



Trattamenti Farmacologici dei Disturbi Correlati all'Uso di Cocaina

Maurizio Fumme



Disturbi correlati all'uso di Cocaina

Disturbi da uso di cocaina	Abuso di cocaina Dipendenza da cocaina
Disturbi indotti da cocaina	Intossicazione da cocaina Astinenza da cocaina Delirium da intossicazione da cocaina Disturbo psicotico indotto da cocaina Disturbo dell'umore indotto da cocaina Disturbo d'ansia indotto da cocaina Disfunzione sessuale indotta da cocaina Disturbo del sonno indotto da cocaina
Comorbilità	Poliabuso (alcol, eroina, altro) Patologie psichiatriche Patologie internistiche / infettivologiche



Aree di interesse per trattamenti farmacologici

- Intossicazione acuta
- Astinenza
- Dipendenza

- Trattamenti sperimentali

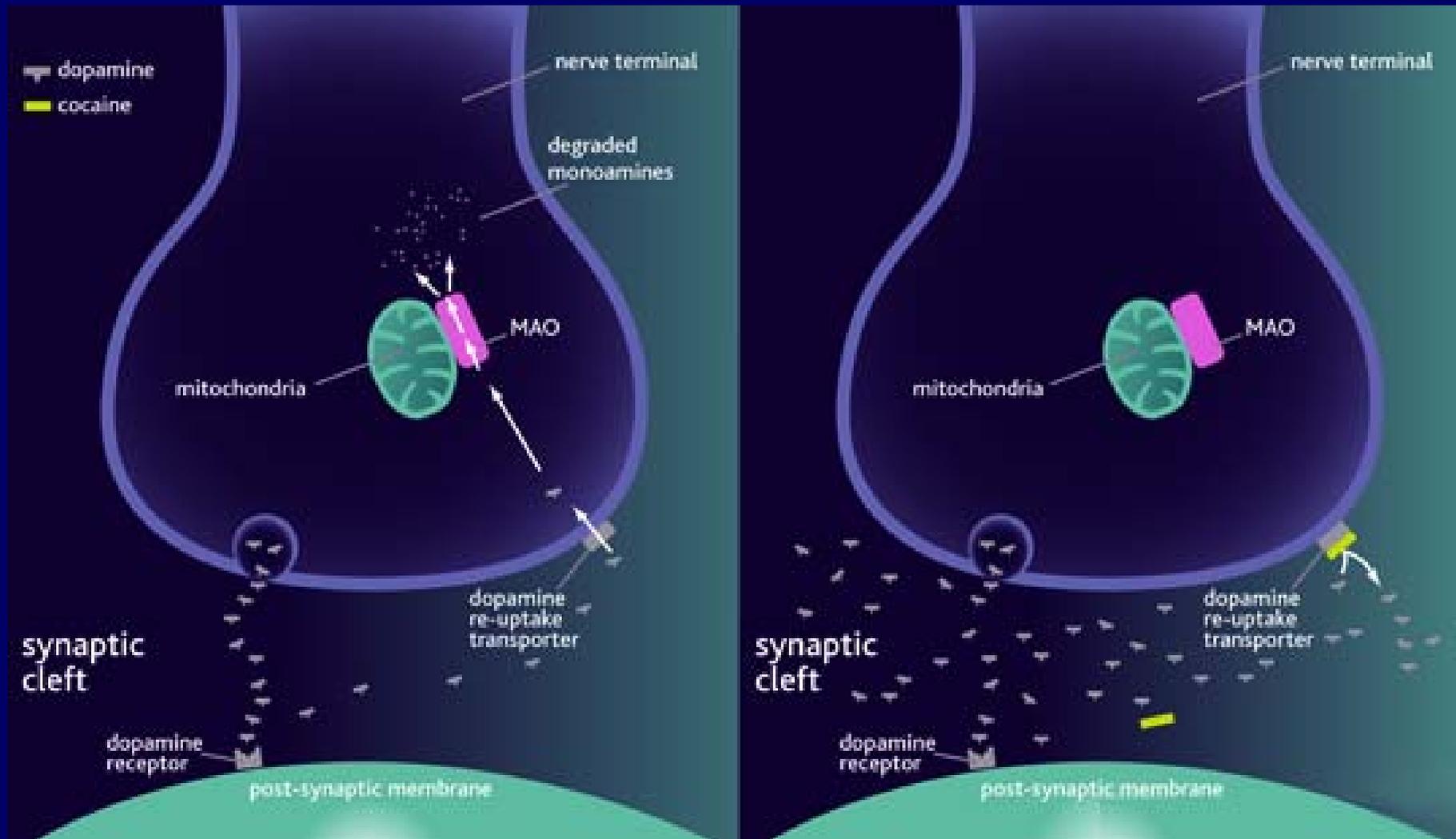


Obiettivi del Trattamento

- a) Interrompere i comportamenti assuntivi
- b) Aiutare i pazienti a tollerare e gestire l'astinenza
- c) Mantenere lo stato di astensione dal consumo
- d) Prevenire e gestire le ricadute

bersaglio comune è il trattamento e la gestione del craving

Principale meccanismo d'azione della Cocaina



Il sistema dopaminergico è strettamente collegato ad altri sistemi di neurotrasmettitori: glutamato, gaba, oppioidi endogeni, noradrenalina, serotonina



Modalità d'Azione delle Terapia per Cocaina

- Sostanze che funzionano come sostituti della cocaina attraverso la produzione di effetti mediati dalla dopamina (agonisti)
- Sostanze che funzionano con meccanismi ad effetto antidopaminergico sui recettori o bloccando il legame della cocaina al trasportatore della dopamina (antagonisti)
- Sostanze ad attività modulatrice degli effetti della cocaina attraverso una azione su altri siti diversi da quelli di legame della cocaina
- Trattamenti che agiscano modificando la farmacocinetica della cocaina



Efficacia delle Terapie Farmacologiche

- Negli studi controllati i vari farmaci testati hanno evidenziato livelli di efficacia modesti
- Gli interventi che presentano risultati significativi in termini di efficacia sono quelli che si basano sull'integrazione di strategie di trattamento farmacologico e psicologico



La **Food and Drug Administration**

(<http://www.fda.gov>),

al momento attuale,

non riconosce

trattamenti farmacologici
specifici per i disturbi
correlati alla cocaina



Aree di interesse per trattamenti farmacologici

- **Intossicazione acuta**
- Astinenza
- Dipendenza

- Trattamenti sperimentali



Criteri diagnostici per Intossicazione Acuta

- **Assunzione recente di cocaina.**
- **Alterazioni psicologiche o comportamentali:**
euforia o appiattimento dell'affettività, ipervigilanza, suscettibilità, ansia, tensione o rabbia, compromissione capacità critiche, ecc..
- **Due o più dei seguenti segni o sintomi:**
tachicardia o bradicardia, midriasi, ipertensione o ipotensione, sudorazione e brividi, nausea o vomito, agitazione psicomotoria o rallentamento, debolezza muscolare, depressione respiratoria, dolore toracico, aritmie cardiache, confusione, crisi epilettiche, discinesie, distonia o coma, perdita di peso.



Trattamento farmacologico dell'Intossicazione da Cocaina

- Per la complessità dei meccanismi che regolano i sistemi dei neurotrasmettitori, non sono ad oggi disponibili farmaci specifici per il trattamento dell'abuso da cocaina.
- Tuttavia è possibile articolare una serie di interventi farmacologici “sintomatici” in relazione alle varie estrinsecazioni patologiche che l'intossicazione da cocaina produce.



Gestione dell'Intossicazione da Cocaina (1)

Segno/Sintomo	Misure	Trattamento	Note
Intossicazione di grado lieve/medio	<ul style="list-style-type: none"> • Sedazione • Monitoraggio e assistenza funzioni vitali 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno • Benzodiazepine per os 	Monitorate le funzioni vitali
Agitazione psicomotoria	<ul style="list-style-type: none"> • Sedazione • Contenimento fisico 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine per os • Benzodiazepine per e.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorate le funzioni vitali • Contenimento fisico può complicare il quadro se ipertermia e rabdomiolisi • Evitare i neurolettici
Ipertensione	Controllo farmacologico della PA	Vasodilatatori a breve durata d'azione	Osservazione della funzione cardiaca e circolatoria



Gestione dell'Intossicazione da Cocaina (2)

Segno/Sintomo	Misure	Trattamento	Note
Ipertermia	Dispersione del calore	Abluzioni fredde	<ul style="list-style-type: none">• Misure atte a favorire la dispersione del calore• Monitorate le funzioni vitali
Tachiaritmia	Trattamento specifico dell'aritmia	Antiaritmici	Accurata valutazione cardiologica del tipo di aritmia
Convulsioni	<ul style="list-style-type: none">• Sedazione• Misure fisiche di protezione	<ul style="list-style-type: none">• Benzodiazepine per e.v.• Barbiturici	<ul style="list-style-type: none">• Monitorate le funzioni vitali• NO neurolettici
Ischemia cardiaca	Trattamento dell'ischemia cardiaca	<ul style="list-style-type: none">• Trinitrina• Anticoagulanti• Fibrinolitici	Accurata valutazione e monitoraggio cardiologico



Casi particolari di Intossicazione

- **Delirium** indotto da cocaina
- **Disturbo psicotico** indotto da cocaina
- **Disturbo dell'umore** indotto da cocaina
- **Disturbo d'ansia e del sonno** indotti da cocaina



Gestione dei casi particolari indotti da Intossicazione da Cocaina

Disturbo	Misure	Trattamento	Note
Delirium	<ul style="list-style-type: none"> Assistenza funzioni vitali Sedazione Contenimento 	<ul style="list-style-type: none"> Benzodiazepine a lunga o media emivita Neurolettici 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorare intossicazione, funz. epatica, sedazione. Attenzione se ipertermia o rabdomiolisi
Disturbo Psicotico	Ricovero ospedaliero o ambiente protetto	<ul style="list-style-type: none"> Neurolettici Neurolettici atipici Benzodiazepine 	<ul style="list-style-type: none"> Rischio convulsivo da neurolettici Disturbi extrapiramidali da neurolettici
Disturbo dell'Umore (episodi maniacali o depressivi)	Ricovero ospedaliero o ambiente protetto	<ul style="list-style-type: none"> Benzodiazepine Neurolettici Antidepressivi 	<ul style="list-style-type: none"> Interazioni tossiche se recidiva con cocaina Rischio convulsivo da neurolettici
Disturbo d'Ansia e del Sonno	Trattamento ambulatoriale	<ul style="list-style-type: none"> Benzodiazepine a lunga emivita 	Trattamento per breve periodo nelle fasi di consumo (o di astinenza)



Aree di interesse per trattamenti farmacologici

- Intossicazione acuta
- **Astinenza**
- Dipendenza

- Trattamenti sperimentali



Criteri diagnostici per Astinenza da Cocaina

- **Cessazione (o riduzione) dell'uso di cocaina**
da un periodo che va da poche ore a alcuni giorni
- **Umore disforico con disagio clinicamente significativo:** compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, ecc.
- **Due o più delle seguenti alterazioni:**
stanchezza, sogni vividi e/o spiacevoli, insonnia o ipersonnia, aumento dell'appetito, rallentamento psicomotorio o agitazione.



Trattamento farmacologico dell'Astinenza da Cocaina

- Per l'astinenza da cocaina non sono ad oggi disponibili farmaci specifici.
- In una certa quota di casi l'astinenza da cocaina non presenta aspetti di particolare gravità e non necessita di interventi farmacologici.
- Anche per l'astinenza da cocaina è possibile articolare una serie di interventi farmacologici "sintomatici".



Gestione dell'Astinenza da Cocaina (1)

Segno/Sintomo	Misure	Trattamento	Note
Astinenza di grado lieve	<ul style="list-style-type: none">• Trattamento ambulatoriale• Supporto psicologico• Prevenzione delle ricadute	<ul style="list-style-type: none">• Nessuno• Benzodiazepine a lunga emivita	Inserimento in ambiente protetto se presente rischio ambientale
Astinenza di grado medio o grave	<ul style="list-style-type: none">• Trattamento ambulatoriale• Trattamento ospedaliero o in ambiente protetto	Terapia farmacologica sintomatica	Inserimento in ambiente protetto se presente rischio ambientale o se sintomatologia grave
Ansia	Trattamento ambulatoriale	Benzodiazepine a lunga emivita	Trattamento di breve/medio periodo



Gestione dell'Astinenza da Cocaina (2)

Segno/Sintomo	Misure	Trattamento	Note
Insonnia	Trattamento ambulatoriale	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine a lunga o media emivita • Benzodiazepine a breve emivita 	Trattamento di breve periodo
Disforia	Trattamento ambulatoriale	Benzodiazepine a lunga emivita	Trattamento di medio/breve periodo
Depressione grave	<ul style="list-style-type: none"> • Contenimento del rischio suicidario • Trattamento ospedaliero o in ambiente protetto 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI * • SNARI ** • Desipramina • Nortriptilina • Altri antidepressivi triciclici 	<ul style="list-style-type: none"> • Interazioni tossiche se associati a cocaina • Antidepressivi triciclici aumentano rischio cardiottossico • Abbassamento della soglia convulsiva

* = inibitori selettivi del reuptake della serotonina

** = inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina



Aree di interesse per trattamenti farmacologici

- Intossicazione acuta
- Astinenza
- **Dipendenza**
- Trattamenti sperimentali



Criteri diagnostici per Dipendenza da Cocaina

- **Fenomeni di Tolleranza:**
bisogno di dosi crescenti per diminuzione dell'effetto della dose abituale.
- **Sindrome da Astinenza:**
sindrome specifica (vedi tab.) e utilizzo di cocaina per evitarla.
- **Perdita della capacità di controllo del consumo:**
assunzione di quantità maggiori o per tempi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto.
- **Interruzione/riduzione di attività sociali, ecc.:**
grande quantità di tempo spesa per sostanza (ricerca, utilizzo, ecc.)
- **Craving:**
desiderio intenso e incoercibile di assumere la sostanza, coazione al consumo.



Trattamento farmacologico della Dipendenza da Cocaina

- Per la dipendenza da cocaina non sono ad oggi disponibili farmaci specifici.
- Le molecole che incrementano l'attività della dopamina e di altre catecolamine, se associate alla cocaina sono "rischiose" per interazioni e potenziamento reciproco.
- Necessario un grado di motivazione adeguata da parte del paziente e una strategia terapeutica più ampia che combini counselling, supporto psicologico e trattamento farmacologico.



Gestione della Dipendenza da Cocaina

Segno/Sintomo	Misure	Trattamento	Note
Dipendenza di grado lieve	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento ambulatoriale • Supporto psicologico • Prevenzione delle ricadute 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno • Benzodiazepine a lunga emivita • Terapia sintomatica • Bromocriptina ? • Amantadina ? 	Inserimento in ambiente protetto se presente rischio ambientale
Dipendenza di grado medio o grave	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento in ambiente protetto • Supporto psicologico • Prevenzione delle ricadute 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno • Benzodiazepine a lunga emivita • Terapia sintomatica • Bromocriptina ? • Amantadina ? 	Inserimento in ambiente protetto se presente rischio ambientale o se craving elevato



Aree di interesse per trattamenti farmacologici

- Intossicazione acuta
- Astinenza
- Dipendenza
- **Trattamenti sperimentali**



Le Prospettive Future

- Anche se finora non è emerso un trattamento di provata efficacia, i progressi nella comprensione della neurobiologia della dipendenza da cocaina hanno portato alla definizione dei possibili “bersagli” della terapia.
- I principali filoni di ricerca interessano il sistema della dopamina: attraverso un’azione diretta (su transporter e recettori) o indiretta attraverso altri sistemi di neurotrasmettitori che modulano il sistema della dopamina.
- Sono state individuate molte molecole che hanno dato risultati incoraggianti in alcuni studi clinici controllati: tra queste ci sono sostanze ad attività dopaminergica e GABA-ergica, antagonisti dei recettori adrenergici, vasodilatatori e terapie immunologiche

Trattamenti Farmacologici Sperimentali (1)

Farmaco	Utilizzo Autorizzato	Modalità d'azione	Studio Clinico
Analoghi della Benztropina	M. di Parkinson	alta affinità con DAT (da agonisti ad antagonisti → JHW007)	
Rimcazolo		antagonista recettori Sigma, ha affinità per DAT (attività antagonista)	
Destroamfetamina solfato	Obesità, ADHD, Narcolessia	effetto stimolante per rilascio dopamina e norepinefrina	NIDA - NCT00218348
LevoDopa e CarbiDopa	M. di Parkinson	precursore della dopamina	NIDA + Un. Texas - NCT00218075
Carbergolina	M. di Parkinson	attività agonista su recettori D2 della dopamina	
Reserpina	Antipsicotico, Antiipertensivo	legame irreversibile con vescic. deposito dopamina, norepinefrina e serotonina	



Trattamenti Farmacologici Sperimentali (2)

Farmaco	Utilizzo Autorizzato	Modalità d'azione	Studio Clinico
Amantadina	Antivirale (v. influenzale)	indurrebbe rilascio di dopamina (agonista) e stimolo di norepinefrina	Amantadina
Disulfiram	Alcoldipendenza	aumento concentrazioni di dopamina per inibizione enzimi che la catabolizzano	NIDA + Yale Un. + Univ. Arkansas - NCT00218608
Baclofen	Miorilassante	derivato del GABA (agonista) - azione anticraving ?	
Topiramato	Anticonvulsivante, cefalea a grappolo nei bambini	incrementa livelli di GABA, inibisce il sistema del Glutammato	NIDA + Un. Pensilvania - NCT00167245 NIDA + Un. Virginia - NCT00249691 - NCT00223626
Tiagabina	anticonvulsivante, attacchi di panico	inibitore selettivo del reuptake del GABA	NIDA - NCT00129298



Trattamenti Farmacologici Sperimentali (3)

Farmaco	Utilizzo Autorizzato	Modalità d'azione	Studio Clinico
Acido Valproico	stabilizzante umore	trattamento del disturbo psichiatrico	NIDA + Un. Pittsburgh - NCT002240110
Lamotrigina	anticonvulsivante, stabilizzante umore	trattamento del disturbo psichiatrico	Un. Texas SW - NCT002802293
Progesterone	Ginecologia	modulatore recettori: GABA, NMDA, sigma)	NIDA - NTC00218257
Vigabatrin	Antiepilettico	inibitore GABAtransaminasi, aumenta livelli di GABA, riduce incremento dopamina dopo assunzione di droghe	
Modafinil	Narcolessia	attiva circuiti del glutammato, inibisce GABA, inibirebbe il reuptake della dopamina	NIDA + Un. Pensilvania - NCT00142818 NIDA - NCT00218387 Un. South Walles et al. - NCT00123383



Trattamenti Farmacologici Sperimentali (4)

Farmaco	Utilizzo Autorizzato	Modalità d'azione	Studio Clinico
Memantina	M. di Alzheimer	antagonista recettori NMDA, ridurrebbe rilascio dopamina dopo assunzione di droghe	NIDA + Res. Foud. Mental Hygiene - NCT00134901
N-acetilcisteina	fibrosi cistica	riequilibrio concentrazioni di glutammato	NIDA - NCT00136825 NIDA + Un. S. Carolina - NCT00218491
Atomoxetina	ADHD	inibitore reuptake della norepinefrina	NIDA + N.York State Psych. Ins. - NCT00218543 NIDA - NCT0025265
Quetiapina	Neurolettico atipico	attività dopamino e serotonino antagonista	Un. Texas SW - NCT00223210
Risperidone	Neurolettico atipico	attività dopamino e serotonino antagonista	Stanley Med. Res. In. - NCT00227123
Aripiprazolo	Neurolettico atipico	attività dopamino e serotonino antagonista	NIDA - NCT00276874



Considerazioni Finali

- Il trattamento del paziente che consuma cocaina deve essere preceduto da una valutazione clinica attenta (tossicologica, medica, psichiatrica, psicologica, e sociale).
- La dipendenza e l'abuso di cocaina sono spesso associate al consumo di altre sostanze psicotrope o a disturbi psichiatrici primitivi per i quali è utile un trattamento combinato.
- Il trattamento farmacologico deve essere inserito in una strategia terapeutica più ampia, utilizzando il farmaco per il contenimento della sintomatologia correlata all'uso o per contribuire a mantenere la motivazione all'astensione attenuando il Craving.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Maurizio Fumme