

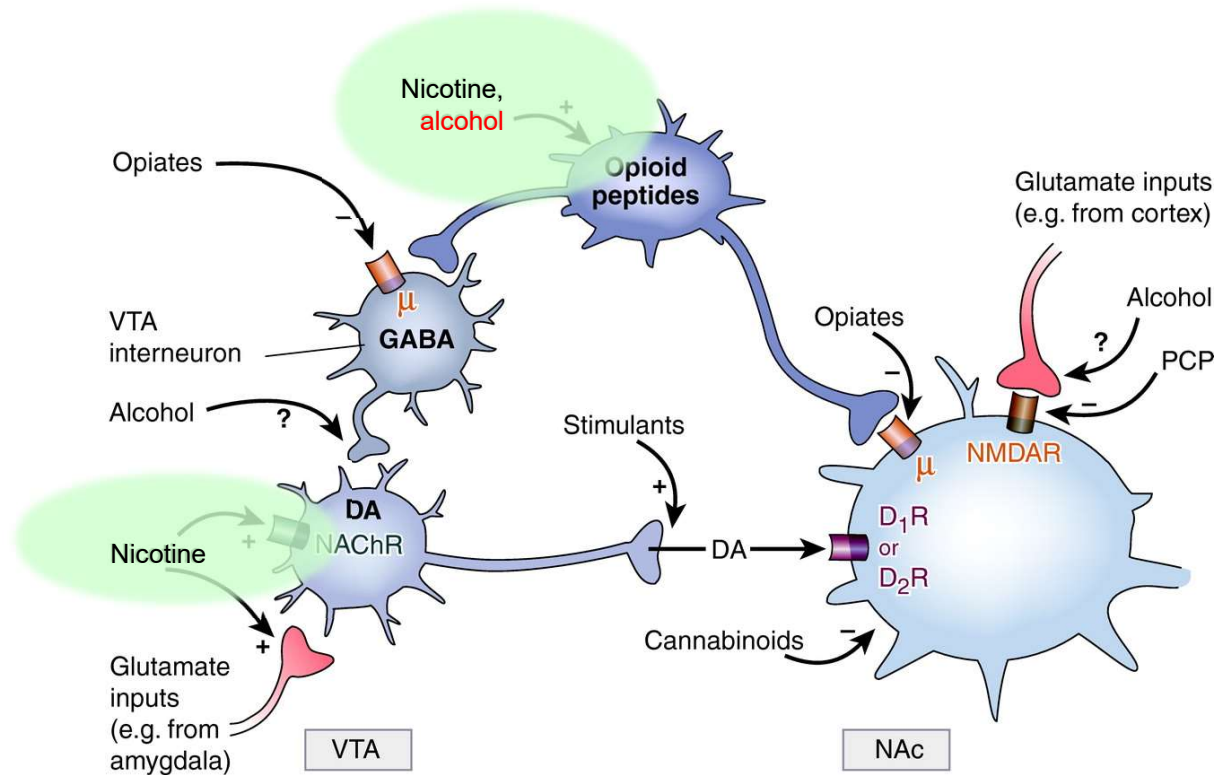


Alcol

Meccanismo d'azione dell'alcol

- Vecchia teoria: aumento della fluidità di membrana (con alterazioni delle macromolecole).
- Interazione con proteine specifiche:
 - recettori GABA (potenziamento inibizione → **sedazione**);
 - recettori glutamato (riduzione eccitazione → **deficit memorizzazione**).
- Aumento del rilascio di endorfine in VTA e accumbens → aumento del rilascio di dopamina.
- Facilitazione dell'attivazione del recettore nicotinico per l'acetilcolina → aumento del rilascio di dopamina.
 - Interazione fumo-alcol!
- Aumento del rilascio di dopamina → **gratificazione**.
 - Solo nella fase di aumento delle concentrazioni di alcol → motivazione a bere ancora.

L'alcol aumenta il rilascio di dopamina in accumbens (e corteccia)



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

Contributo dell'attivazione di recettori 5-HT3?

Intossicazione acuta

- Sintomatologia:
 - euforia, atassia, nistagmo, disinibizione, aggressività, nausea, vomito, tachiaritmie sopra-ventricolari (fibrillazione atriale);
 - nell'intossicazione grave: coma, depressione respiratoria, aspirazione polmonare, ipoglicemia (specie nei bambini), ipotermia.
- Trattamento:
 - nella maggior parte dei casi basta la terapia di supporto.
 - nell'intossicazione grave: assicurare la ventilazione; destosio; idratazione.

Astinenza (delirium tremens)

- Sintomatologia:
 - nausea, vomito, tachicardia, ipertensione, tremori, diaforesi, leggero innalzamento della temperatura;
 - crisi epilettiche (circa 10% dei casi);
 - allucinazioni (12-24 ore dopo la cessazione del bere);
 - delirium tremens (allucinazioni, disorientamento, tachicardia, ipertensione, febbre, agitazione, diaforesi, pos. convulsioni).
- Trattamento:
 - benzodiazepine (clordiazepossido, diazepam, oxazepam, lorazepam, ...): sono i farmaci di scelta; riducono sia delirio che convulsioni; sono ben tollerate; necessari dosaggi più elevati di quelli abituali;
 - altri agenti (es. anticonvulsivanti) non indicati in monoterapia.

Disintossicazione

- **BDZ** scalari

Interruzione dell'abuso

- **Una premessa:** gli interventi di supporto a livello psico-sociale sono essenziali.

Disulfiram (Antabuse® Etiltox®)

- Inibitore dell' acetaldeide deidrogenasi (e anche della dopamina beta-idrossilasi...)



- Accumulo di acetaldeide \rightarrow sudorazione, mal di testa, dispnea, ipotensione, palpitazioni, arrossamento, nausea, vomito al consumo di alcol: **effetto aversivo**, non modulazione della neurochimica (e la dopamina beta-idrossilasi?).

Disulfiram

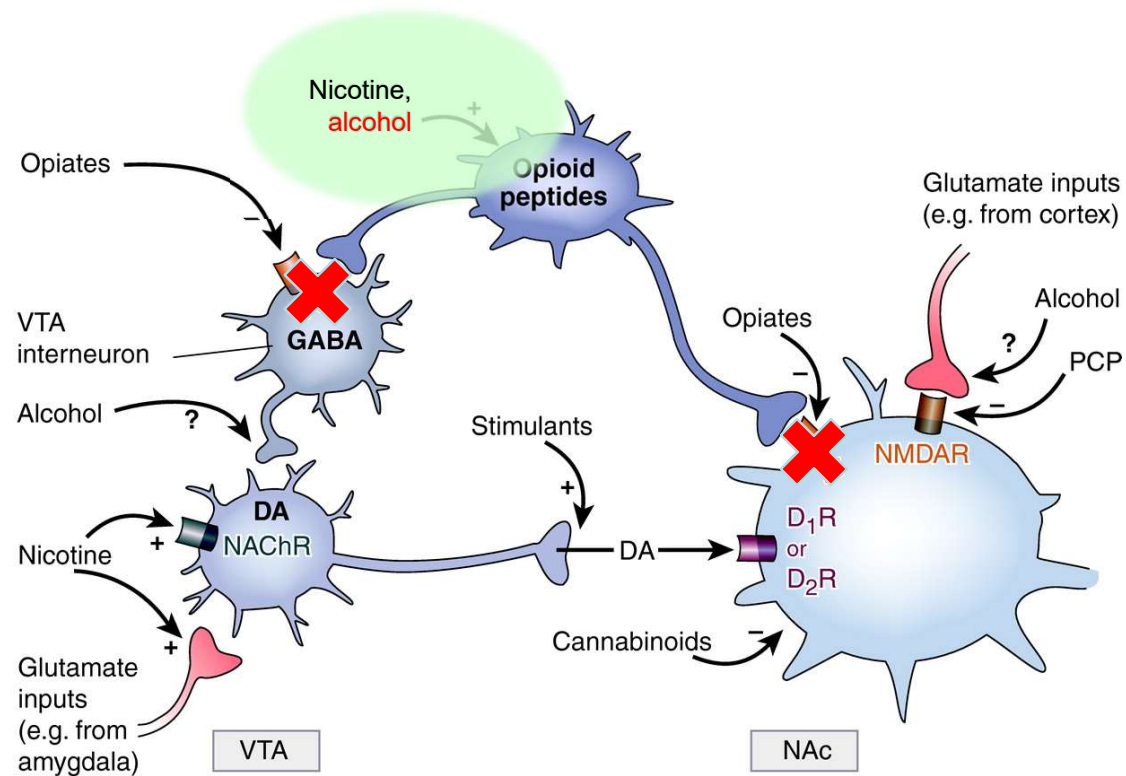
- Efficacia:
 - difficoltà nella valutazione *double-blind, placebo-controlled* (è un deterrente);
 - studio multicentrico su 605 pazienti contro placebo e dose inefficace (Fuller et al., 1996): non variazioni nel tempo medio di ricaduta ma riduzione del bere dopo la ricaduta;
 - nessun effetto sul *craving*: selezionare pazienti motivati e aderenti alla terapia.


Disulfiram

- Reazioni avverse:
 - particolare necessità di monitoraggio della terapia (rischio di intossicazione da acetaldeide);
 - depressione, reazioni psicotiche (disorientamento, agitazione, delirio, catatonia, ...);
 - tremore, crisi epilettiche, neuropatia periferica;
 - instabilità della pressione arteriosa;
 - epatotossicità.
- Controindicazioni:
 - psicosi,
 - epilessia;
 - malattie cardiovascolari (ipertensione);
 - insufficienza epatica.

Naltrexone (Nalorex® Vivitrol®)

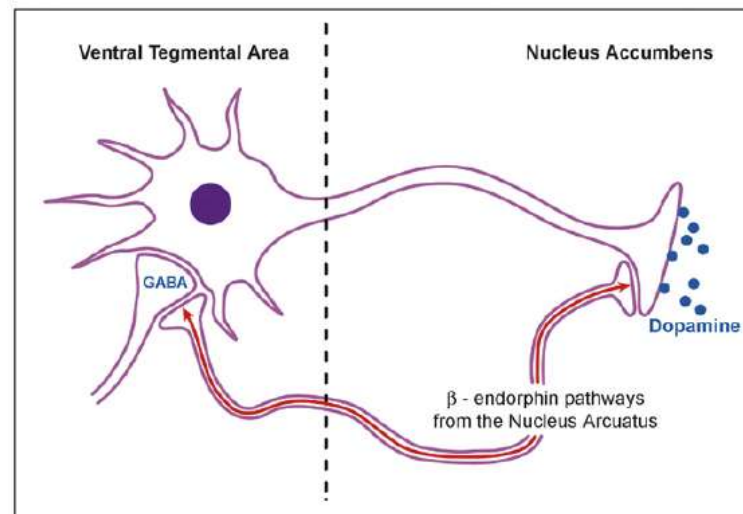
- Antagonista competitivo dei recettori oppioidi (preferenzialmente μ).
- Riduce il rilascio di dopamina indotto da alcol.



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

Naltrexone

- Antagonista competitivo dei recettori oppioidi (preferenzialmente μ). Riduce il rilascio di dopamina indotto da alcol, gli effetti gratificanti (aumentando la sedazione) ed il *craving*.



- Animali alcol-preferenti hanno un aumento esagerato del rilascio di endorfine in risposta all'alcol (Giaonulakis et al., 1996).
- Nell'uomo, variazioni nella rappresentazione del recettore μ nel sistema mesolimbico-mesocortico condizionano la risposta al naltrexone (Johnson, 2008).

Naltrexone

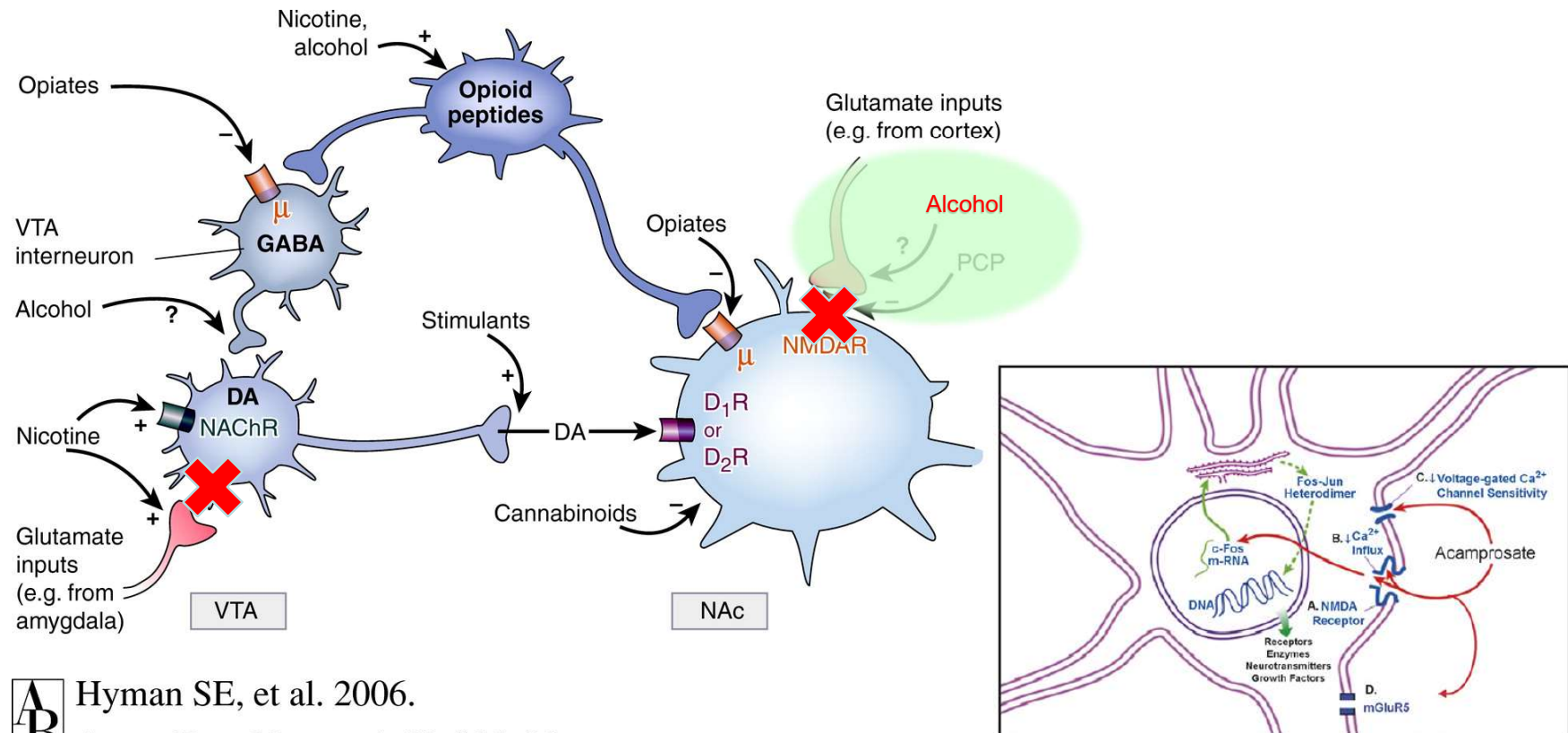
- Efficacia:
 - meta-analisi di 24 studi su 32 *papers* e 2861 pazienti (Srisurapanont & Jarusaraisin, 2005): aumento del tempo medio fino alla prima ricaduta; diminuzione della percentuale di soggetti che ricadono nel consumo compulsivo (-36%); riduzione nella frequenza del bere; non significativa riduzione nei soggetti che interrompono completamente il consumo (-13%);
 - più efficace in pazienti che ricevono supporto psico-sociale;
 - più efficace in pazienti con familiarità di alcolismo (alcolismo tipo II) e/o che soffrono di intenso *craving*;
 - la *compliance* è fondamentale: gli effetti sono meno significativi se si includono i pazienti che non seguono la terapia; alternativa: sistemi *depot* (Garbutt et al., 2005);
 - incerta l'efficacia a lungo termine e dopo la sospensione del trattamento, ma forse utile l'impiego "puntuale" in momenti di *craving* pesante (Heinala et al., 2001).

Naltrexone

- Reazioni avverse:
 - ben tollerato;
 - nausea (>15% con la formulazione orale), diarrea;
 - fatica, cefalea;
 - epatotossicità (monitoraggio delle transaminasi).
- Controindicazioni:
 - gravidanza (categoria C FDA);
 - insufficienza epatica;
 - consumo di oppioidi.

Acamprosato (Campral®)

- Antagonista NMDA (mGluR5, Ca²⁺-canali). Restaura il tono glutamatergico.
- Riduce l'assunzione di alcol in animali alcol-preferenti.
- Riduce la risposta emotiva a oggetti o situazioni che possano ricordare l'alcol → indicazione in soggetti maggiormente esposti a situazioni a rischio?



Acamprosato

- Efficacia:
 - meta-analisi di 17 studi controllati con circa 4087 pazienti (Mann et al., 2004): significativo aumento nei soggetti che interrompono completamente il consumo (36% contro 23% placebo); effetto che aumenta all'aumentare della durata del trattamento (fino ad un anno);
 - effetto perdurante a un anno dalla sospensione del trattamento (Whitmore et al., 1996);
 - forse meno efficace del naltrexone negli *heavy drinkers* (Rubio et al., 2001).
 - alcuni studi americani danno risultati negativi: necessità di capire le differenze fra gli studi per individuare i soggetti più indicati al trattamento.

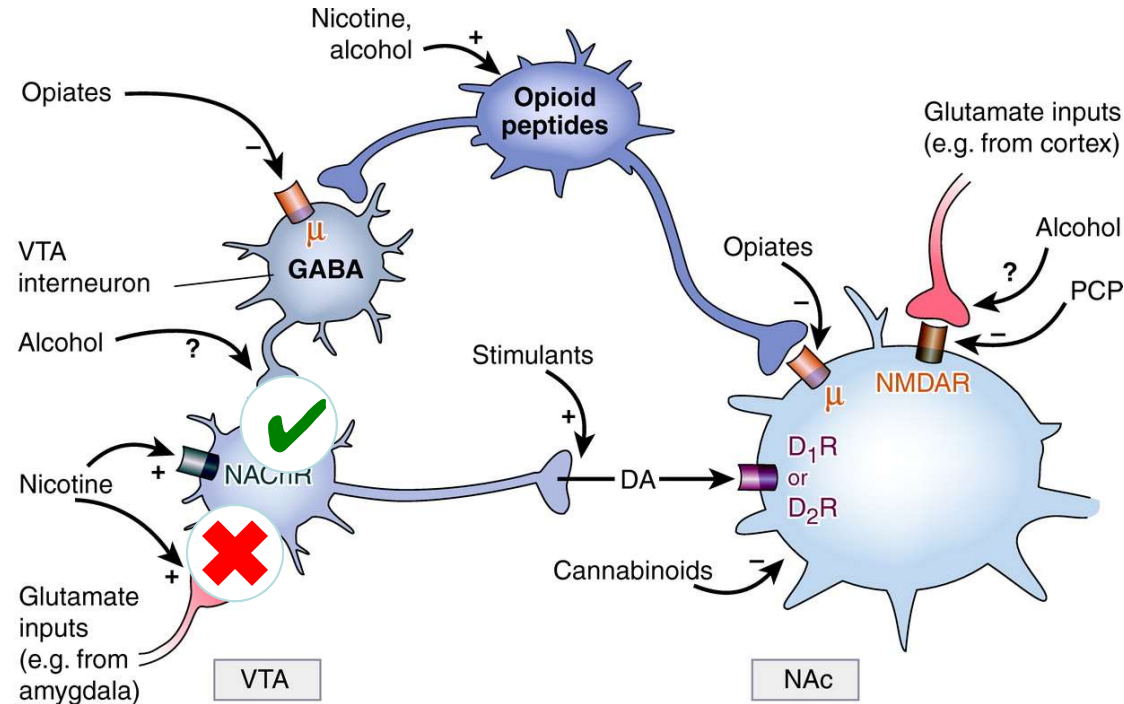
Acamprosato

- Reazioni avverse:
 - ben tollerato; no epatotossicità (escreto immodificato nelle urine);
 - diarrea, nervosismo, senso di fatica (a dosi alte: 3 g/die)
- Controindicazioni:
 - gravidanza (categoria C FDA);
 - insufficienza renale.

NB: altri antagonisti NMDA (**memantina**). Sembrano efficaci in modelli animali. Da valutare nell'uomo.

Topiramato (Topamax®)

- Antagonista recettori KA; modulatore allosterico GABA_A; inibitore Ca²⁺-canali; modulatore Na⁺-canali... Ripristina la normale eccitabilità.
- Riduce il rilascio di dopamina. Riduce l'assunzione di alcol in modelli animali.



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

Topiramato

- Efficacia:
 - in diversi *trial* migliora tutti i parametri (Johnson 2008): diminuisce il *craving*, i *drinking days*, le ricadute; migliora la qualità della vita;
 - L'effetto migliora all'aumentare della durata del trattamento;
 - effetto superiore a quello di naltrexone e acamprosato?
- Reazioni avverse:
 - ben tollerato;
 - sonnolenza, depressione, atassia, parestesie, anoressia, difficoltà nella memoria e nell'attenzione (10%), alterazioni del gusto; rare alterazioni oculari (miopia, glaucoma).

NB: altri antiepilettici (**carbamazepina, acido valproico, gabapentin, vigabatrin**). Efficaci in alcuni studi. Da valutare meglio.

Gamma-idrossi-butirrato – GHB

(Alcover®)

- Agonista GABA: “sostitutivo” dell'alcol.
- Interazione con recettori propri (è un neurotrasmettore del SNC).

GHB

- Efficacia:
 - efficace nel trattamento precoce della sindrome astinenziale (durata massima di assunzione 6 giorni, efficacia simile a quella delle benzodiazepine);
 - efficace nel trattamento a medio termine dell'alcolismo: aumento dell'astinenza totale dall'assunzione e diminuzione del *craving* (meglio con dosi frazionate);
 - piccolo studio GHB vs naltrexone in pazienti già astinenti (durata del trattamento: 3 mesi): eguale efficacia nel ridurre il *craving*, GHB superiore nel mantenere i pazienti completamente astinenti; naltrexone superiore nel prevenire il ritorno alla condizione di *heavy drinkers* nei pazienti recidivanti (Caputo et al., 2003);
 - servono studi ampi.

GHB

- Reazioni avverse:
 - potenziale d'abuso acuto e cronico (autosomministrato negli animali da laboratorio): segnalati casi di abuso in pazienti che assumevano GHB a scopo terapeutico (10% in Addolorato et al., 1996; 15% in Gallimberti et al., 2000) → coinvolgimento del nucleo familiare.
 - bradicardia, ipotensione ortostatica;
 - nausea, vomito; cefalea, sintomi psichiatrici.
- Controindicazioni:
 - uso concomitante di sedativi.

Altri farmaci

Farmaco	Meccanismo d'azione	Effetto	Commenti
Antagonisti recettori oppiacei: nalmeffene	Antagonismo recettori oppiacei	Riduzione delle recidive	Tre studi clinici di piccole dimensioni: risultati incoraggianti
Agenti dopaminergici: tiapride, flupentixolo, amisulpride	Antagonismo recettori dopaminergici	Nessuno	Studi su ampia scala: nessun effetto dimostrato
Agenti serotoninergici: fluoxetina, citalopram, sertralina	Inibizione selettiva del re-uptake della 5-HT	Riduzione del consumo di alcol	Riduzione della comorbidità di tipo depressivo (depressione grave)
buspirone	Agonista parziale Recettori 5-HT1A	Riduzione del consumo di alcol	Riduzione della comorbidità di tipo ansioso
ritanserina, nefazodone	Antagonismo recettori 5-HT2	Nessuno	Nessun effetto dimostrato
ondansetron	Antagonismo recettori 5-HT3	Riduzione del consumo di alcol	Due studi pilota da confermare
Stabilizzanti dell'umore litio, carbamazepina		Riduzione del consumo di alcol	Non confermati in studi su larga scala

In sperimentazione clinica

- Rivalutazione del disulfiram (ipotesi noradrenergica).
- Agonisti GABA_B: baclofen.
- Neurolettici atipici: aripiprazolo, quetiapina.
- Antagonisti recettori cannabinoidi CB1: rimonabant
[NB: aumento rischio di suicidio].
- Trattamenti combinati.

In fase preclinica

- Neuropeptidi: NPY, N/OFQ.

Conclusioni

- Una molteplicità di approcci, che potrebbero avere indicazioni specifiche:
 - aversivi (senza) effetti centrali (disulfiram): pazienti motivati e ben seguiti;
 - sostitutivi attivi sul sistema GABA (GHB): pazienti meno motivati;
 - attivi sul sistema oppioidi (naltrexone): *heavy drinkers*;
 - attivi sul sistema glutamatergico (acamprosato): soggetti più esposti a fattori scatenanti la ricaduta;
 - attivi sul sistema 5-HT: soggetti con depressione o ansia.
- Utilità delle associazioni?
 - Pro: sfruttare l'azione su *target* diversi e potenziare gli effetti.
 - Contro: sommazione di effetti collaterali.
- Prospettive:
 - maggiore comprensione dei meccanismi neurobiologici;
 - miglioramento delle terapie esistenti;
 - individuazione di nuovi *target* terapeutici.