrare una storia d’ansia di separazione, una dipendenza patologica dagli altri, attacchi di panico o condotte di evitamento pervasive.

La Fobia Sociale (FS) rappresenta una esagerata risposta ansiosa a situazioni nelle quali un individuo si sente esposto ad una possibilità di critica da parte di altri. In molti casi la FS si limita alla paura di parlare in pubblico, ma alcuni soggetti sono talmente preoccupati delle interazioni sociali che evitano in tutti i modi di porsi in relazione con gli altri.

Rapporti fra Psicosi Maggiori e Disturbi di Personalità.

Nei soggetti affetti da disturbi di personalità sono state riscontrate alterazioni dei processi cognitivi di elaborazione degli stimoli sia di origine interna che provenienti dal mondo esterno: illusioni, somatizzazioni, ansia ed isolamento sociale, pensiero magico, idee di riferimento ed ideazione paranoidea. Questi disturbi si osservano comunemente nei pazienti schizofrenici e nei soggetti affetti dai DP della “odd cluster”: lo Schizotipico, lo Schizoide ed il Paranoide, ma anche nei DP Borderline, Paranoide ed Evitante. L’uso di alcuni test sperimentali ha dimostrato che i pazienti affetti da DP con alterazioni della sfera cognitivo-percettiva hanno alterazioni dei processi informativi simili ai pazienti schizofrenici.

Il rationale per il trattamento di questi sintomi simil-psicotici è che fra DP con sintomi simil-psicotici e schizofrenia vi siano alcune vulnerabilità biologiche a comune. I sintomi bersaglio della terapia farmacologica sono l’isolamento, il ritiro sociale prolungato, i fenomeni dispercettivi caratterizzati da illusioni ricorrenti e i cosiddetti episodi “micropsicotici drammatici”.

Rapporti fra Disturbi del Controllo degli Impulsi e Disturbi di Personalità.

E’ stato dimostrato che i soggetti affetti da DP hanno una soglia più bassa alla tolleranza ed un alterato controllo degli impulsi con una tendenza a compiere azioni improvvise e pericolose per sé stessi e per gli altri. Questo disturbo può essere visto come appartenente ad un continuum con altri disturbi dell’asse I, nei quali è presente un alterato controllo degli impulsi, come nell’abuso di sostanze, il gioco d’azzardo, la bulimia nervosa e il disturbo esplosivo intermittente. Fra tutti i disturbi di personalità quelli nei quali queste alterazioni comportamentali sono più frequentemente evidenzia-bili sono il DP Borderline, il DP Istrionico, il DP Narcisistico ed il DP Antisociale appartenenti alla “dramatic cluster” del DSM. In questi pazienti la disinibizione degli impulsi può portare a scoppi improvvisi e ricorrenti di aggressività, ad automutilazioni e tentativi di suicidio recidivanti e a notevoli disturbi delle relazioni interpersonali.

Questa tendenza all’azione dipenderebbe da una particolare vulnerabilità del SNA alla disinibizione, che porterebbe ad un alterato controllo della psicomotricità. Le diagnosi più frequenti, in questo caso, sono il DP Antisociale e il Disturbo da Deficit dell’Attenzione nell’Adulto.

Rapporti fra Sindrome Organica (Minimal Brain Damage) e Disturbi di Personalità

I soggetti affetti da Disturbo di Personalità Emozionalmente Instabile presentano leggere anomalie all’esame neurologico. Il termine di Minimal Brain Damage (MBD) è stato utilizzato per quei pazienti che presentavano in anamnesi frequenti episodi di impulsività e periodi caratterizzati da difficoltà nel mantenere l’attenzione, irrequietezza, collera e labilità affettiva. Attualmente si parla di Disturbo da Deficit dell’Attenzione con Iperattività. Un effetto positivo sull’attenzione, senza tendenza all’abuso, è stato ottenuto con il metilfenidato. Per la pemolina invece non si è trovata nessuna differenza con il placebo, se non per un sottogruppo di soggetti che a detta dei parenti aveva presentato iperattività motoria nell’infanzia.

MDB e DP Borderline sono stati spesso osservati assieme, ma si può rilevare una

sostanziale sovrapposizione anche con il Disturbo Esplosivo Intermittente. Questi soggetti vanno incontro a ripetuti episodi di violenza, di breve durata, in risposta a stress anche di minima intensità. Questa momentanea perdita di controllo è seguita, in genere, da amnesia parziale. Nell'anamnesi di questi soggetti è facile riscontrare la presenza di un pregresso trauma cranico e in anamnesi familiare spesso si riscontrano alcolismo, sociopatia e atti di violenza, alcune anomalie EEG-Grafiche e la presenza di lievi segni neurologici. Alcuni autori attribuiscono gli atti di violenza di questi pazienti a scariche epilettiche del lobo temporale trattabili con etosuccimide.

Il Temperamento ed i Temperamenti Affettivi

Il termine "temperamento" sta a significare una disposizione biologica, derivante da un substrato genetico o costituzionale, che sottintende il livello di energia e la qualità dell'umore, cioè quella struttura biochimica, endocrina e neurologica che determina il particolare modo di rispondere ad uno stimolo esterno. Sebbene sia ampiamente accettato il concetto che le esperienze dell'età evolutiva influenzino in larga misura i tratti individuali, è possibile sostenere l'esistenza di attributi caratterologici e comportamentali più stabili, che, secondo un modello dimensionale, possono rappresentare caratteristiche prepatologiche.

L'ipotesi del temperamento, come espressione fenotipicamente attenuata di una sottostante disregolazione dell'umore su base genetica, ha consentito la descrizione di una tipologia con categorie mutualmente escludentesi, presupposto indispensabile per gli studi epidemiologici, eziopatogenetici e clinici. Del resto questo approccio non è nuovo nella storia della patologia affettiva, poiché già nella cultura greca classica, Ippocrate nel IV secolo a.C. aveva postulato, in accordo con quanto aveva affermato il filosofo Empedocle, che i quattro umori rappresentano il substrato biologico per i quattro temperamenti fondamentali (sanguigno, melanconico, collerico e flemmatico), con un'intuizione in anticipo sui tempi nell'interpretare secondo un modello strettamente medico-biologico una tipologia di personalità.

Bisogna comunque attendere le più moderne descrizioni nosografiche di Kraepelin, Kretschmer e successivamente di Campbell per la teorizzazione di una continuità "psicopatologica" tra personalità o temperamento "premorbo" e patologia psichiatrica clinicamente manifesta.

Recentemente la ricerca psichiatrica sembra aver riscoperto le teorie di questi autori, consentendo una ulteriore precisazione del concetto di spettro di malattia: anche i tratti temperamentali premorbo e le manifestazioni interepisodiche diventano parte integrante del quadro clinico, come forme alternative o attenuate delle sindromi psichiatriche maggiori (personalità come espressione "subaffettiva" di una malattia affettiva primaria). Per gli psichiatri neokraepeliani le personalità osservate nei malati affettivi rappresentano o forme temperamentali geneticamente attenuate della malattia o complicanze secondarie ad episodi affettivi invalidanti ricorrenti.

Nel DSM-IV i Temperamenti Affettivi sono esclusi dai disturbi di personalità e sono classificati sull'Asse I, nel capitolo dei disturbi dell'umore, all'interno dei disturbi ciclotimico e distimico. Tuttavia questo sistema nosografico non sottolinea sufficientemente la natura di "tratto" stabile dei Temperamenti Affettivi. Attualmente, i temperamenti ipertimico, ciclotimico e depressivo vengono diagnosticati come disturbi di personalità, allorché determinano una compromissione del funzionamento del soggetto.

Akiskal ha osservato che oltre il 50% dei soggetti borderline soddisfano i criteri per il Temperamento Ciclotimico o Irritabile. Il Temperamento Depressivo spesso si associa ad un profilo di tipo evitante e dipendente, mentre il Temperamento Ipertimico facilmente si esprime con modalità istrioniche, narcisistiche o antisociali. Egli afferma, inoltre, che le disregolazioni temperamentali di tipo depressivo, ciclotimico o ipertimico rappresentano l'espressione fenotipica del sottostante genotipo bipolare. Questo modello è sostenuto dalle osservazioni che la storia familiare degli individui con temperamenti affettivi è sovrapponibile a quella degli ammalati ospedalizzati con gravi disturbi bipolari, che in 1/3 dei gemelli monozigoti "discordanti" per la malattia bipolare conclamata sono presenti gravi disturbi temperamentali e che un'elevata percentuale di temperamenti depressivi, ipertimici e ciclotimici è presente nei figli di pazienti bipolari valutati in età puberale. La disposizione ciclotimica, che rappresenta l'esordio della malattia bipolare, può essere influenzata ipoteticamente dal sesso, che attraverso meccanismi genetici o ambientali può diventare ipertimia nel sesso maschile e dar luogo a ruminazioni e tratti distimici nel sesso femminile. Queste disregolazioni temperamentali, influenzate da eventi vitali (per es. innamoramento) e da eventi biologici (per es. deprivazione di sonno), possono precipitare nel disturbo bipolare.

Il gruppo di lavoro "Memphis, San Diego, Pisa, Paris" ha tentato di definire i criteri operativi per la diagnosi dei Temperamenti Affettivi (Depressivo, Ipertimico, Ciclotimico ed Irritabile) con importanti riflessi nel campo della ricerca clinica (tabella 3.5.b).

Il Temperamento Depressivo rappresenta l'equivalente della personalità depressiva della letteratura psichiatrica classica e corrisponde al "Temperamento Depressivo" di Kraepelin e Kretschmer, alla "psicopatia depressiva" di Schneider ed al "typus melancholicus" di Tellenbach. E' caratterizzato da tono dell'umore stabilmente depresso, persistente sentimento di tristezza ed anedonia, basso livello di energia, evidente soprattutto al mattino come nelle cosiddette "depressioni endogene" e spesso ipersonnia; vi è scarsa autostima con tendenza all'autosvalutazione e ad una visione pessimistica globale. Spesso è presente ruminazione ossessiva sugli eventi passati o su prospettive future, talvolta associata ad eccessiva scrupolosità o religiosità e tendenza all'ipercritica. Tali elementi determinano una costante insicurezza che spinge ad evitare di assumere iniziative e conduce a sentimenti di inadeguatezza e di colpa. La vita di relazione è in genere piuttosto limitata, con difficoltà nell'intraprendere nuove amicizie, introversione e passività nei rapporti interpersonali. Queste caratteristiche spiegano la frequenza con la quale in questi individui vengono formulate diagnosi di disturbo evitante, dipendente ed ossessivo-compulsivo di personalità. Del resto, molto spesso si è parlato di "personalità depressiva", intesa come quadro a sé stante e separato sia dalla patologia timica maggiore che da qualsiasi altro disturbo di personalità per età di insorgenza, decorso, caratteristiche cliniche e possibilità di trattamento; non mancano tuttavia, elementi di sovrapposizione su entrambi i versanti, giustificando così la controversia ancora presente sulla sua collocazione nosografica. Un simile assetto temperamentale è accettato come egosintonico dall'individuo e dai familiari; talora si osservano viraggi a polarità ipomaniacale, spontanei o conseguenti a terapia con antidepressivi, vissuti come un radicale cambiamento nella personalità dell'individuo. Assai più frequentemente, tuttavia, i soggetti con Temperamento Depressivo possono sviluppare episodi depressivi maggiori con tendenza alla cronicizzazione.

Gli individui con Temperamento Ipertimico sono caratterizzati da una persistente

tonalità ipomaniacale del tono dell'umore, alti livelli di energia con particolare resistenza alla fatica fisica ed intellettuale ed un ridotto bisogno di sonno. Nelle relazioni interpersonali sono estroversi, espansivi, loquaci ed assertivi; la grande capacità di iniziativa e l'elevata autostima determinano un atteggiamento di sicurezza e intraprendenza, tale da portare spesso questi soggetti a occupare posizioni di comando. Talora appaiono tuttavia eccessivamente estroversi ed entranti, tanto da ferire o irritare le

Tabella 3.5.b. Temperamenti affettivi secondo Akiskal e Mallya
<p><i>Temperamento depressivo</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Triste, privo di humour, pessimista o incapace di gioire 2. Tranquillo, passivo, indeciso, chiuso od introverso 3. Scettico, ipercritico o lamentoso 4. Tendenza a preoccuparsi e a rimuginare 5. Coscienzioso, autodisciplinato 6. Autocritico con tendenza all'autorimprovero e svalutazione 7. Preoccupato per la propria inadeguatezza, fallimento ed eventi negativi
<p><i>Temperamento ipertimico</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esuberante, ottimista, allegro 2. Superficiale, presuntuoso, vanaglorioso, ampolloso, sicuro di sé, sicuro delle malattie mentali 3. Pieno di progetti, imprudente, impulsivo 4. Loquace 5. Sintónico, cordiale, in cerca di compagnia o estroverso 6. Entrante, indiscreto, prepotente 7. Disinibito, in cerca di emozioni, con tendenza alla promiscuità
<p><i>Temperamento ciclotimico</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bifasicità con bruschi passaggi da una fase all'altra, brevi cicli alterni e rara eutimia 2. Apatia alternata ad euforia 3. Pessimismo e tendenza a rimuginare alternati ad ottimismo e spensieratezza 4. Sensazioni di testa confusa alternata con ideazione creativa e perspicace 5. Autostima variabile fra scarsa e spropositata fiducia in sé stessi 6. Ipersonnia alternata a periodi di ridotta necessità di sonno 7. Periodi di introversione alternati a disinibita ricerca di compagnia 8. Periodi di aumentata loquacità alternati a periodi di ridotta attività verbale 9. Tendenza al pianto immotivato alternata con eccessiva scherzosità e tendenza ai giochi di parole 10. Marcata incostanza quantitativa e qualitativa della produttività, con inusuali orari di lavoro
<p><i>Temperamento irritabile</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esordio precoce indeterminato 2. Umore abitualmente irritabile e collerico con rari periodi di eutimia 3. Tendenza a rimuginare 4. Ipercritico e lamentoso 5. Tendenza a scherzare in modo inappropriato 6. Invadente 7. Irrequietezza disforica 8. Impulsivo

persone che li circondano e l'estrema sicurezza può condurre ad errori di giudizio o imprese avventate, talvolta con conseguenze legali. La patologia temperamentale è vissuta come egosintonica e soltanto la comparsa di episodi maniacali o crisi depressive induce questi individui a consultare uno psichiatra. Al di là di questi episodi maggiori, anche nei casi in cui il Temperamento Iperlimico mostra una buona stabilità nel tempo, un'anamnesi accurata rivela non raramente la presenza di brevi oscillazioni in senso depressivo.

La caratteristica principale del Temperamento Ciclotimico è rappresentata dalle continue oscillazioni del tono dell'umore e del livello di energia che possono essere spontanee o correlate ad eventi scatenanti; queste oscillazioni, generalmente improvvise, sono spesso di breve durata, ore o giorni, e lasciano raramente spazio a periodi di eutimia. Ottimismo, spensieratezza, briosità si alternano a pessimismo e pianto immotivato; iperattività e intraprendenza sono rapidamente seguite da mancanza di energia, abulia, perdita dello slancio vitale, così come l'intenso coinvolgimento in ogni attività e la ricerca di nuovi interessi da indifferenza, distacco, apatia; l'eccessiva sicurezza, l'intuitività e la creatività cedono il passo ad un immotivato crollo dell'autostima, insicurezza, difficoltà di concentrazione ed aridità intellettiva; il bisogno di contatti sociali e l'aumentata loquacità si trasformano in una tendenza all'isolamento ed al mutismo; il ridotto bisogno di sonno in ipersonnia. Frequentemente viene riferita una spiccata variazione circadiana dell'umore e delle energie con elevazione nella sera fino a tarda notte. Tutto questo si traduce in uno stile di vita tumultuoso, con frequenti cambiamenti del tipo di lavoro; difficilmente un solo interesse è seguito con costanza, con grande entusiasmo iniziale e rapida perdita di motivazione e spesso vi è adesione a culti inusuali per la cultura di appartenenza; la residenza è frequentemente cambiata; le amicizie e le relazioni sentimentali sono caratterizzate da notevole instabilità, con ripetuti fallimenti ed improvvise esaltazioni. L'instabilità emotiva di fondo può essere aggravata dall'uso di alcool e di sostanze sedative o stimolanti assunte allo scopo di alleviare le manifestazioni depressive o il livello di iperstimolazione. Abitualmente viene riconosciuta dall'individuo la costante oscillazione dell'umore, interpretando come "normale" il livello corrispondente all'iperlimia. Con relativa frequenza il quadro si complica con l'insorgenza di episodi affettivi maggiori di entrambe le polarità, sia spontaneamente che in seguito a terapie psicofarmacologiche; circa un terzo dei pazienti sviluppa episodi depressivi maggiori e può essere classificato come disturbo bipolare II; la presenza di Temperamento Ciclotimico sembra, inoltre, predisporre all'insorgenza di un disturbo bipolare a cicli rapidi.

Il Temperamento Irritabile è stato studiato con minore attenzione rispetto ai precedenti. Corrisponde al classico temperamento collerico ed è stato considerato una variante del Temperamento Ciclotimico, del quale condivide l'estrema labilità affettiva; tuttavia, mentre nel Temperamento Ciclotimico le manifestazioni di opposta polarità si presentano con fasi alterne a rapida successione, nel Temperamento Irritabile si sovrappongono dando luogo ad un vero e proprio stato misto attenuato persistente. Gli individui con temperamento irritabile presentano alti livelli di energia e sono tipicamente irritabili, aggressivi sul piano verbale, ipercritici, lamentosi, con notevoli difficoltà nelle relazioni interpersonali e frequenti esplosioni di rabbia sostenute da un'estrema reattività a provocazioni anche di minima entità. La presenza di sintomi quali ansia ed insonnia, l'elevato grado di sofferenza personale, le frequenti difficoltà di adattamento

sul piano sociale ed affettivo conducono facilmente questi soggetti all'abuso di alcool e sedativi, che finiscono con l'accentuare e cronicizzare le caratteristiche temperamentali. Seguiti nel tempo, questi soggetti sviluppano facilmente episodi maniacali o misti, presentano un alto tasso di suicidio e sviluppano depressioni ricorrenti brevi.

Attualmente non vi sono dati epidemiologici basati su campioni rappresentativi, che mostrino la prevalenza nella popolazione generale di ciascun temperamento affettivo. Sempre all'interno del gruppo di ricerca "Memphis, San Diego, Pisa, Parigi" la sezione Pisana ha nell'Aprile del 1993 valutato 1010 studenti di età compresa tra i 14 e i 26 anni per mezzo della TEMPS-I (scala di eterovalutazione dei temperamenti affettivi), del TPQ di Cloninger e di una scala per la valutazione delle manifestazioni emotivo-emozionali dell'infanzia e adolescenza. Nel Maggio del 1995 la TEMPS-I ed il TPQ sono stati risomministrati ad una parte del campione. Della TEMPS-I sono state valutate l'attendibilità e le proprietà psicometriche dei criteri operativi ed è stata identificata una modalità statistica per evidenziare il "temperamento dominante" di ciascun soggetto; per le 4 dimensioni temperamentali sono stati definiti più accuratamente i cut-off per l'individuazione dei cosiddetti "temperamenti estremi". Una serie di elaborazioni statistiche ha permesso di enucleare le caratteristiche discriminanti dei 4 temperamenti. Da questi primi studi è emersa la possibilità di individuare, in giovani soggetti sani, sottotipi temperamentali in accordo alle classiche descrizioni di Kraepelin, Kretschmer e Schneider. La rivalutazione di una parte del campione, dopo due anni, ha dimostrato che il temperamento ciclotimico è un costrutto tendenzialmente stabile nel tempo. Infine è stato possibile dimostrare che il temperamento ciclotimico è correlato ad un maggior numero di manifestazioni psicopatologiche dell'infanzia e dell'adolescenza.

Impiego clinico degli psicofarmaci nei disturbi di personalità

L'interesse crescente sulla possibile efficacia del trattamento psicofarmacologico nei DP è sostenuto soprattutto da alcuni risultati ottenuti dai non numerosi studi in questo settore. In primo luogo esiste una similitudine fenotipica tra alcuni DP e le sindromi psichiatriche maggiori dell'asse I ed è quindi probabile che i trattamenti farmacologici rivelatisi utili per la terapia della schizofrenia, dei disturbi d'ansia e di quelli affettivi siano efficaci su quegli aspetti comportamentali che si ritrovano nei DP. In secondo luogo vi è una crescente consistenza di dati sperimentali che dimostrano l'esistenza di legami biogenetici tra alcuni DP e i disturbi psichiatrici maggiori.

Le tre cluster considerate dal DSM sono un indubbio passo avanti dal punto di vista clinico e dell'attendibilità della diagnosi. Tuttavia, gli aspetti caratteristici di "stranezza" ed "eccentricità" della "Odd Cluster", di "melodrammaticità", "emotività" ed "imprevedibilità" della "Dramatic Cluster", e di "ansia" e "paura" della "Anxious Cluster", che rappresentano i "bersagli" della terapia farmacologica, sono spesso presenti in più di uno di questi disturbi. La cluster non può quindi essere utilizzata come criterio di scelta per un tipo di farmaco rispetto ad un altro e la terapia farmacologica più che essere riferita alla diagnosi andrà indirizzata al sintomo o ad una costellazione di sintomi, che possono essere presenti in più gruppi diagnostici. La terapia farmacologica sarà, quindi, più diretta verso sintomi bersaglio che non sul disturbo nel suo insieme.

Affrontare l'argomento del trattamento psicofarmacologico dei DP riapre il controverso problema dell'impossibilità o meno di attuare contemporaneamente farmacoterapia e psicoterapia. Soprattutto gli psicanalisti ortodossi sono soliti affermare che il

trattamento psicoterapico è incompatibile con l'assunzione di un qualunque farmaco da parte del paziente. Sebbene alcuni di loro ammettano l'uso di farmaci in particolari momenti del rapporto psicoterapico, come nel caso di episodi di blocco psicomotorio, di scompenso psicotico o di eccitamento, molte scuole non consentono l'intervento farmacologico essenzialmente per motivi di "livello di coscienza" o di "motivazioni". Per quanto riguarda i livelli di coscienza si è soliti dire che i farmaci, provocandone l'alterazione, non permettono di prendere consapevolezza dell'iter terapeutico. Per le "motivazioni" si sostiene che è proprio l'impossibilità di controllare i sintomi che spinge il paziente alla collaborazione terapeutica ed è, in un certo senso, proprio la sofferenza a far accettare meglio l'impegno che il setting analitico comporta. Tuttavia in alcuni DP, e soprattutto in alcune fasi di questi disturbi, l'impegno psico-somatico è spesso troppo consistente per permettere qualunque tipo di approccio che non comporti la cessazione immediata dello stato di sofferenza.

Per altri tipi di psicoterapia, come quelle comportamentali e relazionali, si può osservare che forse sono proprio i soggetti in trattamento col farmaco, che per il ritrovato senso di normalità, possono usufruire meglio delle tecniche loro proposte. Le esperienze, ormai decennali, negli Stati Uniti, di autori come Khantzian e Wurmser, che si sono dedicati alla psicoterapia ad indirizzo psicoanalitico di soggetti tossicodipendenti in trattamento farmacologico protratto, sono uno stimolo a superare la dicotomia psichico-fisico che spesso si rivela sterile e improduttiva per i pazienti.

Considerazioni generali

Riguardo al tipo di DP, parecchi studi sono stati condotti in soggetti che soddisfacevano i criteri di più DP e spesso i ricercatori fanno riferimento ad una costellazione sintomatologica presente in più di un disturbo. Più della metà degli studi eseguiti riguarda il DP Borderline che sembra avere attratto l'attenzione della maggioranza dei ricercatori, mentre solo un quarto è sulla classificazione non-DSM. Fra le cluster, la più rappresentata è la B (56.41%), ma questo fatto è in stretta relazione con il numero degli studi sul DP borderline; nella cluster A vi è stato più interessamento per il DP schizotipico, mentre nella cluster C, in cui gli studi sono relativamente più numerosi, il maggiore interesse è stato rivolto al DP evitante, forse a causa dei suoi stretti rapporti con i disturbi d'ansia, che sono stati oggetto di una profonda revisione. La ripartizione delle ricerche in rapporto alle cluster è molto simile all'andamento delle conoscenze sui correlati biologici di questi disturbi.

Per quanto riguarda il tipo di farmaco sperimentato, maggiore interesse sembra rivolto verso gli antidepressivi, compresi gli IMAO, seguiti dagli antipsicotici e dai regolatori del tono dell'umore (litio e carbamazepina). Per quanto riguarda le benzodiazepine (BDZ) la tendenza è verso una drastica riduzione del numero degli studi nei quali questo farmaco viene sperimentato.

Gli antidepressivi sono stati sperimentati soprattutto nelle classificazioni non-DSM, nella dramatic e nella anxious cluster; gli antipsicotici nella dramatic, nella odd e nei gruppi non-DSM. Vi è un generale accordo a non sperimentare antidepressivi nella odd e antipsicotici nell'anxious. L'alprazolam viene utilizzato esclusivamente per la cluster B, il litio e la carbamazepina nella dramatic e nelle classificazioni non-DSM. Da notare che vi è una forte sovrapposizione diagnostica fra dramatic cluster e raggruppamento non-DSM. Se si considerano le cluster come punto di riferimento per la scelta dei

farmaci, i ricercatori sembrano concordi nell'usare preferenzialmente antidepressivi nell'anxious e antipsicotici nella odd; mentre nella Dramatic e nelle non-DSM sembra esistere una predilezione per gli antidepressivi nei confronti degli antipsicotici.

I risultati riguardo alla efficacia dei vari farmaci, considerando come parametro il miglioramento globale, indicano una buona risposta agli antidepressivi soprattutto nella cluster C. Risultati discreti sono ottenuti invece per la cluster B dove danno risultati positivi anche le BDZ, gli stabilizzanti del tono dell'umore e gli antipsicotici. Questi ultimi sembrano molto più attivi nella cluster A.

Gli aspetti legati alle manifestazioni antisociali e aggressive dei DP sembrano rispondere in maniera differenziata a seconda della cluster. Gli antidepressivi, gli antipsicotici e gli stabilizzanti del tono dell'umore sembrano ugualmente attivi nei soggetti appartenenti alla cluster B; nella A l'efficacia degli antipsicotici è ben documentata, mentre l'uso degli antidepressivi appare più appropriato nelle diagnosi non-DSM.

Sui disturbi comportamentali gli antidepressivi appaiono molto efficaci nei soggetti della cluster C e nel raggruppamento non-DSM, mentre per la cluster B un certo numero di risultati positivi si ottengono, non solo con gli antidepressivi, ma anche con gli antipsicotici e le BDZ.

Costellazioni non-DSM

Nelle costellazioni non-DSM possono essere incluse la Disforia Isteroide, la Schizofrenia Pseudonevrotica e il Disturbo di Personalità Emozionalmente Instabile.

La Disforia Isteroide (DI) è una condizione caratterizzata da una alta sensibilità al rifiuto: questi soggetti, quasi esclusivamente donne, vanno incontro a gravi episodi depressivi, se sottoposte a delusioni amorose o di altro tipo, sono alla continua ricerca dell'attenzione e dell'ammirazione degli altri e la loro vita sentimentale spesso è caratterizzata dalla ricerca di partner inappropriati e dal rifiuto di quelli più adatti. Questa categoria può essere considerata un sottotipo depressivo dei disturbi di personalità in epoca pre- e a cavallo del DSM-III.

Gli studi più importanti hanno ben documentato l'efficacia degli IMAO e degli SSRI. Confrontando il trattamento psicofarmacologico con quello psicoterapico in giovani donne che soddisfacevano i criteri per la DI e nel 75% dei casi anche i criteri per il DP Borderline, si è potuto osservare come la farmacoterapia sia più efficace della psicoterapia nell'impedire la ricorrenza degli episodi. La quasi totalità delle pazienti trattate con placebo mostrano temporanee recidive malgrado la psicoterapia e nei 3/4 dei casi si può notare un'accentuazione dei sintomi borderline, quali sensazioni di vuoto e noia cronica, problemi di isolamento, impulsività, incapacità a socializzare e atti autolesivi.

La Schizofrenia Pseudonevrotica (SP) può essere considerata un precursore del Disturbo Borderline di Personalità.

Numerosi studi hanno dimostrato la sensibilità di questo DP agli antidepressivi. Per quanto riguarda il miglioramento globale della sintomatologia, l'imipramina si è dimostrata più efficace del placebo, ma non della clorpromazina. Allo stesso modo, confrontando gli IMAO e la tranilcipromina con la trifluperazina e con una combinazione di entrambe, si è potuto notare come la risposta alla tranilcipromina fosse migliore rispetto agli altri farmaci.

Il disturbo di personalità emozionalmente instabile è caratterizzato da disadattamento sociale e lavorativo marcato, rifiuto dell'autorità e instabilità affettiva. Questi pazienti presentano fasi di depressione del tono dell'umore, apparentemente non reattive, con oscillazioni ipomaniacali della durata di qualche ora. Il litio in questi pazienti si è dimostrato più efficace del placebo nel controllare gli sbalzi del tono dell'umore giornalieri, sia in senso maniacale che depressivo.

Uso dei farmaci nei vari DP

Nonostante i dati genetici e fenomenici suggeriscano l'inclusione del DP Paranoide nello spettro schizofrenico e che questo possa rappresentare un fattore di vulnerabilità alla Schizofrenia, gli studi a sostegno della utilità degli antipsicotici tipici o atipici in questi pazienti sono molto scarsi.

E' stata riportata una buona risposta in soggetti con DP Schizoide e Paranoide. In adolescenti con diversi DP è stata riscontrata l'efficacia di bassi dosaggi di antipsicotici tipici ed atipici in alcune condotte, come la tendenza a biasimare gli altri, scoppi di rabbia, aggressività verbale, bassa tolleranza alle frustrazioni, come pure ansia, ostilità e depressione. Alcune delle caratteristiche specificamente sensibili al farmaco, come la tendenza a biasimare gli altri, la bassa tolleranza alle frustrazioni, gli scoppi di rabbia, la difficoltà ad accettare le critiche sono comuni in pazienti con DP Paranoide.

Come il DP precedente, anche il DP Schizotipico sembra appartenere, fenomenicamente e geneticamente, allo spettro schizofrenico e rappresentare una forma frusta di Schizofrenia. Questa ipotesi è avvalorata da numerosi studi, che riportano l'efficacia degli antipsicotici nel trattamento di questi pazienti. La sintomatologia schizotipica, ed in particolare l'isolamento sociale e le idee di riferimento, rispondono a bassi dosaggi di antipsicotici atipici. Bassi dosaggi di antipsicotici ad alta potenza si sono dimostrati efficaci anche nei pazienti borderline. Il successo della terapia è in rapporto alla presenza di sintomi psicotici ricorrenti, frequentemente di tipo paranoideo che, secondo la terminologia del DSM, porterebbero a considerare tali soggetti come affetti da DP Schizotipico piuttosto che Borderline.

Per quanto riguarda il DP Schizoide, fondamentalmente possono essere seguite due strategie di trattamento. La prima, in accordo con l'ipotesi che anche il DP Schizoide appartenga allo spettro schizofrenico, si basa sull'efficacia degli antipsicotici riportata in alcuni studi su pazienti schizoidi. Un'altra impostazione terapeutica è basata sull'ipotesi che le distinzioni tra DP Schizoide e DP Evitante siano quantitative piuttosto che qualitative e che nei soggetti schizoidi l'ipersensibilità al rifiuto o alle critiche sia la causa del loro isolamento sociale e della loro freddezza interpersonale. Se così, i betabloccanti e gli antidepressivi (soprattutto SSRI) efficaci nel Disturbo Evitante possono anche applicarsi ai pazienti schizoidi.

La farmacoterapia può essere di valido aiuto anche per alcuni pazienti con DP Istrionico. Gli studi hanno dimostrato una buona risposta agli antidepressivi SSRI da parte di sottotipi depressivi indicati come disforia isteroide. Anche gli IMAO riducono la sensibilità al rifiuto e il bisogno di costante attenzione ed ammirazione da parte degli altri, stabilizzando il funzionamento di questi pazienti.

Alcuni pazienti con DP Istrionico, che non rispondono alla psicoterapia possono soffrire, almeno in parte, di disturbi affettivi e richiedere una stabilizzazione farmacologica da sola o in aggiunta alla psicoterapia.

Per quanto riguarda il DP Narcisistico si potrebbe tentare di trattare l'eccessiva labilità affettiva sia con il litio, in caso di oscillazioni ipomaniacali autonome o depressive dell'umore, sia con SSRI o IMAO per una esagerata vulnerabilità al rifiuto o alla delusione. Inoltre i pazienti con DP Narcisistico possono aspettarsi di avere episodi depressivi più prolungati quando sottoposti a delusioni o a frustrazioni. Alcuni di essi potrebbero essere sensibili alla terapia antidepressiva in aggiunta all'approccio psicoterapeutico.

L'aggressività presente nel DP Antisociale, associato ad una storia di deficit dell'attenzione nell'infanzia, può essere trattata col metilfenidato. Psicotici sociopatici rispondono al trattamento con litio.

Nel DP Borderline, gli antipsicotici sono i farmaci più utilizzati; bassi dosaggi di antipsicotici ad alta potenza si sono rivelati utili nei sintomi psicotici regressivi, frequentemente di tipo paranoide, con indebolimento del giudizio di realtà e disturbi della coscienza. La loxapina si è dimostrata più efficace della clorpromazina nel controllo dell'ansia, ostilità, diffidenza e umore depresso. Il tiotixene è più efficace dell'aloiperidolo sia sul miglioramento generale del quadro psicopatologico, che sui sintomi depressivi e sulle idee di riferimento. Risperidone, olanzapina e quetiapina vanno utilizzati a bassi dosaggi. L'utilizzo continuativo di antipsicotici tipici può peggiorare, a causa degli effetti collaterali di tipo extrapiramidale, la rabbia-ostilità, la sensibilità interpersonale e la sospettosità del paziente. Paragonando aloperidolo ad amitriptilina e placebo si è notato che l'aloiperidolo ha una attività superiore al placebo sull'ostilità, la paranoia, sui punteggi totali della scala IMPS, su tutti i fattori della SCL-90 e sul Beck Depression Inventory (BDI). L'amitriptilina invece è superiore al placebo sul BDI e sulla voce eccitamento dell'IMPS, ma determina un aumento dell'impulsività. L'aloiperidolo, infine, ha dimostrato una maggiore efficacia sulla gravità globale della sintomatologia rispetto all'amitriptilina e al placebo (che non hanno mostrato differenze tra loro). Anche i sintomi affettivi e cognitivi traggono beneficio dall'aloiperidolo e non dall'amitriptilina.

Ancora sugli antidepressivi occorre ricordare che quelli consigliati appartengono alla classe degli SSRI e degli IMAO. La fluoxetina, la sertralina e la venlafaxina sono efficaci in particolare sull'impulsività e sull'autolesionismo.

Anche l'alprazolam si è dimostrato efficace in questo disturbo, ma sono stati segnalati episodi di disinibizione emozionale e comportamentale. E' buona regola non trattare i pazienti borderline con altri tipi di BDZ. La tranilcipromina e la carbamazepina sembrano dare i risultati migliori nelle alterazioni del controllo degli impulsi, nella sintomatologia depressiva, ansiosa e disforica. Infine gli studi sulla disforia isteroide, sull'ansia fobica, sul disturbo del carattere emozionalmente instabile, sulla schizofrenia pseudoneurotica, sulla disfunzione cerebrale minima e sulla sindrome da mancato controllo episodico, nei quali sono stati inclusi pazienti che potrebbero soddisfare i criteri per il DP Borderline, segnalano l'estrema eterogenicità dei farmaci attivi nel DP Borderline.

Per quanto riguarda la carbamazepina, vi è una certa efficacia sul discontrollo, ma sono riportati casi di melancolia indotta. Il valproato è efficace sull'agitazione psicomotoria; aneddoticamente, la lamotrigina a dosaggi compresi fra 75 e 300 mg riduce l'impulsività sessuale, le condotte suicidarie e l'abuso di sostanze. Infine, il naltrexone si è dimostrato utile nel ridurre le condotte autolesionistiche e i sintomi dissociativi.

Pochi studi sono stati fatti sulla sensibilità del Disturbo Evitante di Personalità al trattamento farmacologico e forse ciò è dovuto alla riluttanza di medici e pazienti ad intraprendere una terapia farmacologica in questo disturbo. Eppure esistono prove preliminari che dimostrano come alcuni pazienti con DP Evitante possono beneficiare della farmacoterapia. La base di questa risposta farmacologica è in rapporto con il blocco dei sintomi periferici mediati dal sistema nervoso autonomo (tachicardia, sudorazione, tremori, l'arrossire), e forse per le IMAO, anche con gli effetti ansiolitici centrali. Tale risposta si osserva soprattutto nei casi di Fobia Sociale. Gli SSRI e gli IMAO appaiono essere i farmaci di scelta per questo disturbo, ma anche l'atenololo può dare buoni risultati.

Il DP Dipendente non è stato di per sé oggetto di prove farmacologiche. Il fatto però che pazienti con attacchi di panico diventino spesso dipendenti da altre persone e che abbiano una anamnesi positiva per fobia scolare e ansia di separazione nell'infanzia porta a ritenere efficace l'utilizzo dei farmaci triciclici, della paroxetina, degli IMAO e dell'alprazolam.

Non è ancora chiaro se il trattamento delle componenti affettive concomitanti abbia un qualche effetto sul pattern comportamentale dei pazienti affetti da DP Passivo-Aggressivo. Va tenuta tuttavia presente la possibilità di un trattamento farmacologico mirato alla disinibizione del paziente attraverso la somministrazione di BDZ, IMAO e Stimolanti.

Linee guida al trattamento psicofarmacologico dei disturbi di personalità

Alla luce degli studi sperimentali, è possibile tracciare delle linee di condotta da osservare quando ci si accinge ad operare in questo settore della psicofarmacologia.

Per prima cosa occorre porre molta attenzione nell'identificare quei sintomi che si è visto rispondere al trattamento farmacologico, in secondo luogo la terapia va prescritta non tanto in relazione ad una determinata diagnosi, che comunque resta sempre indispensabile, quanto in base al tipo di quadro sintomatologico presentato e devono essere usati farmaci specifici per sintomi specifici. La terapia deve essere la più importante modalità terapeutica e va considerata il miglior intervento possibile per quella parte biologica del trattamento del disturbo che verrà poi coadiuvata dall'intervento integrato psicosociale. I DP possono trarre beneficio anche, ma non solo, dal trattamento psicoterapico.

Il trattamento di questi pazienti può risultare più difficile rispetto a quello dei soggetti affetti da disturbi psichiatrici maggiori, sia per gli aspetti più indistinti del quadro clinico che per la loro spiccata tendenza alla manipolazione del terapeuta. Inoltre l'uso dei farmaci in questo settore impone di operare con molta cautela per la possibilità che il paziente faccia abuso delle sostanze prescritte, in particolare per quanto riguarda le BDZ, che non andrebbero utilizzate se non per brevi periodi e per un uso sintomatico e mai preventivo. Al contrario i triciclici non sembrano porre questo problema, ma sono relativamente più tossici delle BDZ. Gli SSRI associano una buona efficacia ad un profilo migliore di tollerabilità. Il dosaggio dei farmaci va aumentato in maniera sistematica e la terapia deve sempre essere una terapia a lungo termine (durata totale del trattamento da 6 mesi ad 1 anno con 6 settimane a dosaggi massimi), anche per impedire le ricadute.

Nel caso in cui il paziente presenti la necessità di un intervento di emergenza, è buona

pratica clinica cercare di evitare l'ospedalizzazione, a meno che il soggetto non sia ad alto rischio suicidario, non presenti una labilità affettiva spiccata, una disorganizzazione del pensiero o una alterazione del controllo degli impulsi tali da costituire un pericolo per sé o per gli altri. Di fondamentale importanza sono inoltre la valutazione del livello di autonomia del paziente e dell'ambiente socio-familiare che, se gravemente compromessi, costituiscono un motivo di ricorso al ricovero in ambiente ospedaliero.

Il fine del trattamento psicofarmacologico potrebbe anche essere il tentativo di mettere il paziente in grado di partecipare meglio alla psicoterapia, ma, per molti di questi pazienti, il miglioramento ottenuto con la terapia farmacologica consentirà loro di abbandonare una psicoterapia infruttuosa o interminabile.

Come per tutte le terapie farmacologiche, esistono delle controindicazioni anche per il trattamento psicofarmacologico dei DP e sono rappresentate soprattutto da precedenti insuccessi anche ad alti dosaggi, da un'anamnesi positiva per abuso di alcool o di farmaci e da consistenti propositi suicidari.

In generale si può, comunque, affermare che può essere conveniente prendere in considerazione la possibilità del trattamento farmacologico di questi disturbi, sia in presenza che in assenza di una diagnosi aggiuntiva sull'asse I. La risoluzione di particolari sintomi porterà il paziente ad un decremento globale della sintomatologia, ad un aumento della sensazione soggettiva di benessere, ad un migliore adattamento sociale e lavorativo e, in definitiva, ad un più appropriato inserimento sociale, che, non va dimenticato, è un problema chiave nei Disturbi di Personalità.

Farmaci riportati in questo capitolo

Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Amitriptilina	Adepril; Laroxyl; Triptizol
Atenololo	Atenol; Atenololo Ratioph.; Atermin; Seles-beta; Tenomax; Tenormin
Carbamazepina	Tegretol - CR
Clorpromazina	Largactil; Prozin
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Imipramina	Tofranil
Lamotrigina	Lamycal
Litio	Carbolithium
Loxapina	--
Metilfenidato	--
Naltrexone	Antaxone; Nalorex; Narcoral
Olanzapina	Zyprexa
Paroxetina	Sereupin; Seroxat
Quetiapina	Seroquel
Risperidone	Belivon; Risperdal
Sertralina	Tatig; Zoloft
Tiotixene	--
Tranilcipromina	Parmodalina
Trifluoperazina	Modalina
Venlafaxina	Efexor - SR

3.6

Impiego clinico degli psicofarmaci nel paziente violento

In generale, vi è la tendenza ad attribuire al termine aggressività un significato negativo, inteso come minaccia alle persone vicine o all'ambiente esterno; con questo stesso termine, invece, si può esprimere anche una caratteristica, non del tutto negativa, che indica un atteggiamento tenace e determinato della persona che tende ad adattarsi all'ambiente. Dal punto di vista psichiatrico, sorvolando gli aspetti "utili" dell'aggressività, risulta importante rivolgere l'attenzione a tutti i comportamenti violenti, compresi quelli che, pur non essendo espressi come manifestazioni violente, possono determinare disagio per il soggetto che li compie o per le persone e l'ambiente a lui vicino. Capita spesso che i familiari o i medici si trovino a che fare con pazienti aggressivi con notevoli difficoltà sia per le conseguenze immediate che questi pazienti possono determinare, sia per l'urgenza dell'intervento. Non sempre, tuttavia, l'aggressività si esprime con comportamenti evidenti e quindi facilmente osservabili anche da persone meno attente, alcune volte un'azione aggressiva può essere poco clamorosa, oppure essere diretta solo contro se stessi. Anche le forme di comportamento aggressivo, non espresso così vistosamente, possono comportare un pericolo per il soggetto, le persone vicine e l'ambiente e costituire situazioni di urgenza. Oltre alla violenza agita nell'intenzione di fare male al prossimo e all'aggressività indiretta, che comporta invece distruzione di oggetti senza tuttavia contatto fra le persone, possono essere considerati 6 tipi di aggressività. L'irritabilità si esprime con sentimenti di intolleranza, instabilità, nervosismo, facilità al litigio, rabbia, comportamenti sgarbati, soprattutto con le persone che non risultano simpatiche. Il negativismo caratterizza quei soggetti che tendono a non

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Angela di Muro e Paolo Castrogiovanni

rispondere a chi rivolge loro una domanda, a non fare ciò che si chiede loro o anche a fare il contrario, e a trasgredire alle regole che vengono loro imposte. L'aggressività verbale è caratterizzata dalla tendenza a disapprovare e a fare polemica con tutti quelli che non sono d'accordo, a offendere, ad alzare la voce, a minacciare. Nel risentimento sono presenti insoddisfazione e sensazioni di essere trattato ingiustamente, di essere una vittima. Spesso il soggetto prova risentimento non solo per il presente, ma anche rancore per le esperienze del suo passato. Nella sospettosità vi è la convinzione di essere presi in giro e di non risultare simpatici o addirittura di essere detestati; per cui il soggetto è sempre molto prudente nei rapporti con gli altri, soprattutto se si dimostrano gentili. Infine, l'espressione dell'aggressività può essere condizionata da sentimenti quali la colpa, che determina rimorso per le proprie sensazioni, tende a frenare i comportamenti rivolti verso l'esterno e ad incanalare l'aggressività in espressioni meno dirette. Anche le tendenze al suicidio sono una manifestazione di aggressività, in questo caso diretta solo verso se stessi.

Si può prevedere un comportamento violento? Nella stragrande maggioranza dei casi è possibile. Diventa, quindi, importante saper riconoscere quei fattori che possono anticipare un comportamento violento. Ci si può aspettare un atto violento, se il soggetto sta gridando ed è agitato, arrabbiato. Se il soggetto non riesce a parlare ed ha una andatura instabile, la pupilla dilatata e trema, è molto probabile che abbia fatto uso di sostanze. Altre volte può essere presente un'alterazione dello stato di coscienza: il soggetto appare distaccato dalla realtà, attonito, poco attento a quello che succede intorno, risponde a fatica alle domande; questo momento può precedere di poco una crisi di violenza dovuta ad un attacco epilettico. Tuttavia, in tutti questi casi la probabilità di un atto aggressivo non è elevata. Possono, invece, essere considerati indice di maggiore probabilità di comportamento violento l'espressione di idee di violenza, soprattutto quelle concernenti desideri di aggressività nei confronti di una persona specifica, ad esempio di un familiare, mentre minore significato avrebbero quelle rivolte verso il mondo intero, un gruppo o una categoria di soggetti. Idee più generiche di ostilità o desideri di rompere oggetti sembrano meno a rischio. E' molto importante verificare la presenza di "voci imperative", che ordinano al soggetto di compiere determinate azioni, a volte spingendolo ad atti violenti imprevedibili verso se stessi o altre persone. Tuttavia il rischio di questi comportamenti è difficilmente stimabile. E' più probabile che il soggetto diventi violento quando già nel passato lo è stato, soprattutto se le sue azioni sono state compiute con strumenti quali coltelli, punteruoli, armi proprie o improprie, o anche senza strumenti, se le conseguenze sono state delle lesioni di una certa entità nella vittima. Nella tossicodipendenza il rischio di violenza dipende anche dal tipo di sostanza di abuso, ad esempio, difficilmente è violento il soggetto che usa eroina, se non nella fase di astinenza, mentre lo è di più chi usa stimolanti, quali la cocaina e le amfetamine. I malati psichiatrici sono a rischio di comportamento violento, ma in genere manifestano meno frequentemente comportamenti di questo tipo soggetti che presentano una sintomatologia di tipo depressivo, oppure legata all'ansia, pazienti che sono in trattamento psicofarmacologico, o che hanno caratteristiche di timidezza e di emotività. Generalmente i comportamenti aggressivi, in tutte le forme descritte, sono scatenati da determinate situazioni di vita e, quindi, sostenuti da determinate condizioni emotive, altre volte sono, invece, spontanei ed improvvisi, avvertiti dal soggetto come qualcosa di incontrollabile.

La maggiore incidenza di violenza si ha nei soggetti giovani di sesso maschile, affetti da disturbi psichiatrici. Questi individui possono presentare episodi psicotici, disturbi dell'umore (soprattutto Disturbo Bipolare), deterioramento mentale (Demenza), disturbi neurologici (Epilessia) o lesioni organiche, possono abusare di sostanze o di alcool, essere affetti da disturbi della condotta alimentare, etc..

In alcuni disturbi poi la violenza sembra occupare una posizione principale all'interno del quadro psicopatologico, tanto da rappresentarne più che un sintomo l'essenza fondamentale. In soggetti con caratteristiche di personalità che si adattano poco all'ambiente, la violenza è spesso presente e fa parte anche dei criteri diagnostici di questi disturbi.

La violenza si può ritrovare nei soggetti con disturbi di personalità, soprattutto nel disturbo borderline di personalità e nel disturbo antisociale di personalità. I soggetti definibili con disturbo borderline di personalità sono molto instabili, impulsivi, risentiti e generalmente insoddisfatti; hanno precarie relazioni sociali; specifiche situazioni, come contrasti con i familiari, possono determinare ansia, rabbia, negativismo, sospettosità, intensa collera con reazioni violente, gesti suicidari quando il soggetto pensa di essere abbandonato e non compreso. Questi soggetti picchiano, litigano, offendono, rompono oggetti, sbattono porte, di solito in conseguenza di stimoli giudicati dai familiari di scarsa importanza. Anche i pazienti affetti da disturbo antisociale di personalità presentano scarso controllo degli impulsi, sono estremamente irritabili, manifestano spesso comportamenti aggressivi, fughe da casa, scontri fisici, crudeltà verso persone e animali; spesso distruggono oggetti o rubano.

In altri disturbi psichiatrici è probabile la presenza di violenza anche se questa non appare nei criteri di diagnosi. Nei disturbi dell'umore, l'aggressività si manifesta in maniera del tutto diversa durante la fase depressiva o durante quella maniacale. Il soggetto depresso in genere rivolge verso se stesso e non verso gli altri i propri vissuti. Frequentemente manifesta risentimento e sospettosità, accompagnato da sentimenti di colpa, la sua ostilità si manifesta come irritabilità, ansia, atteggiamento di non collaborazione e rifiuto dell'aiuto degli altri, insoddisfazione per il passato, il presente e il futuro. E' molto importante valutare queste caratteristiche, perché possono portare a condotte autoaggressive, come il suicidio. Nella fase maniacale, l'umore irritabile e l'elevata agitazione possono tradursi in violenza fisica. In alcune forme di schizofrenia, come quella detta catatonica, in cui il paziente appare immobile, come congelato, si alternano fasi di completo arresto dell'attività motoria a episodi di estrema agitazione e violenza. Altre volte la presenza di allucinazioni uditive (le "voci" che il paziente sente) possono provocare agitazione ed ansia, tali da indurre reazioni violente o sollecitare il soggetto a compiere determinate azioni, a volte anche autolesive.

Nei disturbi d'ansia la violenza è rara e spesso nasce dall'intolleranza nei confronti del proprio disturbo; può esprimersi solo come irritabilità ma, a volte, può portare ad atti auto o eteroaggressivi. Ad esempio, pazienti atterriti dalla paura di restare soli in luoghi affollati o in situazioni particolari, come in negozi o per la strada (cosiddetti agorafobici), possono esplodere in reazioni di rabbia o ira, arrivando fino a manifestare propositi suicidi per evitare di trovarsi isolati. Nel disturbo ossessivo-compulsivo un individuo, che cerchi di impedire al paziente di porre in atto i suoi rituali (per esempio il continuo lavaggio delle mani), può rischiare di essere aggredito. Nei deliri di persecuzione può essere presente violenza o persistente ideazione omicida diretta specificatamente verso

una persona o un gruppo, come pure nel disturbo paranoide di personalità. Nel “disturbo esplosivo intermittente” il comportamento violento può comparire dopo una provocazione minima o addirittura inesistente, mentre nel disturbo dell’adattamento con anomalie della condotta esso può manifestarsi a seguito di un evento stressante, come un rifiuto da parte della persona amata e/o di un familiare.

Infine, atti violenti contro cose e persone sono frequenti anche nei quadri di deterioramento senile. Le persone anziane, se indementite, possono divenire agitate durante la notte quando compare una riduzione degli stimoli sensoriali (sindrome del “calar del sole”); altri possono andare incontro a reazioni paradosse nei confronti di barbiturici e benzodiazepine (cioè opposte rispetto a quelle desiderate) e presentare segni di agitazione, dopo l’assunzione di questi farmaci, invece del classico effetto tranquillante.

Un discorso a parte meritano i casi di uso di sostanze. Nello stato di ubriachezza si osservano assai frequentemente comportamenti violenti, ma anche i pazienti in sindrome di astinenza sono irrequieti, agitati, irritabili, e ancor più se allucinati, come pure nel quadro dell’intossicazione alcolica, quando il paziente si risveglia dalla “sbornia”. Nei soggetti che si ubriacano anche con basse dosi di alcolici, vi possono essere comportamenti violenti anche non in presenza di alcolismo vero e proprio. I pazienti con abuso di amfetamine, cioè di sostanze che stimolano il sistema nervoso centrale, sono soggetti a bruschi cambiamenti e per brevi momenti possono apparire del tutto normali, ma spesso esplodono in atti di violenza. Nell’astinenza da eroina o da barbiturici (e altre sostanze sedative o usate contro i disturbi del sonno), vi può essere violenza a causa dell’irritabilità del paziente e per l’irresistibile desiderio di assumere droga. Per quanto riguarda le benzodiazepine, l’assunzione di dosi elevate può portare ad esplosioni di violenza, a reazioni paradosse di rabbia e ad un aumento delle tendenze ostili e aggressive. E’ il caso dei tossicodipendenti da eroina che, quando non trovano più la sostanza, assumono ogni giorno quantità inverosimili di benzodiazepine con comportamenti a rischio per la vita (morti per incidenti stradali) e/o illegali (furti e rapine).

Esiste un trattamento farmacologico della violenza? Prima di rispondere a questa domanda, occorre comprendere i meccanismi che sono alla base della condotta aggressiva. In ogni disturbo psichico, è presente una alterazione dell’equilibrio tra le sostanze che agiscono a livello del Sistema Nervoso Centrale. La violenza si manifesterebbe per alterazioni di sistemi e strutture cerebrali complessi e soprattutto quelli legati alla produzione di un trasmettitore nervoso, chiamato serotonina. Questo sistema può essere modificato nel suo funzionamento per vari motivi. Lo psichiatra dovrebbe, dunque, valutare quei fattori che sono chiamati maggiormente in causa nel singolo caso, così da evitare, se possibile, di somministrare farmaci aspecifici come gli antipsicotici, che riducono sì il comportamento aggressivo, provocando però, a lungo andare, un generale appiattimento di tutte le funzioni psichiche.

Un discorso a parte lo merita la clozapina, antipsicotico atipico che ha mostrato efficacia nel controllo dell’aggressività e dell’autolesionismo nei pazienti borderline.

E’ certamente meglio prendere in considerazione quei farmaci, che mirano specificamente a quel fattore che appare essere la causa del comportamento aggressivo. Così i farmaci betabloccanti avranno il loro giusto impiego quando si osserverà che l’atto aggressivo è preceduto da un aumento della tensione con ripercussioni sul piano fisico, come palpitazioni, aumento della frequenza cardiaca, etc... Gli psicostimolanti saranno

da scegliere in ragione della loro capacità di aumentare le funzioni di memoria e di ragionamento, quando l'atto aggressivo appare legato ad una riduzione dell'attenzione, per cui il sistema nervoso centrale è disorganizzato da un "sovraccarico" di stimoli e scarica la tensione che si produce attraverso l'azione aggressiva. Gli stabilizzanti dell'umore, litio, carbamazepina, valproato di sodio o magnesio, saranno particolarmente utili quando l'aggressività appare dipendente da un precario equilibrio dell'umore e da uno scarso controllo degli impulsi. Infatti tali sostanze, normalizzando i rapporti fra i vari sistemi di trasmettitori nervosi, riducono l'intensità delle risposte aggressive e la reazione agli stimoli. I farmaci che agiscono sul sistema della serotonina possono essere utilizzati quando il comportamento aggressivo appare legato ad un anomalo controllo degli impulsi, per il quale si ritiene che un ruolo importante sia svolto proprio da questa sostanza. Questo sistema influenza anche un altro importante gruppo di sostanze, dette catecolamine. La serotonina, infatti, ridurrebbe la produzione di catecolamine e, se carente, queste ultime, non più inibite e quindi aumentate nel cervello, provocherebbero il comportamento aggressivo. Il farmaco che agisce sulla serotonina, pertanto, ripristinando l'equilibrio del sistema, determinerebbe la graduale ricomparsa dalla capacità di controllare l'impulsività. Nell'emergenza, comunque, i farmaci preferiti sono le benzodiazepine, poiché rispetto agli antipsicotici presentano minore probabilità di insorgenza di gravi effetti collaterali. Spesso una singola dose di benzodiazepina può essere sufficiente per tranquillizzare il soggetto senza mascherare i sintomi più importanti per poter fare una diagnosi. Meglio somministrare i farmaci per bocca o per via intramuscolare ed evitare la somministrazione endovenosa, se non in presenza di un medico, per il pericolo di provocare difficoltà respiratorie. Ovviamente la reale terapia dell'aggressività consiste nel trattamento del disturbo psichiatrico associato, sotto uno stretto controllo specialistico. Se la violenza non è correlata ad un disturbo psichiatrico, il problema va rimesso alla autorità giudiziaria.

Farmaci riportati in questo capitolo

Carbamazepina	Tegretol - CR
Clozapina	Leponex
Litio	Carbolithium

4.1

La Doppia Diagnosi. Generalità e principi di trattamento

Il primo passo per l'impostazione di un trattamento efficace per i pazienti affetti da "doppia diagnosi" è la formulazione di una diagnosi accurata e allo stesso tempo non sempre facile per la necessità di discriminare tra disturbi psichiatrici primari in fase acuta e sintomi psichiatrici conseguenti all'uso di alcool o altre sostanze.

Molteplici sono i punti di contatto tra l'uso di sostanze e gli altri disturbi psichiatrici; l'uso di sostanze può scatenare o, viceversa, mascherare i sintomi di un'altra patologia psichiatrica in atto, rendendo difficile la diagnosi. L'uso, acuto o cronico, di sostanze provoca, infatti, quasi sempre, sintomi psicopatologici che possono simulare quasi tutte le patologie psichiatriche (tabella 4.1.a), la cui tipologia, durata e gravità si correlano con il tipo, la dose e la durata nel tempo dell'uso della sostanza. L'uso di alcool e altre sostanze può accelerare lo sviluppo, riacutizzare o peggiorare la gravità di un'altra patologia psichiatrica; l'uso di sostanze può essere motivato dal desiderio di attenuare i sintomi del disturbo psichiatrico o gli effetti collaterali dei farmaci usati per combattere la psicopatologia. Una sintomatologia psichiatrica può dipendere dalla sospensione dell'uso di una sostanza. E' altresì possibile che patologia psichiatrica e uso di sostanze coesistano, pur assumendo espressione completa e autonoma. Infine, i comportamenti associati alla patologia psichiatrica possono mimare quelli correlati all'uso di sostanze: le condotte maladattative, così tipiche dell'abuso di sostanze, talora possono essere la diretta conseguenza di un problema psichiatrico.

La presenza di una sintomatologia psichiatrica concomitante all'uso di alcool o altre sostanze può far sì che il disturbo da uso di sostanze sia erroneamente interpretato come

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmi, Stefania Canoniero, Matteo Pacini e Laura Daini

Tabella 4.1.a. Sintomi psichiatrici dovuti ad una condizione di abuso di sostanze o dipendenza

Sintomi	Sostanze	Condizione
Delirium	Alcool e sedativi Amfetamine e cocaina Allucinogeni e PCP Inalanti Oppioidi	Intossicazione e astinenza Intossicazione Intossicazione Intossicazione Intossicazione
Psicosi	Alcool e sedativi Amfetamine e cocaina Cannabinoidi Allucinogeni e PCP Inalanti Oppioidi	Intossicazione e astinenza Intossicazione Intossicazione Intossicazione e flashbacks Intossicazione Intossicazione
Disturbi della memoria Demenza	Alcool e sedativi Inalanti	Uso continuativo
Disturbi dell'umore	Alcool Sedativi Amfetamine e cocaina Allucinogeni e PCP Inalanti Oppioidi	Intossicazione Astinenza Intossicazione e astinenza Intossicazione Intossicazione
Disturbi d'Ansia	Alcool e sedativi Amfetamine e cocaina Caffeina Cannabinoidi Allucinogeni Inalanti	Intossicazione e astinenza Intossicazione Intossicazione Intossicazione Intossicazione
Disfunzioni sessuali	Alcool e sedativi Amfetamine e cocaina Oppioidi	Intossicazione e astinenza Intossicazione Intossicazione
Disturbi del sonno	Alcool e sedativi Amfetamine e cocaina Caffeina Oppioidi	Intossicazione e astinenza Intossicazione e astinenza Intossicazione Intossicazione e astinenza

parzialmente “guarito”; la psicopatologia di base può interferire con l’attitudine e la motivazione del paziente a seguire un trattamento di recupero. Ad esempio, la partecipazione a psicoterapie di gruppo può essere ostacolata dalla presenza di disturbi d’ansia e fobici; l’assenza di motivazione può dipendere dalla depressione; le relazioni interpersonali possono essere limitate dai comportamenti bizzarri, che caratterizzano i sintomi psicotici o maniacali. Tutti questi fenomeni a volte sono interpretati come segni di resistenza al trattamento o di ricaduta nell’uso della sostanza.

Definizioni

Per *doppia diagnosi* si intende la contemporanea presenza di due disturbi medici indipendenti. Nell'ambito della patologia psichiatrica e delle tossicodipendenze il significato del termine ha incluso la coesistenza di un disturbo psichiatrico e dell'uso di sostanze. Il termine *duplice disturbo* indica la coesistenza di due patologie indipendenti, ma invariabilmente interattive. L'acronimo *MICA* (*mentally ill chemical abusers*) è talvolta impiegato per i soggetti con un disturbo da uso di sostanze e una patologia psichiatrica grave e persistente, come la schizofrenia o il disturbo bipolare. Una definizione migliore è soggetto "*mentally ill chemically affected*", poiché il termine *affected* descrive meglio la condizione e non ha connotazione negativa. Altri acronimi utilizzati sono *MISA* (*mentally ill substance abusers*), *CAMI* (*chemical abuse and mental illness*) e *SAMI* (*substance abuse and mental illness*). In questo capitolo spesso sarà utilizzato il termine *SAMI*. Le associazioni più frequenti sono: depressione maggiore e uso di cocaina, disturbo da attacchi di panico e alcolismo, schizofrenia, alcolismo e abuso di sostanze, disturbo borderline di personalità con fasi di poliabuso. Non è raro imbattersi in pazienti con più di due disturbi coesistenti, per i quali valgono le stesse considerazioni relative alla doppia diagnosi.

Del *SAMI* vanno accuratamente valutate la gravità, la cronicità, il grado di compromissione funzionale. Non esiste un'unica associazione di disturbi, tuttavia i pazienti con problematiche simili sono spesso trattati allo stesso modo. Nei programmi metadonici è in trattamento un'elevata percentuale di dipendenti da eroina con disturbi di personalità; gli alcolisti schizofrenici spesso sono trattati nei reparti psichiatrici, nei centri di igiene mentale e in programmi di trattamento domiciliare.

Il rischio di sviluppare un disturbo da abuso di sostanze è più elevato nei soggetti con altre patologie psichiatriche, così come il rischio di un disturbo psichiatrico è maggiore in chi fa uso di sostanze. L'abuso di sostanze interessa circa un terzo dei pazienti psichiatrici, in misura circa doppia rispetto alla popolazione generale; oltre la metà dei soggetti che abusano di sostanze riferisce sintomi psichiatrici, sebbene molti di essi possano essere correlati all'uso di sostanze e probabilmente non rappresentino un disturbo indipendente.

La condizione di comorbidità fa sì che la gravità e la tendenza alla cronicizzazione delle problematiche mediche, sociali e psicologiche siano maggiori rispetto alla condizione di un'unica diagnosi; inoltre, predispone sia alla ricaduta nell'uso di sostanze (che spesso produce a sua volta uno scompenso del disturbo psichiatrico) che alla riacutizzazione della patologia psichiatrica (che d'altro canto predispone alla riassunzione delle sostanze). Nei soggetti affetti da *SAMI* la durata del trattamento ed il numero degli episodi acuti sono maggiori; il recupero è più lento.

L'*abuso di sostanze* si caratterizza per la presenza di problemi correlati all'uso personale di una sostanza. I criteri del DSM-IV per la diagnosi di abuso si basano sull'uso continuato di una sostanza nonostante la consapevolezza di "problemi sociali, lavorativi, psicologici o fisici, persistenti o ricorrenti, causati o esacerbati dall'uso della sostanza". In alternativa, deve essere presente un "uso ricorrente anche in situazioni pericolose per la salute fisica".

L'abuso di sostanze può implicare dipendenza fisica e tolleranza; la dimostrazione di dipendenza fisica e di tolleranza non è tuttavia sufficiente per porre diagnosi di abuso

di sostanze. Ad esempio, l'uso di sostanze durante il fine settimana può non determinare dipendenza fisica, sebbene abbia effetti negativi sulla salute. Per questo un aspetto discriminante della diagnosi dovrebbe essere relativo alle conseguenze sulla salute dell'uso di sostanze, tenendo conto del grado di insight del paziente.

Il termine dipendenza da sostanze è una tappa successiva, che tipicamente comprende i seguenti aspetti: ricerca compulsiva e uso della sostanza; perdita di controllo dopo l'uso o comportamenti indotti dalla sostanza; uso continuato della sostanza nonostante le conseguenze negative; tendenza alla ricaduta dopo un periodo di non-uso; tolleranza e/o sintomi di astinenza. Il termine *dipendenza da sostanze* ha molti significati e può dar luogo ad equivoci. Secondo l'"American Society of Addiction Medicine", la dipendenza da sostanze è il risultato di due componenti: la dipendenza psicologica e la dipendenza fisica. La *dipendenza psicologica* si basa sulla necessità di assumere la sostanza per ottenere un accettabile livello di funzionamento o una sensazione di benessere. La soggettività del termine e l'impossibilità di espressione quantitativa ne limitano l'utilità in sede diagnostica. La *dipendenza fisica* fa riferimento all'instaurarsi della tolleranza e alla dimostrazione di una sindrome di astinenza alla sospensione dell'uso della sostanza.

L'uso — sia che si tratti di abuso o no — può avere conseguenze negative sulla copresente patologia psichiatrica, specialmente se grave e trattata con psicofarmaci; l'assunzione occasionale di alcool può provocare interazioni farmacologiche avverse, la riduzione della compliance alla terapia e l'abuso di sostanze.

Per *abuso di farmaci* si intende l'uso di farmaci al di fuori della prescrizione medica o contro il parere del medico. Sebbene non si tratti di un problema di abuso in sé, si tratta di una condotta ad alto rischio, che può o meno associarsi o evolvere verso un abuso di sostanze, rappresentare una causa di non compliance alla terapia farmacologica e favorire la riacutizzazione di sintomi psichiatrici; può causare, infine, effetti tossici e sintomi psichiatrici in caso di sovradosaggio. Vi sono pazienti che sviluppano un uso compulsivo e perdono il controllo sulla sostanza anche a seguito di prescrizione di dosaggi terapeutici.

Rapporto con un paziente affetto da "SAMI"

In presenza di comorbidità psichiatrica e abuso di sostanze, il rapporto che il medico può instaurare con il paziente è spesso caratterizzato da una certa confusione e ostacolato, oltre che dai problemi propri del paziente, legati al disturbo psichiatrico e all'uso di sostanze, da problemi di origine esterna, legati alla scarsa considerazione di cui godono sia la psichiatria, in generale, che la tossicodipendenza in particolare. Ad esempio, la depressione o la demoralizzazione possono alterare l'insight e ridurre la capacità del paziente di richiedere aiuto. Esempi di problemi di origine esterna possono essere la richiesta di prestazioni assistenziali in assenza di informazioni relative alle modalità operative del servizio interpellato, la precaria situazione finanziaria del soggetto, l'impossibilità di raggiungere i luoghi dove vengono forniti gli interventi richiesti, etc.

L'atteggiamento tradizionale in molti Servizi per le Tossicodipendenze di fronte ad un tossicodipendente con sintomatologia psichiatrica in fase acuta è o non porre diagnosi di disturbo psichiatrico e considerare le manifestazioni solo come un effetto tossico della sostanza, o, al contrario, formulata la diagnosi, rifiutare il paziente e

indirizzarlo ad una Unità Operativa di Psichiatria Territoriale. Un atteggiamento analogo è spesso presente, nelle Unità Operative di Psichiatria, nei confronti dei pazienti psichiatrici che presentano un disturbo da uso di sostanze in atto.

L'intensità e la frequenza dei sintomi psichiatrici e di abuso di sostanze è spesso fluttuante; la sintomatologia in atto talora è espressione di una variazione a breve termine di patologie a lungo termine, per cui il trattamento medico può risultare mirato ad aspetti selettivi del problema, senza essere coordinato con gli interventi specifici per la tossicodipendenza, la patologia psichiatrica, la soluzione dei problemi sociali. Ne deriva che il sistema di trattamento in sé può rappresentare un grosso ostacolo per il paziente in attesa di ricevere un aiuto adeguato ed integrato per la patologia psichiatrica e l'uso di sostanze. Trattare il paziente con doppia diagnosi richiede pertanto una particolare sensibilità sia ai problemi del singolo che agli ostacoli che il sistema sanitario, nel suo insieme e suo malgrado, spesso frappone.

Paziente "SAMI" e sistemi di trattamento

Attualmente nei servizi psichiatrici sono presenti differenti tipi di professionalità: psichiatri, psicologi, assistenti sociali, operatori impiegati nei consultori e figure professionali accessorie. Le modalità di approccio terapeutico sono assai variabili, tra gruppi di lavoro diversi e nell'ambito di uno stesso gruppo. Il punto di forza del sistema psichiatrico è l'approccio integrato, che comprende il counseling, la gestione dei casi, i ricoveri ospedalieri, i programmi riabilitativi e residenziali, in modo da rispondere alle esigenze dei pazienti in fase acuta o subacuta e con patologie cronicizzate. Sia nel trattamento dei disturbi psichiatrici che nell'abuso di sostanze, specialmente per le forme gravi, si fa spesso ricorso alla terapia psicofarmacologica. Nella popolazione psichiatrica l'uso di psicofarmaci comporta, di norma, un rischio di abuso o dipendenza basso o assente. Al contrario, in presenza di una storia personale o familiare di abuso di sostanze il rischio è elevato. Nei pazienti psichiatrici, l'abuso appare più consistente se si impiegano farmaci con effetti psicotropi relativamente modesti, come ad esempio gli antidepressivi triciclici moderatamente sedativi. La prescrizione di psicofarmaci ad un paziente psichiatrico, senza avere indagato l'eventuale concomitanza dell'uso di sostanze, potrebbe rivelarsi una trappola. Gli operatori psichiatrici, in generale, non sono molto ferrati in tossicodipendenza, ma gli operatori delle tossicodipendenze, in genere, non hanno preparazione specifica in psichiatria, specialmente sulla parte psicofarmacologica.

Come in psichiatria, anche nella tossicodipendenza si può ricorrere ad una varietà di opportunità terapeutiche: programmi di disintossicazione, a breve o a lungo termine, il mantenimento metadonico, le comunità terapeutiche e i programmi di auto-aiuto, spesso con obiettivi e filosofie divergenti, se non contrastanti. Alcuni programmi hanno come pre-requisito il non-uso di sostanze, mentre per altri la condizione "drug free" è considerata un obiettivo a lungo termine. I programmi di mantenimento metadonico non sono orientati sempre al non-uso di eroina: a volte la somministrazione a lungo termine di metadone ha come fine il ristabilimento dell'equilibrio psichico e sociale.

Come in Psichiatria, l'equipe dell'"addiction medicine" è pluridisciplinare: medici, psichiatri, psicologi, counselor e figure professionali accessorie, con diversi gradi di esperienza e specializzazione, possono lavorare a diversi settori del progetto riabilitativo. L'approccio multidisciplinare, ad impronta biopsicosociale, rappresenta il vero punto

di forza dei Dipartimenti delle Dipendenze. Spesso gli psicofarmaci sono utilizzati per trattare le complicanze dell'abuso di sostanze (sovradosaggio e sindrome d'astinenza), ma alcuni farmaci, quali il disulfiram, il naltrexone ed il metadone, sono attivi sulla dipendenza stessa.

Una conoscenza limitata della psicofarmacologia è diffusa tra gli operatori del settore delle tossicodipendenze: si è spesso creduto che tutti o la maggioranza dei farmaci psichiatrici siano potenzialmente in grado di produrre dipendenza. Spesso si evita di prescrivere qualsiasi farmaco, tuttavia la presenza di una doppia diagnosi rende necessario un bilancio tra interventi comportamentali e corretto uso di farmaci psichiatrici che non inducano dipendenza; negare i farmaci a questi soggetti aumenta il rischio di ricadute nell'uso di sostanze.

Un importante contributo ai servizi per le tossicodipendenze è dato dai gruppi di pazienti, come gli Alcolisti Anonimi (AA) o i Narcotici Anonimi (NA), che possono fornire un aiuto ai pazienti in trattamento. E' opportuno non considerare i programmi di auto-aiuto come trattamenti a sé stanti, bensì integrarli nei trattamenti farmacologici. D'altra parte, i gruppi di auto-aiuto possono rappresentare momenti d'incontro in cui si diffondono timori e informazioni inesatte sulla compliance ai farmaci, basate solo sull'esperienza personale. Negli Stati Uniti cominciano a diffondersi gruppi di auto-aiuto specializzati nei casi con doppia diagnosi; sono denominati "Double Trouble" e parte del loro programma di lavoro è rappresentata dall'incentivare i soggetti alla compliance farmacologica.

I pazienti con doppia diagnosi spesso tendono ad entrare in contatto con i medici di base, che, tuttavia, dedicano loro pochissimo tempo. Il primo approccio è rappresentato dalla prescrizione di antidepressivi o ansiolitici, oppure di disulfiram o naltrexone, che dunque non vengono considerati, come in realtà sono, approcci integrativi. I medici di base sono la categoria che in misura maggiore prescrive ansiolitici, tra i quali le benzodiazepine, che sono i farmaci più a rischio di abuso. Inoltre l'interesse dei medici di base è stato da sempre attirato dalle complicanze della tossicodipendenza, come la sindrome d'astinenza, il sovradosaggio o l'epatite, senza preoccuparsi del trattamento per la tossicodipendenza.

Case Management (CM) del paziente SAMI

L'organizzazione classica del sistema sanitario ha da sempre riversato sui pazienti la responsabilità di rivolgersi ai servizi assistenziali, come se si trattasse di un segno di motivazione al trattamento. In tempi più recenti, partendo dalla considerazione che molti dei pazienti con patologie psichiatriche gravi sono riluttanti o incapaci di avvalersi dei comuni servizi di base a disposizione della comunità, si è iniziato a sottolineare il ruolo della cosiddetta "gestione del caso" (case management). Questo tipo di approccio può rappresentare un valido aiuto quando si debba inserire un paziente in trattamento presso un Servizio Pubblico o adoperarsi perché il paziente vi rimanga a lungo. Il CM svolge anche un ruolo importante nell'attenuare le conseguenze negative che derivano dall'abbandono del trattamento da parte del paziente. La mancanza di un CM può favorire lo scompenso psicopatologico, l'ospedalizzazione o lo stato di abbandono dei pazienti più gravi.

Tra i compiti del CM rientra la ricerca di mezzi per promuovere l'accettazione del trattamento da parte dei pazienti che lo rifiutano e il tentativo di ridurre al minimo le

conseguenze dell'abbandono del programma.

I pazienti con doppia diagnosi devono essere seguiti, sia dal punto di vista psichiatrico che da quello dell'abuso di sostanze, secondo modalità, tempi e situazioni che meglio si confanno alle loro necessità. Medico e paziente dovrebbero assumersi in egual misura la responsabilità del trattamento. Troppo spesso il personale medico e perfino gli altri pazienti tendono ad assumere un atteggiamento rigido verso quei pazienti che negano l'esistenza o sminuiscono la gravità del proprio problema. I soggetti con doppia diagnosi richiedono, in realtà, un approccio totalmente diverso per ottenere l'adesione alle regole del programma. E' buona pratica clinica non confrontarsi con il paziente, soprattutto con quelli confusi o psicotici, che lo tollerano solo in fase più avanzata, una volta stabilizzati i sintomi e intrapreso il programma. L'obiettivo del trattamento della tossicodipendenza è l'intervento basato sul "qui e ora", mentre nella pratica psichiatrica spesso si è prestato attenzione agli eventi passati: si tende ad interpretare l'abuso di sostanze come sintomo di un trauma precedente piuttosto che una patologia a sé stante. Troppo spesso il trattamento è mirato alla risoluzione dei problemi evolutivi, nella convinzione che la tossicodipendenza scompaia automaticamente una volta che questi siano stati risolti. Questo atteggiamento può, in realtà, perpetuare il circolo vizioso dell'abuso di sostanze.

In alcuni programmi di trattamento, il non-uso di sostanze è una condizione indispensabile per poter partecipare al programma stesso. Nei pazienti con doppia diagnosi più gravi (ad esempio gli schizofrenici), la condizione drug-free deve essere considerata un obiettivo possibile solo a lungo termine, come in alcuni programmi di mantenimento metadonico. D'altra parte, per patologie meno gravi, come la depressione o il disturbo da attacchi di panico, la condizione drug-free può essere auspicabile per la diagnosi e l'impostazione della terapia. Nella condizione di doppia diagnosi, il fatto che la condizione drug-free sia indispensabile per essere ammessi al trattamento può, in realtà, rappresentare un ostacolo; tale impostazione deve essere ridefinita come obiettivo e la condizione "drug free" va incoraggiata attraverso tappe successive, che portino a ridurre l'entità e la frequenza di assunzione di sostanze. Ad esempio, i pazienti senza fissa dimora non vivono in ambienti drug-free: per essi non è realistico considerare questa condizione un requisito per l'ammissione al trattamento.

Doppia Diagnosi e Modelli di Trattamento

Trattamento sequenziale

E' il modello di trattamento usato per primo ed il più utilizzato. Prevede il trattamento distinto e sequenziale della patologia psichiatrica e dell'uso di sostanze. Secondo alcuni, il trattamento della tossicodipendenza va sempre considerato preferenziale, mentre la terapia psichiatrica può essere intrapresa solo quando si è instaurato un regime di non-uso della sostanza di abuso. Secondo altri si può dare avvio al trattamento psichiatrico prima che avvenga la sospensione dell'uso di sostanze e prima della terapia specifica per la tossicodipendenza. Altri ancora ritengono che la gravità dei sintomi al momento dell'ingresso in trattamento dovrebbe indirizzare verso la scelta dell'obiettivo terapeutico prioritario. Il termine *trattamento sequenziale* definisce la partecipazione seriale o non simultanea alla terapia psichiatrica e dell'abuso di sostanze. L'esempio può essere rappresentato da un soggetto con doppia diagnosi, che segue una terapia

psichiatrica presso un centro di salute mentale nel corso di occasionali crisi depressive e frequenta un programma specifico per l'abuso di sostanze in seguito all'assunzione sporadica di grosse quantità di alcolici.

Trattamento parallelo

Il paziente viene simultaneamente coinvolto nel programma di trattamento della patologia psichiatrica e dell'abuso di sostanze. Ad esempio, un soggetto può partecipare ad un programma dei 12 passi, come gli AA, e contemporaneamente sottoporsi ai programmi di un centro di salute mentale. Sia il trattamento parallelo che il trattamento sequenziale riguardano l'impiego di programmi preesistenti. L'assistenza psichiatrica è svolta da personale medico specialista in psichiatria, la cura della tossicodipendenza da parte di medici specializzati in questo settore della medicina.

Trattamento integrato

E' un approccio che combina elementi del trattamento psichiatrico e dell'abuso di sostanze in un programma integrato destinato ai pazienti con doppia diagnosi. In teoria, dovrebbe impiegare medici esperti in entrambi i settori, come pure un approccio unificato al CM, nel tentativo di seguire e trattare i pazienti nel corso delle varie riacutizzazioni del disturbo psichiatrico e dell'abuso di sostanze. Tutti e tre gli approcci presentano vantaggi e svantaggi. L'adeguatezza del modello di trattamento è condizionata dalle diverse associazioni di disturbi mentali in comorbidità, dalla gravità dei sintomi e della compromissione funzionale. Ad esempio, i trattamenti sequenziale e parallelo possono essere più appropriati per i pazienti con una dipendenza grave e un disturbo mentale concomitante attenuato. Il rischio principale di questo tipo di approccio è che, seguendo due programmi di trattamento indipendenti, spesso i pazienti ricevano messaggi terapeutici conflittuali. Al contrario, la possibilità di operare attraverso un CM esperto sia in patologia psichiatrica che in abuso di sostanze, in un contesto appositamente allestito per questo fine, consente di mantenere una indubbia continuità terapeutica.

Prospettive future

E' opportuno modificare i programmi di salute mentale e di trattamento della tossicodipendenza, ed organizzarli in modo tale da venire realmente incontro ai pazienti con doppia diagnosi. Per la buona riuscita dei programmi occorre tenere presente i seguenti aspetti

Reclutamento: in termini generali, si intende per reclutamento la fase in cui si incoraggia la partecipazione del paziente al trattamento. Comprende, in genere, misure "di attrazione", come la messa a disposizione di risorse di sostentamento e assistenza medica, oppure la rimozione di eventuali ostacoli al trattamento e l'adeguamento del programma alle esigenze individuali (per es. apertura del Servizio in particolari fasce orarie). Il reclutamento del paziente può essere agevolato anche attraverso misure aggiuntive, che possono sembrare correlate solo indirettamente alla patologia dei pazienti, come ad esempio l'organizzazione di un servizio di assistenza ai figli, quando il paziente segue le attività del programma, di consulenza per il lavoro ed il tempo libero.

Il reclutamento è un processo a lungo termine, che si propone di mantenere i pazienti nel programma e di aiutarli a gestire i problemi che via via si presentano. Stabilire un

rapporto personalizzato con i pazienti, mantenerlo per un lungo periodo di tempo ed incentrarlo sulle necessità individuali sono i tre aspetti fondamentali del reclutamento. Nei casi di doppia diagnosi risulta opportuno adattare le tecniche di reclutamento alla natura, alla gravità e al grado di compromissione funzionale che derivano dalla duplice patologia. L'inserimento in trattamento di un paziente con disturbo da attacchi di panico ed abuso episodico di alcool richiede un approccio differente rispetto a quello previsto per un soggetto schizofrenico, senza fissa dimora e con poliabuso di sostanze. In casi gravi, come un disturbo psicotico, o un comportamento violento, è possibile ricorrere a modalità di reclutamento coercitive, come il trattamento sanitario obbligatorio.

Tasso di ritenzione in trattamento: mantenere il paziente in trattamento per tutto il tempo necessario è un punto irrinunciabile di ogni programma. Nella pratica, infatti, la partecipazione al trattamento avviene, per molti pazienti, in luoghi diversi: anche nei programmi integrati, si rendono spesso necessari, a seconda della fase di malattia, la partecipazione a diversi subprogrammi. Per questo motivo sarebbe opportuno che nel trattamento fosse compreso un programma di CM per pazienti con doppia diagnosi, in modo da limitare al massimo questi inconvenienti.

Globalità del trattamento: riuscire a trattare la globalità dei pazienti con doppia diagnosi dipende dalla disponibilità di programmi specifici per la patologia psichiatrica e per l'abuso di sostanze, mirati ad un migliore reclutamento dei pazienti, a fornire servizi differenziati in base al grado di gravità e di compromissione funzionale, nonché di motivazione e di compliance del paziente, a garantire la disponibilità del trattamento in tutte le sue varie fasi. Sarebbe opportuno assicurare, a tutti i pazienti, la possibilità di accesso ai programmi finalizzati alla sospensione dell'uso di sostanze, sia a quelli per i quali la condizione "drug free" costituisce un prerequisito all'ingresso, sia a quelli in cui è previsto un programma di trattamento farmacologico a lungo termine.

Fasi del trattamento: comunemente, con il termine acuzie, nell'accezione medica, si indicano quei fenomeni ad esordio repentino, che richiedono una pronta risposta. Intervenire nella fase acuta di un paziente con doppia diagnosi significa confrontarsi con emergenze mediche, psichiatriche e tossicologiche che possono comprendere malattie intercorrenti, stati di intossicazione, crisi di astinenza, comportamenti suicidari, episodi di violenza, di discontrollo degli impulsi, psicotici. Stabilizzare il paziente, in fase acuta, significa spesso disintossicarlo in ospedale o in ambulatorio, o iniziare un trattamento metadonico. La presenza di una grave sintomatologia psicotica, violenta o discontrollata, richiede il ricovero d'urgenza in un reparto psichiatrico, mentre il trattamento dei pazienti con quadri meno gravi può essere avviato in regime di day-hospital.

Dopo la fase acuta vi può essere una fase subacuta. Ad esempio, è frequente che nei pazienti disintossicati da poco tempo si manifestino insonnia e ansia, anche protratti per alcuni giorni o settimane. D'altra parte, nei pazienti con doppia diagnosi questi sintomi possono essere interpretati sia come espressione subacuta di astinenza, che come prodromi di ricaduta di un disturbo dell'umore concomitante. Nonostante che la fase subacuta non sia considerata un momento di crisi, ignorare questi sintomi, non valutarli né trattarli può favorirne l'aggravamento, lo scompenso e, quindi, condurre alla riacutizzazione del disturbo da abuso di sostanze. Quando i sintomi di intossicazione o di astinenza sono scomparsi, è opportuno procedere ad una nuova valutazione diagnostica e pianificare l'intervento riabilitativo, prestando attenzione ai problemi relativi alla qualità della vita del paziente.

I trattamenti di stabilizzazione a lungo termine sono in genere ambulatoriali o residenziali. Nei casi più gravi, in presenza di una doppia diagnosi, si rivela essenziale il ruolo del CM.

Un procedimento alternativo guida il paziente attraverso una terapia di gruppo articolata in 4 momenti. All'inizio un CM interviene in maniera personalizzata per introdurre al paziente gli obiettivi e la filosofia del trattamento, per assisterlo nel momento della crisi, nella ricerca di un alloggio e di un'attività lavorativa. Il secondo passo prevede i cosiddetti "gruppi di persuasione", che possono essere d'aiuto ai pazienti che negano l'esistenza di un disturbo da abuso di sostanze e a quelli scarsamente motivati. Tuttavia è buona norma non confrontarsi duramente col paziente, soprattutto nelle prime fasi del trattamento. Superato questo stadio il paziente viene inserito nei cosiddetti "gruppi di trattamento attivo" caratterizzati dalla presenza, al loro interno, di pazienti che hanno centrato l'obiettivo della sospensione dell'uso di sostanze ed hanno raggiunto un accettabile compenso della patologia psichiatrica. In questi gruppi, attraverso tecniche di confronto "fra pari", è possibile sviluppare un approccio psicoeducativo-comportamentale. Infine, quando il paziente ha raggiunto gli obiettivi sopra descritti, può essere inserito in un gruppo nel quale i soggetti sviluppano tutte le risorse a disposizione al fine di mantenere la condizione di non-uso di sostanze e prevenire le ricadute.

Il trattamento metadonico dei pazienti con doppia diagnosi

In questo paragrafo vengono riportate informazioni cliniche sul trattamento metadonico dei pazienti con doppia diagnosi, scaturite dall'esperienza del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group.

L'uso del Mantenimento Metadonico risale agli anni '60 ed è, al presente, il sistema di trattamento più utilizzato, nel mondo, per la dipendenza da eroina ed altri oppiacei. Durante il trattamento di Mantenimento Metadonico, dopo un periodo di induzione, nel quale si ricerca la dose ottimale per ogni singolo paziente, vengono somministrati dosaggi giornalieri, costanti, di metadone in programmi che prevedono anche l'utilizzo di interventi di medicina generale, di tecniche riabilitative e di counseling. Quando tutto ciò è fatto correttamente, le condizioni psicofisiche dei pazienti, caratterizzate, all'inizio del trattamento, da comportamenti altamente disfunzionali, migliorano in maniera consistente.

La dose iniziale di metadone è frequentemente utilizzata per lenire i sintomi di astinenza. Fatto questo, nella fase di induzione, si ricerca il dosaggio terapeutico di mantenimento, che dipende da soggetto a soggetto e va, quindi, trovato in maniera individualizzata. Nei pazienti senza doppia diagnosi, il dosaggio iniziale di metadone è compreso tra i 20 ed i 40 mg/die e la fase di induzione precoce, che serve ad individuare il livello di tolleranza agli oppiacei del paziente, normalmente non va oltre le 3-24 ore. La fase di induzione tardiva, che serve ad individuare la dose adeguata per il mantenimento o per l'ottenimento dell'effetto clinico ricercato, in genere non va oltre i 5-10 giorni. La fase di stabilizzazione, che porta all'individuazione del dosaggio ottimale per il paziente e da somministrare in maniera stabile nel tempo, non eccede la durata di un mese. La fase di mantenimento, che mira al consolidamento degli effetti clinici e comportamentali, ottenuti nelle fasi precedenti, e durante la quale i recettori per gli oppiacei sono stabilmente occupati dal farmaco, in genere viene mantenuta fintantoché

il paziente mostra dei benefici derivati dal trattamento o fino a quando egli stesso vuole restare in trattamento. Il tasso di ritenzione, diventa, così, la misura più importante per la valutazione dei risultati stessi del trattamento.

In accordo con il suo iniziale compito, il trattamento metadonico svolge anche altre funzioni di medicina sociale: può essere di estremo aiuto nel contrastare la diffusione dell'epidemia dell'AIDS negli eroinomani e può migliorare le condizioni psicopatologiche dei pazienti eroinomani con altri disturbi mentali. Infatti, i pazienti con doppia diagnosi che riescono a stabilizzarsi in trattamento tendono a restare nel Mantenimento Metadonico più a lungo degli eroinomani non complicati.

Vengono di seguito riportate le linee-guida per il trattamento di eroinomani con doppia diagnosi, scaturite dal monitoraggio compiuto, secondo un approccio naturalistico, su pazienti seguiti per un periodo di sette anni. Sarà fatto riferimento al dosaggio del primo giorno, al dosaggio settimanale del primo mese, al dosaggio quadrimestrale, confrontando questi dosaggi fra eroinomani con e senza doppia diagnosi. Saranno inoltre riportati i dosaggi di stabilizzazione e il tempo necessario a raggiungere questa fase del trattamento. Per dose di stabilizzazione si intende il più alto dosaggio assunto stabilmente dal paziente per almeno 4 settimane e con outcome positiva. Sono considerati ad outcome positiva quei pazienti che seguono le regole del programma, mostrano un buon adattamento sociale ed hanno usato eroina al massimo una volta negli ultimi due mesi.

Nella Tabella 4.1.b. sono riportati i dosaggi utilizzabili il primo giorno ed i dosaggi settimanali per il primo mese di trattamento. I pazienti con doppia diagnosi necessitano il primo giorno di un dosaggio medio di 40 mg, non dissimile dai soggetti senza doppia diagnosi. I massimi dosaggi utilizzati dal Pisa-SIA Group sono intorno agli 80-100 mg, lievemente inferiori a quelli massimi utilizzati nei pazienti senza doppia diagnosi, che possono arrivare fino a 200 mg. Il primo giorno di trattamento, dunque, i dosaggi per i pazienti con doppia diagnosi tendono ad essere minori. Nel primo mese i dosaggi vanno incrementati di circa il 40% nella prima settimana, del 20% nella seconda settimana, del 10% nella terza settimana e del 5% nella quarta settimana. Anche in questo caso i dosaggi per i pazienti senza doppia diagnosi sono lievemente maggiori. Il dosaggio massimo di stabilizzazione è, tuttavia, maggiore nei pazienti con doppia diagnosi, in media intorno ai 140 mg rispetto ai 100 del pazienti senza doppia diagnosi. Nei soggetti con doppia diagnosi, i dosaggi diventano maggiori nel secondo quadrimestre di trattamento e tali rimangono per tutta la durata del trattamento stesso (tabella 4.1.c). I soggetti senza doppia diagnosi necessitano, dunque, di un dosaggio più elevato all'inizio del programma, ma i pazienti con doppia diagnosi necessitano di un dosaggio di stabilizzazione maggiore. Il tempo necessario per raggiungere la fase di stabilizzazione è più lungo nei pazienti con doppia diagnosi, in media sette mesi contro i tre dei pazienti senza doppia diagnosi. Pazienti con e senza doppia diagnosi tendono a diminuire il dosaggio di metadone nella fase di disimpegno in maniera non dissimile, ma la tendenza è verso una minore diminuzione del dosaggio nel tempo per i pazienti in doppia diagnosi.

Per quanto riguarda la ritenzione in trattamento, i pazienti con doppia diagnosi mostrano il maggior attrito nei primi quattro mesi, ma dopo l'ottavo mese in genere la ritenzione in trattamento tende a non modificarsi.

Il dosaggio del primo giorno è molto importante per la compliance del paziente al

Tabella 4.1.b. Dosaggio di metadone del primo giorno e, settimanalmente, del primo mese in eroinomani con doppia diagnosi in Mantenimento Metadonico		
Eroinomani		
Dosaggio di metadone	Senza doppia diagnosi	Con doppia diagnosi
1° giorno	47±37	40±22
7° giorno	66±38	53±31
14° giorno	76±40	67±42
21° giorno	85±41	76±54
28° giorno	89±44	80±55
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group		

trattamento: in alcuni casi, con o senza doppia diagnosi, è importante risolvere completamente i sintomi di astinenza delle 24 ore, utilizzando anche dosaggi elevati (80-100 mg) fino a dosaggi eccezionali di 200 mg. Se il paziente è sottomedicato, infatti, può semplicemente non entrare in terapia. A questo punto, è necessaria una metodologia sicura per aumentare i dosaggi di metadone al di sopra dei 40 mg lo stesso giorno. In genere, si somministrano al paziente 20 mg e si rivalutano i sintomi astinenziali dopo due ore. Se questi sono ancora presenti, si somministrano ulteriori 20 mg e si pone il

Tabella 4.1.c. Dosaggio quadrimestrale di metadone in eroinomani con doppia diagnosi in Mantenimento Metadonico per 10 quadrimestri		
Eroinomani		
Dosaggio di metadone	Con doppia diagnosi	Senza doppia diagnosi
1° quadrimestre	87±61	91±44
2° quadrimestre	111±83	102±53
3° quadrimestre	102±67	81±49
4° quadrimestre	90±64	70±44
5° quadrimestre	92±66	63±41
6° quadrimestre	87±62	58±38
7° quadrimestre	77±54	60±35
8° quadrimestre	67±43	55±30
9° quadrimestre	71±42	51±24
10° quadrimestre	84±47	50±21
PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group		

paziente in osservazione per due ore. Questa procedura può essere ripetuta fino a quando i sintomi di astinenza non scompaiono. Il dosaggio così ottenuto, rappresenta il dosaggio giornaliero della fase di induzione precoce, e deve essere ripetuto fino al raggiungimento dello steady-state (3-4 giorni). Una regola generale dice che non esistono differenze nel trattare i sintomi di astinenza, e dunque nella dose di metadone da somministrare, il primo giorno ed il primo mese di trattamento, nei pazienti con e senza doppia diagnosi. La doppia diagnosi, dunque, sembra influenzare solo il dosaggio di mantenimento.

Dal punto di vista clinico la presenza di una doppia diagnosi non influenza le procedure per l'ammissione al trattamento metadonico, anche se all'inizio del trattamento vi è la tendenza a contenere il dosaggio di metadone utilizzato. Occorre, tuttavia, tenere in mente che, dopo il periodo iniziale, i pazienti con doppia diagnosi necessitano di un dosaggio maggiore di metadone. Sottomedicare pazienti con doppia diagnosi può significare scambiare il paziente per un non-responder, soprattutto da parte di quei medici che tendono a limitare le dosi di metadone. Anche il tempo per raggiungere la fase di stabilizzazione è più lungo nei pazienti con doppia diagnosi e, dal punto di vista clinico, è, dunque, importante osservare il paziente a lungo prima di essere sicuri di aver raggiunto il dosaggio adeguato. In questo modo, si limiterà la possibilità di scambiare per non-responder un paziente sottomedicato. Utilizzando in maniera appropriata queste procedure, è possibile stabilizzare adeguatamente anche pazienti con doppia diagnosi. Dopo otto mesi in media di trattamento, si può cominciare un lento disimpegno dal programma e le procedure per il disimpegno non sono dissimili da quella normalmente utilizzata per soggetti senza doppia diagnosi. Occorrerà sempre tenere a mente che nessun decremento di dose è possibile, se il paziente mostra di non conservare il grado di riabilitazione ottenuto durante la fase di mantenimento.

Farmaci riportati in questo capitolo

Metadone

Metadone; Eptadone

4.2

La Doppia Diagnosi.

Clinica e terapia delle psicosi nei tossicodipendenti

Oppiacei e Psicosi

Le affermazioni iniziali sul rapporto causale fra assunzione cronica di morfina e insorgenza di psicosi non sono state in seguito confermate ed i più recenti contributi sui fenomeni di comorbidità psichiatrica nei disturbi da uso di sostanze hanno, con poche eccezioni, mostrato l'infrequenza di disturbi dello spettro schizofrenico nei pazienti eroinomani o in trattamento metadonico.

Lo studio di Yale, dove solo il 3,4% dei pazienti presentava un disturbo schizofrenico (0,2%) o schizoaffettivo (3,2%), pone seri dubbi sulla attendibilità delle stime di prevalenza riferite da alcuni studi, comprese a seconda delle casistiche tra l'11 ed il 19%. Peraltro, nei maggiori contributi sulla prevalenza di disturbi da uso di sostanze in casistiche di pazienti psichiatrici, l'uso di eroina era presente solo nel 2-6,9% degli schizofrenici, mentre la prevalenza nel totale della popolazione americana, stando alle stime di un recente studio del National Institute of Drug Abuse, è di circa il 9%. Superiore rispetto al totale della popolazione è risultata negli schizofrenici la frequenza d'uso di amfetamine (25% vs.15%) ed allucinogeni (20% vs.15%).

Come sostenuto da diversi autori, i pazienti schizofrenici selezionerebbero sostanze attive sul sistema dopaminergico e quindi potenzialmente efficaci sui sintomi negativi, sulla depressione spontanea o iatrogena e sugli effetti extrapiramidali prodotti dagli antipsicotici (tipici); la cronicizzazione dell'uso di sostanze stimolanti potrebbe essere sostenuta dalla necessità di mantenere un normale tono dopaminergico, nello stesso modo in cui la diminuzione del tono dopaminergico causata dall'uso cronico di cocaina

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Sonia Lubrano, Matteo Pacini e Stefania Canoniero

potrebbe contribuire a mantenere la dipendenza da cocaina. Pazienti con preminenti sintomi negativi mancherebbero, inoltre, delle necessarie competenze motivazionali e psicomotorie per impegnarsi nelle attività di ricerca e di consumo di eroina. E' stato anche ipotizzato che il metadone, presentando le stesse proprietà antipanicò, antipsicotica ed ansiolitica degli oppiacei naturali, possa agire come stabilizzatore della sintomatologia psicotica e che l'infrequenza di episodi di riesacerbazione psicotica impedisca il riconoscimento di disturbi dello spettro schizofrenico, eventualmente associati alla tossicomania, in pazienti in trattamento metadonico.

Allo stato delle conoscenze attuali, dunque, nonostante la scoperta dei recettori per gli oppiacei e delle endorfine, i rapporti fra oppiacei e psicosi sono ben lunghi dall'essere chiariti.

Legittimato dalla constatazione di più alti livelli di endorfine nel liquor di schizofrenici, che si riducono parallelamente al miglioramento clinico, è stato proposto l'uso di antagonisti degli oppiacei nella terapia delle psicosi. Tuttavia, la somministrazione di naloxone è stata seguita da un qualche risultato positivo soltanto in un sottogruppo di pazienti. Viene segnalata una migliore risposta alla somministrazione di antagonisti degli oppiacei nelle forme catatoniche, coerentemente con l'osservazione che nel ratto la somministrazione di beta-endorfine produce modificazioni comportamentali simil-catatoniche e con l'attribuzione alle endorfine di caratteristiche tali da farle denominare "neurolettici endogeni".

Mentre per alcuni né gli antagonisti né gli agonisti avrebbero effetti consistenti sui quadri psicotici, altri autori hanno riferito un effetto antipsicotico degli agonisti. Per molti sarebbe proprio la loro proprietà antipsicotica, antipanicò, antiaggressiva, a indurre il soggetto ad assumere oppiacei.

L'osservazione clinica dell'effetto antipsicotico di programmi metadonici di stabilizzazione, in soggetti con episodi psicotici precedenti la pratica tossicomaniaca, e la difficoltà di disintossicazione dall'oppiaceo senza la ricomparsa del quadro psicopatologico inducono a considerare la possibilità che i peptidi siano direttamente coinvolti nei disturbi psichiatrici; ciò appare in accordo con l'azione di blocco della dopamina da parte del metadone, dimostrata dall'aumento della prolattina serica a seguito della sua somministrazione e con le antiche osservazioni di uso dell'eroina nel trattamento delle psicosi acute. E' stato proposto l'uso del metadone nella terapia della schizofrenia, nei casi che non abbiano risposto al trattamento con i tradizionali neurolettici, o che manifestino un comportamento particolarmente aggressivo, non dominabile dai neurolettici, o che presentino una comparsa precoce di sintomi discinetici, senza la possibilità di sospendere i neurolettici, a causa del ripresentarsi del quadro psicopatologico. Questa possibilità è sostenuta anche da Clouet, secondo il quale "la preponderanza di risultati derivati dagli studi elettrofisiologici, neurochimici e comportamentali sostiene l'ipotesi, o per lo meno non è incompatibile con essa, che oppiacei e neurolettici siano ambedue utilizzabili nel trattamento della psicosi, poiché le due classi di sostanze producono risposte simili nei vari sistemi neuronali dopaminergici del sistema nervoso centrale".

L'analogia fra oppioidi e neurolettici, tuttavia, non è certo totale, dato che i neurolettici, a differenza degli oppiacei, non producono sensazioni di piacere o di euforia, anzi il contrario, e non hanno un effetto specifico e brillante sull'aggressività, cosicché è necessario ipotizzare un meccanismo diverso alla base di effetti soltanto in

parte sovrapponibili.

Nonostante che gli oppiacei non sembrano facilitare l'insorgenza di quadri psicotici e la frequenza di tali quadri sia relativamente rara fra i tossicodipendenti da tali sostanze, sul piano psicopatologico sono state prospettate analogie di struttura fra l'essere psicotico e l'essere tossicodipendente. Se infatti da un lato il tossicodipendente è omologabile allo psicopatico, in quanto il suo Io combatte contro il Super-Io cercando di eliminarne l'autorità, dall'altro è simile allo psicotico quando si consideri che, come in quest'ultimo, l'attacco viene portato anche alla realtà esterna. "Nell'uso compulsivo di droga – afferma Wurmser – l'Io cerca di invalidare non soltanto i valori, l'autorità e la responsabilità (Super-Io), ma anche le linee disegnate fra gli oggetti, i confini di tempo, fra interno ed esterno, fra entità sociali, ed i limiti fra concetti. E' un attacco alla base sillogistica della razionalità, molto simile allo stesso evento nella psicosi. Quando l'uso della droga è confrontato con la psicosi credo — conclude l'autore — che la differenza sia soltanto quantitativa (a prescindere naturalmente dalla diversa posizione del Super-Io)".

Stimolanti, cannabinoidi, allucinogeni e psicosi

Diverso è il discorso quando si parli di altri tipi di sostanze usate a scopo non terapeutico, che non siano gli oppiacei. Mescalina, psilocibina, LSD sono dichiaratamente psicomimetici e allucinogeni, poiché possono produrre quadri psicopatologici la cui fenomenica è sostanzialmente indistinguibile da quella dei quadri dissociativi acuti. Anche le amfetamine e la cocaina e, sebbene in misura minore, i derivati della cannabis possono dar luogo ad alterazioni del pensiero o delle sensopercezioni e a veri e propri stati psicotici. Ciò non meraviglia, data l'azione elettiva di questo tipo di sostanze sul sistema dopaminergico, il cui eccesso di attivazione è caratteristica neurochimica dei quadri schizofrenici.

Tali quadri sono spesso reversibili in tempi relativamente brevi. Non sono rari tuttavia i casi in cui l'attivazione psicopatologica non regredisce e la sindrome si svolge con un decorso di tipo classicamente schizofrenico. In questi casi si pongono varie ipotesi interpretative: o si tratta di individui già in fase prepsicotica, in cui l'assunzione della droga è già sintomo della condizione psicopatologica; oppure si tratta di individui predisposti, nei quali la sostanza esercita un effetto semplicemente scatenante aspecifico, analogamente ad altri fattori diversi come eventi stressanti; oppure si potrebbe ipotizzare che la sostanza abbia un ruolo causale specifico.

Uso di Sostanze nei Pazienti Psicotici

Le stime riportate sulla prevalenza dell'abuso di sostanze nei pazienti psicotici variano in modo considerevole (da un minimo di 10% ad un massimo di 70%), ma si calcola che mediamente il 47% dei pazienti con schizofrenia abbia gravi problemi con l'alcool e/o altre droghe nel corso della vita, rispetto al 16% della popolazione generale con un rischio relativo di 4.6. Si calcola che oltre il 70% dei pazienti schizofrenici faccia un uso consistente di tabacco. Giovane età, sesso maschile, basso livello di istruzione e familiarità per disturbi da uso di sostanze sono associati ad un maggior rischio di addiction. Pazienti schizofrenici con una storia di abuso di sostanze si distinguono per un esordio precoce di malattia, miglior funzionamento ed adattamento premorboso, maggiore incidenza di sintomi floridi, necessità più frequente di intervento sanitario,

legato a problemi tossicologici e/o psichiatrici, minore periodo cumulativo di remissione e risposte meno adeguate agli antipsicotici tipici. Fino al 50% di tutte le ammissioni ospedaliere di pazienti refrattari al trattamento può essere associato ad un recente abuso di sostanze. In compenso, i soggetti con comorbidità hanno maggiore probabilità di essere sottoposti ad un trattamento.

Per quanto riguarda l'incidenza di complicanze e l'adattamento socio-lavorativo, la schizofrenia con abuso di sostanze è caratterizzata da una minor compliance al trattamento, un maggior rischio di problemi medici (inclusa la sindrome da HIV), una maggior incidenza di suicidio. Il costo dell'abuso di sostanze è elevato anche in termini di crollo del funzionamento sociale e lavorativo, povertà, vagabondaggio, violenza, instabilità nelle relazioni familiari. Nelle condizioni in cui si riesce a mantenere un controllo stabile sull'abuso, il decorso di malattia degli schizofrenici abusatori risulta più favorevole rispetto ai non abusatori.

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare la frequente copresenza di abuso di sostanze e schizofrenia. In particolare, un modello "di vulnerabilità" ipotizza che tali pazienti siano predisposti a sviluppare schizofrenia a causa degli effetti deleteri dell'abuso di sostanze sulla funzione cerebrale: questo concetto è supportato dalla presenza di un più alto rischio di schizofrenia tra gli abusatori non schizofrenici e dalla maggiore precocità dell'esordio in questi casi.

Secondo una diversa linea interpretativa, i pazienti schizofrenici possono mostrare più alti tassi di abuso di sostanze come conseguenza della stessa malattia o del trattamento, secondo una modalità autoterapica, per alleviare sintomi propri della malattia o iatrogeni. L'elevata incidenza di abuso potrebbe essere una conseguenza del deficit cognitivo proprio della schizofrenia, per l'incapacità di anticipare le conseguenze negative del proprio comportamento. In contrapposizione peraltro risulta invece che gli psicotici cronici abusatori avrebbero un più alto livello di funzionamento premorboso, concordemente con l'osservazione che la concezione e l'attuazione di comportamenti appetitivi è un indice di minore compromissione cognitiva.

I disturbi dell'umore in comorbidità sono comuni nei pazienti schizofrenici e rispondono al trattamento antidepressivo. L'umore disforico è un potente, ma non universale, motivatore per l'abuso di sostanze tra i pazienti schizofrenici, tuttavia non sempre associato all'abuso di sostanze: secondo alcuni studi il numero di sintomi depressivi influenza modestamente il rischio per l'abuso di alcool, di cannabinoidi e il poliabuso di sostanze. Viceversa, vi sono dati secondo cui la depressione e l'ansia sono associate con la dipendenza da alcool, da cannabinoidi e con il poliabuso di sostanze. Nei pazienti abusatori di sostanze la depressione può svilupparsi durante l'abuso attivo e può regredire spontaneamente con la sospensione dell'uso. Tuttavia, per molti pazienti schizofrenici la depressione si sviluppa in condizioni di sobrietà ed è sensibile al trattamento antidepressivo. Come le farmacoterapie efficaci sull'umore disforico potrebbero attenuare l'abuso di sostanze nei pazienti schizofrenici, il trattamento con antidepressivi è risultato utile per pazienti con una storia di abuso di cocaina o di cannabinoidi. Altri agenti farmacologici hanno mostrato la loro utilità nel ridurre l'ansia o la depressione nei pazienti schizofrenici, inclusi BDZ, alte dosi di glicina ed anticonvulsivanti. La somministrazione di BDZ a pazienti con doppia diagnosi dovrebbe essere intrapresa con cautela a causa del loro intrinseco potenziale d'abuso.

Gli antipsicotici atipici possono avere un ruolo nel ridurre l'umore disforico nei

pazienti con doppia diagnosi; gli studi condotti finora suggeriscono che la clozapina, l'olanzapina, la quetiapina ed il risperidone possono avere un importante effetto ansiolitico.

Non esiste una sostanza di elezione nei soggetti schizofrenici abusatori, e il rapporto tra i tassi di abuso per le singole sostanze corrisponde a quanto atteso sulla base degli stessi rapporti nella popolazione generale. In altre parole, non emerge un legame tra sintomi specifici della schizofrenia e la scelta delle sostanze di abuso, ma quest'ultima è correlata con il pattern di uso di droga nella comunità. Il rischio relativo per l'insorgenza di problematiche d'abuso con una sostanza è elevato (tre volte per l'alcool), ed il rischio relativo specifico è maggiore per le sostanze che sono meno spesso causa di addiction nella popolazione generale (sei volte per psicostimolanti e allucinogeni). I cambiamenti nei tipi di sostanze usate nella stessa coorte nell'arco di un periodo di molti anni riflettono i cambiamenti nel tipo di sostanza disponibile nella comunità stessa.

La psicosi cronica è, quindi, un substrato, che favorisce indifferentemente l'addiction ai vari tipi di sostanze, e per questo comporta un rischio relativo particolarmente elevato per le sostanze meno comuni nella popolazione generale. La schizofrenia non si distingue dagli altri disturbi mentali riguardo alla qualità delle sostanze coinvolte nelle condotte d'abuso, né agli effetti, soggettivamente positivi o negativi, indotti dall'assunzione delle diverse sostanze.

Per quanto riguarda la soggettività delle condotte d'abuso, le ricerche basate sulle ragioni riferite dai pazienti stessi sull'uso di sostanze suggeriscono che i pazienti schizofrenici usino le droghe per ragioni simili a quelle che spingono i soggetti non affetti da schizofrenia (ad esempio, per "stare su", per "sentirsi meglio", per "evadere", "per sentirsi meno depressi").

Il poliabuso è il pattern di abuso più frequente tra gli schizofrenici abusatori. L'alcool è la sostanza più comunemente abusata (37%, con un 22-47% di diagnosi lifetime di disturbo da uso di alcool), seguito dai cannabinoidi (23%) e da stimolanti o allucinogeni (13%). L'uso di altre sostanze, quali oppiacei e sedativi-ipnotici, risulta meno comune. Lo studio ECA (Epidemiological Catchment Area) non ha trovato alcuna differenza nel pattern di uso di diversi tipi di sostanza a seconda della diagnosi psichiatrica.

Disturbi psicotici indotti da sostanze

La diagnosi di psicosi acuta indotta da sostanze non può prescindere dalla documentazione dello stato di intossicazione. Infatti, non esistono criteri trasversali per risalire con certezza alla sostanza come causa dell'acuzie psicotica. Dal confronto tra i profili psicotici dei soggetti senza documentazione di intossicazione da sostanze e quelli con recente intossicazione, sono emerse differenze statisticamente significative ma non utili nell'inquadramento del singolo caso. Le psicosi acute indotte da sostanze si caratterizzano per la presenza di allucinazioni associate in maniera incostante con il delirio, e meno spesso congrue con il tema delirante. In quanto a tipologia, prevalgono le allucinazioni visive e somatiche e i deliri persecutori. I deliri sono più frequenti nell'intossicazione da cocaina, mentre le allucinazioni isolate, solo occasionalmente accompagnate da delirio in fase acuta, sono più tipiche delle intossicazioni da cannabinoidi o psicotomimetici. Anche per le sostanze che meno frequentemente inducono delirio, la tipologia delirante tipica è quella a sfondo persecutorio.

Psicosi cronica da Cannabis

La forma acuta della psicosi da cannabis si configura spesso come riaccutizzazione indotta da cannabis di quadri psicotici precedentemente diagnosticati. La dimostrazione etiologica prevede la constatazione della remissione del quadro psicotico in regime di astinenza dal consumo della sostanza.

In caso di persistenza di un quadro psicotico, dopo l'assunzione di cannabis in soggetti precedentemente non psicotici e con consumo di cannabis assente o sporadico, è fondato il sospetto di un'azione slatentizzante o precipitante della sostanza su un substrato psicotico subclinico preesistente.

La presenza di un quadro psicotico cronico in consumatori regolari di cannabis prima dell'esordio psicotico, ha portato a sospettare che le sostanze psicomimetiche abbiano la proprietà di indurre disturbi psicotici cronici ad andamento sostanzialmente autonomo rispetto al ripetersi dell'assunzione. Attualmente si indica come psicosi cronica da cannabis un quadro psicotico che insorge in consumatori abituali di cannabis, durante il consumo o dopo un consistente lasso di tempo dalla cessazione del consumo. Se la psicosi esordisce nel periodo di consumo, non vi è una relazione con l'andamento del consumo stesso: sono stati, infatti, documentati esordi in coincidenza con l'aumento di dose, con il suo diminuire e a dose stabile.

Fermo restando che la remissione completa del quadro psicotico dopo la fase acuta ha valore diagnostico e prognostico positivo, la sospensione del consumo risulta spesso utile per agevolare la remissione clinica anche nei quadri ad andamento autonomo, poiché essi, pur essendo indipendenti, risentono comunque in senso negativo dell'assunzione di psicomimetici.

Secondo alcuni autori indiani, il 34% degli psicotici con storia di consumo di cannabis sarebbe definibile come "primariamente consumatore di cannabis e secondariamente psicotico", in base alla cronologia della storia clinica. Il confronto tra popolazioni di consumatori di cannabis e di non-consumatori ha rivelato che l'uso di cannabis si associa a un'aumentata incidenza di psicosi cronica.

L'inducibilità di quadri psicotici cronici solo in alcuni consumatori abituali dipenderebbe da una diversa vulnerabilità, forse su base genetica. Tuttavia la familiarità per psicosi, in psicotici consumatori di cannabinoidi, è risultata decisamente bassa. Queste osservazioni suggeriscono che, in alcuni consumatori di cannabinoidi, le psicosi croniche siano indotte dall'uso della sostanza, mentre in altri sia, invece, più appropriato parlare di effetto slatentizzante o precipitante in soggetti predisposti.

Psicosi cronica da Cocaina

In consumatori abituali di cocaina senza disturbi di asse I preesistenti, casi di psicosi paranoidea acuta ricorrente sono stati evidenziati, in media, dopo tre anni di consumo. Questi quadri si risolvono spontaneamente alla sospensione dell'assunzione della sostanza, dopo il cosiddetto periodo di "crash", caratterizzato da rallentamento psicomotorio e ipersonnia. E' anche documentata la possibilità che l'uso continuato di cocaina e amfetamine induca quadri psicotici a decorso cronico autonomo, caratterizzati dalla presenza di sintomi psicotici senza deterioramento delle funzioni cognitive.

L'incidenza di sintomi psicotici in consumatori di cocaina non dipende dalle modalità di assunzione della sostanza; si suppone pertanto che intervengano fattori predisponenti, identificabili in base al profilo personologico.

Caratteristiche delle psicosi croniche ed elementi di diagnosi differenziale

La maggior parte dei casi di psicosi acuta cannabis-correlata va incontro a remissione in un breve lasso di tempo ed in genere non si verificano recidive se non con il ripetersi dell'assunzione. Tuttavia, in un piccolo gruppo di pazienti, la psicosi acuta cannabis-correlata evolve sfavorevolmente, con decorso cronico recidivante e refrattarietà alla terapia antipsicotica. E' appunto per questi pazienti che è stata considerata la possibilità di un effetto francamente causale o slatentizzante.

Non esistono criteri trasversali, universalmente riconosciuti, per differenziare le psicosi croniche cannabis-correlate, né elementi utili a prevederne il decorso. La maggior parte degli studi descrive la sintomatologia psicotica associata al consumo di cannabis senza prendere in considerazione le differenze tra forme acute, subacute e croniche.

In genere non si rilevano differenze, e la diagnosi di psicosi da cannabis è posta anche nei casi di psicosi acuta recidivante, dopo un episodio documentato di assunzione di cannabis.

Sono state descritte alcune alterazioni acute, che sarebbero specifiche della psicosi tossica da cannabis, pur non potendosi differenziare i casi a decorso rapidamente remittente da quelli a decorso schizofreno-simile. Si tratta di comportamenti particolarmente bizzarri, maggiore quota aggressiva e agitazione psicomotoria, minore appiattimento affettivo, maggiore insight, fluttuazione del livello di coscienza, sintomi ansiosi, allucinazioni visive vivide, elevazione del tono dell'umore.

Terapie della psicosi nella tossicodipendenza

Antipsicotici

Nei pazienti psicotici con doppia diagnosi è stata valutata l'efficacia degli antipsicotici, sia tipici che atipici. Tale valutazione non può prescindere dall'impatto di tali farmaci sulle problematiche di abuso, dal momento che diverse sostanze d'abuso hanno proprietà psicomimetiche, ed il perpetuarsi o il recidivare dell'abuso condiziona sfavorevolmente il decorso della psicosi.

I farmaci antipsicotici tipici non sono di grande aiuto nei pazienti con doppia diagnosi. L'uso di sostanze è frequente tra gli schizofrenici con doppia diagnosi trattati con antipsicotici tipici, e, durante il trattamento, l'uso di sostanze non si riduce; al contrario, in una parte dei casi aumenta, come ad esempio per la nicotina. I pazienti psicotici abusatori mostrano una risposta peggiore agli antipsicotici tipici, verosimilmente per una riduzione di efficacia legata all'azione psicomimetica delle sostanze d'abuso. La presenza di abuso di sostanze precedente l'esordio della psicosi sembra limitare l'efficacia di farmaci come l'aloiperidolo e la perfenazina.

Il fatto che sia gli antipsicotici che le sostanze d'abuso influenzino la trasmissione dopaminergica permette di formulare un'ipotesi circa il rapporto tra profilo farmacodinamico dell'antipsicotico e impatto sul decorso della psicosi in comorbidità con uso di sostanze. A dosi clinicamente efficaci, gli antipsicotici causano un blocco parziale della trasmissione dopaminergica mesolimbica, che rappresenta il substrato anatomofunzionale riconosciuto per gli effetti rinforzanti di diverse sostanze, tra le quali ad esempio la cocaina. La cocaina, insieme all'alcool, è la sostanza più frequentemente utilizzata dagli psicotici con doppia diagnosi. Diverse sostanze d'abuso aumentano i

livelli plasmatici di acido omovanillico (OVA), un indicatore di attività dopaminergica, e accentuano il rilascio di dopamina a livello del nucleo accumbens, terminale della via mesolimbica. E' verosimile, su queste basi, che l'uso di sostanze determini una forzatura del blocco dopaminergico indotto dagli antipsicotici. Se da una parte questo è coerente con il ruolo dell'abuso di sostanze nelle riacutizzazioni psicotiche, dall'altra suggerisce che il ricorso alle sostanze sia motivato dalla necessità di contrastare l'effetto ipoforizzante prodotto dagli antipsicotici per antagonismo dopaminergico mesolimbico. In un sistema mesolimbico particolarmente tollerante, come quello dei soggetti abusatori, e per questo sensibile alla carenza di stimolazione, l'esposizione agli antipsicotici comporterebbe una ipoforia intensa e intollerabile, con attivazione delle risposte comportamentali anti-ipoforiche apprese dal soggetto, ovvero l'autostimolazione con sostanze. L'effetto peggiorativo della terapia antipsicotica sulle condotte d'abuso sarebbe direttamente correlato alla potenza dopamino-antagonista del composto. Questo sarebbe confermato dal fatto che l'aggiunta della desimipramina alla terapia antipsicotica, in pazienti con addiction alla cocaina, ha condotto ad una riduzione del ricorso alla cocaina. La stessa molecola non ha mostrato una simile efficacia nei soggetti non psicotici, il che può confermare il ruolo degli antipsicotici nel sostenere l'uso di sostanze nei pazienti psicotici, in rapporto ad un effetto reversibile con la desimipramina, quale l'antagonismo dopaminergico a livello mesolimbico.

La clozapina, con scarsa affinità per i recettori dopaminergici, ha dimostrato, in modelli animali, di ridurre la trasmissione dopaminergica in misura minore degli antipsicotici tipici. Sempre in modelli animali, è stato scoperto che la clozapina differisce dagli altri agenti antipsicotici per la sua capacità di produrre una riduzione dell'assunzione di cocaina, quando questa viene somministrata in dosi fisse, e di aumentare i periodi drug-free, quando viene somministrata secondo un meccanismo a dosi crescenti. A livello clinico, è dimostrata la capacità della clozapina di ridurre il craving per le sostanze psicotrope. La risposta clinica dei pazienti psicotici trattati con clozapina è uguale indipendentemente dalla presenza di uso di sostanze (o, forse, superiore), mentre, come già ricordato, questa comorbidità è di solito associata ad una risposta peggiore quando si usano gli antipsicotici tipici.

Nei pazienti schizofrenici con doppia diagnosi l'uso di clozapina è stato associato ad un consumo minore di nicotina. Il passaggio da aloperidolo a clozapina conduce ad una riduzione del consumo di nicotina, mentre il trattamento con aloperidolo in schizofrenici già fumatori ne condiziona un aumento. La riduzione dell'uso della sostanza è dose-correlata. Soggetti, in terapia con clozapina, con problematiche di alcolismo, tendono a rimanere astinenti (50% dei casi) a più di un anno dalla dimissione. E' inoltre riportato il caso di due pazienti psicotici alcolisti, astinenti a lungo termine dall'alcool, in corso di terapia con clozapina a 500 mg/die.

La ragione alla base della riduzione del craving e del consumo di sostanze non è chiara, dal momento che in alcuni soggetti il fenomeno sembra essenziale, mentre in altri potrebbe essere legato al venir meno di una necessità autoterapica legata agli effetti collaterali degli antipsicotici tipici, in particolare quelli di tipo depressivo e ansioso. Gli schizofrenici abusatori riportano, infatti, meno sintomi "negativi", ma l'uso di sostanze con proprietà psicomimetiche finisce per peggiorare il decorso della malattia e aumentare la refrattarietà agli antipsicotici. Si crea in questo modo un circolo vizioso tra sintomi negativi da antipsicotici tipici, uso di sostanze pro-dopaminergiche, recidive

psicotiche e successivo incremento dei dosaggi per ristabilire la copertura antipsicotica.

Nei pazienti con doppia diagnosi, l'ipoforia da antipsicotici, correlata all'interferenza con la trasmissione dopaminergica, costituirebbe l'effetto chiave per interpretare il rapporto tra terapia antipsicotica e andamento delle condotte d'abuso. La prevalenza di umore depresso tra gli abusatori di sostanze ed il riferito miglioramento con l'uso di sostanze sono dati coerenti con questo modello. I recettori D4 per la dopamina sono stati recentemente associati al profilo comportamentale "novelty seeking" del Tridimensional Personality Questionnaire di Cloninger, a rischio per i problemi correlati alle sostanze: i farmaci modulanti i recettori D4 in senso antagonista potrebbero ridurre l'abuso di sostanze attraverso la modulazione dei comportamenti di ricerca. In effetti, la clozapina sembra avere una maggior affinità relativa per i D4 (rapporto di affinità D4/D2). Il risperidone, che ha la maggiore affinità assoluta per i D4, non è ancora stato studiato negli psicotici con addiction.

In conclusione, nei pazienti psicotici con doppia diagnosi la clozapina potrebbe rappresentare il farmaco d'elezione, in rapporto alla ridotta incidenza di ipoforia iatrogena, che rappresenta, in soggetti abusatori, il substrato per l'intensificazione dell'abuso. Il controllo dell'abuso, in questa sottopopolazione, si traduce in un miglioramento nel decorso della psicosi, e in una soddisfacente risposta alle terapie.

Sono in corso studi clinici per valutare l'efficacia degli altri antipsicotici atipici, quali olanzapina, risperidone e quetiapina, nella sottopopolazione degli psicotici con doppia diagnosi.

Antipsicotici e metadone

L'uso concomitante di antipsicotici in pazienti psicotici in trattamento metadonico, è giudicato utile e corretto. Se abbinati alla terapia metadonica, dosaggi inferiori di farmaci, quali la clorpromazina, la flufenazina e l'aloiperidolo, riescono a controllare i sintomi psicotici. Tuttavia, a volte, gli antipsicotici sono mal sopportati dagli eroinomani anche a bassi dosaggi. In genere questi farmaci non sono oggetto di abuso e spesso occorre premere sul paziente per fare in modo che assuma regolarmente la terapia. Nella pratica clinica del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, i preparati depot hanno permesso di migliorare la compliance del paziente ed il trattamento metadonico sembra proteggere il soggetto anche dall'instaurarsi di effetti collaterali di tipo parkinsoniano. La tabella 4.2.a riporta i dosaggi di metadone e di farmaci antipsicotici tipici e atipici utilizzabili in pazienti psicotici tossicodipendenti. Particolare attenzione va posta nella fase di induzione per limitare al minimo gli effetti potenzianti l'azione narcotica da parte degli antipsicotici, soprattutto i tipici. In pratica è buona norma non somministrare antipsicotici fino al raggiungimento dello steady state col metadone e sfruttare l'azione sedativa dell'oppiaceo; anche l'uso delle benzodiazepine è sconsigliato. In caso di agitazione psicomotoria grave, dosi contenute di antipsicotici vanno somministrate sotto stretto controllo medico ed evitate in somministrazione serale.

Disulfiram

Il disulfiram contrasta le condotte potatorie indipendentemente dalla presenza di sintomi psicotici. Il miglioramento prodotto sulle condotte d'abuso influisce, comunque, anche sul decorso della psicosi, data la proprietà dell'alcool di indurre peggiora-

Tabella 4.2.a. Associazioni farmacologiche e dosaggi in pazienti eroinomani psicotici e violenti in trattamento metadonico			
	Dosaggi (mg/die)		
	Min	Mean	Max
Metadone, dosaggio di stabilizzazione	30	140	290
Antipsicotici tipici (aloperidolo-equivalenti)*	3	7	9
Clozapina	100	150	300
Olanzapina	10	10	20
Risperidone*	2	4	6
Quetiapina	25	50	100
Acido Valproico	300	400	800
*Massima attenzione durante la fase di induzione metadonica *Rivalutare il dosaggio del metadone se il paziente è già in trattamento metadonico			

mento dei sintomi psicotici. In soggetti che assumono alte dosi di disulfiram, tuttavia, può verificarsi un aggravamento iatrogeno degli stessi sintomi psicotici.

Nei pazienti alcolisti schizofrenici è stata riportata l'utilità della terapia con disulfiram con effetti terapeutici simili a quelli osservati in alcolisti non psicotici. In particolare, l'abuso alcolico sembra rispondere in maniera ottimale all'associazione clozapina-disulfiram.

In conclusione, il disulfiram è indicato negli psicotici alcolisti, ad una dose di riferimento pari a 250 mg/die. A questo dosaggio, infatti, il rischio di aggravamento disulfiram-dipendente dei sintomi psicotici è decisamente inferiore al rischio di esacerbazione della psicosi e del quadro clinico complessivo legato al persistere dell'abuso alcolico.

Desimipramina

La desimipramina è stata impiegata a dosi di 100-150 mg/die in psicotici con addiction da cocaina, in aggiunta alla terapia antipsicotica. Tale associazione ha prodotto, in questo gruppo specifico di pazienti, un maggior controllo del craving. La stessa molecola, utilizzata in soggetti cocainomani senza psicosi primaria, non ha mostrato chiara efficacia. In pazienti cocainomani psicotici, in fase acuta, è da evitare l'uso di agenti anticraving con meccanismo dopaminergico, per il rischio di esacerbazione dei sintomi psicotici, peraltro non controbilanciato da una sicura efficacia anticraving. In pazienti a psicosi stabilizzata, evidenze aneddotiche riferiscono diminuzione del craving e non aggravamento della psicosi con l'uso di 1.5 mg/die di ropinirolo.

Naltrexone

I primi studi compiuti su materiale autoptico di individui schizofrenici hanno rilevato un aumentato contenuto ipotalamico di gamma-endorfine ed un aumentato livello di beta-endorfine nel liquor. Studi seguenti non hanno, tuttavia, confermato

questi dati, poiché il livello di beta-endorfine è risultato aumentato solo negli schizofrenici trattati con neurolettici. Dato che la riduzione della trasmissione dopaminergica comporta una modulazione positiva dell'attività oppioide, l'aumento dei livelli di endorfine riscontrato specificamente nei soggetti trattati è da imputarsi al trattamento, piuttosto che al substrato biologico della malattia.

Sul piano clinico, gli effetti di una iperstimolazione del sistema oppioide potrebbero essere identificabili con alcuni dei sintomi negativi. Nel ratto, peraltro, la somministrazione intraventricolare di endorfine produce una condizione assimilabile alla catatonìa umana. In soggetti trattati permane, come per gli studi autoptici, l'ambiguità sul significato clinico dell'iperattività oppioidergica, che potrebbe correlare con i sintomi negativi spontanei o indotti dalla terapia, o con entrambi i tipi.

L'uso di antagonisti degli oppiacei nella schizofrenia si basa sul presupposto che gli oppiacei facilitano la trasmissione dopaminergica, correlata classicamente ai sintomi psicotici "positivi".

I diversi studi compiuti sul naloxone non ne hanno evidenziato un'efficacia terapeutica. Il naloxone si associa con miglioramento clinico in misura non superiore al placebo, quando somministrato da solo. Un miglioramento clinico significativo negli schizofrenici, che ricevono naloxone, si verifica soltanto se concomita una terapia neurolettica.

Il naltrexone è invece apparso efficace alle dosi di 25-50 mg due volte al giorno per 2-5 settimane, mentre dosaggi di 200-250 mg non sono efficaci. Il miglioramento dei sintomi, misurato con la BPRS, riguarda sia i sintomi positivi che i negativi.

L'unico studio compiuto sul nalmefene, somministrato per os, alla dose media di 79 mg/Kg/die per un periodo medio di 5 settimane, ne dimostra l'efficacia sugli aspetti clinici indagati dalla BPRS. A riprova del rapporto tra il miglioramento clinico e la terapia con nalmefene, la sospensione di quest'ultima si associa ad un peggioramento, con ritorno ai punteggi BPRS basali.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol - decanoas; Serenase
Clorpromazina	Largactil; Prozin
Clozapina	Leponex
Desimipramina	Nortimil
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
Flufenazina	Anatensol; Moditen depot
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Nalmefene	--
Naloxone	Narcan
Naltrexone	Antaxone; Nalorex; Narcoral
Olanzapina	Zyprexa
Perfenazina	Trilafon - enantato
Quetiapina	Seroquel
Risperidone	Belivon; Risperdal

4.3

La Doppia Diagnosi.

Clinica e terapia dei disturbi dell'umore nei tossicodipendenti

La depressione è certamente un fenomeno psicopatologico molto frequente nel tossicodipendente da eroina. In vari studi, essa viene repertata in circa 1/3 della popolazione esaminata. La quota di prevalenza lifetime risulta compresa tra il 60% ed il 90% ; la presenza di disturbi di personalità associati è molto elevata e tra le sindromi cliniche manifeste vi è netta predominanza dei disturbi dell'umore.

Una prevalenza, all'episodio indice, di depressione moderata o severa è rilevabile in circa 1/3 dei pazienti. Dati sostanzialmente simili si ritrovano in ampi campioni inseriti in trattamenti drug-free. La presenza di depressione maggiore o di disturbo distimico è intorno al 50% con una prevalenza lifetime del 60%.

Un episodio di depressione maggiore compare nel 25% dei casi dopo una terapia di disintossicazione e nel 62% durante il disimpegno da un programma metadonico. La presenza di disturbi depressivi si riscontra in circa il 30% di pazienti inseriti in programmi di riabilitazione residenziale.

Rounsaville, in una serie di studi compiuti su un campione di 533 soggetti in trattamento metadonico, evidenzia una prevalenza lifetime di Depressione Maggiore compresa tra il 48 ed il 70% ; un episodio indice di malattia è diagnosticabile nel 17-23% dei soggetti. La percentuale di depressione è più elevata nei pazienti che chiedono di essere inseriti in programmi metadonici rispetto a quelli non in trattamento (34% vs 14%).

Per quanto riguarda il versante espansivo, il riscontro di soggetti in preda ad un vero e proprio attacco maniaco è eccezionale; circa lo 0.9% della popolazione esaminata

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Matteo Pacini, Stefania Canoniero, Laura Daini e Paolo Castrogiovanni

nello studio di Yale è affetta da disturbo ipomaniacale. Nella storia clinica di tale gruppo di pazienti, manifestazioni ipomaniacali sono riscontrabili in circa il 7%, mentre il 5.5% può essere diagnosticato come affetto da disturbo bipolare I o II. Da notare che, dei 200 pazienti esaminati, tre presentavano un episodio maniacale dopo la sospensione del trattamento metadonico. Simili risultati sono stati ritrovati in un campione di 186 eroinomani, in cui una diagnosi di depressione maggiore o depressione atipica era possibile nel 12.4% dei casi, ed una diagnosi di disturbo bipolare o ciclotimico nel 5.4%.

Al contrario in uno studio effettuato dal PISA-SIA (Study and Intervention on Addiction) Group è stata evidenziata una percentuale di Disturbo Bipolare II notevolmente più elevata in pazienti reclutati in ambiente non psichiatrico. In particolare il 20% dei pazienti, presentando un Episodio Depressivo Maggiore con anamnesi muta, poteva essere diagnosticato come affetto da Episodio Singolo. Per il 7.5% l'Episodio Depressivo Maggiore si collocava nel passato ed al momento dell'intervista i soggetti erano in fase di remissione. Nel 2.5% era possibile porre diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente. Episodi depressivi maggiori potevano essere riscontrati in un ulteriore 37.5% dei casi; ma, nel 2.5%, la presenza di un episodio maniacale comportava la diagnosi di Disturbo Bipolare I; negli altri (35%) la presenza in anamnesi di ipomaniacalità spontanea e/o indotta da farmaci permetteva di porre diagnosi di Disturbo Bipolare II. Nello stesso studio estremamente rare sono risultate la diagnosi di Distimia e Ciclotimia, gli episodi psicotici congrui o incongrui e la melanconia. L'87.5% presentava un'alterazione del temperamento in senso ipertimico (62.5%) o depressivo (25.0%) rafforzando l'importanza dello spettro bipolare. In un altro studio su 45 pazienti consecutivi, reclutati in ambiente psichiatrico, è stata constatata la presenza di doppia diagnosi suddivisibile in 4 cluster. Nella cluster affettiva sono comprese le diagnosi di Disturbo Bipolare I, fase depressiva (55.5%), e Disturbo distimico (13.3%); nella cluster ansiosa (4.4%) quelle di Disturbo d'attacchi di panico con o senza agorafobia, Disturbo ossessivo-compulsivo; in quella psicotica (11.1%) la diagnosi di discontrollo degli impulsi e altre sindromi psicotiche; il poliabuso è infine una cluster con diagnosi di dipendenza da alcool (4.4%) e dipendenza da ansiolitici (11.1%), inserita fra le comorbidità psichiatriche in quanto secondaria a disturbo d'attacchi di panico o fobia sociale.

Ulteriori studi sono necessari per valutare la reale incidenza dei disturbi bipolari nei confronti di quelli non bipolari nei pazienti tossicodipendenti da eroina. La bassa incidenza dei quadri espansivi, riscontrata finora in letteratura, contrasta, infatti, con l'effetto euforizzante degli oppiacei. Dal punto di vista neurochimico, inoltre, nella mania è possibile evidenziare un eccesso di endorfine. E' stato anche dimostrato un effetto antimaniacale del naloxone, che è invece inefficace nei depressi. Certamente, dal punto di vista dinamico, la negazione degli aspetti spiacevoli della realtà, la fuga dalla sofferenza, la presentificazione o momentaneizzazione del vissuto, la totipotenza, ottenute con l'uso della sostanza, richiamano i meccanismi psicologici tipici della mania, anche se non si riflettono sul piano fenomenico in comportamenti o vissuti di marca espansiva.

Valutazione della depressione in soggetti tossicomani

La valutazione della depressione negli eroinomani non può prescindere dall'interazione tra lo stato tossicomaniaco ed i sintomi depressivi. L'umore disforico, infatti, è

associato sia all'uso cronico di oppiacei che alla sindrome d'astinenza. Alcuni autori hanno indagato la possibile influenza della tossicodipendenza sul quadro sindromico depressivo, nel tentativo di distinguere sintomi dovuti all'effetto diretto della sostanza, come sedazione (apatia, bassa energia) o astinenza (disturbo del sonno, perdita dell'appetito), rispetto ad altri che possono non essere associati con l'effetto diretto della sostanza (disforia o mancanza di speranza). Le tre componenti sintomatologiche preminenti nel quadro depressivo sono rappresentate dall'anedonia, dall'ideazione suicidaria e dall'agitazione e/o rallentamento psicomotorio. L'anedonia, intesa secondo Rounsaville, è simile all'ipoforia (hypophoria) suggerita da Martin sia come caratteristica dell'umore generale degli eroinomani, che sembrerebbe un fattore critico per l'incontro con la sostanza, sia come espressione della sindrome d'astinenza secondaria, che può comparire anche dopo anni dalla disintossicazione e può portare alla ricaduta. A differenza degli altri sintomi, l'ideazione suicidaria è presente solo in una piccola parte di tossicodipendenti depressi e questo suggerisce la sua indipendenza dagli altri sintomi depressivi. I sintomi lamentati dagli eroinomani depressi non appaiono essere facilmente spiegabili dagli effetti sedativi degli oppiacei o dall'astinenza. È stato riportato che l'intensità della sintomatologia depressiva nei tossicodipendenti è comparabile a quella di pazienti che hanno messo in atto un tentativo di suicidio. Esisterebbe, dunque, una complessa relazione tra l'uso di sostanze e depressione nei pazienti tossicodipendenti.

Molti autori consigliano di osservare il paziente per un periodo drug-free, prima di concludere per una comorbidità psichiatrica e di iniziare una specifica terapia. Spesso i segni e i sintomi di ansia e di depressione sono in relazione allo stato di intossicazione o alla sindrome d'astinenza. Ad esempio, nei pazienti alcolisti alcuni autori consigliano un periodo di osservazione di tre, quattro settimane di sospensione dall'alcool, prima di formulare diagnosi di comorbidità psichiatrica e di iniziare un trattamento con farmaci psicoattivi. Nel caso della distimia vanno incoraggiate osservazioni prospettiche, per almeno 6 mesi, prima di formulare la diagnosi. In soggetti con anamnesi premorbosa e familiare positiva per disturbi psichiatrici, è necessario iniziare subito il trattamento psichiatrico.

Familiarità per Disturbi dell'Umore

Il 19% dei soggetti che abusano di cocaina e il 7.5% di coloro che abusano di oppiacei mostrano una familiarità di 1° grado per disturbi dell'umore. L'incidenza di Disturbo Bipolare e Depressione Unipolare nei familiari di 1° grado di cocainomani è più elevata che nella popolazione generale.

Nei figli di genitori eroinomani si ritrovano percentuali elevate di disturbi dell'umore e d'ansia solo in presenza di disturbi depressivi dei genitori. Figli di eroinomani depressi sviluppano più facilmente personalità antisociali e mostrano un adattamento sociale ed intellettuale peggiore.

In uno studio del PISA-SIA Group, la familiarità di 1° o 2° grado per Disturbi Psichiatrici è risultata presente nel 70% dei casi. Il 30% ha mostrato familiarità e temperamento affettivo concomitante (ipertimico o depressivo), in assenza di un disturbo affettivo, il 40% ha presentato familiarità e disturbo dell'umore.

Gli studi sui gemelli monocoriali sono stati utilizzati soprattutto con riferimento ai problemi di alcolismo. Per quanto riguarda l'uso di altre sostanze, si è notato che gemelli

monocoriali ottengono gli stessi punteggi per i problemi alcool-correlati, l'uso di altre sostanze e le condotte antisociali nell'infanzia e nell'età adulta.

I fattori familiari sembrano importanti per la co-occorrenza, nei gemelli monozigoti maschi, di depressione maggiore ed alcolismo, ma non per depressione maggiore ed utilizzo di altre sostanze. Tuttavia, alcuni autori fanno rilevare come nell'ambiente in cui vivono gemelli monozigoti o dizigoti possa esservi un rumore di fondo per l'attendibilità degli studi.

Primarietà-secondarietà della comorbidità per disturbi dell'umore rispetto alla dipendenza

L'elevata incidenza di disturbi dell'umore non sembrerebbe imputabile all'abuso di eroina. Infatti la frequenza dei quadri depressivi è molto elevata nella storia dei pazienti, anche nel periodo precedente la tossicodipendenza. Col trattamento metadonico la frequenza si mantiene elevata, ma a livelli inferiori rispetto ai soggetti non trattati. Esaminando una popolazione di tossicodipendenti, sono stati trovati valori del punteggio del Beck Depression Inventory indicativi di depressione nel 60% prima del trattamento metadonico e nel 30% dopo. La depressione nel corso del trattamento metadonico è decisamente prevalente nei primi mesi e poi tende a decrescere, essendo quindi interpretabile come reattiva alla situazione, più che indotta dalla sostanza. E' comunque da sottolineare che il riscontro di uno stato depressivo, in un eroinomane, sembra avere risvolti prognostici negativi. I depressi sono infatti quei pazienti che continuano più facilmente ad assumere sostanze stimolanti, anche dopo 6 mesi di trattamento metadonico. Alla sospensione del trattamento metadonico è stata constatata, nel 4% dei casi, l'insorgenza di episodi di depressione maggiore. Il laudano è stato utilizzato, nell'era prefarmacologica, nella terapia della depressione, con risultati positivi specialmente nelle forme agitate. Nell'animale e nell'uomo la terapia elettroconvulsivante, potente mezzo antidepressivo, è accompagnata a liberazione di endorfine. Un dosaggio maggiore di metadone è necessario per stabilizzare correttamente sia soggetti con sintomi depressivi che pazienti con comorbidità psichiatrica (soprattutto disturbi dell'umore).

Distinguere i sintomi secondari a un disturbo psichiatrico da quelli secondari ad un abuso di sostanza può risultare difficile per una sovrapposizione sintomatologica e fisiopatologica tra abuso di sostanze e disturbo affettivo. I sistemi neurotrasmettitoriali colinergico e aminergico influiscono sull'umore, l'affettività e la psicomotricità. Un'interazione abnorme di questi sistemi, come anche un'ipersensibilità del sistema colinergico muscarinico, forma la base per la fisiopatologia dei disturbi dell'umore. Le sostanze d'abuso e i farmaci prescritti per i disturbi dell'umore hanno degli effetti neurochimici in comune che presumibilmente correggono l'anomalia. L'autoterapia dei sintomi psichiatrici potrebbe essere il denominatore comune che spiega il rapporto tra i disturbi psichiatrici coesistenti e l'abuso di sostanze.

L'ampia sovrapposizione sintomatologica tra disturbi dell'umore e disturbi da uso di sostanze, la difficoltà di ottenere dai pazienti una anamnesi accurata sotto il profilo psichiatrico e tossicologico e l'eterogeneità dei setting sperimentali (ambulatori "drug-free", cliniche o centri per il trattamento metadonico, comunità terapeutiche, centri di emergenza) rendono assai problematica l'attribuzione dei sintomi ad un (ipoteticamente) preesistente disturbo affettivo o viceversa all'uso di eroina.

Influenza della comorbidità per disturbi dell'umore nella storia naturale della tossicodipendenza da eroina.

I tossicodipendenti depressi riferiscono un maggior uso recente di alcool e oppiacei e più gravi problemi legali e sociali dovuti alla sostanza di abuso. Alcuni studi hanno evidenziato come la depressione sia associata ad una recente storia di eventi di vita stressante, conflitti familiari, problemi finanziari, problemi sul lavoro e problemi legali. L'associazione tra depressione e disadattamento sociale può fornire la motivazione necessaria ad entrare in trattamento. Infatti, l'abuso di sostanza, di per sé, può non condurre il tossicodipendente a richiedere un trattamento; al contrario, le problematiche sociali, legali e psicologiche associate all'uso di sostanza possono fornire l'incentivo necessario. E' stato anche dimostrato che tossicodipendenti valutati al momento della ammissione al trattamento, che corrisponde in genere al momento della crisi, hanno un tasso più elevato di depressione rispetto a quelli che sono inseriti in programmi di Mantenimento Metadonico. Questo tipo di depressione è stato detto depressione "circostanziale", secondo DeLeon. A questo proposito occorre ricordare che non esiste, invece, una correlazione tra uso di cannabinoidi e gravità della depressione. I sintomi disforici possono giocare un ruolo importante nel motivare il tossicodipendente a cercare il trattamento. Infine, studi condotti su pazienti con depressione primaria e su eroinomani suggeriscono che il trattamento con antidepressivi e con i diversi tipi di psicoterapia può essere efficace.

In uno studio del PISA-SIA Group non sono state trovate differenze nelle complicanze fisiche, nelle sostanze abusate nell'arco della vita e nel numero dei trattamenti pregressi in eroinomani con e senza disturbi dell'umore associati. Nessuna differenza è stata ritrovata per la clinica della tossicodipendenza (modalità d'assunzione, periodi di interruzione, nosografia). L'adattamento sociale è invece risultato peggiore nei pazienti con disturbi dell'umore; tuttavia anche nella depressione, in assenza di abuso di sostanze, si assiste ad un peggioramento dell'adattamento lavorativo e della possibilità di organizzare il tempo libero. In ambito familiare, invece, gli eroinomani senza disturbi dell'umore hanno mostrato maggiori difficoltà. La depressione sembra, dunque, favorire buoni rapporti con la famiglia, almeno nei soggetti tossicomani. La tossicodipendenza è in grado, generalmente, di scardinare talmente i legami familiari che una situazione patologica come la depressione sembra addirittura limitare i danni. La situazione sessuale è risultata, coerentemente, più problematica per i soggetti con disturbi dell'umore, come anche i problemi legali. Negli eroinomani con disturbi dell'umore la pressione terapeutica all'episodio indice è apparsa maggiore (testimoniata da più interventi terapeutici associati). Per quanto riguarda le variabili legate alla storia naturale della dipendenza, è stato possibile osservare che i soggetti con comorbidità per disturbi dell'umore diventano dipendenti in un tempo più breve; infatti l'età dell'uso continuativo di eroina è risultata minore, a parità dell'età del primo contatto. Infine gli eroinomani con disturbi dell'umore hanno mostrato una maggiore tendenza a richiedere il trattamento in tempi minori.

Uso di sostanze nei pazienti bipolari

Vi sono sempre più evidenze dell'uso lifetime di eroina in pazienti bipolari. Un uso di oppiacei è riscontrabile in maniera variabile, fino al 20% dei soggetti, durante un

episodio depressivo e fino al 25% durante un episodio maniaco. Tuttavia, in alcuni studi, quest'ultima percentuale è notevolmente minore. Solo il 5% dei pazienti con episodio maniaco avrebbe fatto uso di eroina in un momento della vita.

Il rapporto tra abuso di sostanze e disturbi dell'umore è stato ipotizzato da più di 2000 anni nei pazienti con disturbi dell'umore. Platone definisce l'alcool come causa dimostrabile della mania; Sorano nell'anno 100 DC sostiene che eccessi di alcool frequentemente causano episodi di mania. Areteo nell'anno 90 DC afferma che la mania, ovvero uno stato delirante transitorio, può essere prodotta da un eccesso di vino o di oppio. Nella prima parte del XX secolo, Kraepelin sostiene che l'abuso di alcool, osservato in circa 25% di soggetti di sesso maschile affetti di psicosi maniaco-depressiva, è una conseguenza dello stato di eccitamento psicomotorio.

L'uso di cannabinoidi può provocare quadri psicotici con sintomi ipomaniacali ed agitazione, che si risolvono rapidamente, se confrontati con i quadri psicotici simil-schizofrenici di pazienti non abusatori di cannabinoidi. Quadri ipomaniacali sono stati osservati con la combinazione marijuana-disulfiram. Anche l'associazione fluoxetina-marijuana è stata giudicata responsabile dell'insorgenza di quadri maniacali. In psicotici cronici abusatori di cannabinoidi, la diagnosi di disturbo bipolare è più frequente di quella di schizofrenia; il relativo quadro clinico si caratterizza per maggiore aggressività e minore appiattimento affettivo.

Uno stretto legame è stato evidenziato fra abuso di cocaina, disturbo da deficit dell'attenzione e disturbo bipolare. Tratti ipomaniacali sono stati osservati in pazienti cocainomani. La cocaina è la sostanza maggiormente abusata (30%) dai pazienti bipolari dopo l'alcool (80%) e prima dei sedativi ipnotici o amfetamine (21%) o oppiacei (13%).

I disturbi dell'umore possono costituire un fattore di rischio per l'abuso di sostanze, soprattutto il disturbo bipolare a precoce insorgenza, con quadri di mania mista.

Tossicodipendenza e Suicidio

Il primo obiettivo del trattamento della tossicodipendenza è intervenire prontamente su un paziente che mostra comportamenti omicidi e/o propositi suicidari e/o si trova in una condizione di instabilità farmacologica. Le prime due condizioni richiedono l'immediata ospedalizzazione in reparto psichiatrico. La terza può essere trattata in ambiente ospedaliero, anche non psichiatrico. Seri predittori di suicidio sono le alterazioni dell'umore dovute a problemi alcool-correlati e l'umore depresso. Solo dopo aver risolto queste condizioni di urgenza, si può pensare ad instaurare un trattamento per la tossicodipendenza.

In circa il 90% degli eroinomani con gesti suicidari, è possibile evidenziare una storia di disturbi depressivi. Secondo il St. Diego Suicide Study, "SDS-Study", il rischio di suicidio nei tossicodipendenti è maggiore in presenza di disturbi dell'umore, costituiti nel 29% dei casi da quadri di depressione atipica. Fugaci sintomi depressivi sono presenti anche in pazienti con diagnosi di "Pure Addictive Disorder" (in media 4.1 sintomi depressivi), suggerendo che i tossicomani possano attuare comportamenti suicidari in risposta ad improvvisi ed intensi episodi di umore depresso troppo brevi, al di sotto dei 15 giorni, perché possa essere diagnosticato un Disturbo Depressivo Maggiore. La tossicodipendenza è, comunque, di per sé associata ad un maggior rischio di suicidio. Per quanto la relazione tra alcolismo e suicidio fosse nota da tempo, solo

recentemente è stata evidenziata una correlazione tra dipendenza da oppiacei e comportamenti suicidari. Gli studi sulla frequenza di comportamenti suicidari pubblicati prima degli anni '70 riportano indici di prevalenza intorno al 5%, probabilmente anche a causa della minore sensibilità degli strumenti di valutazione diagnostica e di una effettiva minore dimensione del problema. L'SDS-Study relativo ad un campione di 283 suicidi consecutivi, avvenuti nella Contea di St. Diego dal 1981 al 1983, dimostra una prevalenza di problemi alcool e sostanze-correlati nel 58% dei casi. Questa percentuale è nettamente superiore a quella riscontrata nella popolazione generale (11-18%). La frequenza di suicidio nei tossicodipendenti, compresa tra 30 e 82 casi per 100.000 abitanti, è 11 volte maggiore che nella popolazione generale. La prevalenza lifetime di tentativi di suicidio oscilla tra il 7 ed il 25%. Nei tossicomani il suicidio viene, inoltre, attuato in genere prima dei 40 anni, età meno avanzata che negli alcolisti o nella popolazione generale e nel 50% dei casi prima dei 28. Nell'SDS-Study il 67% delle persone suicidatesi prima dei 30 anni sono tossicodipendenti; mentre lo sono solo il 46% dei suicidi avvenuti dopo i 30 anni e il 14% di quelli successivi ai 40 anni. Precoci difficoltà di integrazione socioambientale, come ripetute collocazione in case di correzione o l'aver vissuto in famiglie adottive, la presenza di un disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività durante l'infanzia e la prima adolescenza ed una anamnesi familiare positiva per depressione, suicidio ed alcolismo, sembrano aumentare il rischio di suicidio nel giovane tossicomane soprattutto quando questi si caratterizza per comportamenti disrutivi. Il poliabuso di sostanze, in particolare farmaci ad azione sedativa-ipnotica ed alcool, costituisce un ulteriore fattore di rischio di suicidio negli eroinomani, determinando la disinibizione di comportamenti autoaggressivi e/o potenziando gli effetti neurodepressivi dell'eroina. Sempre l'SDS-Study riferisce che il numero medio di sostanze utilizzate dai tossicomani suicidatisi è di 3,6; che l'84% dei pazienti ha utilizzato anche alcolici, eroina e farmaci, mentre solo l'8% può essere considerato alcolista "puro"; che il restante 8% presenta un quadro di dipendenza da oppiacei "pura". L'ideazione suicidaria è riscontrabile anche in pazienti tossicodipendenti non depressi e rappresenta un rischio di suicidio quando correlata all'assenza di un supporto familiare, alla gravità del disadattamento sociale e al poliabuso di sostanze. A quest'ultimo proposito occorre sottolineare che il rischio è minore per poliabuso di cannabinoidi ed allucinogeni, nei confronti dell'uso combinato di alcool, eroina, cocaina e tabacco.

Tossicodipendenti maschi e femmine differiscono per i fattori di rischio di suicidio: le femmine mostrano un maggior tasso di abuso di medicinali prescritti in terapia; una maggiore frequenza di diagnosi di disturbo di personalità borderline, di tentativi di suicidio nel passato ed esternazione di propositi suicidari. Molto spesso il disturbo di asse I (DSM-IV) precede lo stato di dipendenza.

Per quanto riguarda la tipologia del disturbo affettivo correlato al rischio di suicidio in pazienti tossicodipendenti, si può affermare che vi è una tendenza all'alto rischio di abuso di sostanze e basso rischio di suicidio nei pazienti bipolari I soprattutto se non sono presenti sintomi misti. Al contrario, il rischio di suicidio è elevato in pazienti depressi e disforici (non bipolari, bipolari II, bipolari I misti).

Sul piano terapeutico, il trattamento efficace dei disturbi depressivi riduce il rischio di suicidio negli abusatori di sostanze. Il rischio di suicidio sembra aumentato nei pazienti in trattamento con naltrexone e, in accordo a osservazioni del PISA-SIA Group,

diminuito nei pazienti in trattamento con metadone.

Dipendenza da eroina come autoterapia

Gli oppiacei, per la loro azione farmacologica, non indurrebbero depressione, ma, al contrario, potrebbero alleviarla, tanto da far ipotizzare che molti tossicodipendenti siano potenzialmente dei depressi che si autocurano con l'assunzione di oppiacei e tanto da dar vigore ad una ipotesi endorfinergica delle distimie. Queste osservazioni propongono, quindi, analogie fra depressione e tossicodipendenza, nel senso che quest'ultima potrebbe essere ancorata ad un radicale depressivo più o meno potenziale o clinicamente espresso, e sostenuta dal tentativo di un'autoterapia. D'altra parte analogie fra tossicodipendenza e depressione erano già state prospettate da autori di impostazione psicoanalitica. Freud stesso paragona lo stato di eccitamento da alcool con la mania. L'euforia indotta dalla sostanza è simile alla riduzione dei freni inibitori che si osserva nel comportamento del maniaco. L'alternanza dell'euforia tossica e della depressione, che ad essa segue, ricorda molto da vicino le fluttuazioni dell'umore della distimia. Con l'euforia tossica l'Io prova sentimenti di onnipotenza e di realizzazione magica, compensando i primitivi sentimenti depressivi e il relativo vissuto di sofferenza e di tensione. All'onnipotenza segue la colpa e la disperazione, che si esprimono con una sintomatologia francamente depressiva, che sostiene il desiderio per la sostanza perpetuando il circolo vizioso. Anche alcune osservazioni condotte nell'animale potrebbero essere utilizzate per sostenere tali analogie. Nell'animale l'allontanamento dalla madre, che configura un tipico esempio di quegli eventi di perdita che sono alla base della depressione, determina una reazione di sconforto che non viene annullata né da ansiolitici, né da neurolettici, né da barbiturici, ma — oltre che dagli antidepressivi — viene placata elettivamente dalla morfina. I mediatori degli stati d'animo che accompagnano siffatti eventi di perdita sarebbero, dunque, gli oppioidi. L'evento di perdita, con le modificazioni neurochimiche e comportamentali che ne conseguono e con la risposta elettiva agli oppiacei, sembra configurarsi come possibile precursore psicobiologico della depressione e potrebbe svolgere un ruolo importante nello strutturarsi della tossicodipendenza, che assumerebbe il significato di inconsapevole modalità di non cadere nella depressione. Tutto questo si applica anche agli altri comportamenti da "addiction", quali l'iperattività convulsa, la ricerca compulsiva di impegni o attività ricreative, il sovraccaricarsi di compiti, le forme di divertimento al limite del pericoloso, il gioco d'azzardo. Tutte queste condizioni sembrano sviluppare assuefazione e dipendenza e, comunque, rappresentano situazioni di stress, alle quali, come è noto, segue la liberazione di endorfine. La presenza di un disturbo affettivo rappresenta un potenziale fattore di rischio per l'abuso di sostanza ed ha lo scopo di alleviare i sintomi affettivi.

La scelta della sostanza d'abuso non avverrebbe a caso; la sostanza scelta risulta dall'interazione tra le proprietà farmacologiche e i sentimenti dominanti in cui si trova coinvolto il soggetto. Molte ipotesi emergono dalle prime teorizzazioni psicoanalitiche sull'uso di sostanze ed alcool allo scopo di difendersi dai sentimenti di aggressività e depressione. Dallo studio freudiano sulle proprietà antidepressive della cocaina la ricerca ha approfondito sempre più i temi legati alle proprietà delle sostanze che ne favoriscono l'abuso. I tossicodipendenti da eroina preferirebbero gli effetti calmanti e smorzanti degli oppiacei. Li utilizzerebbero per rendersi meno vulnerabili e rinforzare una tendenza verso il ritiro e l'isolamento. Diversamente, i tossicodipendenti da

amfetamine fanno uso di sostanze stimolanti per sostenere sentimenti di grandiosità e un stile difensivo nei confronti dell'ambiente. Per quanto riguarda i pazienti depressi, che fanno uso di sostanze come autoterapia, coloro che soffrono di forme di depressione agitata preferirebbero sostanze sedative, mentre coloro che diventano rallentati in depressione sceglierebbero sostanze stimolanti. I pazienti bipolari e ciclotimici, che provano disforia durante gli episodi maniacali o ipomaniacali, preferirebbero gli oppiacei o altri depressori del sistema nervoso centrale. L'ipotesi dell'autoterapia ha trovato molte conferme sperimentali. L'uso di oppiacei può essere considerato un meccanismo per combattere, secondo Khantzian, "gli effetti psicologicamente disgreganti di furore soprafaccente". Tuttavia, l'evidenza suggerisce che le sostanze come l'eroina possono portare all'accentuazione di una sintomatologia irritabile, ansiosa e disforica. I soggetti bipolari continuano l'abuso di sostanze nonostante il miglioramento del quadro sintomatologico. Basse o moderate dosi di cocaina migliorano la sintomatologia ansioso-agitata dei pazienti depressi e questo effetto promuove un prolungamento dell'uso. Quando l'uso di sostanze diventa cronico, subentrano altri fattori nel mantenimento del comportamento tossicomano, nonostante la consapevolezza degli effetti collaterali sull'umore.

Dipendenza da eroina e conseguenze sull'umore

Gli oppiacei generalmente provocano disturbi dell'umore durante la fase di intossicazione; nell'uso cronico diminuiscono il tono noradrenergico del SNC. Al contrario di altre sostanze di abuso, raramente gli oppiacei sono in grado di determinare sintomi psicotici. L'uso di sostanze durante un episodio maniacale può essere imputato a impulsività, impoverimento delle capacità di giudizio, imprudenza. I pazienti affetti da uno stato misto tendono ad avere il doppio delle possibilità di abusare sostanze. La fase di viraggio può essere disforica e sgradevole e portare all'abuso di sostanze come tentativo autoterapeutico.

All'opposto della teoria dell'automedicazione, alcuni autori ipotizzano che le modificazioni neuroadattative prodotte dall'uso cronico di eroina costituiscano un fattore di vulnerabilità ai disturbi dell'umore. L'ipotesi prevalente è che la depressione del tono dell'umore indotta dagli oppiacei sia il risultato di alterazioni a livello del sistema endorfinergico, noradrenergico e del sistema cortisolo/ormone adrenocorticotropo. Le alterazioni neuroadattative indotte dall'uso continuativo di oppiacei possono persistere per molti mesi dopo la disintossicazione ed essere alla base di residue manifestazioni astinenziali, denominate "ipoforia". È stata descritta, fin dal 1942, negli eroinomani una "sindrome di astinenza protratta" o "sindrome post-astinenziale", caratterizzata dal protrarsi, anche per molti mesi, di residue e spesso invalidanti manifestazioni astinenziali, tra le quali una sindrome organica dell'umore sensibile al metadone, che costituirebbe uno dei principali fattori di rischio di riassunzione di oppiacei. La presenza di umore disforico è, in effetti, spesso associata ad un incremento del craving e dell'appetizione per la sostanza; la riassunzione di eroina e la pronta regressione dei vissuti disforici potrebbe perpetuare il ciclo della dipendenza anche in assenza di altre manifestazioni di astinenza primaria o protratta. Disturbi dell'umore si riscontrano anche durante la disintossicazione dagli oppiacei. Dopo il trattamento con metadone e la relativa disintossicazione, la depressione sarebbe più frequente (60% dei casi) che dopo la sospensione dell'uso di eroina (25% dei casi). I

pazienti in metadone rappresentano, infatti, un serbatoio di concentrazione di soggetti, che sono entrati in trattamento a causa delle alterazioni psicopatologiche indotte da un'alterato equilibrio oppioide, dovuto alla pratica tossicomana. E', quindi, più probabile che alla fine della terapia tenda a ricomparire quella situazione che ha spinto il soggetto al trattamento.

Terapia dei Disturbi dell'Umore nei Tossicodipendenti

La riduzione dell'uso di oppiacei può determinare la riacutizzazione di sintomi precedentemente compensati (depressione, mania, psicosi), che possono incrementare il rischio di una ricaduta nell'uso di sostanze.

Nel trattamento dei disturbi psichiatrici non collegati all'uso di sostanze, gli psichiatri dovrebbero utilizzare con cautela farmaci ad alto potenziale di abuso e considerare i rischi delle possibili interazioni fra gli oppiacei e altre sostanze psicoattive (per esempio, benzodiazepine). Gli IMAO dovrebbero essere evitati per la potenziale interazione con oppiacei, cocaina e altri farmaci. In generale, le BDZ ad azione rapida, come il diazepam e l'alprazolam, dovrebbero essere evitate, per il loro potenziale di abuso. Le BDZ ad azione lenta e basso potenziale di abuso (oxazepam e clorazepato) possono essere utilizzate con maggior sicurezza su pazienti selezionati e sotto un appropriato controllo. Tutti gli altri farmaci psicoattivi dovrebbero essere utilizzati con cautela, monitorando le urine del paziente. Nei pazienti dipendenti da eroina e BDZ, in trattamento metadonico, è utile sostituire la BDZ con clonazepam, una BDZ a forte potenza, a lunga latenza di azione, a lunga emivita e, dunque, a scarso potere di "addiction".

Una frequente complicanza della tossicodipendenza da oppiacei è la dipendenza da alcool, cocaina o altre sostanze di abuso. E' stato riscontrato che il 60% dei pazienti, che entra in trattamento metadonico, abusa di cocaina. In studi su tossicodipendenti da oppiacei è stata rilevata una percentuale di uso di cocaina superiore al 40%. L'abuso di alcool è un problema per il 15-30% dei pazienti in trattamento metadonico e l'uso di BDZ è comune in questi pazienti. Non ci sono dati confrontabili relativi a pazienti in trattamento con naltrexone, tuttavia, in pazienti non elegibili al trattamento con naltrexone e spinti ad intraprenderlo per motivi socio-culturali, il poliabuso sarebbe frequente.

Il trattamento di soggetti tossicodipendenti con comorbidità psichiatrica richiede particolari accorgimenti, in quanto un trattamento diretto unicamente alla tossicodipendenza da oppiacei difficilmente determina l'interruzione dell'uso delle altre sostanze. In questi pazienti è necessaria una maggiore attenzione (controllo quotidiano con l'alcool test, controllo tossicologico delle urine due volte la settimana), attività di counseling più intensa, riferimenti specifici a gruppi di auto-aiuto (Alcolisti Anonimi) e trattamenti farmacologici specialistici (disulfiram).

Due studi suggeriscono che un trattamento con metadone a dosaggi elevati, associato a trattamenti intensivi ambulatoriali, può facilitare la riduzione dell'uso di cocaina. I pazienti dipendenti da oppiacei e da altre sostanze, in particolare depressori del SNC, dovrebbero essere stabilizzati con metadone e gradualmente disintossicati dalle altre sostanze. Il tentativo di eliminare tutte le sostanze di abuso contemporaneamente è inefficace: è consigliabile eliminare le sostanze una per volta.

Antidepressivi

Nonostante l'alta incidenza di disturbi depressivi nei pazienti in trattamento metadonico, rare sono le esperienze concernenti l'uso di antidepressivi triciclici in questi pazienti. In uno studio su pazienti trattati con dosi comprese fra 25-150 mg di doxepina somministrata in unica dose serale, è stato notato un netto miglioramento della sintomatologia depressiva, dell'ansia e dell'insonnia su base ansiosa. Soggetti in astinenza volontaria ottengono un certo miglioramento della sintomatologia assumendo amitriptilina. In uno studio doppio cieco doxepina vs placebo è stato notato un significativo miglioramento dei sintomi depressivi, documentato con le scale di Zung, Beck ed Hamilton, nei pazienti che assumevano doxepina. Nonostante il forte tasso di abbandono dalla prova, questi soggetti mostravano una migliore aderenza terapeutica, ed una riduzione del craving per l'eroina. Studi successivi, condotti su pazienti stabilizzati con metadone, non hanno mostrato grandi differenze per soggetti in trattamento con imipramina (a dosaggi compresi fra 150 e 225 mg al giorno) e soggetti in placebo; la risoluzione dei sintomi depressivi, tuttavia, potrebbe essere dovuta, anche nei pazienti trattati con placebo, all'azione antidepressiva del trattamento di stabilizzazione con metadone. Nei casi di depressione marcata, la somministrazione di clorimipramina per via intravenosa, a dosaggi compresi fra 25-50 mg, produce un significativo miglioramento del quadro clinico in breve tempo (già dalla prima settimana). Nell'evoluzione naturale degli episodi depressivi in pazienti in trattamento metadonico, è stata evidenziata la progressiva attenuazione della sintomatologia depressiva in un periodo compreso tra la prima settimana e l'ottavo mese di terapia. Per tale motivo, l'opinione prevalente è quella di limitare l'uso di antidepressivi solo ai casi che non rispondono ai farmaci agonisti per gli oppioidi e con notevoli rischi di ricaduta nell'uso di eroina, anche in considerazione delle numerose segnalazioni di fenomeni di abuso di antidepressivi triciclici. Secondo il PISA-SIA Group, dosi medie di 150 mg al giorno di metadone sono in grado di risolvere gli episodi depressivi in pazienti eroinomani con disturbi dell'umore (tabelle 4.3.a e 4.3.b). Gli antidepressivi triciclici possono essere utilizzati con successo nella fase di disimpegno dal programma di mantenimento metadonico (per limitare eventuali segni di astinenza) e nei successivi 6 mesi di follow-up (per lenire l'astinenza secondaria ed il persistente disturbo del sonno).

Gli studi clinici sulla efficacia degli antidepressivi triciclici nel trattamento degli episodi depressivi associati all'uso di eroina hanno, dunque, prodotto risultati contraddittori. Cinque studi hanno dimostrato la maggiore efficacia antidepressiva rispetto al placebo della doxepina, somministrata in associazione al metadone ed in dosi comprese tra 25 e 100 mg, mentre l'imipramina e la desimipramina non si sono rivelate superiori al placebo. Da sottolineare che i livelli ematici di desimipramina aumentano durante il trattamento con metadone.

Pochissime ricerche sono state effettuate sull'uso di serotoninergici in pazienti eroinomani depressi. La difficoltà nel portare a termine questi studi dipende dal fatto che è difficile mantenere i pazienti "opiate-free" durante il periodo di osservazione. Tuttavia, l'uso dei serotoninergici in pazienti eroinomani depressi è fortemente raccomandato per gli scarsi effetti collaterali di questi farmaci, per l'efficacia antidepressiva nei soggetti non tossicodipendenti e per la relativa sicurezza in caso di overdose; sicurezza, comunque, maggiore di quella dei triciclici. Nei pazienti in trattamento

Tabella 4.3.a. Associazioni farmacologiche e dosaggi in pazienti eroinomani Bipolari I in trattamento metadonico			
	Dosaggi (mg/die)		
	Min	Mean	Max
Metadone, dosaggio di stabilizzazione	50	120	320
Carbamazepina*	400	510	800
Acido valproico	318	480	1000
Durante la fase depressiva			
Fluoxetina*	10	20	40
Fluvoxamina*	50	120	200
Paroxetina	20	28	40
Sertralina*	25	100	200
Citalopram	5	20	60
Durante la fase maniacale			
Aloperidolo*	3	7	9
Risperidone	1,5	4,5	6
Clozapina	25	50	100
Olanzapina	5	10	20
*Massima attenzione durante la fase di induzione metadonica			
*Rivalutare il dosaggio del metadone se il paziente è già in trattamento metadonico			

metadonico presso il PISA-SIA Group, i serotoninergici si sono dimostrati sicuri e maneggevoli nei pazienti, che, pur trattati a dosaggi superiori ai 100 mg/die, presentavano saltuari episodi depressivi. In questi casi occorre, tuttavia, tenere presente l'aumentata biodisponibilità del metadone durante il trattamento con serotoninergici.

Sia la fluoxetina che la fluvoxamina possono aumentare notevolmente (fino al 200% la fluvoxamina) la biodisponibilità del metadone e della buprenorfina. La sertralina aumenta la biodisponibilità del metadone di circa il 20% solo nelle due prime settimane di trattamento. Ciò comporta un attento monitoraggio del dosaggio di metadone, soprattutto nella fase di induzione di un mantenimento metadonico. La fluvoxamina si è mostrata anche idonea a migliorare la biodisponibilità di metadone in pazienti trattati ad alto dosaggio; pazienti che non rispondono a dosaggi superiori ai 100-150 mg possono rispondere favorevolmente all'aggiunta di fluvoxamina.

Le proprietà stimolanti degli IMAO, persino in dosaggi prescritti di solito per il trattamento della depressione, il rischio di abuso potenziale e i pericoli di serie reazioni quando vengono usati cibi o medicazioni contenenti tiramina in una popolazione che notoriamente non è in grado di gestire farmaci, alcool e cibo, ne rende improponibile

Tabella 4.3.b. Associazioni farmacologiche e dosaggi in pazienti eroinomani non bipolari (affetti da depressione monopolare ricorrente o distimici) in trattamento metadonico			
	Dosaggi (mg/die)		
	Min	Mean	Max
Metadone, dosaggio di stabilizzazione	60	130	200
Imipramina	50	80	150
Clorimipramina	25	35	50
Trimipramina	25	75	150
Fluoxetina*	20	30	40
Fluvoxamina*	100	150	200
Paroxetina	20	30	40
Sertralina*	50	100	200
Citalopram	10	20	60
*Massima attenzione durante la fase di induzione metadonica *Rivalutare il dosaggio del metadone se il paziente è già in trattamento metadonico			

l'utilizzo per le sindromi depressive in soggetti tossicomani.

Sul piano prognostico, la presenza di sintomi affettivi sembra costituire un fattore predittivo di un più difficoltoso controllo dei fenomeni di abuso, di una maggiore compromissione sul piano dell'adattamento sociale e lavorativo e di un maggiore rischio suicidario.

Stabilizzanti dell'umore

Fra i tossicodipendenti i disturbi bipolari sono probabilmente fra i più frequenti. Nella già ricordata osservazione del PISA-SIA Group, su 40 soggetti uno soltanto non aveva un disturbo bipolare I o II o un temperamento ipertimico o quantomeno una familiarità positiva per disturbi dell'umore. Nei soggetti bipolari e nelle personalità borderline, nei quali l'uso di sostanze stupefacenti è frequente, l'impiego di stabilizzanti dell'umore appare indicato. Tuttavia sia per i sali di litio che per la carbamazepina, le esperienze cliniche non sono ancora in grado di suffragarne l'utilità nella cura degli eroinomani bipolari, in quanto spesso l'effetto normotimizzante non impedisce la continuazione della pratica tossicomana in soggetti nella fase della "porta girevole". Nell'esperienza del PISA-SIA Group è stato possibile evidenziare come alcuni risultati positivi si ottengono in soggetti nella fase della "luna di miele" o comunque in soggetti che riescono a portare a termine una disintossicazione spontanea.

La prognosi dei pazienti bipolari abusatori di sostanze è peggiore di quella dei non abusatori. La risposta alla terapia con litio è in questi casi minore ed i risultati migliori si hanno con gli anticonvulsivanti, soprattutto l'acido valproico. Il trattamento con litio appare, tuttavia, utile nei pazienti bipolari cocainomani.

Evidenze sperimentali, ma non cliniche, prospettano interazioni litio-metadone. La fenitoina, la carbamazepina e il fenobarbital riducono drasticamente la biodisponibilità del metadone, provocando una grave sindrome d'astinenza. L'acido valproico e i nuovi antiepilettici non sembrano produrre questo effetto.

Con farmaci oppiacei

Agonisti

Gli oppiacei, per la loro azione farmacologica, potrebbero non indurre depressione, al contrario sembrerebbero in grado di alleviarla, tanto da far ipotizzare che molti tossicodipendenti siano potenzialmente dei depressi, che si autocurano con l'assunzione di oppiacei, e tanto da dar vigore ad una ipotesi endorfinergica delle distimie. Le ricerche condotte con somministrazione di oppioidi a pazienti depressi si sono mostrate coerenti con tale ipotesi, anche se non mancano risultati contrastanti. Effetti positivi determinati dalla somministrazione di beta-endorfina sono stati osservati in un certo numero di pazienti non tossicomani, depressi (2 in uno studio e 3 su 6 in un altro). Sempre delle beta-endorfine è stata confermata la superiorità rispetto al placebo. Al contrario, non sono state trovate differenze, ancora vs. placebo, fra morfina e placebo e metadone e placebo, sempre in pazienti depressi, non tossicomani. Per la buprenorfina è stata segnalata la superiorità terapeutica rispetto al placebo. In pazienti eroinomani, maggiori dosaggi di metadone sono necessari per stabilizzare pazienti con sintomi depressivi e comportamenti violenti all'ingresso in trattamento. Pazienti con doppia diagnosi, soprattutto pazienti bipolari I, necessitano di dosaggi di stabilizzazione maggiori di quelli standard (superiori a 100 mg/die). In osservazioni a due anni, il mantenimento metadonico sembra influire positivamente anche come stabilizzante dell'umore in pazienti bipolari I. Questi risultati, anche se non del tutto univoci, sono in accordo con osservazioni compiute sul piano non terapeutico. Vi è un'elevata presenza di recettori oppioidi e di endorfine nelle aree limbica e ipotalamica, fortemente coinvolte nella modulazione della vita affettiva. Esiste un'interazione fra oppioidi e sistemi catecolaminergici, questi ultimi implicati nella patogenesi della depressione.

E' rilevabile una diminuita risposta prolattinematica alla morfina nelle depressioni maggiori. Dunque, i risultati terapeutici e quelli della ricerca neurochimica suggeriscono, secondo Extein, che "una diminuzione dell'attività del sistema endorfinergico sia alla base della fisiopatologia della depressione".

Antagonisti

La bassa incidenza dei quadri espansivi, in tossicodipendenti, contrasta con il fatto che gli oppiacei abbiano un effetto euforizzante e che, dal punto di vista neurochimico, nella mania si reperti un eccesso di endorfine. E' stato anche dimostrato un effetto antimaniacale del naloxone, che è invece inefficace nei depressi. Alcune osservazioni farebbero pensare ad un'azione antagonista inversa del naltrexone, con ripercussioni negative sull'affettività dei pazienti. In una paziente bulimica, il trattamento con naltrexone ha provocato l'insorgenza di attacchi di panico. In uno studio su pazienti inseriti in protocolli di trattamento psicosociale e mantenimento naltrexonico, 13 pazienti su 81 sono andati incontro a fenomeni di overdose nell'arco di 12 mesi di trattamento. Su 4 di queste overdose fatali, una rappresentava un suicidio. Fra le 9

overdose non fatali, 4 erano tentativi di suicidio. Dati del PISA-SIA Group, non ancora pubblicati, indicherebbero una minore efficacia del mantenimento naltrexonico nei confronti del mantenimento metadonico sui propositi suicidari e sui comportamenti aggressivi dei pazienti, soprattutto in trattamenti a lungo termine. Su pazienti bipolari I con scarso craving per gli oppiacei, il naltrexone mostrerebbe invece una buona efficacia terapeutica, testimoniata dalla buona retention rate di questi soggetti rispetto a tossicodipendenti senza doppia diagnosi o senza disturbo bipolare.

L'aggiunta di fluoxetina migliora l'outcome a tre e sei mesi di soggetti in mantenimento naltrexonico, suggerendo che l'azione anti-reward del naltrexone e la conseguente ipoforia possono essere efficacemente antagonizzate dall'azione antidepressiva della fluoxetina.

Farmaci riportati in questo capitolo

Aloperidolo	Bioperidolo; Haldol - decanoas; Serenase
Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Buprenorfina	Subutex; Temgesic
Carbamazepina	Tegretol - CR
Citalopram	Elopram; Seropram
Clonazepam	Rivotril
Clorazepato	Transene
Clorimipramina	Anafranil
Clozapina	Leponex
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Micronoan; Noan; Tranquirit; Valium; Vatron
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
Doxepina	—
Fenitoina	Aurantin; Dintoina
Fenobarbital	Comizial; Gardenale; Luminale Bracco; Luminalette; Neurobiol C.M.
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Fluvoxamina	Dumirox; Fevarin; Maveral
Imipramina	Tofranil
Litio	Carbolithium
Naloxone	Narcan
Naltrexone	Antaxone; Nalorex; Narcoral
Olanzapina	Zyprexa
Oxazepam	Limbial; Oxapam; Serpax
Paroxetina	Sereupin; Seroxat
Risperidone	Belivon; Risperdal
Sertralina	Tatig; Zoloft
Trimipramina	Surmontil
Valproato	Depakin - Chrono; Depamag

4.4

Doppia Diagnosi.

Clinica e terapia dei disturbi d'ansia nei tossicodipendenti

In molti pazienti tossicodipendenti, è possibile evidenziare sintomi d'ansia in diversi momenti della loro patologia. Nel 50-70% dei pazienti alcolisti, questi sintomi appartengono a quadri di ansia generalizzata, disturbo da panico o disturbi fobici. In caso di intossicazione o sindrome d'astinenza tale percentuale arriva a valori superiori all'80%. Dal punto di vista etiopatogenetico, è stato postulato un link genetico fra i due disturbi; un'altra ipotesi vede nell'alcolismo una sorta di automedicazione per gli stati d'ansia. E' difficile risalire alla primarietà o secondarietà dell'ansia rispetto all'uso di sostanze, tuttavia i disturbi d'ansia, quando presenti in maniera autonoma, necessitano di trattamento a lungo termine.

Epidemiologia

Il National Comorbidity Survey del 1994 riporta una prevalenza nella vita di disturbi d'ansia nella popolazione generale del 24.9%, mentre l'alcoldipendenza sarebbe riscontrabile nel 13.7%. Alti livelli d'ansia si ritrovano in pazienti alcolisti e/o tossicodipendenti nei quadri di comorbidità per agorafobia e fobia sociale, che condizionano, durante le fasi acute, periodi di forti bevute. Si ritiene che la comorbidità per disturbi d'ansia, in soggetti tossicodipendenti, non sia rappresentata nella popolazione generale in maniera diversa dai disturbi d'ansia separatamente. Inoltre, non vi sarebbe evidenza che soggetti sofferenti di disturbi d'ansia abbiano un tasso più elevato di tossicodipendenza; coerentemente, si è potuto evidenziare problemi legati al bere in pazienti affetti da fobia sociale solo in copresenza di un disturbo bipolare di tipo II.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Stefania Canoniero e Matteo Pacini

Sintomi d'ansia si ritrovano nell'intossicazione cronica da stimolanti (cocaina) o negli stati d'astinenza da farmaci depressori del sistema nervoso centrale, dovuti all'aumentata liberazione di catecolamine. Il lattato di sodio è in grado di provocare attacchi di panico non solo in chi ha la malattia, ma anche negli alcolisti; in più, negli stessi i livelli di lattato tendono ad aumentare durante gli stati di intossicazione. Dal 40 al 60% degli alcolisti con comorbidità per disturbi d'ansia i sintomi ansiosi sono precedenti all'uso di alcool; di contro, numerose sono le evidenze che gravi problemi alcool-correlati sono riscontrabili prima dei disturbi d'ansia. Controversa è la questione se, una volta ottenuta la disintossicazione del paziente, il quadro ansioso subisca un miglioramento o un peggioramento. Certo è che molto tempo è necessario prima della remissione del quadro clinico del disturbo d'ansia.

In gemelli monocoriali, figli di alcolisti, solo i forti bevitori mostrano sintomi d'ansia, suggerendo un rapporto causale fra effetto farmacologico della sostanza e sviluppo di un disturbo d'ansia. Attualmente non vi sono evidenze che soggetti a rischio di sviluppare alcolismo lo siano anche per i disturbi d'ansia. Il rischio di alcolismo in persone con disturbo da panico, disturbi fobici e ansia generalizzata è comparabile con quello della popolazione generale. Infine, non è da sottovalutare il fatto che ritrovare disturbi d'ansia in individui alcool-dipendenti possa essere il risultato di una familiarità per disturbi d'ansia, indipendente dai problemi alcool-correlati.

Nonostante i tossicodipendenti da eroina dichiarino spesso sintomi simili a quelli ansiosi, la diagnosi di vero e proprio disturbo d'ansia, al di fuori della condizione di astinenza, può essere posta in un numero relativamente basso di casi. Per quanto alcuni studi dimensionali abbiano segnalato la presenza di strutture nevrotiche e la concomitanza di sintomi della serie ansiosa, la quasi totalità degli studi clinici ha mostrato come di rado sia possibile diagnosticare un vero e proprio disturbo d'ansia. Una prevalenza attuale di disturbi d'ansia è rilevabile, al massimo, nel 12% dei casi, ed una prevalenza lifetime nel 6%; valori molto più contenuti si ritrovano, specialmente nella comorbidità per fobie, variando dall'1% al 9.5%.

Non infrequente è la comparsa di episodi clinicamente simili agli attacchi di panico, durante lo svolgimento o durante il disimpegno da programmi di stabilizzazione metadonica, in percentuali comprese tra l'1% ed il 2, 2%, e non di rado sono anamnesticamente documentabili episodi di fobia scolare e di ansia di separazione, che spesso precorrono lo sviluppo di quadri agorafobici. Questi dati suggeriscono che gli stati di panico spontanei possono essere il risultato di un deficit funzionale della inibizione dell'attività noradrenergica ascendente mediata dalle endorfine.

Per quanto concerne la prevalenza di manifestazioni della serie ossessivo-compulsiva, gli unici dati finora disponibili sono quelli dello studio di Yale compiuto da Rounsaville e collaboratori, con quote di prevalenza attuale e lifetime rispettivamente del 10% e del 20%. I pazienti con DOC, infatti, si caratterizzano per condensare tutti i pericoli in un unico oggetto, appunto quello fobico, e per impostare la loro vita in funzione dell'evitamento di tale oggetto. Similmente, anche se specularmente, il tossicodipendente imposta la sua vita all'insegna della ricerca compulsiva di un unico oggetto, la droga, in cui condensa l'intero contenuto e proposito dell'esistenza, droga che potrebbe essere così interpretata come il protettore totipotente nei confronti di timori fobici sottostanti. E' stata, infatti, sottolineata la possibilità, secondo Wurmser, di intravedere "almeno nella maggior parte dei tossicodipendenti, un nucleo fobico...tipicamente la paura (e

desiderio) di essere chiusi, catturati, intrappolati in strutture, limitazioni, carceri, oppressioni fisiche o emozionali, e legami”. Cosciché la droga assume il significato di parte del sistema protettivo controfobico: essa è “allo stesso modo compulsivamente ricercata, come un oggetto fobico deve essere compulsivamente evitato. E’ il negativo fotografico di una fobia”.

Forme Cliniche

Tutti i disturbi d’ansia elencati nel DSM-IV possono essere presenti durante uno stato di intossicazione o una sindrome d’astinenza, qualunque sia la sostanza abusata. I disturbi più comuni sono le fobie, il disturbo da panico e l’ansia generalizzata. Il DSM-IV definisce questi stati come disturbi d’ansia indotti da sostanze, i cui sintomi preminenti sono l’ansia libera, gli attacchi di panico, le ossessioni e le compulsioni, che insorgono in un arco di tempo di un mese da uno stato di intossicazione o di astinenza. Questa sintomatologia, che può occasionalmente durare per mesi, può significativamente interferire con l’adattamento sociale del paziente, peggiorando le sue relazioni personali e sociali, il suo adattamento lavorativo e la capacità di gestire il tempo libero.

I disturbi d’ansia possono anche essere una vera e propria co-occorrenza di uno stato di tossicodipendenza, ma il quadro clinico è indistinguibile da quello di un disturbo d’ansia autonomo. I criteri del DSM-IV sono utili per cercare di differenziare le forme primitive da quelle secondarie. Vi è maggiore possibilità che il disturbo sia primitivo, se i sintomi d’ansia precedono l’insorgenza dell’abuso di sostanze, se i sintomi persistono dopo l’interruzione dell’uso della sostanza (sia per l’intossicazione che dopo la sindrome d’astinenza), o comunque sono eccessivi rispetto alla condizione tossicologica del paziente ed, infine, se c’è un’anamnesi positiva per episodi ricorrenti non sostenuti dall’utilizzo di sostanze.

Trattamento dei Disturbi d'Ansia nei Tossicodipendenti

Il trattamento degli stati ansiosi persistenti al di là degli stati di intossicazione o di astinenza è simile al trattamento degli stati ansiosi primitivi. I farmaci rimangono, tuttavia, un’opzione, per quei pazienti che non risentono positivamente del trattamento specifico per la dipendenza (sia per l’alcool che per gli oppiacei). Occorre sempre avere in mente precisi sintomi bersaglio e la terapia non dovrà essere continuativa, ma a intervalli limitati nel tempo. Questo vale soprattutto per le benzodiazepine, il cui uso ha un senso solo come facilitazione per intraprendere altri tipi di trattamento (per esempio, per iniziare una terapia a lungo termine con antidepressivi). Farmaci come l’alprazolam, il diazepam ed il lorazepam vanno evitati per il loro alto potenziale d’abuso, mentre il clonazepam sembra essere più maneggevole fino ad un dosaggio di 0,50 mg 3 volte al giorno.

Il diazepam è uno dei più popolari farmaci di abuso per i tossicodipendenti, non tanto e non soltanto per lenire la crisi di astinenza e per mantenere lo stato di disintossicazione o per migliorarla, ma, a detta degli stessi interessati, “per tenersi su”, “per riprodurre l’euforia eroinica con il metadone” o per produrre una “sensazione piacevole di rilassamento” descritta come “high”. Tale condotta è coerente con studi condotti nell’animale, nei quali è stato dimostrato che il diazepam potenzia gli effetti degli oppiacei. Il diazepam viene utilizzato, inoltre, ad alti dosaggi per lenire la crisi di astinenza e per mantenere lo stato di disintossicazione o per migliorare la disintossica-

Tabella 4.4.a. Associazioni farmacologiche e dosaggi in pazienti eroinomani affetti da Disturbo di Panico in trattamento metadonico			
	Dosaggi (mg/die)		
	Min	Mean	Max
Metadone, dosaggio di stabilizzazione	80	85	90
Imipramina	25	30	50
Fluvoxamina*	50	100	150
Paroxetina	10	20	30
Sertralina*	50	100	150
Citalopram	10	20	40

*Massima attenzione durante la fase di induzione metadonica
 *Rivalutare il dosaggio del metadone se il paziente è già in trattamento metadonico

zione stessa. Anche nei trattamenti di stabilizzazione con metadone, si osserva abuso di diazepam in misura maggiore addirittura a quello degli alcolisti. Sempre riferendosi al trattamento metadonico, sono state riportate quote di prevalenza di abuso di benzodiazepine intorno al 10-20%; alcuni studi, tuttavia, riportano percentuali maggiori (intorno al 30%) di pazienti che avevano fatto uso di farmaci sedativo-ipnotici almeno una volta durante la settimana precedente l'intervista clinica. Sugli oltre 11.000 pazienti del Treatment Outcome Prospective Study, è stato riportato un uso settimanale o plurisettimanale di tranquillanti ed ipnotici nel 5-16% dei casi, ed, infine, un uso continuativo di diazepam, determinato con controlli urinari effettuati senza preavviso nell'arco di sei mesi, può essere riscontrato molto frequentemente (più di tre positività) in circa il 20% dei pazienti e meno frequentemente (meno di due positività) nel 46%. Sorge quindi il problema se questo uso sia un tentativo di controllare l'ansia, ricorrendo all'automedicazione, o se faccia parte di una vera e propria pratica tossicomana. Ultimamente, inoltre, ha assunto rilevanza clinica il problema della sindrome d'astinenza da benzodiazepine, perfino a dosaggi inferiori a quelli di solito usati da pazienti in trattamento metadonico. Inoltre, pazienti sotto trattamento metadonico e benzodiazepine possono presentare eccessiva sonnolenza, atassia, disartria e occasionalmente attacchi patologici di rabbia. Negli ultimi tempi, alla dipendenza da diazepam si sta sostituendo quella da benzodiazepine ipnoinducenti, spesso prescritte con leggerezza dal medico di famiglia per l'insonnia del soggetto, e che, assunte in notevole quantità, procurano veri e propri stati di onirismo diurno, che spesso è utilizzato dai tossicomani per la messa in opera di comportamenti illegali. Viste queste temibili complicanze, l'uso di benzodiazepine nei pazienti tossicodipendenti è da bandire o da relegare a comprovati stati di necessità e comunque sotto il diretto controllo del medico; soprattutto, appare inutile e dannosa la pratica di consigliare ai tossicodipendenti di assumere minori dosi di metadone compensate da un maggior uso di benzodiazepine. Non solo non si migliora la situazione clinica del soggetto, ma si favorisce l'insorgenza di politossicomania.

Indipendentemente da quali possano essere le dinamiche che lo sottendono, è certo che un utilizzo così massiccio di benzodiazepine complica la già delicata situazione clinica dell'eroinomane, ed è perciò opinione unanimemente condivisa dai clinici che il controllo delle manifestazioni ansiose in pazienti in trattamento con farmaci agonisti debba essere operato tramite opportune variazioni del dosaggio del metadone, counseling individuale e di gruppo, tecniche di rilassamento e manipolazioni ambientali. Il dosaggio di metadone da utilizzare per stabilizzare il paziente con comorbidità per disturbi d'ansia è, secondo il PISA-SIA Group, il più basso utilizzato nel trattamento di pazienti con doppia diagnosi (intorno agli 80 mg/die), inferiore a quello per stabilizzare anche particolari pazienti senza doppia diagnosi (superiore ai 100 mg/die) (tabella 4.4.a). Coerentemente con queste osservazioni, il naltrexone, antagonista degli oppiacei, si è dimostrato in grado di provocare ansia anche in pazienti non tossicodipendenti.

Per i disturbi d'ansia nei tossicodipendenti, si possono utilizzare con successo anche gli antidepressivi ed il buspirone. I triciclici e gli SSRI controllano efficacemente sia i sintomi ansiosi che quelli depressivi e possono essere utilizzati anche in trattamenti a lungo termine. Imipramina e nortriptilina possono causare sedazione, ipotensione, sincope ed altri effetti anticolinergici. La fluoxetina, la sertralina e la paroxetina possono inizialmente aumentare l'ansia, ma questo effetto è molto raro nei pazienti eroinomani, soprattutto se in trattamento con metadone. Gli SSRI sono da preferire ai triciclici per il loro più basso potenziale di abuso e per la loro minore tossicità in caso di overdose. Infine, i sintomi da sospensione dei triciclici e degli SSRI sono molto più blandi di quelli delle benzodiazepine. Il buspirone a dosaggi fra i 15 ed i 60 mg al giorno, ed anche in associazione agli SSRI, si è dimostrato efficace per l'ansia medio-moderata.

Farmaci riportati in questo capitolo

Alprazolam	Frontal; Mialin; Valeans; Xanax
Buspirone	Axoren; Buspar; Buspimen
Citalopram	Elopram; Seropram
Clonazepam	Rivotril
Diazepam	Aliseum; Ansiolin; Diazemuls; Micronoan; Noan; Tranquirit; Valium; Vatron
Fluoxetina	Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA; Prozac - FD
Fluvoxamina	Dumirox; Fevarin; Maveral
Imipramina	Tofranil
Lorazepam	Control; Lorans; Tavor
Metadone	Metadone; Eptadone
Nortriptilina	Noritren
Paroxetina	Sereupin; Seroxat
Sertralina	Tatig; Zoloft

4.5

La Doppia Diagnosi. Clinica e terapia dei disturbi di personalità nei tossicodipendenti

Tossicodipendenza e sintomi psicopatologici

L'utilizzo di vari test ha permesso di delineare i sintomi psicopatologici correlati alla pratica tossicomana.

Esaminati con la "Multiple Affect Adjective Check List" (MAACL), gli eroinomani presentano elevati livelli di ansia, depressione, ostilità, anedonia con forte incapacità a provare piacere da stimoli fisici o relazioni interpersonali. Utilizzando la "Tennessee Self Concept Scale" (TSCS), che valuta l'autostima, risultano caratterizzati da una concezione del sé orientata in senso depressivo. Utilizzando, invece, il California Psychological Inventory o l'Eysenck Personality Questionnaire i sintomi depressivi, in particolare la bassa autostima, non sono frequenti negli eroinomani, né discriminanti tra eroinomani e controlli. Le valutazioni compiute con la "Beck Depression Inventory" (BDI) hanno confermato la presenza significativa di sintomi depressivi, sensibili alla terapia metadonica, in meno del 50% dei soggetti esaminati. Con il "Profile of Mood States" (PMS), astenia e inerzia sono risultate le caratteristiche principali durante la pratica tossicomana, mentre pazienti in trattamento metadonico mostrano elevati livelli di aggressività e di acting-out.

Per quanto riguarda la sessualità, molti studi hanno riferito punteggi nella norma per i tossicodipendenti riguardo all'identità e agli interessi sessuali, salvo un maggior bisogno di rapporti eterosessuali.

I sintomi d'ansia, mediamente rappresentati durante il trattamento di mantenimento metadonico, risultavano sensibili a interventi di ordine ambientale e riabilitativo.

Questo capitolo è stato scritto da Matteo Pacini e Icro Maremmani

Nell'esperienza del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, le tipologie di disagio psichico prevalenti in tossicomani, esaminati con la "Symptom Distress Checklist 90 items" (SCL-90), sono quelle somatoforme, fobica e di ansia generalizzata. Utilizzando ancora l'SCL-90 in soggetti eroinomani durante vari tipi di trattamento, i sintomi psicopatologici non sono molto frequenti e potrebbero dipendere dal permanere di un discomfort psicopatologico durante la terapia per una non corretta applicazione del tipo di trattamento.

Tossicodipendenza e dimensioni personologiche

A livello più prettamente personologico, il "Minnesota Multiphasic Personality Inventory" (MMPI) permette di evidenziare come i tratti ansiosi, insieme ad altri tipi di personalità abnormi, prevalgano nettamente sui tratti psicotici. Viene evidenziata la frequenza di profili personologici di tipo patologico (scala "Psychopathic Deviance") e una maggior tendenza all'isolamento sociale e alla perdita di autonomia (scala "Depression"), aspetti che possono essere verosimilmente giustificati come conseguenze dell'esperienza tossicomana. Dal confronto degli studi che utilizzano il MMPI non si delinea, tuttavia, un profilo di punteggio tipico ed esclusivo del tossicodipendente. La devianza dei tossicodipendenti, come gruppo, è distribuita su tutte le scale, escluse la virilità-femminilità e l'introversione sociale. In termini quantitativi la devianza non è quasi mai spiccata (si tratta, in genere, di +1 deviazione standard dalla media, in otto delle scale con punteggi elevati), salvo che nella scala "Psychopathic Deviance", dove si raggiungono le due deviazioni standard in senso positivo. Ad un'analisi più dettagliata, è possibile comunque identificare due sottogruppi personologici secondo il MMPI: il gruppo I si caratterizza per anticonformismo, distimia, disagio soggettivo e anomalie dell'ideazione, ma la devianza non è spiccata; il gruppo II ha punteggi elevati nella sola Pd, ma la devianza è marcata. Il MMPI sarebbe in grado di distinguere gli eroinomani, che hanno punteggi elevati nella scala Hy, dagli alcolisti, che hanno invece punteggi elevati in Pd, Ma, Hy, Pt.

Specifici tratti caratteristici della "addictive personality" potrebbero, invece, essere evidenziati in rapporto al sesso: la "addictive personality" femminile avrebbe il suo tratto cardine nell'impulsività, mentre la forma maschile sarebbe incentrata su dipendenza, spiccata autocritica, timidezza.

Per quanto riguarda l'acquisizione di modelli cognitivi di interpretazione della realtà, quali "il luogo di controllo", è stato proposto che la tossicodipendenza sia legata alla ricerca di oggetti esterni come fonte di sicurezza, come espressione di un assetto psicologico secondo cui il controllo sugli eventi è attribuito a fattori esterni piuttosto che alla propria volontà. In termini psicologici i tossicodipendenti avrebbero un "locus of control" (LC) esterno. Questa dimensione permette di spiegare la tendenza di alcuni individui ad ignorare i rinforzi contingenti, come una incapacità a rispondere alla ricompensa e alla punizione e questa incapacità è legata ad una aspettativa generalizzata, che porta a percepire le azioni come sganciate dal raggiungimento di una ricompensa o all'evitamento di una punizione. Pertanto, gli "interni" sono portati a ritenere di poter controllare gli eventi, mentre gli "esterni" hanno un atteggiamento esistenziale fatalistico, e pensano che le proprie azioni non siano correlate con l'esperienza. Contrariamente a tale aspettativa, per i tossicodipendenti è emersa una internalità del LC, che può essere soggetta a fluttuazioni temporanee per l'intervento di fattori ambientali, ma rimane

comunque relativamente stabile. L'esternalizzazione del LC caratterizza la fase di stato della storia tossicomana, mentre con la terapia di mantenimento metadonico il LC tende a ritornare interno.

In conclusione è possibile affermare che gli aspetti personologici, per i quali esiste la maggiore concordanza e al contempo specificità per la tossicomania, risultano essere il livello di aggressività, il tono dell'umore disforico-irritabile, l'iper criticismo eterodiretto e le condotte sociopatiche. Tuttavia, quando si voglia valutare la sociopatia nel contesto della personalità del tossicomane, non appare utile misurarla durante il comportamento tossicomano, in cui le condotte antisociali ed eterolesive rappresentano una conseguenza aspecifica legata, in generale, alle esigenze economiche e al coinvolgimento in ambienti criminali. Per quanto complesso e disomogeneo appaia il panorama degli studi sperimentali, è possibile estrapolare alcuni dati fondamentali: 1) la frequenza di componenti depressive, in genere sensibili al trattamento metadonico, con il quale i tossicomani non sono distinguibili dalla popolazione generale, in rapporto alla dimensione estroversione/introversione o all'autostima; 2) la presenza di componenti ansiose anche durante il mantenimento metadonico; 3) la relativa rarità di manifestazioni psicotiche.

Tossicodipendenza e Disturbi di Personalità

Il riscontro nel tossicomane di relazioni interpersonali precarie e deficitarie e di una identità instabile e scarsamente coerente, oppure di comportamenti sociopatici, con frequenza di atti impulsivi e coinvolgimento in attività criminali, ha da sempre posto il problema delle relazioni tra uso di droghe e quadri personopatici. L'attuale orientamento nosologico non prevede l'inquadramento dei comportamenti tossicomani come tipologia particolare di disturbo di personalità, ma piuttosto come aspetto frequentemente presente nei quadri di psicopatia; talora con valore diagnostico, come nei disturbi di personalità borderline e antisociale.

Prima dell'introduzione del DSM solo per il quadro attualmente codificato come Disturbo Antisociale di Personalità, era disponibile uno strumento diagnostico "dedicato". Così vi era l'impressione che la comorbidità Disturbi da Uso di Sostanze fosse limitata al DPAS. Poiché alcuni tratti tradizionalmente associati ai Disturbi da Uso di Sostanze, come l'impulsività, possono appartenere ad altri Disturbi di Personalità, è logico attendersi che una più ampia prospettiva diagnostica della relazione Disturbo da Uso di Sostanze - Disturbi di Personalità possa rivelare un pattern di comorbidità più ampio.

Negli studi, condotti su campioni clinici, nei quali sono stati utilizzati questionari semistandardizzati e semistrutturati per determinare i disturbi di asse II nell'indagine di comorbidità con i Disturbi da Uso di Sostanze, è stato osservato che una parte notevole dei pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze presenta uno o più Disturbi di Personalità, non solo DPAS, ma anche Disturbo di Personalità Borderline e altri.

Almeno un disturbo in asse II è diagnosticabile nel 25%-91% dei tossicomani, a seconda delle casistiche, con una netta predominanza dei Disturbi Borderline e Istrionico, presenti rispettivamente nel 5%-65% dei casi, e nel 12%-64%; l'Antisociale (3-55%) e anche il Passivo-Aggressivo. Anche la cluster C ha una prevalenza significativa (28%), in particolare per il DP dipendente (35%) e l'evitante. Nonostante la cluster A sia la meno rappresentata, è assai significativa la comorbidità tra problemi tossico-correlati

e Disturbo Schizotipico di Personalità (fino al 41% di prevalenza).

Tutti gli studi clinici, tranne poche eccezioni, hanno utilizzato pazienti abusatori di sostanze, che si erano ricoverati in unità o cliniche specializzate, cosicché i disturbi di asse II non sono stati determinati indipendentemente dalla conoscenza del Disturbo da Uso di Sostanze. Correggendo la diagnosi di Disturbo di Personalità Borderline con l'eliminazione del criterio dell'abuso di sostanze, un considerevole numero di pazienti non rientra più nella categoria diagnostica. Questa interferenza può essere evitata scegliendo soggetti in trattamento per Disturbo di Personalità, diagnosticato indipendentemente dalla conoscenza del Disturbo da Uso di Sostanze. I tassi di Disturbo di Personalità in rapporto a diagnosi corrente o lifetime sono simili, il che suggerisce che la diagnosi di Disturbo di Personalità in presenza di Disturbo da Uso di Sostanze attuale non sia nei fatti così problematica come supposto.

Per quanto riguarda le comorbidità specifiche per le varie sostanze negli abusatori di alcool e cocaina, la prevalenza di un Disturbo di Personalità è maggiore in entrambi i gruppi di abusatori rispetto ai controlli e maggiore tra i cocainomani rispetto agli alcolisti. Altri studi tuttavia indicano una prevalenza di Disturbo di Personalità simile per alcool e sostanze diverse dall'alcool.

Negli abusatori di cocaina, la cluster prevalente è la B, seguita da C e A; negli alcolisti prevalgono la B (in particolare Borderline) e la C; nei controlli la prima cluster è la C. Con il "Millon Clinical Multiaxial Inventory" (MCMI), l'assetto di personalità di gran lunga prevalente negli assuntori di eroina è risultato quello narcisistico, mentre gli alcolisti presentavano per lo più tratti di tipo schizoide e/o borderline. Analizzando l'associazione dal versante del Disturbo di Personalità, emerge che la comorbidità per Disturbo da Uso di Sostanze si verifica soprattutto per l'alcool e sostanze sedativo-ipnotiche.

La copresenza di un Disturbo di Personalità si associa a caratteristiche particolari di decorso, quali l'età di inizio delle condotte d'abuso e il livello di funzionamento globale. L'età di inizio dell'uso è minore in presenza di Disturbo di Personalità con due possibili significati: o i soggetti che sviluppano Disturbo di Personalità hanno problemi in età adolescenziale, che facilitano il contatto con le sostanze d'abuso, o l'uso precoce di sostanze genera problemi di integrazione sociale, che sono poi diagnosticati come Disturbo di Personalità. La comorbidità con Disturbo di Personalità si associa a un livello di funzionamento globale minore, ma non aumenta la cronicità dell'uso di sostanze.

Disturbo di personalità antisociale

L'associazione tra una varietà di Disturbo da Uso di Sostanze e il Disturbo di Personalità Antisociale è stata osservata in ambito clinico e forense e nella popolazione generale. Degli individui con diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze, il 20%-40% ha comorbidità per DPAS, con prevalenza maggiore nei casi di poliabuso. Non esistono altri DP per cui sia stata individuata una così forte associazione con il Disturbo da Uso di Sostanze. I Disturbi da Uso di Sostanze, diagnosticati secondo il DSM-IV, sono più strettamente associati con DPAS che con qualsiasi altro disturbo di asse I preso in considerazione. Non vi sono altri ambiti diagnostici al di fuori dell'abuso di sostanze, e in particolare di alcool, in cui la concentrazione della diagnosi in comorbidità di DPAS sia altrettanto significativa.

Degli individui con DPAS, il 93% ha comorbidità per Disturbo da Uso di Sostanze; in oltre il 90% degli antisociali abusatori figura l'alcool come unica sostanza o una delle sostanze d'abuso e l'odd-ratio DPAS-Disturbo da Uso di Sostanze sarebbe significativa per l'alcool e (meno) per gli psicostimolanti amfetaminici. Tuttavia, in questo disturbo di personalità, non sembra esistere una specificità per l'alcool. Per alcuni autori, infatti, il DPAS sarebbe maggiormente rappresentato negli abusatori di cocaina rispetto agli abusatori di alcool. In ogni caso, gli individui con DPAS sono concentrati tra gli abusatori, e in particolare tra gli abusatori di alcool, anche se ne rappresentano una minoranza. In altre parole gli abusatori di alcool sono concentrati tra gli individui con DPAS in misura molto minore di quanto questi non siano concentrati tra gli abusatori di alcool.

Gli alcolisti antisociali rientrano nella categoria dell'alcolismo tipo II, ossia il quadro tipico di individui di sesso maschile e caratterizzato da esordio precoce dell'abuso e rapido sviluppo della dipendenza, tratti antisociali, che riconoscono familiarità e scarso insight.

La dimensione Novelty-Seeking, che come il DPAS si associa frequentemente all'abuso di sostanze, è apparsa in grado di discriminare gli abusatori antisociali rispetto ai non antisociali. Negli abusatori di alcool, la dimensione Novelty-Seeking correla con il tipo II, che è il quadro clinico di alcolismo più specificamente associato al DPAS. Tra DPAS e dimensione Novelty-Seeking sembrerebbe, così, esservi un certo margine di sovrapposizione, oltre che una convergenza, relativamente all'uso problematico di sostanze. Gli aspetti tipici del DPAS appaiono correlati all'abuso alcolico anche al di fuori della categoria diagnostica del DSM: uno studio compiuto su utilizzatori di alcool con quantità e pattern variabili, è emersa una correlazione diretta con il grado di ipoforia e inversa con la docilità e i livelli di ansia.

Tra le sostanze diverse dall'alcool che sono oggetto di abuso in individui con DPAS sono inclusi gli oppiacei. Il DPAS rappresenta un fattore di rischio per l'uso di oppiacei in soggetti già abusatori d'alcool. Infatti, in soggetti passati dall'alcolismo all'uso di oppiacei o all'uso misto di alcool e oppiacei, è stato dimostrato che la maggior parte di essi aveva una diagnosi di DPAS. Gli alcolisti senza diagnosi di DPAS sembrano meno predisposti al passaggio agli oppiacei. In più, la frequenza di uso di oppiacei senza uso precedente o contemporaneo di alcool in soggetti con DPAS è bassa (minore del 10%). Diventa perciò difficile stabilire il rischio per l'uso di oppiacei associato al DPAS in assenza di alcolismo.

Nella maggior parte degli studi l'associazione tra Disturbo da Uso di Sostanze e DPAS passa per la presenza del Disturbo della Condotta nell'infanzia-adolescenza, che può essere considerato, quindi, equivalente del DPAS prima dei 18 anni. Il rischio di tossicodipendenza associato al Disturbo della Condotta dimostra una sostanziale sovrapposizione con i risultati relativi al DPAS, con l'aggiunta, per il Disturbo della Condotta, di un rischio significativo anche per abuso di nicotina e cannabinoidi, oltre che per l'alcool. Il Disturbo della Condotta rappresenta un predittore di DPAS ed è comunque predittore di uso di sostanze in età adulta.

Studi sulla familiarità dell'alcolismo mostrano come gli alcolisti con familiarità per alcolismo hanno una maggiore prevalenza di tratti antisociali. La familiarità per alcolismo appare indipendente dalla familiarità per DPAS, ovvero la familiarità per alcolismo corretta per la familiarità per DPAS è sempre significativa. I figli di alcolisti

mostrano un quadro di personalità, che più spesso comprende i seguenti tratti: iperattività e disturbo da deficit dell'attenzione, impulsività e aggressività, labilità emozionale, socializzazione di gruppo, deficit cognitivi, deficit dell'espressione verbale con alexitimia, deficit di astrazione, tratti antisociali.

La personalità nell'etiopatogenesi della tossicodipendenza

La self-medication hypothesis del Disturbo da Uso di Sostanze

La dipendenza è caratterizzata, sul piano psicopatologico, da un sentimento di desiderio, il craving, che comprende una componente positiva, la ricerca dell'effetto piacevole, e una componente negativa, l'ansia anticipatoria dei sintomi dell'astinenza o gli stessi sintomi in atto. La condizione di post-tossicodipendenza-detossificazione rimane comunque una dipendenza, tradizionalmente definita psichica, che esprime la sola componente positiva del craving, l'unica rimasta dopo la detossificazione, che ha eliminato la dipendenza fisica, corrispondente alla componente negativa. In questa fase, quindi, la ricerca non è legata all'astinenza fisica, o primaria, ma a un substrato psicopatologico residuo alla detossificazione, che sostiene la più duratura e resistente astinenza secondaria. Si può ipotizzare che questo residuo non sia altro che il riemergere dello stato psichico anteriore all'inizio dell'abuso, cioè il terreno su cui si è sviluppata la dipendenza. In altre parole, lo stato psichico che definisce l'astinenza secondaria è una condizione analoga a quella preesistente all'inizio dell'abuso, che ricompare alla fine dell'esperienza tossicomana.

L'astinenza secondaria sarebbe un disturbo psicopatologico diagnosticato in un particolare contesto, la dipendenza da sostanze, e da questo mascherato al momento della diagnosi. La dipendenza sarebbe una complicità di tale disturbo primario. Il craving, che si manifesta in assenza della sostanza fonte di gratificazione, esisterebbe virtualmente anche prima del contatto con la sostanza, senza che questa ne sia ancora l'oggetto. Esisterebbe cioè un disagio psichico, rispetto al quale la sostanza non ancora sperimentata ha un virtuale effetto terapeutico. Il contatto con la sostanza è l'evento con cui l'individuo predisposto apprende le proprietà autoterapiche della stessa nei confronti del proprio disagio psichico.

Khantzian ha formulato l'ipotesi autoterapica (self-medication hypothesis) del Disturbo da Uso di Sostanze, con particolare riferimento all'eroina e alla cocaina. Egli propone che "gli specifici effetti psicotropi di queste sostanze interagiscano con disturbi psichici e stati di sofferenza emotiva in modo da renderle compulsivamente necessarie per individui suscettibili". Gli individui selezionano autonomamente le diverse sostanze sulla base dell'organizzazione di personalità e degli squilibri della sua struttura. Coerentemente a questa teoria, utilizzando negli eroinomani depressi una terapia antidepressiva, è possibile ridurre il craving. Esiste anche una serie di evidenze cliniche su individui dipendenti da psicostimolanti, ipnotico-sedativi e oppiacei, che suggerisce come essi tentino di curare una sottostante psicopatologia, e come il Disturbo da Uso di Sostanze risponda al trattamento con appropriati psicofarmaci contro sindromi target, quali per esempio fobia e depressione. Rounsaville e collaboratori, sono stati i primi a concludere che i loro risultati erano concordanti con le teorie cliniche di Khantzian e Wurmser, cioè che i tossicodipendenti depressi usavano gli oppiacei nel tentativo di realizzare un'autoterapia contro uno stato di malessere psichico intollerabile. Quindi,

piuttosto che la ricerca di evasione, euforia o autodistruzione, i tossicodipendenti cercherebbero una terapia per una serie di problemi psichici e stati emotivi, che sono fonte di disagio. Nonostante questo tentativo sia alla fine destinato a naufragare, dati il rischio e le complicità a lungo termine, queste sostanze li aiutano a gestire gli stati emotivi stressanti e una realtà altrimenti vissuta come non gestibile e sovraccaricante.

Silvestrini afferma, a proposito della interpretazione della tossicodipendenza come secondaria a un disturbo psichico: “quello che più interessa non è tanto di stabilire se la malattia mentale sia la conseguenza o la causa dell’abuso, quanto piuttosto riaffermare un dato di grande rilevanza pratica, oltre che teorica: la tossicomania ha spesso un’importanza del tutto secondaria rispetto al fenomeno... della malattia mentale che l’accompagna”. Il substrato psicopatologico si rivela più importante della sua complicità da un lato, sul piano etiopatogenetico, in termini di prevenzione; dall’altro, sul piano terapeutico, come problema che, residuo alla disintossicazione, è da essa riportato alla luce e continua ad agire da fattore predisponente alle recidive.

Il ruolo degli effetti soggettivi: la self-selection hypothesis

Nella formulazione della self-medication hypothesis, Khantzian introduce già il concetto di specificità dell’effetto autoterapico, sia in relazione alla struttura di personalità dell’assuntore, che alle proprietà farmacodinamiche della sostanza.

In una delle tante definizioni utilizzate, il temperamento è stato definito come “modo di essere, pensare, reagire alle circostanze e verso gli altri, rispondere ai farmaci e quindi anche alle droghe”. Gli effetti delle droghe potrebbero dipendere sia dalle proprietà intrinseche delle stesse, sia dalla reattività dell’assuntore. Gli effetti sono in altre parole definiti dalla coppia sostanza-individuo; alcuni individui diventano dipendenti dagli effetti piacevoli di una sostanza, mentre altri non li provano, per un diverso substrato di personalità, e non diventano dipendenti.

La sostanza da cui l’individuo finisce per dipendere non è scelta a caso: nonostante i tossicodipendenti siano spesso poliabusatori, la maggior parte preferisce una sostanza. Questo fenomeno è stato anche definito “fenomeno di scelta della droga”, o “uso preferenziale di sostanze” e da Khantzian “processo di auto-selezione”.

Considerando ad esempio gli psicostimolanti, alcuni suggeriscono che le proprietà energizzanti di queste sostanze sono dipendentogene, perché aiutano a superare la stanchezza e la sensazione di svuotamento associati agli stati depressivi. In altri casi, l’uso di psicostimolanti potenzia l’autostima e la capacità di imporsi, la tolleranza alla frustrazione e allontana i sentimenti di noia e la sensazione di vuoto. Alcuni individui, inoltre, usano la cocaina per sostenere uno stile di vita iperattivo, in modo da garantirsi una assoluta autosufficienza.

Per Khantzian, la memoria che i tossicodipendenti hanno delle loro esperienze soggettive con la cocaina è esemplificativa di come questi provino disagio nei confronti di esperienze emotive intense e soggioganti, e di disturbi del comportamento; e di come l’uso della droga di elezione li aiuti, a breve termine, a contrastare questo disagio.

Studiando le diversità degli effetti soggettivi della cocaina, soggetti, che hanno sperimentato paranoia come reazione alla cocaina, riportano un punteggio decisamente più deviante nella Perceptual Aberration Scale e nella Magic Ideation Scale, due misure di riferimento per valutare la tendenza psicotica. L’esperienza paranoica non è prodotta dal semplice superamento di un certo limite di dose assunta, ma piuttosto riflette una

predisposizione alla paranoia cocainica relativamente a cui gli individui differiscono.

Attraverso lo studio dei fattori genetici e ambientali, che influenzano gli effetti soggettivi della marijuana e la relazione tra effetti soggettivi e uso, sono state definite due tipologie di effetti soggettivi: la prima consiste in una reazione negativa alla marijuana, caratterizzata da sensazioni quali confusione, sospettosità e agitazione; la seconda comprende effetti piacevoli quali creatività, euforia, energia, socievolezza. Le tipologie identificate correlano con i livelli di uso nel senso previsto intuitivamente: se l'individuo prova benessere, dopo aver assunto marijuana, probabilmente la riassumerà; al contrario, se gli effetti sono stati spiacevoli, la ripetizione dell'esperienza sarà meno probabile. Gli effetti soggettivi della marijuana sono correlati con l'effetto rinforzante, che condiziona il livello di consumo. Soggetti, che hanno provato la marijuana senza continuarne l'uso, descrivono l'intossicazione acuta da marijuana come meno piacevole rispetto ai soggetti che continuano ad usarla. In definitiva, vi è una correlazione tra positività degli effetti, ripetizione dell'assunzione e livelli di uso.

Simili ricerche sull'uso di alcool hanno messo in evidenza che differenze individuali in termini di effetti soggettivi si associano con diversi livelli di consumo di alcool. In un contesto sperimentale, i soggetti che mostrano di scegliere l'alcool con una netta preferenza riportano un punteggio maggiore riferito al vigore e all'allegria alcool-indotti; al contrario, soggetti, che scelgono con altrettanta decisione la bevanda placebo, riportano un punteggio più basso in riferimento agli stessi parametri.

Differenze soggettive influenzano dunque il consumo delle sostanze di abuso.

Sensation-seeking behaviour e patologia della gratificazione. Carenza o eccesso ?

In un crescente numero di soggetti, nell'ambito adolescenziale e giovanile, vanno manifestandosi comportamenti e atteggiamenti, che sono orientati alla ricerca di novità e sensazioni forti. Se da un lato la ricerca di sensazioni è uno dei bisogni primari e una delle caratteristiche tipiche dell'adolescenza normale, dall'altro in questi ultimi anni una percentuale elevata della popolazione giovanile sembra essere polarizzata, in particolare durante il tempo libero, verso esperienze estreme, rischiose, spesso autodistruttive, a scapito della possibilità di fruizione del quotidiano e delle sue consuete gratificazioni. Sentimenti negativi, come la noia o la sensazione di vuoto, possono spingere a cercare stimoli nuovi in avventure pericolose, quali relazioni sessuali a rischio, esperienze ad elevato impatto emozionale e comportamenti trasgressivi. L'eccesso e lo stordimento possono essere la soluzione per soffocare questi sentimenti. Zuckermann sostiene che la ricerca di sensazioni forti è disponibile alle esperienze più diverse e che per certe persone quest'attività diventa un bisogno legato alla personalità. Allo stesso modo Cloninger individua tra le possibili condizioni temperamentali l'atteggiamento Novelty-Seeking.

Secondo Zuckermann, il tratto di personalità sensation-seeking è interpretabile nei termini dell'esistenza di differenze individuali nel funzionamento del sistema di arousal, in particolare del suo livello basale di attività e del suo livello di reattività. Esisterebbe un livello ottimale di arousal corrispondente a un livello ottimale di gratificazione "tonica", sotto il quale nascerebbe il comportamento sensation-seeking, quale risposta adattativa del soggetto alla perdita del tono gratificante; una risposta funzionale alla riconquista di tale tono. In una rielaborazione della sua stessa teoria, Zuckermann precisa che l'evento fondamentale della dinamica sensation-seeking è

l'intensità dello stimolo ricercato. L'intensità rappresenta il negativo della vera e propria base del sensation-seeking behaviour, cioè l'intensità della carenza di gratificazione.

E' stata rilevata un'associazione tra sensation-seeking behaviour e recettore D4 per la dopamina, suggerendo così da una parte il carattere costituzionale del tratto, dall'altra la correlazione tra sensation-seeking e sistema dopaminergico della gratificazione. La dimensione personologica Novelty-Seeking di Cloninger, analoga al sensation-seeking behaviour, appare correlata con il livello di attività del sistema dopaminergico. In individui con tratti Novelty-Seeking, la risposta dopaminergica appare amplificata, da un lato come aumentata risposta secretiva del GH alla somministrazione di bromocriptina, dall'altra come aumentata inibizione dopaminergica sulla secrezione di prolattina.

E' stato proposto anche un ruolo della carenza di oppioidi endogeni nella genesi del comportamento sensation-seeking, che si configurerebbe come droga non-chimica per contrastare flessioni affettive in senso ipoforico.

Il tratto sensation-seeking è stato annoverato tra una serie di marker personologici di rischio per l'abuso di sostanze. La dimensione novelty-seeking, esplorata con il Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), è risultata predittiva di uso di sostanze, nonché in grado di discriminare gli abusatori dai non abusatori e identificare soggetti con inizio precoce delle condotte di abuso. Gli altri marker sono: non-conformismo, scarso autocontrollo, scarso punteggio in Harm Avoidance, maggiore autonomia, intolleranza alla carenza di gratificazione. Al di fuori del suddetto quadro, il sensation-seeking behaviour può essere riconosciuto come aspetto dei temperamenti affettivi ipertimico e ciclotimico. Si può speculare che esso abbia un carattere di congruità rispetto al versante espansivo, e che l'esposizione a esperienze "stimolanti" abbia la sua base in una risposta di gratificazione iperintensa nei soggetti bipolari, durante le fasi di ipertimia, tale da comportare un rinforzo positivo particolarmente condizionante. E' altresì possibile, che, nelle fasi ipoforiche, la memoria della gratificazione sostenga, con un condizionamento prioritario, i comportamenti sensation-seeking, stavolta in senso correttivo rispetto a una carenza di gratificazione.

La Psicologia dell'addiction: evoluzione dei modelli teorici

Le teorie psicodinamiche

Le prime interpretazioni della dinamica della dipendenza da sostanze psicoattive fanno riferimento a un substrato narcisistico, nei termini dell'orientamento verso il sé come fonte di gratificazione. Dal narcisismo trarrebbe origine uno sviluppo patologico dell'Io, caratterizzato da un'evoluzione regressiva e una successiva fissazione ad uno stadio di oralità. A questo modello di adattamento autoplastico al conflitto si richiamano la teoria di Glover, incentrata sulla regressione, e la farmacotimia di Rado.

Glover riconosceva la natura dell'alcolismo in una dinamica regressiva di fuga dal mondo reale verso il rifugio in un mondo di fantasia. La linea di evoluzione dell'alcolista verso il maladattamento iniziava con la frustrazione sul piano delle relazioni oggettuali, che indirizzava la ricerca della gratificazione verso il sé. Questa deviazione narcisistica dello sviluppo dell'Io si fissa attraverso la serie ripetitiva delle assunzioni di alcool. A sostenere la dipendenza interviene poi un circolo vizioso tra comportamento autolesivo configurato dall'assunzione, feedback negativo ricevuto dall'ambiente e nuova pro-

spettiva autolesiva che prelude a una nuova assunzione. Ad ogni assunzione si riconfigura la stessa dinamica di fuga maladattativa.

La farmacotimia è un termine proposto da Rado per indicare un disturbo specifico configurato dalla dipendenza da sostanze, il cui carattere cruciale è un substrato definito “tolleranza all’euforia”. La modalità patogenetica prevede un primo stadio, in cui la sostanza psicoattiva agisce da regolatrice del substrato psichico scompensato in senso anti-euforico (depressivo); e un secondo stadio “a circolo vizioso” in cui il feedback negativo dell’ambiente va a rinnovare e rinforzare tale scompenso. Per quanto riguarda la natura della farmacotimia, anche Rado riconosce per il disagio psichico di base una derivazione narcisistica.

La teoria farmacotimica è riconsiderata con un diverso approccio descrittivo da Tiebout. L’elemento caratteristico della descrizione di Tiebout dell’alcolismo è la barriera, quale strumento incoscio di risposta difensiva ad uno stato di disagio psichico, caratterizzato da senso di vuoto, di vulnerabilità e ansia panica. Mentre nei non-alcolisti le barriere sono parziali e rappresentano un meccanismo adattativo, nel futuro alcolista le barriere sono più forti in risposta ad un substrato psichico patologico, e fondano così una condizione di disadattamento (patologia della protezione del sé). L’assunzione di alcool genera energia e senso di pienezza in opposizione al vuoto, potenza invece di vulnerabilità, sicurezza e spinta vitale opposte a paralisi ansiosa. L’alcool è uno strumento di sfida alla barriera, e rappresenta una manifestazione del disadattamento psichico di base, analogamente alla descrizione di Rado. L’implicazione terapeutica è l’abbattimento della barriera, al fine di permettere l’identificazione dell’alcool quale fonte di danno. Tale abbattimento si realizza con la presa di coscienza indotta dal terapeuta dell’esistenza della barriera, della sua natura difensiva, del disagio sotteso e del ruolo epifenomenico dell’assunzione di alcool.

Più tardi, Krystal e Raskin affermeranno che i tossicomani soffrono di una carenza nella cura del sé e nella gestione di emozioni verso di sé e gli altri, a causa dell’esistenza di difese rigide e massicce, espresse da comportamenti quali l’allontanamento e la negazione.

Negli stessi anni, altri autori si riferiscono al narcisismo e alle altre forme di psicopatologia come stati che inducono la comparsa di sintomatologia ansiosa, allorquando gli individui si confrontano in maniera anticipatoria con i ruoli adulti.

Rispetto alle prime teorie, un ruolo meglio definito è riconosciuto al sé e minore importanza è attribuita all’oggetto della dipendenza in quanto tale (ego-psychology vs. id-psychology). Inoltre l’attenzione, a questo punto, si sposta decisamente dai concetti di spinta e conflitto al concetto più ampio e integrato di struttura dell’Ego e regolazione della vita emotiva, del comportamento e della capacità adattativa alla realtà.

La linea interpretativa dell’uso problematico di sostanze, basata sulla preesistenza di una condizione psicopatologica, è stata riconfermata nell’era “epidemica” della storia delle dipendenze, iniziata negli anni ’70, dai lavori di Wurmser e Khantzian.

In linea con l’inquadramento dell’alcolismo di Glover e Rado, Wurmser considera la dipendenza in generale come un disturbo narcisistico. La patogenesi riconosce quindi le fasi di fallimento delle relazioni oggettuali, l’investimento nel sé di un’emotività ipertrofica in reazione a uno stato di vuoto, la regressione affettiva realizzata attraverso l’uso di sostanze. L’uso di sostanze configura, secondo Wurmser, una dinamica di autodifesa affettiva, in sintonia con il punto di vista di Tiebout. L’aspetto innovativo

della visione di Wurmser e Khantzian sta nell'attribuire alle sostanze un ruolo progressivo, nel senso di anti-regressivo, di compensatorio rispetto alla regressione associata al disagio psichico.

Il concetto di autoterapia, già anticipato anche da Kohut, viene più tardi reso esplicito con la self-medication hypothesis of addictive disorders di Khantzian. Khantzian pone l'accento sulla funzione compensatoria dell'uso di sostanze; inquadra la tossicomania come patologia della protezione del sé e definisce le sostanze come rimpiazzi per le carenze della struttura psichica. La genesi psicodinamica di tali carenze è fatta risalire ancora una volta ad uno scompensamento narcisistico nelle relazioni oggettuali. Khantzian, inoltre, sottolinea l'importanza del problema delle recidive per la comprensione della patogenesi dell'addiction e la definizione degli obiettivi terapeutici. Secondo il principio di coerenza tra natura della malattia e approccio terapeutico, il trattamento deve essere volto a estinguere la vulnerabilità persistente del tossicomane all'uso di droghe.

Un corollario della teoria autoterapica è l'ipotesi dell'autoselezione (già uso preferenziale per Milkman e Frosch, fenomeno di elezione della droga di Wieder e Kaplan), che afferma l'esistenza di una correlazione specifica tra natura della sostanza e substrato psicopatologico, che la rende appetibile come strumento di automedicazione. In termini psicodinamici è stato affermato che la scelta della droga è espressione dello stile difensivo preferito.

Il superamento delle teorie psicoanalitiche

Negli anni '70, le teorie psicanalitiche in generale subiscono una rielaborazione in linea con le crescenti conoscenze sulla farmacodinamica delle sostanze d'abuso: nella letteratura del periodo si sostiene che la dipendenza sia indotta da una combinazione di disagio affettivo di origine ambientale, difetti nella struttura psichica e azione dipendentogena delle sostanze.

Una lettura diversa, ma non incompatibile, del maladattamento dell'alcolista come patologia del rapporto tra sé e ambiente, è fornita dal behaviorismo, secondo cui l'uso di sostanze è risultato di una patologia della capacità di gestire le situazioni difficili. L'apprendimento di strategie corrette sarebbe la chiave terapeutica per riprogrammare la strategia disadattativa di gestione dei problemi. L'esposizione al problema come condizione a rischio di soluzione disadattativa è anticipata, in modo che il terapeuta e il soggetto collaborino rispettivamente nel concepire e mettere in atto strategie risolutive corrette.

Le recenti acquisizioni sulla biologia del rinforzo, della dipendenza e della tolleranza hanno messo in discussione la validità della teoria autoterapica, nonostante lo stesso Khantzian abbia proposto un modello biopsicologico integrato, ispirato alla dinamica autoterapica, secondo cui le sostanze agiscono da modulatori biologici degli stati di sofferenza psichica alla base della loro assunzione, rivestendo così il ruolo di farmaci problematici. Tuttavia, la proprietà di alcune sostanze di indurre craving e rinforzo positivo sul comportamento di ricerca e assunzione non sembra necessariamente legata ad effetti soggettivi specifici, vissuti come correzione di stati di disagio psichico, né a un generico effetto euforizzante. L'effetto ansiolitico del diazepam in soggetti ansiosi non si associa ad autosomministrazione di dosi crescenti. La teoria autoterapica, secondo cui il disturbo d'ansia è la base psicopatologica che predispone coerentemente alla dipendenza da ansiolitici, non risulta quindi confermata. In studi in cieco sulla

preferenza farmacologica in soggetti sani è risultato che i soggetti scelgono microdosi di cocaina vs. placebo in assenza di effetto soggettivo euforizzante, che appare così non necessario per la comparsa del rinforzo. In altre parole, il rapporto tra funzione psichica e uso di sostanze psicotrope può prescindere dagli effetti soggettivi, in alternativa a quanto proposto da Khantzian nella self-selection hypothesis.

Tossicodipendenza e spettro bipolare

Il PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group ha elaborato negli anni, sulla base dei propri dati di ricerca, una teoria che vede nella bipolarità un rischio di tossicodipendenza, non solo da eroina.

La presenza di una comorbidità psichiatrica influenza l'inizio, il decorso clinico, la compliance al trattamento e la prognosi del "Disturbo da Uso di Sostanze". In generale si può affermare che in circa il 50-60% dei tossicodipendenti è possibile ritrovare una comorbidità psichiatrica (Disturbi dell'Umore, Disturbi d'Ansia, Psicosi, Alcolismo, Aggressività, Disturbi di Personalità e Malattie Psicosomatiche). La comorbidità più frequente è certamente quella per disturbi dell'umore.

Nei tossicodipendenti da eroina vari disturbi dell'umore possono essere ritrovati in circa un terzo dei pazienti. Per quanto riguarda il versante espansivo, la frequenza di episodi maniacali è, invece, molto rara. Uno stato ipomaniacale può essere ritrovato in circa lo 0.9% della popolazione di tossicomani investigati. Nella storia clinica dei pazienti, le manifestazioni ipomaniacali non superano mai il 7%.

Una domanda che sorge spontanea è la seguente: si può considerare veramente la tossicodipendenza come una forma di perversa autoterapia? Gli oppiacei potrebbero non indurre depressione, ma anzi potrebbero alleviare i sintomi depressivi. La sostanza non sarebbe, dunque, assunta per avere qualcosa di positivo, ma per bilanciare qualcosa di negativo (la sofferenza). L'autoterapia sarebbe, però, perversa in quanto molto simile alla situazione del soggetto diabetico, che cerca istintivamente cibi ricchi di zucchero. E come il diabetico finisce in coma, il depresso si procura una vera e propria tossicodipendenza.

Gli studi compiuti dal PISA-SIA Group spingerebbero a considerare una possibilità alternativa: tossicodipendenti lo diventerebbero i soggetti più inclini ai comportamenti a rischio, fra i quali la diagnosi di spettro bipolare è predominante.

Dai dati raccolti presso il PISA-Methadone Maintenance Treatment Program dal 1993 al 2001, è stato possibile evidenziare come circa la metà dei pazienti reclutati presentano comorbidità psichiatrica. Le diagnosi maggiormente rappresentate sono: Disturbo Bipolare I (55.6%), Disturbi Depressivi non Bipolari (13.4%), Disturbi Psicotici (11.2%). Un 20% di soggetti risulta affetto da concomitante Alcool-Dipendenza e Dipendenza da BDZ. Queste due condizioni sono annoverate nella doppia diagnosi, perché spesso sono conseguenti a "Disturbo Bipolare" o "Disturbo di Panico". La forte incidenza di disturbi bipolari dipende dal reclutamento del campione con doppia diagnosi, operato in maniera clinica ed in ambiente psichiatrico. Tuttavia questi dati sono in accordo con la tendenza, registrata in letteratura, a dimostrare un alto tasso di abuso di sostanze nei pazienti bipolari. Nei dati del Pisa-MMTP per i pazienti con disturbi bipolari (28%), disturbi psicotici (33%) e con altre diagnosi (11%) bisogna considerare diagnosi aggiuntive, fino ad un terzo livello di comorbidità.

Dal 1988 al 1993, il PISA-SIA Group ha inserito pazienti nel Pisa-Naltrexone

Maintenance Treatment Program. Di questi pazienti, il 65% non mostra comorbidità psichiatrica. Le diagnosi maggiormente rappresentate sono Disturbo Bipolare II (51.8%), Depressione Maggiore, Episodio Singolo (26.9%). La diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente è scarsamente rappresentata. In più, gli episodi singoli non permettono di escludere che il paziente possa essere nel futuro diagnosticato come Bipolare I o Bipolare II.

Il tipo di programma utilizzato nella terapia della dipendenza riflette anche la severità del disturbo dell'umore. I pazienti bipolari I sono pazienti fortemente compromessi anche sul piano della dipendenza, tanto da dover essere inseriti in un programma di mantenimento metadonico. I pazienti bipolari II sono meno gravi sul piano psichiatrico, e sul piano della dipendenza, dal momento che sono stati trattati con naltrexone. Un programma di mantenimento con naltrexone è, infatti, idoneo per la terapia di soggetti che non hanno una forte dipendenza da eroina e nei quali il craving per la sostanza tende ad essere assente.

Alla luce di questi risultati, la diagnosi di depressione maggiore ricorrente potrebbe non essere la diagnosi maggiormente rappresentata negli eroinomani. L'uso di sostanze oppiacee potrebbe non essere una sorta di perversa autoterapia. Potrebbe esserci un link fra disturbo bipolare e dipendenza: il disturbo bipolare sarebbe un fattore di rischio per l'esposizione alle sostanze di abuso. In altre parole, l'addiction sarebbe il risultato di un comportamento a rischio, che è un sintomo frequente nel disturbo bipolare. I soggetti bipolari, infatti, spesso hanno comportamenti antisociali, promiscuità sessuale, discontrollo degli impulsi. Il contatto con i narcotici sarebbe, in questi soggetti, più facile.

Di supporto a questa ipotesi sarebbe la tendenza all'abuso di sostanze in tutto lo spettro bipolare; non solo, quindi, nei pazienti bipolari I e II, ma anche nei temperamenti affettivi, che rappresentano essi stessi una tendenza alla bipolarità. Infine, anche caratteristiche di personalità correlabili allo spettro bipolare, come le dimensioni comportamentali individuate da Cloninger, dovrebbero rappresentare un fattore di rischio per l'abuso di sostanze, anche in una popolazione non clinica. Questo stesso fenomeno (bipolarità e rischio di abuso di sostanze), infine, dovrebbe verificarsi con altre sostanze di abuso, come i cannabinoidi e gli stimolanti.

In soggetti tossicodipendenti senza disturbi dell'umore è possibile evidenziare la presenza di temperamento affettivo. In uno studio di confronto fra tossicodipendenti da eroina e controlli a rischio, valutati con la TEMPS-A (scheda per la rilevazione in autovalutazione dei temperamenti affettivi, secondo Akiskal & Mallya), è stato possibile rilevare una differenza significativa sia nella scala del temperamento ciclotimico che in quella dell'irritabile. I tossicodipendenti, in media, rispondono affermativamente a 8/17 domande (47.05%) contro le 6/17 (35.29%) dei controlli nella scala della ciclotimia. Ancora più significative appaiono le differenze nella scala del temperamento irritabile, dove i tossicodipendenti rispondono affermativamente a 4 domande su 8 (50%), mentre i controlli a 3/8, pari al 37.5% della scala. I tossicodipendenti, rispetto ai controlli, rispondono affermativamente ad un numero maggiore di domande nelle scale del temperamento ciclotimico ed irritabile e quindi mostrano tratti ciclotimici-irritabili più marcati che non i controlli. Quando si considerino i temperamenti estremi, indici di prepatologia o patologia affettiva "soft", le differenze si mantengono solo per quanto riguarda il temperamento irritabile.

In un campione di 1010 soggetti tratti da una popolazione non clinica e valutati con la TEMPS-I di Akiskal e Mallya e con una scheda di autovalutazione per l'abuso di alcool e altre sostanze, è stato osservato un significativo rischio di abuso di alcool ed altre sostanze nei soggetti con temperamento ipertimico ed irritabile. La probabilità di abuso di alcool è maggiore quanto più i soggetti ottengono un punteggio elevato nella scala del temperamento ipertimico. Soggetti con temperamento dominante ipertimico mostrano un maggior rischio di abuso di alcool, quando paragonati con soggetti a temperamento dominante depressivo, ciclotimico o irritabile. Per temperamento dominante si intende quel temperamento in cui il soggetto maggiormente si discosta dalla media delle risposte date dal campione stesso. Anche i soggetti con un comportamento irritabile estremo mostrano un maggior rischio di abuso di alcoolici. Il temperamento estremo è quello in cui il soggetto ottiene valori superiori alla seconda deviazione standard del campione. Sempre negli stessi 1010 soggetti, valutando le caratteristiche temperamentali con il test TPQ di Cloninger, il rischio di abuso di alcool e altre sostanze è massimo per i soggetti Novelty Seeking e Harm Avoidant.

Il fenomeno fin qui descritto è riproducibile anche per altre sostanze di abuso, come i cannabinoidi. I sintomi psicopatologici e i raggruppamenti diagnostici (Affettivi e Schizofrenici) sono stati confrontati in pazienti ospedalizzati con psicosi cronica, con uso corrente o pregresso di cannabinoidi e pazienti psicotici non abusatori. Gli utilizzatori di cannabinoidi mostravano minore insensibilità affettiva, maggiore violenza ed appartenevano maggiormente alla cluster affettiva con diagnosi più frequenti di disturbo bipolare fase espansiva, fase depressiva e stato misto. Coerentemente ai dati riportati per l'eroina, l'uso di cannabinoidi è più probabile nei pazienti bipolari che non negli schizofrenici. In più, anche per i pazienti che hanno fatto uso di cannabinoidi in passato la diagnosi più frequente è quella di bipolare. I soggetti bipolari, dunque, continuano ad abusare di cannabinoidi con maggior frequenza dei soggetti schizofrenici, anche dopo l'esordio del quadro psicotico.

Anche pazienti fobici sociali abusano di alcool, se affetti da disturbo bipolare di tipo II ad indicare, anche per l'alcool, il rapporto fra disturbo bipolare e abuso di sostanze

Un'ulteriore conferma ai rapporti fra disturbo bipolare e comportamenti a rischio è data da uno studio, sempre della Scuola Pisana sui rapporti fra infezione da HIV e disturbo bipolare. I soggetti a maggior rischio di HIV sono, generalmente, gli omosessuali maschi e gli utilizzatori di droghe per via endovenosa. Tuttavia, l'infezione si diffonde anche fra gli eterosessuali. Pazienti sieropositivi, con un episodio depressivo maggiore, sono stati paragonati con pazienti sieronegativi con un episodio depressivo maggiore, tipizzando i pazienti per i sottotipi bipolari. I pazienti sieropositivi mostrano un più alto tasso di familiarità per abuso di alcool ed altre sostanze e un maggiore tasso di disturbo bipolare II nell'arco della vita (78%), con associati temperamento ciclotimico (52%) e temperamento ipertimico (35%). Il tutto senza una relazione dei motivi della sieropositività (utilizzatore di sostanze i. v., omosessuale, altri gruppi a rischio). Provocatoriamente, questo studio prospetta che tratti ciclotimici e ipertimici premorbose possano avere condizionato comportamenti a rischio (scambio di siringhe, promiscuità sessuale), che hanno portato alla sieropositività.

Sulla base di queste osservazioni, peraltro non contraddette dalla letteratura scientifica sull'argomento, è, dunque, possibile enunciare l'ipotesi che la bipolarità sia un fattore di "rischio" per comportamenti a rischio. Infatti, i temperamenti affettivi, sia

nella loro forma dominante che in quella estrema, rappresentano un fattore di rischio per l'abuso di sostanze, in popolazioni non cliniche, mentre il disturbo bipolare I e II rappresenta la doppia diagnosi più frequente sia per gli eroinomani che per gli utilizzatori di cannabinoidi. Infine caratteristiche di temperamento ciclotimico ed irritabile differenziano gli eroinomani dai controlli. L'ulteriore affascinante ipotesi che ne deriva è che, a livello genetico, la stessa matrice sottenda il disturbo bipolare, la sociopatia e l'abuso di sostanze.

Trattamento dei Disturbi di Personalità durante il Mantenimento Metadonico

Treece e Nicholson hanno dimostrato che una particolare caratteristica di personalità patologica è strettamente associata con la necessità di un dosaggio di stabilizzazione metadonica maggiore; e, al contrario, che dosaggi più bassi sono associati con altri tipi di personalità. Pazienti in trattamento metadonico e tossicodipendenti da strada sono stati suddivisi in gruppi di personalità (A, B e C), secondo i criteri del DSM III. Sono stati esaminati un centinaio di pazienti, di cui il 75%, all'epoca dello studio, era in trattamento di mantenimento metadonico, ed il 30%, reclutati tramite un annuncio sul giornale, provenivano dalla strada. Nel tipo A erano compresi pazienti con disturbo di personalità schizoide, schizotipica e paranoide, ovverossia con disturbi caratterizzati da bizzarria o eccentricità, ritiro sociale o isolamento; il tipo B includeva i disturbi di personalità istrionico, narcisistico, antisociale e borderline. Secondo il DSM III, "gli individui con questi disturbi appaiono teatrali, emotivi, o eccentrici"; circa tre quarti di questi soggetti erano affetti da disturbo antisociale di personalità; solo due soggetti appartenevano al gruppo C e quindi venivano esclusi dall'analisi. Come controllo, veniva utilizzata una categoria includente i soggetti che non presentavano i criteri per rientrare in una delle precedenti categorie. Il confronto della dose media nei tre gruppi ha evidenziato un dosaggio maggiore nei primi due rispetto al terzo.

Come paradigma può essere riportato il caso di un uomo di 29 anni, bianco, di estrazione medio-borghese, con una diagnosi di disturbo di personalità schizotipico e depressione cronica, al momento dell'intervista trattato con una dose giornaliera di 100 mg di metadone, nel quale, all'età di 18 anni, hanno fatto la loro comparsa sintomi depressivi, isolamento, ritiro sociale e condotte antisociali. Il primo contatto con gli stupefacenti era avvenuto a 19 anni, in occasione del servizio militare; l'assunzione era stata sporadica, seppure in forte quantità, per quanto riguarda la marijuana, gli psichedelici, le amfetamine e i barbiturici; al contrario, l'assunzione di eroina era stata, da subito, massiva e continua. Il trattamento metadonico era stato intrapreso con sistematicità all'età di 23 anni, dopo quattro precedenti tentativi di disintossicazione; durante il trattamento il paziente continuava l'assunzione di alcool e ansiolitici. Il trattamento, oggetto di studio, durava da 14 mesi, con isolamento sociale, organizzazione del pensiero lenta e ossessiva, risposte ai test contraddittorie, bugie, descrizioni stereotipate, perdita di autostima, affettività sfumata e coartata.

In uno studio del PISA-SIA Group è stato dimostrato che il dosaggio di stabilizzazione durante un mantenimento metadonico è correlabile al grado di psicopatologia e alle valenze aggressive riferite dal paziente in autovalutazione all'ingresso in trattamento. Una ventina di soggetti erano stati suddivisi in due sottocampioni in base al punteggio dell'SCL90 all'ingresso in trattamento (alta psicopatologia, se il punteggio era superiore alla media del campione e bassa psicopatologia, se il punteggio era minore); tutti

all'epoca dell'indagine avevano raggiunto un buon adattamento sociale con risultati urinari negativi per oppioidi, stimolanti, cannabinoidi, benzodiazepine ed alcool. Il periodo di osservazione variava da 1 a 96 mesi. Il massimo dosaggio di stabilizzazione era stato di 39+23 mg al giorno (min. 7, max 80). Soggetti con carico psicopatologico maggiore richiedevano dosaggi di stabilizzazione maggiori (60 mg) nei confronti dei soggetti a bassa psicopatologia (30 mg); lo stesso fenomeno era osservabile per soggetti ad alta e bassa aggressività (50 mg/die nei confronti di 30 mg/die). Sia i sintomi psicopatologici che i comportamenti aggressivi all'inizio del trattamento non mostravano relazione con la durata del programma. I sintomi psicopatologici correlati al dosaggio di metadone erano quelli di somatizzazione, depressione, ansia fobica, ideazione paranoica e psicoticismo. Somatizzazione e psicoticismo presentavano più alti livelli di correlazione. Per i comportamenti aggressivi, correlazioni analoghe si ritrovavano per i comportamenti violenti, quelli di aggressività indiretta e di irritabilità, con correlazioni maggiori per la violenza e l'irritabilità. Quanto più dunque i pazienti all'inizio del trattamento presentavano comportamenti violenti, irritabilità, aggressività indiretta con sintomi di somatizzazione e psicoticismo, ma anche sintomi depressivi, di ansia fobica e paranoidei, tanto più il dosaggio di stabilizzazione era risultato maggiore.

Conclusioni

In conclusione, l'esistenza di una personalità tossicofilica rimane una questione controversa, nello studio della psicologia dell'addiction, soprattutto quando intesa come personalità predittiva di futuro disturbo da uso di sostanze, cioè profilo a rischio per la dipendenza, in maniera specifica e distinta da altri quadri personopatici. Gli studi condotti per verificare questa ipotesi, inizialmente formulata da Felix, hanno finora preso in considerazione quasi sempre campioni di soggetti che già presentavano un disturbo da uso di sostanze, in cui si è tentato di definire la personalità pre-tossicomana dall'analisi della prevalenza di sintomi o raggruppamenti sintomatologici. Le review effettuate sulla personalità pre-alcolica e pre-tossicomana, con particolare riferimento agli oppiacei, hanno concluso che non risultano fattori personologici specifici, né tantomeno può essere inferito, per i tratti riscontrati con maggiore concordanza, un rapporto di rischio che supporti l'ipotesi della tossicofilia.

E', comunque, accertato che alcune diagnosi di disturbo di personalità, secondo il DSM III, III-R e IV, sono "concentrate nella popolazione di soggetti con disturbi da uso di sostanze". I quadri di disturbi di personalità, che ricorrono nei tossicomani, comprendono sintomi o cluster sintomatologici analoghi a quelli individuati in precedenza con altri strumenti, quali ad esempio il MMPI.

A questo punto, si può affermare che il concetto di personalità tossicofilica deve essere necessariamente articolato secondo i diversi stadi della storia tossicomana: contatto con la sostanza, abuso, addiction. E' necessario quindi distinguere i fattori personologici che predispongono al contatto con le sostanze psicoattive, quelli che predispongono all'abuso delle stesse, e infine i fattori che determinano o favoriscono l'instaurarsi di un quadro di addiction.

In secondo luogo, le associazioni degli elementi personologici con gli aspetti clinici dell'uso devono essere definite in maniera specifica relativamente alle singole sostanze, poiché, al di là del potere d'abuso e del rischio di dipendenza, condiviso da diverse sostanze psicoattive, il rapporto con il substrato di personalità non può non essere

diversificato in rapporto alle diversità qualitative delle loro proprietà psicotrope.

Farmaci riportati in questo paragrafo

Metadone

Metadone; Eptadone

Naltrexone

Antaxone; Nalorex; Narcoral

4.6

La Doppia Diagnosi.

Clinica e terapia dell'alcolismo nei tossicodipendenti

Numerosi riferimenti, in letteratura, sottolineano i rapporti fra condizione depressiva e abuso di alcolici, anche se non esiste uniformità di vedute per quanto concerne i nessi causali fra i diversi tipi di depressione e l'alcolismo. La maggior parte degli autori è comunque concorde nel considerare la "potomania" un equivalente depressivo o una depressione mascherata. Pichot attribuisce al perseverare nell'eccesso in potus di un paziente, ormai compromesso fisicamente, il significato di un equivalente depressivo. Per Walcher, all'origine dell'alcolismo, con maggior frequenza si riscontrano la depressione lieve e la depressione mascherata. Accanto a questi studi ci sono altre ricerche e osservazioni cliniche che hanno evidenziato una relazione fra alcolismo e psicosi maniaco-depressiva. Già Kraepelin riportava che un quarto dei pazienti affetti da psicosi maniaco-depressiva assumeva in dose eccessiva alcolici. Per molti altri autori l'alcool viene assunto nelle fasi depressive per sollevare l'umore ed alleviare la sofferenza, mentre nelle fasi ipomaniacali i pazienti bevono sotto la spinta di impulsi psicomotori. Anche i DSM associano l'alcolismo al disturbo ciclotimico. Inoltre l'alcolismo spesso complica quadri di depressione cronica. Non stupisce, quindi, che l'uso di alcool, che già di per sé stesso configura un quadro di tossicodipendenza, spesso sia concomitante all'uso di sostanze in generale.

Sempre più frequentemente viene rilevata anche l'associazione abuso di alcool e dipendenza da oppiacei. Il fenomeno sembra correlato al poliabuso di sostanze ed è appannaggio prevalentemente delle nuove generazioni di tossicodipendenti, in cui la prevalenza lifetime è compresa, a seconda delle casistiche, tra il 10 ed il 75%. Il National

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Francesco Lamanna

Drug Alcohol Collaborative Project (NDACP) ha evidenziato che, tra i più di 1500 tossicomani inclusi nel progetto, il 40% riferiva un uso pregresso di alcool e eroina; entro questo gruppo l'eroina era la sostanza primaria nel 99% dei casi e il 43% dei pazienti faceva regolarmente e correntemente uso di alcool ed eroina. Rounsaville ha riscontrato una prevalenza lifetime ed attuale di alcolismo rispettivamente del 13% e del 34% della sua casistica. In California è stato riscontrato un uso eccessivo di alcool nel 53-75% dei pazienti e, nell'11%, è possibile documentare ricoveri ospedalieri per patologie somatiche alcool-correlate. Un abuso di alcolici è presente nel 10-20% dei tossicomani da strada e nel 27% dei pazienti in trattamento metadonico. L'aumento del consumo di alcolici durante il programma di stabilizzazione metadonica rappresenterebbe, secondo alcuni autori, un tentativo di forzare il blocco degli effetti dell'eroina a causa dell'aumento della tolleranza prodotto dal metadone. Esaminando la relazione tra pattern di uso di alcool e di oppiacei, in una vasta casistica di eroinomani, si è potuto, comunque, evidenziare che l'uso di alcool è inversamente correlato a quello di eroina; l'aumento del consumo di alcool durante il trattamento metadonico rifletterebbe uno schema abituale di comportamento che prevede l'intensificazione dell'uso di alcool ogni qual volta diminuisce l'assunzione di oppiacei; sostanzialmente simile è il pensiero di Rounsaville, che ha osservato che un uso eccessivo di alcolici era appannaggio soprattutto dei soggetti con un'anamnesi positiva per problemi alcool-correlati, ed era perciò da interpretarsi nel senso della riacutizzazione di un problema preesistente.

Eroinismo, alcolismo e gruppi di autoaiuto

E' noto che i gruppi "anonimi" o comunque di "auto-aiuto" costituiscono un valido strumento per la cura degli alcolisti. Le associazioni di auto-aiuto maggiormente attive sono: gli alcolisti anonimi (AA) e i gruppi CAT (Club Alcolisti in Trattamento). Per quanto riguarda gli Alcolisti Anonimi, modalità largamente rappresentata negli Stati Uniti e presente anche in Italia, gli autori Statunitensi fanno notare che spesso, nonostante le enunciazioni fatte dagli organi di rappresentanza nazionale (General Service Office of AA) circa la perfetta compatibilità tra assunzione di metadone ed AA, in realtà l'utilità del metadone non viene spesso considerata. Un effettivo passo avanti nelle esperienze di auto-aiuto è senz'altro costituito dalla formazione dei "gruppi istituzionali", ossia di quei gruppi che prevedono una strutturazione metodologica costante e l'intervento di operatori appositamente preparati. In particolare, appare interessante l'attività dei gruppi Club degli Alcolisti in Trattamento (CAT). Queste organizzazioni, che nascono a Zagabria nel 1964 su idea di Hudolin, hanno il preciso intento di offrire un "programma complesso" per il trattamento dell'alcolismo. Per integrare correttamente i gruppi di auto-aiuto in programmi con metadone, occorre eliminare alcune resistenze ideologiche ed operare alcuni significativi cambiamenti. Riguardo al "concetto di malattia", spesso gli operatori dei CAT non accettano l'identificazione dell'alcolismo quale "malattia", e preferiscono parlare di disturbo comportamentale. Il principio di patologia metabolica è, invece, irrinunciabile sia per quel che riguarda l'accettazione della terapia, sia per evitare la discriminazione del paziente. D'altronde, evitare la suddetta definizione per gli alcolisti è una esigenza più storica e sociale che non un punto sostanziale del metodo sistemico. Lo stesso Hudolin afferma che anche in alcologia il primo importante passo è stato il riconoscere lo status di "paziente" per gli individui colpiti, facendoli oggetto di cure e non di condanna.

Tuttavia, per i gruppi di auto-aiuto, vi sarebbe la necessità di andare oltre tale affermazione, per evitare il rischio di inutili ospedalizzazioni dei soggetti alcolisti e una deleteria ipermedicalizzazione. Si dovrebbero preferire metodi integrati, tesi alla modificazione dello stile di vita del soggetto. In realtà queste affermazioni sono completamente prive di senso e aprono il campo, laddove non esiste scienza, al pregiudizio e alla scarsa professionalità. Un'altra affermazione dei CAT è che definire solo "malato", quindi diverso per peculiarità biologiche esclusive, l'alcolista potrebbe fornire un paravento per la cultura del bere moderato che, invece, favorendo l'incontro alcool-uomo, è la sorgente di tutti i disturbi alcool-correlati. Tale impostazione non può essere interamente condivisa, almeno per l'alcolista. Esiste spesso un problema diametralmente opposto, cioè la "demedicalizzazione selvaggia" dei trattamenti, per i quali, esclusi gli epatoprotettori, non si devono usare farmaci. La rielaborazione di un nuovo concetto di patologia non vuol assolutamente dire tornare alle pratiche di "ospedalizzazione" con l'abbandono dei metodi integrati: basterà sottolineare le specificità di questi disturbi, che, colpendo i substrati organici del comportamento, richiedono un intervento articolato su due versanti, quello farmacologico e quello riabilitativo, entrambi irrinunciabili ai fini del successo terapeutico. Il principio della veloce acquisizione di una condizione "drug-free" deve essere rivisto. Di solito non ci sono problemi per l'inserimento nei gruppi di auto-aiuto dei pazienti trattati con disulfiram. Grossi contrasti nascono, invece, quando il paziente in trattamento metadonico, non riesce a smettere di bere, o addirittura arriva al club in trattamento psicofarmacologico per un disturbo d'ansia o dell'umore. Sebbene l'operatore del CAT venga debitamente addestrato nella gestione delle recidive, quale fenomeno naturale delle dipendenze, in genere, ritiene fermamente la condizione "drug-free" come l'unica soluzione possibile (e questo è probabilmente errato se l'acido gammaidrossibutirrico, GHB, confermerà i risultati promettenti ottenuti). Nel trattamento ecologico, la condizione "drug-free", come spiega il suo ideatore, è solo un "mezzo" per il raggiungimento del vero obiettivo dell'intervento, che è il cambiamento dello stile di vita. In questa accezione la cosa è perfettamente compatibile con i trattamenti farmacologici, siano essi avversativi o non-avversativi. Basterà spiegare le peculiarità dei farmaci utilizzabili di volta in volta: benzodiazepine per la sindrome d'astinenza, serotoninergici per il mantenimento dello stato di astinenza, GHB contro il craving, da solo o in associazione con serotoninergici, acamprosato contro il craving nel paziente disintossicato.

Psicofarmacoterapia del paziente tossicodipendente alcolista

E' inequivocabile che l'abuso di alcool incide spesso negativamente sull'esito del programma di mantenimento metadonico, condizionando una più seria compromissione cognitivo-comportamentale, una maggiore prevalenza di disturbi psichici ed una peggiore compliance, che spesso induce gli operatori ad interrompere prematuramente la cura e ad accelerare i tempi di disimpegno dal metadone. L'alcolismo concorre, inoltre, a determinare maggiori problemi fisici (tipo la cirrosi epatica), che possono portare ad una morte prematura o addirittura a fenomeni di overdose da mancata metabolizzazione del metadone. La necessità di trattare contemporaneamente i due disturbi ha indotto, perciò, i ricercatori a sperimentare l'uso combinato di disulfiram e di metadone, con risultati contraddittori, nonostante l'assoluta sicurezza di tale associazione. In genere, non si evidenziano differenze fra disulfiram e placebo; la diminuzione

del consumo di alcool, appare, dunque, maggiormente correlata al grado di motivazione ad un trattamento combinato e quindi alla consapevolezza della gravità del problema.

Difficile è convincere i tossicomani ad assumere quotidianamente il disulfiram: in questo caso si può proporre al paziente l'innesto sottocutaneo o si può subordinare la terapia metadonica alla terapia con disulfiram.

Un'altra modalità di approccio è quella di negare il metadone, qualora venga rilevato alcool all'analizzatore di fiato (che ha un periodo attivo di 10-12 ore) o all'analisi del sangue. Ciò non protegge tuttavia da una assunzione clandestina di alcool subito dopo l'ingestione del metadone. Nella tabella 4.6.a vengono riportate le associazioni farmacologiche e i dosaggi in pazienti eroinomani alcolisti in trattamento metadonico presso il PISA-SIA Group.

Tabella 4.6.a. Associazioni farmacologiche e dosaggi in pazienti eroinomani alcolisti in trattamento metadonico			
	Dosaggi (mg/die)		
	Minimo	Media	Massimo
Metadone, dose di stabilizzazione	240	310	380
GHB	10	27	30
Clonazepam	2	5	9
Trimipramina	50	70	100

L'uso combinato di disulfiram e metadone dovrebbe comunque essere limitato soltanto ai casi più difficili o comunque a quelli che altrimenti non potrebbero più essere seguiti terapeuticamente. Per gli altri si impongono trattamenti farmacologici alternativi, un approccio psicologico di sostegno e modalità di aiuto psicosociali.

Per gli eroinomani alcolisti, il naltrexone, utile negli alcolisti non tossicodipendenti, non appare indicato. Negli eroinomani trattati col naltrexone, in effetti, l'uso di alcolici e BDZ tende ad aumentare. Una possibile spiegazione è la seguente. L'eroina, a causa del reward indotto, è in grado di sviluppare un alto grado di craving che conduce al riutilizzo della sostanza. Il naltrexone da una parte riduce la capacità di reward dell'eroina, diminuendo il craving, ma dall'altra tende ad aggravare l'ipoforia dovuta al blocco della funzione oppioidergica. In questa situazione l'alcool e le BDZ possono essere utilizzate per ridurre sia la sindrome d'astinenza post-astinenziale che l'ipoforia naltrexone-indotta (figura 1).

Il GHB nel trattamento del tossicomane alcolista

Il gammaidrossibutirrato è un anestetico generale caduto in disuso. Il GHB ha numerosi effetti farmacologici: ai dosaggi anestetici induce un aumento selettivo della concentrazione della dopamina nelle differenti aree cerebrali, come conseguenza di una riduzione spontanea della scarica neuronale; a dosaggi più bassi determina un aumento della scarica neuronale a livello dei neuroni dopaminergici dell'Area Ventrale Tegmentale del Mesencefalo, sebbene questo non sia del tutto confermato.

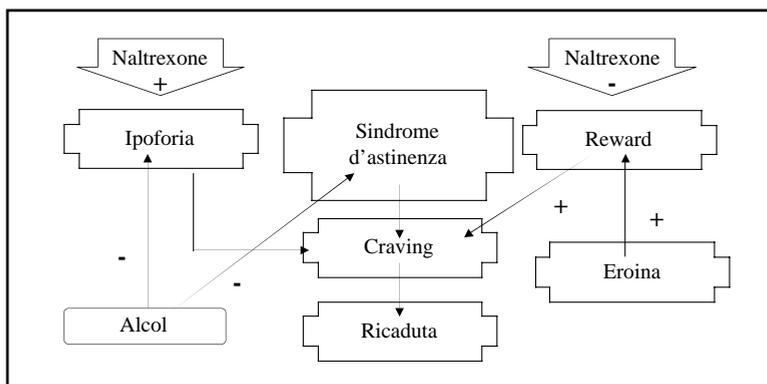


Figura 1. Uso di alcool in eroinomani in trattamento con naltrexone. Ipotesi fisiopatogenetica.

Il GHB ha alcune interessanti caratteristiche farmacologiche: ha specifici siti di legame in numerose aree cerebrali, non è in relazione a recettori GABA-A; si lega a recettori GABA-B; ha un'azione sostitutiva per l'etanolo nei ratti; inoltre è stato dimostrato che determina una riduzione nella assunzione di alcolici negli alcolisti.

Il GHB, dunque, potrebbe essere utilizzato in pazienti eroinomani abusatori di alcool anche a dosaggi terapeutici di metadone.

Appare interessante riportare a questo proposito il caso di una paziente eroinomane alcolista, trattata con terapia metadonica presso il PISA-SIA Group. F.M. era una donna di 31 anni, disoccupata, poliabusatrice con una storia di 10 anni di eroinismo e sieropositiva. Era stata trattata in un SERT con 10 mg/die di metadone ed è giunta all'osservazione in stato di intossicazione alcolica. All'ingresso è stata giudicata fra i soggetti più compromessi mai visitati. Dopo 24 giorni di trattamento aveva ridotto l'assunzione di alcool del 70% ed il punteggio del CGI, corrispondente a 3, indicava un livello lieve di malattia, con un miglioramento complessivo notevole e nessun effetto collaterale. E' stata trattata con GHB, dose media 27 cc/die (min 20, max 30) associato a metadone, dose media 27 mg. (min 10, max 30) e clonazepam, dose media 4.75 mg. (min 2, max 9), con l'aggiunta di una dose serale di 100 mg. di trimipramina per l'insonnia. Nelle successive fasi di stabilizzazione e di mantenimento, il dosaggio di GHB è stato portato ad un massimo di 60 cc/die per circa un anno. La fase di mantenimento è durata per 7 anni, fino alla morte della paziente per AIDS. Negli ultimi 5 anni il dosaggio di GHB era di circa 10 cc/die, sospeso nell'ultimo periodo, con un dosaggio di metadone intorno ai 40 mg.

Farmaci riportati in questo capitolo

Acamprosato	Campral
Clonazepam	Rivotril
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
GHB	Alcover
Metadone	Metadone; Eptadone
Naltrexone	Antaxone; Nalorex; Narcoral
Trimipramina	Surmontil

4.7

La Doppia Diagnosi. Clinica e terapia dell'aggressività e della violenza nei tossicodipendenti

Sistema oppioide e aggressività

Il ruolo svolto dagli oppioidi nel controllo del comportamento aggressivo appare di difficile interpretazione. Gli studi a riguardo in letteratura indagano prevalentemente i comportamenti aggressivi animali, intesi come comportamenti di difesa (forma di risposta d'attacco che si osserva in condizioni naturali) e comportamenti predatori.

Gli studi sul ruolo dei peptidi oppioidi e dei loro recettori nella regolazione del comportamento difensivo animale permettono di affermare :

1. Diverse aree cerebrali, associate con l'espressione o la modulazione del comportamento difensivo, sono riccamente fornite di recettori per gli oppiacei e di cellule e assoni terminali positive alle encefaline; queste regioni comprendono:
 - a) il nucleo proprio della stria terminale e il nucleo accumbens, che sembra modulare questa risposta
 - b) la sostanza grigia periacqueduttale, dalla quale questa risposta può essere stimolata
2. Il naloxone, quando somministrato perifericamente, determina aumento dell'aggressività e del comportamento difensivo. La somministrazione di nal-trexone non ha nessun effetto sull'aggressività nelle scimmie, ma riduce la frequenza degli attacchi nei topi. E' probabile che le differenze negli effetti degli oppioidi possano essere correlate a differenze nella natura della risposta aggressiva considerata.

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani, Mirella Aglietti, Stefania Canoniero e Matteo Pacini.

3. Nel gatto il naloxone riduce significativamente la soglia e la latenza del comportamento di difesa in maniera dose-tempo dipendente, ma aumenta la latenza di risposta dell'attacco predatorio.

La violenza nell'eroinomane: conseguenza o aggravante?

I dati esistenti in letteratura sui rapporti tra aggressività e sistema oppioide riguardano quasi esclusivamente l'animale da esperimento, date le limitazioni di ordine etico e metodologico che tali studi comportano sull'uomo. Tuttavia un serbatoio naturale, che permetta di indagare il ruolo svolto dagli oppioidi sulla componente aggressiva umana, è rappresentato dai tossicodipendenti.

Infatti se l'uso di sostanze oppioidi è responsabile delle modificazioni acute neurochimiche e comportamentali dell'astinenza e dell'intossicazione, paragonabili a quelle ottenute sperimentalmente sugli animali di laboratorio, l'uso continuativo di oppioidi e l'alterazione della tolleranza agli stessi sono responsabili anche di modificazioni comportamentali stabili, che rappresentano i quadri clinici della tossicodipendenza. E' molto probabile che queste modificazioni comportamentali siano una spia indiretta, anche se alterata, della normale azione fisiologica degli oppioidi. Lo studio delle alterazioni dell'aggressività nei tossicodipendenti, ed i rapporti di questa con altre dimensioni tossicologiche, potrebbe facilitare la comprensione dell'attività oppioide nell'uomo non tossicomane.

Se consideriamo la tipologia dell'utilizzatore di eroina, occorre ricordare come l'uso di oppiacei interferisca in maniera diversa con la possibilità di raggiungere un certo grado di adattamento sociale. Il livello più basso di questa scala, che corrisponde al massimo grado di disadattamento, è rappresentato dai cosiddetti eroinomani "consumatori da strada". In essi è frequente il fenomeno del poliabuso di sostanze, l'incessante richiesta di prescrizioni mediche, a volte anche al limite della legalità, di qualunque sostanza che possa alleviare il dolore delle crisi di astinenza o possa saziare il craving per l'eroina. Altissima è inoltre la percentuale di attività criminali tese al reperimento dei soldi per la dose giornaliera. All'opposto, i cosiddetti eroinomani "stabili o conformisti" conducono un'esistenza apparentemente ben uniformata alle convenzioni sociali. Spesso riescono a mantenere un'attività lavorativa anche di relativa importanza e non vanno incontro a problemi con la legge. Non amano la vita di gruppo. I cosiddetti "distruttori o violenti" sono inglobati nella subcultura della droga e vivono in luoghi o situazioni spesso ai limiti della legge, quando non in aperto contrasto con regole e convenzioni. Non hanno lavoro e spesso si dedicano ad attività criminali per sopravvivere. Sono dediti anche a manifestazioni di aggressività senza motivo e solo per il gusto di provocare sofferenza agli altri. Gli eroinomani che "vivono nei due mondi" non disdegnano le attività criminose e la vita insieme ad altri tossicodipendenti, ma spesso hanno un lavoro regolare; rappresentano la quota di eroinomani più pericolosa socialmente per i gravi inconvenienti che essi possono provocare sul lavoro, sia nel momento di intossicazione acuta che in quello di astinenza. I cosiddetti eroinomani "solitari", infine, non sono coinvolti nella cultura della droga, non hanno un lavoro fisso e spesso vivono più con sovvenzioni che non per attività criminose. Molto spesso sono portatori di gravi problemi psicopatologici.

I vari aspetti dell'aggressività si ritrovano, dunque, frammisti all'interno del comportamento tossicomane. Di particolare importanza, sul versante euristico, è

l'interrogativo se l'esser violento predisponga all'abuso di sostanze, in quanto indice aspecifico di psicopatia, o se l'aggressività lenita dagli oppiacei provochi il passaggio dall'uso all'abuso, fino alla dipendenza. Una volta instauratasi la dipendenza da eroina, l'aggressività potrebbe rappresentare soltanto un sintomo contropolare dello stato di intossicazione, dovuto alla sindrome d'astinenza, primaria o secondaria. La presenza di un comportamento aggressivo solo nei soggetti tossicomani scompensati potrebbe essere considerato, inoltre, un indice indiretto dell'azione antiaggressiva degli oppioidi nell'uomo.

In una serie di indagini su pazienti dipendenti da eroina suddivisi in base al profilo di aggressività (alta e media), il PISA-SIA Group ha potuto dimostrare che l'aggressività nella tossicodipendenza è collegata più alla situazione clinica che non ad altre variabili tossicomane. I comportamenti aggressivi dell'eroinomane acquistano il significato di un sintomo, spia non tanto di una situazione personologica, temperamentale o inquadrabile, in qualche modo, a livello nosografico, quanto una diretta conseguenza dell'alterata tolleranza individuale agli oppioidi procurata dalla pratica tossicomane. Ne sarebbero la prova nei soggetti eroinomani più aggressivi:

1. il maggior grado di intossicazione-astinenza sia riferito che valutato dall'esaminatore;
2. il maggior grado di psicopatologia, soprattutto nei riguardi di sintomi ritenuti essere in rapporto con il sistema oppioide (depressione, ansia e psicosi);
3. la minore età del primo contatto con la sostanza e la minore età dell'uso continuativo della sostanza. Queste due variabili individuano, infatti, un indice (che potrebbe essere definito "latenza di dipendenza"), che quantifica il grado di resistenza del cervello all'azione della sostanza. A parità di quantità di eroina assunta nel tempo, i soggetti più aggressivi, mostrando una minore latenza di dipendenza, vanno incontro più precocemente ad una alterazione della tolleranza agli oppioidi;
4. il maggior grado di Harm Avoidance. Si definiscono Harm Avoidant i soggetti che ipervalorizzano gli stimoli negativi nocicettivi e pongono in atto conseguenti condotte di evitamento del pericolo; alti valori di Harm Avoidance individuano soggetti cauti, preoccupati, pessimisti, timidi, affaticabili; a bassi livelli corrispondono soggetti fiduciosi, spensierati, intraprendenti, energici. Il sistema biologico di riferimento sarebbe quello serotoninergico, la cui iperfunzione corrisponderebbe ad alti valori di Harm Avoidance e viceversa la ipofunzione. Anche l'evitamento del danno sembra essere una conseguenza della pratica tossicomane; la parte negativa o fobica del craving potrebbe infatti informare tutti i comportamenti dei tossicomani. I soggetti con più craving, segno di tolleranza agli oppiacei non controllata da eroina da strada o da farmaco sostitutivo, risentirebbero di tale condizione anche negli altri comportamenti della vita quotidiana uniformandosi ad una generale visione "harm avoidance";
5. il maggior grado di sintomatologia astinenziale.

Gli oppiacei come farmaci antiaggressivi

Il primo obiettivo del trattamento della tossicodipendenza è intervenire prontamente su un paziente, che mostra comportamenti omicidi e/o propositi suicidari e/o è in una

condizione di instabilità farmacologica. Le prime due condizioni richiedono l'immediata ospedalizzazione in reparto psichiatrico. La terza può essere trattata in ambiente ospedaliero, anche non psichiatrico.

Sul piano terapeutico, il trattamento efficace dei disturbi depressivi riduce il rischio di suicidio negli abusatori di sostanze. Il rischio di suicidio sembra aumentato nei pazienti in trattamento con naltrexone e, in accordo alle osservazioni del PISA-SIA Group, diminuito nei pazienti in trattamento con metadone. Una serie di studi permette, infatti, di affermare la possibilità che il trattamento della dipendenza da eroina con agonisti degli oppiacei sia in grado di controllare manifestazioni psichiatriche, come i pensieri suicidari ed i comportamenti aggressivi. Su oltre 500 eroinomani da strada che richiedono un trattamento, i pensieri suicidari sono presenti in circa il 30% dei soggetti, anche se solo nell'1% raggiungono la massima gravità. Questi pensieri si evidenziano specialmente nei pazienti depressi, con sentimenti di rabbia, ostilità e con sintomi di psicoticismo. Nello stesso campione rabbia e violenza sono rilevabili in circa il 40%, anche se solo nel 4% in maniera grave. I comportamenti violenti si manifestano soprattutto in pazienti non depressi e con sintomi di ansia fobica. La prima considerazione da fare è che pensieri suicidari e sentimenti aggressivi sono relativamente frequenti negli eroinomani che richiedono un trattamento. La seconda considerazione è che questi soggetti potrebbero avere un problema di tolleranza agli oppiacei non compensata da eroina. Infatti, la maggior parte dei pazienti eroinomani si avvicina ad un trattamento quando non è in grado di reperire la dose giornaliera. Paragonando il comportamento aggressivo di circa 300 eroinomani non necessariamente richiedenti un trattamento (eroinomani da strada) con il campione normativo di riferimento, si può notare come gli eroinomani mostrino valori significativamente maggiori in tutte le scale analizzate, soprattutto nella scala della violenza fisica, del risentimento e della sospettosità. Tuttavia esistono valori minimi inferiori alla media della popolazione di riferimento e valori massimi maggiori. Ad una analisi più approfondita di questi soggetti, è possibile evidenziare due modalità di comportamento aggressive, che dividono il campione circa al 50%. Un primo gruppo di soggetti si caratterizza per un profilo compreso tutto nella prima deviazione standard del campione di riferimento (questi soggetti non dovrebbero avere problemi tossicologici di reperimento della sostanza). Un secondo gruppo mostra alti livelli di aggressività, soprattutto nelle scale che indagano la violenza, l'aggressività indiretta, il risentimento, la sospettosità e la colpa per il proprio comportamento aggressivo (questi soggetti potrebbero avere problemi di tolleranza agli oppiacei non compensata dall'eroina). Le caratteristiche cliniche e personologiche di quest'ultimo gruppo sono la personalità Harm Avoidant, la presenza di sintomi più gravi d'astinenza e di psicopatologia, l'essere maschi più giovani che hanno cominciato più precocemente l'uso di eroina e più precocemente sono passati all'uso continuativo. Comportamenti violenti si ritrovano anche nei soggetti in trattamento (in circa il 40% di oltre 300 eroinomani). L'irritabilità è rintracciabile in circa l'80%. Se consideriamo i diversi tipi di trattamento (Comunità Terapeutiche, Psicofarmaci, Psicoterapia, Metadone a scalare e Metadone a Mantenimento, Mantenimento Naltrexonico), nei soggetti in Comunità Terapeutica ed in Mantenimento Naltrexonico si ritrovano i minori livelli di aggressività. I massimi livelli possono essere evidenziati in soggetti in Mantenimento Metadonico. Tuttavia, i pazienti aggressivi in Mantenimento Metadonico studiati erano in trattamento con dosaggi medi

di 30 mg, molto al di sotto delle dosi adeguate che variano da 80 a 120 mg/die. E' quindi probabile che questi pazienti siano sottomedicati. L'ipotesi della sottomedicazione è coerente all'osservazione che pazienti con alta aggressività e alta psicopatologia (psicoticismo, depressione, ideazione paranoidea e somatizzazione) all'inizio del trattamento necessitano di un dosaggio di stabilizzazione con metadone maggiore di quello di soggetti a bassa aggressività e psicopatologia. In particolare, esiste una correlazione lineare fra il dosaggio di metadone e la scala del comportamento violento. Anche eroinomani con diagnosi psichiatriche di asse I necessitano di un dosaggio di stabilizzazione maggiore (circa 150 mg/die) degli eroinomani senza comorbidità psichiatrica (circa 100 mg/die). Questi pazienti, tuttavia, non hanno una retention rate dissimile. Il trend è a svantaggio degli eroinomani con doppia diagnosi all'inizio del trattamento, ma a loro vantaggio dopo tre anni di trattamento. Solo i pazienti bipolari fanno eccezione a questa regola. Anche il tempo per raggiungere la stabilizzazione è maggiore nei soggetti con doppia diagnosi (6-7 mesi), rispetto agli eroinomani non complicati. Ulteriori considerazioni possono essere tratte da alcune osservazioni riguardo ai comportamenti violenti e i pensieri suicidari di pazienti in trattamento con agonisti ed antagonisti degli oppiacei. Considerando la presenza delle variabili in studio in modelli di valutazioni seriate a vari tempi del trattamento, è stato possibile evidenziare quanto segue.

1. L'aggressività auto ed eterodiretta è scarsamente presente ed in maniera non diversa né nella fase iniziale né nella fase finale del trattamento con buprenorfina o metadone, in una osservazione di 6 mesi, in doppio cieco, con valutazioni mensili.
2. Differenze significative possono essere osservate fra pazienti trattati con metadone o naltrexone in una osservazione di 6 mesi, con valutazioni mensili. I pazienti con metadone mostrano minore presenza di aggressività auto ed eterodiretta, sia nella fase iniziale che in quella finale del trattamento.
3. Pazienti in metadone e naltrexone, seguiti in un approccio naturalistico per un periodo fino a circa 40 mesi di trattamento, con valutazioni ogni tre mesi, non mostrano differenze significative nella fase iniziale del trattamento. I soggetti in metadone mostrano una minore presenza di auto ed eteroaggressività verso la fine del trattamento.

Il naltrexone, nell'esperienza del PISA-SIA Group, si è mostrato meno efficace nel controllare le valenze aggressive anche in pazienti bulimiche trattate con naltrexone, fluoxetina e fluoxetina-naltrexone in un protocollo cross-over di tre mesi (1 mese per ogni tipo di trattamento). Nello stesso studio il naltrexone è stato capace di indurre attacchi di panico in una bulimica durante la prima fase del protocollo. Il naltrexone, infine, potrebbe essere in grado di creare nel paziente un "discomfort oppiaceo" come dimostrato dal fatto che l'aggiunta di fluoxetina al trattamento con naltrexone, in eroinomani resistenti al trattamento con solo antagonista, migliora la retention rate del paziente.

Conclusioni

Il sistema oppioide potrebbe essere fortemente implicato nel contenimento dell'aggressività umana. In effetti i tossicodipendenti, in cui la tolleranza agli oppioidi è bilanciata o da eroina da strada o da farmaco sostitutivo, non mostrano problemi di

aggressività o di spinte suicidarie. L'aggressività, sia nella forma eterodiretta che autodiretta sarebbe appannaggio, solo di chi assume oppiacei in quantità inferiore al proprio livello di tolleranza. I soggetti violenti o con spinte suicidarie, non tossicodipendenti, potrebbero, quindi, avere problematiche di mal funzionamento intrinseco del sistema oppioide. In accordo con questa ipotesi, in soggetti autistici è stato ritrovato un maggior tasso di endorfine circolanti, senza una tolleranza adeguata; in questi soggetti, infatti, la somministrazione di antagonisti non provoca, come nel soggetto tossicodipendente, una sindrome di astinenza. I soggetti violenti e con spinte suicidarie potrebbero avere una produzione endogena di oppioidi sempre inferiore al normale tono basale, situazione, invero, del tutto simile a quella che i tossicodipendenti scompensati normalmente si procurano.

A livello clinico, il comportamento aggressivo del tossicomane, sia etero che autodiretto, si propone come indice di scompenso tossicologico. I tossicodipendenti, in cui permane o si manifesta un comportamento aggressivo, richiedono aggiustamenti nel piano terapeutico in quanto probabilmente "sottomedicati" col metadone.

A livello culturale, il mito dell'uso della droga come appannaggio di personalità psicopatiche, violente o con inconscio desiderio di morte si dimostra inadeguato, permettendo di interpretare come sintomo di malattia un comportamento asociale o autodistruttivo che richiede, invece di leggi repressive e stigma sociale, un migliore intervento sanitario.

Se nei tossicodipendenti stabilizzati con il metadone si nota una riduzione dell'aggressività, possiamo ragionevolmente sospettare che gli eroinomani desiderino dall'assunzione della sostanza, più che l'euforia, una liberazione dalla disforia associata alla rabbia; Khantzian ipotizza che siano proprio i problemi di aggressività a predisporre certi individui alla dipendenza dagli oppiacei.

Gli oppiacei esogeni si propongono, dunque, come agenti antiaggressivi sia nelle forme auto che eterodirette. L'interesse di questa ipotesi risalta in ragione dell'imponenza delle problematiche poste dai comportamenti aggressivi in ambito psicopatologico e della povertà di presidi terapeutici in tal senso; gli antipsicotici, ad esclusione della clozapina, infatti, svolgono un'azione antiaggressiva soltanto all'interno di quella antipsicotica. Per dirlo con le parole di Khantzian, "potrebbe essere che, in circostanze più normali, e nel corso dello sviluppo, il cervello e la mente elaborino endorfine non solo in modo da tenere a bada il disagio e il dolore, ma che una elaborazione differenziale ottimale di queste sostanze giochi un ruolo cruciale nel mantenere uno stato ottimale dei sentimenti e del benessere. Gli oppiacei endogeni potrebbero essere critici specialmente nel regolare l'aggressività umana, dato che essa è una parte così necessaria dell'esistenza nelle sue forme più controllate, ma che può essere ugualmente devastante nelle sue forme incontrollate. Studiando il ruolo e la funzione delle endorfine nell'attività della mente, si potrà meglio comprendere come esse alimentino la produttività, mantenendo l'aggressività a livelli ottimali, e come le aberrazioni o disfunzioni delle attività delle endorfine potrebbero essere collegate alle vicissitudini distruttive dell'aggressività umana".

Farmaci riportati in questo capitolo

Clozapina

Leponex

Fluoxetina

Diesan; Fluoxeren; Fluoxetina EG; Fluoxetina TEVA;

Metadone
Naloxone
Naltrexone

Prozac - FD
Metadone; Eptadone
Narcan
Antaxone; Nalorex; Narcoral

4.8

La doppia diagnosi. Clinica e terapia dell'eroinomane in gravidanza

Principi clinici per l'utilizzo del metadone nella tossicodipendente da eroina durante la gravidanza

Molte donne che si rivolgono ai Servizi per le Tossicodipendenze presentano una patologia della sfera riproduttiva indotta dalle sostanze d'abuso. La diminuita fertilità delle tossicomani (circa il 40% sono sterili) è dovuta a processi infiammatori delle tube con conseguente stenosi e ad alterazioni del ciclo mestruale (amenorrea, oligomenorrea e polimenorrea). Le alterazioni dovute all'azione dell'eroina sui neurotrasmettitori ipotalamici provocano un'alterata liberazione di releasing factors, quindi di gonadotropine. I livelli di pulsatilità di LH risultano infatti depressi mentre aumentano quelli di prolattina. Questi riflessi negativi sull'ipotalamo sono aggravati dal dimagrimento cui vanno incontro queste donne durante la pratica tossicomana. Con il trattamento Metadonico si assiste spesso ad una ripresa spontanea del ciclo mestruale. E' quindi importante avvertire la donna che la ripresa dell'ovulazione potrebbe determinare una gravidanza indesiderata. All'inizio di un trattamento a lungo termine con metadone dovrebbe essere suggerita una terapia anticoncezionale, soprattutto utile se le pazienti sono sottoposte contemporaneamente a terapie con farmaci teratogeni quali il disulfiram.

La diagnosi di dipendenza in gravidanza va basata sugli stessi elementi utilizzati nella donna non gravida: la storia dell'abuso di sostanze; l'esame fisico, l'esame delle urine, i segni e i sintomi d'astinenza. E' assolutamente controindicato usare antagonisti per fare diagnosi di tossicodipendenza in gravidanza poiché potrebbero causare aborto

Questo capitolo è stato scritto da Orietta Zolesi e Icro Maremmani

spontaneo, parto pretermine, nascita di feto morto.

La gravidanza di una tossicodipendente è sempre da considerare ad alto rischio per gli effetti diretti degli oppiacei sul feto e sulla madre, ma anche per quelli indiretti legati allo stile di vita materno. I primi segni di gravidanza come senso di malessere, nausea, vomito, stanchezza, sono spesso interpretati come astinenza ed inducono la donna ad assumere oppiacei ed altre sostanze che espongono il feto ad aumentati livelli ematici di sostanze d'abuso. Inoltre lo stress psicofisico, legato allo stile di vita della tossicodipendente, può creare alterazioni nel sistema neuroendocrino ed immunitario con produzione di chinine vasoattive che possono determinare ripercussioni fetali quali un'ipertensione fetale transitoria.

Le complicanze materne legate all'uso degli oppiacei, quali carenze di ferro e acido folico, alterazioni del metabolismo glico-lipidico, infezioni, ipertensione, malattie sessualmente trasmesse, possono essere particolarmente rischiose per il feto se non vengono diagnosticate e curate durante la gravidanza. La prematurità, la morte intrauterina, l'astinenza neonatale, il basso peso alla nascita, la SIDS (morte neonatale improvvisa), le fetopatie infettive, sono gli effetti più frequenti, tra quelli correlati all'uso di oppiacei, sul feto e sul neonato.

La crisi di astinenza materna provoca, in gravidanza, un aumento del tono uterino con vasocostrizione generalizzata e riduzione della perfusione utero placentare. Le lesioni placentari che ne derivano si ripercuotono sul feto con quadri che vanno dal ritardato accrescimento fino alla morte e nella madre si manifestano con la rottura delle membrane ed il distacco di placenta. Questi processi possono essere aggravati da carenze nutrizionali e da situazioni stressanti che comportano vasocostrizione su base neurovegetativa. Gli stati di intossicazione acuta, con grave compromissione delle funzioni materne, possono provocare le stesse conseguenze per il feto.

L'obiettivo fondamentale del Mantenimento Metadonico in gravidanza è quello di stabilizzare la paziente ad un dosaggio di farmaco che impedisca l'insorgere di sintomatologia astinenziale e che le consenta l'abbandono della vita da strada. Il conseguente miglioramento delle condizioni socio-ambientali ed emozionali favorirà l'integrazione del trattamento farmacologico con un'assistenza ostetrica e psicologica adeguata. L'intento di un programma integrato è quello di evitare o diminuire l'uso di oppiacei, l'incidenza di complicazioni ostetriche, il rischio di infezioni, la mortalità e morbilità neonatale, migliorare la nutrizione materna, influenzare positivamente il peso alla nascita, modificare le abitudini sessuali in relazione al rischio di infezioni che potrebbero poi essere trasmesse al feto al momento del parto.

Non vi sono dosaggi di metadone rigidamente prefissati da somministrare in gravidanza, ma è auspicabile utilizzare un dosaggio individualizzato, capace di prevenire i sintomi astinenziali e la comparsa di craving. Viene controllato, così, il rischio di overdose e di infezioni. In generale sono considerati efficaci dosaggi compresi tra i 35 e gli 80 mg/die, ma in particolari soggetti il range è compreso fra 50 e 150 mg/die.

Le variabili in base alle quali determinare il dosaggio sono il pattern d'uso della sostanza, la modalità di somministrazione, l'uso di sostanze nelle ultime 24 ore, gli effetti della somministrazione di una dose iniziale compresa tra i 10 e i 40 mg. Poiché è tassativo evitare l'astinenza possono essere somministrate dosi successive oscillanti tra i 5-10 mg ogni 3-4 ore, ricordando che ogni sintomo astinenziale che si manifesta nella madre può causare sofferenza cronica o acuta nel feto. In seconda giornata si può

somministrare la dose complessivamente raggiunta in 1^a giornata, con incrementi successivi di 5 mg/die qualora compaiano sintomi astinenziali, fino al raggiungimento della dose di stabilizzazione. Un ulteriore aumento del dosaggio potrebbe essere necessario con il proseguire della gravidanza poiché all'aumento del volume plasmatico e dell'escrezione renale corrisponde una riduzione del livello plasmatico di metadone. Al fine di rendere il livello plasmatico più costante si può considerare la possibilità di suddividere il dosaggio in due somministrazioni, ma non vi sono studi che valutino l'attività fetale in funzione di una dose singola o di dosi frazionate. In presenza di poliabuso di sostanze, al metadone saranno associati i provvedimenti specifici. Se la paziente era già in trattamento prima dell'inizio della gravidanza andrà mantenuto il dosaggio precedente. Sarà invece opportuno provvedere al ricovero di donne gravide che inizino un trattamento con farmaci sostitutivi, per valutare sia le loro condizioni fisiche che quelle fetali.

Secondo gli studi compiuti dal NIDA dosaggi inferiori a 60 mg/die non sono efficaci. Un'arbitraria politica di limitazione dei dosaggi sia per soggetti in gravidanza che non, è spesso associata con un maggiore uso di sostanze e con un minore tasso di ritenzione nel programma. La cosa migliore è di cercare un dosaggio individualizzato che consenta l'assenza di sintomi di astinenza soggettivi od oggettivi e la scomparsa o riduzione a livello accettabile del craving. Si ricordi di non prescrivere altri psicofarmaci nell'intento di ridurre il dosaggio di metadone assunto dalla donna.

Tra le alternative terapeutiche al Mantenimento Metadonico la disintossicazione con clonidina è sconsigliabile, poiché i suoi effetti a lungo termine in gravidanza non sono conosciuti.

La disintossicazione con Metadone va presa in considerazione, sia per donne già in trattamento sostitutivo sia per donne che richiedano una rapida disintossicazione, solo in presenza di forte supporto familiare e/o del partner o per profonde motivazioni personali. Talvolta la gravidanza può venire idealizzata ed il bambino essere vissuto come elemento di riscatto. La presenza di sensi di colpa per il supposto effetto teratogeno dei farmaci usati provocherà insistenti richieste di disintossicazione. Sono, tuttavia, veramente poche le donne che possono contare su una motivazione ed un supporto psicosociale adatti a completare una disintossicazione ed a mantenere una totale astinenza dagli oppiacei. In ogni caso è consigliabile non iniziare la disintossicazione prima della 14^a settimana o dopo la 32^a per l'aumentato rischio, rispettivamente, di aborto spontaneo e di parto pretermine. I decrementi non devono mai superare i 2 mg. la settimana e le manifestazioni fetali, quale un incremento di attività, espressioni di astinenza materna, devono essere ricercate accuratamente.

Quali sono i rischi di una disintossicazione col metadone se la donna non interrompe la pratica tossicomane? I pericoli maggiori provengono dal rischio di poliabuso e da ciò che comporta la vita da strada in rapporto alla mancanza di adeguate cure ostetriche prenatali e su parametri importanti per lo sviluppo neurocomportamentale del bambino quali i fattori ambientali, relazionali e affettivi.

Occorre sottolineare che il feto è estremamente sensibile alle variazioni dei livelli ematici degli oppiacei materni e che molti tentativi di disintossicazione falliscono; questa tecnica, dunque, non può essere il trattamento di elezione per le gravide eroinomane poiché non protegge il feto dai ripetuti episodi di astinenza. Inoltre, l'insorgenza di poliabuso, in presenza di craving e nel tentativo di rimanere astinenti

dagli oppiacei, può essere ulteriore causa di una patologia fetale più grave. Gli effetti di una sostanza su un organismo in via di sviluppo dipendono, infatti, dalla specificità di azione della sostanza, dalla posologia e dallo stadio evolutivo. In epoca predifferenziata si verificheranno nel feto esclusivamente effetti del tipo tutto/nulla; in epoca embrionale (3^a-14^a settimana) hanno luogo, con maggiore probabilità, gli eventi malformativi; in epoca fetale, si verificano anomalie di ordine più funzionale che anatomico.

Nel caso che la tossicodipendenza materna non venga stabilizzata e la pratica tossicomane continui, ai danni determinati da meccanismi diretti quale l'azione degli oppiacei (maggiore con l'eroina da strada, ma presente anche con il metadone) sull'ipotalamo che causa basso peso alla nascita, si sommeranno quelli dipendenti dagli effetti indiretti, quali ipoperfusione utero placentare, scarsa alimentazione, infezioni, condizioni che a loro volta determinano deficit di accrescimento.

Gli effetti sul feto e sul neonato di sostanze di abuso assunte durante la gravidanza si rifletteranno, quindi, sullo sviluppo genetico, quello morfologico, l'accrescimento staturale ponderale, l'astinenza neonatale e lo sviluppo neurocomportamentale.

Le caratteristiche neurocomportamentali del neonato riflettono i danni che il S.N.C. fetale può avere subito, direttamente o indirettamente, in seguito all'uso materno di sostanze. Le situazioni che maggiormente espongono il feto della tossicodipendente a danni cerebrali sono l'ipossia acuta o cronica, che si verifica durante e/o a seguito delle ripetute crisi d'astinenza della madre, la stessa Sindrome d'Astinenza Neonatale, soprattutto se ha comportato fenomeni convulsivi ed il deficit ponderale che può accompagnarsi ad alterazioni istologiche o funzionali di strutture cerebrali.

Quali sono le sostanze più frequentemente utilizzate da donne gravide non adeguatamente stabilizzate e quali le conseguenze sul feto e sul neonato?

Per quanto riguarda l'alcool, l'elevata tossicità dell'etanolo per il feto è legata al fatto che il ritardato svuotamento gastrico materno, presente in gravidanza, determina livelli di alcolemia persistenti e al fatto che l'alcool attraversa la placenta e la barriera ematoencefalica del feto mentre le sue capacità metaboliche epatiche sono estremamente ridotte. Le carenze nutrizionali materne giocano un ruolo importante in questa patologia fetale (F.A.S. o sindrome fetale alcolica). Le conseguenze comportano ritardata crescita pre e post natale, malformazioni facciali, gravi disfunzioni a carico del S.N.C., quali disturbi del comportamento e ritardo mentale.

Un corretto trattamento sostitutivo, l'utilizzo di tiamina, acido folico e ferro consentono di limitare l'uso di benzodiazepine, altrimenti indispensabile per cercare di combattere l'uso di alcool. Il disulfiram è controindicato durante la gravidanza ed il suo uso è stato associato a VACTERL (sindrome caratterizzata da alcune malformazioni congenite) e focomelia.

L'uso di cocaina determina patologie che vanno dall'aborto spontaneo al distacco di placenta, dal ridotto apporto nutrizionale al feto all'ipossia fetale, dall'irritabilità, tremori, ipertono del neonato alla SIDS (Morte neonatale improvvisa idiopatica). L'inizio del travaglio può seguire immediatamente la somministrazione endovenosa di cocaina. Criptorchidismo ed idronefrosi si possono verificare se la cocaina è utilizzata nelle prime 5 settimane, periodo in cui si forma l'apparato urogenitale. Il meccanismo con cui si verificano i danni fetali e placentari è da ricercarsi nell'innalzamento dei livelli ematici di noradrenalina, indotti dalla cocaina, a cui fa seguito una rapida vasocostrizione con innalzamento pressorio. A livello placentare ciò determina un ridotto apporto

ematico al feto ed un aumento della contrattilità uterina. Valutando l'influenza della cocaina sulla gravidanza e sullo sviluppo neurocomportamentale del neonato, in donne che usavano solo cocaina; che usavano cocaina ed eroina, sostituita poi con metadone; in donne trattate con metadone rispetto a gruppi di controllo, la più alta incidenza di aborti spontanei, di distacco di placenta con inizio di travaglio immediatamente dopo l'iniezione endovenosa di cocaina, malformazioni congenite e morte neonatale si è verificata soprattutto in donne cocainomane rispetto alle solo eroinomane. I neonati di cocainomane eroinomane o non, valutati con la scala di Brazelton, presentano la più alta incidenza di tremori e risposte di allarme (tabella 4.8.a).

Deficit nelle risposte organizzative agli stimoli esterni e nelle capacità di interazione sono marcatamente evidenti in nati da madri cocainomane. I neonati esposti al metadone mostrano scarse risposte di orientamento a stimoli visivi ed uditivi e diminuito controllo motorio. Sebbene i nati da donne che hanno utilizzato cocaina durante il trattamento metadonico mostrino riflessi più deboli rispetto ai controlli, non presentano deficit negli altri items. Si potrebbe speculare che nei bambini esposti in utero sia a depressori del S.N.C. (Metadone) che a stimolanti del S.N.C. (Cocaina) vi sia un'interazione per la quale ciascuna sostanza antagonizza gli effetti dell'altra. E' comunque sconosciuto se nel feto e nel neonato si verifichi o meno tale ipotesi.

E' opportuno tenere presente che donne cocainomane che richiedano una terapia sedativa-antidepressiva per tempi significativamente più lunghi di quelli previsti spesso sono affette da Depressione Maggiore Endogena.

L'uso di ipnotici-sedativi non narcotici in gravidanza è stato messo in relazione con un marcato deficit nel comportamento neonatale, soprattutto a carico delle risposte organizzative e della consolabilità, mentre non sembra influenzare i parametri somatici alla nascita. La ritardata crescita intrauterina, specialmente in relazione alla circonferenza cranica, appare caratteristica preminente dei neonati esposti a narcotici.

Se in una donna stabilizzata correttamente, l'abuso di BDZ continua, la strategia terapeutica si basa sulla sostituzione con una sostanza a più lunga emivita e nella diminuzione del dosaggio dal 5 al 10% ogni giorno. Va ricordato che i sintomi

Tabella 4.8.a. Differenze fra raggruppamenti sintomatologici della scala di Brazelton in bambini nati da donne dipendenti da varie sostanze				
	Sostanze abusate			
	Cocaina	Cocaina Metadone	Metadone	Nessuna sostanza
Capacità di interagire con l'ambiente	2.8±.4	2.5±.7	2.9±.4	2.1±.9
Motricità	2.3±.5	2.4±.7	2.1±.5	1.9±.4
Capacità di organizzazione	2.4±.5	2.1±.4	1.9±.3	2.0±.2
Sviluppo fisiologico	1.0±.0	1.0±.0	1.0±.0	1.0±.0
da Chasnoff et al., 1985				

astinenziali da BDZ compaiono entro poche ore dall'ultima assunzione e sono più severi se i farmaci utilizzati sono short- acting.

Riguardo all'uso di oppiacei da strada è stata documentata una certa incidenza di malformazioni congenite anche a dosaggi usuali, prematurità, morte intrauterina ed un basso peso alla nascita in circa il 50% dei casi. Tale percentuale scende sotto il 40% se viene utilizzato metadone e si riduce a meno del 20% se la gravida usufruisce di cure ostetriche adeguate. La diversa cinetica dei due oppiacei può spiegare la diversa influenza sullo sviluppo ponderale. Infatti il legame proteico per il metadone è decisamente superiore a quello per l'eroina e quindi la quota libera, cioè attiva, risulta diminuita.

L'astinenza neonatale da oppiacei sembra influenzata dal tipo di sostanza usata, dal dosaggio, dal tempo trascorso prima del parto, dal tipo e dosi di anestetico usato in travaglio, dalla maturità e dal peso del neonato. Non tutti gli autori hanno però trovato una correlazione tra il dosaggio e i tempi di somministrazione di metadone e la severità della S.A.N., il peso alla nascita o l'età gestazionale. L'astinenza da metadone compare nel 60-70% dei neonati, mentre quella da eroina si manifesta con maggior frequenza, insorge più rapidamente ed ha minore durata.

Ogni donna in trattamento metadonico va, infine, informata che l'uso contemporaneo di oppiacei agonisti/antagonisti quali la pentazocina o la buprenorfina possono determinare astinenza e quindi gravi conseguenze per il feto.

Un'ultima considerazione va fatta riguardo allo sviluppo neurocomportamentale dei bambini esposti in utero al metadone.

Irritabilità, iperattività, pianto e inconsolabilità, generalmente persistono in forma attenuata per i primi due o tre mesi ed i parametri di crescita permangono nei loro rispettivi percentili. Quando questi sintomi regrediscono, tra i 4 e i 6 mesi di vita, si manifesta un'accelerazione nei parametri di accrescimento staturale-ponderale. A 12 mesi d'età peso e altezza sono paragonabili a bambini nati da madri non tossicodipendenti. La circonferenza cranica, pur seguendo la stessa curva di crescita degli altri parametri, dopo i 6 mesi cade sul 25° percentile e rimane più piccola nei primi due anni di vita.

Una possibile spiegazione è che, poiché nel neonato l'85% del metadone è legato alle proteine e i tessuti neonatali servono come serbatoio grazie al quale il metadone può esercitare il suo effetto persistente, quando la sostanza è escreta dal neonato e cadono i livelli plasmatici e tissutali gli effetti endocrinologici sull'asse ipotalamo-ipofisi cessano e la crescita può ricominciare.

Nei bambini in cui le anomalie del comportamento ed il ritardo psicomotorio persistono, si potrebbe pensare ad un danno cerebrale minimo, forse prodotto dall'asfissia.

In conclusione, gli indici di sviluppo mentale e psicomotorio sono, nei bambini esposti al metadone, entro il range della normalità nei primi due anni di vita anche se è stata evidenziata una minor capacità di esprimere i propri bisogni e di rispondere a richieste verbali. L'esito dello sviluppo neurocomportamentale non sembra essere correlato né con la durata del trattamento metadonico, né con il dosaggio, né con la severità della S.A.N., né con il punteggio APGAR a 5 minuti. I deficit dell'attenzione e del linguaggio diminuiscono avvicinandosi all'età scolare ed in tale periodo le differenze con i controlli risultano minime. Un elemento significativo è che i figli di

tossicodipendenti mostrano una scarsa flessibilità nel corso dello sviluppo per cui l'evoluzione prosegue mantenendo le caratteristiche iniziali. Nonostante siano esposti a simili condizioni pre e postnatali, alcuni mostrano da subito e mantengono un buon sviluppo neurologico e comportamentale mentre altri mostrano deficit iniziali e continuano a presentare difficoltà successivamente. Nello stesso tempo le variabili prenatali (ad es. uso di altre sostanze, storia ostetrica) non correlano con gli esiti dello sviluppo. Certamente bambini nati da madri tossicodipendenti hanno bisogni particolari e quindi richiedono più cure di altri. Spesso l'insufficienza o l'inadeguatezza materna accentuano o non influenzano positivamente lo sviluppo del neonato. Solo 2 fattori sembrano caratterizzare bambini che raggiungono uno sviluppo neurocomportamentale soddisfacente a 36 mesi: un buon livello culturale materno e la stabilità familiare. I bambini nati da donne in trattamento metadonico non sono, quindi, solo esposti in utero al farmaco o a sostanze d'abuso, ma sono soprattutto esposti ad una continua instabilità emotiva, familiare e ambientale se nel nucleo familiare la cultura della droga permane.

Aver migliorato l'assistenza durante la gravidanza, il parto e il periodo neonatale hanno reso più improbabili i danni cerebrali e spostato l'attenzione sul ruolo materno nello sviluppo neurocomportamentale del bambino. L'esperienza della gravidanza non è di per sé sufficiente a determinare quella ristrutturazione della personalità che consenta alla tossicodipendente di aderire alla funzione genitoriale. La gravida tossicodipendente dovrebbe quindi essere oggetto di cure fin dall'inizio della gestazione e alla coppia madre-bambino o alla famiglia, se esiste, dovrebbe essere offerto un supporto psicosociale per favorirne la crescita culturale.

I servizi di integrazione sociale e il trattamento metadonico dovrebbero essere, quindi, disponibili all'interno della stessa struttura per permettere alla paziente di utilizzarli prontamente e frequentemente.

Metadone in Gravidanza. Domande e risposte

1. Il metadone è un farmaco sperimentale?
No. Il metadone è stato sintetizzato in Germania durante la seconda guerra mondiale come antidolorifico in sostituzione della morfina.
Il mantenimento con il metadone fu iniziato da Dole e Nyswander nel 1967 a New-York per il trattamento degli eroinomani. Nel 2000 circa 40.000 persone a New-York sono iscritte in programmi di mantenimento metadonico, delle quali il 25% circa sono donne.
2. Come agisce il metadone?
Il metadone è un farmaco che: (1) rimuove il desiderio per l'eroina, (2) previene l'effetto "high" di un'ulteriore assunzione della sostanza, (3) mantiene in buono stato psicofisico i soggetti tossicodipendenti. Il metadone agisce sul SNC.
3. Il metadone è sicuro in gravidanza? Crea problemi durante e dopo il parto?
Se il metadone è assunto in un programma di mantenimento e sotto il controllo medico le gestanti possono completare la gravidanza senza alcuna difficoltà sia per se stesse che per i loro figli, in netto contrasto con quanto avviene per le donne eroinomani che vanno incontro a complicanze durante la gravidanza e al momento del parto.
4. C'è la necessità di incrementare il metadone durante la gravidanza?

Generalmente no. Le donne gravide possono essere trattate con la stessa dose di metadone assunta in precedenza. E' molto importante che la paziente non intervenga nel determinare la dose necessaria. Problemi con il metadone in gravidanza sono stati osservati, infatti, solo in donne che modificavano il loro dosaggio giornaliero senza supervisione medica.

5. Cosa succede se durante la gravidanza il metadone viene bruscamente interrotto?

E' pericoloso per il nascituro interrompere bruscamente il metadone durante la gravidanza. Durante i sintomi di astinenza nella madre l'ossigenazione fetale diminuisce con effetti dannosi che possono esitare nell'aborto spontaneo.

6. Cosa succede con una lenta riduzione del metadone durante la gravidanza? Sebbene la riduzione durante le fasi iniziali della gravidanza possa essere compiuta senza pericolo per la madre o il feto, la maggior parte delle donne ricade nell'uso di sostanze con conseguenti effetti dannosi per se stesse e per i loro bambini. Dopo il sesto mese di gravidanza, perfino una lenta riduzione può essere dannosa.

7. L'uso di tranquillanti o alcool durante la gravidanza può avere ripercussioni sul bambino?

Sì. Dovrebbero essere assunti solo quei farmaci che vengono prescritti da un medico.

8. Il metadone entra nel circolo sanguigno del feto?

Sì. Il metadone arriva al feto attraverso il sangue materno del cordone ombelicale.

9. Ci saranno delle conseguenze per il bambino per il fatto che la madre assume metadone?

Per circa il 50% dei neonati si avrà una sindrome di astinenza alla nascita. La sua gravità non è comparabile a quella da eroina osservabile nell'adulto, e poiché il neonato è sotto controllo medico, il trattamento della sintomatologia astinenziale può essere intrapreso rapidamente e senza difficoltà.

10. Quando si manifesta nel neonato la sindrome d'astinenza?

La sindrome d'astinenza si può manifestare dopo un tempo variabile dalla nascita, ma poiché il metadone è una sostanza a lunga durata di azione, generalmente non si manifesta prima di 4 o 6 giorni. Per questo motivo il neonato esposto in utero al metadone va tenuto in osservazione più a lungo del solito. Se la sindrome si manifesta, il neonato va trattato per un periodo variabile.

11. Quali sono i segni della sindrome d'astinenza nel neonato?

Il segno più frequente è un aumento del nervosismo e irritabilità associati con scarsa propensione all'allattamento. Può essere presente diarrea e pianto prolungato. Questi segni possono comunque essere presenti anche in assenza di astinenza.

12. Si può allattare senza correre rischi?

Il metadone passa nel latte materno. La quantità è esigua, ma è preferibile allattare artificialmente il neonato fino a che non vi sia un maggior numero di studi al riguardo.

13. Vi sono state conseguenze sulla crescita del bambino per il fatto che la madre durante la gravidanza ha assunto metadone?

No. Tutti gli studi, fino ad oggi, hanno dimostrato che questi bambini hanno uno sviluppo normale, senza alcun effetto attribuibile al mantenimento metadonico della madre. Gli studi vengono costantemente aggiornati per continuare a valutare il grado di sicurezza del metadone in gravidanza.

Farmaci riportati in questo capitolo

Buprenorfina	Subutex; Temgesic
Disulfiram	Antabuse; Etiltox
Metadone	Metadone; Eptadone
Pentazocina	Talwin

5.1

Fonti Bibliografiche

- AA.VV. (1979): Methadone data from FDA-approved treatment units. National Drug and Alcoholism Treatment Utilization Survey. NIDA, Rockville Maryland.
- AA.VV. (1987): Opioid peptides: molecular pharmacology, biosynthesis and analysis, NIDA Research Monograph 70, Rockville, Maryland.
- AA.VV. (1990): Alcololisti Anonimi, Traduzione della 3° Edizione Americana, Buzoni Editore, Roma.
- AA.VV. (1991): Interagency Task Force on Anabolic Steroid. Report, US Department of Health and Human Services, Washington, DC.
- AA.VV. (1993): Public policy statement on nicotine dependence and tobacco. *Journal of Addictive Diseases*. 12, 141-143.
- ABRAHAM H. D. (1986): Do psychostimulants kindle panic disorder? (letter). *American Journal of Psychiatry*. 143, 1627-1620.
- ABRAMS R. C., ALEXOPOULOS G. S. (1988): Substance abuse in the elderly: Over-the-counter and illegal drugs. *Hospital and Community Psychiatry*. 39, 822-823.
- ABRAMSON H. A. (1967): The use of LSD in psychotherapy and alcoholism, Bobbs-Merrill, New York.
- ACETO M. D., SCATES S. M., LOWE J. A., MARTIN B. R. (1995): Cannabinoid-precipitated withdrawal by a selective antagonist: SR 141716A. *European Journal of Pharmacology*. 282 (1-3), 1-2.
- ACKERKNECHT E. H. (1959): A Short History of Psychiatry, Hafner Publishing Co, New York, NY, USA
- ADDOLORATO G., CIBIN M., CAPRISTA E., BEGHÉ F., GESSA G. L., STEFANINI G. F., GASBARRINI G. (1998): Maintaining abstinence from alcohol with gamma-hydroxybutyric acid. *Lancet*. 351, 38.
- AGHAJANIAN G. K. (1978): Tolerance of Locus Coeruleus neuron to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*. 276, 186-188.
- AGLIETTI M. (1993): Aggressività e tossicodipendenza da eroina, Tesi di Laurea, Università di Pisa, Anno Accademico 1992-1993.
- AGRAS W. S., MACCANN U. (1987): The efficacy and the role of antidepressant in the treatment of bulimia nervosa. *Annals of Behavioral Medicine*. 9, 18-22.
- ALBANESE M. J., KHANTZIAN E. J., MURPHY S. L., GREEN A. I. (1994): Decreased substance use in

- chronically psychotic patients treated with clozapine. *American Journal of Psychiatry*. 151, 5.
- ALGER S. A., SCHWALBERG M. D., BIGAQUETTE J. M., MICHALEK AV, HOWARD L. J. (1991): Effect of a tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normoweight bulimic and obese, binge-eating subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 53(4), 865-871.
- ALLEN R. P., SAFER D., COVI L. (1975): Effects of psychostimulants on aggression. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 160, 138-145.
- ALTAMURA A. C., MAURI M. C., GIRARDI T., PARETTA B. (1990): Alcoholism and depression: Placebo-controlled study with viloxazine. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 10, 293-298.
- ALTERMAN AI (1991): Pattern of familial alcoholism, alcoholism, verity and psychopathology. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 137, 401-409.
- ANDERSON H. R., DICK B., MACNAIR R. S., PALMER J. C., RAMSEY J. D. (1982): An investigation of 140 deaths associated with volatile substance abuse in the United Kingdom (1971-1981). *Human Toxicology*. 1(3), 207-221.
- ANDERSON H. R., MACNAIR R. S., RAMSEY J. D. (1985): Deaths from abuse of volatile substances: a national epidemiological study. *British Medical Journal*. 290, 304-307.
- ANDO K., HIRONAKA N., YANAGITA T. (1986): Psychotic manifestations in amphetamine abuse: experimental study on the mechanism of psychotic recurrence. *Psychopharmacology Bulletin*. 22, 763-767.
- 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. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 15, 191-207.
- ARCHER J. (1988): *The behavioral biology of aggression*, Cambridge University Press, Cambridge.
- ARCHER J., BROWNE K. (1989): Concepts and approaches to aggression. In J. ARCHER, K. BROWNE Eds, *Human Aggression: Naturalistic approaches*. Routledge, London, New York. pp. 3-24.
- ARMOR D. J., POLICH J. M., STAMBUL H. B. (1978): *Alcoholism and Treatment*, Rand Corporation, Santa Monica, California.
- ARMSTRONG D. J. (1992): The use of over-the-counter preparations by drug users attending an addiction treatment unit [1]. *British Journal of Addiction*. 87, 125-127.
- ARVARY D., POPEH. G. JR. (2000): Anabolic-androgenic steroids as a gateway to opioid dependence. *New England Journal of Medicine*. 342(20), 1532.
- ATOR N. A., GRIFFITHS R. R. (1994): Self-administration of barbiturates and benzodiazepines: a review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 27, 391-398.
- ATWEH S. F., KUHAR M. (1977): Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. *Brain Research*. 134, 393-405.
- AVERIL J. R. (1983): Studies on anger and aggression. *American Psychologist*. 38, 1145-1965.
- BACHRACH E. E. (1993): The FDA's new over-the-counter drug office and Advisory Committee: An industry perspective. *Food and Drugs Law Journal*. 48, 563-566.
- BALER. N. (1979): The validity and reliability of self-reported data from heroin addicts: Mailed questionnaires compared with face-to-face interviews. *International Journal of Addictions*. 14, 993-1000.
- BALL J., ROSS A. (1991): Follow-up study of 105 patients who left treatment. In J. C. BALL, A. ROSS Eds, *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment*. Springer-Verlag, New York.
- BALL J. C. (1988): The effect of methadone dose on heroin use. Presented at the Fifth Annual Northeast Regional Methadone Conference. New York.
- BALL J. C., CORTY E., PETROSKI S. P., BOND H., TOMMASELLO A., GRAFF H. (1986): Medical services provided to 2394 patients at methadone programs in three states. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 3, 203-209.
- BANDLER R. (1982): Induction of "rage" following microinjections of glutamate into midbrain but not hypothalamus of cats. *Neuroscience Letters*. 5, 183-188.
- BANERJEE S. P., SYNDER S. H., MECHOULAM R. (1975): Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 194, 74-81.

- BARBEE J. G., CLARK P. D., CRAPANZANO M. S., HEINTZ G. C., KEHOE C. E. (1989): Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency psychiatric service. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 177, 400-407.
- BARR H. L., COHEN A. (1987): Abusers of Alcohol and Narcotics: Who are They? *International Journal of Addictions*. 22, 525-532.
- BARR HL, COHEN A (1980): The problem drinking drug addiction. National Drug/Alcohol Collaborative Project: Issues in Multiple Substance Abuse. US Government Printing Office, Washington. pp. 78-70.
- BARRACLOUGH B., BUNCH J., NELSON B. (1974): A hundred cases of suicide: Clinical aspects. *British Journal of Psychiatry*. 25, 350-355.
- BASBAUM A. I., FIELDS H. L. (1984): Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*. 7, 309-338.
- BASS M. (1978): Death from sniffing gasoline. *New England Journal of Medicine*. 299, 203.
- BAUER L. O. (1992): Psychobiology of craving. In J. H. LOWINSON, P. RUIZ, R. B. MILLMAN, J. G. LANGROD Eds, *Substance Abuse. A Comprehensive Textbook*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- BAUMANN P. (1996): Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*. 31(6), 444-469.
- BEGLEITER M., OORJESZ B., BIHARI B., KISSIN B. (1984): Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*. 227, 1493-1496.
- BEJEROT N. (1972): *Addiction: an Artificially Induced Drive*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill.
- BEJEROT N. (1975): *The Biological and Social Character of Drug Dependence*. *Psychiatrie der Gegenwart*, III/2. Springer-Verlag, New York. pp. 487-518.
- BELENKO S. (1979): Alcohol abuse by heroin addicts: A review of research findings and issues. *International Journal of Addictions*. 14, 965-975.
- BELL M. (1911): Morphine and morphinomania. *New York State Medical Journal*. 93, 680-682.
- BENOWITZ N. L. (1992): The genetics of drug dependence: Tobacco addiction. *New England Journal of Medicine*. 327, 881-883.
- BERG G., LABERG J. C., SKUTLE A., OHMAN A. (1981): Instructed versus pharmacological effects of alcohol in alcoholics and social drinkers. *Behaviour Research and Therapy*. 19, 55-66.
- BERGER P. A., WATSON S. J., AKIL H., ELLIOT G. R., RUBIN R. T., PFEFFERBAUM A. (1980): Beta-endorphin and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 37, 635-640.
- BERGLUND M. (1984): Suicide in alcoholism a prospective study of 88 suicides: The multidimensional diagnosis at fist admission. *Archives of General Psychiatry*. 41, 888-891.
- BERK M., BROOK S., TRANDAFIR A. I. (1999): A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 14(3), 177-180.
- BERNIK M. A., GORENSTEIN C., GENTIL V. (1991): Flumazenil-precipitated withdrawal symptoms in chronic users of therapeutic doses of diazepam. *Journal of Psychopharmacology*. 5, 215-219.
- BESKOW J. (1979): Suicide and mental disorder in Swedish men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 59 (sup 277), 1-138.
- BEWLEY T. H., BEN-ARIE O., JAMES J. P. (1968): Morbidity and mortality from heroin dependence. *British Medical Journal*. 1, 720-725.
- BIANCHI E., MAREMMANI I., MELONI D., TAGLIAMONTE A. (1992): Controlled Use of Heroin in Patients on Methadone Maintenance Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 9, 383-387.
- BIARNACKI P. L. (1973): *The Social Careers of Heroin Addicts*. Final Report to NIDA R01 DA 00380, Scientific Analysis Corporation, San Francisco.
- BLANCHARD D. C., BLANCHARD R. J. (1984): Affect and Aggression: an animal model applied to human behavior. *Advances in the Study of Aggression*. pp. 1-62.
- BLIER P., DE MINTIGNY C., CHAPUT Y. (1987): Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 7, 24S-35S.

- BLINICK G., JEREZ E., WALLACH R. C. (1975): Methadone maintenance, pregnancy and progeny. *JAMA*. 225, 477-470.
- BLIX O., GRÖNBLADH L. (1991): The impact of methadone maintenance treatment on the spread of HIV among IV heroin addicts in Sweden. In N. LOIMER, R. SCHMID Eds, *Drug Addiction and AIDS*. Springer Verlag, Wien, New York. pp. 200-205.
- BLUM, NOBLE E. P. (1994): Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA*. 263, 2055-2060.
- BLUME SB (1985): Is social drinking during pregnancy harmless? there is reason to think not. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*. 5, 209-219.
- BLUMER D., MIGEON C. (1975): Hormones and hormonal agents in the treatment of aggression. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 160, 127-137.
- BOHMAN M., CLONINGER C. L., VON KNORRING A. L., SIGVARDSSON S. (1984): An adoption study of Somatoform disorder. III. Cross-fostering analysis and genetic relationship to alcoholism and criminality. *Archives of General Psychiatry*. 41, 872-878.
- BOHN M. J. (1993): Alcoholism. *Psychiatric Clinics of North America*. 16, 679-692.
- BOLDING G., SHERR L., MAGUIRE M., ELFORD J. (1999): HIV risk behaviours among gay men who use anabolic steroids. *Addiction*. 94(12), 1829-1835.
- BOSHKHA S. C., WEISMAN M. C., THOR D. H. (1966): A technique for inducing aggression in rats utilizing morphine withdrawal. *Psychological Review*. 16, 541-543.
- BOWERS M. B. JR, MAZURE C. M., NELSON J. C., JATLOW P. I. (1990): Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophrenia Bulletin*. 16, 81-85.
- BOWMANN R. E. (1977): Preclinic behavioral toxicology of inhalant solvents. In C. W. SHARP, M. L. BREHM Eds, *Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction*. NIDA, Research Monograph 15, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing, Washington, D.C.
- BOYLE R. G., JENSEN J., HATSUKAMI D. K., SEVERSON H. H. (1995): Measuring dependence in smokeless tobacco users. *Addictive Behaviors*. 20(4), 443-450.
- BRADY K., ANTON R., BALLENGER J. C., LYDIARD R. B., ADINOFF B., SELANDER J. (1990): Cocaine abuse among schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 147, 1164-1167.
- BRADY K. T., KILLEEN T., JARRELL P. (1993): Depression in alcoholic schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 150, 1255-1256.
- BRADY K. T., LYDIARD R. B. (1992): Bipolar affective disorder and substance abuse. *Journal of Clinical Pharmacology*. 12(1), 17S-22S.
- BRAIN P. F. (1979): Hormones, drugs and aggression. *Annual Research Reviews*. Eden Press, Montreal. pp. 173-170.
- BRAIN P. F., AL-MALIKIS. (1979): Effects of lithium chloride injections on rank-related fighting, maternal aggression and locust-killing responses in naive and experienced "to" strain mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 10, 663-669.
- BREAKEY W. R., GOODELL H., LORENZ P. C., MCHUGH P. R. (1974): Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychological Medicine*. 4, 255-261.
- BREKEY W. R., GOODELL H., LORENZ P. C., MCHUGH P. R. (1974): Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychological Medicine*. 4, 255-261.
- BRENNER L. M., KARPEN L. P., KRYSTAL J. H. (1994): Short term use of Disulfiram with clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 14, 213-215.
- BREWER C. (1993): Treatment of drug dependence: what works. *British Journal of Psychiatry*. 163, 815-816.
- BRIEN J. F., CLARKE D. W. (1988): Disposition and fetal effects of ethanol during pregnancy. In S. KACEW, S. LOCK Eds, *Toxicological and Pharmacological Principles in Pediatrics*. Hemisphere Publishing Corp., New York, N.Y. pp. 199-222.
- BRIZER D. A., HARTMAN N., SWEENEY J., MILLMAN R. B. (1985): Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 149(9), 1106-1107.

- BROWER K. F., BLOW F. L., BERESFORD T. P., FUEILLING C. (1989): Anabolic-androgenic steroid dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 50, 31-33.
- BROWER K. J., BLOW F. C. YOUNG J. P., HILL E. M. (1991): Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *British Journal of Addiction*. 86(6), 759-768.
- BROWER K. J., ELIOPULOS G. A., BLOW F. C., CATLIN D. H., BERESFORD T. P. (1990): Evidence for physical and psychological dependence on anabolic androgenic steroids in eight weight lifters. *American Journal of Psychiatry*. 147, 510-512.
- BROWN B. S., DUPON R. L., BASS U. F., GLENDINNING S. T., KOZEL N. J., MEYERS M. B. (1972): Impact of a multimodality treatment program for heroin addicts. *Comprehensive Psychiatry*. 13(4), 391-397.
- BROWN B. S., JANSEN D. R., BASS III U. F. (1974): Staff attitudes and conflict regarding the use of methadone in the treatment of heroin addiction. *American Journal of Psychiatry*. 131((2)), 215-219.
- BROWN E. S., SUPPES T. (1998): Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Reviews of Psychiatry*. 5, 239-246.
- BROWNG. L., EBERT M. H., GOYER P. F., JIMERSON D. C., KLEIN W. J., BUNNEY W. E., GOODWIN F. K. (1982): Aggression, suicide and serotonin: relationship to CSF amine metabolites. *American Journal of Psychiatry*. 139, 741-746.
- BROWNS. A., IRWIN M., SCHUCKIT M. A. (1991): Changes in Anxiety among abstinent male alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*. 52, 55-61.
- BUCHLEY P. F. (1998): Substance abuse in schizophrenia. A review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 59(S3), 26-30.
- BUCHSBAUM M. S., HZLETT E., SICOTTEN., STEIN M. B., WU J., ZETIN M. (1985): Topographic EEG changes with benzodiazepine administration in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. 20, 832-842.
- BUCKLEY P., THOMPSON P., WAY L., MELTZER H. Y. (1994): Substance Abuse and clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*. 55(9SB), 114-116.
- BUCKLEY P., THOMPSON P., WAY L., MELZER H. Y. (1994): Substance Abuse among patients with treatment resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*. 151, 385-389.
- BUDD R. D., WALKIN E., JAIN N. C., SNEATH T. C. (1979): Frequency of use of diazepam in individuals on probation and in methadone maintenance programs. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 6, 511-514.
- BUNNEY W. E., GARLAND-BUNNEY B. L. (1987): Mechanism of action of lithium in affective illness: basic and clinical implications. In H. Y. MELTZER Ed., *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York. pp. 553-566.
- BURGER G. K., COLLINS H. A. (1982): Relationship between MMPI and CPI Types of Male Heroin Abusers. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 9, 281-287.
- BURING J. E., HENNEKENS C. H., MAYRENT S. L., ROSNER B., GREENBERG E. R., COLTON T. (1985): Health experiences of operating room personnel. *Anesthesiology*. 62, 325-330.
- BURNSTEIN S., HUNGER S. A., SEDOR C. (1980): Further studies on the testosterone production by cannabinoids. *Biochemical Pharmacology*. 29, 2153-2154.
- CADORET R., O'GORMAN T. W., TROUGHTON E. (1985): Alcoholism and Antisocial Personality. *Archives of General Psychiatry*. 42, 161-167.
- CALABRESE J. R., KIMMEL S. E., WOYSHVILLE M. J., RAPPORT D. J., FAUST C. J., THOMPSON P. A., MELTZER H. Y. (1996): Clozapine for treatment refractory mania. *American Journal of Psychiatry*. 153, 759-764.
- CALVOCORESSI L., MCDOUGLE C. I., WASYLINK S., GOODMAN W. K., TRUFAN S. J., PRICE L. H. (1993): Inpatient treatment of patients with severe obsessive-compulsive disorder. *Hospital and Community Psychiatry*. 44, 1150-1154.
- CAMPBELL M., ADAMS P., SMALL A. (1988): Naltrexone in infantile autism. *Psychopharmacology Bulletin*. 24, 135-139.
- CAMPBELL M., ANDERSON L., SMALL A. (1990): Naltrexone in autistic children: a double-blind and

- placebo controlled study. *Psychopharmacology Bulletin*. 26, 130-135.
- CAMPBELL M., OVERALL J. E., SMALL A. (1989): Naltrexone in autistic children: an acute open dose range tolerance trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 28, 200-206.
- CARACCI G., MIGONE P., MUKHEJEE S. (1983): PCP abuse and depression. *Psychosomatics*. 24, 932-933.
- CARROL E. (1977): Notes on the epidemiology of inhalants. Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction. NIDA Research Monograph 15, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing, Washington, D.C.
- CARROL KM., NICH C., ROUNSAVILLE BJ. (1995): Differential symptom reduction in depressed cocaine abusers treated with psychotherapy and pharmacotherapy. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 183, 251-259.
- CARROLL E. (1977): Notes on the epidemiology of inhalants. In C. W. SHARP, M. BREHM Eds, Review of inhalants: euphoria to dysfunction. NIDA research monograph no.15. NIDA, Rockville, MD. pp. 14-24.
- CASTROGIOVANNI P., MAREMMANI I., PIERACCINI F. (1991): Basi biologiche e trattamento farmacologico dei disturbi di personalità correlabili alla schizofrenia. *Schizofrenia*. III (3), 121-130.
- CASTROGIOVANNI P., MAREMMANI I., PIERACCINI F. (1991): I correlati biologici dei disturbi di personalità. *Quaderni Italiani di Psichiatria*. X (5), 367-398.
- CHADWICK M. J., GREGORY D. L. (1990): A double-blind aminoacids, L-tryptophan and L-tyrosine and placebo study with cocaine-dependent subjects in an inpatient chemical dependence treatment center. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 16, 275-286.
- CHAMBERS C. D. (1972): Characteristics of combined opiate and alcohol abusers. In S. E. GARDNER Ed., *Drug and Alcohol Abuse: Implication for treatment*. NIDA Treatment Research Monograph Series . US Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland. pp. 1131-1140.
- CHARUVASTRA C. V., PANNELL J., HOPPER M., ERHMANN M., BLAKIS M., LING W. (1976): The medical safety of the combined usage of Disulfiram and methadone (pharmacological treatment for alcoholic heroin addicts). *Archives of General Psychiatry*. 33, 391-393.
- CHENGAPPA K. N., EBELING T., KANG J. S., LEVINE J., PAREPALLY H. (1999): Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 60(7), 477-484.
- CHENOWELTH M. B. (1977): Inhalation anesthetics. In C. W. SHARP, M. L. BREHM Eds, Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction. NIDA Research Monograph 15, Superintendent of Documents U.S. Government Printing, Washington, D.C.
- CHENOWETH M. B. (1977): Abuse of inhalation anesthetic drugs. In C. W. SHARP, M. BREHM Eds, Review of inhalants: euphoria to dysfunction. NIDA, Rockville, MD. pp. 102-111.
- CHESKIN L. J., FUDALA P. F., JOHNSON R. E. (1994): A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence*. 36, 115-121.
- CHIN M. Y., KREUTZER R. A., DYER J. E. (1992): Acute poisoning from gamma-hydroxybutyrate in California. *Western Journal of Medicine*. 156, 380-384.
- CHOPRA G. S., SMITH J. W. (1974): Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Archives of General Psychiatry*. 30, 24-27.
- CHRISTIE M. J., WILLIAMS J. T., NORTH R. A. (1987): Cellular mechanism of opioid tolerance: studies in single brain neurons. *Molecular Pharmacology*. 32, 633-638.
- CICCONE P. E., O'BRIEN C. P., MANOOCHEHR K. (1980): Psychotropic agents in opiate addiction: A brief review. *International Journal of Addictions*. 15, 449-513.
- CIRAULO A. M., ALPERT N., FRANKO K. J. (1997): Naltrexone for the treatment of alcoholism. *American Journal of Family Physician*. 56 (3), 803-806.
- CLONINGER C. R., SVRAKIC D. M., PRZYBECK T. R. (1993): A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*. 50, 975-990.
- CLOUET D. H. (1982): A Biochemical and Neurophysiological Comparison of Opioids and Antipsychotics. In K. VEREBEY Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N.Y. Acad. Vol. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
- COCCARO E. F. (1989): Central serotonin and impulsive aggression. *British Journal of Psychiatry*. 155, 52-

- COCCARO E. F. (1992): Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *International Clinical Psychopharmacology*. 7, 3-12.
- COCCARO E. F., ASTILL J. L., HERBERT J. L. (1990): Fluoxetine treatment of impulsive aggression. In DSM-III-R personality disorder patients (letter). *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 10, 373-375.
- COCORES J. A., PETEL M. D., GOLD M. S., POTTASH A. C. (1987): Cocaine abuse, attention deficit disorder, and bipolar patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 175(7), 431-432.
- COHEN B. D., PENICK S. B., TARTER R. E. (1974): Antidepressant effects of unilateral electric convulsive shock therapy. *Archives of General Psychiatry*. 31, 673-675.
- COHEN M. J., HANBURY R., SIMMEL B. (1978): Abuse of Amitriptyline. *JAMA*. 240, 1372-1373.
- COHEN S. N. (1977): Inhalants abuse: an overview of the problem. In C. W. SHARP, M. L. BREHM Eds, *Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction*. NIDA, Research Monograph 15, Superintendent of Documents, U.S. Government Printing, Washington, D.C.
- COID J., ALLOLIO B., REES L. H. (1983): Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*. 2 (8349), 545-546.
- COLES C. D., PLATZMAN K. A., SMITH I., JAMES M. E., FALEK A. (1992): Effects of cocaine and alcohol use in pregnancy on neonatal growth and neurobehavioral status. *Neurotoxicology and Teratology*. 14(1), 23-33.
- COMFORT A. (1977): Morphine as an antipsychotic? Editorial. *Clinical Toxicology*. 11, 383-386.
- CORNELIUS J. R., THASE M. E., SALLOUM I. M., CORNELIUS M. D., BLACK A., MANN J. J. (1998): Cocaine use associated with increased suicidal behaviour in depressed alcoholics. *Addictive Behaviors*. 23(1), 119-121.
- CORRIGAN B. (1996): Anabolic steroids and the mind. *Medical Journal of Australia*. 165(4), 222-226.
- COVEY L. S., GLASSMAN A. H., STETNER F. (1997): Major depression following smoking cessation. *American Journal of Psychiatry*. 154, 263-265.
- COWLEY D. S., ROY-BYRNE P. P., GREENBLATT D. J., HOMER D. N. (1993): Personality and benzodiazepine sensitivity in anxious patients and control subjects. *Psychiatry Research*. 47, 151-162.
- CRAIG R. J. (1979): Personality characteristics of heroin addicts: A review of the empirical literature with critique—Part II. *International Journal of Addictions*. 14, 607-626.
- CRAIG R. J. (1980): Effectiveness of low-dose methadone maintenance for the treatment of inner city heroin addicts. *International Journal of Addictions*. 15(5), 701-710.
- CRAIG R. J. (1986): The personality structure of heroin addicts. In S. I. SZARA Ed., *Neurobiology of Behavioral Control in Drug Abuse*. NIDA Research Monograph Series n° 74. NIDA, Rockville, Maryland. pp. 327-368.
- CRANZ H. (1990): Over-the-counter drugs. The issues. *Drug Safety*. 5, 120-125.
- CRONSON A. J., FLEMENBAUM A. (1978): Antagonism of cocaine highs by lithium. *American Journal of Psychiatry*. 135, 856-857.
- CROOP R. S., FAULKNER E. B., LABRIOLA D. F. (1997): The safety profile of Naltrexone in the treatment of alcoholism. *Archives of General Psychiatry*. 54, 1130-1135.
- CROSBY G., ITO M., KAUFMAN E., NELSON T., SOKOLOFF L. (1983): Naloxone pretreatment alters the local cerebral metabolic effect of gamma-hydroxybutyrate in rats. *Brain Research*. 275, 194-197.
- CROUGHLIN J. L., MILLER J. P., WHITMAN B. Y. (1981): Alcoholism and Alcohol Dependence in Narcotic Addicts: A Retrospective Study with five years. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 8, 75-80.
- CUOMO M. J., DYMENT P. G., GAMMINO V. M. (1994): Increasing use of "Ecstasy" (MDMA) and other hallucinogens on a college campus. *Journal of American College Health*. 42, 271-274.
- D'AUNNO T., FOLZ-MURPHY N., LIN X. (1999): Changes in Methadone Treatment Practices: Results from a Panel Study, 1988-95. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 25(4), 681-699.
- D'ELIA G., PERRIS C. (1974): Cerebral functional dominance and memory function: An analysis of EEG integrated amplitude in depressive psychotics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 255, 143-157.

- DACKIS CA., GOLD MS. (1985): Pharmacological approaches to cocaine addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2, 139-145.
- DAINI L., CAPONE M. R., AGUECI T., AGLIETTI M., ZOLESI O., MAREMMANI I. (1995): Mood disorders in heroin dependence and clinical differences between heroin addicts with and without mood disorders. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Springer-Verlag, Vienna, New York. pp. 69-77.
- DAKIS C. A., GOLD M. S. (1984): Depression in opiate addicts. In S. M. MIRIN Ed., *Substance abuse and psychopathology*. American Psychiatric Association, Washington, DC. pp. 131-142.
- DALMAU A., BERGMAN B., BRISMAR B. (1999): Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulants facilitate psychiatric illness ? *European Psychiatry*. 14(7), 366-711.
- DAVIS B. L. (1982): The PCP epidemic: a critical review. *International Journal of Addictions*. 17, 1137-1155.
- DAWE S., GRAY JA. (1995): Craving and drug reward: a comparison of methadone and clonidine in detoxifying opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 39, 207-212.
- DEFELIPE M. D. C., DECEBALLOS M. L., FUENTES J. A. (1985): Hypoalgesia induced by antidepressants in mice: a case for opioids and serotonin. *European Journal of Pharmacology*. 125, 193-199.
- DE LA FUENTE J. M., LOTSTRA F. (1994): A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 4(4), 479-486.
- DE MARIA P. A. JR, SEROTA R. D. (1999): A therapeutic use of the methadone fluvoxamine drug interaction. *Journal of Addictive Diseases*. 18(4), 5-12.
- DEGLON J. J. (1982): *Le traitement à long terme des héroïnomanes par la Méthadone*, Editions Médecine et Hygiène, Genève.
- DEGLON J. J. (1995): Reducing Heroin Consumption During Methadone Treatment and Limitation of Post-Treatment Relapses: Two Crucial Public Health Problems. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Spinger-Verlag, Wien New York. pp. 119-128.
- DELEON D. (1984): *The Therapeutic Community: Study of Effectiveness*. Treatment Research Monograph Series, National Institute on Drug Abuse, Washington, D.C.
- DELEON D., JAINCHILL N. (1981): Male and female drug abusers: Social and psychological status 2 years after treatment in a therapeutic community. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 4, 380-382.
- DELINI-STULA A., VASSOUT A. (1979): Differential effects of psychoactive drugs on aggressive responses in mice and rats. In M. SANDLER Ed., *Psychopharmacology of Aggression*. New York Raven Press, New York. pp. 41-60.
- DES JARLAIS DC., FRIEDMAN SR., NOVICK DM., SOTHERAN JL., THOMAS P., YANCOVITZ SR., MILDVAND., WEBER J., KREEK MJ., MASLANSKY R. (1989): HIV 1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York City 1977 to 1987. *JAMA*. 261, 1008-1012.
- DES JARLAIS DC., MARMOR M., COHEN H., YANCOVITZ S., GARBER J., FRIEDMAN S., KREEK MJ., MIESCHER A., KHURIE., FRIEDMAN SM. (1984): Antibodies to a retrovirus etiologically associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in populations with increased incidences of the syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 33, 377-379.
- DEVOR E. J., ABELL C. W., HOFFMAN P. L., TABAKOFF B., CLONINGER C. R. (1994): Platelet MAO activity in type I and type II alcoholism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 708, 119-128.
- DEYKIN EY, LEVY IC, WELLS V (1987): Adolescent depression, alcohol and drug abuse. *American Journal of Public Health*. 77, 178-182.
- DHOSSCHE D. M. (1999): Aggression and recent substance abuse: absence of association in psychiatric emergency room patients. *Comprehensive Psychiatry*. 40(5), 343-346.
- DIXON L. (1999): Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: Prevalence and impact on outcome. *Schizophrenia Research*. 35(S), 93-100.
- DIXON L., HAAS G., WEIDEN P. J., SWEENEY J., FRANCES A. J. (1990): Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self report. *Schizophrenia Bulletin*. 16, 69-79.
- DIXON L., HAAS G., WEIDEN P. J., SWEENEY J., FRANCES A. J. (1991): Acute effects of drug abuse

in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*. 148, 224-230.

DIXON L., HESS G., WEIDEN P., SWEENEY J., HIEN D. (1989): Drug abuse in Schizophrenia: clinical aspects and correlates, APA, New York.

DOLAN MP, ROBERTS WR, PENK WE, ROBONOVITZ R, ATKINS HG (1983): Personality differences among black, white Hispanic-American male heroin addicts on MMPI content scales. *Journal of Clinical Psychology*. 39, 807-813.

DOLE V. P. (1966): Methadone maintenance. A report of two years of experience to Committee on Problems Drug Dependence, Narcotic Rehabilitation Center , New York NY.

DOLE V. P. (1971): Methadone maintenance treatment for 25000 heroin addicts. *JAMA*. 215, 1131-1134.

DOLE V. P. (1972): Narcotic addiction, physical dependence and relapse. *New England Journal of Medicine*. 286, 988-992.

DOLE V. P., NYSWANDER M. E. (1965): A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA*. 193, 80-84.

DOLE V. P., NYSWANDER M. E. (1966): Rehabilitation of heroin addicts after blockade with methadone. *New York State Medical Journal*. 66(15), 2011-2017.

DOLE V. P., NYSWANDER M. E. (1967): Heroin Addiction: A Metabolic Disease. *Archives of Internal Medicine*. 120, 19-24.

DOLE V. P., NYSWANDER M. E., KREEK M. J. (1966): Narcotic Blockade. *Archives of Internal Medicine*. 118, 304-309.

DONOHOU B., ACIERNO R., KOGAN E. (1996): Relationship of depression with measures of social functioning in adult drug abusers. *Addictive Behaviors*. 21(2), 211-216.

DONOVAN D. M. (1983): An etiologic model of alcoholism. *American Journal of Psychiatry*. 143, 1-11.

DONOVAN D. M., MATTSON M. E. (1994): Alcoholism Treatment Matching Research: Methodological and Clinical Issues. *Journal of Studies on Alcohol*. 12, 5-14.

DOOGAN DP., CAILLARD V. (1988): Sertraline: a new antidepressant. *Journal of Clinical Psychiatry*. 49(suppl 8), 46-51.

DORPAT T., WOODHALL K. (1960): A study of suicide in the Seattle Area. *Comprehensive Psychiatry*. 1, 340-349.

DRAKE R. E., WALLACH M. A. (1989): Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hospital and Community Psychiatry*. 40, 1041-1046.

DUFFY A., GROF P., GROF E., ZVOLSKY P., ALDA M. (1998): Evidence supporting the independent inheritance of primary affective disorders and primary alcoholism in the families of bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*. 50(2-3), 91-96.

DUNSTAN R., BROEKKAMP C. L., LLOYD K. G. (1981): Involvement of the caudatus nucleus, amygdala or reticular formation in neuroleptic and narcotic catalepsy. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 14, 169-174.

DUPONT R. L. (1972): Heroin addiction treatment and crime reduction. *American Journal of Psychiatry*. 128 (7), 856-860.

DUPONT R. L., KATON R. N. (1971): Development of a heroin addiction treatment program: effect on urban crime. *JAMA*. 216, 1320-1324.

EARLE J., PATTERSON W. M. (1986): Chronic Pain, Neuroleptics, and Tardive Dyskinesia. *Psychosomatics*. 27:4, 291-293.

EDWARDS G., RAW M. (1991): The tobacco habit as drug dependence. *British Journal of Addiction*. 86, 483-484.

ELANGIOVAN N., BARBATO M., COOPER T., WINSBERG B. (1996): Neurohormonal and behavioral response to methylphenidate in cocaine abstinence. *Psychiatric Research*. 65 (2), 65-71.

EMERY G. D., STEER R. A., BECK A. T. (1981): Depression, hopelessness, and suicidal intent among heroin addicts. *International Journal of Addictions*. 16, 425-429.

EMRICH H. M., VOGT P., HERZ A. (1982): Possible antidepressive effects of opioids: action of

- buprenorphine. In K. VEREBEY Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N.Y. Acad. Vol. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
- ENNAS S. J., MANNE E., KENDAL D., STANCEL G. M. (1981): Effect of chronic antidepressant administration on brain neurotransmitter receptor binding. In S. J. ENNA, J. B. MALIK, E. RICHELSON Eds, *Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. Raven Press, New York. pp. 91-105.
- ERARD R., LUISADA P. V., PEELE R. (1980): The PCP psychosis: prolonged intoxication or drug-precipitated functional illness? *Journal of Psychedelic Drugs*. 12, 235-252.
- ESPOSTI D., ESPOSTI G., LISSONI P., MAURI R., ROVELLI R., RUZSAS C., FRASCHINI F. (1986): A preliminary study of the pineal function in heroin addicts. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*. 21 (suppl), 492-493.
- ESTROFFT W., DACKIS C. A., GOLD M. S., POTTASH A. L. C. (1985): Drug abuse and bipolar disorders. *International Journal of Psychiatry In Medicine*. 15, 37-40.
- ETTENBERG A., PETTIT H. G., BLOOM F. E., KOOB G. F. (1982): Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats: mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology*. 78, 204-209.
- EVANS S. M., GRIFFITHS R. R. (1990): Low-dose caffeine physical dependence in normal subjects: Dose-related effects. *NIDA Research Monograph*. 105, 446-449.
- EXTEIN I., PICKARD D., GOLD M. S., GOLD P. W., POTTASH A. L. C., SWEENEY D. R., ROSS R. J., REBAR D., MARTIND., GOODWIN F. K. (1981): Methadone and morphine in depression. *Pharmacological Bulletin*. 17, 29-33.
- EXTEIN L., ALLEN S., GOLD M. S., MORALES A., GOODNICK P. J., GROSS D. A. (1989): Comparison of bromocriptine and desipramine in cocaine withdrawal. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1, 193-197.
- FANSELOW M. S., SIGMUNDI R. H., BOLLES R. C. (1980): Naloxone pretreatment enhances shock-elicited aggression. *Physiology and Psychology*. 8, 369-371.
- FDA (1980): Caffeine. Deletion of GRAS status, proposed declaration that no prior sanction exists, and use on an interim basis pending additional study. *Federal Regulations*. 45/205, 69817-69838.
- FEINMANN (1985): Pain Relief by Antidepressants: Possible Modes of Action. *Pain*. 1:8, 1-7.
- 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. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 34, 231-235.
- FESHBACH S. (1964): The function of aggression and the regulation of aggressive drive. *Psychological Review*. 71, 257-272.
- FESHBACH S. (1970): Aggression. In P. H. MUSSEN Ed., *Carmichael's manual of child psychology*. Wiley, New York.
- FIBIGER H. C. (1978): Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 18, 37-56.
- FIBIGER H. C., PHILLIPS A. G. (1979): Dopamine and the neural mechanisms of reinforcement. In A. S. HORN, B. H. C. WESTERINK, J. KORF Eds, *The Neurobiology of Dopamine*. Academic Press, New York. pp. 597-615.
- FINK M., SIMEON J., HAGUE W. (1966): Prolonged adverse reactions to LSD in psychotic subjects. *Archives of General Psychiatry*. 15, 450-454.
- FINNEGAN L. P. (1991): Treatment issues for opioid dependent women during the perinatal period. *Journal of Psychoactive Drugs*. 23(2), 191-201.
- FINNEGAN L. P. (1995): Addiction and Pregnancy: Maternal and Child Issues. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Spinger-Verlag, Wien New York. pp. 137-147.
- FINNEGAN L. P. (2000): Women, pregnancy and methadone. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2(1), 1-8.
- FINNEGAN L. P., EHRLICH S. M. (1990): Maternal drug abuse during pregnancy: Evaluation of pharmacotherapy for neonatal abstinence. *Modern Methods of Pharmacology Testing and Evaluation of Drugs of Abuse*. Vol. 6. Wiley-Liss Inc., New York, NY. pp. 255-263.
- FINNEGAN L. P., HAGAN T., KALTENBACH K. (1991): Opioid dependence: Scientific foundations of

clinical practice. Pregnancy and substance abuse: Perspective and directions. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 67, 223-239.

FINNEGAN L. P., WAPNER R. J. (1987): Narcotic addiction in pregnancy. In J. R. NEIBYL Ed., *Drug Use in Pregnancy*. Lea & Febiger, Philadelphia, PA. pp. 203-222.

FIORE M. C., JORENY D. E., BAKER T. B., KENFORD S. L. (1992): Tobacco dependence and the nicotine patch: Clinical guidelines for effective use. *JAMA*. 268, 2687-2694.

FLEMMENBAUM A. (1974): Affective disorders and chemical dependence: Lithium for alcohol and drug addiction. *Diseases of the Nervous System*. 35, 281-286.

FLOWER R. C., RICH C. L., YOUNG D. (1986): San Diego suicide study: II Substance Abuse in Young cases. *Archives of General Psychiatry*. 43, 960-962.

FRANCE R. D., KRISHNAN K. R., TRAINOR M. (1986): Chronic pain and depression. III Family history study of depression and alcoholism in chronic low back pain patients. *Pain*. 24, 185-190.

FRANCKENBOURG F. R. (1994): Experience with clozapine in refractory psychotic illness. Standards of care in schizophrenia. Proceedings of a consensus conference. Sandoz Pharmaceutical Corporation, pp. 3-19.

FRARE F., PERUGI G. (2000): Menaging benzodiazepine withdrawal. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2(2), 1-18.

FURST P. T. (1976): *Hallucinogens and culture*, Chandler and Sharp, San Francisco.

GALANTER M., CASTANEDA R. (1985): Self-destructive behaviour in the substance abuser. *Psychiatric Clinics of North America*. 8, 250-251.

GALLIMBERTIL., FERRIM., FERRARA S. D., FADDA F., GESSA G. L. (1992): Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: A double-blind study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 16, 673-676.

GARVEY M. J., TOLLEFSON G. D. (1986): Prevalence of misuse of prescribed benzodiazepines in patients with primary anxiety disorder or major depression. *American Journal of Psychiatry*. 143, 1601-1603.

GAULDEN E. C., LITTLEFIELD D. C., PUTOFF O. F., SEIVERT A. L. (1968): Menstrual abnormalities associated with heroin addiction. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 101, 779-785.

GAUVIN D. V., MOORE K. R., YOUNGBLOOD B. D., HOLLOWAY F. A. (1993): The discriminative stimulus properties of legal, over-the-counter stimulants administered singly and in binary and ternary combinations. *Psychopharmacology*. 110, 309-319.

GAWIN F. H. (1986): Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria. *Journal of Psychopharmacology*. 90, 142-143.

GAWIN F. H., ELLINWOOD E. H. (1989): Cocaine dependence. *Annual Review of Internal Medicine*. 40, 149-162.

GAWIN F. H., KLEBER H. D. (1984): Cocaine abuse treatment: open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. *Archives of General Psychiatry*. 41, 903-909.

GAWIN F. H., KLEBER H. D. (1986): Pharmacological treatments of cocaine abuse. *Psychiatric Clinics of North America*. 9, 573-583.

GAWIN F. H., KLEBER H. D., BYCKR., ROUNSAVILLE B. J., KOSTEN T. R., JATLOW P. I., MORGAN C. (1992): Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Annual Review of Research Treatment*. 2, 313-321.

GAWIN F. H., RIORDAN C. A., KLEBER H. D. (1985): Methylphenidate use in non-ADD cocaine abusers-a negative study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 11, 193-197.

GAWIN F. H., ELLINWOOD E. H. JR. (1988): Cocaine and other stimulants: action, abuse and treatment. *New England Journal of Medicine*. 318, 1173-1182.

GAWIN F. H., ALLEN D., HUMBLESTONE B. (1989): Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupenthixol decanoate. *Archives of General Psychiatry*. 46, 322-325.

GAWIN F. H., KLEBER H. D. (1986): Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*. 43, 107-113.

GEARING F. R., SCHWEITZER M. D. (1974): An epidemiological evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. *American Journal of Epidemiology*. 100, 101-112.

- GELEMTER J., GOLDMAN D., RISCH N. (1993): The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism: a reappraisal. *JAMA*. 269, 1673-1677.
- GEORGE F. R. (1994): Pharmacotherapy in alcoholism treatment: integrating and understanding the use of setonine-reuptake inhibitors. *Alcohol and Alcoholism*. 2p, 537-543.
- GERNER R. H., CATLIND D. H., GORELICK D. A., HUI K. K., LIC. H. (1980): Beta-endorphin. Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. *Archives of General Psychiatry*. 37, 642-647.
- GERSTON A., COHEN M. J., STIMMEL B. (1977): Alcoholism, heroin dependency, and methadone maintenance: alternatives and aids to conventional methods of therapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 4, 517-531.
- GESSA G. L., NISTICÒ G., (A CURA DI) (1987): *Endorfine*, Pythagora Press , Roma, Milano.
- GIRAUD O., CERVO L., GRIGNASCHI G., SAMANIN R. (1989): Activation of mu opioid receptors in the nucleus raphe dorsalis blocks apomorphine-induced aggression in rats: Serotonin appears not be involved. *Brain Research*. 488/1-2, 174.
- GIUGLIANO D. (1992): Opioid peptides and obesity. *European Journal of Medicine*. 1(2), 90-96.
- GLASER W. M., DICKSON R. A. (1998): Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 59(suppl 3), 8-14.
- GLASS R. M. (1994): Caffeine dependence: What are the implications? *JAMA*. 272, 1065-1066.
- GOLBERG J. F., GARNO J. L., LEON A. C., KOCSIS J. H., PORTERA L. (1999): A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 60(11), 733-740.
- GOLD M. S., KLEBER H. D. (1981): Clinical utility of clonidine in opiate withdrawal; a study of 100 patients. In L. HARBANS, S. FIELDING Eds, *Pharmacology of clonidine*. Alan Liss, New York, NY. pp. 299-306.
- GOLD M. S., POTTASH A. L. C., SWEENEY D. R., MARTIN D., EXTEIN I. (1982): Antimanic, antidepressant, and antipanic effects of opiate: clinical, neuro-anatomical, and biochemical evidence. In K. VEREBEY Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N. Y. Acad. V. 398. The New York Academy of Sciences , New York, N.Y.
- GOLD M. S., REDMOND D. E., DONABEDIAN R. K., GOODWIN F. K., EXTEIN I. (1978): Increase in serum prolactin by exogenous and endogenous opiates: evidence for antidopamine and antipsychotic effects. *American Journal of Psychiatry*. 135, 1415-1416.
- GOLDBERG L., MACKINNON D. P., ELLIOT D. L., MOE E. L., CLARKE G., CHEONG J. (2000): The adolescent training and learning to avoid steroids program: preventing drug use and promoting health behaviors. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*. 154(4), 332-338.
- GOLDBERG S. R., HENNINGFIELD J. E. (1988): Reinforcing effects of nicotine in humans and experimental animals responding under intermittent schedules of IV drug injection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 30, 227-234.
- GOLDSTEIN A. (1972): Heroin addiction and the role of methadone in its treatment. *Archives of General Psychiatry*. 26(4), 291-297.
- GOLDSTEIN A. (1991): Heroin addiction: neurobiology, pharmacology, and policy. *Journal of Psychoactive Drugs*. 23(2), 123-133.
- GOLDSTEIN J. M., SIEGEL J. (1980): Suppression of attack behavior in cats by stimulation of ventral tegmental area and nucleus accumbens. *Brain Research*. 183, 181-192.
- GOODWIN D. W. (1979): Alcoholism and heredity. *Archives of General Psychiatry*. 36, 57-61.
- GOODWIN F. K. (1991): Anabolic steroids and dependence. *JAMA*. 266 (12), 1619-1624.
- GOODWIN T. M. (1988): Toluene abuse and renal tubular acidosis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 71 (5), 715-718.
- GORDIS E. (1988): Methadone Maintenance and patients in Alcoholism treatment. *Alcohol Alert*. 1, 1-4.
- GORELICK D. A. (1993): Overview of pharmacological treatment approaches for alcohol and other drug addiction: Intoxication, withdrawal, and relapse prevention. *Psychiatric Clinics of North America*. 16(1), 141-156.
- GORELICK D. A. (1993): Pharmacological treatment. *Recent Developments In Alcoholism*. 11, 413-427.

- GORELICK D. A. (1995): Pharmacological therapies of cocaine addiction. In N. S. MILLER, M. S. GOLD Eds, *Pharmacological Therapies for Drug and Alcohol Addictions*. Marcel Dekker, New York, NY. pp. 143-157.
- GORELICK D. A., PAREDES A. (1992): Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 16, 261-265.
- GOSSOP M. R., STRANG J. (1991): A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *British Journal of Psychiatry*. 158, 697-699.
- GRANT B. F., HASIN D. S. (1999): Suicidal ideation among the United States drinking population: results from National Longitudinal alcohol epidemiological survey. *Journal of Studies on Alcohol*. 60(3), 422-429.
- GREDEN J. F. (1974): Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. *American Journal of Psychiatry*. 131, 1089-1094.
- GREDEN J. F. (1979): Coffee, tea and you. *Science*. 19, 6-14.
- GREEN J., JAFFE J. H., CARLISIJ., ZAKS A. (1978): Alcohol use in the opiate use cycle of the heroin addict. *International Journal of Addictions*. 13, 1415-1416.
- GREENE M. H. (1974): An epidemiological assessment of heroin use. In M. H. GREENE, R. L. DUPONT Eds, *The Epidemiology of Drug Abuse*. The American Public Heart Association, Washington.
- GREENSTEIN R. A., RESNICK R. B., RESNICK E. (1984): Methadone and Naltrexone in the treatment of heroine dependence. *Psychiatric Clinics of North America*. 671-679.
- GRIFFITHS R. R., EVANS S. M., HEISHMAN S. J., PRESTON K. L., SANNERUD C. A., WOLF B., WOODSON P. P. (1990): Low-dose caffeine physical dependence in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 255, 1123-1132.
- GRIFFITHS R. R., WOODSON P. P. (1988): Caffeine physical dependence: A review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology*. 94, 437-451.
- GRIFFITHS R. R., WOODSON P. P. (1988): Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology*. 94, 437-451.
- GRÖNBLADHL., GUNNEL M. (1989): Methadone-assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 24, 31-37.
- GRÖNBLADH L., ÖHLUND L. S., GUNNE L. M. (1990): Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 82, 223-227.
- GROS C., PRADELLES P., HUMBERT J., DRAY F., LEGAL LASALLE., BEN ARI Y. (1978): Regional distribution of met-enkephalin within the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis. *Neuroscience Letters*. 10, 193-196.
- GUNNE L. M., GRÖNBLADH L., ÖHLUND L. S. (1995): The street life and treatment response of 105 heroin addicted women. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Spinger-Verlag, Wien New York. pp. 91-107.
- GUPTA N., BASU D. (1997): Mania secondary to alcohol binge. *Indian Journal of Medical Sciences*. 51(10), 394-395.
- GURLING H. M. D., MURRAY R. M., RON M. A. (1986): Increased brain radiodensity in alcoholism. *Archives of General Psychiatry*. 43, 764-767.
- HADDAD P. (1999): Do antidepressants have any potential to cause addiction? *Journal of Psychopharmacology*. 13(3), 300-307.
- HADDAD P., ANDERSON I. (1999): Antidepressants aren't addictive: clinicians have depended on them for years. *Journal of Psychopharmacology*. 13(3), 291-292.
- HAGAN M. M., MOSS D. E. (1993): Effect of naloxone and antidepressants on hyperphagia produced by peptide YY. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 45(4), 941-944.
- HALIKAS J. A., CROSBY R. D., CARLSON G. (1992): Valproate in the treatment of cocaine addiction: A preliminary report. *Annals of Clinical Psychiatry*. 4, 65-66.
- HALIKAS J. A., KUHN K. L. (1990): A possible neurophysiological basis of cocaine craving. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2, 79-83.
- HANDELSMAN L., LIMPITLAW L., WILLIAMS D., SCHMEIDLER J., PARIS P., STIMMEL B. (1995):

- Amantadine does not reduce cocaine use or craving in cocaine-dependent methadone maintenance patient. *Drug and Alcohol Dependence*. 39 (3), 173-180.
- HANEY M., MICZEK K. A. (1989): Morphine effects on maternal aggression, pup care and analgesia in mice. *Psychopharmacology*. 98/1, 68-74.
- HANN R. A., HYNES M. D., FULLER R. W. (1982): Apomorphine-induced aggression in rats chronically treated with oral clonidine: modulation by central serotonergic mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 220, 389-394.
- HARTMANN P. M. (1997): Naltrexone in alcohol dependence. *American Journal of Family Physician*. 55(5), 1877-1884.
- HARTNOLL R. L., MITCHESON M. C., BATTERSBY A., BROWN G., ELLIS M., FLEMING P., HEDLEY N. (1980): Evaluation of Heroin Maintenance in Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry*. 37, 877-884.
- HARTOG J, TUSEN DJ (1987): Valium use and abuse by methadone maintenance clients. *International Journal of Addictions*. 22, 1147-1140.
- HASIN D., GRANT B., ENDICOTT J. (1988): Treated and Untreated suicide attempts in substance abuse patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 176, 289-293.
- HEILIG S. M., DILLER J., NELSON F. L. (1982): A study of 44 PCP-related deaths. *International Journal of Addictions*. 17, 1175-1184.
- HELTZER J. E., PRYZBECK T. R. (1988): The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *Journal of Studies on Alcohol*. 49, 219-224.
- HENDLER N., CIMINI C., MA T., LONG D. (1980): A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepines and to narcotics. *American Journal of Psychiatry*. 137, 828-830.
- HENIK W., DOMINO G. (1974): Changes in locus of control in heroin addicts. *International Journal of Addictions*. 9, 899-902.
- HENINGER G. R., CHARNEY D. S. (1987): Mechanism of action of antidepressant treatments: implication for the etiology and treatment of depressive disorder. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York. pp. 535-544.
- HENNINGFIELD J. E., GOLDBERG S. R. (1988): Progress in understanding the relationship between the pharmacological effects of nicotine and human tobacco dependence. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 30, 217-220.
- HENSLER J., FRAZER A. (1989): Effect of chronic antidepressant treatment on serotonin 1a (5HT_{1a}) receptor density and responsiveness. *Neuroscience Abstracts*. 15, 675-670.
- HERSHEY S. C., HALES R. E. (1984): Psychopharmacologic approach to the medically ill patient. *Psychiatric Clinics of North America*. 7, 803-816.
- HIGGINS S. T., SILVERMAN K., (EDS). (1998): Motivating behavior change among illicit-drug abusers, American Psychological Association, Washington, DC.
- HIMMELSBASCH C. K. (1942): Clinical studies of drug addiction. *Archives of Internal Medicine*. 69, 766-772.
- HIRSCHFELD R. M. A., DAVIDSON L. (1988): Clinical risk factors for suicide. *Psychiatric Annals*. 18, 620-628.
- HIRT M., GREENFIELD H. (1979): Implosive therapy treatment of heroin addicts during methadone detoxification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 47, 982-983.
- HOFFMAN L., HALMI K. (1993): Psychopharmacology in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatric Clinics of North America*. 16, 767-778.
- HOLMAN RB. (1994): Biological effects of central nervous system stimulants. *Addiction*. 89, 1435-1441.
- HOROWITZ H. A. (1975): The use of lithium in treatment of drug-induced psychotic reactions. *Diseases of the Nervous System*. 36, 159-163.
- HUBNER C. B., BAIN G. T., KORNETSKY C. (1987): The combined effects of morphine and d-amphetamine on the threshold for brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 28, 311-315.

- HUDSON J. I., POPE H. G. J (1990): Affective spectrum disorder : does antidepressant response identify a family of disorders with a common pathophysiology ? *American Journal of Psychiatry*. 147/5, 552-564.
- HUGHES J. R., HIGGINS S. T., BICKEL W. K., HUNT W. K., PEPPER S. (1989): Physical dependence on and toxicity from caffeine. *NIDA Research Monograph*. 95, 437.
- HUGHES J. R., GUST S. W., PECHACEK T. F. (1987): Prevalence of tobacco dependence and withdrawal. *American Journal of Psychiatry*. 144, 205-208.
- HUGHES J. R., HIGGINS S. T., BICKEL W. K. (1991): Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Archives of General Psychiatry*. 48, 611-617.
- HUGHES J. R., OLIVETO A. H., HELZER J. E., BICKEL W. K., HIGGINS S. T. (1993): Indications of caffeine dependence in a population-based sample. *NIDA Research Monograph*. 132, 194.
- HUGHES J. R., OLIVETO A. H., HELZER J. E., HIGGINS S. T., BICKEL W. K. (1992): Should caffeine abuse, dependence, or withdrawal be added to DSM-IV and ICD-10? *American Journal of Psychiatry*. 149, 33-40.
- HUMENIUK R., ALI R., WHITE J., HALL W., FARREL M. (2000): Proceedings of the expert workshop on induction and stabilization of patients onto methadone., *Monograph series n° 39/ISBN 0642415080*, Adelaide, Australia.
- HUNT DE, STRUDDL, GOLDSMITH DS (1986): Alcohol use and abuse: heavy drinking among methadone clients. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 12, 147-140.
- HUNT W. A., DALTON T. K. (1976): Regional brain acetylcholine levels in rats acutely treated with ethanol or rendered ethanol-dependence. *Brain Research*. 109, 628-631.
- HYMAN S. E., ARANA G. W., ROSENBAUM J. F. (1995): *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, Little, Brown and C., Boston.
- INTURRISI C. E., ALEXOPOULOS G. S., LIPMAN R. S., FOLEY K., ROSSIER J. (1982): Beta-endorphin immunoreactivity in the plasma of psychiatric patients receiving electroconvulsive treatment. In K. VEREBEY Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. *Ann. N. Y. Acad. V. 398*. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
- IRIBARNE C., PICART D., DREANO Y., BERTHOUE F. (1998): In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 12(2), 194-199.
- JAFFE J. H. (1975): Drug Addiction and Drug Abuse. In L. S. GOODMAN, A. GILMAN Eds, *The pharmacological basis of therapeutics*. Fifth Edition. Pergamon Press, New York, NY. pp. 284-324.
- JAFFE J. H., CIRAULO D. A. (1986): Alcoholism and Depression. In MEYER RE Ed., *Psychopathology and Addictive Disorders*. Guilford Press, New York.
- JANOWSKY D. S., SEGAL D. S., BLOOM F. E., ABRAMS A., GUILLEMIN R. (1977): Lack of effect of naloxone on schizophrenic symptoms . *American Journal of Psychiatry*. 134, 926-927.
- JARVIK M. E., HENNINGSFIELD J. E. (1988): Pharmacological treatment of tobacco dependence. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 30, 279-294.
- JASINSKI D. R., NUTTI J. G., HAERTZEN C. A., GRIFFITH J. D. (1977): Lithium: Effects on subjective functioning and morphine-induced euphoria. *Science*. 195, 582-584.
- JAVITT D. C. (1987): Negative schizophrenic symptomatology and the PCP model of schizophrenia. *Hillside Journal of Clinical Psychiatry*. 9, 12-35.
- JENSEN S., HANSEN A. C. (1993): Abuse of codeine separated from over-the-counter drugs containing acetylsalicylic acid and codeine. *International Journal of Legal Medicine*. 105, 279-281.
- JOHANSSON P., RAY A., ZHOU Q., HUANG W., KARLSSON K., NYBERG F. (1997): Anabolic androgenic steroids increase beta-endorphin levels in the ventral tegmental area in the male rat brain. *Neuroscience Research*. 27(2), 185-189.
- JOHNSON B. A., COWEN P. J. (1993): Alcohol induced reinforcement: dopamine and 5HT3 receptor interactions in animals. *Journal of Developmental Research*. 30, 153-169.
- JOHNSON R. E., JAFFE J. H., FUDALA P. J. (1992): A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA*. 267, 2750-2755.
- JOHNSON RE., JAFFE JH., FUDALA PJ. (1992): A controlled comparative trial of buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence. *JAMA*. 267, 2750-2755.

- JONAS J. M. (1990): Do substance-abuse, including alcoholism, and bulimia covary? In L. D. REID Ed., *Opioids, Bulimia and Alcohol Abuse & Alcoholism*. Springer-Verlag, New York.
- JONAS J. M., GOLD M. S. (1986): Treatment of antidepressant-resistant bulimia with naltrexone. *International Journal of Psychiatry In Medicine*. 16/4, 305-309.
- JONES H. E., STRAIN E. C., BIGELOW G. E., WALSH S. L., STITZER M. L., EISSENBERG T., JOHNSON R. E. (1998): Induction with levomethadylacetate safety and efficacy. *Archives of General Psychiatry*. 55 (8), 729-736.
- JORENBY D. E., LEISCHOW S. J., NIDES M. A., RENNARD S. I., JOHNSTON J. A., HUGHES A. R., SMITH S. S., MURAMOTO M. L., DAUGHTON D. M., DOAN K., FIORE M. C., BAKER T. B. (1999): A controlled trial for sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*. 340(9), 685-691.
- KALDEG G. A. (1975): Aspects of personal relationship in heroin dependent young men: an experimental study. *British Journal of Addiction*. 70, 277-287.
- KALIN N. H., SHELTON S. E. (1989): Defensive behaviors in infant rhesus monkeys: Environmental cues and neurochemical regulation. *Science*. 243, 1718-1721.
- KALTENBACH K., BERGHELLA V., FINNEGAN L. (1998): Opioid Dependence During Pregnancy, Effects and Management. *Substance Abuse in Pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 25, 127-134.
- KALTENBACH K., FINNEGAN L. P. (1992): methadone maintenance during pregnancy: Implications for perinatal and developmental outcome. In T. B. SONDEREGGER Ed., *Perinatal Substance Abuse: Research Findings and Clinical Implications*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD. pp. 239-253.
- KALTENBACH K., SILVERMAN N., WAPNER R. J. (1993): Methadone maintenance during pregnancy. In M. PARRINO Ed., *State Methadone Treatment Guidelines*. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD. pp. 85-93.
- KALTENBACH K., MCCARTHY J. (2000): Pregnancy and the postpartum period: New answers to old questions. Paper presented at AMTA National Conference, San Francisco, CA.
- KANE J. (1997): What can we achieve by implementing a compliance-improvement program? *International Clinical Psychopharmacology*. 12(S), 43-46.
- KANOF P. D., ARONSON M. J., NESS R. (1993): Organic mood syndrome associated with detoxification from methadone maintenance. *American Journal of Psychiatry*. 150, 423-428.
- KANTZIAN E. J. (1980): An ego/self theory of substance dependence: a contemporary psychoanalytic perspective. "Theories on drug abuse. Selected contemporary perspective". N.I.D.A., Rockville.
- KANTZIAN E. J. (1982): Psychological (Structural) Vulnerabilities and the Specific Appeal of Narcotics. In K. VEREBEY Ed., "Opioids in mental illness: theories, clinical observations, and Treatment Possibilities". *Ann. N. Y. Acad. V398*, New York, The New York Academy of Sciences.
- KARPER L. P., FREEMAN G. K., GRILLON C., MORGAN C. A. R., CHARNEY D. S., KRISTAL J. H. (1996): Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 8, 60-66.
- KASPER S., FUGER J., MOLLER H. J. (1992): Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs Supplementum*. 2, 11-23.
- KAVOUSSIR J., COCCARO E. F. (1998): Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 59(12), 676-680.
- KEEHN J., (A CURA DI) (1979): *The role of conditioning in drug tolerance and addiction implications*, Academic Press., New York.
- KEMP W. (1970): Psychotic symptoms due to cannabis abuse. *Diseases of the Nervous System*. 31, 119-126.
- KENDLER K. S., GARDNER C. O. JR. (1998): Twin studies of adult psychiatric and substance dependence disorders: are they biased by differences in the environmental experiences of monozygotic and dizygotic twins in childhood and adolescence? *Psychological Medicine*. 28(3), 625-633.
- KESSLER R. C., MCGONAGLE K. A., ZHAO S., NELSON C. B., HUGHES M., ESHLEMAN S., WITTCHEN H-U, KENDLER K. S. (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*.

51, 8-19.

KHANTZIAN E. J. (1980): An ego/self theory of substance dependence: a contemporary psychoanalytic perspective. *Theories on drug abuse. Selected contemporary perspective.* N.I.D.A., Rockville.

KHANTZIAN E. J. (1985): The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry.* 142, 1259-1264.

KHANTZIAN E. J. (1990): Self-regulation and self-medication factors in alcoholism and the addictions: Similarities and differences. 8, 255-271.

KHANTZIAN E. J., MACK J. E., SCHATZBERG A. F. (1974): Heroin use as an attempt to cope: Clinical Observations. *American Journal of Psychiatry.* 131, 160-164.

KHANTZIAN E. J., TREECE C. D. (1979): Heroin addiction: the diagnostic dilemma for Psychiatry. In R. W. PICKENS, L. L. HESTON Eds, *Psychiatric Factors in Drug Abuse.* Grune and Stratton, New York, NY. pp. 21-45.

KIDORF M., HOLLANDER J. R., KING V. L., BROONER R. K. (1998): Increasing employment of opioid dependent outpatients: An intensive behavioral intervention. *Drug and Alcohol Dependence.* 50, 73-80.

KLEBER G. E. (1989): Treatment of drug dependence: what works. *International Reviews of Psychiatry.* 1, 81-100.

KLEBER H. D. (1977): Methadone maintenance treatment -A Reply. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 4, 267-272.

KLEBER H. D., GOLD M. S. (1978): Use of psychotropic drugs in treatment of methadone maintained narcotic addicts. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 311, 81-98.

KLEBER H. D., WEISSMAN M. M., ROUNSAVILLE B. J. (1983): Imipramine as treatment for depression in addicts. *Archives of General Psychiatry.* 40, 649-653.

KLEBER H. D., WEISSMAN M. M., ROUNSAVILLE B. J., PRUSOFF B. A., WILBUR C. H. (1983): Imipramine as treatment for depression in opiate addicts. *Archives of General Psychiatry.* 40, 649-653.

KLINE N. S., LI C. H., LEHMANN E., LAJTHA A., LASKI E., COOPER T. (1977): Beta-endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Archives of General Psychiatry.* 34, 111-113.

KLUSMAN L. E. (1975): Reduction of pain in childbirth by the alleviation of anxiety during pregnancy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 43, 162-175.

KNUDSEN P., VILMAR T. (1984): Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 69, 162-174.

KOCSIS J. H. (1990): New issues in the prediction of antidepressant response. *Psychopharmacology Bulletin.* 26, 49-53.

KOEBK., WEISSMAN A., WELCH W. M. (1983): Sertraline, 1S, 4S-N-Methyl-4-(3, 4-dichlorophenyl)-1,2-3,4-tetrahydro-1-naphthylamine, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 226, 686-700.

KOLMAN M. (1977): Clinical evaluation of psychological factors. In C. W. SHARP, M. L. BREHM Eds, *Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction.* NIDA, Research Monograph 15, Washington, D.C.

KOOB G. F., VACCARINO F., AMALRIC M., BLOOM F. E. (1985): Positive Reinforcement Properties of Drugs: Search for Neural Substrates. *Brain Reward Systems and Abuse.* Seventh International Berzelius Symposium. Goteborg, Sweden. Raven Press, New York. pp. 35-50.

KORIN H. (1974): Comparison of psychometric measures in psychiatric patients using heroin and other drugs. *Journal of Abnormal Psychology.* 83, 208-212.

KORMAN M., MATTHEWS R. W., LOVITT R. (1981): Neuropsychological effects of abuse of inhalants. *Perceptual and Motor Skills.* 53, 547-553.

KOSTEN T. R., GAVIN F., ROUNSAVILLE B. J., KLEBER H. D. (1987): Cocaine abuse among opioid addicts. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 13, 25-32.

KOSTEN T. R., MORGAN C. H., SCHOTTENFELD R. S. (1991): Amantadine and desipramine in the treatment of cocaine-abusing methadone maintained patients. *NIDA Research Monograph.* 105, 510-511.

KOSTEN T. R., ROUNSAVILLE B. J., KLEBER H. D. (1983): Relationship of depression to psychosocial stressors in heroin addicts. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 171, 97-104.

- KOSTEN T. R., ROUNSAVILLE B. J., KLEBER H. D. (1986): A 2.5 year follow-up of depression, life crises, and treatment effects on abstinence among opioid addicts. *Archives of General Psychiatry*. 43, 733-738.
- KOSTEN T. R., STEINBERG M., DIAKOGIANNIS I. A. (1993): Crossover trial of mazindol for cocaine dependence. *American Journal on Addictions*. 2, 161.
- KOSTEN TA., KOSTEN TR., GAWIN FH., GORDON LT., IZOLA HOGAN MPA., KLEBER HD. (1992): An open trial of sertraline for cocaine abuse. *American Journal on Addictions*. 1, 4-9.
- KOSTEN TR, ROUNSAVILLE BJ, KLEBER HD (1985): Parental alcoholism in opioid addicts. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 173, 461-469.
- KOUKOPULOS A., CALIARI B., TUNDO A., MINNAI G., FLORIS G., REGINALDI D., TONDO L. (1983): Rapid Cyclers, Temperament, and Antidepressants. *Comprehensive Psychiatry*. 24, 249-258.
- KOZLOWSKI L. T., WILKINSON A., SKINNER W., KENT C., FRANKLIN T., POPE M. (1989): Comparing tobacco cigarette dependence with other drug dependencies. Greater or equal 'difficulty quitting' and 'urges to use', but less 'pleasure' from cigarettes. *JAMA*. 261, 898-901.
- KRAEPELIN E. (1976): *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Translated by RM Barclay, Arno Press, New York, NY, USA.
- KRANZLER HR., ORROK B. (1989): The pharmacotherapy of alcoholism. In A. TASMAN, RE. HALES, AJ. FRANCES Eds, *Review of Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington D.C. pp. 359-379.
- KREEK M. J. (1986): Tolerance and dependence: Implications for the pharmacological treatment of addiction. In L. S. HARRIS Ed., *Problems of Drug Dependence*, 1986. NIDA Research Monograph 76. NIDA, Rockville, MD.
- KREEK M. J. (1991): Immunological Function in Active Heroin Addicts and Methadone Maintained Former Addicts: Observations and Possible Mechanisms. In L. S. HARRIS Ed., *Problems of drug dependence*, 1990: Proceedings of the 52nd Annual Scientific Meeting of the committee on problems of drug dependence. NIDA, Rockville, MD.
- KREEK M. J. (1992): Epilogue: Medical maintenance treatment for heroin addiction, from a retrospective and prospective viewpoint. *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*. Office for Treatment Improvement, Division for State Assistance, pp. 255-272.
- KRISTAL J. H., D'SOUZA D. C., MADONICK S., PETRAKIS I. L. (1999): Toward rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. 35(S), 35-39.
- KRYSPIN-EXNER K., DEMEL I. (1975): The use of tranquilizer in the treatment of mixed drug abuse. *International Journal of Clinical Pharmacology*. 12, 13-18.
- KUMOR K., SHERER M., JAFFE J. (1989): Effects of bromocriptine pretreatment on subjective and physiological responses to IV cocaine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 33, 829-837.
- KURTINES W, HOGAN R, WEISS D (1975): Personality dynamic of heroin use. *Journal of Abnormal Psychology*. 84, 87-89.
- LACOURSIERE R. B., SWATEK R. (1983): Adverse interaction between disulfiram and marijuana: a case report. *American Journal of Psychiatry*. 140(2), 243-244.
- LAHMEYER H. W., CHANNON R. A., SCHLEMMER F. J. (1988): Psychoactive substance abuse. In J. A. FLAHERTY, R. A. CHANNON, J. DEVIS Eds, *Psychiatry Diagnosis and Therapy*. Appleton e Lange, San Mateo, CA.
- LEBOYER M., BOUVARD M., LENSING P. (1990): The opioid excess hypothesis of autism: a double-blind study of naltrexone. *Brain Dysfunction*. 3, 285-299.
- LEE R., SPENCER P. S. J. (1977): Antidepressants and Pain: A Review of the Pharmacological Data Supporting the Use of certain Tricyclics in Chronic Pain. *Journal of International Medical Research*. 5:1, 146-156.
- LEJOYEUX M. (1995): Antidepressant dependence: Authentic addiction? *Encephale*. 21, 63-65.
- LEMERE F., SMITH J. W. (1990): Hypomanic personality trait in cocaine addiction. *British Journal of Addiction*. 85(4), 575-576.
- LEVINE L. R., POPE H. G. J., ENAS G. G., WILSON M. G., BALLENGER J. C., BLINDER B. J., DIXON K., DUNLOP S. R., FERGUSON J. M., GOLDBLOOM D. S., HALIKAS J., HERZOG D. B., HSU L. K.

- G., HUDSON J. I., POWERS P. S., REIMHERR F. W., YATES W. R. (1992): Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: A multicenter, placebo- controlled, double-blind trial. *Archives of General Psychiatry*. 49, 139-147.
- LEVY M. I., DAVIS B. M., MOHS R. C., TRIGOS G. C., MATHE A. A., DAVIS K. L. (1983): Gamma-hydroxybutyrate in the treatment of Schizophrenia. *Psychiatric Research*. 9, 1-8.
- LIN N., EISEN S. A., SCHERRER J. F., GOLDBERG J., TRUE W. R., LYONS M. J., TSUANG M. T. (1996): The influence of familial and non familial factors on the association between major depression and substance abuse/dependence in 1874 monozygotic male twin pairs. *Drug and alcohol Dependence*. 43(1-2), 49-55.
- LINDEN R., DAVIS J. M., RUBINSTEIN J. (1982): High versus low dose treatment with antipsychotic agents. *Psychiatric Annals*. 12, 769-760.
- LINDSAY P. G., WYCKOFF M. (1981): The Depression-Pain syndrome and its Response to Antidepressants. *Psychosomatics*. 22, 571-577.
- LING W., CHARUVA STRA C., COLLINS J. F., BATKIS., BROWN L. S. J. R., KINTAUDI P., WESSON D. R., MCNICHOLAS L., TUSEL D. J., MALKERNEKER U., RENNER J. A. JR, SANTOS E., CASADONTE P., FYE C., STINE S., WANG R. I., SEGAL D. (1998): Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter randomized clinical trial. *Addiction*. 93 (4), 475-486.
- LING W., WEISS D. G., CHARUVA STRA V. C., O'BRIEN C. P. (1983): Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs. A Veterans Administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry*. 40, 851-854.
- LINGJAERDE O., REICHBORN-KJENNERUD T., HAGGAG A., GARTNER I., NARUD K., BERGEM. (1993): Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor Moclobemide and placebo . *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 88 (5), 372-380.
- LINK B. G., STUVE C. A. (1994): Psychotic symptoms and the violent /illegal behaviour of mental patients compared to community controls. In J. MONAHAN, H. STEADMAN Eds, *Violence and Mental Disorder: developments in Risk Assessment*. University of Chicago Press, Chicago.
- LINNOILA M. I. (1989): Anxiety and Alcoholism. *Journal of Clinical Psychiatry*. 50, 26-29.
- LIRAUD F., VERDOUX H. (2000): Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Research*. 93(1), 63-72.
- LITTEN R. Z., ALLEN J. P. (1993): Reducing the desire to drink: Pharmacology and neurobiology. In M. GALANTER Ed., *Recent Developments in Alcoholism*, vol. 11: Ten Years of Progress. Plenum, New York, NY. pp. 325-344.
- LITTLETON J. (1995): Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? *Addiction*. 90(9), 1179-1188.
- LLORENTE DEL POZO J. M., FERNANDEZ-GOMEZ C., GUTIERREZ-FRAILE M., VIELVA-PEREZ I. (1998): Psychological and behavioral factors associated with relapse among heroin abusers treated in therapeutic communities. *Addictive Behaviors*. 23 (2), 155-169.
- LOH E. A., FITCH T., VICKERS G, ROBERTS D. C. (1992): Clozapine increases breaking points on a progressive-ratio-schedule reinforced by intravenous cocaine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 42, 559-562.
- LONGSHORE D., HSIEH SC., ANGLIN MD. (1994): Reducing HIV risk behaviour among injection in drug users: effect of methadone maintenance treatment on number of sex partners. *International Journal of Addictions*. 29, 741-757.
- LOPER R. G., KAMMEIER M. L., HOFFMAN H. (1973): MMPI characteristics of college freshman males who later become alcoholism. *Journal of Abnormal Psychology*. 82, 159-162.
- LOVRECIC M., CANONIERO S., AGLIETTI M., MAREMMANI I. (1999): Methadone stabilization dosages and retention in treatment in heroin addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity for Mood Disorders). *Zdravniski vestnik*. 68, 555-558.
- LOWINSON J. H., RUIZ P., MILLMAN R. B., LANGROD J. G. (1992): *Substance Abuse. A Comprehensive Textbook*, Williams & Wilkins, Baltimore.
- LOWINSON JH., MARION IJ., JOSEPH H., DOLE VP. (1992): Methadone maintenance. In JH. LOWINSON, P. RUIZ, RB. MILLMAN, JG. LANGROD Eds, *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Williams and

Wilkins, Baltimore. pp. 550-561.

LUISADA P. V. (1978): PCP psychosis: phenomenology and treatment of the PCP abuse syndrome. In R. C. PETERSEN, R. C. STILLMAN Eds, Phencyclidine abuse: an appraisal (NIDA research monograph, n°21). NIDA, Rockville Maryland.

LUKOFF I. F. (1974): Issues in the evaluation of heroin treatment. In E. JOSEPHSON, E. E. CARROLL Eds, Drug Use: Epidemiological and Sociological Approaches. New York: Wiley.

LUTIGER B., GRAHAM K., EINARSON T. R., KOREN G. (1991): Relationship between gestational cocaine use and pregnancy: a meta-analysis. *Teratology*. 44(4), 405-414.

LYSAKER P., BELL M. (1994): Insight and cognitive impairment in Schizophrenia: Performance on repeated administration of the Wisconsin card sorting test. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 182, 656-660.

MAARBJERG K., AAGAARD J., VESTERGAARD P. (1988): Adherence to lithium prophylaxis: I. Clinical predictors and patient's reasons for nonadherence. *Pharmacopsychiatry*. 21, 121-125.

MACLEAN P. D. (1973): *A Triune Concept of the Brain and Behaviour*, OMHF, Toronto.

MADDEN J. D., CHAPPEL J. M., ZUSPAN F., GUMPEL J., MEJIA A., DAVIS R. (1977): Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 127, 190-199.

MADDUX J. R., DESMOND D. P. (1975): Reliability and validity of information from chronic heroin users. *Journal of Psychiatric Research*. 12, 87-95.

MADHAVAN S. (1994): Adequacy of FDA's prescription to over-the-counter switch criteria in physician evaluation of proposed switches of drug products. *Drug Information Journal*. 28, 579-592.

MAGNI G., CONLON P., ARSIE D. (1987): Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Cancer Pain: A Review. *Pharmacopsychiatry*. 20, 160-164.

MAISONNEUVE IM., KELLER RW JR., GLICK SD. (1991): Interactions between Ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: an in vivo microdialysis study. *European Journal of Pharmacology*. 199(1), 35-42.

MAJJ., MOGILNICKA E., KORDECKA A. (1979): Chronic treatment with antidepressant drugs: potentiation of Apomorphine-induced aggressive behaviour in rats. *Neuroscience Letters*. 13, 337-341.

MALCOLM R., HUTTO B. R., PHILLIPS J. D., BALLENGER J. C. (1991): Pergolide mesylate treatment of cocaine withdrawal. *Journal of Clinical Psychiatry*. 52, 39-40.

MAMELAK M. (1989): Gamma-hydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 13, 187-198.

MANDEL P., KEMPF E., MACK G., HANG M., PUGLISI-ALLEGRA S. (1981): Neurochemistry of experimental aggression. In L. VALZELLI, I. MORGESE Eds, *Aggression and Violence: A psychopathological and clinical approach*. Edizioni Saint Vincent, Milano.

MANDEL P., MACK G., KEMPF E. (1979): Molecular basis of some models of aggressive behaviour. In M. SANDLER Ed., *Psychopharmacology of Aggression*. Raven Press, New York. pp. 95-110.

MANN K. (1996): The pharmacological treatment of alcohol dependence: needs and possibilities. *Alcohol and Alcoholism*. Supplementum. 1p, 55-58.

MANN L. S., JOHNSON R. W., LEVINE D. J. (1986): Tobacco dependence: Psychology, biology, and treatment strategies. *Psychosomatics*. 27, 713-718.

MANNA V. (2001): Therapeutic effects of Paroxetine on the cocaine abuse in heroin addicts. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 3(1), 23-28.

MARCUS P., SNYDER R. (1995): Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *American Journal of Psychiatry*. 152, 959.

MAREMMANI I. (1994): Comprehensive treatment of heroine dependence in Italy. Theory of different levels of intervention, i.d. 'breaking through a wall of prejudices'. *The Italian Journal of Psychiatry and Behavioural Sciences*. 4:2, 95-98.

MAREMMANI I. (1999): Treating Heroin Addicts i.e. "Breaking through a Wall of Prejudices". *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1(1), 1-8.

MAREMMANI I., BALESTRI C., CANONIERO S., CIRILLO M. (1999): *Disturbi Correlati a Sostanze*.

- Inalanti. In G. B. CASSANO, P. PANCHERI, L. PAVAN, A. PAZZAGLI, L. RAVIZZA, R. ROSSI, E. SMERALDI, V. VOLTERRA Eds, Trattato Italiano di Psichiatria. Masson, Milano. pp. 1401-1407.
- MAREMMANI I., BALESTRI C., CASTROGIOVANNI P. (1996): I Disturbi di Personalità. In I. MAREMMANI, P. CASTROGIOVANNI Eds, Capire la Psichiatria. 14 lezioni per comprendere che cosa sono e come si curano i disturbi mentali e per sapere come devono comportarsi i familiari e gli operatori del volontariato. Pacini Editore, Pisa. pp. 79-84.
- 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.
- MAREMMANI I., BALESTRI C., SBRANA A., TAGLIAMONTE A. (In press): Substance (ab)use during methadone and naltrexone treatment. Interest of adequate methadone dosage. *Journal of Maintenance in the Addictions*.
- MAREMMANI I., BONANNI E., PIERACCINI F., SANTERINI G. C., MURRI L., CASTROGIOVANNI P. (1992): Emotivity, Personality and task-dependent EEG asymmetry. *Physiology and Behavior*. 51 (6), 1111-1115.
- MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M. (2000): Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Bipolar I Disorder comorbidity. Preliminary Results. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2(1), 39-46.
- MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M., LAZZERI A., PLACIDI G. F. (2000): Opioids and cannabinoids abuse among bipolar patients. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 2(2), 35-42.
- MAREMMANI I., CANONIERO S., TAGLIAMONTE A. (1999): Mantenimento Metadonico. Dosaggio di stabilizzazione in pazienti con comorbidità Psichiatrica. *Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcolismo*. XXII(2), 28-32.
- MAREMMANI I., CAPONE M. R., AGLIETTI M., CASTROGIOVANNI P. (1994): Heroin dependence and Bipolar Disorders. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*. X, 179-182.
- MAREMMANI I., CASTROGIOVANNI P. (1990): La tossicodipendenza da eroina fra progresso scientifico e pregiudizio culturale, Grasso Editori, Bologna.
- MAREMMANI I., CASTROGIOVANNI P. (1994): Cannabinoidi ed allucinogeni. In G. B. CASSANO, P. CIONI, G. PERUGI, E. POLI Eds, Manuale di Psichiatria. Clinica Psichiatrica, Psicologia Clinica, Igiene Mentale, Psicoterapia. UTET, Torino. pp. 219-223.
- MAREMMANI I., CIRILLO M. (1992): Disturbi da uso di sostanze. Gli Inalanti. In G. B. CASSANO, A. D'ERRICO, P. PANCHERI, L. PAVAN, A. PAZZAGLI, L. RAVIZZA, R. ROSSI, E. SMERALDI, V. VOLTERRA Eds, Trattato Italiano di Psichiatria. Volume 2 (43). Masson, Milano. pp. 1183-1189.
- MAREMMANI I., DAINI L., ZOLESI O., CASTROGIOVANNI P. (1992): Use of Fluoxetine in heroin addiction. *British Journal of Psychiatry*. 160, 570-571.
- MAREMMANI I., DE PETRIS P. G., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (1999): Disturbi Correlati a Sostanze. Allucinogeni. In G. B. CASSANO, P. PANCHERI, L. PAVAN, A. PAZZAGLI, L. RAVIZZA, R. ROSSI, E. SMERALDI, V. VOLTERRA Eds, Trattato Italiano di Psichiatria. Masson, Milano. pp. 1392-1398.
- MAREMMANI I., LENZI A. (1992): Disturbi da uso di sostanze. I cannabinoidi. In G. B. CASSANO, A. D'ERRICO, P. PANCHERI, L. PAVAN, A. PAZZAGLI, L. RAVIZZA, R. ROSSI, E. SMERALDI, V. VOLTERRA Eds, Trattato Italiano di Psichiatria. Volume 2 (43). Masson, Milano. pp. 1172-1177.
- MAREMMANI I., MARINI G., CASTROGIOVANNI P., DELTITO J. (1996): The effectiveness of the combination Fluoxetine-Naltrexone in Bulimia Nervosa. *European Psychiatry*. 11, 322-324.
- MAREMMANI I., MARINI G., FORNAI F. (1998): Naltrexone induced Panic Attacks. *American Journal of Psychiatry*. 155(3), 447.
- MAREMMANI I., MARINI G., TAGLIAMONTE A., LENZI A. (1999): Disturbi Correlati a Sostanze. Cannabinoidi. In G. B. CASSANO, P. PANCHERI, L. PAVAN, A. PAZZAGLI, L. RAVIZZA, R. ROSSI, E. SMERALDI, V. VOLTERRA Eds, Trattato Italiano di Psichiatria. Masson, Milano. pp. 1385-1391.
- MAREMMANI I., PANI P. P., TAGLIAMONTE A., GESSA G. L. (1999): Buprenorfina Vs Metadone. Studio Multicentrico Italiano. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica - The Italian Journal of Clinical Pharmacy*. 13(4), 212-217.

- MAREMMANI I., PIERACCINI F., AGLIETTI M., CASTROGIOVANNI P. (1991): Il trattamento farmacologico dei disturbi di personalità. *Quaderni Italiani di Psichiatria*. X (5), 399-417.
- MAREMMANI I., RAIMONDIF., 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.
- MAREMMANI I., SHINDERMAN M. (1999): Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1(2), 7-13.
- MAREMMANI I., ZOLESI O., AGLIETTI M., MARINI G., TAGLIAMONTE A., SHINDERMAN M., MAXWELL S. (2000): Methadone Dose and Retention in Treatment of Heroin Addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity. *Journal of Addictive Diseases*. 19(2), 29-41.
- MAREMMANI I., ZOLESI O., AGUECI T., CASTROGIOVANNI P. (1993): Methadone Doses and Psychopathological Symptoms during Methadone Maintenance. *Journal of Psychoactive Drugs*. 25(3), 253-263.
- MAREMMANI I., ZOLESI O., DAINIL., CASTROGIOVANNI P., TAGLIAMONTE A. (1995): Fluoxetine improves outcome in Addicted Patients Treated With Opioid Antagonists. *American Journal on Addictions*. 4 (3), 267-271.
- MAREMMANI I., ZOLESI O., DAINIL., NARDINI R., CASTROGIOVANNI P. (1995): Heroin Dependence. Theory of different levels of intervention. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Springer-Verlag, Vienna, New York. pp. 225-232.
- MARTIN B. R. (1986): Cellular effects of Cannabinoids. *Pharmacological Reviews*. 38, 45-74.
- MARTIN W. R. (1980): Emerging concepts concerning drug abuse. In D. J. LETTIERI, M. SAYERS, H. W. PEARSON Eds, *Theories on Drug Abuse: Selected Contemporary Perspectives*. Rockville, Md: NIDA Research Monograph 30, Washington, D.C.: Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off. pp. 278-285.
- MARTIN W. R., HEWETT B. B., BAKEN A. J., HEARTZEN C. A. (1977): Aspects of the psychopathology and pathophysiology of addiction. *Drug and Alcohol Dependence*. 2, 185-202.
- MARTIN W. R., JASINSKI D. R., MANSKY P. A. (1973): Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Archives of General Psychiatry*. 28, 784-791.
- MARZUK P. M., MANN J. J. (1988): Suicide and Substance abuse. *Psychiatric Annals*. 18, 630-639.
- MASON B. J., KOESIS J. H. (1991): Desipramine treatment of alcoholism. *Psychopharmacology Bulletin*. 27(2), 155-161.
- MATHERS D. C., GHODSE A. H. (1992): Cannabis and Psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*. 161, 648-653.
- MATTLA M. J., ARANKO K., SEPPALA T. (1982): Acute effects of buspirone and alcohol on psychomotor skills. *Journal of Clinical Psychiatry*. 43(12), 56-60.
- MAXWELL S., SHINDERMAN M. (1999): Optimizing Response to Methadone Maintenance Treatment: Use of Higher-Dose Methadone. *Journal of Psychoactive Drugs*. 31(2), 95-102.
- MCAULIFFE W. E. (1975): Beyond secondary deviance: Negative labeling and its effect on the heroin addict. In W. R. GROVE Ed., *The Labeling of Deviance*. Sage, Beverly Hills.
- MCCOMACK K. M., BRUNE K. (1991): Dissociation between the antinociceptive effects and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*. 41, 533-547.
- MCCORD W., MC CORD J. (1960): *Origins of alcoholism*, Stanford University Press, Stanford.
- MCCOURT W.F., WILLIAMS A.F., SCHNEIDER L. (1976): Incidence of alcoholism in a state mental hospital population. *Quarterly Journal of Study on Alcohol*. 32, 1085-1140.
- MCDUGLE C. J., GOODMAN W. K., LECKMAN J. F., PRICE L. H. (1993): The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder: Implications for treatment and pathogenesis. *Psychiatric Clinics of North America*. 16, 749-766.
- MCEVOY J., FREUDENREICH O., LEVIN E., ROSE G. E. (1995): Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 119, 124-126.
- MCEVOY J., FREUDENREICH O., MCGEE M., VANDERZWAAG C., LEVIN E., ROSE J. (1995): Clozapine decrease smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 37, 550-552.

- MCGLOTHIN W. H. (1974): The epidemiology of hallucinogenic drug use. In E. JOSEPHSON, C. CARROLL Eds, *Drug Use: Epidemiology and Sociological Approaches*. Hemisphere Publishing Corporation, Washington DC.
- MCLELLAN A. T., O'BRIEN C. P., KRON R. (1980): Matching substance abuse patients to appropriate treatment: a conceptual and methodological approach. *Drug and Alcohol Dependence*. 5, 189-195.
- MCLELLAN A. T., WOODY G. E., LUBORSKY L., O'BRIEN C. P., DRULEY K. A. (1983): Increased effectiveness of substance abuse treatment: a prospective study of patient-treatment matching. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 171, 597-605.
- MELLO N. K., MENDELSON J. H., KUEHNLE J. C., SELLERS M. S. (1981): Operant analysis of human heroine self-administration and the effects of naltrexone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 216, 45-54.
- MELTZER H. Y. (1991): The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin*. 17, 263-287.
- METZGER DS., WOODY GE., MCLELLAN AT., O'BRIEN CP., DRULEY P., NAVALINE H., DEPHILIPPIS D., STOLLEY P., ABRUTYN E. (1993): Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in-and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up . *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 6, 1049-1056.
- MEYER-BAHLBURGH F. L. (1981): Androgens and human aggression. In P. F. BRAIN, D. BENTON Eds, *The biology of aggression*. pp. 263-290.
- MEYER RE., MIRIN S. (1979): *The Heroin Stimulus: Implications for a Theory of Addiction*, Plenum, New York.
- MICHELAZZI A., VECCHIET F., CIMOLINO T. (1999): General Practitioners and Heroin Addiction. *Chronicle of a Medical Practice. Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1(2), 39-42.
- MILES C. P. (1977): Conditions predisposing to suicide: a review. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 164, 230-231.
- MILKMAN H., FROSCH W. (1973): On the preferential abuse of heroin and amphetamines. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 156(4), 242-248.
- MILLER F. T., BUSCH F., TANENBAUM J. H. (1989): Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorders. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 15(3), 291-295.
- MILLER J. C (1990): Induction of c-fos mRNA expression in rat striatum by neuroleptic drugs. *Journal of Neurochemistry*. 54, 1453-1455.
- MINO A., BOUSQUET A., BROERS B. (1999): Substance abuse and drug related death, suicidal ideation and suicide: a review. *Crisis*. 20(1), 28-35.
- MINTZ J., O'HARE K., O'BRIEN C. P., GOLDSCHMIDT J. (1974): Sexual problems of heroin addicts. *Archives of General Psychiatry*. 31, 700-703.
- MIOTTO K., MCCANN M. J., RAWSON R. A., FROSCH D., LING W. (1997): Overdose, suicide attempts and death among a cohort of naltrexone treated opioid addicts. *Drug and Alcohol Dependence*. 45(1-2), 131-134.
- MIRIN S. M., MEYER R. E., MC NAMEE B. (1976): Psychopathology and mood during heroin use: acute vs. chronic effects. *Archives of General Psychiatry*. 33, 1503-1508.
- MIRIN S. M., WEISS R. D. (1991): Substance abuse and mental illness. In FRANCES RJ, MILLER SI Eds, *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. Guilford Press, New York.
- MIRIN S. R., MEYER R. E., MCNAMEE B. (1976): Psychopathology and mood duration in heroin use: Acute and chronic effects. *Archives of General Psychiatry*. 33, 1503-1508.
- MITCHELL J. E., POPKIN M. K. (1982): Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *American Journal of Psychiatry*. 139 (5), 633-637.
- MODELL J. G., MOUNTZ J. M., BERESFORD T. P. (1990): Basal ganglia/limbic striate and thalamocortical involvement in craving and loss of control in alcoholism. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2, 123-144.
- MOGIENICKA E., PREWLOCKA B. (1981): Facilitated shock-induced aggression after chronic treatment with antidepressant drugs in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 14, 129-132.

- MONTI J. M., ALTERWEIN P. (1991): Ritanserin decreases alcohol intake in chronic alcoholics. *Lancet*. 337, 60-60.
- MORA F., MYERS R. D. (1977): Brain self-stimulation: direct evidence for the involvement of dopamine in the prefrontal cortex. *Science*. 197, 1387-1389.
- MORENO BREA M. R., ROJAS CORRALES O., GIBERT-RAHOLA J., MICO J. A. (1999): Drug interactions of methadone with CNS-active agents. *Actas Espaniolas Psiquiatricas*. 27(2), 103-110.
- MORRISSEY E. R., SCHUCKIT M. A. (1978): Stressful life-events and alcoholism among women seen at the detoxification center. *Journal of Studies on Alcohol*. 39, 1559-1576.
- MOSS M. S., GLAZER E. J., BASBAUM A. (1983): The peptidergic organization of the cat periaqueductal gray: I. The distribution of immunoreactive enkephalin-containing neurons and terminals. *Journal of Neuroscience*. 3, 603-616.
- MOYER K. E. (1976): *The Psychobiology of Aggression*, Harper & Row, New York.
- MUESER K. T., BENNETT M., KUSHNER M. G. (1995): Epidemiology of substance use disorder among persons with chronic mental illness. In A. F. LEHMAN, L. B. DIXON Eds, *Double Jeopardy: Chronic mental illness and substance use disorder*. Harwood Academic Publisher, Bern. pp. 9-26.
- MUESER K. T., NISHITH P., TRACY J. I., DI GIROLAMO J., MOLINARO M. (1995): Expectations and motives for substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 21, 367-378.
- MUESER K. T., YARNOLD P. R., BELLACK A. S. (1992): Diagnostic and Demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 85, 48-55.
- MUESER K. T., YARNOLD P. R., LEVINSON D. F., SINGH H., BELLACK A. S., KEE K., MORRISON R. L., YADALAM K. G. (1990): Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin*. 16, 31-56.
- MURPHY J. M., WALLER M. B., GATTO GJ. (1988): Effects of Fluoxetine on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol*. 5, 283-286.
- MURPHY S. L., ARMSTRONG J. W., HERMELE S. L. (1979): Suicide and Alcoholism: Interpersonal loss confirmed as a predictor. *Archives of General Psychiatry*. 36, 60-65.
- MURPHY S. L., ROUNSAVILLE B. J., EYRE S. (1983): Suicide attempts in treated opiate addicts. *Comprehensive Psychiatry*. 24, 70-79.
- MURPHY S. M., TYRER P. (1991): A double blind comparison of the effects of gradual withdrawal of Lorazepam, diazepam and Bromazepam in benzodiazepine dependence. *British Journal of Psychiatry*. 158, 511-516.
- MURRAY S., BREWERTON T. (1993): Abuse of over-the-counter Dextromethorphan by teenagers. *Southern Medical Journal*. 86, 1151-1153.
- MYERS R. D. (1994): New drugs for the treatment of experimental alcoholism. *Alcohol*. 11, 439-451.
- NARANJO CA., KADLEC KE., SANHUEZA P. (1990): Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviours in problem drinkers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 47, 490-498.
- NATHAN P. E. (1986): Outcomes of treatment for alcoholism: current data. *Annals of Behavioral Medicine*. 8: 40-46.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE (1987): The integrated approach to the management of pain. *Journal of Pain Symptom Manage*. 2, 35-44.
- NEWMAN R. G. (1972): Special problems of Government-Controlled Methadone Maintenance Programs. *Contemporary Drug Problems*. 6, 183-190.
- NG G. Y., GEOGRE S. R. (1994): Dopamine receptor agonist reduces ethanol self-administration in the ethanol preferring C57BL/6J inbred mouse. *European Journal of Pharmacology*. 269, 365-374.
- NICHOLS D. S., THORN B. E. (1990): Stimulation-produced analgesia and its cross-tolerance between dorsal and ventral PAG loci. *Pain*. 41 (3), 347-352.
- NIDA (1987): *National Household Survey on Drug Abuse: Population Estimates 1985*. DHSS Pub. No. (ADM) 87, NIDA, Rockville, MI, USA.
- NONES E. V., QUITKING F. M., DONOVAN S. J., DELIYANNIDES D., OCEPEK-WELIKSON K., KOENIG T., BRADY R., McGRATH P. J., WOODY G. (1998): Imipramine treatment of opiate-dependent

patients with depressive disorders. A placebo controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 55 (2), 153-160.

NOORLANDER E. A. (1985): Behavior of Heroin Addicts: the so-called junkie syndrome. In DUTCH SOCIETY OF PSYCHIATRY Ed., *Psychiatry and Addiction*. Amsterdam.

NOVICK D. M., ENLOW R. W., GELB A. M., STENGER R. J., FOTINOM., WINTER J. W., YANCOVITZ S. R., SCHOENBERG M. D., KREEK M. J. (1985): Hepatic cirrhosis in young adults: Association with adolescent onset of alcohol and parenteral heroin abuse. *Gut*. 26, 8-13.

NOVICK D. M., OCHSHORN M., GHALI V., CROXSON S. T., WAYNE M. D., CHIORAZZINI., KREEK M. J. (1989): Natural Killer Cell Activity and Lymphocyte Subsets in Parental Heroin Abusers and Long-term Methadone Maintenance Patients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 250(2), 606-610.

NOVICK D. M., OCHSHORN M., GHALI V., CROXSON T. S., MERCER W. D., CHIORAZZINI., KREEK M. J. (1989): Natural killer cell activity and lymphocyte subsets in parental heroin abusers and long-term methadone maintenance patients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 250, 606-610.

NOVICK DM., KHAN I., KREEK MJ. (1986): Acquired immunodeficiency syndrome and infection with hepatitis viruses in individuals abusing drugs by injection. *Bulletin on Narcotics*. 38, 15-25.

NOVICK DM., RICHMAN BL., FRIEDMAN JM., FRIEDMAN JE., FRIED C., WILSON JP., TOWNLEY A., KREEK MJ. (1993): The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years. *Drug and Alcohol Dependence*. 33, 235-245.

NUNES E. V., McGRATH P. J., QUITKIN F. M., STEWART J. P., HARRISON W., TRICAMO E., OCEPEK-WELIKSON K. (1993): Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *American Journal of Psychiatry*. 150, 963-965.

NUNES E. V., QUITKIN F. M., BRADY R., STEWART J. W. (1991): Imipramine treatment of Methadone Maintenance patients with affective disorder and illicit drug use. *American Journal of Psychiatry*. 148, 667-669.

NUNES E. V., QUITKIN F. M., BRADY R., STEWART J. W. (1991): Imipramine treatment of methadone maintenance patients with affective disorders and illicit drug use. *American Journal of Psychiatry*. 148, 667-669.

NUNES E. V., WEISMAN M. M., GOLDSTEIN R. B., MCAVAY G., SERACINI A. M., VERDELY H., WICKRAMARATNE P. J. (1998): Psychopathology in children of parents with opiate dependence and/or major depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 37(11), 1142-1151.

NUNES EV., McGRATH PJ., WAGER S. (1990): Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*. 147, 655-657.

NUTT D. J., COWEN P. J. (1987): Diazepam alters brain 5-HT function in man: implications for the acute and chronic effects of benzodiazepines. *Psychological Medicine*. 17, 601-607.

O'BRIEN C. B., TESTA T., O'BRIEN T. J., GREENSTEIN R. A. (1976): Conditioning in human opiate addicts. *Pavlovian Journal*. 11, 195-202.

O'BRIEN C. P., VOLPICELLI L. A., VOLPICELLI J. (1996): Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review. *Alcohol*. 13(1), 35-39.

O'FARRELL T (1989): Marital and family therapy in alcoholism treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 6, 23-29.

O'MALLEY J. E., ANDERSON W. H., LAZARE A. (1972): Failure of outpatient treatment of drug abuse: I. Heroin. *American Journal of Psychiatry*. 128, 865-868.

O'MALLEY S. S. (1996): Opioid antagonist in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. *Alcohol and Alcoholism. Supplementum*. 1, 77-81.

OETTING E. R., EDWARDS R. W., BEAUVAIS F. (1988): Social and psychological factors underlying inhalant abuse. In R. A. CRIDER, B. A. ROUSE Eds, *Epidemiology of Inhalant abuse: an update*. NIDA Research Monograph no. 85. DHHS publication no. ADM88-1577. NIDA, Rockville, MD. pp. 172-203.

OLIVERA A. A., EVANS M. (1988): Chronic anticholinergic administration: Dependence, withdrawal syndrome, and treatment. *Current Therapeutic Research Clinical Experimental*. 44, 325-328.

OLIVIER MARTIN R. (1986): Psychological aspects of resistance and compliance in antidepressant

treatment. *Encephale*. 12, 197-203.

OSGOOD P., HOWES J. (1974): Cannabinoid induced changes in mouse striatal homovanilic acid and dihydroxyphenylacetic acid: the effects of amphetamine and L-DOPA. *Research Communications In Chemical Pathology and Pharmacology*. 9, 621-631.

PANCHERI P. (1985): La ricerca di nuove terapie antipsicotiche: i neuropeptidi. In G. C. REDA, P. PANCHERI Eds, *Terapia della schizofrenia*. Il Pensiero Scientifico Ed, Roma.

PANI P. P., MAREMMANI I., PIRASTU R., TAGLIAMONTE A., GESSA G. L. (2000): Buprenorphine: A Controlled Clinical Trial on the Efficacy in the Treatment of Opioid Dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 60, 39-50.

PANKSEPP J., LENSING P. (1990): Naltrexone therapy of autistic children. In J. M. VAN REE, A. H. MULDER, V. M. WIEGANT, T. B. VAN WIMERSA GREIDANUS Eds, *New leads in opioid research*. Excerpta Medica, Amsterdam. pp. 181-182.

PANKSEPP J., LENSING P. (1991): Naltrexone treatment of autism: a synopsis of an open-trial with four children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 21, 243-249.

PANOCCA I., MASSI M. (1992): Long lasting suppression of alcohol preference in rats following serotonin receptor blockade by Ritanserin. *Brain Research Bulletin*. 28, 493-496.

PANOCCA I., POMPEI P., MASSI M. (1993): Suppression of alcohol preference in rats induced by Risperidone and serotonin 5HT2 and dopamine D2 receptor antagonist. *Brain Research Bulletin*. 31, 595-599.

PEELE S. (1988): Can alcoholism and other drug addiction problems be treated away or is the current treatment binge doing more harm than good? *Journal of Psychoactive Drugs*. 20 (4), 375-383.

PENK W. E., ROBINOWITZ R. (1982): Personality differences of heroin addicts and polydrug abusers. In CRAIG R, BAKER S Eds, *Drug dependent patients: treatment and research*. Charles Thomas, Springfield III, pp. 187-219.

PENK W. E., ROBINOWITZ R., ROBERTS M. (1981): MMPI difference of male hispanic-american, black and white heroin addicts. *Journal of Consulting and Criminal Psychology*. 49, 488-490.

PERONTKA S. J., SNYDER S. H. (1980): Regulation of serotonin (5-HT2) receptors labeled with 3H-spiroperidol by chronic treatment with antidepressant Amitriptyline. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 215, 583-587.

PFEFFER A. O., SAMSON H. H. (1988): Haloperidol and Apomorphine effects on ethanol reinforcement in free-feeding rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 29, 343-350.

PICKARD D., DAVIS G. C., SCHULZ S. C., EXTEIN I., WAGNER R., NABER D., GOLD P. W., VAN KAMMEN D. P., GOODWIN F. K., WYATT R. J., LI C. H., BUNNEY W. EJ. (1981): Behavioral and biological effects of acute beta-endorphin injection in schizophrenic and depressed patients. *American Journal of Psychiatry*. 138, 160-166.

PICKERING H., STIMSON G. V. (1994): Prevalence and demographic factors of stimulants use. *Addiction*. 89, 1385-1389.

PIRKOLA S. P., ISOMETSA E. T., HEIKKINEN M. E., HENRIKSSON M. M., MARTTUNEN M. J., LONNQVIST J. K. (1999): Female psychoactive substance dependent suicide victims differ from male-results from a nationwide psychological autopsy study. *Comprehensive Psychiatry*. 40(2), 101-107.

PITTS M. (1971): Psychological aspects of heroin and other drug dependence. *Journal of Psychedelic Drugs*. 4, 40-45.

PLATT J. J., SCURRA W. (1975): Peer adjustment of parole success in institutionalized heroin addicts: personality correlates and validity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 21, 511-515.

POLLACK M. H., ROSENBAUM J. F. (1987): Management of antidepressant-induced side effects: A practical guide for the clinician. *Journal of Clinical Psychiatry*. 48, 3-8.

POLLACK M. H., ROSENBAUM J. F. (1991): Fluoxetine treatment of cocaine abuse in heroin addicts. *Journal of Clinical Psychiatry*. 52, 31-33.

POST R. M. (1987): Mechanisms of action of carbamazepine and related anticonvulsants in affective illness. In H. Y. MELTZER Ed., *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York. pp. 567-576.

PRESTON K. L., SULLIVAN J. T., STRAIN E. C., BIGELOW G. E. (1991): Effects of cocaine alone, or in

- combination with Bromocriptine in human cocaine abusers. *NIDA Research Monograph*. 105, 507-509.
- PRUSOFF B. A., THOMPSON D. W., SHOLOMSKAS D., RIORDAN C. E. (1977): Psychosocial stressors and depression among former heroin dependent patients maintained on methadone. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 165, 57-63.
- PUGLISI-ALLEGRA S., OLIVERIO A. (1981): Naloxone potentiates shock-induced aggressive behavior in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 15, 513-514.
- PUGLISI-ALLEGRA S., OLIVERIO A., MANDEL P. (1982): Effects of opiate antagonists on social and aggressive behavior of isolated mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 17, 691-694.
- RADOS. (1926): The psychic effects of intoxicants: An attempt to evolve a psychoanalytical theory of morbid cravings. *International Journal of Psycho-analysis*. 7, 396-413.
- RAO R., YAMANO M., SHINAKA S., SHINOHARA A., TOHYA M. (1987): Origin of leucine-enkephalin fibers and their two main afferent pathways in the bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *Experimental Brain Research*. 65, 411-420.
- RAPAPORT M. H., WOLKOWITZ O., KELSOE J. R., KONICKI P. E., PICKAR D. (1993): Beneficial effects of Nalmefene augmentation in neuroleptic-stabilized schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 9(2), 111-115.
- RAPPOLT P. T., GAY G. R., FARRIS R. D. (1980): PCP intoxication: diagnosis in stages and algorithms of treatment. *Clinical Toxicology*. 16, 509-529.
- RASMUSSEN K., AGHAJANIAN G. K. (1986): Effect of hallucinogens on spontaneous and sensory-evoked locus coeruleus activity in the rat: reversal by selective 5-HT₂ antagonists. *Brain Research*. 371, 395-400.
- RASSNICK S., PULVIRENTI L., KOOB G. F. (1992): Oral ethanol self-administration in rats is reduced by the administration of dopamine and glutamate receptor antagonists into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*. 109, 92-98.
- RAUM W. J., MCGIVERN R. F., PETTERSON M. A., SHRYNE J. H., GORSKI R. A. (1990): Prenatal inhibition of hypothalamic sex steroid uptake by cocaine: effects on neurobehavioral sexual differentiation in male rats. *Developments in Brain Research*. 53, 230-236.
- RAWSON R. A., MANN A. G., TENNANT F. S., CLABOUGH D. (1983): Efficacy of psychotherapeutic counseling during the 21-day ambulatory heroin detoxification. In L. S. HARRIS Ed., *Problems of Drug Dependence, 1982*. National Institute on Drug Abuse Research Monograph 43, Pub. No. (ADM) 83-1264, Rockville, Md: the Institute.
- RENAUD J., BRENT D. A., BIRMAHER B., CHIAPPETTA L., BRIDGE J. (1999): Suicide in Adolescents with disruptive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 38(7), 846-851.
- RENDE R., WEISSMAN M. M. (1999): Sibling aggregation for psychopathology in offspring of opiate addicts: effects of parental comorbidity. *Journal of Clinical Child Psychology*. 28(3), 342-348.
- RESNICK R. B., SCHUYTEN-RESNICK E., WASHTON A. (1979): Narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence: review and commentary. *Comprehensive Psychiatry*. 20, 116-125.
- REVUELTA A. V., MORONI F., CHENEY L. D., COSTA E. (1978): Effect of cannabinoids on the turnover rate of acetylcholine in rat hippocampus, striatum and cortex. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol*. 304, 107-110.
- RICAURTE G. A., BRIAN G., STRAUSS L., SEIDEN L., SCHUSTER C. (1985): Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science*. 229, 986-998.
- RICH C. L., FOWLER R. C., FOGARTHY L. A. (1988): The S. Diego Suicide Study: III Relationship between diagnosis and stressors. *Archives of General Psychiatry*. 45, 580-589.
- RICH C. L., FOWLER R. C., YOUNG D. (1989): Substance abuse and suicide: the S. Diego study. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1, 70-79.
- RICH C. L., YOUNG D., FOWLER R. C. (1986): The S. Diego suicide study: Young Vs Old Subjects. *Archives of General Psychiatry*. 43, 570-577.
- RICHARDSON G.A., DAY N. L. (1991): Maternal and neonatal effects of moderate cocaine use during pregnancy. *Neurotoxicology and Teratology*. 13(4), 455-460.

- RIES R. K. (1993): The dually diagnosed patients with psychotic symptoms. *Journal of Addictive Diseases*. 12(3), 103-122.
- RINALDI-CARMONA M. (1994): SR 141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Letters*. 350 (2-3), 240-244.
- RITZ MC., MANTIONE CR., LONDON ED. (1994): Spermine interacts with cocaine binding sites on dopamine transporters. *Psychopharmacology*. 114(1), 47-52.
- RODGERS R. J., HENDRIE C. A. (1984): On the role of endogenous opioid mechanism in offense and defense and nociception. In K. A. MICZEK, M. R. KRUK, B. OLIVER Eds, *Ethopharmacological Aggression Research*. Riss, A.L., Inc, New York. pp. 27-41.
- ROSECRANS J. A., KARAN L. D. (1993): Neurobehavioral mechanisms of nicotine action: Role in the initiation and maintenance of tobacco dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 10, 161-170.
- ROSSE R. B., ALIM T. N., FAY-MCCARTHY M., COLLINS J. P. JR, VOCCI F. J. JR, LINDQUIST T., JENTGEN C., HESS A. L., DEUTSCH I. (1994): Nimodipine pharmacotherapeutic adjuvant therapy for inpatient treatment of cocaine dependence. *Clinical Neuropharmacology*. 17 (4), 348-358.
- ROUNSAVILLE B. J., TIERNEY T., CRITS-CHRISTOPH K., WEISSMAN M. M., KLEBER H. B. (1982): Predictors of outcome in treatment of opiate addicts: Evidence for the multidimensional nature of addicts' problems. *Comprehensive Psychiatry*. 23, 462-478.
- ROUNSAVILLE B. J., WEISSMAN M. M., KLEBER H. B. (1982): The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 170, 479-488.
- ROUNSAVILLE BJ., ANTON SF., CARROLL K., BUDDE D., PRUSOFF B. A., GAWIN F. (1991): Psychiatric diagnosis of treatment seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*. 48, 43-51.
- RUSSELL M. A. (1971): Cigarette smoking: natural hysteria of a dependence disorder. *British Journal of Medical Psychology*. 44 (1), 1-16.
- RUSSOJ., KATON W., SULLIVAN M., CLARK M., BUCHWALDD. (1994): Severity of somatization and its relationship to psychiatric disorders and personality. *Psychosomatics*. 35, 546-556.
- RYAN L., EHRLICH S., FINNEGAN L. P. (1987): Cocaine abuse in pregnancy: Effects on the fetus and the newborn. *Neurotoxicology and Teratology*. 9, 295-299.
- SATO M., CHEN C. C., AKIYAMA K., OTSUKI S. (1983): Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biological Psychiatry*. 18, 429-440.
- SCAGLIA M., BAIARDO E., BALDASSO I., CRISTINA E., DEODATO S., FAUSTMAN W. O., SPILLER V., STEFANINI M., TRAMPETTI R., GUELFI G. P. (1995): Development of an Italian Version of the "Readiness to Change Questionnaire" for Alcoholism and Addiction. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Springer-Verlag, Wien New York. pp. 63-68.
- SCHAUMBURG H. H., SPENCER P. S. (1987): Recognizing neurological disease. *Neurology*. 37, 276-278.
- SCHER M., NEPPE V. (1991): Carbamazepine adjunct for nonresponsive psychosis with prior hallucinogenic abuse. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 177, 755-757.
- SCHIFANO F. (1996): Cocaine misuse and dependence. *Current Opinion in Psychiatry*. 9(3), 225-230.
- SCHIMIDT LG, MULLER-OERLINGHAUSEN B, SCHLUNDER M (1987): Benzodiazepines and barbiturates in chronic alcoholic and opiate addicts. *Deutsche Medizin*. 112, 1849-1840.
- SCHMAUSS C., APELTS., EMRICH H. M. (1987): Characterization of benzodiazepine withdrawal in high- and low-dose dependent psychiatric inpatients. *Brain Research Bulletin*. 19, 393-400.
- SCHNEIER F. R., SIRIS S. G. (1987): A review of psychoactive substance use and abuse in Schizophrenia: patterns of drug choice . *Journal of Nervous and Mental Disease*. 175, 641-650.
- SCHOTTENFELD R. S., KLEBER H. D. (1995): Methadone Maintenance. In KAPLAN HD, SADOCK BJ Eds, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- SCHUCKIT M. A. (1985): Ethanol induced changes in body sway in men at high alcoholism risk. *Archives of General Psychiatry*. 42, 375-379.
- SCHUCKIT M. A. (1987): Biological vulnerability to alcoholism. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 55, 301-309.

- SCHUCKIT M. A. (1994): Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *American Journal of Psychiatry*. 151, 184-189.
- SCHUCKIT M. A. (1994): The treatment of stimulant dependence. *Addiction*. 89, 1559-1563.
- SCHUCKIT M. A., HESSELBROCK V. (1994): Alcohol Dependence and Anxiety Disorders: What is the relationship? *American Journal of Psychiatry*. 151(12), 1723-1734.
- SCHUCKIT M. C., MONTEIRO M. G. (1988): Alcoholism, anxiety and depression. *British Journal of Addiction*. 83, 1373-1380.
- SCOTT J. P., FREDERICSON E. (1951): The causes of fighting in mice and rats. *Physiology and Zoology*. 24, 273-309.
- SCRIMA L., HARTMAN P. G., JOHNSON JR F. H., HILLER F. C. (1989): Efficacy of gamma-hydroxybutyrate Vs placebo in treating narcolepsy cataplexy; double-blind subjective measures. *Biological Psychiatry*. 26, 331-343.
- SEEGER T. F., CARLSON K. R. (1981): Amphetamine and morphine: addictive effects on ICSS threshold. *Social Neuroscience*. 7, 924-931.
- SELLERS E. M., CIRAULO D. A., DUPONT R. L., GRIFFITHS R. R., KOSTEN T. R., ROMACH M. K., WOODY G. E. (1993): Alprazolam and benzodiazepine dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 54 (sup 10), 64-75.
- SEMBHI S., LEE J. W. (1999): Cannabis use in psychotic patients. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 33(4), 529-532.
- SERRA M., SANNA E., FODDI C., CONCAS A., BIGGIO G. (1991): Failure of gamma-hydroxybutyrate to alter the function of the GABA(A) receptor complex in the rat cerebral cortex. *Psychopharmacology*. 104, 351-355.
- SERRAINO D. (1991): Treatment of Heroin Abuse and AIDS in Italy. In N. LOIMER, R. SCHMID, A. SPRINGER Eds, *Drug Addiction and AIDS*. Springer-Verlag, Wien New York. pp. 291-297.
- SHAIKH M. B., BRUTUS M., SIEGEL H. E., SIEGEL A. (1986): Regulation of feline aggression by the bed nucleus of stria terminalis. *Brain Research Bulletin*. 16, 179-182.
- SHAIKH M. B., DALSA S. M., SIEGEL A. (1990): Opioidergic Mechanisms Mediating Aggressive Behavior in the cat. *Aggressive Behavior*. 16, 191-206.
- SHAIKH M. B., SHAIKH A. B., SIEGEL A. (1988): Opioid peptides within the midbrain periaqueductal gray suppress affective defense behavior in the cat. *Peptides*. 9, 999-1004.
- SHAIKH M. B., SIEGEL A. (1989): Naloxone induced modulation of feline aggression elicited from midbrain periaqueductal gray. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 31, 791-796.
- SHAIKH M. B., BARRET J. A., SIEGEL A. (1987): The pathways mediating affective defense and quiet biting attack behavior from the midbrain central gray of the cat: An autoradiographic study. *Brain Research*. 437, 9-25.
- SHANNON H. E., HOLTZMAN S. G., DAVIS D. C. (1976): Interactions between narcotic analgesics and benzodiazepine derivatives on behavior in the mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 199, 389-399.
- SHAW B. F., STEER R. A., BECK A. T., SCHUT J. (1979): Structure of depression in heroin addicts. *British Journal of Addiction*. 74, 295-303.
- SHERER M. A., KUMOR K. M., JAFFE J. H. (1989): Effects of intravenous cocaine are partially attenuated by haloperidol. *Psychiatry Research*. 27, 117-125.
- SHIFFMAN S., JARVIK M. E. (1976): Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology*. 50, 35-39.
- SHIFFMAN S., JOHNSTON J. A., KHAYRALLAH M., ELASH C. A., GWALTNEY C. J., PATY J. A., GNYS M., EVONIUK G., DE VEAUGH-GEISS J. (2000): The effect of Bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology*. 148(1), 33-40.
- SHOPSIN B. (1981): Second generation antidepressants: a clinical pharmacotherapeutic research strategy. *Psychopharmacology Bulletin*. 17, 33-35.
- SHOWALTER C. V., THORNTON W. E. (1977): Clinical pharmacology of PCP toxicity. *American Journal of Psychiatry*. 134, 1234-1238.

- SIDEROFF S. N., CHARAUWASTA V. C., FARVIK M. E. (1978): Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist Naltrexone. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 5, 415-423.
- SIEGEL R. K. (1982): Cocaine free base abuse: a new smoking disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*. 14 (4), 321-337.
- SIEGEL R. K. (1982): PCP and violent crime: the people versus peace. In D. SMITH, E. L. ZERKIN Eds, *PCP: problems and prevention*. Kendall/Hunt, Dubuque Iowa.
- SIEGEL S. (1979): The role of conditioning in drug tolerance and addiction. In J. D. KEEN Ed., *Psychopathology in animal*. Academic Press, New York, NY.
- SIMMEL E. (1948): Alcoholism and addiction. *Psychoanalytic Quarterly*. 17, 6-31.
- SIMMEL E. (1949): Alcoholism and addiction. *Yearbook of Psychoanalysis*. Vol. 5. Int. Univ. Press, New York.
- SINGH M. M., KAY S. R. (1979): Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia: its relationship to autonomic arousal and prognosis. *Biological Psychiatry*. 14, 277-294.
- SIRIS S. G. (1987): Akinesia and post-psychotic depression: a difficult differential diagnosis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 48, 240-243.
- SIRIS S. G. (1990): Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*. 16(1), 111-122.
- SIRIS S. G., BERMANZOHN P. C., MASON S. E., SHUWALL M. A. (1991): Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: a minireview. *Progress In Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 15, 1-13.
- SIRIS S. G., BERMAZOHN P. C., MASON S. C., SHUWALL M. A. (1991): Antidepressants for substance abusing schizophrenic patients: A mini review. *Progress In Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 15, 1-13.
- SIRIS S. G., KANE J. M., FRECHEN K., SELLEW A. P., MANDELI J., FASANO-DUBE B. (1988): Histories of substance abuse in patients with postpsychotic depression. *Comprehensive Psychiatry*. 29, 550-557.
- SKINNER B. F. (1953): *Science and Human Behavior*, The Free Press, New York.
- SKINNER B. F. (1987): Selection by consequences. *Science*. 213, 501-504.
- SLYWKA S., HART L. L. (1993): Fluoxetine in alcoholism. *Annals of Pharmacotherapy*. 27, 1066-1067.
- SMILEY A., MOSKOWITZ H. (1986): Effects of long-term administration of buspirone and diazepam on driver steering control. *American Journal of Medicine*. 80, 22-29.
- SMITH D. E., MOSER C., WESSON D., APTER M., BUXTON M. E., DABINSON J., ORGEL M., BUFFUM J. (1982): A clinical guide to the diagnosis and treatment heroin related sexual dysfunction. *Journal of Psychoactive Drugs*. 14 (1-2), 134-157.
- SNEAD O. C. (1991): The gamma-hydroxybutyrate model of absence seizures: correlations of regional brain levels of gamma-hydroxybutyric acid and gamma-butyrolactone with spike wave discharges. *Neuropharmacology*. 30, 161-167.
- SNYDER S. H., SIMANTOX R. (1977): The opiate receptor and opiate peptides. *Journal of Neurochemistry*. 28, 13-20.
- SOYKA M., NABER D. (1993): Antidepressant agents in the treatment of alcoholics: reduction of alcohol consumption-improvement of cognitive defect. *Therapiewoche*. 43 (24-25), 1412-1417.
- SPANAGEL R., ZIEGLGANSBERGER W. (1997): Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends in Pharmacological Sciences*. 18 (2), 54-59.
- SPENCER D. J. (1971): Cannabis-induced psychosis. *International Journal of Addictions*. 6, 323-326.
- SPENSLEY J. (1976): Doxepin: A useful adjunct in the treatment of heroin addicts in a methadone program. *International Journal of Addictions*. 11, 191-197.
- STANTON M. D., TODD T. C., HEARD D. B., KIRSCHNER S., KLEIMAN J. I., MOWATT D. T., RILEY P. (1978): Heroin addiction as a family phenomenon: A new conceptual model. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 5(2), 125-150.
- STEER R. A., SCHUT J. (1981): Affect dimension of male heroin addicts admitted for inpatient detoxification.

International Journal of Addictions. 1, 341-348.

STEIN D. J., SIMEON D., FRENKEL M., ISLAM M. N., HOLLANDER E. (1995): An open trial of Valproate in borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 56(11), 506-510.

STEIN L. (1981): Behavioral pharmacology of benzodiazepines. In D. F. KLEIN, J. RABKIN Eds, *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press, New York. pp. 201-213.

STEIN L., WISE C. D. (1982): Serotonergic inhibitory control of experimental aggression. *Pharmacological Research Community*. 14, 1-13.

STIMMEL B., COHEN M., STURIANO V., HANBURY R., KORTS D., JACKSON G. (1983): Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *American Journal of Psychiatry*. 140, 862-866.

STIMMEL B., COHEN M. J., HAMBURY R. (1978): Alcoholism and polydrug abuse in persons on Methadone Maintenance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 99-109.

STIMSON G. V. (1994): Minimizing harm for drug use. In J. STRANG, M. GOSSOP Eds, *Heroin Addiction and Drug Policy*. The British System. Oxford University Press, Oxford.

STINE S. M., FREEMAN M., BURNS B., CHARNEY D. S., KOSTEN T. R. (1992): Effects of Methadone dose on Cocaine abuse in a methadone program. *American Journal on Addictions*. 1, 294-303.

STITZER ML., SCHUH KJ., WALSH SL., PRESTON KL., BIGELOW GE. (1994): The effects of buprenorphine in morphine-maintained subject. In LS. HARRIS Ed., *Problems of drug dependence 1993*. NIDA Research Monograph Series. NIDA, Baltimore. pp. 383.

STITZER ML., WALSH SL., PRESTON KL., BIGELOW GE. (1993): Comparison of the acute effects of buprenorphine and methadone in non-dependent humans. In LS. HARRIS Ed., *Problems of the drug dependence, 1992*. NIDA Research Monograph Series. NIDA, Baltimore. pp. 333.

STITZER ML., WALSH SL., PRESTON KL., CONE EJ., BIGELOW GE. (1994): Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 55, 569-580.

STOCKWELL T., SMAIL P., HODGSON R., CANTER S. (1984): Alcohol Dependence and Phobic States II. A retrospective study. *British Journal of Psychiatry*. 144, 58-63.

STOLERMANI P., JARVIS M. J. (1995): The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology*. 117, 2-11.

STOLL A. L., COLE J. O., LUKAS S. E. (1991): A case of mania as result of fluoxetine-marijuana interaction. *Journal of Clinical Psychiatry*. 52(6), 280-281.

STRAIN E. C., MUMFORD G. K., SILVERMAN K., GRIFFITHS R. R. (1994): Caffeine dependence syndrome: Evidence from case histories and experimental evaluations. *JAMA*. 272, 1043-1048.

STRAIN E. C., STITZER M. L., BIGELOW G. E. (1991): Early treatment time course of depressive symptoms in opiate addicts. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 179, 215-221.

STRANG J., RUBENS S., FARRELL M., GOSSOP M. (1994): Prescribing Heroin and other injectable drugs. In J. STRANG, M. GOSSOP Eds, *Heroin Addiction and Drug Policy*. The British System. Oxford University Press, Oxford. pp. 248-256.

STROM B. L. (1994): Adverse reactions to over-the-counter analgesics taken for therapeutic purposes. *JAMA*. 272 (23), 1866-1867.

SUPPES T., PHILIPS K., JUDD C. (1994): Clozapine treatment on nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biological Psychiatry*. 36, 338-340.

TAGLIAMONTE A. (1999): Heroin Addiction as normal illness. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1(1), 9-12.

TAGLIAMONTE A., MAREMMANII., MELONID. (1991): Methadone Maintenance: a medical approach to heroine addiction. In N. LOIMER, R. SCHMID, A. SPRINGER Eds, *Drug Addiction & AIDS*. Springer-Verlag, Wien. pp. 178-186.

TAMIR I., LICHTENBERG D. (1983): Correlation between psychotropic potency of cannabinoids and their effect on the H1-NMR spectra of model membranes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 72, 458-461.

TAYLOR D. P., EISON M. S., RIBLET L. A. (1985): Pharmacological and clinical effects of buspirone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 23, 687-694.

- TAZI A., DANTZER R., MORMEDE P., LE MOAL M. (1983): Effects of post-trial administration of naloxone and B-endorphin on shock-induced fighting in rats. *Behavioral and Neural Biology*. 39, 192-202.
- TEASDALE J. D., SEAGRAVES R. T., ZACUNE J. (1971): Psychoticism in drug abusers. *British Journal of Social Clinical Psychology*. 10, 1960-1971.
- TELLER D. W., DEVENYI P. (1988): Bromocriptine in cocaine withdrawal - Does it work? *International Journal of Addictions*. 23, 1197-1205.
- THIBLIN I., RUNESON B., RAJS J. (1999): Anabolic androgenic steroids and suicide. *Annals of Clinical Psychiatry*. 11(4), 223-231.
- THIEBOT M. H., HAMON M., SOUBRIE P. (1982): Attenuation of induced-anxiety in rats by chlordiazepoxide: role of rafe dorsalis benzodiazepine binding sites and serotonergic neurons. *Neuroscience*. 7, 2287-2294.
- TIEBOUTH H. M. (1949): The act of surrender in the therapeutic process with special reference to alcoholism. 10, 48-58.
- TITIEVSKY J., SECO G., BARRANCO M., KYLE E. M. (1982): Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: A double blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 43, 454-456.
- TOLLEFSON G. D., MONTAGUE-CLOSE J., TOLLEFSON S. L. (1992): Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 12, 19-26.
- TONDO L., BALDESSARINI R. J., HENNEN J., MINNAI G. P., SALIS P., SCAMONATTI L., MASIA M., GHIANI C., MANNU P. (1999): Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 60 Suppl(2), 63-69.
- TONG T. G., BENOWITZ N. L., KREEK M. J. (1980): Methadone-Disulfiram interaction during methadone maintenance. *Journal of Clinical Pharmacology*. 20, 506-513.
- TORRENS M. (1998): Plasma Methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a Methadone Maintenance Program. *Drug and Alcohol Dependence*. 52, 193-200.
- TRAPNELL C. B., KLECKER R. W., JAMIS-DOW C, COLLINS J. M. (1998): Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) by human liver microsomes: relevance to clinical pharmacokinetic interactions with atovaquone, fluconazole, methadone, and valproic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 42(7), 1592-1596.
- TRUSSEL R. E., GOLLANCE H. (1970): Methadone Maintenance treatment is successful for heroin addicts. *Hospital Management*. 57, 110-115.
- TSOU K., PATRICK S., WALKER M.J. (1995): Physical withdrawal in rats tolerant to delta-9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*. 280, 13-15.
- TSUANG M., SIMPSON J., KRONFOL Z. (1982): Subtypes of drug abuse with psychosis. *Archives of General Psychiatry*. 39, 141-147.
- TUCKER G. J., QUINLAN D., HARROW M. (1972): Chronic hallucinogenic drug use and thought disturbance. *Archives of General Psychiatry*. 27, 443-447.
- TUINIER S. (1990): Clinical aspect of aggression. In J. A. SWINKELS, W. BLIJLEVEN Eds, *Depression, Anxiety and Aggression*.
- TUNNICLIFF G. (1992): Significance of gamma-hydroxybutyric acid in the brain. *General Pharmacology*. 23, 1028-1034.
- TUPIN J. P. (1987): *Psychopharmacology and Aggression*. In L. H. ROTH Ed., *Violent Person*. Guilford Press, New-York.
- TUTTON C. S., CRAYTON J. W. (1993): Current pharmacotherapies for cocaine abuse: A review. *Journal of Addictive Diseases*. 12, 109-127.
- VALZELLI L. (1981): *Psychobiology of Aggression and Violence*, Raven Press, New York.
- VAN DEN BRINK W., HENDRICKS V. M., VAN REE J. M. (1999): Medical co-prescription of heroin to chronic treatment resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues*. 29(3), 587-608.
- VAN PRAAG H. M., PLUTCHIK R., CONTE H. (1986): The serotonin hypothesis of (auto)aggression:

- critical appraisal of the evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 487, 150-167.
- VARGA E., SUGERMAN A. A., APTER J. (1982): The effect of codeine on involutional and senile depression. In K. VEREBEY Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N. Y. Acad. V. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
- VARMA L. P. (1972): Cannabis psychosis. *Indian Journal of Psychiatry*. 14, 241-255.
- VAYSSE PJ-J., GARDENER E.L., ZUKIN R.S. (1987): Modulation of rat brain opioid receptors by cannabinoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 241, 534-539.
- VOLAVKA J. (1999): The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 60(suppl 12), 43-46.
- VOLKOW N. D., FOWLER J. S., WOLF A. P., HITZEMANN R., DEWEY S., BENDRIEM B., ALPERT R., HOFF A. (1991): Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *American Journal of Psychiatry*. 148, 621-626.
- VOLPICELLI J. R., CLAY K. L., WATSON N. T., O'BRIEN C. P. (1995): Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone. *Journal of Clinical Psychiatry*. 56 (suppl 7), 39-44.
- VON KNORRING L. (1976): Visual average evoked response in patients suffering for alcoholism. *Neuropsychobiology*. 2, 233-238.
- VORIS J.C., MORIN C., KIEL J.S. (1983): Monitoring outpatients' plasma antidepressant-drug concentrations as a measure of compliance. *American Journal of Hospital Pharmacology*. 40, 119-120.
- WALSH D. T. (1983): Antidepressants in Chronic Pain. *Clinical Neuropharmacology*. 6:4, 271-295.
- WARD N. G., SCHUCKIT M. (1980): Factors associated with suicidal behavior in polydrug abusers. *Journal of Clinical Psychiatry*. 41, 370-379.
- WATKINS KE., METZGER D., WOODY G., MCLELLAN AT. (1992): High-risk sexual behaviours of intravenous drug users in- and out-of-treatment: implications for the spread of HIV infection . *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 18, 389-398.
- WEINER I. M. (1990): Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. In GOODMAN, GILMAN'S Eds, *The pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press, New York. pp. 713-731.
- WEINER S., SHAIKH M. B, SHAIKH A. B, SIEGEL A. (1991): Enkephalinergic involvement in periaqueductal gray control of hypothalamically elicited predatory attack in the cat. *Physiology and Behavior*. 49/6, 1099-1105.
- WEISS K. J., ROSENBERG D. J. (1985): Prevalence of Anxiety Disorders among alcoholics. *Journal of Clinical Psychiatry*. 46, 3-5.
- WEISSMAN M. M., POTTENGER M., KLEBER H. D., RUBEN H. L., WILLIAMS D. H., THOMPSON W. D. (1977): Symptom patterns in primary and secondary depression. *Archives of General Psychiatry*. 34, 854-862.
- WEST R., KRAFONA K. (1990): Oral tobacco: Prevalence, health risks, dependence potential and public policy. *British Journal of Addiction*. 85, 1097-1098.
- WESTERMEYER J., EAMES S. E. (1997): Clinical epidemiology of comorbid dysthymia and substance disorder. *American Journal on Addictions*. 6(1), 48-53.
- WHITWELL J. R. (1936): *Historical Notes on Psychiatry (Early Times-End of 16th Century)* London: HK Lewis & Co. London.
- WIELAND W. F., YUNGER M. (1971): Sexual effects and side effects of heroin and methadone. *Proceedings of the Third National Conference on Methadone Treatment*. U.S. Public Health Service.
- WIKLER A (1953): *Opiate addiction*, Charles C. Thomas, Springfield, IL.
- WIKLER A. (1974): Requirements for extinction of relapse-facilitating variables an for rehabilitation in a narcotic-antagonist treatment program. In MC. BROUDE, L. S. HARRIS, E. L. MAY, J. P. SMITH, J. E. VILLAREAL Eds, *Narcotic Antagonists*. *Advances in biochemical psychopharmacology*. Raven press, New York. pp. 399-341.
- WIKLER A. (1976): The theoretical basis of narcotic addiction treatment with narcotic antagonist. In D. JULIUS, P. RENAULT Eds, *Narcotic Antagonists: Naltrexone*. NIDA Research Monograph 9., Rockville, Md: The Institute. pp. 119-122.

- WIKLER A. (1980): Opioid Dependence, Plenum, New York, NY.
- WIKLER A. (1980): A theory of opioid dependence. In D. J. LETTIERI, M. SAYERS, H. W. PEARSON Eds, Theories on drug abuse. Selected contemporary perspectives. NIA Research Monograph 30. N.I.D.A., Rockville, Md. pp. 174-178.
- WIKLER A., MARTIN W. R., PESCOR F. T., EADES C. G. (1963): Factors regulating oral consumption of an opioid etonitazene by morphine-addicted rats. *Psychopharmacology*. 5, 55-76.
- WILENS T. E., BIEDERMAN J., MILLSTEIN R. B., WOZNIAC J., HAHESY A. L., SPENCER T. J. (1999): Risk for substance use disorders in youths with child and adolescent onset bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 38(6), 680-685.
- WINICK C. (1979): The drug offender. In H. TOCH Ed., *Psychology of Crime and Criminal Justice*. Holt, Rinehart and Winston, New York. pp. 373-404.
- WINOKUR A., RICKELS K., GREENBLATT D. J., SNYDER P. J., SCHATZ N. J. (1980): Withdrawal reaction from long-term, low dosage administration of diazepam. *Archives of General Psychiatry*. 37, 101-105.
- WINOKUR G. (1974): The division of depressive illness into depression spectrum disease and pure depressive disease. *International Pharmacopsychiatry*. 9, 5-13.
- WINOKUR G., CADORET R., DORZAB J. (1975): Depression spectrum disease Vs pure depressive disease: some further data. *British Journal of Psychiatry*. 127, 75-77.
- WINOKUR G., TURVEY C., AKISKAL H. S., CORYELL W., SOLOMON D., LEON A., MUELLER T., ENDICOTT J., MASER J., KELLER M. (1998): Alcoholism and drug abuse in three groups; bipolar I, unipolars and their acquaintances. *Journal of Affective Disorders*. 50(2-3), 81-89.
- WINSLOW J. T., MICZEK K. A. (1988): Naltrexone blocks amphetamine-induced hyperactivity, but not disruption of social and agonistic behavior in mice and squirrel monkeys. *Psychopharmacology*. 96, 493-499.
- WISE C. D., BERGER B. D., STEIN L. (1972): Benzodiazepines: anxiety reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science*. 177, 180-183.
- WISE D. (1984): Neural mechanism of the reinforcing action of cocaine. *Cocaine: Pharmacology, Effect, and Treatment of Abuse*. Research Monograph Series, n° 50, pp. 15-33.
- WISE R. A. (1978): Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Research*. 152, 215-547.
- WISE R. A. (1982): Neuroleptics and operant behavior the anhedonia hypothesis. *Behavioral Brain Science*. 5, 39-87.
- WISE R. A. (1983): *Brain Neuronal Systems Mediating Reward Processes*, Biomedical Press, Amsterdam.
- WISE R. A. (1988): The neurobiology of craving: Implications for the understanding and treatment of addiction. *Journal of Abnormal Psychology*. 97, 118-132.
- WISE RA., LEONE P., RIVEST R., LEEB K. (1995): Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse*. 21, 140-148.
- WOODRUF R. A., GUZE S. B., CLAYTON P. J. (1973): Alcoholism and depression. *Archives of General Psychiatry*. 28, 97-100.
- WOODY G. E., CARRE K., STANTON M. E., HARGROVE H. E. (1982): Program flexibility and support. In M. D. STANTON, T. C. TODD Eds, *The Family Therapy of Drug Abuse and Addiction*. Guilford Press, New York. pp. 393-402.
- WOODY G. E., LUBORSKY L., MCLELLAN A. T., O'BRIEN C. P., BECK A. T., BLAINE J. D., HERMAN I. (1983): Psychotherapy for opiate addicts: Does it help? *Archives of General Psychiatry*. 40, 639-645.
- WOODY G. E., MCLELLAN A. T., O'BRIEN C. P. (1984): Treatment of behavioral and psychiatric problems associated with opiate dependence. *NIDA Research Monograph*. 46, 23-35.
- WOODY G. E., MINTZ J., O'HARE K., O'BRIEN O. F., GREENSTEIN R. A., HARGROVE H. E. (1975): Diazepam use by patients in a methadone program: how serious a problem? *Journal of Psychedelic Drugs*. 7, 373-379.
- WOODY G. E., O'BRIEN C. P., RICKELS K. (1975): Depression and anxiety in heroin addicts: A placebo controlled study of Doxepin in combination with methadone. *American Journal of Psychiatry*. 132, 447-450.

- WOOLVERTON K., JOHNSON F. (1992): Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*. 13, 193-200.
- WURMSER L. (1982): The question of specific psychopathology in compulsive drug use. In K. VEREBEY Ed., *Opioids in Mental Illness*. Ann. N.Y. Acad. Sci, New York. pp. 33-43.
- WURMSTER L (1974): Psychoanalytic consideration of the etiology of compulsive drug use. *American Psychoanalytic Association*. 22, 820-843.
- YERAGANI V. K., POHL R., ALEEM A., BALON R., SHERWOOD P., LYCAKIH. (1988): Carbohydrate craving and increased appetite associated with antidepressant therapy. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. 33, 606-610.
- YOVELL Y., OPLER L. A. (1994): Clozapine reverses cocaine craving in a treatment resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 182, 591-592.
- ZIEDONIS D., KOSTEN TR. (1991): Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacology Bulletin*. 27, 337-343.
- ZILBOORG G. (1941): *A History of Medical Psychology*, W W Norton, New York.
- ZITO K. A., VICKERS G., ROBERTS D. C. S. (1985): Disruption of cocaine and heroin self administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 25, 1029-1036.
- ZOLESI O., DAINI L., CAPONE M. R., AGLIETTI M., RAIMONDI F., MAREMMANI I. (1995): The use of GHB in anticraving therapy. Preliminary Experimental Data of its Use in Alcohol and Heroin Dependence. In A. TAGLIAMONTE, I. MAREMMANI Eds, *Drug Addiction and Related Clinical Problems*. Springer-Verlag, Vienna, New York. pp. 57-62.
- ZWERLING I., ROSENBAUM M. (1959): Alcoholic addiction and personality (non psychotic conditions). In ARIETI Ed., *American Handbook of psychiatry*. Basic Books, New York.

Indice analitico

A

- abbuffata 128
- abitudine 1, 2, 5, 14, 36
- aborto spontaneo 104, 427, 429, 430, 431, 434
- abulia 332
- abuso
 - alcool 238
 - anabolizzanti 110
 - anoressizzanti 118
 - antiinfiammatori 115
 - antiistaminici 115
 - benzodiazepine 310
 - di farmaci
 - definizione 350
 - lassativi 117
 - psicofarmaci 118
 - psicostimolanti 320
- abuso di sostanze
 - criteri diagnostici 349
 - definizione 33
 - e aggressività 344
 - e depressione 193
 - nel disturbo bipolare 377
 - rischio di
 - negli psicotici 365
- acamprosato 139, 415
- ACAT 56
- acatisia 107, 163, 167, 171-173, 178, 203, 217, 305, 306
- accomodazione
 - difficoltà di 208
- accomodazione, difetti di 182
- acetaminophen 116, 117
- acetazolamide 251, 283, 284
- acetilcolina 102, 175
- acidificazione urine 77
- acido acetilsalicilico
 - abuso di 116
- acido etacrinico 251
- acido valproico 264. *Vedi anche*
 - valproato
 - effetti collaterali
 - ematologici 268
 - epatici 267
 - idiosincrasici 268
 - neurologici 268
 - farmacologia 264

impiego clinico 266
 indicazioni 265
 interazioni farmacologiche 268
 sovradosaggio 268
 tossicità 267
 uso in gravidanza 267
 acidosi 128
 acinesia 163, 178, 179, 193
 acne 111, 113, 248
 ACTH 103
 adattamento
 disturbo dello 128
 addiction 140. *Vedi anche* dipendenza
 definizione 35
 psicologia dell 403
 rischio di
 negli psicotici 363
 addiction model 126, 131
 adenosina 98
 ADHD 199. *Vedi anche* attenzione:
 disturbo da deficit della
 e psicostimolanti 316
 aerosol 93
 affanno 324
 affaticabilità 262
 affaticamento 245, 281
 affettivo
 distacco 84
 affinità recettoriale 150
 aggressività 77, 107, 112, 128,
 168, 169, 174, 176, 191,
 193, 217, 227, 239, 312,
 328, 336, 337, 342, 367
 agita 342
 aspetti utili della 341
 definizione 341
 dell'eroinomane 12
 e disturbi d'ansia 343
 e disturbi dell'umore 343
 e lamotrigina 281
 e metadone 422
 e sistema oppioide 419
 e sospensione di clozapina 175
 fattori predittivi di 342
 indiretta 341
 non espressa 341
 tipologia 341
 verbale 342
 agitazione 51, 62, 73, 77, 84,
 100, 104, 112, 122, 163,
 164, 169, 172, 174, 178,
 184, 201, 208, 210, 212,
 214, 217, 224, 227, 281,
 303, 320, 343, 344, 367
 nel tossicodipendente 375
 agnosia visiva 128
 agonista
 parziale 150
 agonisti 62
 degli oppiacei
 nella doppia diagnosi 386
 dei cannabinoidi 91
 agorafobia 196, 298
 e aggressività 343
 agranulocitosi 162, 173, 174, 184
 AIDS 60, 91, 146
 alazepam 120, 308
 alcolemia 44
 alcolismo
 anamnesi 44
 delirium tremens 51
 diagnosi differenziale 40
 disturbi neuropsichiatrici 44
 disturbi sistemici 44
 epidemiologia 42
 fattori di rischio 43
 morbilità 43
 mortalità 43
 nei tossicodipendenti 413
 quadri clinici 45
 riabilitazione psicosociale 56
 segni patognomonici 42
 stadi dell' 42
 test di laboratorio 44
 trattamento farmacologico 57
 valutazione del paziente 44
 Alcolisti Anonimi 44, 56, 352, 414
 alcool 87, 430
 astinenza 46, 259
 disturbi da uso di 41
 disturbi indotti da 41
 e disturbi d'ansia 43

intossicazione acuta 45
 intossicazione patologica 46
 alcool-deidrogenasi 34
 alimentazione, disturbi della 125. *Vedi*
 anche overeating disorder
 allodinia 259
 allucinazioni 45, 51, 81, 107,
 116, 122, 162, 163, 173, 192,
 238, 246, 249, 343, 365
 ipnagogiche 318
 somatiche 365
 tattili 77
 uditivie 47, 77, 84
 visive 47, 73, 77, 84, 365, 367
 allucinogeni 79
 astinenza 82
 effetti farmacologici 80
 effetti spiacevoli 80
 epidemiologia 79
 intossicazione
 effetti fisici 80
 effetti psicologici 80
 modelli d'uso 79
 psicosi da 363
 tolleranza 82
 allucinosi 47
 alopecia 107, 267
 aloperidolo 46, 50, 51, 57, 77,
 81, 121, 156, 157, 158, 159,
 162, 164, 166, 167, 168, 171,
 172, 174, 175, 176, 182, 192,
 198, 233, 241, 256, 258, 261,
 276, 280, 304, 305, 306, 312,
 367, 368, 369, 387
 abuso di 119
 decanoato 158, 172
 e disturbi di personalità 337
 alprazolam 120, 121, 196, 197, 259,
 260, 286, 290, 292, 293, 296,
 297, 298, 299, 300, 302, 305,
 308, 309, 310, 312, 339, 387,
 391
 abuso di 119
 e disturbi di personalità 337
 passaggio a clonazepam 309
 alternanza diurna 195

Alzheimer
 malattia di 196
 amantadina 91, 142, 178, 212, 217
 ambivalenza 19
 ambliopia 52, 107
 amenorrea 111, 183, 427
 amfetamine 60, 141, 315
 amiloride 244, 245
 aminofillina 251
 amitriptilina 129, 189, 199, 201,
 203, 204, 205, 337
 abuso di 118
 e disturbi di personalità 337
 amnesia 42, 52, 249, 294, 312
 e alcool 44
 amotivazionale
 sindrome 90
 amoxapina 187, 190, 195, 201, 203
 anabolizzanti 109
 abuso di 110
 trattamento 113
 complicanze psichiatriche 111
 epidemiologia 110
 farmacologia 110
 quadri clinici 112
 anaffettività 163, 165
 analgesia 60
 potenziamento 319
 analgesici
 abuso di 116
 anamnesi
 della dipendenza 38
 medica 39
 psichiatrica 39
 anandamide 91
 andatura "a piccoli passi" 177
 anedonia 15, 112, 238, 330, 375
 anemia 117
 aplastica 282, 283
 e alcool 44
 anergia 112
 anestetici 93
 angina 104, 217
 angiopatie 320
 anoressia 73, 100, 107, 120, 128,
 191, 217, 244, 268, 281, 283,

308, 320
 e alcool 53
 anoressizzanti
 abuso di 118
 anorgasmia 203, 212, 214, 215, 217,
 219, 223, 225
 ansia 62, 73, 97, 100, 112, 163,
 169, 178, 181, 212, 227, 296,
 320, 332, 336, 343
 anticipatoria 196, 298
 cronica 71
 da stress 296
 di separazione 299
 disturbi di
 e disturbi di personalità 327
 libera 391
 prestazionale 2, 297
 situazionale 296, 297, 307
 sociale 299
 antagonisti
 degli oppiacei 61, 130, 148
 nella doppia diagnosi 386
 degli oppioidi
 e psicosi 370
 dei cannabinoidi 91
 della cocaina 141
 anticolinergici 177, 178, 181, 184, 192
 abuso di 121, 177
 effetti 83
 anticolinergico
 effetto 178
 anticonvulsivanti 253, 255, 257,
 261, 267
 antidepressivi 148, 187, 327,
 330, 334, 335, 336, 337,
 391, 393
 associazioni farmacologiche 216
 indicazioni 189
 meccanismo di azione 187
 nei disturbi dell'umore
 dei tossicodipendenti 383
 non classificati (altri) 218
 trattamento
 a lungo termine 194
 linee guida 199
 antiepilettici 129, 139
 antiinfiammatori
 abuso di 115
 trattamento 116
 antiistaminici
 abuso di 115
 trattamento 116
 antiparkinsoniani 178, 183
 abuso di 119, 121
 antipsicotici 49, 155, 253, 258,
 261, 334, 335, 336, 337,
 344, 345, 367
 assorbimento 157
 atipici 155
 chimica 156
 distribuzione 157
 e aggressività 345
 e metadone 369
 effetti collaterali 177
 cardiaci 182
 cutanei 183
 ematologici 184
 epatici 183
 ipotalamico-ipofisari 183
 neurologici 177
 oculari 182
 efficacia 156
 eliminazione 158
 farmacologia 156
 impiego clinico
 a lungo termine 171
 al bisogno 172
 durante l'allattamento 176
 in gravidanza 176
 nell'anziano 176
 indicazioni 162
 livelli ematici 158
 long-acting 158
 meccanismo d'azione 159
 metabolismo 157, 158
 modalità di utilizzo 168, 169
 nei tossicodipendenti psicotici 367
 potenza 156
 scelta del farmaco 168
 sovradosaggio 184
 tipici 155
 tossicità 177

antisociale
 disturbo di personalità 324, 326,
 327, 328, 330, 337, 398

antistaminici 177

anziano
 antipsicotici nell' 176
 benzodiazepine nell' 310
 psicostimolanti nell' 320
 SSRI nell' 213
 triciclici nell' 206
 uso del litio nell' 243

apatia 212, 281, 318, 332
 nel tossicodipendente 375

APGAR, punteggio 432

appetito 78

appiattimento affettivo 193, 367

apprendimento 15, 36, 91

aritmie 51, 76, 99, 107, 179, 182,
 210, 219, 225, 242

arresto cardiaco 104, 182

arresto respiratorio 60, 72, 210

artralgia 273

artralgie 136

assistolia 225

asma 117

astenia 52, 73, 78, 100, 120,
 136, 175, 191, 195, 215, 219,
 245, 267, 275, 282, 283, 311
 nel tossicodipendente 375

asterixis 268

astinenza
 da alcool 46, 259, 303
 trattamento 47
 da D-SNC 72
 da oppiacei 62
 materna 428
 neonatale 432
 neonatale, sindrome di 430
 da S-SNC 77
 definizione 34
 post-astinenziale 37, 381, 416
 protratta 381
 riflessa 139
 secondaria 25, 35
 sindrome da 11, 25, 26
 da allucinogeni 82
 da caffeina 100
 da cannabinoidi 90
 da D-SNC 72
 da inalanti 95
 da nicotina 105
 da oppiacei 62
 da PCP 85
 da S-SNC 77
 sintomi di 120

atassia 44, 52, 72, 73, 84,
 95, 218, 246, 249, 260, 262,
 267, 268, 272, 275, 280, 281,
 282, 283

atenololo 50, 57, 102, 297, 304, 339
 nell'astinenza
 da alcool 304

atetosi 84

atrofia
 della corteccia cerebrale
 da alcool 44
 atrofia mammaria 111
 atrofia testicolare 111, 113
 atropina 121
 attacchi apoplettici 39
 attacchi di panico 193, 196,
 296, 297, 298, 327, 391
 attacchi di sonno 318
 attacchi epilettici 197, 218, 291, 308

attendibilità
 del paziente 39

attenzione
 aumento della 104
 diminuzione della 60, 72
 disturbo da deficit dell' 141. *Vedi
 anche* deficit dell'attenzione con
 iperattività (ADHD): disturbo da
 aumento di peso 105, 175
 aumento ponderale 105, 175, 194,
 214, 267, 271

autismo 19

auto-aiuto, gruppi di 64, 414, 415

autocontrollo 3

autoinduzione
 della carbamazepina 255

autolesionismo
 farmacoterapia dell' 337

autolesivi
 propositi 190
automedicazione 389. *Vedi anche*
 autoterapia
autoselezione 380, 405. *Vedi anche*
 self-selection: ipotesi
autostima 26
autosvalutazione 128
autoterapia 16, 380. *Vedi anche* self-
 medication: ipotesi della
 negli psicotici 364
 nei disturbi dell'umore 376

B

barbiturici 71, 120
BDZ 197. *Vedi* benzodiazepine
benzisoxazoli 156
benzocaina 118
benzodiazepina 178
 scelta della 289
benzodiazepine 47, 177, 178, 286,
 334-345, 382, 391, 392, 393
 abuso di 310, 392
 in gravidanza 431
 astinenza da 392
 chimica 286
 dipendenza 286
 dosaggio
 nell'astinenza da alcool 304
 durata d'azione 292
 e antidepressivi 193
 effetti collaterali
 depressione 312
 disinibizione 312
 memoria 312
 performance, diminuzione del-
 la 311
 sedazione 311
effetto paradosso 121
farmacologia 286
impiego clinico 296
 astinenza da alcool 303
 delirium tremens 304
inizio terapia 306
interazioni farmacologiche 312

meccanismo d'azione 293
 nell'astinenza da alcool 303
metabolismo 293
modalità d'uso 306
nell'aggressività 345
sintomi da sospensione 307
sovradosaggio 312
tolleranza 307
tossicità 311
uso a lungo termine 305
uso in gravidanza 310
uso nell'anziano 310
vie di somministrazione 289
benzotropina 122
bere problematico
 farmacoterapia del 135. *Vedi anche*
 alcoolismo: trattamento farmacologi-
 co
betabloccanti 50, 107, 178,
 214, 245, 268. *Vedi anche*
 atenololo, propranololo
 nel disturbo evitante 336
biperidene 177, 178
bipolare I
 disturbo 406. *Vedi anche* disturbo:
 bipolare I
bipolare II
 disturbo 407. *Vedi anche* disturbo:
 bipolare II
bipolari
 disturbi 43
bisacodile 118
blocchi di branca 211
blocco atrio-ventricolare 264
bocca secca 297
borderline
 disturbo di personalità 324, 326,
 327, 328, 334, 335, 336,
 337. *Vedi anche* personalità:
 borderline, disturbo di
 e carbamazepina 259
 farmacoterapia 337
bradicardia 104, 107, 217, 262
bradicinesia 163, 177
bretilium 226
brividi 100, 217, 225

bromazepam 313
bromocriptina 139, 142, 217
 abuso di 118
bromperidolo 185
bromuri
 abuso di 119
bronchite cronica 104
bronchiti 94
broncopolmonite ab ingestis 52
brotizolam 313
brutto viaggio (bad trip) 80, 89
bruxismo 77
bulimia 128, 198, 214, 218, 238
buprenorfina 144, 149, 150, 151, 153,
 384, 386, 432
bupropione 106, 107, 141, 143, 187,
 190, 191, 198, 199, 201, 202,
 203, 204, 208, 210, 213, 214,
 217, 218, 220, 234, 237, 257,
 300, 303, 317
 effetti collaterali 107
buspirone 106, 137, 144, 193, 216,
 217, 222, 295, 296, 298,
 307, 308, 393
 indicazioni cliniche 296
butirrofenoni 156

C

caffeina 87, 97, 315
 astinenza 100
 chimica 98
 effetti farmacologici 98
 farmacocinetica 98
 intossicazione 99
 meccanismo d'azione 98
 pattern d'uso 98
 uso di 97, 99
caffeinismo
 comorbidità psichiatrica 100
 epidemiologia 98
 quadri clinici 99
 terapia 101
calcemia
 alterazioni della 249
calcolosi renale 283
calvizie 111

camptocormico
 atteggiamento 177
cannabinoidi 87
 abuso di 408
 astinenza 90
 dipendenza 90
 effetti farmacologici 88
 effetti spiacevoli 88
 epidemiologia 88
 intossicazione 88
 modelli d'uso 88
 potenziale terapeutico 91
 psicosi
 cronica da 366
 psicosi da 363
cannabinolo 91
carbamazepina 120, 129, 139, 144, 164,
 168, 182, 234, 235, 236,
 237, 238, 239, 242, 243,
 247, 248, 253, 254, 264,
 265, 267, 268, 271, 279,
 334, 337, 345, 385, 386
 associazione con gabapentin 278
 associazione con litio 234, 261
 associazione con
 valproato 234, 256
 e metadone 386
 effetti collaterali
 cardiovascolari 262
 dermatologici 263
 ematologici 262
 gastrointestinali 263
 idroelettrolitici 264
 neurologici 262
 tiroidei 264
 farmacologia 254
 indicazioni 256
 interazioni farmacologiche 264
 meccanismo d'azione 255
 sovradosaggio 264
 terapia disintossicante 259
 tossicità 261
 trattamento iniziale 260
 uso in gravidanza 261
 uso terapeutico 260
carboxamide 91

cardiomiopatia
 alcolica 44
 cardiotoxicità 169
 cardiovascolare
 scompenso 73
 cardiovascolari
 disturbi 44
 carenza
 di acido folico 428
 di ferro 428
 carie dentarie 194
 catalessia 318
 catatonìa 85, 171, 178
 catecolamine 221
 cefalea 95, 100, 136, 138, 201,
 212, 214, 215, 219, 225,
 246, 272, 275, 280, 320
 cerebellare
 degenerazione 44
 chinidina 211
 cianosi 76
 ciclicità rapida 191, 271
 ciclofosfamide 106
 ciclotimia 128, 238
 cimetidina 57, 215, 270, 276, 313
 ciproptadina 212, 217, 225
 cirrosi 45
 da alcool 44, 51, 415
 citalopram 136, 137, 215, 216, 387, 393
 clometiazolo 139
 clomipramina 197, 201, 283. *Vedi
 anche* clorimipramina
 clonazepam 74, 120, 121, 164, 169,
 171, 178, 196, 197, 214, 218,
 223, 233, 241, 253, 259, 269,
 293, 296, 297, 299, 300, 305,
 308, 309, 310, 312, 382, 391,
 417
 passaggio da alprazolam 309
 clonidina 106, 134, 152, 153, 167,
 178, 276, 429
 e ADHD 317
 clonidina-naltrexone 152
 clorazepato 382
 clordemetildiazepam 153, 313
 clordiazepossido 49, 120, 121, 122, 291,
 304, 307, 308, 312
 clorimipramina 203, 222, 257, 284, 300,
 383. *Vedi anche* clomipramina
 nei tossicodipendenti 383
 clorpromazina 77, 81, 155, 156, 157,
 168, 169, 176, 177, 182, 185,
 192, 203, 226, 335, 337, 369
 clotiapina 156, 175
 clotiazepam 313
 clozapina 107, 155, 156, 159, 162,
 163, 165, 167, 168, 169, 171,
 173-176, 182, 183, 184, 236,
 253, 344, 365, 368, 369, 370,
 387
 e aggressività 424
 Club di Alcolisti in Trattamento 44,
 414
 cocaina
 astinenza da 15
 e antidepressivi 194
 farmacoterapia 140
 in gravidanza 430
 psicosi
 cronica da 366
 cocainomani
 bipolari 385
 cocktail litico 171
 cognitivo-comportamentale
 terapia
 nella fobia sociale 198
 cognitivo-comportamentale.
 terapia
 nel disturbo di panico 197
 colpa 342
 coma 61, 72, 84, 95, 104, 122, 138,
 184, 222, 246, 249, 264, 268
 da alcool 46
 come 80
 comorbidità psichiatrica 26, 100, 105
 compiti dello psichiatra 27, 32
 comportamentale
 terapia
 per il DOC 197
 comportamento
 compulsivo 16
 operante 1, 5, 12, 14, 20

recidivante 25, 30
 definizione 36
 ripetitivo 77
 tossicomano 143
compulsioni 167, 197, 391
compulsive overeating 125, 126. *Vedi anche* overeating disorder
comunità aperta 64, 65
comunità residenziale 65
comunità terapeutica 65
concentrazione
 difficoltà di 167, 246, 281, 332
 disturbo della 77
confusionale
 stato 44, 51, 52, 104, 138, 165, 208, 210, 214, 233, 246, 249, 262, 267, 281, 283
congiuntiva
 arrossamento della 94
convulsioni 62, 76, 84, 99, 104, 107, 116, 207, 210, 212, 217, 222, 225, 226, 264
coping skill 192
corizza 206
costipazione 60, 100, 176, 194, 201, 208, 218, 219, 225
counseling 29
counselor 65
crack 76
crampi
 addominali 73
 muscolari 117, 177
crash 76
craving 6, 12, 26, 34, 62, 78, 130, 133, 238
 definizione 37, 133
 farmaci anti 133
 per i carboidrati 191
 strategie terapeutiche 134
creatività
 aumento della 247
 perdita della 246
crepuscolare
 sindrome 344
crescita intrauterina 431
crisi di panico 95

Cushing
 sindrome di 112

D

D-SNC 71, 285
 effetti farmacologici 72
 epidemiologia 71
 in gravidanza 431
 intossicazione 45, 72, 76
 modelli d'uso 71
dantrolene 179, 226
decongestionanti nasali
 abuso di 116
deficit della memoria
 da alcool 44
deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD)
 disturbo da 317
deficit dell'attenzione residuo nell'adulto
 disturbo da 317
deficit di attenzione 163
deficit nutrizionali 44
deficit ponderale 430
deglutizione
 difficoltà di 122
deliranti
 disturbi 166. *Vedi anche* paranoia
deliri
 persecuzione di 77, 343
delirio 45, 73, 81, 85, 116, 120, 162, 163, 166, 167, 217, 246, 249, 365
delirium 207
 da astinenza 41
 da intossicazione 41
 tremens 44, 46, 304
demenza 91, 167
 da alcool 41
 e aggressività 343
depersonalizzazione 84, 89, 246, 326
depot
 farmaci 158, 172
depressione 43, 78, 85, 163, 184, 190, 191, 200, 213, 214, 221, 222, 281, 282, 300, 312, 318,

336, 373
 atipica 191, 213, 214
 nei tossicodipendenti 374
 circostanziale di Leon 377
 comorbidità nella 193
 con ansia 300
 con insonnia 300
 con melanconia 215
 con sintomi psicotici 165, 192
 cronica 7, 413
 da patologia organica 195
 del SNC 210, 225
 e aborti spontanei 213
 e abuso di sostanze 193
 e ansia 193
 e bulimia 198
 e DAP 197
 e disturbo borderline di personalità 193
 e disturbo ossessivo-compulsivo 197
 e dolore cronico 199
 e gravidanza 206
 fase acuta 257
 maggiore 128, 190, 192, 215, 376
 nei tossicodipendenti 373
 maggiore e alcolismo 376
 maggiore ricorrente
 nei tossicodipendenti 374
 mascherata 413
 nell'animale 188
 ostile 191
 refrattaria. *Vedi* depressione: resistente
 resistente 194, 195, 264
 respiratoria 49, 52, 60, 61, 84, 99, 104, 150, 264
 ricorrente 195
 sottotipi di 190
 trattamento 201
 unipolare 194, 237
 derealizzazione 89, 326
 dermatite esfoliativa 107, 248
 dermatiti 104
 dermatiti esfoliative 261
 desensibilizzazione 9, 104
 definizione 34
 designer drugs 79
 desimipramina 142, 194, 199, 201, 204, 205, 206, 216, 220, 300, 368, 370, 383
 e metadone 383
 e psicosi 368, 370
 nei tossicodipendenti 383
 desipramina 107. *Vedi anche* desimipramina
 desmetildiazepam 151
 destroamfetamina 315, 319
 destrometorfano 222
 destromorfano 123
 deterioramento
 e aggressività 344
 dextrometorfano 116
 diabete 175
 diaforesi 73, 84
 dialisi 158, 179, 184
 diarrea 62, 107, 117, 120, 214, 217, 225, 241, 244, 249, 267, 276, 282, 294, 308
 diazepam 49, 50, 51, 77, 81, 85, 119, 120, 121, 122, 166, 212, 290, 291, 292, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 304, 305, 306, 307, 308, 310, 312, 382, 391, 392
 dibenzodiazepine 156
 dibenzotiazepine 156
 difenidramina 115
 digitale 270
 digossina 158, 313
 diidrotestosterone 110
 dimagrimento 77, 104, 281, 427
 dipendenza 33
 criteri diagnostici 37
 da anabolizzanti
 trattamento 113
 da benzodiazepine 286
 da cannabinoidi 90
 da eroina
 tipologia 420
 da nicotina
 trattamento 106
 da oppiacei

farmacoterapia 145
 da oppiacei e D-SNC 74
 da psicostimolanti 320
 definizione 35, 350
 eroina
 cura delle recidive 66
 diagnosi 64
 prevenzione 62
 riabilitazione 66
 terapia elettiva 64
 eziologia della 37
 fisica 26, 35, 350
 in gravidanza
 diagnosi 427
 latenza di 421
 psicologica 26, 35, 350
 rischio di 13
 valutazione del paziente 38
 diplopia 72, 94, 260, 262, 272, 275,
 281
 disappetenza 267
 disartria 60, 72, 73, 84, 246, 249
 discinesia 195, 237
 da sospensione 181
 tardiva 162, 171, 173, 178, 179
 discinesie 177, 217, 264, 319
 discontrollo
 degli impulsi 168, 259
 e disturbi di personalità 328
 disestesie 259
 disfagia 176
 disforia 12, 60, 78, 112, 277, 283,
 296, 308, 320, 364
 isteroide 335
 nel tossicodipendente 375, 377
 disfunzioni epatiche 44
 disfunzioni sessuali 203, 214
 da alcool 41
 disgeusia 120, 283
 disidratazione 45, 46, 100, 179
 disinibizione 312, 328, 337
 disintossicazione
 a breve termine 148
 col metadone
 in gravidanza 429
 terapie di 152
 volontaria 60
 dismorfismo corporeo. *Vedi anche*
 dismorfofobia
 dismorfofobia 198
 disorientamento 73, 81, 95, 176,
 227
 dispepsia 107, 176
 dispnea 107
 distimia 128, 193, 195, 214
 distonia 171, 177, 218
 distonie 217
 distraibilità 52
 disturbi cognitivi 271
 disturbi d'ansia
 e tossicodipendenza 389
 nei tossicodipendenti
 epidemiologia 389
 forme cliniche 391
 trattamento 391
 disturbi del pensiero 238
 disturbi del sonno 78, 97, 105,
 193, 195, 238
 da alcool 41
 disturbi della deambulazione 281
 disturbi della deglutizione 177
 disturbi dell'alimentazione 238
 disturbi dell'eloquio 276
 disturbi dell'equilibrio 282
 disturbi dell'umore
 nei tossicodipendenti
 epidemiologia 373
 e storia naturale della tossicodipen-
 denza 377
 familiarità 375
 primarietà-secondarietà 376
 terapia 382
 valutazione della depressione 374
 disturbi di personalità 239
 disturbi digestivi 5
 disturbi ematologici 44
 disturbi gastrointestinali 296
 e alcool 44
 disturbi mestruali 107
 disturbi neurologici
 e alcool 44
 disturbi psicotici

- indotti da sostanze 365
 - disturbi respiratori 76
 - disturbi sessuali 201, 212
 - disturbi sistemici
 - alcolismo 44
 - disturbi somatoformi 71
 - disturbi visivi 246
 - disturbo amnestico
 - da alcool 41
 - disturbo bipolare 227, 232, 257, 265, 273, 276, 277, 278, 281, 283, 284, 374, 378, 385, 387. *Vedi anche* bipolari: disturbi
 - e abuso di sostanze 377
 - e aggressività 343
 - fase depressiva 190, 234
 - fase mista 235
 - profilassi 256, 305
 - resistente 273, 278
 - disturbo bipolare I 374. *Vedi anche* bipolare I: disturbo
 - disturbo bipolare II 374. *Vedi anche* bipolare II: disturbo
 - disturbo borderline
 - e depressione 193
 - disturbo ciclotimico
 - e alcolismo 413
 - disturbo da deficit dell'attenzione 75
 - disturbo da panico 200
 - disturbo d'ansia
 - da alcool 41
 - disturbo d'ansia generalizzato (GAD) 297
 - disturbo del sonno
 - nel tossicodipendente 375
 - disturbo dell'umore
 - da alcool 41
 - disturbo di panico 100, 187, 196, 298, 389, 390, 391
 - disturbo distimico 374
 - nei tossicodipendenti 373
 - disturbo esplosivo intermittente
 - e aggressività 344
 - disturbo ossessivo compulsivo 197, 200. *Vedi anche* DOC
 - disturbo psicotico
 - da alcool 41
 - disulfiram 56, 91, 135, 143, 313, 369, 378, 382, 415, 427, 430
 - e metadone 416
 - disuria 208
 - diuretici 128
 - DOC 201, 300, 390. *Vedi anche* disturbo ossessivo-compulsivo
 - dolenzie 5
 - dolore 16
 - dolore addominale 44, 94, 117, 120, 176, 183, 244, 268, 281, 308, 320
 - dolore cronico 199
 - dolore muscolare 100
 - dolore neuropatico 259
 - dolore osseo 62
 - dolore toracico 107
 - dopamina 15, 76, 102
 - dopaminergico
 - blocco, da antipsicotici 368
 - dopamino agonisti 139, 142
 - dopamino antagonisti 139
 - doppia diagnosi
 - definizione 349
 - dosaggio del metadone 357
 - e trattamento metadonico 356
 - generalità 347
 - principi di trattamento 347
 - reclutamento dei pazienti 354
 - ritenzione in trattamento 355, 357
 - trattamento 353, 355
 - fasi del 355
 - prospettive future 354
 - trattamento integrato 354
 - trattamento parallelo 354
 - trattamento sequenziale 353
 - dotiepina 227
 - doxepina 106, 383
 - nei tossicodipendenti 383
 - droperidolo 162
 - drug-free, condizione 29, 64, 66, 139
- E**
- Ebstein
 - anomalia di 243

ecchimosi 262
 eccitamento paradosso 269
 ecolalia 85
 ecstasy 79
 edema 113, 217, 245, 268
 polmonare 61
 educazione sanitaria 62
 efedrina 116
 effetti anticolinergici 184
 degli antipsicotici 168
 effetti collaterali
 acido valproico 267
 anticolinergici
 da triciclici 208
 benzodiazepine 311
 bupropione 107
 carbamazepina 261
 cardiovascolari
 da antipsicotici 182
 da carbamazepina 262
 da litio 247
 da triciclici 209
 cognitivi
 da litio 246
 cutanei
 da antipsicotici 183
 da IMAO reversibili 227
 da litio 243
 da SSRI 217
 da triciclici 208
 depressione
 da benzodiazepine 312
 dermatologici
 da carbamazepina 263
 da litio 248
 disinibizione
 da benzodiazepine 312
 ematologici
 da acido valproico 268
 da carbamazepina 262
 da litio 249
 da neurolettici 184
 epatici
 da acido valproico 267
 da antipsicotici 183
 gastrointestinali
 da carbamazepina 263
 da litio 244
 idiosincrasici
 da acido valproico 268
 idroelettrolitici
 da carbamazepina 264
 ipotalamo-ipofisari
 da antipsicotici 183
 ipotensivi
 da antipsicotici 182
 da IMAO 224
 da triciclici 208
 memoria
 da benzodiazepine 312
 neurologici
 da acido valproico 268
 da antipsicotici 177
 da carbamazepina 262
 da IMAO 224
 da litio 245
 da psicostimolanti 320
 obesità
 da litio 249
 oculari
 da antipsicotici 182
 performance, diminuzione della
 benzodiazepine 311
 psicologici
 da litio 246
 renali
 da litio 244
 sedazione
 benzodiazepine 311
 sessuali
 da IMAO 225
 da triciclici 209
 tiroidei
 da carbamazepina 264
 da litio 247
 effetti extrapiramidali 233, 361
 effetti farmacologici
 allucinogeni 80
 caffeine 98
 cannabinoidi 88
 D-SNC 72
 inalanti 94

oppioidi 60
 PCP 83
 S-SNC 76
 effetti spiacevoli
 cannabinoidi 88
 da allucinogeni 80
 effetto rebound 73
 eiaculazione
 precoce 203
 ritardata 107, 214, 215, 219, 225
 elettroconvulsivante
 terapia 165, 190, 191, 192,
 194, 202, 203, 213
 ematodiscrasie 217, 261
 ematoma sottodurale 45, 51
 emesi 99
 emiballismo 162
 emicrania 118, 277
 emocromocitometrico
 esame 162, 173
 emorragia cerebrale 76
 emorragici, disturbi 217
 emorragie 117, 262
 emorragie gastrointestinali
 e alcool 51, 52
 encefalopatia 45, 166
 da litio 246
 epatica 44, 45
 endocardite 39, 62, 63
 endorfine 14, 103
 enfisema 104
 eosinofilia 174, 273
 epatico
 scompenso 51
 epatite 45, 62, 217, 225, 261, 268
 virale 146
 epatiti 39, 63
 da alcool 44
 epatomegalia 113
 epatopatie 44
 epidemiologia
 alcoolismo 42
 allucinogeni 79
 anabolizzanti 110
 caffeinismo 98
 cannabinoidi 88
 D-SNC 71
 delle sostanze di abuso 37
 disturbi d'ansia
 nei tossicodipendenti 389
 disturbi dell'umore
 nei tossicodipendenti 373
 inalanti 94
 nicotina 101
 oppioidi 59
 overeating disorder 125
 PCP 83
 S-SNC 75
 epigastralgie 105
 epilessia
 alcolica 47
 e aggressività 343
 epilettiche
 crisi parziali 47
 epilettici
 attacchi 72, 100, 120, 174, 198,
 203, 246, 249, 342
 epilettici.
 attacchi 219
 epilettico
 stato di male 47
 epilettogena
 soglia 176, 258
 EPS 155, 156, 159, 162, 171,
 173, 184
 eritema polimorfo 268
 eritromicina 270, 313
 ernia gastrica 128
 eroina 9, 10, 59
 eroinismo 11
 eroinodipendenza
 conseguenze sull'umore 381
 eroinomane alcolista
 psicofarmacologia dell 415
 trattamento 416
 eroinomane bipolare 385
 eruzioni cutanee 217
 eruzioni maculopapulose 248
 esame fisico 39
 esofagiti
 da alcool 44
 espettoranti

abuso di 116
estazolam 120, 308
etanolo 34
etizolam 313
etosuccimide 270
euforia 312
eventi di perdita 146
evitamento
condotte di 2, 14, 19, 20, 197,
298, 327
extrapiramidali
effetti 49, 155, 159, 161, 162,
163, 165, 167, 168, 178, 180,
182, 184, 192, 236, 246. *Vedi*
anche EPS
e SSRI 192
extrasistoli 99

F

facies amimica 177
Fallot
tetralogia 104
fame 105
farmaci
definizione 33
farmacologia
acido valproico 264
anabolizzanti 110
antipsicotici 156
benzodiazepine 286
caffaina 98
carbamazepina 254
degli IMAO 221
litio 229
psicostimolanti 316
triciclici 203
farmacotimia 403
fascicolazioni 246
fatica 308
febbre 45, 183, 222, 263, 273, 304
felbamato 276
fenacetina 116, 117
fenciclidina 83
fenelzina 143, 191, 198, 221,
222, 223, 224, 225

abuso di 118
fenfluramina 143
fenilettilamina 222
fenilpropanolamina 118
fenitoina 50, 129, 226, 253, 255,
259, 261, 267, 268, 272, 276,
279, 280, 281, 283, 313, 386
fenobarbital 73, 255, 267, 268,
272, 276, 386
fenopropene 116
fenotiazine 60, 156
fentolamina 225, 226
fertilità
diminuzione della 427
fetale alcolica
sindrome 430
fetoalcolica
sindrome 53
fibrillazione 211
atriale 217
fisostigmina 209, 211
flaccidità 249
flashback 81, 89
nel DPTS 198
flecaïnide 107
flufenazina 156, 167, 172, 369
decanoato 158, 172
flunitrazepam 72, 151, 313
fluoxetina 130, 136, 143, 152,
189, 192, 194, 196, 197, 198,
199, 212, 213, 214, 215, 216,
217, 220, 224, 318, 337, 371,
378, 384, 387, 393
e aggressività 423
nei tossicodipendenti 384
fluoxetina-naltrexone 130, 423
flupentixolo 141
flurazepam 120, 293, 296, 301,
302, 307, 308
fluvoxamina 137, 192, 215, 217,
384, 393
nei tossicodipendenti 384
fobia scolare 299, 338
fobia sociale 197, 198, 214, 297
fobie semplici 300
folati

nell'alcolista 51
follicolite 248
furosemide 113, 230

G

GABA 274
GABA agonisti 137
GABA-A 175
gabapentin 140, 274, 304
 e carbamazepina 278
 e lamotrigina 278
 e valproato 278
interazioni farmacologiche 276
 negli stati misti 276
 nei disturbi d'ansia 276
 nel disturbo bipolare 276
 nella mania acuta 276
 proprietà analgesiche 275
 uso in gravidanza 276
 uso in psichiatria 276
GAD 100
galattorrea 183
gastrite
 e alcool 52
gastriti
 da alcool 44
genetica dell'addiction 17
genoma 36
GH 141
GHB 50, 51, 137, 138, 139, 166, 415
 e metadone 417
 effetti collaterali 138
 farmacocinetica 138
 nell'eroinomane alcolista 416
ginecomastia 113
gioco d'azzardo 128
giudizio di realtà 337
glaucoma 169, 182, 201, 208
glicina 364
glucocorticoidi 103
gonadi 113
gonadotropina 113
gozzo 247
granulocitopenia 236
gratificazione 2, 9, 14, 15, 20
 centri della 14, 15, 34, 35, 36

 patologia della 402
gravidanza
 diagnosi di dipendenza in 427
 mantenimento metadonico 428
 uso degli antipsicotici 176
 uso degli IMAO 224
 uso degli psicostimolanti 320
 uso degli SSRI 213
 uso dei triciclici 206
 uso del gabapentin 276
 uso del litio 242
 uso della carbamazepina 261
 uso dell'acido valproico 267
 uso di benzodiazepine 310
 uso di oppiacei
 complicanze 428
 utilizzo del metadone 427
gruppi di autoaiuto 44

H

harm avoidance 403, 408, 421
hashish 87
HIV 62, 63, 146
 e disturbo bipolare 408
Huntington
 morbo di 162, 164, 195

I

ibogaina 153
ibuprofene 116, 117
ideazione paranoidea 112, 328
idee di riferimen-
 to 72, 77, 328, 336, 337
idiosincrasiche
 reazioni 172
idroclorotiazide 251
idroelettrolitiche
 alterazioni 51, 117
idromorfone 59
idrossizina 115
idroxyzina 313
ifosfamide 106
ileo paralitico 208
illusioni 51, 238, 328
illusioni visive 80

IMAO 60, 129, 143, 187, 188, 189,
 190, 191, 193, 196, 197, 198,
 199, 201, 202, 207, 209, 212,
 214, 215, 219, 220, 222, 224,
 327, 334, 335, 336, 337, 338,
 382, 384
 abuso di 118
 effetti collaterali
 altri 225
 anticolinergici 225
 crisi iperadrenergiche 225
 ipotensivi 224
 neurologici 224
 obesità 225
 sessuali 225
 irreversibili 220
 chimica 221
 effetti collaterali 224
 efficacia terapeutica 222
 farmacologia 221
 inibizione enzimatica 222
 interazioni
 farmacologiche 222, 226
 linee guida terapeutiche 222
 metabolismo 222
 scelta del farmaco 223
 nei tossicodipendenti 384
 reversibili 226
 effetti collaterali 227
 sovradosaggio 225
 trattamento
 rapporto col paziente 222
 uso
 in gravidanza 224
 imipramina 102, 107, 129, 142,
 189, 196, 199, 201, 203, 204,
 205, 206, 213, 216, 220, 222,
 243, 251, 276, 313, 321,
 339, 383, 393
 livelli sierici 205
 nei tossicodipendenti 383
 nella catalessia 318
 imperative
 voci 342
 impiego clinico
 benzodiazepine 306
 litio 239
 psicostimolanti 319
 impotenza 107, 203, 210, 217, 225
 sessuale 183
 impulsività 112, 128, 167, 168,
 190, 312, 317, 335, 337
 inalanti 93
 astinenza 95
 effetti farmacologici 94
 epidemiologia 94
 intossicazione 94
 effetti comportamentali 95
 effetti fisici 94
 effetti psicologici 95
 pattern d'uso 94
 terapia 95
 tolleranza 95
 inappetenza 267
 incoordinazione motoria 84, 246
 incremento ponderale 281
 incubi 73, 217
 indagini di laboratorio 39
 Indicazioni terapeutiche
 litio 232
 indicazioni terapeutiche
 acido valproico 265
 antidepressivi 189
 antipsicotici 162
 benzodiazepine 296
 buspirone 296
 carbamazepina 256
 psicostimolanti 317
 zolpidem 296
 indice terapeutico 189, 190
 induzione 105
 inespessività 193
 infarto 104
 insight 52, 166, 367
 insonnia 47, 51, 62, 71, 73, 77,
 100, 112, 169, 193, 201, 215,
 217, 218, 224, 227, 294, 300,
 301, 320, 332
 da psicostimolanti 319
 iniziale 5
 rebound 302
 instabilità affettiva 218, 219, 336

instabilità pressoria 179
 insufficienza renale 117, 225, 249
 insufficienza respiratoria 100, 122
 interazioni farmacologiche
 acido valproico 268
 carbamazepina 264
 con il litio 251
 dei triciclici 212
 delle benzodiazepine 312
 IMAO 222
 SSRI 213
 intervallo QT 182
 intolleranza al glucosio 249
 intossicazione
 cannabinoidi 88
 da allucinogeni 80
 da caffeina 99
 da D-SNC 72
 da litio 249
 da morfina 11
 da nicotina 104
 da oppioidi 60
 definizione 33
 inalanti 94
 PCP 84
 S-SNC 76
 iperadrenergiche
 crisi 225
 iperaggregabilità 111
 iperammoniemia 267
 iperattività 85, 317
 iperazotemia 128
 ipereccitabilità
 neuromuscolare 225, 249
 iperestesia 259
 iperfagia 128, 191, 218
 iperidratazione 48
 iperipressia 62, 178, 222, 225
 iperprolattinemia 161, 175, 183
 iperreflessia 73, 84, 227, 264
 ipersensibilità al rifiuto 336
 ipersensibilità alla luce 122
 ipersessualità 112, 128
 ipersonnia 128, 191, 330, 366
 ipertensione
 arteriosa 62, 76, 80, 82,
 84, 100, 104, 107, 111, 113,
 118, 179, 218, 222, 225, 289,
 303, 307, 308, 320, 428
 e alcool 44
 ipertensione endocranica 246
 ipertensione fetale 428
 ipertensione sistolica 120
 iperter-
 mia 73, 76, 80, 84, 100, 107,
 174, 178, 179, 184, 207, 222
 ipertono
 muscolare 84
 neonatale 430
 ipertricosi 111
 ipertrofia clitoridea 111, 113
 ipertrofia prostatica 113
 ipervigilanza 179, 320
 ipnotici
 in gravidanza 431
 ipoacusia 107
 ipocaliemia 247
 ipocinesia 163
 ipocloremia 128
 ipofisi 113
 ipoforia 35, 37, 131, 375, 381, 387
 da naltrexone 131, 416
 ipoglicemia 45, 51, 117
 da alcool 46
 e alcool 44
 ipomagnesemia 51
 iponatriemia 264, 279
 ipopotassiemia 128
 iporeflessia 103, 264
 ipossia fetale 430
 ipotalamo 111, 113, 161
 ipotensione 49, 61, 104, 107, 156,
 174, 176, 179, 184, 210, 225,
 226, 304
 ortostatica 60, 73, 153, 177,
 201, 204, 206, 208, 219. *Vedi*
 anche ipotensione: posturale
 da triciclici 208
 posturale 166, 167, 168, 169, 174,
 176, 182
 ipotermia 61, 184
 iproniazide 220

irrequietezza 100, 118, 178, 214,
217, 227, 296, 306, 317, 328
irritabilità 77, 78, 84, 100, 112,
168, 275, 277, 278, 308, 317,
325, 341, 343, 344
 neonatale 430, 432
 neuromuscolare 246
irritazione 112
irritazione nasotracheale 94
irsutismo 111, 113
isolamento sociale 328, 336
isoniazide 270, 313
isopiramide 211
isradipina 145
istrionico
 disturbo di personalità 324, 326,
 327, 328, 330, 336
ittero 44, 113, 176, 217, 268

K

ketazolam 313
ketoprofene 116
kindling 144, 236, 255
Kleine-Levine
 sindrome di 128
Kluver-Bucy
 sindrome di 128
Korsakoff
 psicosi di 52

L

L-dopa 142
L-triiodotironina 194, 207
L-triiodotironina 216
LAAM 148, 149, 150
labbro leporino 104
labilità emotiva 39, 77, 80, 112, 281
lacrimazione 62
lamotrigina 272, 278, 337
 associazione con valproato 274
 e gabapentin 278
 nel disturbo bipolare 273
 uso in psichiatria 273
lassativi 128
 abuso di 117

Leon
 depressione circostanziale di 377
letargia 95, 104, 120, 245, 267, 308
leucocitosi 249, 283
leucopenia 262, 281
 e alcool 44
levacetilmetadolo 148
levodopa 154
levomepromazina 185
libido
 diminuzione della 112, 217
lidocaina 211, 226
linee guida al trattamento
 antidepressivi 199
 IMAO 222
 triciclici 204
linee-guida
 trattamento metadonico
 doppia diagnosi 357
linfadenopatia 273
lisuride 143
lithium augmentation 237
litiemia 230, 233, 235-247, 249, 250
litio 144, 164-166, 177, 182, 191,
 207, 216, 229, 230, 251, 253,
 254, 256, 257, 259, 261, 262,
 264, 265, 267, 268, 269, 271,
 273, 274, 276, 277, 280, 327,
 334, 336, 337, 345, 385
 associazione con neurolettici 233,
 246
 associazione con valproato 234
 assorbimento 229
 concentrazioni plasmatiche 230,
 240, 241
 distribuzione plasmatica 230
 dose test 239
 e gabapentin 278
 e metadone 386
 effetti collaterali 243
 cardiologici 247
 cognitivi 246
 dermatologici 248
 ematologici 249
 gastrointestinali 244
 metabolismo calcio 249

- obesità 249
 - psicologici 246
 - renali 244
 - tiroidei 247
 - effetti collaterali neurologici 245
 - escrezione 230
 - farmacologia 229
 - impiego clinico 239
 - indicazioni 232
 - interazioni farmacologiche 251
 - interruzione terapia 242
 - intossicazione 249
 - meccanismo d'azione 231
 - metabolismo 229
 - monitoraggio 242
 - posologia 240
 - problemi renali 245
 - uso
 - in gravidanza 242
 - nell'anziano 243
 - uso del 240
 - livelli plasmatici
 - aloperidolo 159
 - antipsicotici 158
 - dei triciclici 205
 - della carbamazepina 254
 - di acido valproico 266
 - lobo temporale 46
 - locus coeruleus 34, 99, 134
 - locus of control 396
 - long-acting
 - preparazioni 172
 - lorazepam 45, 49, 50, 51, 120, 164, 171, 177, 178, 184, 212, 233, 241, 258, 290, 291, 292, 293, 297, 299, 300, 302, 304, 305, 306, 307, 308, 310, 391
 - lormetazepam 313
 - LSD 79
 - lutto 192. *Vedi anche* perdita: sindrome da
 - Lyell
 - sindrome di 273
- M**
- magnesio, idrossido di 276
 - mal di gola 262
 - malassorbimento 44
 - malattia da siero 217
 - malessere 268
 - malformazioni facciali 430
 - Mallory-Weiss
 - sindrome di 44
 - malnutrizione 44, 45, 179
 - mancanza di speranza
 - nel tossicodipendente 375
 - mania
 - acuta 43, 164, 232, 256, 305
 - resistente 233
 - trattamento
 - a lungo termine 164
 - maniacoali
 - episodi 164, 165, 169
 - forme 171
 - mantenimento metadonico 356
 - dose di stabilizzazione 357
 - fase di induzione 356
 - fase di mantenimento 356
 - fase di stabilizzazione 356
 - in gravidanza 428
 - MAO 221
 - maprotilina 187, 190, 201, 202, 203, 257, 313
 - marijuana 87
 - maschera facciale 163
 - mazindolo 140, 141, 145
 - MDMA 79
 - mecamilamina 106
 - meccanismi di difesa
 - grandiosità 26
 - negazione 26
 - proiezione 26
 - razionalizzazione 26
 - meccanismo di azione
 - antidepressivi 187
 - antipsicotici 159
 - benzodiazepine 293
 - caffaina 98
 - carbamazepina 255
 - litio 231
 - psicostimolanti 316
 - melanconia 215

- melena 44
 - memoria 19, 91, 246, 281, 312
 - disturbi della 60, 72
 - meningite 62
 - meningiti 45
 - menopausa 104
 - meperidina 59, 62, 222, 226
 - meprobamato 72, 120, 285, 289, 308
 - mescalina 79
 - mesoridazina 169, 184
 - metabolismo glico-lipidico
 - alterazioni del 428
 - metaboliti urinari 147
 - metadone 61, 62, 145, 152, 351, 352, 356-359, 391-393, 409, 410, 414-416, 423, 424, 427-434
 - blocking dosage 145
 - dosaggio
 - antiastinenziale 145
 - anticraving 145
 - e aggressività 423
 - nella doppia diagnosi 357
 - ottimale 147
 - stabilizzazione 147
 - e aggressività 422
 - e alcool 414
 - e antipsicotici 369
 - e carbamazepina 386
 - e disulfiram 416
 - e GHB 417
 - e litio 386
 - e suicidio 380
 - e valproato 386
 - metaqualone 72
 - meteorismo 122, 217
 - metilcellulosa 118
 - metilfenidato 140, 141, 199, 207, 216, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 328, 337
 - metoprololo 107
 - metronidazolo 251
 - mialgie 62
 - midazolam 120, 291, 292, 293, 306, 308
 - midriasi 61, 62, 76, 80, 104, 210, 225, 264
 - minimal brain damage
 - e disturbi di personalità 328
 - minzione, aumento della 243
 - mioclonia 218, 246
 - mioclonie 84, 138, 217, 222, 264
 - mioglobinuria 84, 179
 - miopatia
 - da alcool 44
 - miosi 60, 61, 104
 - mirtazapina 220
 - MMPI 128, 396
 - moclobemide 143, 226
 - modalità d'uso
 - allucinogeni 79
 - caffeinismo 98
 - cannabinoidi 88
 - D-SNC 71
 - inalanti 94
 - oppioidi 59, 60
 - PCP 83
 - modalità d'uso
 - S-SNC 75
 - morfina 10, 59, 62
 - morte intrauterina 428
 - motivazione 14, 348
 - movimenti
 - coreoatetosi 180
 - involontari 179, 181
 - manierati 180
 - stereotipati 180, 317
 - mucositi
 - e alcool 53
- ## N
- nalmefene 136, 371
 - naloxone 10, 46, 61, 62, 127, 130, 136, 138, 144, 150, 152, 362, 371, 374, 386
 - e aggressività 419
 - naltrexone 127, 130, 135, 136, 146, 150, 151, 152, 337, 352, 370, 371, 379, 382, 386, 387, 407, 422, 423
 - e aggressività 419
 - e disturbi di personalità 337
 - e poliabuso 382

e suicidio 379
 effetti collaterali 136
 negli eroinomani alcolisti 416
 terapia di mantenimento 386
 naltrexone-fluoxetina 423
 naproxene 116, 117
 narcisistico 403
 disturbo di personalità 325, 327
 narcisitico
 disturbo di personalità 324, 337
 narcolessia 75, 318
 Narcotici Anonimi 352
 NARI 220
 nausea 47, 60, 62, 73, 76,
 78, 100, 104, 107, 117, 120,
 136, 138, 183, 201, 212, 214,
 215, 217, 218, 219, 225, 244,
 249, 267, 272, 282, 294, 308
 nella donna tossicodipendente
 in gravidanza 428
 nefazodone 187, 189, 190, 199,
 201, 203, 214, 219
 negativi
 sintomi 163, 174, 175, 176
 negativismo 341
 neocortex 3
 neonatale
 cerebropatia 432
 morte improvvisa 428
 neurodislettica
 reazione 177, 178
 neurolettici
 depot 90
 sindrome maligna da 141. *Vedi
 anche* sindrome maligna: da
 neurolettici
 neurolettico 155
 neurolettizzazione 171
 neuromediatori 25, 227
 neuropatia 117
 alcolica 44, 52
 diabetica 199, 259
 periferica 44
 neuropatico
 dolore 259
 nevralgia
 del trigemino 199
 post-erpetica 259
 posterpetica 199
 nicotina 87, 101
 astinenza 105
 biochimica 102
 comorbidità psichiatrica 105
 conseguenze mediche 103
 epidemiologia 101
 intossicazione 104
 psicofarmacologia 103
 quadri clinici 104
 tolleranza 104
 nicturia 244
 nifedipina 102, 225
 nimodipina 145
 nistagmo 44, 52, 72, 73, 84,
 264, 275, 281
 nitrazepam 314
 nitroderivati 225
 nordiazepam 314
 norepinefrina 76
 nortriptilina 201, 204, 205, 208,
 216, 220, 300, 393
 novelty seeking
 e recettori D4 369
 novelty-seeking 402, 408. *Vedi anche*
 sensation-seeking
 nucleo accumbens 35

O

obesità 183, 319
 obnubilamento del sensorio 219
 oculari, pigmentazioni 183
 oculogire, crisi 177
 odontopatie 128
 oftalmoplegia 44, 264
 olanzapina 156, 159, 163, 174, 175,
 176, 182, 183, 274, 337, 365,
 369, 387
 oligomenorrea 427
 onda T, inversione 247
 ondansetron 137, 144
 opistotono 84, 177
 oppiacei 421
 abuso di

trattamento 61
astinenza 62
come farmaci antiaggressivi 421
dipendenza
 ricaduta 60
e IMAO 226
e psicosi 361
effetti farmacologici 60
epidemiologia 59
farmaci 144
farmaci agonisti 28
farmaci antagonisti 28
funzioni degli 29
intossicazione 60
modalità di assunzione 59
modello d'utilizzo 60
overdose 29, 61
terapia 62
tolleranza 62
tossicodipendenti da
 tipologia 60
oppioidi 59
orfenadrina 106, 177, 178
ormoni steroidei 16
orripilazione 62
orticaria 217
ossessioni 167, 197, 391
ossessivo-compulsivo, disturbo
 e aggressività 343
ossicodone 59
osteomalacia 283
osteoporosi 104
ostilità 72, 112, 169, 176, 191,
 336, 337, 342
ottundimento del sensorio
 e alcool 44
overdose 63. *Vedi anche* sovradosaggio
 da antipsicotici 182
overeating disorder 125
 clinica 127
 definizione 125
 diagnosi differenziale 128
 epidemiologia 125
 esami di laboratorio 129
 etiologia 126

farmacoterapia 129
trattamento 129
oxacarbamazepina 279
 uso in psichiatria 280
oxazepam 51, 151, 260, 297,
 304, 307, 308, 310, 382

P

P450 105, 106
pallore 179, 262
palpitazione 217
palpitazioni 100, 116, 118, 217,
 247, 324, 344
pancitopenia 94
pancreatite 45, 268
 da alcool 44, 51
panico. *Vedi* disturbo di panico
paranoia 77, 81, 84, 85, 166,
 238, 320. *Vedi anche* disturbi
 deliranti
paranoide
 disturbo di personalità 324, 325,
 336, 337
paranoidea, ideazione 112, 317
parestesia 296
parestesie 77, 105, 107, 281
Parkinson
 morbo di 121, 167, 173, 195, 221
parkinsonismo 19, 172, 176, 177, 178
paroxetina 107, 145, 191, 192,
 195, 196, 215, 217, 220, 338,
 387, 393
parto pretermine 428
Pavlov
 modello di 19
PCP 83
 astinenza 85
 effetti farmacologici 83
 epidemiologia 83
 intossicazione 84
 effetti comportamentali 84
 effetti fisici 84
 effetti psichici 84
 modelli d'uso 83
 psicosi 85
 tolleranza 85

pellagra 44, 53
 pemolina 141, 315, 316, 317,
 318, 319, 320, 328
 pensiero
 disturbi del 80, 162, 163, 363
 impoverimento del 163
 magico 324, 328
 pentazocina 432
 pentobarbital
 test al 73
 peptidi 14, 15
 perdita
 del tono muscolare 318
 dell'appetito
 nel tossicodipendente 375
 sindrome da 192. *Vedi anche* lutto
 perfenazina 156, 182, 367
 enantato 158, 172
 pergolide 143, 217
 peristalsi
 ridotta 210
 perplessità 165
 personalità 43
 addictive 396. *Vedi anche* persona-
 lità: tossicofilica
 antisociale, disturbo di 397
 borderline, disturbo di 397. *Vedi*
 anche borderline: disturbo di
 personalità
 definizione 323
 del tossicodipendente 23
 dell'eroinomane 7
 depressiva 330
 disturbi di 167, 181, 323
 anxious cluster 333
 classificazione 324
 dramatic cluster 333
 e aggressività 343
 e comorbidità 326
 e discontrollo degli impulsi 328
 e disturbi d'ansia 327
 e disturbi dell'umore 326
 e mantenimento metadonico 409
 e "minimal brain damage" sindro-
 me 328
 e psicosi 328
 e tossicodipendenza 397
 odd cluster 333
 uso degli psicofarmaci nei 333
 disturbo di 13, 323
 comorbidità 326
 diagnosi 324
 emozionalmente instabile 336
 e tossicodipendenza 396
 ed etiopatogenesi della tossicodipen-
 denza 400
 tossicofilica 410. *Vedi anche*
 personalità: addictive
 tratti di 11, 323
 petecchie 217, 262
 piacere 14
 fisiologia del 17
 ricerca del 16, 17
 soglia al 15
 pimozide 156, 162, 167, 169, 182,
 184, 198
 pinazepam 314
 pirosi 267
 PISA-SIA group 356, 357, 369,
 374, 375, 377, 379, 383, 384,
 385, 387, 393, 396, 406, 409,
 416, 417, 421, 422, 423
 placenta, distacco di 428, 430, 431
 poliabuso 413
 etiopatogenesi 133
 policitemia 111
 polimenorrea 427
 poliuria 244
 polmonite 45, 104
 e alcool 51
 porpora 217
 porta girevole
 fase della 30
 positivi
 sintomi 163, 175, 176
 post-traumatico da stress
 disturbo 198
 potomania 413
 prazepam 314
 precordialgia 76
 prevenzione
 delle tossicodipendenze 17

- secondaria 63
 - terziaria 63
 - priapismo 210
 - primidone 255
 - probenecid 113
 - problemi cognitivi 281
 - problemi di coordinazione 281
 - problemi di linguaggio 281
 - problemi sessuali 219
 - procainamide 211
 - profilassi 191, 194, 199
 - dei sintomi extrapiramidali 192
 - dei viraggi maniacali 207, 216
 - del disturbo bipolare 235, 256
 - della depressione unipolare 194
 - dell'emicrania 199
 - depressione unipolare 237
 - disturbo bipolare 305
 - rapida ciclicità 236
 - propafenone 107
 - propranololo 77, 102, 178, 199, 211, 245, 246, 259, 268, 297
 - protriptilina 201, 206
 - prurito 183, 217
 - pseudoparkinsonismo 107
 - psicoanalitiche
 - teorie 403
 - superamento 405
 - psicofarmaci 19
 - abuso di. *Vedi* abuso: di farmaci:
 - definizione
 - psicopatiche
 - personalità 324
 - psicosi 15, 171
 - acuta 165, 169, 171
 - acute 163, 169
 - stato confusionale 166
 - agitate 305
 - atipiche 163
 - resistenti 163
 - cronica
 - da cannabis 366
 - da cocaina 366
 - croniche 162, 172, 305
 - da allucinogeni 81, 363
 - da cannabinoidi 89, 363
 - da PCP 85
 - da stimolanti 363
 - e disturbi di personalità 328
 - e oppiacei 361
 - e tossicodipendenza 361
 - nella tossicodipendenza
 - terapia 367
 - psicosi acute 72
 - psicosi atipiche 237, 258
 - psicosi tossica
 - da psicostimolanti 319
 - psicostimolanti 344. *Vedi anche* S-SNC
 - abuso 320
 - chimica 315
 - dipendenza 320
 - e ADHD 316
 - e aggressività 344
 - effetti collaterali
 - neurologici 320
 - farmacologia 316
 - impiego clinico 319
 - indicazioni terapeutiche 317
 - meccanismo d'azione 316
 - metabolismo 316
 - nella depressione 318
 - prima del trattamento 319
 - psicosi da 363
 - sovradosaggio 320
 - uso in gravidanza 320
 - uso nell'anziano 320
 - psicoterapia 26
 - analitica 31
 - cognitiva 129
 - comportamentale 129
 - di gruppo 32, 348
 - familiare 31, 57
 - psilocibina 79
 - psoriasi 217, 248
- ## Q
- QT intervallo 167, 175, 182, 209
 - quazepam 120, 301, 302, 307, 308
 - quetiapina 156, 158, 159, 163, 175, 176, 182, 183, 337, 365, 369

R

rabbia 312, 325, 332, 336
rabbit syndrome 178
rabdomiolisi 84, 107, 179, 225
rallentamento psicomotorio 281, 366
 nel tossicodipendente 375
ranitidina 267
rapida ciclicità 233, 235, 236,
 238, 254, 257. *Vedi anche*
 ciclicità: rapida
rapporto di blocco 5HT₂/D₂ 162
rapporto medico-paziente 26
rash cutaneo 183, 248, 263, 268,
 272, 279, 282
 da lamotrigina 272
reboxetina 220
recettore BDZ 175
recettori 60
 μ 145
 5HT₁ 215
 5HT_{1A} 175
 agonisti 137, 144
 5HT₂ 174, 175, 189, 215, 231
 antagonisti 137, 144
 5HT_{2A} 175
 5HT_{2C} 159
 5HT₃
 antagonisti 137, 144
 alfa-1-adrenergici 173, 175, 177,
 184, 231
 alfa-2-adrenergici 175, 189
 alfa-2-agonisti 153
 beta-1 189
 D₁ 173, 175
 D₂ 141, 156, 174, 175, 183, 215
 D₃ 173
 D₄ 173, 369
 dei cannabinoidi 91
 istaminici H₁ 174, 175, 177,
 189, 215
 istaminici H₂ 267
 muscarinici 174, 177, 189
 nicotinici 104
 NMDA 139
 oppiacei 10

 delta 10
reptilian brain 3
reserpina 188
retinite pigmentosa 183
revolving door 8. *Vedi anche* tossico-
 dipendenza: storia naturale: porta
 girevole, fase della
reward 91
 azione anti 387
riabilitazione 56
ricaduta 36, 348, 349
riduzione del danno 63
riduzione del tono muscolare 103
riduzione dell'appetito 104, 283
riflessi
 condizionati 1
 non condizionati 1
rigidità muscolare 107, 177, 178,
 226, 264
rilassamento muscolare 104
RIMA 227
rinforzo 134
 negativo 101
 positivo 35, 76, 101, 133, 134
rinorrea 62
risentimento 342
risperidone 107, 137, 155, 156, 159,
 163, 168, 174, 175, 176, 182,
 184, 337, 365, 369, 387
ritanserina 137
ritardo mentale 430
ritardo psicomotorio 432
ritenzione urinaria 122, 176, 208,
 210, 225
ritiro sociale 328
rituali 343
ronzii 117
rottura delle membrane 428
rottura dell'esofago 128
ruminazione ossessiva 330

S

S-SNC 75
 astinenza 77
 effetti farmacologici 76
 epidemiologia 75

- intossicazione
 - effetti fisici 76
 - effetti psichici 77
 - modalità d'uso 75
 - tolleranza 77
- SAMI
 - case management 352
 - rapporto col paziente 350
 - sistemi di trattamento 351
- sanguinamento gastrointestinale 45
- sapore metallico 307
- sbadigli 62
- schizoaffettivo
 - disturbo 163, 165, 171, 237, 258, 265
- schizofrenia 159, 162, 163, 164, 165, 168, 171, 172, 174, 175, 176, 258
 - esacerbazioni acute 163
 - pseudonevrotica 335
 - sintomi della 163
 - trattamento
 - a lungo termine 164
- schizofreniforme
 - disturbo di personalità 165, 237, 258
- schizoide
 - disturbo di personalità 324, 325, 336
- schizotipico
 - disturbo di personalità 324, 334, 336
- scialorrea 84, 107, 174, 177
- sclera
 - arrossamento della 94
- sclerosi multipla 259
- scopolamina 121
- scosse muscolari 225
- secchezza delle fauci 225
- sedativi-ipnotici. *Vedi* D-SNC
- sedazione 73, 168, 169, 171, 174, 175, 176, 177, 189, 204, 214, 215, 218, 219, 267, 282, 299, 303, 307
- selegilina 143
- self-medication
 - ipotesi della 400
- self-selection
 - ipotesi della 401
- sensation-seeking 8, 402
- sensibilità al rifiuto 191
- sensibilizzazione 20, 34
- sensitività 320
- senso di colpa 128
- sensopercezioni 79
 - alterazione delle 80, 363
- sentimenti di colpa 193, 343
- serotonina 102
 - e aggressività 345
- serotonergica
 - azione 199, 220
 - neurotrasmissione 188
 - sindrome 216, 217, 222
- serotonergici
 - farmaci 130, 136, 143, 384
 - e metadone 384
 - nei tossicodipendenti 384
- SerT 24
- sertralina 143, 144, 192, 194, 196, 197, 214, 215, 337, 384, 393
 - nei tossicodipendenti 384
- sete 117, 244
- SIDS 430
- simpaticomimetici
 - effetti 83
 - farmaci 76
- sincope 107
- sindrome da sospensione
 - SSRI 214
 - clozapina 174, 175
- sindrome maligna
 - da neurolettici 171, 175, 176, 178. *Vedi anche* neurolettici: sindrome maligna da
- sindrome nefrosica 245
- sinestesie 80
- sintomi
 - affettivi 257
 - catatonici 305
 - da sospensione
 - benzodiazepine 307
 - di astinenza 5, 20

discinetici
 e metadone 362
 dissociativi 337
 extrapiramidali 105
 psichiatrici
 epilessia, nella 257
 psicopatologici
 da uso di sostanze. *Vedi* tabella
 4.1.a
 e tossicodipendenza 395
 psicotici 168, 193, 258, 281
 riflessi 20
 sinusiti croniche 39
 sistema dopaminergico
 co 35, 91, 142, 361
 sistema limbico 3, 15, 91
 sistema oppioide
 e aggressività 419
 snorting
 rinopatia da 76
 sofferenza fetale
 acuta 428
 cronica 428
 soglia
 al piacere 15, 16
 alla sofferenza 16
 epilettogena 49, 234
 solventi 93
 somatizzazioni 328
 sonnolenza 60, 72, 215, 219, 260,
 262, 272, 275, 280, 281, 282,
 283, 295, 302
 diurna 318
 sospensione
 sindrome da 26. *Vedi anche*
 astinenza: sindrome da
 sospettosità 112, 342
 sostanza nigra 99
 sostanze
 definizione 33
 sottoslivellamento ST 182
 sovradosaggio 193, 201, 204, 209,
 212, 214, 219, 226. *Vedi anche*
 overdose
 da acido valproico 268
 da benzodiazepine 312
 da carbamazepina 264
 da IMAO 225
 da neurolettici 184
 da oppioidi 61
 da psicostimolanti 320
 da triciclici 210
 spasmi 100, 217
 spermina 145
 spettro bipolare
 e tossicodipendenza 374, 406
 spina bifida 261, 267
 spironolattone 245
 squilibrio idroelettrolitico 48
 SSRI 188, 189, 190, 191,
 192, 193, 194, 195, 196, 197,
 198, 199, 201, 204, 206, 208,
 209, 212, 218, 219, 222, 224,
 326, 327, 335, 336, 337, 338,
 393
 e antipsicotici 192
 effetti collaterali 217
 cardiovascolari 217
 gastrointestinali 217
 neurologici 217
 reazioni allergiche 217
 sessuali 217
 farmaci specifici 213
 interazioni farmacologiche 213
 potenziamento degli 216
 prima di iniziare gli 212
 uso
 in gravidanza 213
 nell'anziano 213
 stabilizzanti dell'umore 327, 334
 stabilizzanti
 dell'umore 144, 345. *Vedi anche*
 antiepilettici
 nei disturbi dell'umore
 dei tossicodipendenti 385
 stabilizzazione 65
 stanchezza 280
 stati febbrili 262
 stato confusionale 72, 184, 295,
 304, 306, 308, 310
 da allucinogeni 81
 da cannabinoidi 89

da psicosi acuta 166
stereotipie 84
Stevens-Johnson
 sindrome di 273, 279
stimolanti 140. *Vedi anche* psicosti-
 molanti
stimolo
 condizionato 19
 non condizionato 19
stipsi 105, 176, 177
stomatiti 107
strabismo 72
stramonio 121
stress
 ansia da 296
stricnina 315
stroke 195
stupor 249, 268
stupore 72, 80, 84, 227
sudorazione 62, 84, 120, 179,
 208, 218, 225, 250, 308, 324
suicidalità 78, 112, 190, 206, 217
 nel tossicodipendente 375, 422
 nel tossocodipendente
 in metadone 423
suicidio 43, 51, 72, 107
 e abuso di sostanze
 negli psicotici 364
 e metadone 380
 e naltrexone 379
 e tossicodipendenza 378
 rischio di 190, 193
sulfpiride 185
switch maniacali 191, 214. *Vedi*
 anche viraggio: maniacale

T

tabacco 12
tachiaritmie 184, 320
tachicardia 62, 73, 76, 80, 82,
 100, 104, 107, 120, 122, 174,
 179, 182, 208, 217, 289, 297,
 308, 320, 338
 ventricolare 167, 182
tachifilassi 10
tachipnea 62, 100, 104

tamoxifene 113
temazepam 120, 293, 296, 301,
 302, 307, 308, 309, 310
temperamento 323
 affettivo 329, 407
 ciclotimico 332, 407
 definizione 329
 depressivo 330
 ipertimico 330
 irritabile 332, 407
tensione muscolare 298
teofillina 98, 102, 107, 251
terapia
 della psicosi
 nei tossicodipendenti 367
 dipendenza
 da oppioidi 62
 disintossicante
 con carbamazepina 259
 disturbi dell'umore
 nei tossicodipendenti 382
terapia a lungo termine
 con litio 242
terapia con antagonisti
 definizione 134
terapia di mantenimento
 definizione 134
terapia revulsiva
 definizione 134
terapia sostitutiva 66
testa vuota 219
testosterone 109
THC 87
tiagabina 282
tiamina 45, 48, 51, 52
tiapride 139
tic 167, 197, 319
ticcose
 sindromi 162
tinnito 107, 217
tioridazina 107, 156, 157, 159, 167,
 169, 177, 182, 183, 184, 192,
 208, 248
tioxanteni 156
tiramina 222
tirosina 142

tiroxina 235
 tolleranza 10, 16, 26, 33, 40, 45
 agli oppioidi 62
 allucinogeni 82
 benzodiazepine 307
 crociata
 definizione 34
 funzionale 34
 metabolica 34
 definizione 34
 inalanti 95
 inversa 20, 34
 nicotina 104
 PCP 85
 S-SNC 77
 topiramato 280
 uso in psichiatria 281
 torpore 128, 179, 217, 320
 torsione di punta 167
 tosse 105
 tossicità
 da acido valproico 267
 da benzodiazepine 311
 da carbamazepina 261
 da IMAO 189, 224
 da triciclici 208
 tossicodipendenza
 cause della 2
 concetto di malattia 25
 cura della 28
 e disturbi d'ansia 389
 e disturbi di personalità 397
 e personalità 396
 e psicosi 361
 e sintomi psicopatologici 395
 e spettro bipolare 406
 e suicidio 378
 metabolica 32
 reazioni culturali 23
 ricaduta 38
 stile di vita 26
 storia naturale
 dosi crescenti, fase delle 133
 luna di miele, fase della 9
 porta girevole, fase
 della 133. *Vedi anche* revolving
 door
 terapia
 obiettivi 28
 orientamento cognitivo 29
 riabilitazione psicosociale 30
 tossidipendenza
 reattiva 32
 Tourette, Gilles de la
 sindrome 156, 167
 tranilcipromina 143, 198, 221, 222,
 223, 224, 225, 259, 335, 337
 abuso di 118
 trattamento
 alcolismo 45, 46, 47, 51
 astinenza
 da D-SNC 73
 disturbi d'ansia
 nei tossicodipendenti 391
 doppia diagnosi 353
 effetti spiacevoli
 allucinogeni 80
 farmacologico
 alcolismo 57
 flashback
 da allucinogeni 81
 intossicazione
 PCP 84
 S-SNC 77
 overeating disorder 129
 psicosi
 da allucinogeni 81
 PCP 85
 stato confusionale
 da allucinogeni 81
 tabagismo 106
 uso di inalanti 95
 trauma cranico
 e alcool 44
 trazodone 187, 190, 199, 201,
 203, 208, 210, 214, 218, 219,
 223, 224, 300, 301, 303, 319
 tremore 47, 62, 73, 77, 78, 100,
 104, 119, 177, 178, 179, 215,
 217, 245, 246, 249, 264, 267,
 268, 275, 282, 288, 297, 308,
 338

da alcool 44
neonatale 430
triazolam 120, 121, 290, 292, 293,
296, 301, 302, 307, 308, 312
abuso di 119
tricyclici 60, 129, 142, 203,
327, 338, 383, 393
chimica 203
effetti collaterali 208
 anticolinergici 208
 cardiologici 209
 ipotensione ortostatica 208
 sessuali 209
farmacologia 203
interazioni farmacologiche 212
livelli plasmatici 205
nei tossicodipendenti 383
potenziamento dei 207
prescrizione 204
sovradossaggio 210
 trattamento 211
tossicità 208
trattamento
 linee guida 204
uso
 in gravidanza 206
 nell'anziano 206
tricotillomania 198
triesilfenidile 122
trifluperazina 156, 248, 270, 339
trimipramina 228, 387, 417
troclea
 segno della 177
trombocitopenia
 e alcool 44
tromboembolia 281
tubercolosi 44, 146
tubero-infundibolare, via 161
tumori
 gastrointestinali 44
turbe dell'accomodazione 107

U

ulcera peptica 117
ulcerazioni del setto nasale 44
ulcere buccali 105

ulcere orali 107
umore
 disturbi dell'
 e disturbi di personalità 326
 sindrome organica sensibile al
 metadone 381
umore disforico
 e rischio di ricaduta 381
 nel tossicodipendente 374
umore reattivo 191
unità di strada 28, 64
UROD, metodo 153
uso di sostanze
 definizione 33
 nei pazienti psicotici 363
utero placentare
 ipoperfusione 430

V

VACTERL
 sindrome 430
valproato 129, 144, 164, 234,
235, 236, 238, 239, 242, 243,
248, 253, 256, 258, 265, 267,
271, 345, 387. *Vedi anche* acido
 valproico
 associazione con
 carbamazepina 234
 associazione con litio 261
 e aggressività 345
 e gabapentin 278
 e metadone 386
vampate 62, 76, 100, 225
varici esofagee 44
venlafaxina 187, 188, 189, 190,
199, 201, 202, 203, 204, 206,
208, 213, 214, 216, 218, 219,
258, 300, 337
verapamile 248
vertigine 224
vertigini 72, 76, 104, 138,
175, 260, 262, 272, 275, 280,
281, 282
vigabatrina 139, 282, 283
violenza 43, 72, 343, 344
viraggio

maniacale 217. *Vedi anche* switch
maniacali
visione
confusa 107, 182, 210
offuscata 84, 94, 272
visive
anomalie 120, 246, 262
vitamina B
deficit di
nell'alcolista 52
vitamina K
nell'alcolista 48
vitaminico
complesso B
nell'alcolista 48, 51
deficit 48
vocali
alterazioni 111
vomito 44, 47, 60, 62, 73, 76, 84,
100, 104, 107, 117, 138, 215,
217, 219, 244, 249, 267, 272,
294
autoindotto 128
nella tossicodipendente
in gravidanza 428

W

warfarina 102, 158, 215, 270
Wernicke
encefalopatia di 46, 52
Wernicke-Korsakoff
sindrome di 44, 45, 52
Wikler
ipotesi di 151
Wilson
malattia di 164

X

xerostomia 100, 122, 176, 177,
194, 204, 208, 219

Y

yohimbina 212, 217

Z

zaleplon 294
zimetidina 136
zipeprolo 116
zolpidem 285, 286, 289, 294,
296, 301, 303, 312
indicazioni terapeutiche 296
zonisamide 283
zuclopentixolo
decanoato 158, 172

Finito di stampare nel mese di Novembre 2001
presso le Industrie Grafiche delle Pecini Editore S.p.A.
Via A. Grandesso • 55121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 212011 • Telefax 050 212030
www.peciniunited.it



