

**GENERALITÀ**

# In questa lezione

- Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
- I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
- L'elemento comune: l'effetto sul centro cerebrale del piacere.
- Adolescente e adulto: la stessa cosa?

# In questa lezione

- **Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.**
- I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
- L'elemento comune: l'effetto sul centro cerebrale del piacere.
- Adolescente e adulto: la stessa cosa?

# Terminologia

- MISUSO di farmaci
- ABUSO di farmaci
- USO PER SCOPI NON TERAPEUTICI
  - sperimentale
  - saltuario, ricreativo
  - compulsivo
  
- FARMACODIPENDENZA
- TOSSICODIPENDENZA
- TOSSICOMANIA
- DIPENDENZA PATOLOGICA

# Definizione di tossicodipendenza (OMS, 1957)

Condizione di intossicazione cronica o periodica dannosa all'individuo ed alla società, prodotta dall'uso ripetuto di una sostanza chimica naturale o di sintesi. Sono sue caratteristiche:

- il desiderio incontrollabile di continuare ad assumere la sostanza e di procurarsela con ogni mezzo;
- la tendenza ad aumentare la dose (tolleranza);
- la dipendenza psichica e talvolta fisica dagli effetti della sostanza.

# Definizione di tossicodipendenza (Jaffe, 1985)

Modulo comportamentale di uso di farmaci, caratterizzato da travolgente coinvolgimento nell'uso del farmaco (uso compulsivo), dagli espedienti per procurarselo, e da un'elevata tendenza alle recidive dopo il divezzamento.

⇒ disturbo cronico recidivante.

# Fattori costitutivi

	<b>Tossicodipendenze</b>	<b>Farmacodipendenze</b>
Relativi al FARMACO	effetto gratificante tolleranza dipendenza psicosi tossica recidiva	effetto terapeutico tolleranza dipendenza
Relativi all'INDIVIDUO	amplificazione dell'effetto	effetto placebo
Relativi alla SOCIETÀ	cultura della droga mercato	cultura del farmaco mercato

# In questa lezione

- Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
- **I molti effetti delle “droghe” sul cervello.**
- L'elemento comune: l'effetto sul centro cerebrale del piacere.
- Adolescente e adulto: la stessa cosa?

# “Fattori costitutivi”

	Tolleranza	Dipendenza psichica	Dipendenza fisica	Psicosi tossica dose- dipendente	Psicosi tossica in astinenza
<b>Alcool</b>	+	+	+	+	+
<b>Barbiturici e altri ipnotici</b>	+	+	+	-	+
<b>Morfina e derivati</b>	+	+	+	-	+
<b>Derivati della cannabis</b>	- (?)	+	-	+	-
<b>Psichedelici (LSD, ecstasy)</b>	+ (?)	+	-	+	-
<b>Amfetamine</b>	+	+	+/-	+	-
<b>Cocaina</b>	+/-	+	+/-	+	-
<b>Nicotina</b>	+	+	-	-	-

# Effetti delle droghe

- Stimolanti (cocaina, amfetamine, *neuro-enhancer*)
- Sedativi (alcol, marijuana, GHB)
- Allucinogeni (LSD, ketamina, psilocibina)
- Empatogeni-Entactogeni (ecstasy)
- ...

# Meccanismi d'azione delle droghe

- Molti meccanismi diversi
  - Amplificazione di segnali monoaminergici (cocaina, amfetamine, *neuro-enhancer*)
  - Amplificazione del segnale GABA (alcol, GHB)
  - Interazione con recettori specifici (marijuana, oppioidi)
  - Interferenza con il segnale 5HT (LSD)
  - Blocco colinergico (belladonna)
  - Blocco di recettori glutamatergici (ketamina)
  - ...
- Da notare che
  - L'interazione con un certo sistema neuronale può avvenire con meccanismi diversi (es. stimolanti)
  - Una determinata tipologia di effetto può essere prodotta in molti modi (es. allucinogeni)

# Effetti tossici

- Alcune droghe uccidono le cellule cerebrali (es. alcol)
- Altre danneggiano ma non uccidono le cellule cerebrali (es. ecstasy)
- Altre non producono nessun danno cellulare (es. eroina)
  
- Evidentemente l' assenza di danno cellulare non è un buon parametro per stabilire quanto una droga "fa male".

# In questa lezione

- Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
- I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
- **L'elemento comune: l'effetto sul centro cerebrale del piacere.**
- Adolescente e adulto: la stessa cosa?

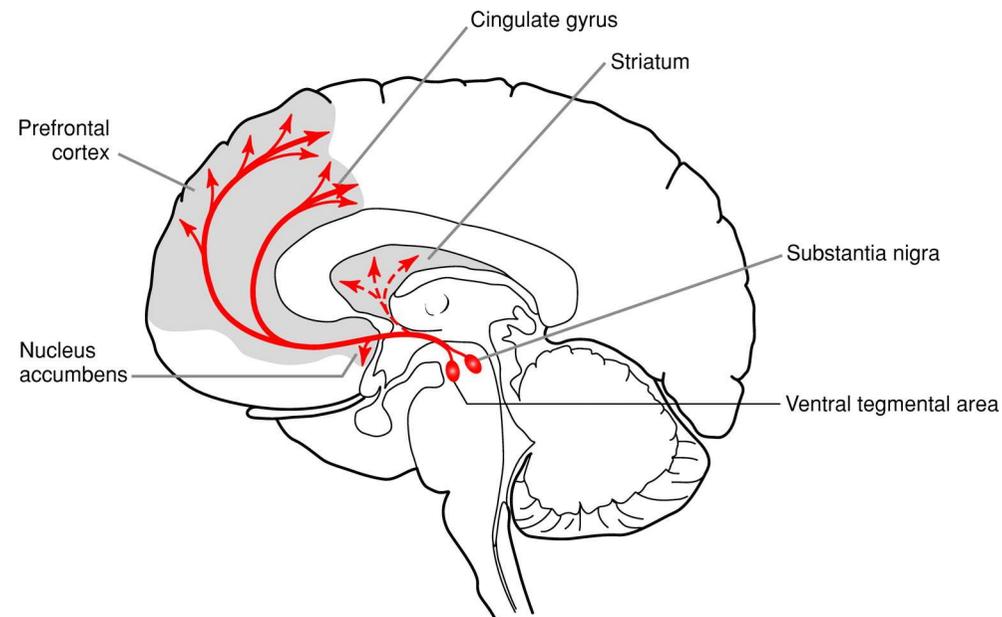
# Cosa c'è di comune?

- Tutte le droghe **stimolano i circuiti cerebrali del piacere.**
- **Gratificazione.** Non esiste sostanza di abuso che non abbia effetti gratificanti. Può implicare
  - apprendimento della capacità di riconoscere “tracce” che segnalano la sostanza di interesse e comportamenti idonei a procurarsela;
  - motivazione alla ricerca e al consumo.
- **Rinforzo.** L'esperienza tende ad aumentare la frequenza dei comportamenti diretti al reperimento e consumo della sostanza.

# Cosa c'è di comune?

- **Dipendenza psicologica.** Fino alla sostituzione dei bisogni (piaceri) primari: cibo, sesso, interazione con i propri simili. Anche a fronte di conseguenze negative (salute, degrado sociale, criminalità).  
NB: tolleranza e dipendenza fisica non sono presenti per tutte le sostanze di abuso; la dipendenza fisica (dimostrata dalla sindrome di astinenza) è meno determinante e in genere abbastanza facile da trattare farmacologicamente.
- **Effetti sui processi di memoria associativa.** Implicano che l'esposizione ad ambienti, situazioni, persone, sensazioni fisiche precedentemente associate al consumo può precipitare **ricadute**.  
NB: gli adattamenti omeostatici recedono molto più in fretta rispetto alla memoria dell'esperienza.

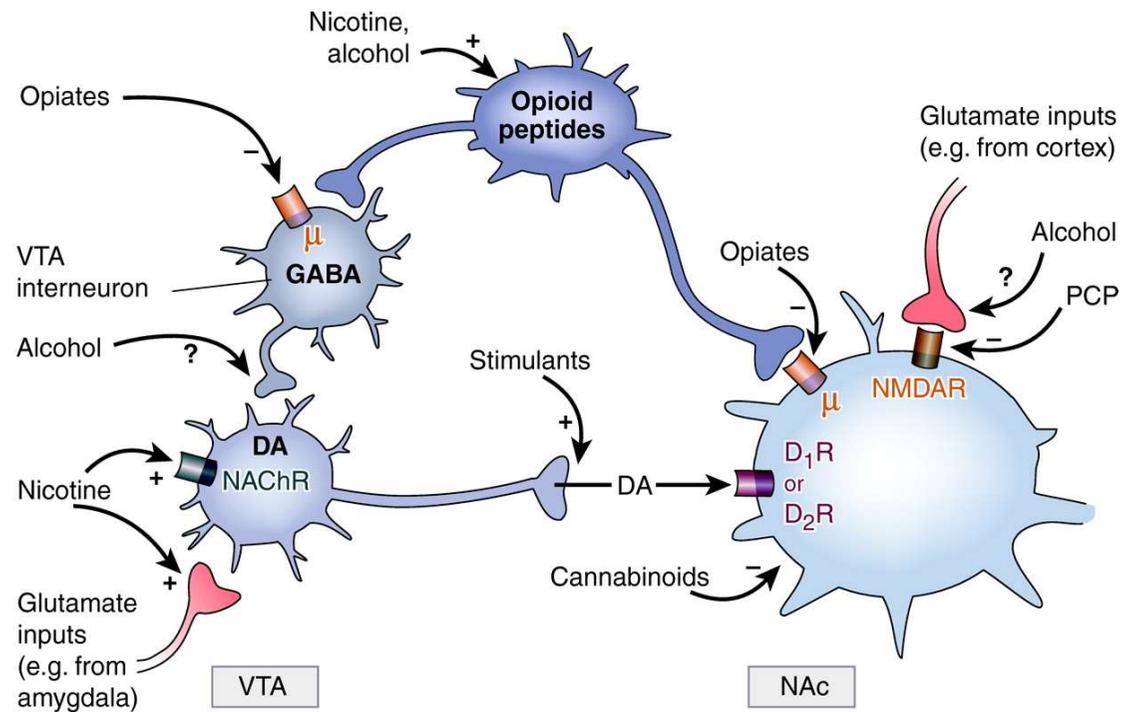
# Meccanismo: un ruolo centrale per la dopamina



 Hyman SE, et al. 2006.  
Annu. Rev. Neurosci. 29:565-98

# Le sostanze di abuso aumentano la liberazione di dopamina

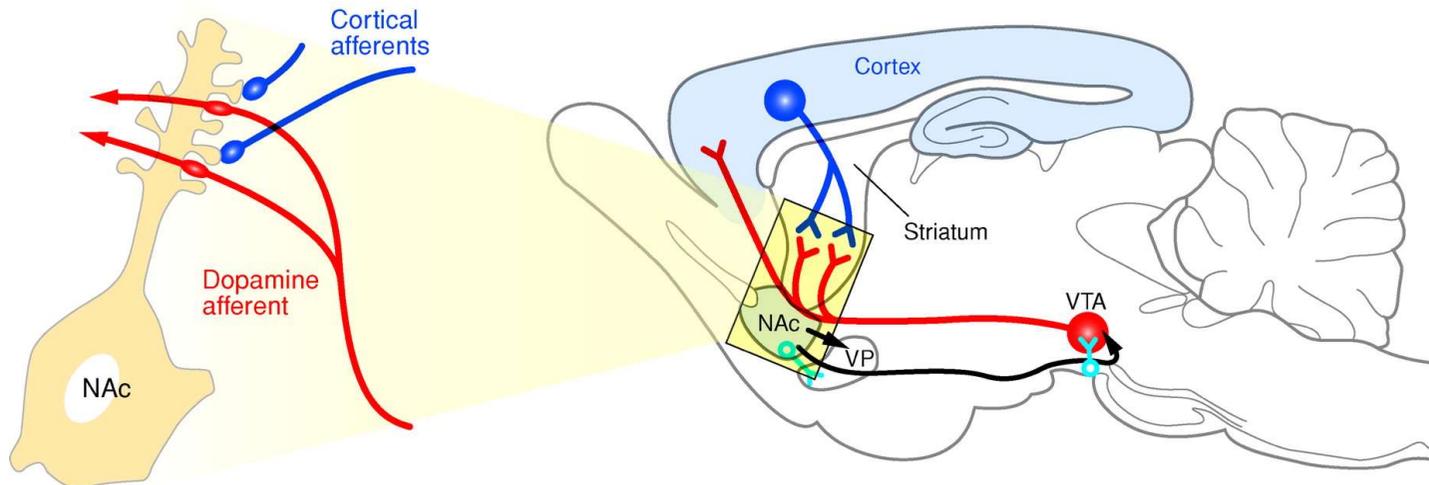
È questa la ragione per cui arrivano a “sequestrare” i circuiti del piacere?



 Hyman SE, et al. 2006.  
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

## Gli effetti sulla memoria potrebbero dipendere dall'interazione dopamina-glutammato

L'esperienza lascia una traccia biologica stabile (una memoria) nel circuito:  
es. (in VTA) LTP, attivazione di CREB, aumento dei recettori AMPA, ...



 Hyman SE, et al. 2006.  
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

# Perché alcuni sì e altri no?

- Eredità di geni che modificano la risposta?
- Personalità “da tossicodipendente”?
- Ambiente (esperienze di vita, gruppo di appartenenza)?
- ...?

# In questa lezione

- Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
- I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
- L'elemento comune: l'effetto sul centro cerebrale del piacere.
- **Adolescente e adulto: la stessa cosa?**

# Il cervello dell'adolescente

- Più un cervello da “bambino grande” che da “giovane adulto”.
- I circuiti del piacere sono più sensibili agli stimoli (a tutti gli stimoli?).
- Diversa suscettibilità agli effetti di alcune droghe.
  - **Alcol**: effetti euforizzanti e sull'apprendimento più marcati, effetti sedativi meno marcati.
  - **Nicotina**: chi inizia da adolescente ha minore percezione degli effetti negativi e/o maggiore percezione di quelli positivi.
  - **Marijuana**: maggiore compromissione delle capacità di apprendimento, minore percezione degli effetti negativi (ansia, disagio).
- Quindi: più “divertimento” e più danno.

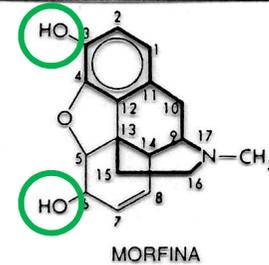
**EROINA**

# Farmacocinetica

# Struttura

L'eroina è rapidamente trasformata in morfina dalle esterasi plasmatiche

**Tabella 23.5** Struttura degli oppioidi e degli antagonisti degli oppioidi chimicamente correlati alla morfina



NOME DEL PRINCIPIO ATTIVO	RADICALI CHIMICI E POSIZIONI*			ALTRE VARIAZIONI **
	3	6	17	
Morfina	—OH	—OH	—CH <sub>3</sub>	—
Eroina	—OCOCH <sub>3</sub>	—OCOCH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—
Idromorfone	—OH	=O	—CH <sub>3</sub>	(1)
Ossimorfone	—OH	=O	—CH <sub>3</sub>	(1), (2)
Levorfano	—OH	—H	—CH <sub>3</sub>	(1), (3)
Levallorfano	—OH	—H	—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(1), (3)
Codeina	—OCH <sub>3</sub>	—OH	—CH <sub>3</sub>	—
Idrocodone	—OCH <sub>3</sub>	=O	—CH <sub>3</sub>	(1)
Ossicodone	—OCH <sub>3</sub>	=O	—CH <sub>3</sub>	(1), (2)
Nalmefene	—OH	=CH <sub>2</sub>	—CH <sub>2</sub>	(1), (2)
Nalorfina	—OH	—OH	—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	—
Naloxone	—OH	=O	—CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(1), (2)
Naltrexone	—OH	=O	—CH <sub>2</sub>	(1), (2)
Buprenorfina	—OH	—OCH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub>	(1), (2), (4)
Butorfanolo	—OH	—H	—CH <sub>2</sub>	(2), (3)
Nalbufina	—OH	—OH	—CH <sub>2</sub>	(1), (2)

\* I numeri 3, 6 e 17 si riferiscono alle posizioni nella molecola della morfina, come mostrato precedentemente.

\*\* Altre variazioni nella molecola della morfina, come segue:

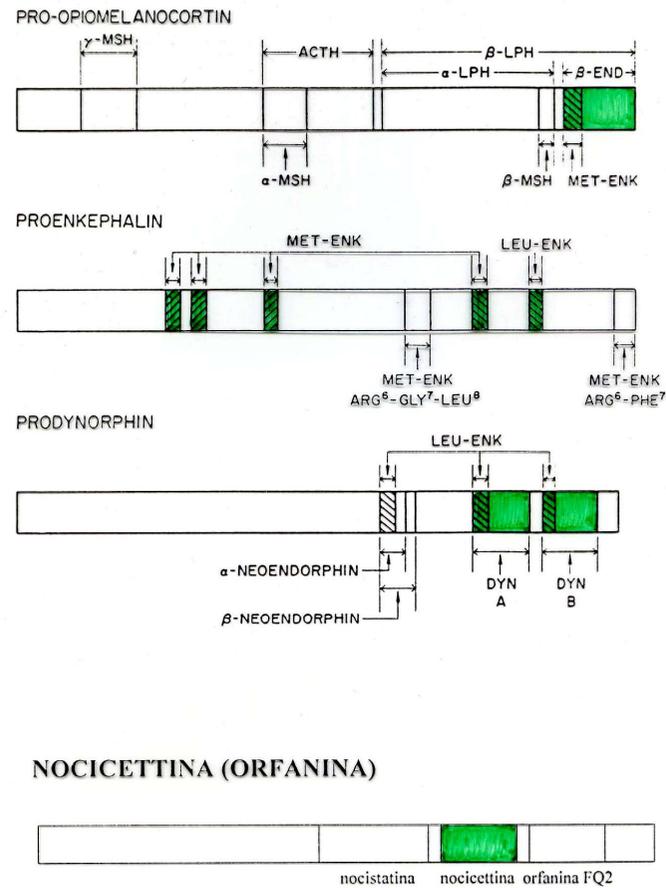
- 1) Legame singolo invece che doppio tra C7 e C8.
- 2) OH aggiunto al C14.
- 3) Nessun atomo di ossigeno tra C4 e C5.
- 4) Ponte endoetenico tra C6 e C14; sostituzione di un gruppo 1-idrossi-1,2,2-trimetilpropilico su C7.

# Farmacocinetica

- **ASSORBIMENTO**
  - non ottimale per os
  - “preferibile” la via inalatoria o quella endovenosa
- **DISTRIBUZIONE**
  - rapido passaggio nel SNC
- **BIOTRASFORMAZIONE**
  - **plasmatica** (da eroina a morfina)
  - **epatica** (metabolita principale la morfina-6-glucuronide)
- **ELIMINAZIONE**
  - come morfina
    - renale (90%), morfina non ulteriormente modificata per il 10-20%
    - epatica (10%)
    - emivita 2-3 ore

# **Il sistema fisiologico**

# Oppioidi endogeni: quattro distinti sistemi neuronali



# Oppioidi endogeni: distribuzione

- **beta-ENDORFINA**
  - nucleo arcuato dell'ipotalamo (proiezioni al sistema limbico, all'ipotalamo, al tronco, al midollo spinale)
  - ipofisi
  - cellule Langherans (pancreas)
- **ENCEFALINE**
  - lamina I e II del midollo spinale - nucleo spinale del trigemino – PAG
  - amigdala - ippocampo - accumbens - locus coeruleus – corteccia
  - midollo allungato – ipotalamo
  - plessi intestinali - midollare del surrene
- **ENDOMORFINE**
  - corno dorsale del midollo spinale - nucleo spinale del trigemino - talamo – PAG
  - accumbens - amigdala
- **DINORFINA**
  - corno dorsale del midollo spinale (lamina II) - nucleo spinale del trigemino
  - ippocampo - striato – corteccia
  - tronco – ipofisi
  - plessi intestinali
- **NOCICETTINA**
  - corno dorsale del midollo spinale - PAG – talamo
  - ippocampo - amigdala

# Oppioidi endogeni: anatomia funzionale

- Controllo del dolore
- Modulazione del tono affettivo
- Modulazioni di funzioni vegetative

# Recettori oppioidi

- **SOTTOTIPI**

μ, δ, κ, ORL-1 (MOP, DOP, KOP, NOP)

- **STRUTTURA**

7TM

- **LOCALIZZAZIONE**

simile a quella degli oppioidi  
endogeni

- **AGONISTA ENDOGENO**

NOP per nocicettina

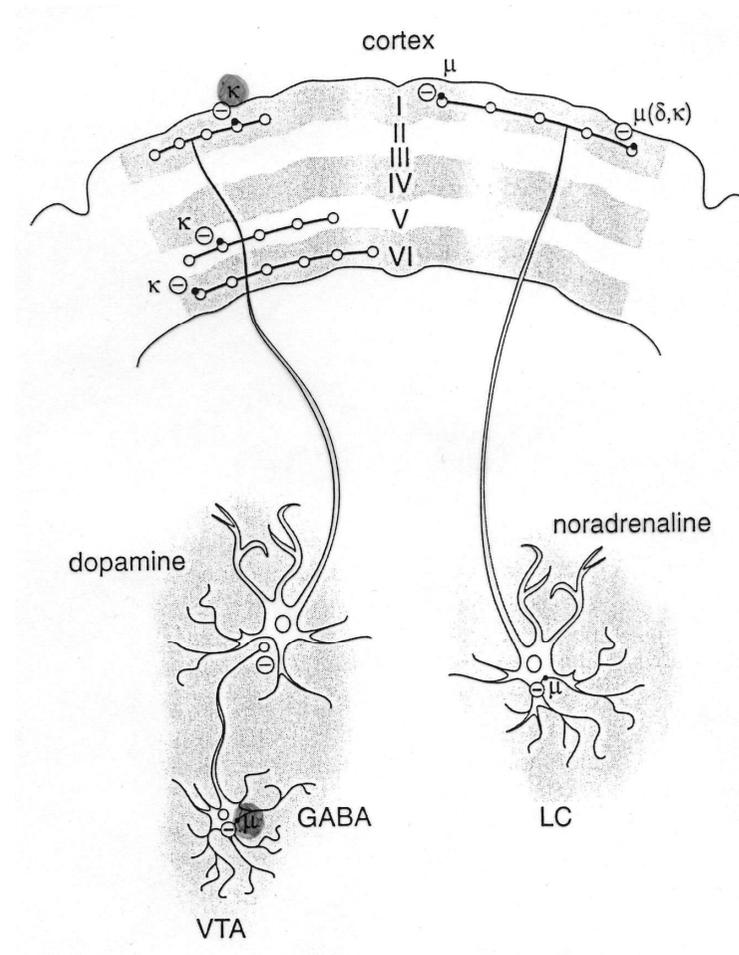
	μ	δ	κ
<b>Endogenous peptides</b>			
<b>β-Endorphin</b>	+++	+++	+++
<b>Leu-enkephalin</b>	+	+++	-
<b>Met-enkephalin</b>	++	+++	-
<b>Dynorphin</b>	++	+	+++

# Trasduzione del segnale

- Gi/o
  - Inibizione dell' adenilato ciclasi
  - Inibizione dei flussi del calcio
  - Aumento dei flussi del potassio

- QUINDI INIBIZIONE

NB: è possibile la disinibizione, per inibizione di neuroni inibitori



# **Gli effetti farmacologici cronici**

# Meccanismo della tolleranza

- **ALTERATA RICEZIONE DEL SEGNALE**
  - NO down-regulation recettoriale
  - alterata trasduzione:
    - disaccoppiamento
    - $\uparrow$  adenilato ciclasi  $\rightarrow \approx$  cAMP
    - $\uparrow$   $\text{Ca}^{2+}$  canali  $\rightarrow \approx [\text{Ca}^{2+}]_i$
- **ALTERATA EMISSIONE DEL SEGNALE FISIOLOGICO**
  - $\downarrow$  sintesi e release di oppioidi endogeni
  - $\uparrow$  attività encefalinasica

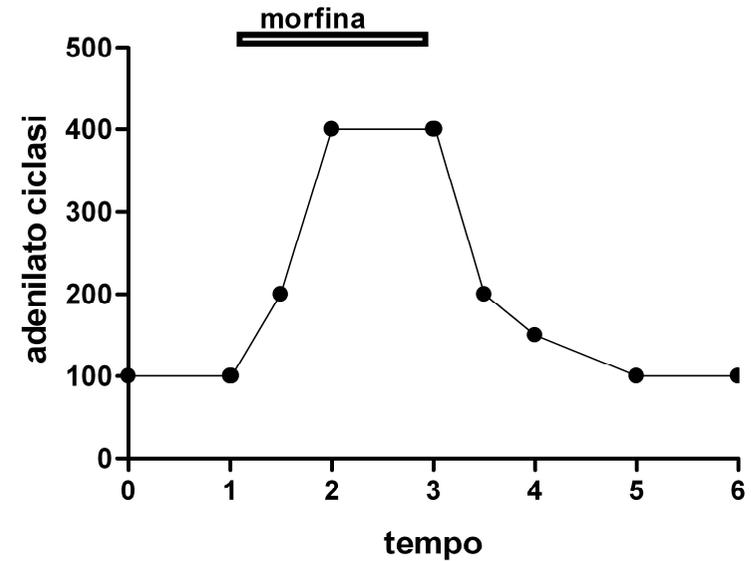
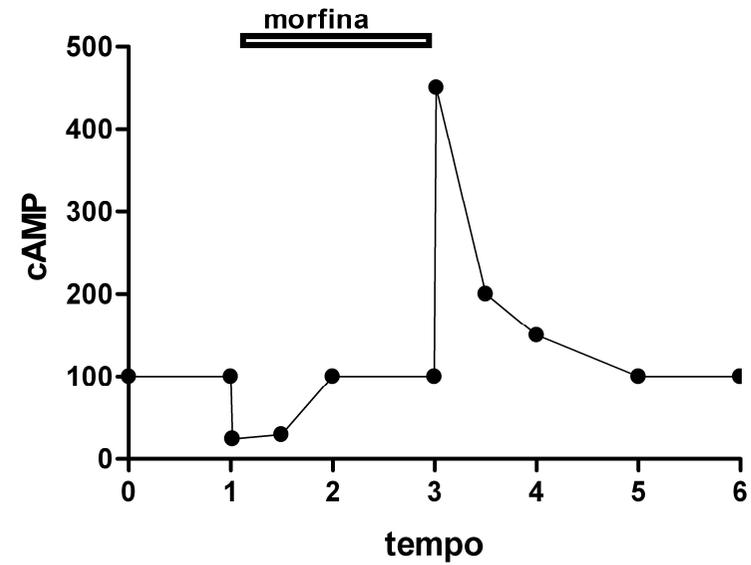
# Meccanismo della dipendenza

NO segnale esogeno

→ attivazione sincrona di tutti i neuroni sede di recettori per gli oppioidi

NB: possibili effetti indiretti inibitori

# Tolleranza e dipendenza in cellule isolate (neuroblastoma)



# Effetti dell'assunzione cronica di morfina su alcuni sistemi neuronali

	<b>morfina acuta</b>	<b>cronica</b>	<b>astinenza</b>
dopamina (sist. mesolimbico)	↑	≈	↓
dopamina (firing VTA)	↑	≈	↓
noradrenalina (dorsal bundle)	↓	≈	↑
noradrenalina (firing LC)	↓	≈	↑
5-HT	≈ (in vitro)	?	?
ACh	↓	≈	↑
GABA	↓	≈	↓
Glutamato	↓ (in vitro)	?	?

**Azioni**

# Azioni

AGONISTA  $\mu$  DEBOLMENTE SELETTIVO  
ISTAMINO-LIBERATORE

- Azioni sovrapponibili a quelle della morfina (peraltro sostenute dalla stessa morfina, in cui è trasformata l'eroina in breve tempo dopo l'assunzione)

# Azioni

- **SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE**

- ANALGESIA
  - senza modificazioni degli altri input sensitivi
  - ridotta componente affettiva ( $\mu\delta$ ), spinale ( $\mu\delta\kappa$ ), vegetativa ( $\mu$ )
- DISFORIA ( $\kappa$ ) o EUFORIA (effetto indiretto dopaminergico)
  
- MIOSI (stimolazione III paio nervi cranici)
- EFFETTI IPOTALAMO-IPOFISARI (effetti  $\mu$  e/o indiretti)
  - dim. CRF (e ACTH), GRF (e LH e FSH)
  - aum. prolattina, ADH
- DEPRESSIONE DELL' ATTIVITA' RESPIRATORIA ( $\mu_2$ )
- INIBIZIONE DEL RIFLESSO DELLA TOSSE (via recettori non naloxone-sensibili)
- INDUZIONE DEL VOMITO (stimolazione CTZ)

# Azioni

- **SUL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO**
  - IPOTENSIONE ORTOSTATICA (istamino-mediata?)
- **SULL' APPARATO DIGERENTE** (effetti prevalentemente periferici)
  - DIMINUZIONE SECREZIONI E ATTIVITA' PROPULSIVA
  - AUMENTO TONO COLON E SFINTERI (inc. ODDI)
- **SULL' APPARATO URO-GENITALE**
  - CONTRAZIONE DELLA DIURESI (dim. produzione urina, aum. tono detrusore e sfintere vescicale)
  - DIMINUZIONE MOTILITA' UTERINA
- **SULLA CUTE**
  - ROSSORE, SUDIRAZIONE, ORTICARIA (istamina)
- **SUL SISTEMA IMMUNITARIO**
  - DIMINUZIONE NUMERO E ATTIVITA' DI LEUCOCITI
- **TOLLERANZA E DIPENDENZA**

# Sintomatologia

# Prima dello sviluppo di tolleranza

- nausea, vomito, ipotensione, prurito, sudorazione
- "flash"
- euforia

# Tossicodipendenza stabilizzata

- Condizioni generali e segni vitali:
  - diminuzione di peso
  - $\approx$  PA e FC,  $\downarrow$  frequenza respiratoria
  - $\approx$  temperatura
- Cute e mucose:
  - segni di iniezione
  - lesioni (ascessi, scottamento, grattamento, ...)
  - pallore, ittero
- Linfatico:
  - linfadenopatia (inizialmente ascellare ed epitrocleare)
- Capo e collo:
  - ittero sclerale
  - miosi
  - alterazioni dentarie

# Tossicodipendenza stabilizzata

- Torace:
  - segni di patologia infiammatoria polmonare, asma
  - segni di endocardite
- Addome:
  - epatomegalia
  - splenomegalia
  - stipsi, emorroidi
- Genito-urinario:
  - segni di infezioni
- Neurologico:
  - possibili neuriti
- Endocrino:
  - amenorrea e infertilità
  - diminuzione della libido

# Sindrome di astinenza

0-6 h	silenzio clinico
6-9 h	sbadigli lacrimazione, rinorrea, salivazione richiesta pressante del farmaco
9-24 h	c.s., amplificato midriasi orripilazione, scosse muscolari dolore, sensazione di caldo e freddo
24-48 h	c.s., amplificato insonnia posizione genu-pettorale, stereotipie
36-48 h (picco)	c.s., amplificato agitazione psico-motoria vomito, diarrea ↑ PA e FC
48 h- 7 g	declino

# Astinenza protratta

ansia, depressione, *craving*

# Astinenza neonatale

- tremore, irritabilità, pianto acuto
- diarrea, difficoltà nell' alimentazione, vomito
- ipertono, tachipnea

# Intossicazione acuta (overdose)

- stupore, coma
- bradipnea, apnea
- miosi puntiforme
- segni di iniezione

# Terapia

# Terapia dell'intossicazione acuta

- Assicurare la ventilazione.
- **Naloxone** 0.4 mg e.v. ogni 2-3 minuti (fino a 10 mg).
- Attenzione alla dose (non precipitare una sindrome di astinenza).
- In caso di effetto nullo di 10 mg di naxolone la diagnosi è sbagliata.

# Terapia della sindrome di astinenza farmacocinetica comparata degli agonisti $\mu$

	<b>metadone</b>	<b>morfina</b>	<b>eroina</b>
<b>Assorbimento</b>	os ottimo	os erratico	v. morfina
<b>Distribuzione</b>	relativamente poco nel SNC		SNC!
<b>Metabolismo</b>	N-demetilazione (epatica) NB: induttore degli enz. microsomiali	N-demetilazione glicurono-coniug. (epatica)	idrolisi (a morfina)
<b>Eliminazione</b>	lenta (urinaria)	rapida (urinaria)	rapida (urinaria, sotto forma di morfina!)

- **Conclusioni:** meglio il **metadone**
  - si può assumere per bocca
  - ha emivita lunga
  - Inoltre** (nella prospettiva di utilizzo per la disintossicazione)
    - da' tolleranza metabolica
    - si distingue dall'eroina nelle urine

# Disintossicazione

**DSM-V** o COWS(\*) con buprenorfina

DIPENDENZA FISICA  
(astinenza)

NON DIPENDENZA FISICA  
(non astinenza)

DETOSSICAZIONE  
(metadone, clonidina,  
buprenorfina, inibitori delle  
enkefalinasi)

NALTREXONE e/o  
COMUNITA' TERAPEUTICA

(\*) Clinical Opiate Withdrawal Scale

# DSM-V

- In order to be diagnosed with Substance Use Disorder the patient must **meet at least 2 of the criteria** for the diagnosis. The criteria are very similar to those outlined in DSM-IV for abuse and dependence combined.
- A patient meeting 2-3 of the criteria indicates mild substance use disorder, meeting 4-5 criteria indicates moderate, and 6-7 indicates severe.

# DSM-V

## Diagnostic Criteria

1. Continuing to use opioids despite negative personal consequences.
2. Repeatedly unable to carry out major obligations at work, school, or home due to opioid use.
3. Recurrent use of opioids in physically hazardous situations.
4. Continued use despite persistent or recurring social or interpersonal problems caused or made worse by opioid use.
5. Tolerance as defined by either a need for markedly increased amounts to achieve intoxication or desired effect or markedly diminished effect with continued use of the same amount.
6. Withdrawal manifesting as either characteristic syndrome or the substance is used to avoid withdrawal.
7. Using greater amounts or using over a longer time period than intended.
8. Persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control opioid use.
9. Spending a lot of time obtaining, using, or recovering from using opioids.
10. Stopping or reducing important social, occupational, or recreational activities due to opioid use.
11. Consistent use of opioids despite acknowledgment of persistent or recurrent physical or psychological difficulties from using opioids.
12. Craving or a strong desire to use opioids.

## Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)

### Flow-sheet for measuring symptoms over a period of time during buprenorphine induction.

For each item, write in the number that best describes the patient's signs or symptom. Rate on just the apparent relationship to opiate withdrawal. For example, if heart rate is increased because the patient was jogging just prior to assessment, the increase pulse rate would not add to the score.

Patient's Name: _____ Date: _____ Buprenorphine induction: Enter scores at time zero, 30min after first dose, 2 h after first dose, etc. Times:     _____     _____     _____				
<b>Resting Pulse Rate:</b> (record beats per minute) <i>Measured after patient is sitting or lying for one minute</i> 0 pulse rate 80 or below 1 pulse rate 81-100 2 pulse rate 101-120 4 pulse rate greater than 120				
<b>Sweating:</b> <i>over past ½ hour not accounted for by room temperature or patient activity.</i> 0 no report of chills or flushing 1 subjective report of chills or flushing 2 flushed or observable moistness on face 3 beads of sweat on brow or face 4 sweat streaming off face				
<b>Restlessness</b> <i>Observation during assessment</i> 0 able to sit still 1 reports difficulty sitting still, but is able to do so 3 frequent shifting or extraneous movements of legs/arms 5 Unable to sit still for more than a few seconds				
<b>Pupil size</b> 0 pupils pinned or normal size for room light 1 pupils possibly larger than normal for room light 2 pupils moderately dilated 5 pupils so dilated that only the rim of the iris is visible				
<b>Bone or Joint aches</b> <i>If patient was having pain previously, only the additional component attributed to opiates withdrawal is scored</i> 0 not present 1 mild diffuse discomfort 2 patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles 4 patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort				
<b>Runny nose or tearing</b> <i>Not accounted for by cold symptoms or allergies</i> 0 not present 1 nasal stuffiness or unusually moist eyes 2 nose running or tearing 4 nose constantly running or tears streaming down cheeks				

<b>GI Upset:</b> <i>over last ½ hour</i> 0 no GI symptoms 1 stomach cramps 2 nausea or loose stool 3 vomiting or diarrhea 5 Multiple episodes of diarrhea or vomiting				
<b>Tremor</b> <i>observation of outstretched hands</i> 0 No tremor 1 tremor can be felt, but not observed 2 slight tremor observable 4 gross tremor or muscle twitching				
<b>Yawning</b> <i>Observation during assessment</i> 0 no yawning 1 yawning once or twice during assessment 2 yawning three or more times during assessment 4 yawning several times/minute				
<b>Anxiety or Irritability</b> 0 none 1 patient reports increasing irritability or anxiousness 2 patient obviously irritable anxious 4 patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult				
<b>Gooseflesh skin</b> 0 skin is smooth 3 piloerection of skin can be felt or hairs standing up on arms 5 prominent piloerection				
<b>Total scores</b>  <b>with observer's initials</b>				

**Score:**  
**5-12 = mild;**  
**13-24 = moderate;**  
**25-36 = moderately severe;**  
**more than 36 = severe withdrawal**

# Detossicazione lenta (mantenimento metadonico)

- Programma:
  - metadone per os
  - schema: dosi lentamente scalari (con dosaggi periodici nelle urine)
  - tempi: variabili
  - luoghi: ambulatorio
- Costo:
  - v. tempi e luoghi
- Beneficio:
  - accettabilità ottima
  - buon rapporto medico-paziente
  - possibilità di diagnosi di patologia concomitante
  - riduzione della criminalità e dei comportamenti a rischio (AIDS)
  - aumento dell'attività lavorativa e scolastica
  - successi: 50-60%

NB: alternativa **buprenorfina** ( $\mu$  agonista parziale)

# Clonidina

- L'astinenza causa iperattività NA
- La clonidina diminuisce il segnale NA

## VANTAGGI:

- NO addiction
- "Ponte" fra oppioidi e naltrexone

# Prevenzione delle recidive

## Naltrexone

- Antagonista puro dei recettori oppioidi (come il naloxone)
- Assorbito bene per os, metabolizzato a  $\beta$ -naltrexolo, un composto attivo (antagonista) con T/2 lungo (quindi, unica somministrazione giornaliera)
- Alterazione della soglia al dolore
- Perdita di peso iniziale (effetto sui centri ipotalamici), ma recupero tardivo nei tossicodipendenti (effetto indiretto da diminuzione dello stress)
- Prevenzione degli effetti dell'eroina
- Dosi scalari, fino a 100 mg/die
  
- NB:
  - il raggiungimento della condizione drug-free è funzione della durata del trattamento
  - l'accettazione della terapia è migliore se viene mobilitato l'intervento familiare
  - la terapia con naltrexone associato alla terapia comportamentale dà risultati superiori alla sola terapia comportamentale
  - il naltrexone non controlla i sintomi di astinenza protratta (in particolare il craving)

# Altre sostanze abusate dall'eroinomane

- VOLUTTUARIE:
  - Cocaina
  - THC
  - Alcool
  - ...
- FARMACEUTICHE:
  - Benzodiazepine (flunitrazepam, lorazepam, diazepam)
  - Clonidina
  - ...