

IL RUOLO ED IL SIGNIFICATO DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI NELLA "PRESA IN CARICO DELLA COMPLESSITÀ"

L'esperienza della riabilitazione alcolica di Palazzolo S/O Fondazione Richiedei

Alessia Medioli*, **Marco Renaldini****,
Sabrina Ferrari***, **Alessia Pizzoccolo*****,
Luigina Scaglia****

**Dirigente Medico Riabilitazione Alcolica Fondazione Richiedei*

***Psicologo Riabilitazione Alcolica Fondazione Richiedei*

****Educatore Riabilitazione Alcolica Fondazione Richiedei*

***** Direttore Unità Operativa, Medico Geriatra/
Psicoterapeuta Riabilitazione Alcolica Fondazione Richiedei*

La fase della detossificazione

Dalla letteratura (Liskow e Goodwin) si evidenzia come si siano distinti classi di farmaci per il trattamento dell'alcolismo: agenti per il trattamento dell'alcolismo, agenti antidesiderio, agenti per trattare concomitanti problemi psichiatrici, agenti per trattare concomitanti problemi alcol-droghe.

L'alcol provoca una condizione di tolleranza cellulare; pertanto, ogni improvvisa riduzione dei livelli di alcolemia può essere seguita dalla brusca comparsa di sintomi di astinenza agli effetti depressivi esercitati sul SNC dall'alcol. Oggi si ritiene che la dipendenza alcolica sia un fenomeno che si accompagna all'aumento del numero e dell'attività dei recettori (NMDA, VOC) del calcio e quindi ad uno stato di ipereccitabilità neuronale latente. Questa latenza può essere rotta dalla brusca sospensione del bere cui consegue la comparsa di sintomi che sono riconducibili agli effetti eccito-tossici alcol-correlati. Nella terapia della Sindrome da Astinenza Alcolica, così come nel trattamento della disassuefazione dall'alcol, è possibile scegliere tra due diversi tipi di intervento: il primo è basato sulla utilizzazione di psicofarmaci (benzodiazepine e neurolettici) che, pur non riducendo il craving per l'alcol, sono in grado di controllare la sintomatologia astinenziale; il secondo prevede l'utilizzo di un farmaco agonista (Gamma idrossi Butirato di Sodio) che appare in grado di ridurre la spinta compulsiva al bere e previene l'insorgenza della sindrome da astinenza alcolica. Il tempo per una adeguata detossificazione, nella nostra esperienza, può variare dai due tre giorni ad una setti-

mana, in relazione allo stato fisio-psicologico del soggetto. I pazienti all'ingresso del percorso riabilitativo nella nostra struttura sono per 70% dei casi da detossicare e per il 30% dei casi detossicati. Nei pazienti da detossicare viene impostata terapia con diazepam EV (1 o 2 fiale in base al livello di intossicazione) in soluzione fisiologica ad una velocità media di 80 ml/ora (la velocità di infusione può variare in base al livello di intossicazione), a questa terapia viene associata terapia con sodio ossibato in media nelle dosi di 7,5 ml per 3 die (dosaggio che può essere aumentato fino 10 ml per 4 o ridotto in base alle esigenze del singolo paziente). Per entrambi i farmaci avviene un decalage graduale durante il ricovero fino a sospensione completa in dimissione. La letteratura scientifica evidenzia come da più di venti anni le BDZ siano i farmaci più utilizzati sia per il trattamento della sindrome d'astinenza alcolica, che per prevenire e trattare le crisi epilettiche da astinenza e il delirium tremens. Esse sono sicure, poco costose, prontamente accettate dai pazienti. Tali farmaci agiscono legandosi ad un recettore per le BDZ stimolando l'azione del GABA, neurotrasmettitore ad azione inibitoria nel SNC. Il recettore per le BDZ è il GABA-BDZ. Le BDZ agiscono anche sul sistema noradrenergico diminuendo i sintomi dell'astinenza dovuti all'iperattività del sistema simpatico. Numerose BDZ (diazepam, oxazepam, clorazepam) sono state utilizzate nel trattamento della sindrome da astinenza alcolica. Del resto anche il trattamento con sodio ossibato è ben noto in letteratura: l'alcol agisce a livello del neurotrasmettitore GABA, inducendo una stimolazione e conseguentemente generando un effetto gratificante. Il principio attivo dell'Alcover, agisce allo stesso modo inducendo gratificazione così che il soggetto potrà rimanere astinente dall'alcol comunque percependo un effetto positivo e gratificante prodotto dall'Alcover, farmaco non tossico ma terapeutico dell'alcolismo.

Trattamento di mantenimento dell'astensione da alcol

Il progetto di terapia in dimissione viene concordato con il servizio inviante territoriale ed il paziente stesso. A seconda delle necessità individuali, viene proposta terapia con disulfiram e/o con acamprosato. Statisticamente si è evidenziato come il 18,22% delle donne esca dalla nostra unità riabilitativa con terapia con acamprosato, contro il 14,50% dei pazienti maschi, il 30,08% delle donne esce con terapia con disulfiram contro il 29,67% dei pazienti maschi. Per quanto riguarda il disulfiram viene prima eseguito un colloquio medico durante il quale si informa il paziente sugli effetti del farmaco e si acquisisce il consenso informato. I farmaci utilizzati durante la fase di detossificazione, come abbiamo detto in precedenza, sono sostanzialmente due: *diazepam* e *sodio ossibato* a questi viene aggiunto nei pazienti con iperammoniemia lattuloso e rifaximina (aminoacidi ramificati vengono introdotti raramente nei casi di forte intossicazione). A questi farmaci aggiungiamo anche terapia con vitamina B ed acido folico. In letteratura si evidenzia come le benzodiazepine in generale ed il *diazepam* in particolare presentino tolleranza crociata con l'alcol a livello del complesso recettoriale GABA (la cui funzionalità

viene modificata in seguito all'esposizione cronica all'alcol); stimolano l'azione del GABA, neurotrasmettitore ad azione inibitoria del SNC, svolgendo una buona azione sedativa ed anticonvulsivante, interagisce con il sistema adrenergico, riducendo la liberazione di NA e controllando quindi i sintomi astinenziali dovuti all'iperattività del sistema simpatico riscontri il gradimento maggiore per sicurezza, costo, efficacia e maneggevolezza; i dosaggi, tuttavia, vanno adattati a ciascuna situazione clinica ed usati con cautela per il rischio di ipersedazione e depressione respiratoria; da non sottovalutare l'eventuale rischio di dipendenza. Le BDZ a lunga emivita, in confronto a quelle a breve emivita, comportano somministrazioni meno frequenti e una diminuzione più graduale dei livelli ematici quando la dose viene scalata. È noto come il *sodio oxibato* sia prescrivibile in Italia dal 1992 per l'alcolismo, mentre è considerata sostanza illegale in alcuni paesi esteri. Esso ha un'azione alcolimimetica ed è perciò assimilabile a un "sostitutivo" dell'alcol. Il GHB ha un'azione dopaminergica indiretta legandosi ai recettori GHB e GABA_B. Il GHB è stato identificato in tutte le regioni del cervello dei mammiferi (neurotrasmettitore endogeno). La terapia con GHB è efficace sia nel contrastare i sintomi di astinenza sia nel ridurre il craving per l'alcol. La sua azione di agonista gabaergico provoca un aumento del rilascio di dopamina nei sistemi cerebrali della ricompensa, mimando, quindi, gli effetti gratificanti dell'alcol. È impiegato a dosaggi di circa 50-100 mg/kg/die distribuiti in almeno tre assunzioni al giorno. Ai pazienti che presentano una scarsa risposta al farmaco si può proporre un maggiore frazionamento della stessa dose; spesso infatti il grado di efficacia (riduzione del craving e mantenimento della condizione di astinenza) è maggiore usando dosi più frazionate (5-6 somministrazioni anziché 3). Gli obiettivi della terapia sono la riduzione del craving, la riduzione dei sintomi astinenziali e sul consumo di alcol la riduzione del numero di drinks/die con l'aumento del numero dei giorni di astinenza consecutivi. Dosi terapeutiche di GHB non creano abitualmente dipendenza e il paziente non manifesta generalmente sintomi di astinenza all'interruzione del trattamento. Il GHB è indicato per: alcolisti in fase attiva, alcolisti a esordio prevalentemente tardivo, pazienti che associano alcol e benzodiazepine, pazienti in trattamento di disassuefazione, pazienti con craving da tensione e da ricompensa. Per le proprietà gratificanti, euforizzanti e rinforzanti (simili all'alcol), è stato segnalato un rischio potenziale di abuso, confermato da alcune indagini cliniche. Per i rischi connessi allo sviluppo di craving ed episodi di abuso di GHB, è consigliato uno stretto monitoraggio clinico durante la terapia. Nella fase iniziale di trattamento è utile ottenere la collaborazione di un familiare di riferimento, in modo da poter individuare celermente l'eventuale insorgenza di craving ed abuso verso il GHB; ciò è ancora più importante laddove vengano evidenziati i presupposti clinici per una polidipendenza. Il GHB non è indicato per: alcolisti epilettici, pazienti con abuso di cocaina e poliabuso, particolare cautela nei pazienti con disturbo borderline di personalità o sensation seekers (per l'aumento del rischio di abuso). Per quanto riguarda il *mante-*

nimento dell'astensione da alcol e quindi la terapia suggerita in dimissione come già detto i farmaci utilizzati nella nostra riabilitazione sono sostanzialmente due: *disulfiram* ed *acamprosato*. È ben noto come le fasi iniziali del metabolismo dell'etanolo sono la sua conversione ad acetaldeide a opera dell'enzima alcol-deidrogenasi e di questa ad acetato per effetto dell'enzima aldeide-deidrogenasi. Questi passaggi metabolici avvengono molto rapidamente e non si determina accumulo di acetaldeide. Dalla letteratura si conosce come il *disulfiram* (DF) inibisce l'azione dell'enzima aldeide-deidrogenasi, causando un accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico chiamato sindrome da acetaldeide caratterizzata da: sensazione di calore intenso al volto, al collo e al tronco con "rush" cutaneo di colore violaceo, tachicardia, ipertensione, nausea, vomito, diarrea, cefalea, difficoltà respiratorie e alterazioni ECG-grafiche. Le manifestazioni cliniche da accumulo di acetaldeide compaiono 5-15 minuti dopo l'assunzione di alcol e possono durare da 30 minuti fino ad alcune ore. La consapevolezza del rischio di comparsa dei sintomi da accumulo di acetaldeide funge da deterrente per l'assunzione di alcol. Studi clinici controllati hanno confermato una moderata efficacia del DF rispetto all'astinenza a breve termine e alla quantità di alcol assunta; l'efficacia aumenta ove il trattamento sia "supervisionato" cioè l'effettiva assunzione sia controllata da familiari, personale sanitario o all'interno di gruppi di trattamento (Krampe e Ehrenreich, 2010; Jørgensen et al., 2011). Il DF inibisce il metabolismo di molti farmaci, quali anticoagulanti, fenitoina e isoniazide, accentuandone attività e tossicità. Il suo utilizzo è controindicato principalmente in presenza di epatopatia severa ed in gravidanza. Il DF può causare epatite; pertanto, è bene predisporre controlli degli enzimi di epatocitosi almeno ogni 3 mesi. Un trattamento per un periodo superiore ai 6 mesi può inoltre causare neuropatie periferiche. La terapia con DF può essere iniziata solo se il soggetto risulta astinente da alcol da almeno 12 ore, con un dosaggio di 800-1.200 mg/die per i primi 3-4 giorni continuando, poi, con 400 mg/die fino alla 7a giornata compresa; in seguito, ridurre il dosaggio a 200 mg/die mantenendolo per non più di 5-6 mesi. Il trattamento è ripetibile dopo un periodo di sospensione di 30-40 giorni. Dalla letteratura sappiamo anche come che l'*acamprosato* (ACM) o N-acetil omotaurina, sia un modulatore recettoriale approvato come trattamento farmacologico per la dipendenza da alcol che agisce attraverso il ripristino di un alterato equilibrio tra i neurotrasmettitori eccitatori e quelli inibitori (glutammato e gamma-amminobutirrico, rispettivamente) presente nei pazienti alcolisti. L'effetto anti-craving e la capacità di questa molecola di mantenere l'astinenza è comprovato da consistenti evidenze (Rugani et al., 2011). Vi è inoltre un effetto di neuroprotezione che si esplica attraverso un'attività di agonista parziale sul recettore N-metilD-aspartato del glutammato con conseguente normalizzazione dell'ipertono glutammatergico e una successiva riduzione dell'eccessiva entrata di ioni calcio intracellulari. La farmacoterapia dell'alcolismo ha confermato che l'ACM è superiore al placebo nel mantenimento dell'astinenza a 6 e

12 mesi (Mann et al., 2004), evidenziando inoltre la stessa efficacia in entrambi i sessi e una buona compliance e ritenzione in terapia dei pazienti trattati col farmaco attivo (Mason et al., 2012). L'ACM, inoltre, migliora i disturbi del sonno, assai frequenti nei pazienti alcolisti (Staner et al., 2006) e il suo ottimo profilo di sicurezza ne consente una maneggevolezza terapeutica anche in pazienti con alterazioni dei parametri biochimici epatici, dovuta alla eliminazione renale della molecola. L'uso pertanto risulta sconsigliato in pazienti affetti da insufficienza renale di grado moderato-severo. Da una recente analisi dei dati di sicurezza clinica è emerso che l'unico effetto indesiderato riportato in maniera regolare nei vari studi è la diarrea (legata all'effetto osmotico del farmaco) (Rosenthal et al., 2008), di solito transitoria. L'ACM non produce tolleranza o dipendenza; l'uso contemporaneo di alcol non ha effetti sulla farmacocinetica. Le dosi consigliate e la durata del trattamento sono di 1,3 g/die (pazienti con peso < 60 kg) e 2 g/die (pazienti con peso > 60 kg) per os suddivisi in 3 somministrazioni giornaliere, per un periodo di 1 anno. Sono stati fatti molti studi al fine di indagare la superiorità di efficacia dell'*associazione di più farmaci rispetto alla monoterapia*, sfruttando un possibile effetto addizionale o sinergico dei vari farmaci. L'associazione tra GHB (effetto anti-craving) e Disulfiram (effetto avversivante) si è dimostrata utile per aumentare l'efficacia rispetto ai due farmaci somministrati da soli. Ad esempio può aumentare la compliance al trattamento avversivante, nei casi nei quali è indicata l'astensione completa. Utile l'associazione tra acamprosato (effetto anti-craving) e disulfiram (effetto avversivante). Al momento, pur essendoci alcune associazioni farmacologiche che hanno dato risultati interessanti in termini di efficacia clinica, non esistono ancora chiare evidenze scientifiche univoche per sostenere che una combinazione di due farmaci sia più efficace della monoterapia. Tutte le associazioni farmacologiche, ad eccezione di quella tra disulfiram e NTX, si sono rivelate superiori in termini di efficacia rispetto alla monoterapia, anche se talvolta non in modo statisticamente significativo. Le terapie combinate non hanno prodotto effetti collaterali gravi, né un aumento di effetti collaterali tali da portare ad un aumento significativo dei drop-out. Quindi l'associazione di più farmaci non può essere la prima scelta per il trattamento dell'alcolodipendenza, ma dopo il fallimento di una terapia con un singolo farmaco, si può associare un altro farmaco tenendo presente le evidenze di efficacia prodotte in letteratura.

BIBLIOGRAFIA

- A. Agnolucci, M. Mariottini S: Gozzi. Intossicazione acuta alcolica. *Terapia Medica* pag. 239-244
- C. Maremmani, C. Balestri. Alcolismo clinica e terapia
- L. Friedmal NE Fleming, DH Roberts *Source book of substance abuse and addiction*. Baltimore Williams & Wilkins 1996
- D. Spaziani La corretta gestione della sindrome da astinenza da alcol in carcere. *Il detenuto in carcere*
- ASL Bergamo Indicazioni di buone pratiche cliniche per il trattamento farmacologico del disturbo da uso di alcol. ASL Bergamo dipartimento per le dipendenze
- M. Cibir, A. Lucchini, A. Rossi. LA gestione delle dipendenze da alcol in medicina generale *Disease Management*. Società italiana medicina generale Pag 1-32.
- F. Cheli, P. Donadoni M. Riglietta Indicazioni di buone pratiche cliniche per il trattamento farmacologico del disturbo da uso di alcol
- Krampeh et al., Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Current pharmaceutical design* 2010 16, pag 2076-2090
- B.J. Mason and P. Leher "acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data" *Alcoholism: clinical and experimental research* 36(2012) Pag 496-508
- H. Pinamonti, M.R. Rossin Polidipendenza. L'assunzione multipla di sostanze in una prospettiva interdisciplinare clinica integrata Ed Franco Angeli