

TERAPIE FARMACOLOGICHE A BREVE TERMINE NELLA DIPENDENZA DA OPIACEI (DISINTOSSICAZIONE)

INTRODUZIONE

La tossicodipendenza da eroina è una malattia cronica, caratterizzata da frequenti recidive, al cui determinismo concorrono fattori genetici, biologici, comportamentali, ambientali.

Solitamente richiede un trattamento terapeutico a lungo termine, con interventi di tipo medico, farmacologico, psico-sociale, educativo, possibilmente integrati fra loro.

Gli interventi farmacologici nella dipendenza da eroina sono principalmente di due tipi^(1,2,3,4,5):

1) di mantenimento

a) con farmaci ad azione agonista sui recettori mu agli oppiacei (metadone, LAAM, buprenorfina), sostituitivi dell'eroina

b) con farmaci ad azione antagonista (naltrexone);

2) di disintossicazione

a) con farmaci ad azione agonista (metadone, buprenorfina)

b) con farmaci ad azione non oppioidea che influenzano i meccanismi neurobiologici attraverso i quali si manifesta l'astinenza (clonidina, lofexidina), associati o meno con farmaci antagonisti.

c) con farmaci sintomatici (ansiolitici, antidolorifici, antiemetici etc)

d) con l'associazione di due o più dei farmaci precedentemente citati

e) con la sostanza d'abuso⁽⁶⁾

Nel campo dell'abuso di sostanze, per disintossicazione si intende la eliminazione graduale ma relativamente rapida di una sostanza psicoattiva dall'organismo di un individuo fisicamente dipendente da essa, riducendo al minimo il distress soggettivo, i sintomi di astinenza e le eventuali complicanze mediche.

Prima della diffusione dei programmi di mantenimento metadonico⁽⁷⁾, la disintossicazione rappresentava l'unico trattamento disponibile. Consisteva nella brusca sospensione dell'eroina o nella sostituzione dell'eroina con metadone o con oppiacei a breve durata d'azione, prescritti legalmente, il cui dosaggio veniva progressivamente ridotto fino a zero. I risultati erano però del tutto insoddisfacenti per la frequenza dei dropout e delle ricadute.

La tossicodipendenza da oppiacei non esaurisce infatti il suo decorso quando la sostanza d'abuso viene eliminata dall'organismo o quando si esaurisce la sindrome di astinenza⁽⁸⁾: gran parte dei pazienti dopo un trattamento di disintossicazione ricade nell'uso di eroina in un tempo più o meno breve⁽⁹⁾.

La pratica clinica ha dimostrato che una adeguata copertura farmacologica con farmaci agonisti o antagonisti per un congruo periodo di tempo è utile nel prevenire le ricadute. Non diversamente accade per altre malattie che riconoscono una genesi multifattoriale ed un andamento cronico come ipertensione arteriosa, diabete mellito insulino-dipendente, asma bronchiale^(8,10,11,12,13,14,15,16).

Il trattamento di mantenimento con metadone a dosaggi adeguati permette a molti pazienti di controllare

efficacemente il craving, di ridurre o interrompere l'uso di eroina, di evitare i comportamenti criminali, di modificare lo stile di vita, ma alla sospensione il tasso di ricadute è molto alto (82% nei primi 12 mesi)⁽¹⁷⁾. In linea di massima quindi il trattamento di disintossicazione mette il paziente in condizione di superare con relativa sicurezza e con modesta sofferenza la sindrome di astinenza e di raggiungere una situazione drug-free, ma è di per sé inefficace nel mantenerlo lontano dalla sostanza d'abuso⁽¹⁸⁾.

SINDROME DI ASTINENZA

Gli oppiacei naturali (oppio, morfina, codeina), semisintetici (eroina, diidromorfina) e sintetici (metadone, meperidina) sono in grado creare dipendenza fisica e di provocare quindi una sintomatologia astinenziale alla loro sospensione.

La dipendenza fisica si instaura dopo l'assunzione regolare di quantità sufficienti di oppiacei per un congruo periodo di tempo: si stima che dopo tre settimane di assunzione quotidiana, alla sospensione, possa manifestarsi una sindrome di astinenza clinicamente rilevante ⁽⁶⁾.

La sintomatologia astinenziale è speculare ed opposta a quella causata dall'intossicazione acuta. Diversamente da quanto può accadere con l'alcool, molto raramente presenta pericoli per la vita del paziente ^(19,20). È paragonabile ad un intenso episodio di influenza che dura circa una settimana, ma abbastanza avverso da rappresentare per molti pazienti un ostacolo insuperabile.

La severità della sintomatologia è condizionata da numerosi fattori. Particolarmente importanti appaiono:

- **le caratteristiche della sostanza usata:** gli oppiacei a breve durata d'azione, eroina ad esempio, causano una sintomatologia astinenziale precoce, intensa ma breve rispetto a preparati a lunga durata d'azione. L'astinenza da metadone compare più lentamente, è meno violenta ma è più protratta nel tempo.

- **la quantità di sostanza assunta quotidianamente:** la sintomatologia astinenziale è generalmente più severa quanto maggiore è la quantità di sostanza abusata.

- **la durata e la regolarità di esposizione:** l'assunzione non continuativa provoca una sintomatologia astinenziale di minor gravità.

L'astinenza da oppiacei (**tabella 1**) si manifesta con segni obiettivi e sintomi soggettivi. I primi sono spesso evidenti e misurabili, i secondi non sono evidenti né misurabili e possono eventualmente essere simulati. Per questo motivo, il clinico può essere spinto ad attribuire importanza ai soli segni obiettivi, trascurando in parte o del tutto i sintomi riferiti dal paziente. È necessario sottolineare che la sintomatologia soggettiva può rappresentare la parte più severa del quadro clinico, mentre i segni obiettivi possono essere modesti o addirittura assenti ⁽²¹⁾. Studi recenti confermano che nell'astinenza da oppiacei può mancare infatti una correlazione diretta tra segni obiettivi e sintomi soggettivi ^(22, 23).

TABELLA 1

Sintomi	Segni
crampi addominali	diarrea

anoressia	aumento della pressione arteriosa
ansia	aumento della frequenza cardiaca
disturbi del sonno	lacrimazione
craving	febbre
disforia	fascicolazioni ("scatti") muscolari
debolezza/affaticamento	midriasi
cefalea	orripilazione (pelle d'oca)
flash di caldo e freddo	rinorrea
irritabilità	vomito
mialgie	sudorazione
nausea	tremori
sudorazione	sbadigli
irrequietezza	starnuti
vertigini	

Altri Autori preferiscono classificare la sintomatologia astinenziale in stadi di severità:

TABELLA 2

stadio1	stadio 2	stadio 3	stadio4
lacrimazione	midriasi	tachicardia	diarrea
rinorrea	orripilazione	ipertensione	vomito
sudorazione	fascicolazione muscolare	tachipnea	disidratazione
sbadigli	mialgie	febbre	iperglicemia
irrequietezza	artralgie	anoressia	ipotensione
insonnia	dolore addominale	nausea	posizione fetale

L'astinenza da eroina comincia con ansia e craving dopo 8-12 ore dall'ultima assunzione. Se il paziente non assume oppiacei compare disforia, lacrimazione, rinorrea, sbadigli, sudorazione, brividi. Quindi irrequietezza, midriasi, orripilazione, tremori, irritabilità, anoressia, mialgie ed artralgie, crampi addominali, disturbi del sonno.

La sintomatologia si intensifica progressivamente raggiungendo il picco tra le 36 e le 72 ore: si accentua l'insonnia e la perdita di appetito, diventano violenti gli sbadigli e gli starnuti, la lacrimazione è profusa così come la rinorrea, l'infiammazione della mucosa nasale è intensa. Può manifestarsi vomito, diarrea, perdita di peso, febbre. Il paziente assume una posizione fetale nel tentativo di contrastare i crampi addominali e riferisce il rapido alternarsi di sensazioni di caldo e di freddo. La pelle può essere particolarmente sensibile al tatto.

Tende ad attenuarsi gradualmente per scomparire in 7-10 giorni, ma il suo esaurirsi non è indicativo di un completo recupero dell'equilibrio fisiologico alterato dalla sostanza (19). Può seguire una sindrome di astinenza secondaria o protratta caratterizzata da malessere generale, affaticamento, ridotta tolleranza allo stress,

disturbi dell'umore e del sonno, craving intenso per l'eroina. Può durare alcuni mesi durante i quali le ricadute sono frequenti.

L'astinenza da metadone ha caratteristiche cliniche simili a quelle dell'eroina, raggiunge il picco tra il 4° ed il 6° giorno per attenuarsi ed esaurirsi in 12°- 21° giornata (24).

Gli oppiacei ad azione più breve dell'eroina, meperidina ad esempio, causano un craving intenso ma scarsi segni di attivazione del sistema nervoso autonomo. La nausea, il vomito e la diarrea sono modesti mentre durante la fase di picco le fascicolazioni muscolari, l'irrequietezza ed il "nervosismo" sono descritti come peggiori di quelli dovuti all'astinenza da morfina.

Il successo di un trattamento di disintossicazione, inteso come superamento della sindrome di astinenza e come raggiungimento di una condizione drug-free, è influenzato principalmente

- 1) dalla motivazione del paziente
- 2) dalla sede nella quale viene svolto
- 3) dalla metodica utilizzata

MOTIVAZIONE DEL PAZIENTE

Le motivazioni che possono spingere i pazienti a richiedere un trattamento di disintossicazione da eroina o da metadone sono molteplici:

- scelte terapeutiche. Un protocollo terapeutico di mantenimento con farmaci antagonisti (naltrexone) o l'ingresso in una comunità terapeutica richiedono una preventiva condizione clinica drug-free;
- aspettativa di una rapida e definitiva soluzione della tossicodipendenza. I pazienti meno esperti e i più giovani spesso ritengono che la sola terapia di disintossicazione sia sufficiente per raggiungere e mantenere una stabile astensione dall'abuso di eroina;
- problemi legali. Il paziente preferisce raggiungere una situazione clinica di relativo compenso prima di cominciare un periodo di detenzione, per affrontare un processo o per sottoporsi a visite mediche di idoneità alla guida, ad esempio;
- problemi di lavoro. Pazienti che non possono seguire un programma terapeutico a lungo termine perchè si allontanano dalla propria residenza di frequente o per lunghi periodi di tempo (lavoratori stagionali, pescatori, viaggiatori di commercio).
- problemi economici o sociali. Alcuni pazienti intendono ridurre la tolleranza all'eroina nel tentativo di renderne temporaneamente meno oppressiva la necessità, pur non volendo rinunciarvi definitivamente.

SEDE DEL TRATTAMENTO

Il trattamento di disintossicazione può essere eseguito nel corso di un ricovero ospedaliero, in day-hospital, al domicilio del paziente, in regime ambulatoriale.

Il trattamento ambulatoriale o al domicilio del paziente rispetto ad un trattamento in regime di ricovero ospedaliero, presenta i vantaggi

- di essere poco costoso,
- di non modificare sostanzialmente l'attività quotidiana del paziente,
- di evitare il brusco passaggio da una condizione protetta ad una non protetta.

Condizionano il risultato e sono causa di dropout e ricaduta

- la maggiore durata del trattamento
- la più facile accessibilità alla droga
- gli stimoli ambientali legati ad essa
- l'incompleto controllo della sintomatologia astinenziale
- la difficoltà ad affrontare eventuali complicanze mediche.

Un ricovero ospedaliero permette di

- completare il trattamento in un tempo più breve
- ridurre grandemente l'accessibilità alla droga e
- ridurre gli stimoli condizionati ad essa correlati
- adeguare in maniera flessibile gli interventi alla risposta terapeutica
- dare avvio a programmi articolati di tipo medico, sociale, personale, familiare,

rendendo in ultima analisi meno problematico il controllo del craving. E' però più costoso e condiziona maggiormente la vita del paziente.

I trattamenti in day hospital potrebbero riassumere vantaggi di uno e dell'altro metodo, ma sono per il momento poco diffusi.

I trattamenti di disintossicazione effettuati in regime di ricovero ospedaliero ottengono risultati migliori: secondo Gossop (25) concludono il trattamento l' 81% dei pazienti ospedalizzati rispetto al 17% dei pazienti trattati in ambulatorio. Altri Autori riportano percentuali di successo pari al 50-77 % e al 20% circa per pazienti ospedalizzati e ambulatoriali rispettivamente (26).

Il confronto dei risultati è complicato in quanto l'intensità degli interventi e l' utilizzo di adeguati supporti terapeutici sono tipicamente maggiori per i pazienti trattati in un setting ospedaliero. A conclusione di un trattamento ospedaliero, le ricadute comunque sono frequenti: il 46% dei pazienti ricade entro sei mesi(27) ed il 97% entro un anno (28).

METODICHE DI DISINTOSSICAZIONE

I protocolli utilizzati nella disintossicazione da oppiacei sono molteplici: dalla riduzione progressiva e graduale di un certo dosaggio di metadone, all'utilizzo della clonidina e della guanfacina, alla combinazione di clonidina e naltrexone, all'utilizzo della buprenorfina, ai più recenti metodi di disintossicazione rapida, per citare i più diffusi.

Di seguito vengono riportate alcune metodiche tra quelle più frequentemente utilizzate.

Metadone

Il metadone è un farmaco oppiaceo, a lunga durata d'azione, efficace per via orale nella terapia della dipendenza da eroina.

Schematicamente vengono utilizzati due protocolli terapeutici di disintossicazione:

- a breve termine, non oltre 30 giorni di trattamento;
- a lungo termine, non oltre 180 giorni di trattamento (29).

Il trattamento a breve termine è rivolto soprattutto a pazienti dipendenti da oppiacei diversi dal metadone. Il trattamento a lungo termine è indicato soprattutto per pazienti in terapia con metadone che desiderano concludere il programma di mantenimento in corso. Alcuni protocolli prevedono l'inserimento dei pazienti direttamente in un programma di disintossicazione a lungo termine.

La disintossicazione di un paziente del quale non si conosce il livello di tolleranza agli oppiacei, comincia con una prima somministrazione di metadone a dosaggio sufficiente per ottenere il controllo della sintomatologia astinenziale, ma tale da non creare problemi di sovradosaggio.

Si somministrano 10 o 20 mg di metadone per os, sufficienti per controllare molti, anche se non tutti, i sintomi di astinenza e si tiene il paziente sotto osservazione:

- se inizialmente sono presenti segni e sintomi di astinenza e in 30-60' non si osserva un miglioramento della sintomatologia, può essere somministrata una dose ulteriore di 5-10 mg.
- se inizialmente non è presente una sintomatologia astinenziale evidente, è necessario valutare la eventuale comparsa di sonnolenza o di depressione respiratoria.

La dose iniziale di 10-20 mg può essere ripetuta indicativamente dopo 12 ore, se necessario. La prima somministrazione non dovrebbe comunque superare i 30 mg. Per evitare rischi di sovradosaggio, è consigliabile non superare nelle prime 24 ore i 40 mg totali, a meno che non esista la sicurezza che il livello di tolleranza del paziente sia superiore(24).

Se la dose somministrata nelle prime 24 ore ha prodotto la stabilizzazione del quadro clinico, dovrà essere ripetuta nel corso del secondo giorno: in singola somministrazione per i pazienti seguiti ambulatoriamente, in due somministrazioni per i pazienti ricoverati.

In caso contrario, il dosaggio dovrà essere aggiustato in base alla risposta clinica: ridotto se compare sedazione, aumentato se il controllo della sintomatologia astinenziale non è stato completo. L'aumento della dose dovrà preferibilmente essere effettuata in base ai segni oggettivi di astinenza, piuttosto che sulla base dei sintomi riferiti dal paziente. Questa valutazione può non essere semplice: l'assunzione del metadone, modificando alcuni segni obiettivi (diametro pupillare ad esempio), può trarre in inganno circa l'adeguatezza della dose prescritta.

Raggiunta una situazione di compenso clinico con la scomparsa di qualsiasi manifestazione di astinenza, si comincia a ridurre progressivamente il dosaggio del metadone fino ad arrivare a zero, secondo uno degli schemi seguenti:

- di 5 mg ogni terzo giorno fino a 20 mg, quindi di 2 mg ogni terzo giorno
- di 5 mg al giorno fino a 10 mg e quindi di 2-3 mg al giorno
- di 5 mg al giorno
- del 10-15% al giorno (30).

La durata del trattamento è variabile da pochi giorni, come più frequentemente accade per i pazienti trattati in regime di ricovero ospedaliero, fino a molti mesi, come più frequentemente accade per i pazienti seguiti in regime ambulatoriale.

Se a 48 ore dall' ultima assunzione di metadone non è presente sintomatologia astinenziale, il trattamento si può considerare concluso ed il paziente può essere dimesso.

Se un paziente intende portare a termine un trattamento di mantenimento con metadone, è necessario prevedere un periodo di disintossicazione di 3-6 mesi, riducendo progressivamente il dosaggio del farmaco di 5-10 mg alla settimana.

Quando si raggiungono i 20-25 mg di metadone al giorno, comincia il periodo più delicato: il dosaggio del farmaco non è più sufficiente per garantire al paziente una stabile situazione di benessere nell'arco delle 24 ore e si manifesta una sintomatologia astinenziale più o meno severa. Se il piano di trattamento non viene interrotto con il ripristino del mantenimento o modificato nei tempi, è consigliabile ridurre il dosaggio di non più di 5 mg alla settimana. Al di sotto dei 25 mg/die è utile dividere il dosaggio giornaliero in due somministrazioni.

Se per qualsiasi ragione il tempo a disposizione per la disintossicazione è limitato, la dose iniziale può essere ridotta di 10 mg al giorno fino a 40 mg, quindi di 5 mg al giorno fino a 5 mg, che vengono somministrati per 2-3 giorni, e quindi si interrompe.

Durante e dopo la disintossicazione la sintomatologia astinenziale non è controllata completamente, ed alcuni sintomi possono permanere anche a lungo. Gli ansiolitici per periodi di tempo limitati (flurazepam per 10-15 giorni durante le fasi più critiche, per esempio) possono aiutare il paziente a controllare l'ansia ed il sonno. L'insonnia può essere estremamente disturbante per il paziente ed il suo controllo può richiedere l'aumento del dosaggio del metadone e l'allungamento del tempo complessivo di durata del trattamento.

Gravidanza

Nella maggior parte dei casi è consigliabile incoraggiare la paziente ad intraprendere un programma con metadone a mantenimento:

- per evitare al feto il continuo susseguirsi di fasi di intossicazione e di astinenza da eroina,
- per ridurre il rischio di aborto e di parto prematuro,
- per aumentare le possibilità che la madre riceva adeguate cure specialistiche.

Quando indispensabile, è consigliabile effettuare il trattamento di disintossicazione durante il secondo trimestre, riducendo la dose di metadone di non più di 5 mg alla settimana fino a zero.

E' sconsigliato effettuare il trattamento nel corso del primo trimestre perchè l'astinenza da oppiacei può essere particolarmente pericolosa per il feto e durante il terzo per il rischio di parto prematuro.

Clonidina

La clonidina è un composto non oppiaceo ad attività alfa 2 adrenergica centrale, approvato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

E' vantaggiosamente impiegata nel trattamento della sindrome di astinenza da oppiacei (31) sia in regime di ricovero ospedaliero che di trattamento ambulatoriale, con risultati decisamente migliori nel primo caso (32). La clonidina agisce sul nucleo del tratto solitario e sul nucleo motore dorsale del vago (33). Come gli oppiacei, è in grado di ridurre l'iperattività del locus coeruleus durante la crisi di astinenza, riducendo il rilascio di norepinefrina (34,35,36).

Per questo motivo riesce a controllare validamente buona parte dei segni oggettivi presenti nell'astinenza da oppiacei, mentre è meno efficace nel controllo della sintomatologia soggettiva. Durante il trattamento, i pazienti lamentano infatti disforia, craving, insonnia, irritabilità, mialgie. Gli effetti collaterali più importanti sono rappresentati dalla sedazione e dall'ipotensione.

In ambito ospedaliero, è possibile trattare pazienti stabilizzati con metadone ad una dose di 50 mg/die utilizzando alti dosaggi di clonidina (fino a 2.5 mg/die). E' consigliabile però selezionare pazienti che assumono dosaggi inferiori di metadone, intorno ai 20-30 mg/die o dosi equivalenti di eroina, somministrando clonidina a dosaggi di 1.25-1.5 mg/die.

I trattamenti ambulatoriali si rivolgono a pazienti che indicativamente assumono 20 mg/die di metadone (o meno) o dosi equivalenti di eroina. Il successo del trattamento è assimilabile a quello ottenuto con la riduzione del metadone di un milligrammo/die (32).

TABELLA 3

Schema di trattamento con clonidina per pazienti in mantenimento metadonico (20-30 mg /die)

Il giorno precedente l'inizio del trattamento il paziente assume la dose usuale di oppiacei

A) ambulatoriale

Giorno di trattamento	dose totale giornaliera di clonidina (mg)
	divisa in 3 somministrazioni
1	0.3
2	0.4-0.6
3	0.5-0.8
4	0.5-1.2
5-10	mantenimento al dosaggio efficace compreso tra 0.5-1.2
11-fino a completamento	riduzione di 0.2 mg/die, in due o tre somministrazioni la dose notturna deve essere ridotta per ultima se il paziente lamenta effetti collaterali, la dose può essere ridotta della metà ogni giorno,

ma di non più di 0.4 mg/die

B) ospedaliero

Giorno di trattamento	dose totale giornaliera di clonidina (mg) divisa in tre somministrazioni
1	0.4-0.6
2	0.6-0.8
3	0.6-1.2
4-10	mantenimento al dosaggio efficace compreso tra 0.6-1.2 o aumento se presenti sintomi di astinenza.
11-fino a completamento	riduzione di 0.2 mg/die o di metà dose al giorno; ma di non più di 0.4 mg/die

- le dosi previste per i giorni dal 2° al 10° non devono comunque superare i 17 microgrammi/kg di peso corporeo

- modificata da: Kleber HD. Detoxification from narcotics. In : Substance Abuse: Clinical issues and perspectives.. Edited by Lowinson JH, Ruiz P. Baltimore, MD, William & Wilkins, 1981;317-339.

L'effetto antiastinenziale inizia entro 30 minuti e raggiunge il picco entro 2-3 ore.

Nei primi giorni si manifesta sedazione che si riduce in 3-4 giorni; l'insonnia, paradossalmente, può diventare un problema al 3°-4° giorno per i pazienti che assumono metadone, al 2°-3° giorno per i pazienti che assumono eroina.

Si possono associare benzodiazepine per l'insonnia, l'irritabilità, le mialgie, sintomi non controllati dalla clonidina.

La clonidina deve essere utilizzata con cautela in pazienti ipertesi o in trattamento con farmaci antiipertensivi. I pazienti in terapia con antidepressivi tricyclici, affetti da aritmie cardiache, con storia di psicosi e le donne gravide devono essere esclusi dal trattamento.

E' necessario controllare frequentemente la pressione arteriosa, sconsigliare la guida di autoveicoli e l'occupazione in attività pericolose che richiedono attenzione.

I pazienti trattati con clonidina lamentano sintomi e segni importanti di astinenza soprattutto nelle prime fasi della disintossicazione, durante le quali sono più probabili i dropout; i pazienti trattati con metadone mostrano viceversa un buon controllo della sintomatologia nelle prime fasi del trattamento, mentre lamentano sintomi di astinenza nelle fasi avanzate (18).

La clonidina trova indicazione soprattutto in pazienti che presentano sintomi di astinenza lievi o moderati e che più frequentemente portano a termine il trattamento. I pazienti con importanti sintomi di astinenza non ottengono con la clonidina un controllo sufficiente della sintomatologia e più frequentemente abbandonano il trattamento.

Non c'è accordo sui risultati: secondo alcuni autori la clonidina è meno efficace del metadone nella disintossicazione da oppiacei (18), sia in termini di completamento del trattamento che di controllo della sintomatologia astinenziale (37-38). Altri Autori riportano una maggiore efficacia della clonidina rispetto al metadone in protocolli di disintossicazione della durata di 10-12 giorni (39).

Clonidina/naltrexone

Il trattamento con clonidina presenta due limiti importanti:

- non è in grado di ridurre il tempo necessario per la disintossicazione;
- i trattamenti ambulatoriali ottengono risultati insoddisfacenti per l'incapacità del paziente di tollerare a lungo craving e sintomi di astinenza, anche modesti, e per l'accessibilità alla sostanza (40).

L'associazione di clonidina ed un antagonista dei recettori oppiacei, dapprima naloxone, in seguito naltrexone (41,42), si è dimostrata efficace nel ridurre il tempo necessario per la disintossicazione e garantire nel contempo un buon controllo della sintomatologia astinenziale.

Le prime osservazioni di Blachley (43) dimostravano che in pazienti dipendenti da oppiacei, la somministrazione parenterale di naloxone, antagonista puro dei recettori μ , precipitava la sindrome di astinenza ma ne riduceva la durata. Durante i due giorni di trattamento, la severità della sintomatologia tendeva inoltre ad una progressiva riduzione con le ulteriori somministrazioni di naloxone.

Studi successivi dimostravano l'efficacia dell'associazione di naltrexone e clonidina nei trattamenti ambulatoriali di disintossicazione da oppiacei (40).

Il naltrexone è un antagonista competitivo dei recettori oppiacei, a lunga durata d'azione. Non causa tolleranza né dipendenza. Occupando i recettori agli oppiacei, non provoca effetti gratificanti mentre impedisce che l'eventuale assunzione di eroina provochi effetti euforizzanti, dimostrandosi efficace per via orale nella prevenzione delle ricadute nell'abuso di eroina (44). In soggetti dipendenti da oppiacei, l'assunzione di naltrexone precipita una severa sintomatologia astinenziale.

Nei trattamenti di disintossicazione, il naltrexone, spiazzando gli oppiacei dai recettori, precipita una sintomatologia astinenziale rapida e severa ma ne riduce la durata; la clonidina, somministrata prima e dopo l'assunzione del naltrexone, riesce a controllare efficacemente la sintomatologia astinenziale.

Con questa metodica si riesce quindi a

- ridurre la durata della sintomatologia astinenziale
- non aumentare la severità dei sintomi,
- indurre una rapida scomparsa della dipendenza fisica,
- instaurare precocemente una terapia con antagonisti (40,45,46,47,48).

I segni obiettivi di astinenza non sono frequenti e i pazienti riferiscono solo modesti sintomi soggettivi. Se necessario, al protocollo di trattamento possono essere associati altri farmaci come benzodiazepine e antiemetici.

TABELLA 4

Schema di trattamento

giorno 1	ore 9.00	- clonidina 0.2-0.4 mg per os
		- oxazepam 30-60 mg
	ore 11.00	- naltrexone 12.5 mg per os, poi
		- clonidina 0.1- 0.2 ogni 4 ore fino 1.2 mg

		- oxazepam 15-30 mg ogni 6 ore se necessario
giorno 2	- clonidina	0.1 - 0.2 ogni 4 ore fino a 1.2 mg
	- naltrexone	25 mg per os (non prima di 1 ora dalla somministrazione di clonidina)
	- oxazepam	15-30 mg ogni 6 ore se necessario
giorno 3-5 - clonidina 0.1 - 0.2 mg ogni 4 ore, riducendo la dose totale di 0.2-0.4 mg/die		
	- naltrexone	50 mg/die per os (non prima di 1 ora dalla somministrazione di clonidina)
	- oxazepam	15-30 mg ogni 6 ore se necessario

Eventualmente farmaci sintomatici: analgesici non narcotici
antiemetici

Nota : il primo giorno il paziente rimane in osservazione fino alle ore 17.00

da : Kleber HD. Detoxification from narcotics. In : Substance Abuse: Clinical issues and perspectives. . Edited by Lowinson JH, Ruiz P. Baltimore, MD, William & Wilkins, 1981;317-339.

E' necessario monitorare il paziente per almeno otto ore durante il primo giorno per la potenziale severità della crisi di astinenza indotta dalla prima dose di naltrexone e per la possibile comparsa di ipotensione arteriosa.

La metodica si è dimostrata efficace, sicura e rapida nel trattamento ambulatoriale di pazienti dipendenti da metadone o da eroina (45). I risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con la sola clonidina in regime di ricovero ospedaliero (40).

Una migliore ritenzione in terapia ed una ulteriore riduzione della durata del trattamento da 3 a 2 giorni, si è ottenuta associando in un protocollo ambulatoriale il diazepam ed aumentando significativamente le dosi di clonidina e naltrexone nel corso del primo giorno (49).

Quando vengono utilizzati dosaggi standard di naltrexone, la quantità di clonidina somministrata a pazienti che assumono il metadone (1.3 mg/die) è maggiore di quella richiesta per pazienti dipendenti da eroina (0.5 mg/die)(45).

Buprenorfina

E' un parziale agonista oppiaceo derivato dalla tebaina, a lunga durata d'azione, prodotto e commercializzato come farmaco analgesico privo della potenzialità di abuso di altri oppiacei. In Italia attualmente è commercializzato come analgesico, non ancora per la terapia della dipendenza da oppiacei. Può essere somministrata per via sottolinguale e parenterale. E' caratterizzata da una attività di parziale agonismo sui recettori μ 24-40 volte superiore a quella della morfina (50) e da una potente attività antagonista sui recettori κ (51). E' definito parziale agonista un composto che "anche dopo completa saturazione del sistema recettoriale, provoca un effetto inferiore al massimo effetto ottenuto con un agonista puro" (52). L'attività intrinseca della buprenorfina sui recettori μ è inferiore a quella degli agonisti puri (53,54,55). Nell'uomo provoca analgesia, euforia, sedazione, miosi, tipici effetti di tipo agonista sui recettori μ (56).

Secondo alcuni Autori il potenziale d'abuso è basso (56), altri riferiscono un alto potenziale d'abuso (57,58,59): 1.2 mg di buprenorfina e.v. produrrebbero effetti euforizzanti sovrapponibili a quelli prodotti da 30 mg di morfina e.v (60).

La somministrazione cronica provoca una dipendenza fisica modesta, meno intensa di quella provocata da eroina e metadone, e la sospensione una sintomatologia astinenziale da lieve a moderata (61). La modesta dipendenza fisica è dovuta alla lunga emivita plasmatica, alla lenta dissociazione dai recettori (62) e, verosimilmente, alla capacità della buprenorfina di resettare i recettori oppiacei verso un funzionamento normale (41-63-64)

La buprenorfina può essere vantaggiosamente utilizzata nella terapia della dipendenza da oppiacei sia nel trattamento di mantenimento che nella fase di passaggio da un trattamento con agonisti puri (metadone, eroina) al trattamento con antagonisti (naltrexone) che nei trattamenti di disintossicazione.

Nei trattamenti di disintossicazione, è vantaggioso sostituire l'eroina o il metadone con la buprenorfina perchè si riduce il livello di dipendenza fisica del paziente e la gravità dei sintomi di astinenza alla sua sospensione.

Per raggiungere questo obiettivo, è consigliabile quindi far precedere il trattamento di disintossicazione da una prima fase di stabilizzazione. La durata di questo periodo può variare da pochi giorni, durante i quali si somministrano 2-3 mg/die di buprenorfina, a sei mesi o più utilizzando dosaggi fino a 16 mg/die o superiori. La sospensione della terapia con buprenorfina può essere poi ottenuta

- con la brusca interruzione
- con la riduzione graduale e progressiva
- con la brusca interruzione e la somministrazione di naltrexone.

Nel passaggio da un agonista (metadone, eroina) ad un antagonista, Kosten (65) suggerisce di sostituire dapprima l'agonista con la buprenorfina, riducendo così il grado di dipendenza fisica, di sospende quindi la buprenorfina e di somministrare precocemente l'antagonista.

Nella pratica clinica è possibile seguire diversi protocolli di disintossicazione. Un protocollo ambulatoriale interessante consiste nel

- somministrare buprenorfina per via sublinguale alla dose di 3-6 mg/die per un mese,
- somministrare quindi 1 mg di naltrexone a 24 ore dall'ultima assunzione di buprenorfina,
- continuare con la somministrazione di naltrexone a dosaggi crescenti di 6, 12.5, 25 e 50 mg/die nei giorni seguenti,
- proseguire con il naltrexone a mantenimento al dosaggio di 50 mg/die (66).

La riduzione graduale e progressiva del dosaggio di buprenorfina sembra meno efficace della sua brusca sospensione (6)

In un recente trial ospedaliero della durata di 10 giorni, la buprenorfina (0.6-1.2 mg/die, sublinguale) è risultata più efficace della clonidina (0.3-0.9, per os) nel controllo dei segni e dei sintomi di astinenza da oppiacei (67).

Da un altro trial ospedaliero è emersa una sostanziale equivalenza tra un trattamento con buprenorfina alla dose complessiva di 17 mg in tre somministrazioni giornaliere nel corso di 72 ore e clonidina alla dose totale di 2.7 mg in tre somministrazioni giornaliere nel corso di 104 ore (68).

La somministrazione di 2 mg di buprenorfina o di 30 mg di metadone al giorno per 3 settimane, seguite da 4 settimane di riduzione progressiva del dosaggio e da sei settimane di placebo, hanno portato a risultati comparabili in termini di ritenzione in terapia, uso di eroina, sintomatologia astinenziale, accettabilità da parte dei pazienti (69).

Una disintossicazione ambulatoriale della durata di 36 giorni ha mostrato risultati migliori rispetto ad una di 12 giorni : dopo 3 giorni di induzione rapida con 2, 4, 8 mg/die di buprenorfina, tutti i pazienti hanno ricevuto 8 mg/die di buprenorfina per 28 giorni, quindi si è proceduto alla riduzione progressiva del dosaggio, nella misura di 1 mg ogni 4 giorni in un gruppo e del 50% della dose giornaliera in un secondo gruppo (70)

Disintossicazione ultra rapida

Le richieste di metodi di disintossicazione molto rapida sono venute soprattutto da parte dei pazienti, incapaci di tollerare a lungo sintomi di astinenza. Gli antagonisti oppiacei sono efficaci nel provocare una riduzione del periodo di astinenza, ma i metodi più rapidi richiedono una sedazione importante (71).

Molto interesse è stato provocato dalle recenti tecniche di disintossicazione ultra rapida effettuate in narcosi. I vantaggi sono quelli di ridurre ulteriormente la durata del periodo di sintomatico e di permettere al paziente di superare la fase più critica del trattamento in narcosi, favorendone così la compliance.

Gli svantaggi sono rappresentati dal costo elevato, dalla necessità di ricovero ospedaliero in unità di terapia intensiva, dalla necessità di assistenza specialistica continuativa.

Vengono brevemente riportate due metodiche.

A) Nel 1991 Loimer (72) ha sottoposto ad un trattamento disintossicante 7 pazienti in terapia con metadone a mantenimento. A 24 ore dall'ultima assunzione di metadone venivano somministrati 30 mg di midazolam e.v., benzodiazepina a breve durata d'azione, e 4 mg di naloxone in 200 ml di soluzione fisiologica, in infusione continua. La sedazione veniva mantenuta con ripetute somministrazioni di midazolam e.v. (50-75 mg). Completata l'infusione di naloxone, al paziente venivano somministrati 2-6 mg di flumazenil, antagonista delle benzodiazepine, fino al completo risveglio. Nessun paziente mostrava segni e sintomi di astinenza. Il trattamento veniva quindi proseguito con naltrexone 50 mg per os ogni 24 ore fino alla completa assenza di oppiacei nelle urine del paziente. La somministrazione di naltrexone non provocava la ricomparsa della sintomatologia astinenziale,

B) Tra ottobre e dicembre 1992 Legarda e Gossop (73) hanno trattato in una unità di cura intensiva 11 pazienti dipendenti da eroina con il metodo in seguito parzialmente modificato e definito U.R.O.D. . Durante la fase di pre ammissione il paziente veniva sottoposto ad una accurata visita medica e psicologica. Veniva poi invitato ad astenersi dall'uso di eroina per tutta la notte successiva. Alle ore 9 del mattino

seguente veniva somministrata guanfacina, farmaco alfa due adrenergico, in ragione di 1-2/mg/ora fino al raggiungimento di una pressione arteriosa inferiore a 90/60 mm Hg ed una frequenza cardiaca inferiore ai 55 bpm. Alle ore 12 il paziente veniva trasferito nell'unità di cura intensiva dove riceveva una dose orale di 50 mg di naltrexone, oltre a loperamide e ondansetron. Subito dopo veniva indotta la sedazione con midazolam 0.5-0.7 mg/kg, in infusione continua, aggiustando la dose in base alla risposta del paziente. Il paziente continuava a ricevere guanfacina in dosi decrescenti.

Il giorno seguente, alla dimissione, il paziente riceveva 50 mg di naltrexone ed il consiglio di continuare la terapia per almeno tre mesi. Il trattamento durava in tutto 24 ore, la fase di disintossicazione attiva 4 ore. Durante la narcosi tutti i pazienti hanno presentato modesti segni di astinenza mentre la somministrazione di 50 mg di naltrexone alla dimissione non ha provocato segni e sintomi di astinenza. Dopo 30 giorni, tutti i soggetti continuavano l'assunzione del naltrexone.

Allo stato attuale queste metodiche appaiono estremamente interessanti ma richiedono una precisa valutazione dei risultati, del follow-up, dei costi rispetto al beneficio, ampi studi clinici ed epidemiologici di verifica.

CONCLUSIONI

I trattamenti di disintossicazione ideali debbono essere brevi, poco costosi, sicuri, efficaci nel controllo della sintomatologia, gestibili in regime di assistenza ambulatoriale, capaci di spingere il paziente verso interventi terapeutici a lungo termine..

Ogni programma di disintossicazione da oppiacei dovrebbe essere seguito da un periodo di mantenimento con naltrexone ed inserito in una strategia di prevenzione delle ricadute (71).

L'efficacia delle diverse metodiche è stata recentemente rivisitata nel dettaglio (74). Milby (75) dopo aver preso in esame 50 studi effettuati tra il 1970 ed il 1986, ha evidenziato una relazione diretta tra la riduzione della gravità della sintomatologia e la riuscita del trattamento. Nei tre periodi di cinque anni considerati, le percentuali di successo sono state rispettivamente del 40%, del 55%, del 75% fino a oltre l'80% negli studi più recenti. La crescita nel numero dei successi era probabilmente dovuta all'uso di farmaci in grado di assicurare un miglior controllo della sintomatologia e di ridurre il periodo di trattamento. I farmaci utilizzati erano il metadone, la clonidina o la clonidina in associazione con naltrexone o naloxone (75,76). La disintossicazione in 7-10 giorni con metadone risulta efficace nel controllo della sintomatologia astinenziale e nel raggiungimento di una situazione drug-free, soprattutto se messo a confronto con i successi (24%) ottenuti dai pazienti che tentano di autodisintossicarsi (77).

REFERENZE

- 1 Cushman P, Dole VP. Detoxification of methadone maintenance patients. JAMA 1973; 226: 747-751
- 2 Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine in opiate withdrawal. Lancet 1978a; 929-30
- 3 Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville BJ, Kosten TR, Charney D, Gaspari J, Hogan I, O'Connor C. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:391-4
- 4 Resnik RB, Kentenbaum RS, Washton A, Poole D. Naloxone-prompted withdrawal: a method for rapid induction onto naltrexone. Clin Pharmacol Ther 1977; 21:409-13
- 5 Kosten TR, Kleber HD. Strategies to improve compliance with narcotic antagonist. Am J Drug Alcohol Abuse 1984; 10(2): 249-66.
- 6 Kleber HD. Opioids detoxification. In Textbook of Substance Abuse Treatment. American Psychiatric Press, 1993, 13:191-208
- 7 Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. J Am Med Assoc 1965; 193:80-84
8. O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. The Lancet 1996; 347:237-40
9. Kreek MJ. Multiple drug abuse patterns and medical consequences. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press, 1987:1597-160
10. National Center for Health Statistics. Public use data tape documentation, Hyattsville, MD: The Center, 1989.
11. Harrison WH. Internal Medicine. New York: Raven Press, 1993.

12. Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Resp J* 1993;6:886-90
13. Clark LT. Improving compliance and increasing control of hypertension: needs of special hypertensive population. *Am Heart J* 1991;121:664-69
14. Kurtz SM. Adherence to diabetic regimes: empirical status and clinical applications. *Diabetes Educ* 1990;16:50-59
15. Sinnok P. Hospitalization of diabetes. Diabetes data, national diabetes data group. Bethesda MD: National Institutes of Health, 1985
16. Schaub AF, Steiner A, Vetter W. Compliance to treatment, *J Clin Exp Hypertension* 1993;15:1121-30
17. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. New York: Springer -Verlag, 1991
18. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective ? *The Lancet* 1996; 347:97-100
19. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. In Gilman Ag, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York:Pergamon Press, 1992:522-573
20. Farrel M. Opiate withdrawal. *Addiction* 1994; 89:1471-77.
21. Isbell H, Vogel VH. Addiction liability of methadone and its use in the treatment of the morphine abstinent syndrome. *Am J Psychiatry*, 1948; 105:909.
22. Drummond DC, Turkington D, Rahaman MZ, Mullin PJ, Jackson P. Chlordiazepoxide vs methadone in opiate withdrawal: a preliminary double blind trial. *Drug Alcohol Depend*, 1989; 23:62-71.
23. Turkington D, Drummond DC. How should opiate withdrawal be measured? *Drug Alcohol Depend*, 1989; 24:151-153.
24. Kleber HD. Detoxification from narcotics. In :Sustance Abuse:Clinical issues and perspectives.. Edited by Lowinson JH, Ruiz P. Baltimore, MD, William & Wilkins, 1981; 317-339.
25. Gossop M, Johns A, Green L. Opiate withdrawal:inpatient versus outpatient programmes and preferred versus random assignement. *Br Medical J* 1986; 293:103-104
26. Lipton DS, Maranda MJ. Detoxification from heroin dependence: an overview of method and effectiveness,. *Adv Alcohol Substance Abuse*, 1983; 2: 31-55.
27. Gossop M, Green L, Phillips G, Bradley B. Lapse, relapse and survival among opiate addicts after treatment. *Br J Psychiatry* 1989; 154:348-53.
28. Valliant GE. What does long- term follow-up teach us about relapse and prevention of relapse in addiction? *Br J Addiction* 1988; 83:1147-57.
29. Federal Register. Rules and Regulation 1989; 54(40):8960
30. Skinner MH, Thompson DA. Pharmacologic consideration in the treatment of substance abuse. *South Medical J*, 1992; 85:1207-1219.
31. Gold Ms, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine in opiate withdrawal. *The Lancet*, 1978; 1:929-930.
32. Kleber HD, Riordan CE, Rousanville BJ, Kosten TR, Charney D, Gaspari J, Hogan I, O'Connor C. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42:391-4

33. May CN, Dashwood MR, Whitehead CJ, Mathias CJ. Functional and autoradiographic studies to locate the sites at which clonidine acts to cause hyperglycemia and inhibition of opiate-induced sympathetic outflow. *Neuropharmacology* 29(6):545-553.
34. Gold MS. Opiate and the locus coeruleus. *Psychiatric Clinics of North America*, 1993; 16(1):61-73
35. Gold MS, Dackis CA. New insight and treatments: opiate withdrawal and cocaine Addiction. *Clin Ther*, 1984; 7:6-21.
36. Gold MS, Potash AC. The neurobiological implication of clonidine HCL. *Ann NY Acad Sci*, 1981; 5:1991-202.
37. San L, Cami J, Peri JM, Mata R, Porta M. Success and failure at inpatient detoxification. *Br J Addiction* 1989; 84:81-87
38. San L, Cami J, Peri JM, Mata R, Porta M. Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *Br J Addiction* 1990; 85:141-47
39. Cami J, Toores S, San L, Sole A, Guerra D, Ugena B. Efficacy of clonidine and of methadone in the rapid detoxification of patients dependent of heroin. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38:336-41.
40. Stine SM, Kosten TR. Use of drug combinations in treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacology*, 1992; 12:203-209.
41. Vinning E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abuse. *Br J Addiction*, 1988; 83:567-575.
42. O'Connor PG, Waught ME, Schottenfield RS et al. Ambulatory opiate detoxification and primary care: a role for the primary care physician. *J Gen Intern Med*, 1992; 7:532-534.
43. Blachey PH. Naloxone for diagnosis in methadone programs. *J Am Med Assoc*, 1975; 244: 334-35.
44. Reynold EF, Kathleen P, Parsons AR (eds): *Martindale The Extra Pharmacopoeia* 29th edition, 1989. London: The Pharmaceutical Press; 846
45. Kleber HD, Topazian M, Gaspari J, Riordan CE, Kosten T. Clonidine and naltrexone in outpatient treatment of heroin withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 1987; 13(1&2):1-17
46. Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, Heninger GR, Redmond DE, Jr. The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. *Arch Gen Psychiatry*, 1981; 38:1273-77.
47. Charney DS, Riordan CE, Kleber HD, Murburg M, Braverman P, Sternberg DE, Heninger GR, Redmond DE. Clonidine and naltrexone. a safe effective and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 1982; 39:1327-32;
48. Muntoni AL, Diana M, Gessa GL. Repeated administration accelerates resolution of morphine somatic withdrawal signs in morphine-dependent rats. *Europ J Pharmacology*, 1996; 301.
49. Brewer C, Rezae H, Baily C. Opioid withdrawal and naltrexone induction in 48-72 hours with minimal dropout, using a modification of the naltrexone-clonidine technique. *Br J Psychiatry*, 1988; 153:340-3.
50. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the non dependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1976; 197:517-32.

51. Leander JD. Buprenorphine has potent kappa opioid receptor antagonist activity. *Neuropharmacology*, 1987; 26: 1445-47
52. Ariens AJ. Intrinsic activity: partial agonist and partial antagonist. *J. Cardivasc Pharmacol*, 1983; 5:S8-15
53. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978; 35: 510-6.
54. Dum JE, Blasig J, Herz A. Buprenorphine: physical dependence and liability. *Eur. J Pharmacol.*, 1981; 70:293-300.
55. Lewis JW. Buprenorphine. *Drug Alcohol Dependence*, 1985; 14: 363-72.
56. Jasinski DR, Pevnik JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiatry*, 1978;5:501-16
57. O'Connor JJ, Moloney E, Travers R, Campbell A. Buprenorphine abuse among opiate addicts. *Br J Addict*, 1988; 83:1085-87
58. Gray RF, Ferry A, Jauhar P. Emergence of buprenorphine dependence. *Br J Addict*, 1989; 84:1373-74
59. Robinson GM, Dikes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN. The misuse of buprenorphine and buprenorphine naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug Alcohol Depend*, 1993; 33:81-86.
60. Pickworth WB, Johnson RE, Holicky BA, Cone EJ. Subjective and physiological effects of intravenous buprenorphine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993; 53:570-73
61. Fudala PJ, Kaffe JH, Dax EM, Johnson RE. Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction II: Physiological and behavioural effects of daily and alternate day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther*, 1990; 47:525-34.
62. Lewis J, Rance MJ, Sange DJ. Pharmacology and abuse potential of buprenorphine: A new antagonistic analgesic. *Adv. Substance Abuse*, 1983; 3:103-54
63. Kosten TR, Morgan C, Kleber HD. Phase II clinical trials of buprenorphine: detoxification and induction onto naltrexone. In: Blaine JD, eds. *Buprenorphine an alternative treatment for opioid dependence*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse, 1992: 101-19.
64. Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. *Life Sci*, 1991; 42:635-41.
65. Kosten TR. New approaches for rapid detoxification and induction onto naltrexone. *Adv. Alcoholism Substance Abuse*, 1991;
66. Kosten TR, Morgan C, Kleber HD. Treatment of heroin addicts using buprenorphine. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 1991; 17:119-128.
67. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Substance Abuse Treat.*, 1993; 10:391-94
68. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug Alcohol Depend*, 1994; 36:115-121.
69. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of

buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. Clin Pharmacol Ther, 1988; 43: 72-8.

70. Amass L, Bickel WK, Higgins St, Hughes JR. A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification, 1994; 3:33-45

71. Seivewright NA, Greenwood J. What is important in drug misuse treatment?. The Lancet, 1996; 347:373-76

72. Loimer N, Lenz Kurt, Schmid R, Presslich O. Technique for greatly shortening the transition from methadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates. Am. J. Psychiatry, 1991; 148:933-935.

70. Legarda JJ, Gossop M. A 24-h inpatient detoxification treatment for heroin addicts: a preliminary investigation. Drug Alcohol Dependence, 1994; 35:91-93

71. Ward J, Mattick RP, Hall W. Key issues in methadone maintenance treatment. Sydney, 1992; University of New South Wales Press

72. Milby JB. Methadone maintenance to abstinence: how many make it? J Nerv Ment Dis 1988; 176:409-22

73. Azatian A, Papiasvilli A, Joseph H. A study of the use of clonidine and naltrexone in the treatment of opioid addiction in the former USSR. J Addictive Dis 1994; 13:35-52.

74. Gossop M, Battersby M, Strang J. Self-detoxification by opiates addict: a preliminary investigation. Br J Psychiatry 1991; 159:208-12.

11b Stark M. Dropping out of substance abuse treatment : A clinically oriented review. Clin Psychol Rev, 1992;12:93-116.

12 Greenstein RA, Fudala PJ, Obrien CP. Alternative Pharmacotherapies for opiates addiction. In Substance Abuse, 1992;44:562-571

4. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective ? The Lancet 1966; 347:97-100

6 Graber AL, Davidson P, Brown A, McRae J, Woolridge K. Dropout and relapse during diabetes care. Diabetic Care 1992;15:1477-83

36 Jaffe Jh, Martin Wr. Narcotic analgesic and antagonists. In: The Pharmacological basis of Therapeutics; 5th eds. Edited by Goodman LS, Gilman A, New York, McMillan, 1975.245-324.

40 Gold MS, Redmond DS Jr, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. Lancet 1978b;2:599-602.

52 Crosby RD, Halikas JA, Carlson G. Pharmacotherapeutic interventions for cocaine abuse: present practice and future directions. In Friedman Rs, Lipton DS, Stimmel B, eds Cocaine, AIDS, and intravenous drug use. New York: Haworth Press, 1991.

11a Gossop M, Lohs A, Green L. Opiate withdrawal: inpatients vs outpatients programmes and preferred versus random assignment to treatment. Br Med J, 1986;293:103-104.
76.

61a Bickel WD, Sttzer Me, Bigelow GE. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in detoxification of heroin addicts. Clin. Pharmacol. Ther., 1988; 43.72-78.

VALUTAZIONI DEI RISULTATI

Il successo di una disintossicazione da oppiacei, inteso come adesione e completamento del protocollo farmacologico, è influenzato da molti fattori: i più importanti sono la motivazione del paziente e la scelta della metodica appropriata.*I trattamenti disintossicanti effettuati in ambienti protetti come il carcere o durante un ricovero ospedaliero con tassi di ricaduta del 46% a 6 mesi(10), e del 97% a 1 anno(11) o a domicilio(11a,11b), ottengono risultati leggermente migliori*.

Variabili importanti sono rappresentate dalla selezione dei pazienti e dalla accessibilità alla sostanza d'abuso(12).

Buprenorfina

naltrexone

Il passaggio ad una terapia con antagonisti come il naltrexone, presenta problemi clinici importanti perchè è necessario far trascorrere un adeguato intervallo di tempo dall'ultima assunzione di oppiacei perchè scompaia la dipendenza fisica, ad evitare la comparsa di sintomatologia astinenziale. La transizione tra i due metodi

Fattori psicologici e sociali, l'instabilità del tono dell'umore, la scarsa tolleranza ai sintomi di astinenza protratta (13) e anche i soli stimoli condizionati associati all'uso di droga sono fattori favorenti la ricaduta (14).

13 Martin WR, Jasinski DR. Physical parameters of morphine dependence in man: tolerance, early abstinence, protracted abstinence. *K Psychiatr Research* 1969;7:9-17

14 Wikler A. Dynamics of drug dependence: implication of a conditioning theory for research and treatment. *Arc Gen Psychiatry* 1973; 28:611-616

64 Brewer C. attitudes to abortion, methadone maintenance, and humane opiate withdrawal among health professionals: a depressing analogy. *Addiction Res.*, 1995; 3:1-5.

(tabella 1):

TABELLA 1 (11-17)

	Compliance
IDDM	
terapia medica	<50%
dieta	<30%
ricaduta*	30-50%
Ipertensione arteriosa**	
terapia medica	<30%
dieta	<30%
ricaduta*	50-60%
Asma bronchiale	
terapia medica	<30%
ricaduta*	60-80%

*nuovo trattamento entro 12 mesi presso il medico di fiducia, al Pronto Soccorso o presso un Ospedale

** il trattamento richiede una terapia farmacologica

(9) da O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. *The Lancet* 1996;347:237-40 modificata