



DR. PAOLO MARZORATI

RUOS NOA SETTEMBRINI

UOC DIPENDENZE

DIPARTIMENTO SALUTE MENTALE E DIPENDENZE

ASST-FBF-SACCO

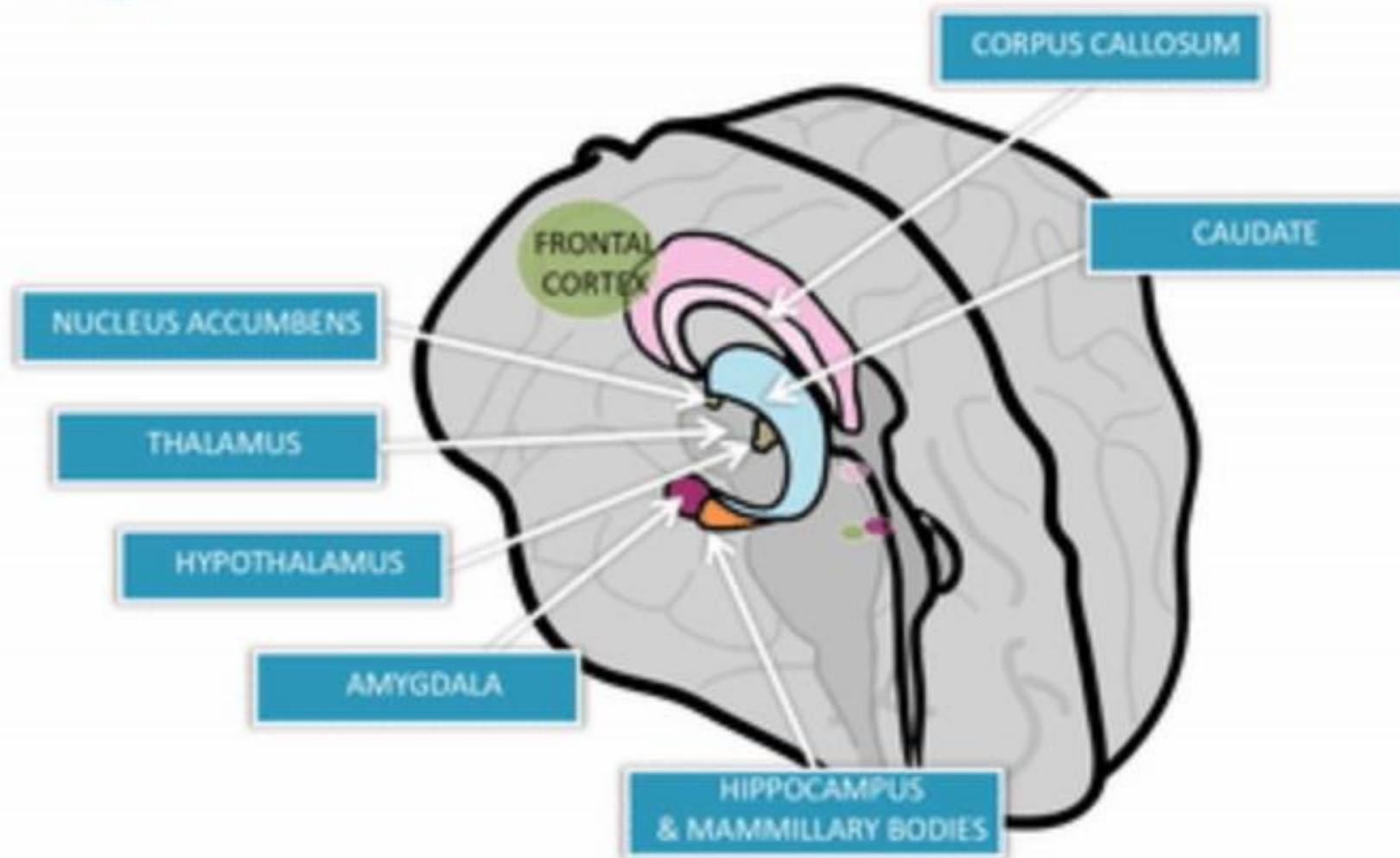
GESTIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NEL DISTURBO DA USO DI ALCOL ALCOLACLOA

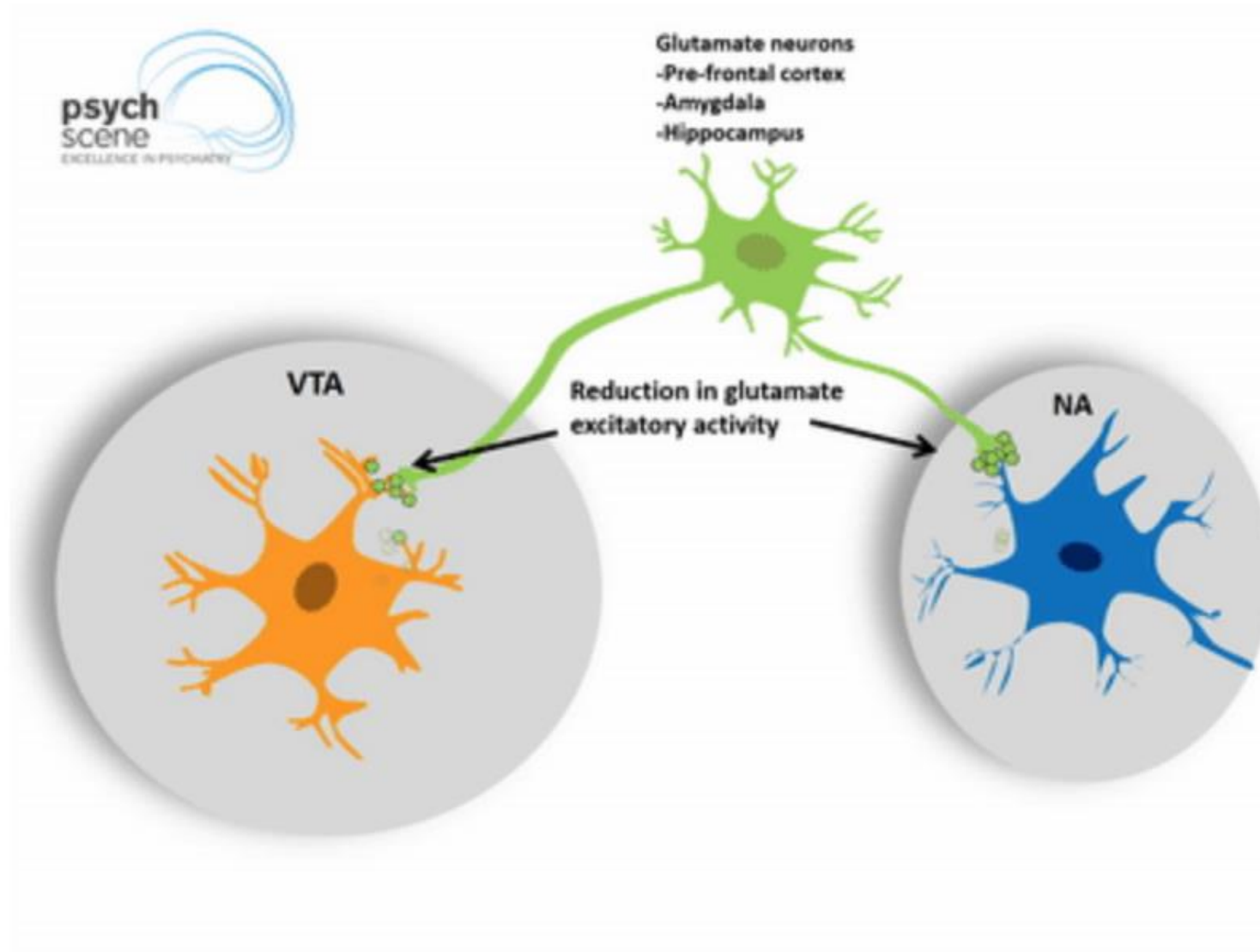
DISTURBO DA USO DI ALCOL (AUD). PREMESSA

- ▶ Disturbo comune (prevalenza 7-10%)
- ▶ Responsabile di una moltitudine di problemi medici, psicologici, sociali, economici
- ▶ < 10% delle persone con AUD ricevono un trattamento farmacologico
- ▶ Disturbo eterogeneo, complessa interazione tra genetica e ambiente con numerose manifestazioni fenotipiche.
- ▶ Difficile pensare ad un univoco trattamento per AUD (molti AUD)
- ▶ Contrariamente a molte altre sostanze psicoattive Alcol ha bersagli multipli (interagisce con un gran numero di neurotrasmettitori ed ormoni come GABA, glutammato, dopamina, oppioidi, monoamine, acetilcolina, endocannabinoidi, CRF, Neuropeptide Y)



BRAIN AREAS AFFECTED BY ALCOHOL





Alcohol reduces glutamate excitotoxicity (VTA); enhances GABA inhibitory activity (VTA) and enhances dopamine release from the VTA to NA by disinhibiting GABA via endogenous opioids. The release of dopamine mediates alcohol's pleasurable and reinforcing actions.

DISTURBO DA USO DI ALCOL (AUD): LE DIFFICOLTÀ DEI FARMACI

- ▶ Sviluppo di farmaci per AUD indietro rispetto a quello di depressione e schizofrenia, ostacolato da una incompleta comprensione del background neurobiologico
- ▶ Efficacia attuale dei farmaci per AUD rimane modesta
- ▶ Non ci sono forti predittori clinici di risposta al trattamento
- ▶ Interventi motivazionali, educativi e psicoterapie sono trattamenti consolidati
- ▶ Sviluppare diversi approcci farmacologici in virtù dei molti bersagli neurobiologici dell'Alcol?

AUD: ASPETTATIVE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

- ▶ Gestione del craving
- ▶ Gestione della sindrome di astinenza
- ▶ Mantenimento dell'astensione e prevenzione ricadute
- ▶ Migliore definizione psicodiagnostica
- ▶ Migliore azione della psicoterapia
- ▶ Miglioramento della sintomatologia medica generale

I FARMACI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DI AUD IN ITALIA

- ▶ Acamprosato (N-metil-d-aspartato -NMDA-modulatore)
- ▶ Sodio oxibato: sale sodico di GHB
- ▶ Naltrexone (antagonista oppioidi)
- ▶ Disulfiram (inibitore enzimatico)
- ▶ Nalmefene (antagonista oppioidi)

TRATTAMENTO SINDROME DI ASTINENZA

- ▶ Benzodiazepine
- ▶ Sodio oxibato

MANTENIMENTO DELLA ASTENSIONE E PREVENZIONE RICADUTE

- ▶ Acamprosato
- ▶ Sodio oxibato
- ▶ Disulfiram
- ▶ Naltrexone

ANALISI DEL CRAVING E SCELTA FARMACOLOGICA

- ▶ Reward craving: disregolazione dopaminergica/oppioidoergica
- ▶ Relief craving: disregolazione GABA ergica/glutammatergica
- ▶ Obsessive craving: disregolazione serotoninergica

FARMACI OFF-LABEL PER IL TRATTAMENTO DI AUD

- ▶ Topiramato
- ▶ Baclofen (GABA-B agonista)
- ▶ Acido valproico
- ▶ Gabapentin
- ▶ Pregabalin
- ▶ Fluoxetina, Sertralina, paroxetina
- ▶ Ondansetron
- ▶ Antipsicotici (Quetiapina, Aripiprazolo)

LE RAGIONI PER UN USO FARMACOLOGICO ESPLORATIVO

- ▶ Poche terapie farmacologiche approvate
- ▶ In questa area della medicina la prescrizione non dovrebbe necessariamente essere ritenuta inappropriata
- ▶ Possibilità da esplorare se ragionevoli aspettative di farmacologia clinica
- ▶ Spesso evidenza della sicurezza di questi farmaci emerge dalla cura dei disturbi per cui sono già stati approvati

BENZODIAZEPINE

- ▶ Diazepam
- ▶ Clordiazepossido
- ▶ Lorazepam (in caso di epatopatia)

SODIO OXIBATO

- ▶ Potenziamento GABAergico
- ▶ Aumento dopamina nel sistema di ricompensa
- ▶ Stimola endorfine
- ▶ Azione anabolizzante
- ▶ Rischio di abuso in pz con dipendenza da sostanze e Disturbo di personalità borderline

SODIO OXIBATO

- ▶ Alcol mimetico (influisce su molti sistemi neurochimici)
- ▶ Antiastinenziale
- ▶ Anticraving e Mantenimento astensione
- ▶ Breve emivita
- ▶ 3-6 assunzioni al dì
- ▶ Dosaggio 50-100 mg/kg/die
- ▶ Attento monitoraggio

ACAMPROSATO

- ▶ Modulatore del recettore NMDA del glutammato
- ▶ Ripristina l'equilibrio tra la neurotrasmissione eccitatoria (glutammato) e quelle inibitoria (GABA)
- ▶ Meccanismo d'azione non del tutto noto
- ▶ Effetto neurochimico attribuito ad antagonismo glutammatergico
- ▶ Effetti terapeutici piccoli o modesti nella riduzione del consumo alcolico e nella promozione dell'astensione
- ▶ Aumenta efficacia se usato post detox con obiettivo astensione
- ▶ Meglio in donne con ansia elevata e senza familiarità per AUD
- ▶ Dosaggio: 333mg x 3/die per os

DISULFIRAM

- ▶ Usato dai 1940s, 1951 registrato USA-FDA
- ▶ Inibitore aldeide deidrogenasi epatica e inibitore conversione Dopamina/Noradrenalina nel SNC
- ▶ Sindrome da Acetaldeide
- ▶ Previene ricadute solo in pz complianti e supervisionati
- ▶ Inefficace se usato senza attento controllo
- ▶ Non colpisce il nucleo fondamentale di AUD
- ▶ Uso clinico limitato
- ▶ Dosaggi 100-800 mg

NALTREXONE

- ▶ Antagonista oppioide (M,K;D): blocca le proprietà psicoattive della sostanze che agiscono sui recettori oppioidi.
- ▶ L'effetto di ricompensa alcolica è in parte mediato dalla liberazione di oppioidi endogeni e uno degli effetti a valle di questo è il rilascio mesolimbico di dopamina nel nucleo accumbens
- ▶ previene gli effetti di rinforzo positivo dell'alcol
- ▶ Riduce le ricadute ostacolando l'innescamento degli effetti farmacologici dell'alcol
- ▶ Sembra efficace nel evitare che uno "scivolamento" alcolico diventi una completa ricaduta clinica
- ▶ Superiore a placebo nel prevenire heavy drinking dopo un iniziale periodo di astensione
- ▶ Superiore a placebo nel aumentare l'intervallo tra una ricaduta e l'altra.

NALTREXONE

- ▶ Approvato in Europa per AUD e riduzione di Heavy Drinking
- ▶ Significative fluttuazioni plasmatiche con la somministrazione orale (< 85% ,non sia ha risposta terapeutica)
- ▶ Compliance è strategica
- ▶ Proponibile in chi non accetta obiettivo astensione
- ▶ Possibile combinazione con acamprosato
- ▶ Compliance strategica
- ▶ Dosaggio: 50 mg /die per os

NALMEFENE

- ▶ Antagonista oppioide M
- ▶ Agonista parziale oppioide K
- ▶ Simile a Naltrexone con migliorate caratteristiche farmacologiche (emivita maggiore, legame recettori oppiacei SNC più efficace, elevata biodisponibilità, bassa tossicità epatica)
- ▶ Approvato in Europa per la riduzione di Heavy Drinking
- ▶ Proponibile in chi non accetta obiettivo astensione
- ▶ Dosaggio: 18 mg

BACLOFEN

- ▶ Agonista presinaptico recettori GABA-B
- ▶ Dosaggio 30-125 mg/die
- ▶ Dosaggio terapeutico ottimale ancora da stabilire
- ▶ Minimo metabolismo epatico
- ▶ Pochi effetti collaterali
- ▶ Preferito come farmaco di seconda linea in pz con cirrosi epatica o epatite alcolica

TOPIRAMATE

- ▶ Diverse azioni farmacologiche
- ▶ Uso: anticonvulsivante - trattamento II linea emicrania
- ▶ Potenzia stimolo inibitorio recettori GABA-A
- ▶ Riduce attività dopaminergica mesolimbico corticale e influenza direttamente esocitosi di monoamine, antagonizzando le afferenze eccitatorie glutammatergiche
- ▶ Importanti effetti secondari: parestesie, appiattimento cognitivo, tossicità fetale
- ▶ Dosaggio: da definire

GABAPENTIN

- ▶ Anticonvulsivante usato per epilessia e spasticità
- ▶ Riduce n° drink/die
- ▶ Abbassa la media di Heavy drinking days
- ▶ Aumenta il n° gg di astensione
- ▶ Associazione con Naltrexone meglio di Naltrexone solo