2 Trattamenti Farmacologici

2.1 Disturbi correlati alla cocaina: disturbi da uso di cocaina e prevenzione delle ricadute.

2.2 Disturbi correlati alla cocaina: disturbi indotti da cocaina.



Disturbi correlati alla cocaina: **disturbi da uso di cocaina e prevenzione delle ricadute.**

2.1

A cura di: **Somaini L. - Ciccocioppo R. - Gerra G.**

2.1.1 Premesse.

Come trattare la dipendenza da cocaina

Frequentemente il quadro della dipendenza da cocaina è anche aggravato dalla co-presenza di disturbi psichiatrici primitivi e/o secondari unitamente a problematiche di poli-consumo con altre sostanze di abuso ed in particolar modo con alcol, eroina e cannabinoidi. Diventa pertanto di fondamentale importanza una valutazione clinica attenta e complessiva del paziente al fine della scelta di un corretto approccio farmacologico al problema.

Un farmaco per essere efficace nel trattamento della dipendenza e nella prevenzione delle ricadute da cocaina dovrebbe agire attraverso uno dei seguenti meccanismi di azione:

- sostitutivo: e cioè in grado di determinare una tolleranza crociata alla cocaina producendo un effetto dopamino-simile;
- antagonismo: e cioè tramite l'interazione con i recettori dopaminergici o il blocco della dopamina con il suo trasportatore;
- modulatorio: e cioè un'azione modulatoria sugli effetti della cocaina attraverso un effetto neuro-regolatorio su altri bersagli molecolari diversi da quelli del legame della cocaina;
- modificando la farmacocinetica della cocaina.

Indipendentemente dal punto di attacco dei diversi trattamenti farmacologici, gli obiettivi terapeutici generali nella dipendenza da cocaina passano attraverso l'individuazione di strategie terapeutiche in grado di interrompere nel più breve lasso di tempo il consumo di cocaina, di alleviare la sintomatologia astinenziale, di mantenere il più a lungo possibile l'astensione dal consumo e da ultimo di prevenire le ricadute.

2.1.2 Modulatori del Sistema Gabaergico.

La manipolazione farmacolofica del Sistema Neurotrasmettitoriale Gabaergico

Diversi studi condotti su animali da laboratorio hanno evidenziato come il potenziamento della attività gabaergica a livello dell'area ventrale segmentale (VTA) porti ad una riduzione sia dell'autosomministrazione che dei comportamenti di ricerca della cocaina (Campbell e coll 1999; Kushner e coll 1999) come conseguenza della riduzione del firing dei neuroni dopaminergici in tale area. In linea con gli studi preclinici, anche valutazioni cliniche condotte sull'uomo hanno suggerito come la manipolazione farmacologia del sistema neurotrasmettitoriale gabaergico possa essere efficace sia nell'induzione dello stato di astensione da cocaina, sia nella prevenzione delle ricadute.

Farmaci in grado di modulare il sistema neurotrasmettitoriale del GABA agiscono attraverso uno dei seguenti meccanismi di azione:

- la stimolazione dei recettori post-sinaptici gabaergici di tipo GABAB;
- la regolazione della biosintesi o degradazione del GABA;
- le molecole ad attività peptidergica in grado di modulare la liberazione sinaptica del GABA.

Topiramato

Il topiramato è un farmaco appartenente alla classe degli anticonvulsivanti utilizzato nella clinica anche come molecola in grado di prevenire alcune forme di cefalee. Attraverso un meccanismo di azione complesso riduce l'attività dopaminergica cerebrale, in particolare è in grado di:

- bloccare i canali per il Na+ e per il Ca++ voltaggio dipendenti;
- aumentare l'attività dei recettori GABAA;
- inibire l'anidrasi carbonica;
- comportarsi come antagonista dei recettori AMPA/KAINATO del glutammato.

Quest'ultimo aspetto sembra essere responsabile della riduzione dell'inibizione del comportamento di ricerca e dell'autosomministrazione di cocaina che si osserva nell'animale da laboratorio (Ghasemzadeh e coll 2003).

Viene ben assorbito dopo somministrazione orale, ha una biodisponibilità pari a circa l'80% della dose somministrata con un picco di concentrazione ematica dopo due ore dall'assunzione. Ha una emivita media di 21 ore con un legame proteico variabile dal 15-40%. Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione allo steady-state è di circa 4 giorni.

In studi preclinici, il topiramato ha dimostrato di essere efficace nel ridurre l'autosomministrazione di cocaina come conseguenza della inibizione dell'attività dei neuroni dopaminergici conseguente all'assunzione di cocaina (Johnson e coll 2005). Inoltre, il blocco da parte del topiramato dei recettori per il glutammato di tipo AMPA/Kainato specie a livello del nucleo accumbens riduce nei modelli animali la ricerca e l'autosomministrazione di cocaina (Vanderschuren e coll 2005).
Analoghe evidenze sono state anche riportate da studi clinici condotti sull'uomo infatti, in pazienti con dipendenza da cocaina l'assunzione per sei settimane di di topiramato alla posologia di 300 mg/die congiuntamente ad un trattamento psicoterapeutico di tipo cognitivo comportamentale si è dimostrato efficace nel ridurre l'uso della cocaina (Johnson 2005; Kaupman e coll 2004).

Baclofene

Il baclofene è un agonista dei recettori GABAB che trova indicazione clinica come miorilassante ad azione centrale. È in grado di inibire a livello del sistema nervoso centrale la liberazione di numerosi neurotrasmettitori e pertanto rappresenta una molecola particolarmente utile nel ridurre il craving da cocaina e da altre sostanze di abuso (Brebner e coll 2002; Cousins e coll 2002).
In particolare, il suo agonismo nei confronti dei recettori GABAB cerebrali è alla base

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
Dipartimento Politiche Antidroga

della sua azione modulatoria sui neuroni dopaminergici mesolimbici (Cousins e coll 2002).

Il baclofene presenta un buon assorbimento orale con una biodisponibilità pari al 75 % della dose assunta con un picco di concentrazione ematica variabile tra le 2-4 ore. Ha una tempo di emivita plasmatica media di 3-4 ore con un basso legame alle proteine plasmatiche (circa 30%).
Studi condotti sull'animale da laboratorio hanno evidenziato come il baclofene attraverso un meccanismo di antagonismo funzionale sia in grado non solo di ridurre l'incremento dei livelli di dopamina conseguenti all'assunzione di cocaina (Fadda e coll 2003) ma anche di ridurre l'autosomministrazione di cocaina (Roberts 2005), di inibire il comportamento di ricerca ed il craving da cocaina (Di Ciano e coll 2003; Ling e coll 1998).

Tuttavia, nello studio clinico randomizzato versus placebo condotto da Shoptaw e coll 2003 della durata di 16 settimane il baclofene al dosaggio di 60 mg/die ha ridotto in modo significativo l'uso di cocaina solo nel sottogruppo di pazienti caratterizzati dall'avere un elevato grado di dipendenza da cocaina. Una delle caratteristica cliniche dei pazienti cocainomani è quella di avere concomitanti disturbi dell'umore in particolare dello spettro ansioso-depressivo; in tal senso esistono in letteratura dati preliminari indicanti per il baclofene un effetto ansiolitico e antidepressivo tali da considerarlo efficace anche nel trattamento farmacologico dell'astinenza da cocaina e da giustificarne l'uso come trattamento nella prevenzione delle ricadute (Drake e coll 2003; Krupitsky e coll 1993).

Tiagabina

La tiagabina è un farmaco antiepilettico in grado di incrementare l'attività neuronale gabaergica attraverso l'inibizione selettiva del reuptake del GABA. Viene ben assorbita dopo somministrazione orale con una biodisponibiltà pari a circa 90% della dose assunta. Presenta un picco di concentrazione plasmatica massima attorno ai 45 minuti con un elevato legame alle proteine plasmatiche (circa 96%). Possiede una tempo di emivita di circa 7-9 ore che dopo diverse somministrazioni si riduce a 2-5 ore dal momento che è un auto-induttore di enzimi microsomiali epatici responsabile del proprio metabolismo.

I dati in letteratura circa l'efficacia della tiagabina nella dipendenza da cocaina sono assai scarsi. In particolare, due trial clinici randomizzati condotti su pazienti cocainomani con anche un concomitante trattamento farmacologico con metadone hanno valutato l'efficacia clinica di tiagabina. Il primo di essi ha visto il coinvolgimento di 45 pazienti trattati con due dosaggi differenti di tiagabina e precisamente con 12 mg/die e 24 mg/die unitamente ad un trattamento psicoterapico di tipo cognitivo comportamentale. La tiagabina in tale studio, si è dimostrata efficace nel ridurre l'uso di cocaina in maniera dose dipendente se confrontata con i pazienti in trattamento con solo placebo (Gonzales e coll 2003). Analoghi risultati sono stati ottenuti anche nel secondo trial clinico effettuato su 50 pazienti in trattamento con tiagabina alla posologia giornaliera di 24 mg/die (Gonzalez e coll 2006). Come evidenziato nel caso del baclofene, anche la tiagabina sembra possedere una discreta attività di tipo ansiolitico (Scwartze coll 2006).

Vigabatrina

La vigabatrina noto anche come gamma-vinil-GABA è un farmaco analogo del GABA ad azione anticonvulsivante. È in grado di inibire in modo irreversibile l'enzima gamma-aminobutirrico-acido-transaminasi (GABA-T) che è deputato al catabolismo del GABA con conseguente incremento dei livelli di GABA nelle sinapsi del sistema nervoso centrale. In studi preclinici, la vigabatrina si è dimostrata efficace nel ridurre la liberazione di dopamina secondaria all'assunzione di cocaina con inibizione della l'autosomministrazione di cocaina (Gerasimov e coll 2001). Tre studi clinici condotti su 78 pazienti con dipendenza da cocaina se da un lato hanno evidenziato l'efficacia della vigabatrina alla posologia di 1,5-3 g/die nel ridurre l'uso di cocaina dall'altro hanno evidenziato una elevata percentuale di drop-out dal trattamento che è risultata superiore al 50% (Brodie e coll 2003; Fechtner e coll 2006).

TABELLA 1

MOLECOLE ED ATTIVITÀ GABAERGICA UTILIZZABILI NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI CORRELATI ALLA COCAINA

MOLECOLE	MECCANISMO DI AZIONE	EFFETTI SULL'ASSUNZIONE DI COCAINA
TOPIRAMATO	· Blocco dei c canali per il Na^+ e per il Ca^{++} voltaggio dipendenti. · Incremento attività dei recettori $GABA_A$ inibizione dell'anidrasi carbonica. · Antagonismo sui recettori AMPA/KAINATO del glutammato.	· Riduzione dell'autosomministrazione. · Inibizione del comportamento di ricerca della sostanza. · Prevenzione delle ricadute.
BACLOFENE	· Agonista dei recettori $GABA_B$	· Riduzione del craving per la cocaina. · Riduzione della autosomministrazione. · Inibizione del comportamento di ricerca della sostanza.
TIAGABINA	· Inibizione selettiva del reuptake del GABA,	· Riduzione dose dipendente della assunzione di cocaina.
VIGABATRINA	· Inibitore irreversibile dell'enzima-aminobutirrico-acido-transaminasi (GABA-T)	· Riduzione dell'autosomministrazione. · Prevenzione delle ricadute. · Riduzione dose dipendente della assunzione di cocaina.

2.1.3 Modulatori del sistema dopaminergico.

Modulare l'attività dopaminergica

Diverse linee di ricerca si stanno concentrando sullo studio di molecole capaci di regolare e/o modulare l'attività dopaminergica a livello dei circuiti cerebrali che sottendono la dipendenza da cocaina. Il razionale clinico dell'intervento farmacologico con tali farmaci è quello di migliorare l'ipoattività dopaminergica che si verifica come conseguenza dell'uso prolungato di cocaina.

Recenti evidenze cliniche suggeriscono come farmaci in grado di attivare il sistema dopaminergico siano efficaci nella terapia della dipendenza da cocaina dal momento riducono il comportamento compulsivo di ricerca della sostanza (Soares e coll 2003). Tuttavia, il maggiore limite nell'utilizzo di tali farmaci sembra essere l'elevato tasso di drop-out dai trattamenti come rilevato dalla meta-analisi di Soares e coll nel 2003.

Particolare attenzione deve essere posta durante il trattamento farmacologico con tali farmaci soprattutto se avviene a carico di alcune categorie di pazienti ed in particolare negli epilettici ed in coloro che oltre alla dipendenza cocaina presentano anche un associato disturbo psichiatrico.

Bupropione

Il buproprione è un inibitore presinaptico del reuptake di dopamina con indicazione clinica nel trattamento della dipendenza da nicotina e della depressione maggiore. In considerazione del suo meccanismo di azione è in grado di inibire l'effetto della cocaina sul reuptake presinaptico della dopamina.

Gli studi in letteratura circa l'efficacia di tale molecola nella cura della dipendenza da cocaina sono pochi e tra loro discordanti. Buproprione alla posologia quotidiana di 300 mg/die da solo o congiuntamente ad un trattamento di counselling settimanale si è dimostrato inefficace nel ridurre l'abuso di cocaina in pazienti eroinomani in trattamento con metadone (Margolin e coll 1995), mentre nello studio di Poling e coll del 2006 condotto su un gruppo di pazienti eroinomani e abusatori di cocaina lo stesso dosaggio di buproprione si è dimostrato efficace nel ridurre l'uso di cocaina esclusivamente nel gruppo di pazienti sottoposti anche ad un concomitante intervento di "contingency management".

L-Dopa/ CarbiDopa

L-Dopa/CarbiDopa sono farmaci ad attività dopamino agonista, indicati nel trattamento farmacologico del Morbo di Parkinson. In particolare, L-Dopa è il precursore della dopamina in grado di superare la barriera emato-encefalica dove viene trasformata in dopamina ad opera di una decarbossilasi (enzima aromatico-L-aminoacido-decarbossilasi).

Tale reazione avviene tuttavia anche a livello dei tessuti periferici, fenomeno che è alla base sia degli effetti collaterali di tale farmaco che della riduzione della disponibilità di dopamina all'interno del sistema nervoso centrale.

Il razionale terapeutico nell'utilizzo della L-Dopa in associazione alla CarbiDopa deriva dal fatto che quest'ultima inibisce la decarbossilazione periferica della L-Dopa incrementando la quantità di L-Dopa disponibile per il del sistema nervoso centrale. Cratteristica peculiare della CarbiDopa è la sua incapacità di superare la barriera ematoencefalica.

In tre studi clinici randomizzati in doppio cieco differenti concentrazioni di L-Dopa e di carbidopa in un ambito di concentrazioni variabili dai 300/75 mg/die fino agli 800/200 mg/die non si sono dimostrate clinicamente efficaci nel ridurre il craving o l'assunzione della cocaina (Mooney e coll 2007; Shoptaw e coll 2005).

Cabergolina

La Cabergolina è un farmaco con spiccata attività dopaminergica in grado di attivare i recettori D2 della dopamina che trova attualmente indicazione clinica nel trattamento farmacologica del Morbo di Parkinson. Esistono pochi studi in letteratura che abbiano indagato il potenziale terapeutico di questo farmaco nella dipendenza da cocaina. In particolare, sono presenti solo dati preliminari di confronto tra l'effetto della cabergolina versus quello levodopa/carbidopa nella dipendenza dipendenza da cocaina. Data l'esiguità dei dati disponibili in letteratura sono necessari ulteriori studi condotti su un gruppo più numeroso di pazienti al fine di consolidarne l'eventuale efficacia clinica in tale ambito (Shapton e coll 2005).

Amantadina

L'amantadina è una molecola ad attività antivirale utilizzato nella terapia di alcune forme di infezioni virali quali ad esempio quelle da virus influenzali. Accanto all'attività antivirale possiede però anche una discreta azione di dopaminergica dal momento che da un punto di vista farmacologica si comporta come un agonista dopaminergico di tipo indiretto (Kampman e coll 2005). Quest'ultimo aspetto ne giustifica l'utilizzo clinico sia nel trattamento farmacologico del Morbo di Parkinson che delle sindromi extrapiramidali secondarie all'assunzione di farmaci. Alcuni reports sembrano indicare una certa efficacia clinica dell'amantadina nella dipendenza da cocaina con particolare riferimento alla sua capacità di riduzione del craving. I dosaggi terapeutici dell'amantadina sono contenuti all'interno di un range posologico che varia dai 100 ai 400 mg/die e sembra essere particolarmente efficace specie in quei pazienti che sviluppano un serio profilo sintomatologico dopo la sospensione dell'uso di cocaina (Kampman e coll 2000).

Bromocriptina

La bromocriptina incrementa l'attività dopaminergica attraverso la stimolazione dei recettori dopaminergici postsinaptici inoltre, è anche in grado di comportarsi come agonista competitivo della cocaina a livello postsinaptico. La bromocriptina attraverso questi due meccanismi di azione, è in grado di bloccare e/o di ridurre gli effetti euforizzanti conseguenti all'assunzione di cocaina. In una recente revisione della letteratura scientifica volta a valutare gli effetti della bromocriptina, della amantadina, e della pergolide, nel trattamento della dipendenza da cocaina che ha visto il coinvolgimento di oltre 1000 pazienti, tutte e tre le molecole hanno dimostrato poco efficacia clinica (Soares e coll 2003). Inoltre, l'uso di tali farmaci è fortemente limitato dalla elevata incidenza di effetti collaterali che sonso rappresentati principalmente, da cefalea e da a carico del tratto gastrointestinale.

Disulfiram

Il disulfiram è un bloccante dell'enzima acetaldeide deidrogenasi enzima deputato al catabolismo dell'etanolo e trova principale indicazione clinica nel trattamento della dipendenza da alcol (Suh e coll 2006).
Studi preclinici hanno evidenziato come il disulfiram sia anche in grado di aumentare la concentrazione cerebrale di dopamina attraverso l'inibizione di degli enzimi, la dopaminaidrossilasi, fisiologicamente deputata alla trasformazione della dopamina in nor-adrenalina. Il conseguente aumento dei livelli di dopamina a livello del sistema nervoso centrale è responsabile dell'effetto di riduzione del craving nei confronti della cocaina.

Il disulfiram viene assorbito dal tratto gastrointestinale, ha un tempo di emivita di circa 7 ore anche se l'attività di inibizione sulla dopaminaidrossilasi perdura per diversi giorni. Viene eliminato prevalentemente attraverso l'emuntorio renale.

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia del disulfiram in pazienti utilizzatori di alcol e di cocaina. Un recente studio italiano ha infatti evidenziato come 400 mg/die di disulfiram siano stati in grado di ridurre non solo i cataboliti urinari della cocaina ma anche la concentrazione urinaria cocaetilene che risultava essere significativamente inferiore rispetto a quella ottenuta dal gruppo di pazienti trattati con la sola psicoterapia di tipo cognitivo comportamentale (Grassi e coll 2007). In modo analogo anche gli studi di Carroll e coll 1998 e di Higgins e coll del 1993 hanno evidenziato la maggior efficacia, statisticamente significativa, in termini di diminuzione di uso di cocaina nei pazienti in trattamento con disulfiram se confrontati con quelli in trattamento psicoterapeutico di tipo cognitivo comportamentale o verso coloro che erano caratterizzati dalla sola partecipazione al gruppo degli alcolisti anonimi. L'efficacia clinica del disulfiram è stata tuttavia evidenziata anche in pazienti non utilizzatori di sostanze alcoliche. In particolare, due studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti con concomitante dipendenza da eroina in trattamento con farmaci oppiacei long-acting (metadone e buprenorfina) hanno evidenziato l'efficacia del disulfiram nel ridurre il concomitante uso di cocaina (George e coll 2000; Petrakis e coll 2000). Un successivo studio clinico condotto su un più ampio numero di pazienti della durata di 12 settimane ha dimostrato come il disulfiram ad un dosaggio giornaliero di 250 mg/die da solo o in combinazione con un trattamento psicoterapeutico cognitivo comportamentale sia in grado di ridurre l'uso di cocaina (Carrol e coll 2004).

Destroamfetamina solfato

La destroamfetamina solfato è una molecola appartenente alla classe dei farmaci attivanti il sistema nervoso centrale. In particolare è uno stereoisomero della amfetamina in grado di promuovere il rilascio di dopamina e di nor-adrenalina in alcune aree cerebrali. È una molecola con elevato potenziale di abuso e pertanto la sua prescrizione è soggetta a particolari restrizioni come accade anche per le altre molecole appartenenti alla stessa classe farmacologica. Tre trial clinici controllati condotti con destroamfetamina solfato a rilascio prolungato in pazienti cocainomani hanno evidenziato un effetto di riduzione di uso di cocaina solo per le concentrazioni più alte di farmaco somministrato (Grabowski e coll 2001, Shearer e coll 2003).

Metilfenidato

L'azione principale del metilfenidato è costituita dalla sua capacità di legarsi al trasportatore presinaptico della dopamina e della nordrenalina aumentando i livelli sinaptici delle catecolamine attraverso il blocco del reuptake sinaptico delle catecolamine. Trova indicazione clinica principale nel trattamento dell'ADHD. Il metilfenidato possiede un buon assorbimento orale ma contemporaneamente subisce anche un elevato effetto di first pass epatico che ne riduce la biodisponibilità a circa il 30% della dosaggio assunto. Raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo circa 2 ore dall'assunzione con una tempo di emivita di circa 3-5 ore. Diversi studi clinici hanno evidenziato come alcuni disturbi psichiatrici ed in particolare modo l'ADHD sia frequentemente associata all'abuso di cocaina (Schubiner 2005).

Partendo da tali evidenze e soprattutto dal fatto che il metilfenidato trova indicazione clinica proprio in questa malattia è stato proposto il suo utilizzo nel trattamento della dipendenza da cocaina. Le evidenze scientifiche derivanti dagli studi clinici hanno però dato risultati discordanti circa la reale efficacia del metilfenidato nella cura della dipendenza da cocaina in tali pazienti. Infatti, in uno studio controllato in doppio cieco versus placebo che ha visto l'arruolamento di 48 pazienti cocainomani e affetti da ADHD, 90 mg/die di metilfenidato non hanno prodotto effetti di riduzione dell'uso di cocaina statisticamente significativi (Schubiner e coll 2002), mentre lo studio di Levin e coll 2007 condotto su un analogo gruppo di pazienti ma con l'utilizzo di una formulazione a rilascio prolungato di metilfenidato ha evidenziato un effetto di riduzione di uso di cocaina statisticamente significativo se confrontato col gruppo di controllo trattato con solo placebo. Gli autori hanno altresì evidenziato un importante miglioramento anche nell'andamento clinico/sintomatologico della concomitante ADHD.

Questi dati potrebbero suggerire che in pazienti con tali caratteristiche e cioè affetti anche da ADHD il buon controllo dei sintomi di quest'ultima, ottenuto attraverso la formulazione a rilascio prolungato di metilfenidato, potrebbe avere avuto come effetto positivo secondario anche la riduzione dell'uso della cocaina. Diversamente invece, in pazienti con la sola dipendenza da cocaina il metilfenidato non si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre l'uso di cocaina (Grabowski e coll 1997).

Particolare attenzione deve essere posta nella scelta del farmaco dal momento che il potenziale di abuso del metilfenidato risulta essere maggiore per la formulazione a pronto rilascio rispetto alla formulazione a rilascio prolungato (Arria e coll 2006; Greenhill 2006).

TABELLA 2

MOLECOLE ED ATTIVITÀ DOPAMINERGICA UTILIZZABILI NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI CORRELATI ALLA COCAINA

MOLECOLE	MECCANISMO DI AZIONE	EFFETTI SULL'ASSUNZIONE DI COCAINA
BUPROPIONE	· Inibizione presinaptica del reuptake di dopamina.	· Riduzione dell'assunzione di cocaina. · Incremento di efficacia del "contingency management".
LDOPA/CARBIDOPA	· Precursore della dopamina Inibizione della L-dopa decarbossilasi	· Riduzione del craving per la cocaina. · Riduzione dell'assunzione di cocaina.
CABERGOLINA	· Attivazione dei recettori D2 della dopamina	· Riduzione dell'assunzione di cocaina dati preliminari in attesa di conferma

TABELLA 2 - MOLECOLE ED ATTIVITÀ DOPAMINERGICA UTILIZZABILI NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI CORRELATI ALLA COCAINA (SEGUE)

MOLECOLE	MECCANISMO DI AZIONE	EFFETTI SULL'ASSUNZIONE DI COCAINA
AMANTADINA	· Agonista dopaminergico indiretto.	· Riduzione del craving. · Riduzione dei sintomi astinenziale da sospensione d'uso di cocaina.
BROMOCRIPTINA	· Stimolazione dei recettori post sinaptici. · Agonista competitivo della cocaina.	· Riduzione del craving. · Riduzione dei sintomi astinenziale da sospensione d'uso di cocaina.
DISLUFIRAM	· Inibizione degli enzimi deputati al catabolismo della dopamina "dopaminaidrossilasi". · Interazione con recettori glutammatergcici.	· Riduzione del craving. · Prevenzione delle ricadute. · Riduzione della formazione di cocaetilene.
DESTROAMFETAMINA SOLFATO	· Stimolazione dei recettori dopaminergici.	· Riduzione dose dipendente della assunzione di cocaina.
METILFENIDATO	· Legame al trasportatore presinaptico di dopamina e noradrealina con incremento a livello sinaptico di dopamina.	· Riduzione della assunzione di cocaina specie in pazienti affetti da ADHD.

2.1.4 Modulatori del sistema glutammatergico.

Agire a livello di trasmissione glutammatergica

Sono sempre più numerose le evidenze indicanti l'insorgenza di diffuse disregolazioni del sistema neurotrasmettitoriale in particolari aree cerebrali (corteccia prefrontale e nucleo accumbens) a seguito dell'assunzione cronica di cocaina (Kalivas e coll 2005). Diverse alterazioni della trasmissione glutammatergica sono anche alla base di numerosi aspetti clinici caratteristici della dipendenza da cocaina inclusa, gli stati euforici, alcuni aspetti dell'astinenza, il craving ecc (Dackis e coll 2005).

Per essere clinicamente efficaci i diversi farmaci almeno in linea teorica dovrebbero possedere uno dei seguenti meccanismi di azione (Kalivas e coll 2007):

- essere in grado di stimolare i recettori presinaptici inibitori del glutammato (mGLU) con conseguente inibizione della liberazione di glutammato;
- essere in grado di incrementare l'attivà dello scambiatore Cys/Glu che in modo indiretto stimola i recettori presinaptici inibitori del glutammato con conseguente riduzione della liberazione di glutammato;
- essere in grado di inibire in modo allosterico i recettori ionotropi del glutammato;
- essere in grado di stimolare i recettori post-sinaptici mGLU allo scopo di down regolare i recettori ionotropi sulla membrana postsinaptica.

Modafinil

Il modafinil definito anche come "stimolante funzionale" è utilizzato nella pratica clinica nel trattamento della narcolessia e/o dell'iperinsonnia idiopatica (Bastuji e coll 1998). Non si tratta di un vero e proprio stimolante del sistema nervoso centrale ma piuttosto di un farmaco in grado di aumentare lo stato di vigilanza. Possiede un

meccanismo di azione complesso e per certi aspetti ancora poco conosciuto. In particolare, è in grado di attivare sia il sistema glutammatergico che quello adrenergico, quest'ultimo attraverso un'azione sui recettori adrenergici di tipo -1. Inoltre, determina riduce l'attività dei neuroni gabaergici attraverso la diminuzione della liberazione del GABA dai terminali nervosi (Madras e coll 2006; Ballon e coll 2006).

Il farmaco presenta un buon assorbimento dopo somministrazione orale, con un picco di concentrazione massima che varia tra le 2-4 ore dalla somministrazione. Viene escreto prevalentemente attraverso le urine ed ha un tempo di emivita pari a 15 ore. Il tempo di raggiungimento dello steady-state è di 2-4 giorni dall'inizio del trattamento. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da ipertensione e aumento della frequenza cardiaca.

L'effetto attivante di modafinil risulta particolarmente utile soprattutto nel trattamento di alcuni sintomi astinenziali secondari alla sospensione dell'uso della cocaina quali ad esempio l'iperinsonnia, la letargia, la disforia, l'impairment cognitivo e l'aumento dell'appetito (Dackis e coll 2003). Diversi trail clinici hanno investigato il potenziale terapeutico di tale farmaco nella dipendenza da cocaina. In particolare nello studio clinico condotto da Dackis e coll 2005 il modafinil somministrato al dosaggio di 400 mg/die congiuntamente ad un trattamento psicoterapico di tipo cognitivo-comportamentale è risultato più efficace, se paragonato al placebo, nel ridurre l'uso di cocaina. In un successivo studio clinico condotto su un campione più numeroso di pazienti il modafinil ha ridotto in modo significativo l'uso di cocaina esclusivamente nel sottogruppo di pazienti che era caratterizzato anche dalla presenza di un concomitante abuso di alcol (Elkashef e coll 2007). Diverse evidenze derivanti da studi clinici hanno dimostrato come il modafinil non sembra produrre effetti euforizzanti e/o piacevoli propri o peggiorativi del craving per la cocaina (O'Brien e coll 2006, Ballon e coll 2006) con conseguente basso potenziale di abuso (Jasinski e coll 2000).

N-acetilcisteina

L'N-acetilcisteina è un derivato sintetico della L-cisteina approvato per il trattamento farmacologico delle complicanze polmonari della fibrosi cistica e nel trattamento dell'intossicazione acuta da paracetamolo. L-acetilcisteina viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, possiede scarsa biodisponibilità dal momento che subisce un importante effetto di first-pass epatico. Il picco di concentrazione massima lo si raggiunge dopo circa 1 ora dalla somministrazione e ha un tempo di emivita pari a 6 ore.

Studi condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato come l'assunzione cronica di cocaina determini una riduzione dei livelli di glutammato specie a livello del nucleo accumbens (Baker e coll 2003a). La somministrazione di N-acetilcisteina nel ratto, determina invece un incremento dei livelli sinaptici di glutammato attraverso l'aumento dell'attività dello scambiatore Cis/Glu (lo scambiatore metabolico Cis/Glu è in grado di trasportare la cisteina all'interno della cellula e di estrudere il glutammato nello spazio sinaptico). Conseguentemente, la maggior disponibilità sinaptica di glutammato è in grado di ridurre sia il condizionamento che l'auto-somministrazione di cocaina (Baker e coll 2003). L'N-acetilcisteina attualmente sembra essere una molecola estremamente promettente dal momento che diversi studi clinici hanno evidenziato una buona tollerabilità unitamente ad una discreta capacità di riduzione dell'uso di cocaina. È inoltre efficace nell'alleviare la sintomatologia astinenziale che si osserva dopo cessazione del consumo di cocaina (La Rowe e coll 2006; Mardikian e coll 2007).

TABELLA 3

MOLECOLE ED ATTIVITÀ GLUTAMMATERGICA UTILIZZABILI NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI CORRELATI ALLA COCAINA

MOLECOLE	MECCANISMO DI AZIONE	EFFETTI SULL'ASSUNZIONE DI COCAINA
MODAFINIL	• Attivazione del sistema glutammatergico; • Attivazione del sistema adrenergico attraverso l'agonismo sui recettori di tipo 1; • Inibizione del sistema gabaergico.	• Riduzione dei sintomi astinenziale da sospensione d'uso di cocaina. • Riduzione dell'autosomministrazione di cocaina.
N-ACETILCISTEINA	• Precursore della dopamina Inibizione della L-dopa decarbossilasi.	• Riduzione dell'autosomministrazione di cocaina; • Riduzione del condizionamento da cocaina; • Aumento della discriminazione farmacologica.

2.1.5 Vaccino anticocaina.

Il funzionamento del vaccino

Un possibile approccio metodologico è quello di somministrare una proteina capace di indurre la produzione di anticorpi in grado a loro volta di legarsi alla molecola di cocaina. Infatti, la molecola della cocaina ha dimensioni e peso molecolare troppo bassi per fungere da antigene e pertanto deve necessariamente essere coniugata ad una molecola di dimensioni maggiori come ad esempio la subunità B della tossina colerica. Quest'ultima infatti è altamente immunogena e di conseguenza è in grado di attivare una adeguata risposta anticorpale (Heading e coll 2002). L'immunocomplesso anticorpo-cocaina in ragione dell'elevato ingombro sterico non sarebbe perciò più in grado di attraversare la barriera emato-encefalica impedendo in tal modo alla molecola della cocaina di produrre i propri effetti (Kosten e Biegel 2002).

Le sperimentazioni

Diversi studi preclinici condotti sull'animale da laboratorio hanno evidenziato come la somministrazione del vaccino anticocaina sia in grado di ridurre in modo significativo gli effetti comportamentali tipici dell'assunzione di cocaina (Fox e coll 1996; Kantak e coll 2002). Tuttavia, il vaccino anticocaina se paragonato ai trattamenti farmacologici convenzionali presenta alcuni vantaggi e svantaggi. In particolare i vantaggi sono rappresentati dall'assenza di effetti psicoattivi e di conseguenza assenza di un

potenziale di abuso, dalla persistenza degli effetti terapeutici per diversi mesi dopo l'inoculazione mentre, lo svantaggio principale deriva dal tempo di latenza (alcuni mesi) necessario per raggiungere un livello terapeuticamente efficace di anticorpi in grado di legare la molecola di cocaina libera e dalla possibilità di sormontarne l'effetto utilizzando dosaggi massicci di cocaina con la possibilità di sviluppare gravi danni cardiaci. In tal senso, sono in corso nuove ricerche volte a individuare nuovi stimoli antigenici in grado non solo di indurre una stimolazione anticorpale precoce ma anche stabile nel tempo come ad esempio nel caso dell'utilizzo particolari ceppi adenovirus resi innocui per l'uomo (Hicks et al. 2011).

Il vaccino anticocaina sembra essere ben tollerato e privo di effetti avversi seri (Kosten e coll 2002). La sperimentazione in fase I del vaccino anticocaina effettuata su 34 soggetti cocainomani ha evidenziato una diretta proporzionalità tra la produzione di anticorpi anticocaina di tipo IgG, il tempo trascorso e la dose somministrata (Kosten e coll 2002). Più recentemente sono stati effettuati studi di dose finding dove il vaccino è stato testato a dosaggi diversificati su un numero ristretto di pazienti. Tali studi ha messo in luce una diretta proporzionalità, che è risultata statisticamente significativa, tra la dose di antigene somministrato e titolo anticorpale prodotto. Inoltre, a sei mesi di distanza era ancora rilevabile un buon titolo anticorpale. Sempre nello stesso studio gli outcome clinici hanno evidenziato come i pazienti trattati con dosaggi più elevati di antigene, e quindi in grado di sviluppare un titolo anticorpale più elevato, abbiano riportato una maggior riduzione dell'effetto euforizzante all'assunzione di cocaina (Martelle e coll 2007).

Un recente trail clinico controllato ed in doppio cieco condotto degli USA ha tuttavia evidenziato solo una parziale efficacia di tale approccio terapeutico nella cura della dipendenza da cocaina (Martell et al. 2009).

2.1.6 Sintesi e indicazioni.

In questi ultimi anni il consumo di droghe psicostimolanti ed in particolare modo d'abuso di cocaina rappresenta sempre più un importante problema socio-sanitario a cui tuttavia la comunità scientifica non ha ancora trovato delle risposte adeguate. Frequentemente il quadro della dipendenza da cocaina è anche aggravato dalla co presenza di disturbi psichiatrici primitivi e/o secondari unitamente a problematiche di poli-consumo con altre sostanze di abuso.

In tal senso si ritiene utile tenere conto delle seguenti linee di indirizzo clinico:

- allo stato attuale delle conoscenze non esistono trattamenti ritenuti universalmente efficaci;
- un corretto inquadramento clinico-diagnostico del paziente rappresenta la condizione indispensabile per una corretta scelta trattamento farmacologico da utilizzare;

- i farmaci maggiormente efficaci sono quelli in grado di modulare l'attività dei numerosi neurotrasmettitori quali il sistema GABA-ergico, dopaminergico, glutamatergico che sottendono agli effetti della cocaina;
- solide evidenze scientifiche indicano come maggiormente efficaci approcci terapeutici che vedono la costante integrazione tra trattamenti farmacologici e psicoterapici.

In conclusione, si ritiene che la scelta del trattamento farmacologico deve essere effettuata tenendo conto delle caratteristiche cliniche del singolo paziente specie in presenza di patologie d'organo o di disturbi psichiatrici primitivi o secondari al consumo di cocaina.

Bibliografia

Arria AM. & Wish ED. (2006).Nonmedical use of prescription stimulants among student. Pediatr Annals, 35; 396-406.

Baker DA., McFarland K., Lake RW., Shen H., Tang XC., Toda S. & Kalivas PW. (2003a). Neuroadaptation in cysteine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. Nature Neurosi, 6; 743-749.

Baker DA., McFarland K., Lake RW., Shen H., Tang XC., Toda S. & Kalivas PW. (2003b). N-acetylcysteine-induced blockade of cocaine-induce reinstatement. Annals NY Acad Sci 1003; 349-351.

Ballon JS. & Feifel D. (2006). A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. J Clin Psychiatr 67; 554-566.

Brebner K., Childress AR. & Roberts DC. (2002). A potential role for GABA(B) agonist in the treatment of psychostimulant addiction. Alcohol Alcohol ,37; 478-484, 2002.

Brodie JD., Figueroa E. & Dewel SL. (2003). Treating cocaine addiction: from preclinical to clinical trial experience with gamma-vynil-GABA. Synapse 50; 261-265, 2003.

Bastuji H. & Jouvet M. (1988). Succesful treatment of idiopathic hyperinsomnia and narcolepsy with modafinil. Prog Neuropsy Biol Psychiatr 12; 695-700.

Caille S. & Parson LH. (2004). Intravenous heroin self-administration decreases GABA efflux in the ventral pallidum: an in vivo microdialysis study in rats. Eur J Neurosci, 20; 593-596.

Campbell UC., Lac ST. & Carroll ME. (1999). Effecst of baclofen on maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration in rats. Psychopharmacology (Berlin) 143; 209-214.

Carroll KM., Fenton LR., Ball SA., Nich C., Frankforter TL., Shi J& Rounseville BJ. (2004). Efficacy of disulfiram and cognitive behaviour therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry, 61; 264-272.

Cousins MS., Roberts DC. & de Wit H. GABA(B) receptor agonist for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. Drug Alcohol Dep 65; 209-220, 2002.

Dackis CA., Lynch KG., Yu E., Samaha FF., Kampman KM., Cornish JW., Rowan A., Polle S., White L. & O'Brein CP. (2003).Modafiniland cocaine: double-blind, placebo controlled drug interaction study. Drug Alcohol Dep 70; 29-37.

Dackis CA., Kampman KM., Lynch KG., Pettinati HM. & O'Brein CP. (2005). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. Neuropsychopharmacology 30; 205-211.

Di Ciano P. & Everitt BJ. (2003). The GABA(B) receptor agonist baclofen attenuates cocaine-and heroin-seeking behaviour by rats. Neuropsychopharmacology, 28; 510-518.

Drake RG., Davis LL., Cates ME., Jewell ME., Ambrose SM. & Lowe JS. (2003). Baclofen treatment for chronic pasttraumatic stress disorder. Ann Pharmacotherapy 37; 117-1181.

Elkashef A. & Vocci JF. (2007). Promising medications for the treatment of cocaine addiction. Presented at America Psychiatric Association Annual Meeting, San Diego.

Fadda P., Schema M., Fresu A., Collu M. & Fratta W. (2003). Baclofen antagonizes nicotine-cocaine and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. Synapse 50; 1-6.

Fechtner R., Khouri A., Figueroa E., Ramirez M., Federico M., Dewey S. & Brodie JD. (2006). Short-term treatment of cocaina and /or methamphetamine abuse with vigabatrin: ocular safety pilot results. Arch Ophtalmology 124; 1257-1262.

Fox BS., Kantak KM., Edwards MA., & al. (1996). Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent animal models. Nature Medicine, 2, pp1129-1132.

Gerasimov MR., Schiffer WK., Gardner EL., Marsteller DA., Lennon IC., Taylor SJ., Brodie JD., Ashby Jr. CR. & Dewey SL. (2001). GABAergic blockade of cocaine-associated cue-induced increases in nucleus dopamine. Eur J Pharmacology 414; 205-209.

George TP., Chawarski MC., Pakes J., Carrol KM., Kosten TR. & Schottenfeld RS. (2000). Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. Biol Psychiatry 47; 1080-1086.

Ghasemzadeh MB., Permenter LK., Lake R., Worley PF. & kalivas PW. (2003). Homer-1 proteins and AMPA receptors modulate cocaine-induced behavioural plasticity. Eur J neurosci 18(6); 1645-1651.

Gonzalez G., Sevarino K., Sofuoglu M., Poling J., Oliveto A., Gonsai K., George TP. & Kosten TR. (2006). Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: result of a randomized pilot study. Addiction 98; 1625-1632.

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
Dipartimento Politiche Antidroga

Gonzalez G., Desai R., Sofuoglu M., Poling J., Oliveto A., Gonsai K. & Kosten TR. (2006). Clinical efficacy og gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone treated patients. Drug Alohol Dep 87; 1-9.

Grabowski J., Roache jd., Schmitz JM., Rhoades H., Creson D. & Korszun A. (1997). Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. J Clinical Psychopharmacology 17; 485-488.

Grabowski J., Rhoades H., Schimtz J., Sotts A., Daruzska LA., Creson D. & Moeller FG. (2001) Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double-bind randomized clinical trial. J clin Psychopharmacology 21; 522-526,.

Grassi MC., Cioce AM., Giudici FD., Antonilli L. &Nencini P. (2007). Short-term efficacy of disulfiram or naltrexone in reducing positive urinalsys for both cocaina and cocaethylene in cocaina abusers: a pilot study. Pharmacol Research, 55;117-121.

Greenhill LL. (2006). The science of stimulant abuse. Pediatric Annals. 35; 552-556.

Heading C. "Ta-CD. Xenova". In Drgs,5, pp. 1070-1074.

Jasinski D. & Kovacevic-Ristanovic R. (2000). Evaluation of the abuse liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. Clin Neuropharmacol, 23; 149-156.

Johnson BA. (2005) Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. CNS Drugs, 19; 873-896.

Kalivas PW., Volkow N. & Seamans J. (2005). Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. Neuron 45; 647-650, 2005.

Kalivas PW. (2007). Neurobiology of cocaine addiction: implications for a new pharmacoterapy. Am J Addict 16; 71-78.

Kampman KM. (2005). Medications for cocaine abuse. Psychiatric Times Feb, Vol XXII Issue 2.

Kaupman KM., Pettinati H., Lynch KG., Dackis C., Sparkman T., Weigley C. & O'Brein CP. (2004) A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Dep, 75; 233-240, 2004.

Kampman KM., Volpicelli JR., Alterman AI., Cornish J. & O'Brien CP. (2000). Amantadine in the treatment of cocaine-dependent patient with severe withdrawal symptoms. Am J Psychiatry Dec 157(2), 2052-2054.

Kantak MK., Collins SL., Lipman EG., Bond J., Giovannoni K. & Fox BS. Evaluation of anticocaine antibodies and cocaine vaccine in rat self-administration model. Psychopharmacology, 148, 251-262.

Kosten TR. & Biegel D. (2002). Therapeutic vaccines for substance dependence. Expert Review of Vaccines, 1, pp. 363-37.

Kosten T., Rosen M., Bond J., Settles M.; Roberts J., Shields J., Jack L. & Fox BS. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. Vaccine, 20, 1196-1204.

Krupitsky EM., Burakov AM., Ivanov VB., Krandashova GF., Lapin IP., Grinenko A. & Borodkin YS. (1993). Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patient. Drug Alcohol Dep, 33; 157-163, 1993.

Kushner SA., Dewey SL. & Kornetsky C. (1999). The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self administration in rats. J Pharmacol Exp Ther 290; 797-802.

LaRowe SD., Mardikian P., Malcolm R., Myrick H., Kalivas P., McFarland K., Saladin M., McRae A. & Brady K. (2006). Safety and tolerability of N-acetylcisteine in cocaine-dependent individuals. Am J Addic 15; 105-110.

Levin FR., Evans SM., Brooks DJ. & Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-bind comparison of methylphenidate and placebo. Drug Alcohol Dep 87; 20-29.

Ling W., Shaptow S. & Majewska D. (1998) Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study. Neuropsychopharmacology 18; 403-404.

Madras BK., Xie Z., Lin Z., Jassen A., Panas H., Lynch L., Jonhson R., Livni E., Spencer TJ., Bonab AA., Miller GM. &Fischman AJ. (2006). Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. J Pharmacol Exp Ther 319; 561-569.

Mardikian PN., LaRowe SD., Hedden S., Kalivas PW. & Malcolm RJ. (2007). An open-label trial of N-acetylcisteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. Prog Neuropsy Biol Psychiatr 31; 389-394.

Margolin A., Kosten TR., Avants SK., Wilkins J., Ling W., Beckson M., Arndt IO., Cornish J. Ascher JA. & Li SH. (1995). A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. Drug Alcohol Dep 40; 125-131.

Martelle J., Claytor L., Ross J., Reboussin BA., Newman A. & Nader MA. (2007). Effects of the two novel D3-selective compounds, NGB2904 and CJB090, on the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rhesus. J Pharmacol Exp Ther 321; 573-582.

Mooney ME., Schmitz JM., Moeller FG. & Grabowsky J. (2007). Safety, tolerability and efficacy of levodopa-carbidopa treatment for cocaine dependence: two double-blind, randomized, clinical trials. Drug Alcohol Dep 88; 214-223.

O'Brein CP., Dackis CA. & Kampman K. (2006). Does modafinil produce euphoria? Am J Psychiatry 163; 1109.

Petrakis IL., Carroll KM., Nich C., Gordon LT., McCance-Katz EF., Frankforter T. & Rounseville BJ. (2000). Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Addiction 95; 219-228.

Poling J., Olivieto A., Petry N., Sofuoglu M., Gonsai K., Gonzalez G., Martlell B. & Kosten TR. (2006). Six-month trial of buproprion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. Arch Gen Psychiatry 63; 219-228.

Roberts DC. (2005). Preclinical evidence for GABAB agonists as a pharmacotherapy for cocaine addiction. Phisiol Behav, 86; 18-20.

Shearer J., Wodak A., van Beek J., Mattick RP. & Lewis J. (2003). Pilot randomized double bind placebo-controlled study of dexamphetaminefor cocaine dependence. Addiction, 98; 1137-1141.

Shoptaw S., Watson DW., Reiber C., Rawson RA., Montgomery Ma., Majewska MD. & Ling W. (2005). Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydergine and lovodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). Addiction 100(Suppl. 1); 78-90.

Schubiner H. (2005). Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. CNS Drugs ,19; 634-655.

Schubiner H., Saules KK., Arfken CL., Johanson CE., Schuster CR., Lockhart N., Edwards A., Donlin J. & Pihlgren E. (2002). Double-bind placebo controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. Exp Clin Psychopharmacology 10; 286-294.

Schwartz T., Nihalani N. (2006). Tiagabine in anxiety desorders. Exp Opinion Pharmacotherapy, 7; 1977-1987.

Soares BG., Lima MS., Reisser AA. & Farrell M. (2003). Dopamine agonist for cocaine dependence Cochrane Review, Cochrane Database Syst Rev (2) CD003352.

Suh JJ., Pettinati KM., Kampman Km. & O'Brein CP. (2006). The status of dsisulfiram: a halh of century later. J Clin Pharmacology 26; 290-302.

Tang XC., McFarland K., Cagle S. & Kalivas PW. (2005). Cocaine-induced reinstatement requires endogenous stinulation of mu-opioid receptors in the ventral pallidum. J Neurosci 25; 4512-4520.

Vanderschuren LJ., Di Ciano P. & Everitt BJ. (2005). Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaina seeking. J Neurosci, Sep21: 25(38); 8665-8770.

Woolverton WI., Johnson KM. (1992). Neurobiology of cocaine abuse. Trends Pharmacol Sci 13; 193-200.

2.2 Disturbi correlati alla cocaina: **disturbi indotti da cocaina (intossicazione acuta)[1].**

A cura di: **Locatelli C. - Gaimpreti A. - Mazzoleni M. - Vecchio S. - Lonati P. - Petrolini V. Bigi S. - Buscaglia E. - Rognoni C. - Manzo L.**

2.2.1 Introduzione.

Effetti tossici acuti e trattamento farmacologico

L'intossicazione acuta da cocaina determina effetti a carico di numerosi organi e apparati, e principalmente il sistema nervoso centrale, l'apparato cardiovascolare, il sistema respiratorio, il muscolo striato. Nella maggior parte dei casi l'approccio farmacologico riguarda il trattamento sintomatico di agitazione, convulsioni, ipertermia, rabdomiolisi, sindrome coronarica acuta, aritmie cardiache e ipertensione arteriosa. In presenza di etanolo, inoltre, il metabolismo della cocaina determina la produzione di un metabolita (coca-etilene) che produce effetti cardiotossici sinergici; di fatto, il rischio di morte improvvisa per uso combinato di cocaina ed etanolo risulta 21,5 volte superiore rispetto all'utilizzo della cocaina senza alcool.

2.2.1.1 Trattamento degli effetti neurotossici acuti.

Agitazione psicomotoria e psicosi acuta

Benzodiazepine. La somministrazione di benzodiazepine trova impiego nel trattamento di quadri di agitazione psicomotoria, psicosi paranoidea, delirio e allucinazioni, nonché nel trattamento iniziale di convulsioni tonico-cloniche. I principi attivi utilizzabili comprendono diazepam (5-10 mg e.v. ripetibile ogni 3-5 minuti) o lorazepam (2-4 mg e.v. ripetibile ogni 10 minuti).

La maggior rapidità d'azione rende il diazepam il principio attivo preferibile nella gestione di quadri gravi di agitazione psicomotoria. Il midazolam può essere impiegato a dosi di 0.2 mg/kg in bolo lento seguito da infusione di 0.045-0.6 mg/kg/ora in caso di convulsioni subentranti.

Convulsioni subentranti

Barbiturici e propofol. Possono essere impiegati in presenza di convulsioni subentranti o di stato di male epilettico refrattario alla terapia con benzodiazepine (Hoffman RS, 2006).
I principi attivi utilizzabili comprendono fenobarbital (20 mg/kg per infusione e.v. a 25-50 mg/min), pentobarbital (10-15 mg/kg in infusione e.v. a 50 mg/min), propofol (dose carico 1-2 mg/kg e.v., dose mantenimento 2-10 mg/kg/ora).
Non sono riportati in letteratura dati comparativi di efficacia tra i diversi principi attivi somministrabili.

[1] *Gli **altri disturbi indotti** sono trattati nel paragrafo "Pazienti con comorbidità psichiatrica" in questo volume.*

Supporto respiratorio

Curari. Nei casi di intossicazione grave può rendersi necessario il supporto respiratorio, e qualora sia necessario l'impiego di curari è preferibile utilizzare agenti non depolarizzanti. La somministrazione di agenti depolarizzanti (es. succinilcolina) può infatti aumentare il rischio di iperkaliemia e aritmie in pazienti con rabdomiolisi (Gronert GA., 2001), complicanza possibile nelle intossicazioni da cocaina.

2.2.1.2 Trattamento degli effetti cardiovascolari acuti.

Sindrome coronaria acuta

Gli studi clinici relativi al trattamento degli effetti cardiovascolari e della sindrome coronarica acuta (SCA) da cocaina sono di difficile interpretazione. Essi forniscono infatti dati scarsamente confrontabili poiché:

- sul piano fisiopatologico si riferiscono in alcuni casi al solo dolore toracico, in altri a dolore toracico con sopraslivellamento di ST, e in altri ancora a infarto miocardico
- dal punto di vista eziopatogenetico gli stessi studi non distinguono fra eventi conseguenti a uso di cocaina da sola, ad assunzione mista di cocaina e alcol o altre sostanze, né tantomeno a eventi conseguenti a grave overdose con associazione di altri effetti tossici.

Gli studi clinici relativi al trattamento degli effetti cardiovascolari e della sindrome coronarica acuta (SCA) da cocaina sono di difficile interpretazione: essi forniscono infatti dati scarsamente confrontabili poiché sul piano fisiopatologico si riferiscono in alcuni casi al solo dolore toracico, in altri a dolore toracico con sopraslivellamento di ST, e in altri ancora a infarto miocardio. Dal punto di vista eziopatogenetico gli stessi studi non distinguono fra eventi conseguenti a uso di cocaina da sola, ad assunzione mista di cocaina e alcol o altre sostanze, né tantomeno a eventi conseguenti a grave overdose con associazione di altri effetti tossici.

I dati relativi al trattamento si riferiscono all'impiego di ossigeno, nitroderivati, benzodiazepine, betabloccanti, antiaggreganti, calcio-antagonisti, trombolitici, angioplastica e antiaritmici (Locatelli et al., 2003).

Ossigeno. Sebbene non siano disponibili evidenze sull'efficacia di questo farmaco nella SCA da cocaina, il suo impiego non è messo in discussione da alcun autore. La somministrazione di ossigeno viene ritenuta comunque indicata nella SCA da cocaina (da sola o in associazione con altre sostanze d'abuso) (Locatelli et al., 2003).

Nitroderivati e benzodiazepine. In uno studio prospettico non randomizzato la nitroglicerina (NTG) è risultata efficace nel risolvere il dolore toracico conseguente a uso di cocaina nel 49% dei pazienti (Hollander JE. et al., 1994). Studi angiografici hanno inoltre dimostrato che la somministrazione sublinguale di NTG riduce lo spasmo coronarico indotto da basse dosi di cocaina. Due trial clinici randomizzati in doppio-cieco hanno confrontato l'efficacia dei nitroderivati con quella delle benzodiazepine; il primo ha confrontato nitroderivati e diazepam concludendo che l'efficacia dei due farmaci è

equivalente e che la loro associazione non offre vantaggi nel ridurre il dolore toracico (Baumann BM. et al., 2000), mentre il secondo ha preso in considerazione lorazepam e NTG dimostrando che l'associazione dei due farmaci è più efficace della sola NTG (Honderick T. et al., 2003). La somministrazione di nitroderivati e/o benzodiazepine, da soli o in associazione, risulta quindi efficace nel ridurre il dolore toracico nella SCA da cocaina (Morrison LJ. et al., 2010).

Beta-bloccanti. Si ritiene che l'uso dei beta-bloccanti sia controindicato nella fase acuta della SCA da cocaina. Tale evidenza si basa su un singolo studio randomizzato e controllato, in doppio cieco, in cui è stata dimostrata angiograficamente la capacità del propranololo (somministrato per via endo-coronarica) di aumentare la vasocostrizione coronarica indotta da 2 mg/kg di cocaina per via endovenosa (Lange RA. et al., 1990). Pertanto i beta-bloccanti non selettivi (propranololo) sono controindicati nei pazienti con SCA associata a uso di cocaina (Morrison LJ. et al., 2010). Per ciò che attiene i beta-bloccanti misti, è dimostrato che il labetalolo riduce l'effetto ipertensivo della cocaina ma non ha un effetto significativo sul diametro delle coronarie. Ciò dipenderebbe dal fatto che, alle dosi comunemente usate, l'attività beta-bloccante del labetalolo prevale su quella alfa-bloccante: il suo impiego, pertanto, pur non sembrando controindicato in assoluto, non è al momento supportato da alcuna evidenza (Morrison LJ. et al., 2010; Damodaran S., 2010). Il carvedilolo, beta-bloccante misto, sembra poter attenuare gli effetti cardiovascolari da cocaina meglio del labetalolo in relazione al maggior effetto vasodilatatore sulle coronarie (Damodaran S., 2010). In base agli attuali dati sul rapporto rischio/beneficio anche l'utilizzo del beta-bloccante selettivo esmololo non appare raccomandato (Sand IC. at al., 1991; Morrison LJ. et al., 2010; Damodaran S., 2010). I beta-bloccanti selettivi (esmololo) e misti alfa-beta (labetalolo, carvedoilolo), pertanto, non sono raccomandati ma alla stesso tempo non sembrano fortemente controindicati (Morrison LJ. et al., 2010; Damodaran S., 2010). Il carvedilolo sembrerebbe possedere effetti farmacologici vantaggiosi rispetto a tutti gli altri beta-bloccanti. Ciò nonostante, alla luce delle attuali conoscenze, e nonostante alcuni studi indichino un potenziale utilizzo di questi farmaci nella SCA (Rangel C. et al., 2010), nessun beta-bloccante è raccomandabile nella fase acuta della SCA da cocaina, ma può essere considerato alla dimissione del paziente per il trattamento della disfunzione ventricolare sinistra e della malattia coronarica (Morrison LJ. et al., 2010; Damodaran S., 2010; Gupta AK. et al., 2010).

Calcio-antagonisti. Normalizzano l'aumento delle resistenze vascolari indotte dalla cocaina. Essi (diltiazem, verapamil) contrastano efficacemente, anche associati a NTG, l'ipertensione, la vasocostrizione coronarica e la tachicardia (Lange RA. et al., 1989). Trovano indicazione nella SCA da cocaina nei pazienti che presentano perdurare del dolore toracico dopo la somministrazione di ossigeno, benzodiazepine, acido acetilsalicilico e NTG (Vitullo JC. et al.,1989; Brogan WC. 1991; Braunwald E. et al., 2000; Damodaran S., 2010). I calcio-antagonisti (specie il verapamil) sono indicati nella SCA associata a uso di cocaina da soli o in associazione a nitroglicerina (Morrison LJ. et al., 2010).

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
Dipartimento Politiche Antidroga

Fentolamina. Antagonista alfa-adrenergico è efficace nel risolvere la vasocostrizione coronarica da cocaina quando somministrata per via endo-coronarica durante cateterismo (Lange RA. et al., 1989; Morrison LJ. et al., 2010); il farmaco modifica i segni di ischemia all'ECG alla dose di 1 mg senza causare ipotensione (Hollander JE. et al., 1992). Gli studi disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza di questo farmaco nella SCA da cocaina sono comunque ancora limitati, e non consentono di indicare la fentolamina come farmaco di prima scelta in questa sindrome (Albertson TE. et al., 2001). Al momento, peraltro, la fentolamina non è in commercio in Italia.

Trombogenesi e rischio pro trombotico

ASA ed eparina. Sebbene non siano disponibili evidenze sull'efficacia di acido acetilsalicilico nella SCA da cocaina, il suo impiego non è messo in discussione sia sulla base delle evidenze relative alla SCA di altra natura sia in considerazione dell'effetto protrombotico della cocaina. Nei pazienti con infarto miocardico acuto associato all'utilizzo di cocaina, in assenza di controindicazioni, può esser utilizzata anche l'eparina a basso peso molecolare (McCord J. et al., 2008; Philips K. et al., 2009; Wood DM. et al., 2009). La somministrazione di acido acetilsalicilico è indicata come "first line agent" nel trattamento precoce della SCA da cocaina per la prevenzione della formazione di trombi (Damodaran S., 2010). Trombolitici e angioplastica. Nei pazienti che si presentano con SCA da cocaina caratterizzata da dolore toracico e sovra-slivellamento del tratto ST è primariamente indicato il trattamento con ossigeno, benzodiazepine, acido acetilsalicilico, NTG e calcio-antagonisti. Solo in caso di persistenza della sintomatologia è indicata l'indagine coronarografica in urgenza e quindi, in presenza di trombo e in assenza di controindicazioni, il trattamento con trombolitici (McCord et al., 2008; Philips K et al., 2009; Wood DM. et al., 2009; Locatelli et al., 2003).

Aritmie

Antiaritmici. Il trattamento delle aritmie ventricolari dipende dall'intervallo tra insorgenza dell'aritmia e uso di cocaina. L'insorgenza precoce delle aritmie ventricolari è causato prevalentemente dall'effetto sui canali del sodio e pertanto trova indicazione di scelta la somministrazione di bicarbonato di sodio (similmente alle aritmie cardiache associate agli agenti di tipo IA e IC). Esso è risultato efficace nell'uomo nel ridurre l'allungamento del QT e l'allargamento del QRS (Kernst W. II et al., 1997; Wang RY., 1999). In studi sperimentali sull'animale è risultato efficace nel ridurre l'incidenza di tachicardia e fibrillazione ventricolari da cocaina. Le aritmie che compaiono a distanza di molte ore dall'uso di cocaina, invece, sono usualmente secondarie a ischemia e la lidocaina risulta il trattamento di scelta (Albertson TE. et al., 2001; Shih RD et al., 1995). Nonostante alcuni dati sperimentali di efficacia relativi all'uso del propranololo nel trattamento della tachicardia ventricolare da cocaina, tale farmaco rimane controindicato per il possibile effetto vasocostrittore coronarico (Albertson TE. et al., 2001). Non sono disponibili dati sull'uso e sull'efficacia dell'utilizzo dell'amiodarone nel trattamento delle aritmie da cocaina (McCord et al., 2008; Philips K. et al., 2009; Wood DM. et al., 2009; Morrison LJ. et al., 2010).

In conclusione, la somministrazione di bicarbonato di sodio è indicata nel trattamento delle alterazioni di QT e QRS da cocaina, mentre quella di lidocaina è indicata nel trattamento della tachicardia ventricolare da cocaina (Locatelli et al., 2003); i beta-bloccanti sono controindicati nel trattamento della tachicardia ventricolare associata all'uso di cocaina.

2.2.1.3 Trattamento di altri effetti tossici.

Ipotermia

Miorilassanti: in caso di ipertermia l'utilizzo di dantrolene, oltre che inefficace, non risulta indicato (Fox AW., 1989); risultano invece applicabili i comuni presidi farmacologici (benzodiazepine) e i mezzi fisici (ghiaccio). In caso di ipertermia refrattaria con valori persistenti > 38°C risulta indicata la sedazione farmacologica.

2.2.1.4 Decontaminazione del tratto gastroenterico.

Body packers e body stuffers

La decontaminazione del tratto gastroenterico deve essere presa in considerazione nei casi di ingestione recente o nei trasportatori di cocaina ("body-packers, body-stuffers"). La somministrazione di carbone vegetale attivato a dosi ripetute associato al lavaggio intestinale (con PEG-4000) è in grado di velocizzare l'allontanamento del tossico e ridurne l'assorbimento, particolarmente in caso di ingestione di "ovuli" di cocaina. In casi selezionati la rimozione dei pacchetti può essere effettuata per via endoscopica (Locatelli et al., 2003).

2.2.2 Tecniche per aumentare l'eliminazione del tossico.

A causa dell'elevato volume di distribuzione e del rapido metabolismo, l'emodialisi o le tecniche di emoperfusione non risultano efficaci. L'acidificazione delle urine non aumenta significativamente la quota di tossico eliminato mentre potrebbe aggravare l'insufficienza renale in caso di rabdomiolisi.

2.2.3 Sintesi e indicazioni.

L'intossicazione acuta da cocaina determina effetti a carico di numerosi organi e apparati, e principalmente il sistema nervoso centrale, l'apparato cardiovascolare, il sistema respiratorio, il muscolo striato. Il trattamento farmacologico dell'intossicazione acuta da cocaina riguarda principalmente:

- il trattamento sintomatico degli effetti neurotossici acuti quali agitazione psicomotoria, psicosi paranoidea, delirio e allucinazioni mediante somministrazione di benzodiazepine (diazepam, lorazepam)l'impiego di barbiturici (fenobarbital, pentobarbital) e propofol in presenza di convulsioni subentranti o di stato di male epilettico refrattario alla terapia iniziale con benzodiazepine;
- il trattamento della sindrome coronarica acuta (SCA) mediante l'impiego di nitroderivati, benzodiazepine, acido acetilsalicilico e calcio antagonisti non diidropiridinici nei pazienti che presentano perdurare del dolore toracico dopo terapia iniziale con ossigeno (in caso di persistenza della sintomatologia è indicata l'indagine coronarografica in urgenza ed eventuale trattamento con trombolitici);

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
Dipartimento Politiche Antidroga

- la somministrazione di bicarbonato di sodio nel trattamento delle alterazioni di QT e QRS, e di lidocaina nel trattamento della tachicardia ventricolare;
- la decontaminazione del tratto gastroenterico mediante somministrazione di carbone vegetale attivato a dosi ripetute associato a lavaggio-irrigazione intestinale nei casi di ingestione recente o nei trasportatori di cocaina ("body-packers, body-stuffers"); in casi selezionati la rimozione può essere effettuata mediante via endoscopica.

In tutti i pazienti con anamnesi certa o sospetta di assunzione di cocaina è necessario:

- effettuare un elettrocardiogramma, anche in assenza di sintomi, soprattutto in caso di co-assunzione di altre sostanze (es. oppioidi, etanolo, benzodiazepine);
- monitorare gli indici di miocardionecrosi, quali CPK-MB, mioglobina, ma soprattutto cTnI o cTnT (marker più sensibili e specifici);
- tenere il paziente in osservazione per almeno 12 ore, anche in assenza di sintomi, soprattutto in presenza di co-assunzione di etanolo;
- l'angioplastica può essere considerata in caso di coronaropatia positiva.

In tutti i pazienti che giungono in Pronto Soccorso con dolore toracico e/o segni di ischemia cardiaca deve essere considerata l'eventuale ricerca di metaboliti urinari della cocaina, soprattutto in presenza di bassi fattori di rischio per coronaropatia.

Bibliografia

Albertson TE., Dawson A., de Latorre F., Hoffman RS., Hollander JE., Jeager A.; Kerns W. II, Martin Tg., Ross MP. TOX ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. Ann Emerg Med 2001; 37: s78-s90.

Baumann BM., Perrone J., Hornig SE., Shofer FS., Hollander JE. Randomized, double blind, placebo-controlled trail of diazepam, nitroglicerin, or both for treatment of cocaine-associated acute coronary syndrome. Acad Emerg Med 2000; 7: 878-885

Braunwald E. et al. ACC/AHA Guidelines for Unstable Angina. J Am Coll Cardiol 2000; 36(3): 970-1062.

Brogan WC. 3rd, Lange RA., Kim AS., Moliterno DJ., Hillis LD. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. J Am Coll Cardiol 1991; 18(2): 581-586.

Damodaran S. Cocaiine and beta-blockers: the paradigm. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. Eur J Intern Med, 2010; 21: 84-86

Fox AW. More on rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. N Engl J Med 1989; 321: 1271.

Gronert GA., Cardiac arrest after Succinylcholine: mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. Anesthesiology 2001; 94:523-529.

Gupta AK., Greller HA., Hoffman RS. Beta-blockers and cocaine: still a bad idea. Arch Intern Med, 2010; 170: 1859-1860.

Hoffman RS., Cocaine. Eds: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Eighth Edition. McGraw-Hill, 2006.

Hollander JE., Carter WA., Hoffman RS. Use of phentolamine for cocaine induced myocardial ischemia. N Engl J Med 1992; 327:361.

Hollander JE., Hoffman RS., Gennis P., et al. Nitroglycerin in the treatment of cocaine associated chest pain: clinical safety and efficacy. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32: 243-256.

Honderick T., Williams D., Seaberg D., Wears R. A prospective, randomized, controlled trial of benzodiazepines and nitroglycerine or nitroglycerine alone in the treatment of cocaine-associated acute coronary syndromes. Am J Emerg Med, 2003;21(1):39-42.

Kerns W. II, Garvey L., Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. J Emerg Med 1997; 15: 321-329.

Lange RA., Cigarroa RG., Flores ED., McBride W., Kim AS., Wells PJ., Bedotto JB., Danziger RS., Hillis LD. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. Ann Intern Med 1990 Jun 15;112(12):897-903.

Lange RA., Cigarroa Rg., Yancy CWJ. et al. Cocaine induced coronary-artery vasoconstriction. N Engl J Med 1989; 321: 1557-1562.

Locatelli C., Lonati D., Petrolini V., Butera R., Re G., Manzo L. Dopo una notte in discoteca. Problemi diagnostico-terapeutici nella sindrome coronarica acuta da uso di cocaina. Decidere in Medicina, 2003; 5: 16-30.

McCord J., Jneid H., Hollander JE., de Lemos JA., Cercek B., Hsue P., Gibler WB., Ohman EM., Drew B., Philippides G., Newby LK. American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Circulation, 2008;117:1897-907.

Morrison LJ. et al. (2010) International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 8: Advanced Life Support. Circulation, 2010; 122: S345-S421.

Phillips K., Luk A., Soor GS., Abraham JR., Leong S., Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. Am J Cardiovasc Drugs, 2009;9: 177-196.

Rangel C., Shu RJ., Lazar LD., Vittinghoff E., Hsue PY., Marcus GM. Beta-blockers for chest pain associated with recent cocaine use. Arch Intern Med, 2010; 170: 874-879.

Sand IC., Brody SL., Wrenn KD. et al. Experience with esmolol for the treatment of cocaine-associated cardiovascular complications. Am J Emerg Med 1991; 9: 161-163.

Shih RD., Hollander JE., Burstein JL. et al. Clinical safety of lidocaine in patients with cocaine-associated myocardial infarction. Ann Emerg Med 1995; 26:702-706.

Vitullo JC., Karam R., Mekhail N., Wicker P., Engelmann GL., Khairallah PA. Cocaine-induced small vessel spasm in isolated rat hearts. Am J Pathol 1989; 135: 85-91.

Wang RY. pH-dependent cocaine-induced cardiotoxicity. Am J Emerg Med 1999; 17: 364-369.

Wood DM., Dargan PI., Hoffman RS. Management of cocaine-induced cardiac arrhythmias due to cardiac ion channel dysfunction. Clin Toxicol (Phila), 2009; 47:14-23.