

BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association
Disturbi correlati a sostanze e disturbi di addiction
Raffaello Cortina Editore - 2014

Salvatore Giancane
Eroina – La malattia da oppioidi nell'era digitale
Edizioni Gruppo Abele – 2014

Strain. E, Stitzer L.L., Leisbon I.A.
Comparison of buprenorphine and methadone in treatment
of opioid dependence
Am. J. Psychiatry – 1994

Adams A.C., Keefe K.A.
Buprenorphine potentiates L-Dopa-induced contralateral rota-
tion in 6-Hydroxydopamine-treated rats
Neurosci Lett. – 1999

Felice Nava
Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze
Franco Angeli Editore – 2004 Ristampa

Si ringraziano per la collaborazione i Sigg.ri: Salvatore
Taverniti e Santo Scozzafava - Operatori Amministrativi -
Ser.T. Catanzaro

ABUSO E DIVERSIONE DI ALTE DOSI DI LORMETAZEPAM E ZOLPIDEM Un caso clinico complesso

**Ester Messina¹, Filippo Boschello¹, Rebecca Casari²,
Marco Faccini², Chiara Resentera², Laura Morbioli²,
Fabio Lugoboni²**

¹Clinica Psichiatrica dell'Università di Verona

²Unità di Degenza di Medicina delle Dipendenze,
Policlinico di Verona

Ester Messina e Filippo Boschello vanno equamente con-
siderati come primi autori del presente lavoro.

Ester Messina 27 anni medico specializzando Scuola
Psichiatria Università di Verona

Filippo Boschello 35 anni medico specializzando Scuola
Psichiatria Università di Verona

Le benzodiazepine sono i farmaci psicotropi più pre-
scritti nel mondo e il loro abuso risulta particolar-
mente frequente nei soggetti con dipendenza da oppi-
oidi.

La descrizione di un caso di abuso di lormetazepam
per via endovena e zolpidem per os in un paziente in
terapia sostitutiva con metadone, detossificato medi-
ante infusione sottocutanea continua di flumazenil, ci
fornisce uno spunto di riflessione in merito a: diver-
sione nella via di somministrazione delle benzodi-
azepine e loro assunzione a dosaggi sovratrapeutici;
abuso di benzodiazepine in pazienti in terapia meta-
donica, con particolare riferimento all'importanza
della ottimizzazione della terapia agonista oppioide
sostitutiva come condizione preliminare alla detossifi-
cazione da benzodiazepine.

Introduzione

Le benzodiazepine (BZD) sono i farmaci psicotropi più
prescritti al mondo e questo solleva un problema di
salute pubblica considerato che, se da un lato sono
molecole con un riconosciuto effetto terapeutico e
una scarsa tossicità acuta, dall'altro hanno un poten-
ziale addittivo documentato sin dagli anni immediata-
mente successivi all'introduzione del clordiazepossido
(Fatseas M et al, 2006). L'abuso di BZD è particolar-
mente comune nei soggetti con dipendenza da oppioidi,
sia nei soggetti che abusano di eroina sia in quel-
li in trattamento sostitutivo con metadone. Non
esistono a oggi studi di notevoli dimensioni e con
lungo *follow-up* per valutare l'entità del fenomeno,
tuttavia un recente *survey* su 194 soggetti dipendenti
da oppioidi, inclusi in un programma di trattamento
sostitutivo con metadone negli USA, ha evidenziato
che la prevalenza *lifetime* di uso e abuso di BZD in
pazienti in terapia metadonica di mantenimento era
pari al 47% (con il 39.8% dei soggetti che dichiara-

vano di utilizzare benzodiazepine senza una prescrizione medica) (Chen KW et al, 2011). Con specifico riferimento all'abuso di BZD, in uno studio prospettico, con *follow-up* a un anno, condotto in Israele in soggetti in trattamento metadonico di mantenimento, la prevalenza *lifetime* di abuso risultava pari al 66.3%, mentre la prevalenza puntuale era pari al 50.8% (Gelkopf M et al, 1999). Il co-abuso negli eroinomani attivi avviene per la ricerca di un effetto euforizzante maggiore, mentre negli individui in terapia sostitutiva per oppioidi (metadone o buprenorfina) il consumo additivo di BZD avviene allo scopo di ottenere l'effetto farmacologico descritto come "heroine-like" (Jones JD et al, 2012). Non ci sono noti, invece, studi che abbiano investigato l'eventuale co-abuso di oppioidi e zolpidem, nonostante le somiglianze di quest'ultimo con le BZD, sia da un punto di vista farmacologico, che per quello che concerne gli effetti comportamentali di abuso e dipendenza (Victorri-Vigneau C et al, 2007). Descriveremo di seguito un caso di abuso e dipendenza di lormetazepam (LMZ) per via endovenosa e zolpidem per os in un paziente in terapia agonista oppioide con metadone, ricoverato per detossificazione, mediante infusione sottocutanea di flumazenil e stabilizzato con valproato.

Caso clinico

ZK è un maschio caucasico di 37 anni, separato, con diploma professionale di operatore socio-sanitario, disoccupato al momento del ricovero. Vive temporaneamente con la madre.

In anamnesi si segnalano: tossicodipendenza da eroina per via parenterale iniziata all'età di 20 anni, in trattamento metadonico sostitutivo presso SERT, da due anni. Nel corso degli anni ha effettuato vari inserimenti presso comunità terapeutiche con esito parzialmente positivo ma è costantemente ricaduto nell'abuso di eroina per via parenterale, con sporadico abuso di cocaina per via inalatoria, mentre l'anamnesi per abuso alcolico era negativa. Diagnosi di Disturbo Borderline di personalità; epatopatia HCV positiva. Da segnalare numerose crisi epilettiche di verosimile origine astinenziale da BZD. Riferisce iniziale consumo sporadico di LMZ gtt per os dall'età di 19 anni, in concomitanza all'abuso di eroina e cocaina, per potenziare l'effetto oppioide e per contenere le crisi ansiose correlate al consumo di cocaina. Il consumo quotidiano del LMZ gtt ha inizio due anni prima della nostra osservazione e avviene dapprima per os, con rapido aumento del dosaggio, e successivamente per via endovenosa, fino al dosaggio di 20 ml (un flacone) die (pari a 200 mg diazepam-like) in tre somministrazioni nel corso della giornata. L'abuso di LMZ viene motivato dal paziente con una iniziale finalità automedicativa per controllare la sintomatologia ansiosa e le difficoltà nel sonno, sperimentando tuttavia un peggioramento dell'umore, con irritabilità e vissuti depressivi associati a crescenti problemi di ansia e di insonnia. Comincia quindi ad assumere zolpidem 10 mg cpr, arrivando rapidamente a un dosaggio quotidiano sovraterapeutico di 30 cpr die, distribuite nel corso della giornata con la maggior parte assunta la sera. Il paziente riferisce di procurarsi le sostanze di abuso nel mercato illecito

delle sostanze e non in farmacia o tramite ricetta medica, con notevole dispendio economico.

Per controllare l'irritabilità, le notevoli quote ansiose e le difficoltà legate all'insonnia che aumentano nel corso del tempo, su indicazione del medico curante del SERT, viene ottimizzata l'assunzione della quetiapina fino a 900 mg die (dosaggio sovraterapeutico) con scarso beneficio sul quadro clinico. Viene quindi effettuato ECG di controllo che rileva prolungamento del tratto Qtc, per cui si consiglia al paziente progressivo *decalage* della terapia con metadone (assunta al dosaggio di 100 mg die stabile da mesi) fino a 35 mg die, che tuttavia provoca una riacutizzazione del *craving* per l'eroina, portando il paziente a una ricaduta nel consumo di eroina per via parenterale poco prima del ricovero programmato presso il nostro reparto. La madre, che lo accompagna alla visita pre-ricovero, si dice disperata soprattutto per l'abuso di BZD. La richiesta di ZK è di un ingresso in una comunità terapeutica, dove era già stato ospite, disponibile ad accoglierlo ma non in grado di gestire il grave stato di intossicazione da BZD. Al momento del ricovero ZK assume la seguente terapia: quetiapina 900 mg die, levomepromazina 100 mg die, valproato 1000 mg die, metadone 35 mg die.

All'ingresso in reparto il paziente appare molto sedato (avendo assunto LMZ la mattina stessa e lo zolpidem la sera precedente, oltre la terapia neurolettica) ma col laborante; per il resto non si evidenziano alterazioni di rilievo all'esame obiettivo. Vengono effettuati ECG, che rileva Qtc lievemente al di sopra del normale e i prelievi ematici per gli esami di routine. Viene quindi iniziato trattamento detossificante con flumazenil per via sottocutanea continua (mediante elastomero) alla dose media di 1 mg in 24 h, che viene proseguito per 7 gg. Zolpidem e LMZ vengono sospesi all'ingresso, introducendo terapia benzodiazepinica per os con Clonazepam 6 mg die, progressivamente ridotti nel corso della degenza, allo scopo di mantenere bassi gli score astinenziali, di controllare la sintomatologia ansiosa e le alterazioni del sonno. Il decorso della procedura è stato regolare; si sono rilevati modesti sintomi astinenziali da BZD sotto forma di riacutizzazioni ansiose aspecifiche e non si è verificata la comparsa di *craving* per LMZ e zolpidem, come emerso dalla misurazione quotidiana con VAS specifica. In particolare non si sono verificate crisi convulsive. In seguito al rilievo di *craving* moderato-alto per eroina, misurato con apposita scala VAS, nei primi giorni del ricovero, è stata effettuata una progressiva ottimizzazione della terapia metadonica fino a 60 mg/die. È stata inoltre rivalutata la terapia psicofarmacologica, con interruzione della levomepromazina, riduzione della quetiapina e impostazione di terapia con SSRI per il rilievo di sintomatologia ansioso-depressiva. Alla dimissione il paziente presentava ECG con valori nei limiti di norma; in particolare il Qtc era nel *range* di normalità. Il paziente è stato dimesso con la seguente terapia: valproato 1000 mg/die, clonazepam 2 mg/die (da sospendere progressivamente in 30 gg), sertralina 50 mg/die, quetiapina 600 mg/die, metadone 60 mg/die, ed è stato accolto, il giorno stesso della dimissione, presso la CT prescelta. A tre mesi dalla dimissione, ZK

è ancora in comunità, si dice soddisfatto della sua situazione terapeutica, riferendo in particolare scarsi livelli di ansia e depressione e discreta qualità del sonno.

Discussione

Nonostante non si sia effettuato un dosaggio specifico per stabilire la concentrazione ematica di LMZ e zolpidem, la posologia giornaliera che il paziente riferiva di assumere risultava essere superiore di 20-30 volte rispetto alle dosi raccomandate in scheda tecnica, configurandosi come megadosi sia di LMZ che di zolpidem. Il LMZ veniva assunto endovena, determinando una diversione rispetto alla via di somministrazione prevista in Italia per il LMZ gtt (il cui impiego è solo per os). In letteratura non sono molte le segnalazioni di utilizzo cronico di megadosi di BZD e *z-drugs* (Quaglio G et al, 2012), mentre l'abuso di LMZ per via iniettiva rappresenta una fattispecie di abuso che abbiamo potuto documentare in più occasioni nella nostra casistica, sebbene in letteratura non esistano pubblicazioni. In questo specifico caso clinico, l'abuso di BZD e farmaci correlati si accompagna a un trattamento sostitutivo a base di metadone. In letteratura la prevalenza dell'uso di BZD tra i pazienti in terapia metadonica varia dal 51% al 71%. Numerosi studi individuano un significativo abuso di BZD in questa popolazione, specie se sono presenti delle comorbidità psichiatriche, come in questo caso, con importanti livelli di dipendenza e tolleranza. La coassunzione di benzodiazepine e metadone correla con un maggiore rischio di depressione respiratoria e pone degli interrogativi relativi al trattamento di queste condizioni (Jones JD et al, 2012).

Con riferimento al co-abuso di oppioidi e BZD, è inoltre opportuno sottolineare l'importanza dell'ottimizzazione e della stabilizzazione della terapia metadonica come condizione preliminare alla detossificazione dalle BZD, per varie ragioni. Nei pazienti poliabusatori presenti nella nostra casistica, infatti, la detossificazione da una sostanza si è spesso associata a un effetto domino sulla riattivazione dei comportamenti di abuso nei confronti delle altre. In aggiunta, come evidenziato in uno studio del 2003 sulla detossificazione da BZD in pazienti in trattamento agonista oppioide sostitutivo, più alti dosaggi giornalieri di metadone correlano con un maggior successo nelle procedure di detossificazione mediante trattamento BZD sostitutivo con clonazepam (Weizman T et al, 2003). L'abuso di BZD rappresenta un problema per i soggetti dipendenti da eroina, sia prima che dopo l'inizio della terapia metadonica di mantenimento. Tuttavia in un recente survey si evidenzia come il 60% dei soggetti con anamnesi positiva per uso di BZD vada incontro a un aumento del dosaggio o a una ripresa dell'utilizzo delle stesse, dopo l'inizio del trattamento metadonico. Gli autori concludono ipotizzando che i programmi di mantenimento metadonico non prendano adeguatamente in considerazione i problemi di tipo ansioso che possono essere slatentizzati dall'inizio della terapia metadonica (Chen KW et al, 2011). Il flumazenil è un farmaco comunemente impiegato per il trattamento delle intossicazioni acute da BZD. Nei casi

dove si è instaurata tolleranza per le BZD, esso però agisce da agonista parziale (Gerra G et al, 2002). Il flumazenil in somministrazione lenta ha dimostrato di essere ben tollerato e di ridurre i sintomi astinenziali da sospensione oltre al craving specifico per BZD; al contempo il resetting dei recettori per le BZD ha dimostrato limitati tassi di ricaduta nell'abuso di BZD (Lugoboni F & Quaglio G, et al 2014; Quaglio et al, 2012). Inoltre, l'impiego del flumazenil per via sottocutanea, come effettuato in questo caso, consente di ridurre le complicanze mediche legate alla cateterizzazione venosa periferica (Hood SD et al, 2012). Il ruolo del valproato nel trattamento della sintomatologia da astinenza BZD appare controverso (Zullino DF et al, 2004). Nel caso specifico del nostro paziente, un'anamnesi positiva per crisi epilettiche e l'esperienza maturata nella nostra unità di Medicina delle Dipendenze ci hanno fatto propendere per l'impostazione della terapia con valproato a scopo anti-convulsivante. Infine, in considerazione della lunga storia di tossicodipendenza, della ripresa delle condotte di abuso e del craving per oppioidi, la dimissione presso una comunità terapeutica, dove poter avviare un percorso psicologico di detossificazione dalle sostanze di abuso, ci è apparso parte integrante del progetto terapeutico per il paziente (Sorensen JL et al, 1984).

Conclusioni

L'abuso delle BZD, particolarmente frequente tra i soggetti con dipendenza dagli oppioidi, pone a volte delle barriere apparentemente insormontabili. In questo caso clinico impedivano una corretta terapia metadonica perché l'altissimo uso terapeutico di neurolettici, nell'inutile tentativo di ridurre l'abuso di BZD e zolpidem, aveva prolungato pericolosamente il tratto QT dell'ECG e, in definitiva, l'ingresso in CT di un paziente con grave comorbidità psichiatrica. L'uso del flumazenil in somministrazione lenta durante un breve ricovero ha permesso di risolvere uno a uno i problemi che impedivano una doverosa azione terapeutica. La limitata diffusione di questa metodologia, efficace anche per via sottocutanea, è francamente inspiegabile.