

I. Rassegne Critiche Bibliografiche*

LA SINDROME DA ASTINENZA DA COCAINA STUDIATA DAL N.I.D.A.

Baumann M.H., Milchanowski A.B.; Rothman R.B.: *Evidence for alterations in α 2-adrenergic receptor sensitivity in rats exposed to repeated cocaine administration*, *Neuroscience* 125(3):683-690, 2004.

Lee B., Tiefenbacher S., Platt D.M., Spealman R.D.: *Pharmacological blockade of α 2-adrenoreceptors induces reinstatement of cocaine-seeking behavior in squirrel monkeys*, *Neuropsychopharmacology* 29(4):686- 693, 2004.

Il NIDA (National Institute for Drug Abuse) studia l'effetto di una brusca interruzione della somministrazione endovena di cocaina presso l'IRP ovvero l'Intramuscular Research Programme di Baltimora, nonché presso il Centro della Harvard University di ricerca sui primati in Southborough (Massachusetts).

Mentre la ricerca neurobiologica classica aveva evidenziato l'effetto della cocaina sulla ricerca compulsiva della droga, il tipico craving, ora si studiano gli effetti della droga sull'umore, con particolare riguardo per l'epinefrina (NE = nor-epinefrina) cioè per il neurotrasmettitore che, insieme alla serotonina, è la chiave per il buon umore, l'ottimismo e per l'equilibrio sonno-veglia. Tutto fa pensare che la cocaina possa interferire con l'abilità della NE di stimolare le cellule cerebrali attraverso la mediazione di una proteina, il recettore alfa-2-adrenergico, che si trova sulla superficie delle cellule. Ora, per valutare la risposta del sistema adrenergico, si misura la qualità di GH (ormone della crescita) che viene prodotto dopo iniezione di clonidina.

I depressi secernono una quantità minore di GH dopo la stimolazione con la clonidina e lo stesso avviene dopo l'iniezione di due bloccatori del sistema adrenergico la yoimbina e l'RS 79948. A seguito di tali blocchi i primati (scimmie, scoiattoli) mostrano chiari segni di ansietà e vanno incontro ad una sorta di craving per la cocaina. Sembra, pertanto, che il sistema adrenergico abbia un ruolo nel processo di dipendenza ed i ricercatori si indirizzano verso le componenti neurochimiche dei processi di ricaduta. Appare soprattutto importante l'esplorazione dei meccanismi di ricompensa che influiscono sull'umore, per cui ci si orienta verso lo studio dell'individuazione di diversi obiettivi nel processo di dipendenza, considerando gli stadi del processo di ricompensa e di influenza sull'umore.

Dal punto di vista della sperimentazione animale va sottolineata la prospettiva di utilizzare le ipotesi sui meccanismi di azione, onde poterli bloccare o incentivare. Certo, il quadro dell'astinenza nei topini non può essere paragonata a quello provocato dalla brusca interruzione dell'assunzione di droghe per via endovena in animali pieni di piccoli cateteri. Ma intanto si possono dimostrare, non solo le reazioni della ricerca affannosa della pompa che eroga la droga, ma anche variazioni prolungate dell'umore, l'astenia, l'irritabilità.

L'ipotesi di un'azione della cocaina come stimolatore della produzione di GH (ormone della crescita) spiega il blocco nel rilascio di questo ormone, che si verifica anche dopo stimolazione specifica con la clonidina. Tutto fa ipotizzare ad un'azione della cocaina come desensibilizzante il sistema adrenergico, con influsso negativo nei confronti della produzione di dopamina. Sono importanti a questo punto le analogie con il quadro derivante dal blocco dei recettori alfa-2-adrenergici, provocato dalla somministrazione della yoimbina o dell'RS-79948. Si poteva pensare che la yoimbina agisca stimolando i movimenti e quindi, rendendo l'animale da esperimento (la scimmia) libero dai blocchi dei recettori alfa-2-adrenergici, ovvero agitato. Quasi come un corollario si comprende come la ricaduta nel consumo di cocaina possa essere determinata dalla comparsa di stress ambientali.

I TRATTAMENTI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI IN SOGGETTI IN TRATTAMENTO METADONICO CHE ABUSANO DI COCAINA

Rowan-Szal G., Bartholomew N., Chatham L., Simpson D.: *A combined cognitive and behavioural intervention for cocaine-using methadone clients*, *Journal of Psychoactive Drugs*, 37: 75-84, 2005

Uno dei problemi più seri del trattamento metadonico prolungato è il ricorso alla cocaina, probabilmente per superare gli effetti ipotonici del metadone. Secondo l'esperienza inglese coloro che da assuntori di metadone diventano dipendenti da cocaina sono piuttosto "tosti" ed hanno condotte irregolari.

Esistono diverse ricerche che dimostrano l'efficacia dei trattamenti cognitivo comportamentali per il contenimento dell'abuso di cocaina proprio per questa categoria; in genere però i servizi di base non affrontano volentieri le spese per le psicoterapie. Il gruppo degli psichiatri, per superare le difficoltà di arruolamento, ha previsto la concessione di ricompense tipo carte per mezzi di trasporto, biglietti per teatro, ma anche modeste somme (fino ad un totale di 25 dollari).

I 61 assuntori di metadone sono stati suddivisi fra trattamento standard e intervento COCA (cioè con counseling sull'abuso di cocaina della durata media di 45') per tre settimane. Il campione prevedeva soggetti con ricompensa e soggetti senza ricompensa.

Intanto si è confermato il valore di una pur modesta ricompensa inserita in attività di psicoterapia per suggerire forme di "far fronte" e di miglioramento dell'autostima. Netto è stato il vantaggio del counseling specifico (COCA), in quanto favorisce la formazione di rapporti fiduciosi fra pazienti e servizi. Appare vincente l'associazione, l'impiego, le tecniche di management della contingenza. Come parametri, oltre alla ritenzione nel trattamento, sono stati valutati gli indici di soddisfazione e la durata della riduzione nei consumi di cocaina dopo l'interruzione del trattamento.

* A cura di Carlo Vetere.

RISCHIO HIV IN TOSSICODIPENDENTI DA EROINA O COCAINA E ASSOCIAZIONE FRA TERAPIA COMPORTAMENTALE E FARMACOTERAPIA

Stein M., Anderson B., Solomon D., Herman D. et al.: *Reductions in HIV risk behaviours among depressed drug injectors*, American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 31: 417-432, 2005

È già noto come fra i tossicodipendenti la presenza di depressione aumenta i comportamenti a rischio di contrarre l'infezione da HIV; si discute fino a che punto l'atteggiamento fatalistico provochi una sorta di maggiore esposizione all'uso promiscuo di siringhe e ad altri comportamenti a rischio. Appare pertanto chiaro come trattando la depressione si dovrebbero ridurre i comportamenti a rischio HIV e migliorare l'adesione ai protocolli terapeutici.

Il programma ha arruolato tossicodipendenti con varie forme di depressione, ma senza altre patologie psichiatriche, che almeno una volta nei 30 giorni precedenti avessero scambiato la siringa e che non fossero in trattamento metadonico o residenziale. L'arruolamento è stato abbastanza laborioso e non sono mancati incentivi economici per favorire l'adesione ai controlli psico-diagnostici, a quelli biochimici e farmacologici. In tutto, poco più di 100 soggetti in prevalenza di sesso maschile: la psicoterapia è stata cognitivo-comportamentale puntando sul "coping with depression", senza includere interventi finalizzati alla riduzione del consumo di droghe. La farmacoterapia anti-depressiva comprendeva inizialmente citalopram per poi passare alla venlafaxina e, per ultimo, al bupropion.

Vi è stata, con il tempo, una riduzione nei comportamenti a rischio HIV in stretta correlazione con l'adesione ai controlli periodici, ma senza una netta differenza rispetto all'andamento nel gruppo di controllo. Il fatto che nel gruppo di pazienti di sesso femminile i risultati siano stati migliori, viene attribuito all'alleanza terapeutica fra pazienti e personale di assistenza, che è di sesso femminile. Certo queste indagini dimostrano la molteplicità dei problemi metodologici che vanno affrontati per giungere a conclusioni evidence based.

POSITIVA L'ESPERIENZA VIENNESE PER L'USO DELLA MORFINA ORALE A LENTO RILASCIO NEL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI

Kraigher D., Jagsch R., Gombass W., Orner R. et al. *Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence*, European Addiction Research 11: 145- 151, 2005

Non è la prima volta che la morfina idrocloruro viene impiegata come sostituto nella detossificazione dei soggetti dipendenti da oppioidi, tuttavia la ricerca condotta presso la clinica psichiatrica di Vienna merita menzione in quanto si è basata, oltre che su dati clinici, soprattutto sulla durata della ritenzione in sperimentazione (3 settimane) e l'assenza di sintomatologia psichiatrica all'atto dell'arruolamento.

In questo studio la valutazione della gravità della dipendenza è stata affidata ai pazienti stessi; molti di questi, per altro, avevano precedenti di esperienze metadoniche. Il controllo dei sintomi astinenziali è stato scrupoloso: la loro persistenza giustificava una ulteriore dose di 100 mg di morfina fino ad un massimo di 800 mg. Per le tre settimane di trattamento la frequentazione del Centro da parte dei 103 pazienti è stata praticamente quasi totalitaria (ritenzione del 94%): la maggior parte di loro era di sesso maschile e di razza caucasica. Oltre ad un miglioramento nei disturbi somatici si è ottenuta anche una riduzione nel craving per cocaina ed eroina mentre i consumi di benzodiazepine sono rimasti immutati, pertanto l'impressione generale ed il grado di soddisfazione dei pazienti sono stati buoni.

L'anamnesi metadonica partiva da una stabilizzazione ottenuta in media a 70 mg. Gli Autori non ci dicono se tra le caratteristiche di questi tossicodipendenti vi fosse una scarsa fiducia nel metadone, atteggiamento questo che spesso è alla base dell'adesione a trattamenti alternativi (come ad esempio la buprenorfina). Buono è stato il miglioramento dei sintomi depressivi.

Una domanda rimasta aperta è se nei casi di metabolizzazione accelerata della morfina (a causa dell'azione del citocromo P430) possa essere utile suddividere la dose quotidiana in due posologie. Inoltre, l'altro limite di questo studio è stato che in questa clinica psichiatrica della capitale austriaca non era possibile differenziare l'assunzione di morfina da quella di eroina dagli esami delle urine.

In termine di ricadute sul piano pratico, infine, è indispensabile prendere in considerazione il prolungamento del trattamento morfिनico in un vero e proprio mantenimento.

PER I DETENUTI TOSSICODIPENDENTI IN ATTESA DI SCARCEAZIONE PUÒ ESSERE UTILE IL TRATTAMENTO CON IL LAAM

Kinlock T., Battjes R., Schwartz R., MTC Project Team *A novel opioid maintenance program for prisoners: report of post-release outcomes*, The American J. of Drugs and Alcohol Abuse 31:433-454, 2005

La recidiva fra i detenuti eroino-dipendenti trattati con metadone è abbastanza frequente e non dipende solo dalla crisi della scarcerazione, ma riguarda anche la tipologia dei trattamenti sostitutivi in carcere ed la qualità del collegamento con i Servizi anti-droga del territorio.

Presso il Friends Research Institute di Baltimora è stato condotto un tentativo di ridurre il tasso di recidiva post-scarcerazione attraverso l'impostazione di un programma di impiego con il levo-alfa-acetil-metadolo (LAAM). Tale trattamento richiede una somministrazione della molecola ogni due giorni iniziando da dosi di 10 mg, per aumentare fino a dosi di 50 mg.

Uno dei criteri per essere selezionati nello studio era la disponibilità da parte dei detenuti tossicodipendenti a proseguire il trattamento dopo la scarcerazione, un buon stato di salute renale e, soprattutto un tracciato ECG con tratto QT normale (questo perché i soggetti con forme di aritmia evidenziabili con alterazioni del tracciato QT più facilmente vanno incontro a crisi di aritmia cardiaca acuta e non per nulla nel gruppo di detenuti sottoposti al trattamento con LAAM si sono verificati due casi di complicanze cardiache).

A distanza di 9 mesi dalla scarcerazione tutti i soggetti sottoposti a LAAM sono stati rivalutati e, calcolando le ripercussioni del trattamento sulla criminalità, intesa sia come giornate con attività criminali sia come profitti derivanti da dette attività, i risultati della suddetta sperimentazione sono stati molto interessanti e portatori di nuove prospettive sociali.