

AU-CNS



Helping people to understand
neuropsychiatric options

Associazione per l'Utilizzo delle
Genesime Neuroscientifiche
a fini Sociali
Petrusani, Livca - Pisa



G. De Liso

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Liso"
Carrara - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

Diretti da
Giulio Perugi e Iero Maremmani

L'USO DEL GAMMA-IDROSSI-BUTIRRATO DI SODIO (GHB) NEGLI EROINOMANI ALCOLISTI

PACINEditore
MEDICINA

AU-CNS

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

Direttori Scientifici

GIULIO PERUGI - Pisa
ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato di Redazione

MATTEO PACINI - Carrara
SONIA LUBRANO - Pisa

Direttore Responsabile

ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato Scientifico Editoriale

MARCO BATTAGLIA - Milano
ROBERTO BRUGNOLI - Roma
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA
CARLA GAMBARANA - Siena
ANDREAS HERFURT - Muenster, G
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO
GABRIELE MASI - Pisa
LUCA PANI - Cagliari
PIER PAOLO PANI - Cagliari
GIORGIO PEREZ - Milano
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara
FABRIZIO STARACE - Napoli
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena
CRISTINA TONI - Carrara

Segreteria

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Viale Monzoni, 3
54031 - Carrara
Tel. e Fax 0585-855388
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050-313011
Fax 050-3130300

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Aggiornamenti in Psichiatria

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 6(1)-2004

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2004 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2004 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA X

L'uso del Gamma-idrossi-butyrate di sodio (GHB) negli eroinomani alcolisti

Icro Maremmani^{1,2,3} e Matteo Pacini²

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana,
Unità Operativa di Psichiatria Universitaria 1
Dipartimento di Psichiatria NFB
Università di Pisa

²PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"
Pisa

³Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali (AU-CNS)
Pietrasanta (Lucca)

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

è un supplemento di:

ISSN 1592-1638

Heroin Addiction and Clinical Problems

Periodico quadrimestrale - Spesi in 1992: Prof. 45% - art. 2 comma 2053 legge 488/98 - Aut. Min. 10/11/92 del 9/3/2000



the official journal of

Europad

European Opiate Addiction Treatment Association

PACINIeditore
MEDICINA

AU-CNS

ISC
AU-CNS

L'USO DEL GAMMA-IDROSSI-BUTIRRATO DI SODIO (GHB) NEGLI EROINOMANI ALCOLISTI

Icro Maremmani ^{1,2,3} e Matteo Pacini ²

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Unità Operativa di Psichiatria Universitaria I, Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa

² PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa

³ Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, Pietrasanta

RIASSUNTO

Il GHB è uno dei pochi presidi efficaci nel trattamento dell'alcolismo. L'alcolismo è una condizione relativamente frequente nella popolazione dei tossicodipendenti da oppiacei. A fronte di una piccola popolazione di alcolisti primari, con doppia dipendenza vera, vi è il fondato sospetto che un trattamento inadeguato per dose, durata o opzione terapeutica scelta in prima linea tenda a indurre l'apparente remissione dell'eroinopatia attraverso l'instaurarsi di potus. Una parentela metabolica tra alcol e morfina farebbe del cervello danneggiato degli eroinomani mal trattati un substrato vulnerabile all'alcolismo come riesacerbazione in forma mascherata dello stesso scompenso metabolico. L'utilità del GHB, e alcune sue peculiarità farmacologiche, potrebbero renderlo interessante nella prevenzione e nel trattamento dell'alcolismo nei tossicomani. Le precauzioni sul suo potenziale d'abuso, giustificate in riferimento ad alcolisti impulsivi o a abusatori fuori dai programmi di trattamento, non sembrano invece fondate rispetto a popolazioni selezionate di responders al mantenimento metadonico.

Parole chiave: GHB - Alcolismo - Tossicodipendenza da oppiacei - Mantenimento metadonico - Potenziale d'abuso.

SUMMARY

GHB is amongst the few effective weapons to contrast alcohol addiction. Alcohol addiction is quite frequent as a further clinical concern among heroin addicts. Except for a small proportion of early-onset primary alcoholics who then would become heroin addicts, suspicion has been reasonably raised that a lot of mistreated or untreated heroin addicts eventually switches to alcohol, as a masked form of remission of their addictive disease. A common round between alcohol and morphine may be the basis on which the brains of former heroin addicts quite rapidly slip into alcohol addiction, the latter just being a form of relapse into the same metabolic dysfunction. GHB effectiveness together with some peculiar features, make it loom as promising means of alcohol addiction prevention and treatment in heroin addicts. Caution due to GHB's abuse liability seems to be justified when dealing with impulsive alcoholics or untreated substance abusers, but have no foundation when the hypothesis to treat methadone maintenance-responders is concerned.

Keywords: GHB - Alcohol addiction - Heroin addiction - Methadone maintenance - Abuse.

IL GHB NELLA DIPENDENZA DA ALCOL

Efficacia e sicurezza

Il Gamma-idrossi-butirrato di sodio (GHB) è un composto presente naturalmente nell'organismo umano, metabolita del sistema nervoso centrale e forse neurotrasmettitore con siti recettoriali propri. La sua azione si esplica anche attraverso la modulazione di altri sistemi, o la presenza di sistemi recettoriali a legame promiscuo ^(34, 61, 66). Il GHB ha effetto anestetico ed euforizzante a livelli diversi di dosaggio. A dosi contenute è in grado di stimolare il rilascio di dopamina, il che ne giustifica l'efficacia anticraving, il potenziale d'abuso non nullo e i sintomi psicotici che possono comparire nel sovradosaggio ^(11, 23, 25). Il suo effetto è rapido, e breve l'emivita, tanto da rendere necessarie, nei regimi terapeutici, almeno tre somministrazioni nelle 24 ore, con risultati

che indicano una migliore stabilità dell'effetto con 6-8 somministrazioni, a parità di dose totale (6, 15, 35, 51).

Dopo l'esito negativo di due tentativi di impiego nei pazienti schizofrenici (31, 59), il GHB è stato utilizzato con successo nel trattamento della sindrome da astinenza alcolica e nella tossicodipendenza da alcol (53). Nei contesti terapeutici il GHB è risultato sicuro e ben tollerato (6). Nel trattamento dell'astinenza alcolica presenta il vantaggio di non accumularsi, data la breve emivita, eliminando il rischio di un sovradosaggio da depressori. Non si lega significativamente a proteine plasmatiche, è catabolizzato quasi per intero e non impegna il sistema metabolico epatico (6, 51).

Parallelamente, i dati circa fenomeni di abuso, intossicazione indotta a scopo di stupro e consumo voluttuario in circuiti non terapeutici hanno creato una comprensibile cautela. Il potenziale di efficacia terapeutica è stato purtroppo sacrificato in ragione di tali scrupoli, e il GHB, a fronte di un'efficacia probabilmente maggiore degli altri interventi sull'alcolismo, è attualmente uno degli strumenti meno utilizzati, e comunque spesso in regimi a breve termine (24).

L'utilità del GHB nel controllo della sindrome d'astinenza alcolica è stata dimostrata versus placebo (10, 18) e nel confronto con alcuni strumenti di comprovata utilità, come benzodiazepine e clometiazolo. Nel confronto con il flunitrazepam, il GHB si dimostra in grado di controllare meglio i sintomi vegetativi (minor ricorso a clonidina), ma meno efficace nel controllare l'iperattività dopaminergica responsabile dei sintomi psicotici (maggiore ricorso a aloperidolo). Rispetto alla benzodiazepina di più comune impiego nel nostro paese (diazepam), il GHB esplica un'azione più rapida sui sintomi psichici e un'efficacia paragonabile sul complesso della sindrome astinenziale (1, 30, 46).

La possibilità di modificare le condotte di consumo alcolico mediante il GHB è dimostrata da studi condotti con osservazione a vario termine (3-12 mesi). A livello metodologico, l'assenza di studi randomizzati in doppio cieco costituisce il limite maggiore alla definizione dell'efficacia. Tuttavia, la scarsa efficacia delle terapie disponibili per l'alcolismo, innanzitutto in termini di ritenzione in trattamento, consente di trarre conclusioni accettabili al di là di tale limite. Inoltre, i soggetti studiati sono stati comunque selezionati per gravità mediante scale di valutazione per l'alcolismo o in base alla re-

sistenza ai trattamenti convenzionali.

In uno studio multicentrico su 179 pazienti, la risposta completa (astinenza) è stata ottenuta nel 78% del campione, a fronte di un tasso di ricaduta del 69,3% a 6 mesi di follow up dopo l'interruzione del trattamento e del 78,6% a 12 mesi (4). Nello studio a 12 mesi su alcolisti resistenti ai trattamenti convenzionali la ritenzione è del 60%, con un tasso di risposta completa poco superiore al 10%, e vicino al 15% per la risposta parziale (riduzione dei livelli di consumo). La risposta parziale non si associa a peggior outcome rispetto alla risposta totale. La risposta completa sembra dipendere da una minore gravità iniziale in termini di livelli di consumo.

La risposta al GHB sembra variare nel tempo: un'efficacia maggiore emerge dallo studio di Addolorato e coll. (4, 5) con una risposta del 78,1% a 6 mesi e del 67,8% tra i ritenuti a 2 mesi, rispettivamente. Nello studio di Maremmani a 12 mesi, la risposta completa riguarda solo una parte del campione. Nel lungo termine, questa sembra molto meno probabile, anche se si verifica in un gruppo di alcolisti già selezionati per resistenza agli altri trattamenti. Inoltre, in questo studio la ritenzione in trattamento (del 60%) è già considerata come un parametro di efficacia parziale, se non sui consumi sul comportamento tossicomane. E' inoltre documentata la possibilità di ottenere una risposta parziale in alcolisti più gravi con un guadagno terapeutico di uguale entità e un livello di adattamento psicosociale equivalente (38).

La ritenzione in trattamento con il GHB è elevata a breve termine: nello studio di Maremmani e coll., nessun paziente abbandona il trattamento nel primo mese (38), mentre Addolorato e coll. riportano una sopravvivenza di oltre i due terzi a 2 mesi e di circa i due terzi a 3 mesi, in due campioni distinti (4). La riduzione della ritenzione nel medio termine non è da leggersi come una perdita di efficacia, ma come una più realistica misura dell'impatto specifico che la terapia può avere sul decorso dell'alcolismo. Come nello stereotipo generale dell'addiction, anche nell'alcolismo l'astinenza e la compliance a breve termine sono relativamente probabili per le ragioni più disparate, e possono essere osservate "in occasione di terapia", senza che in realtà vi sia un effetto terapeutico specifico. La discriminazione tra un intervallo di remissione apparente e una modificazione del comportamento indotta dalla presenza della terapia è definibile tanto più nettamente quanto

maggiore è il termine di osservazione.

Data la breve emivita, il GHB necessita di somministrazioni in dosi refratte o ripetute. Di dosi "ripetute" si tratta nell'uso antiastinenziale, in cui l'effetto preventivo o di antagonismo del processo astinenziale va rinnovato mentre l'organismo elimina il GHB. Nei regimi di mantenimento è concettualmente più corretto parlare di dosi refratte: mediante la ripetizione del dosaggio si vuole ottenere una cinetica di azione sul sistema nervoso centrale il più possibile "tonica". Così, dosi singole più consistenti producono un effetto sensibile (fasico) e non duraturo, mentre dosi minori ma ripetute più spesso rendono l'effetto poco sensibile o insensibile e continuo.

A livello clinico, è stato riportato un tasso di ritenzione in trattamento maggiore con un frazionamento in sei dosi, a parità di dose totale⁽³⁵⁾. In un diverso campione⁽⁵⁾ è suggerita la possibilità di ottimizzare la risposta passando ad un regime di somministrazione con la stessa dose (50 mg/Kg) in più frazioni (cinque vs. tre): di 37 pazienti ritenuti a 2 mesi con risposta parziale, oltre i due terzi raggiungono e mantengono la completa astinenza entro i successivi 2 mesi. Nonostante l'ampiezza del campione (n=154), in assenza di un controllo non è dato accertare se il miglioramento della risposta dipenda semplicemente dal consolidamento dell'azione del GHB nel tempo, in chi comunque già risponde parzialmente, o dall'espedito del frazionamento.

In conclusione, se da una parte è quindi consigliabile frazionare dosi piuttosto che non incrementarne l'entità, d'altra parte non è ancora possibile ottenere un livello elevato di stimolazione GHB-ergica tonica mediante dosi refratte. La disponibilità di un GHB a lento rilascio in diverso dosaggio ovvierebbe a questo limite cinetico, consentendo di utilizzare il GHB con funzione tonica con una correlazione dose-risposta per coprire il craving per l'alcol su un ampio spettro di gravità.

Astinenza da GHB e potenziale d'abuso

La somministrazione prolungata di GHB può indurre tolleranza e suscettibilità alla sospensione. Le ragioni della diversa suscettibilità non sono chiare: nel breve termine non sembra che la sospensione del GHB somministrato a scopo antiastinenziale produca a sua volta astinenza⁽¹⁷⁾; nel medio-lungo termine è riportata l'assenza di sintomi da sospensione in pazienti narcolessici

trattati con dosi di 3-9 g/die di GHB⁽⁶⁷⁾. La sindrome d'astinenza riguarda, dunque, verosimilmente soggetti che assumono dosaggi elevati di GHB al di fuori di un contesto terapeutico, come sostanza voluttuaria, o che abusino del GHB prescritto, o che sospendano senza consulto medico l'assunzione di GHB prescritto^(9, 12, 20, 44, 57). Quest'ultimo caso, tuttavia, tende a riguardare soggetti nella prima fase dei programmi di trattamento con GHB, che continuano a bere e non aderiscono stabilmente al trattamento: questi soggetti tenderanno a incrementare l'uso di alcol sospendendo il GHB, riducendo la probabilità di una sindrome da sospensione di GHB. In condizioni di assunzione terapeutica, in soggetti astinenti dall'alcol o comunque compliant al trattamento, la somministrazione del GHB è sotto il controllo medico, cosicché una eventuale sottrazione può essere attuata senza rischio di provocare una sindrome d'astinenza.

Quando presente, l'astinenza da GHB è in parte sovrapponibile allo stereotipo dell'astinenza da depressori^(9, 12). Si caratterizza per un esordio rapidissimo (1-3 ore dall'ultima assunzione), con un'evoluzione più rapida della fase acuta (delirium), ma estinzione in tempi non dissimili rispetto all'astinenza da alcol o benzodiazepine. I sintomi psichici sono dominanti, mentre meno intensi sono quelli somatici⁽⁶⁵⁾.

Il trattamento risente favorevolmente dell'uso del diazepam^(2, 3).

Il GHB è stato commercializzato clandestinamente come sostanza voluttuaria per i suoi effetti narcotici ed euforizzanti. In particolare, il suo uso avviene in occasione di rapporti sessuali, e in alcuni casi la sua somministrazione avviene all'insaputa del soggetto per ridurre le resistenze sul piano sessuale e indurre una condizione di ipoamnesia anteretrograda (date-rapè drugs), in maniera simile ad altre sostanze, come il flunitrazepam. L'assunzione voluttuaria è legata alla capacità del GHB di indurre euforia, forse in soggetti predisposti e sicuramente in maniera dose-correlata. In un contesto sperimentale, gli effetti euforizzanti del GHB sono avvertiti dopo dosi di 30 mg/Kg ma non di 15 mg/Kg⁽⁵⁶⁾. In un campione clinico trattato per alcolismo alla dose di 50 mg/Kg/die tre volte al giorno, l'abuso ricorre nel 10% dei pazienti nel corso di 6 mesi di trattamento⁽⁴⁾. La tendenza all'abuso può manifestarsi tardivamente rispetto all'inizio della terapia, ed essere preceduta da un periodo di relativo compenso. E' buona norma contenere il dosaggio in modo che gli effetti del GHB non siano sensibili, il che costi-

tuisce in genere un predittore di rinforzo positivo. L'abuso di GHB si definisce in rapporto alla sostanza: i soggetti che assumono GHB per evitare di bere, chiedendo di incrementarne la dose totale non sono abusatori, né lo sono i soggetti che assumono alcolici sopra il GHB. Sono invece abusatori coloro che esauriscono la dose prescritta incrementando le assunzioni singole, ed hanno una spinta specificamente orientata verso il GHB. Il sovradosaggio di GHB, a livello non comatoso, può corrispondere ad uno stato di torpore, una intossicazione da depressori, uno stato confusionale semplice o di delirium^(27, 45). Nell'abuso cronico è documentata la possibilità di danni simili a quelli indotti dall'intossicazione cronica da alcol e benzodiazepine⁽¹⁶⁾.

IL PROBLEMA DELL'ALCOLISMO NEI SOGGETTI EROINOMANI

Versante dell'eroinopatia. Abuso di alcol in eroinomani durante il trattamento

E' nozione comune il frequente rilievo di abuso di alcol in soggetti eroinomani che iniziano un trattamento metadonico (figura 1, tabella 1). L'uso combinato di alcol ed eroina peggiora, in genere, il quadro clinico (tabella 2). L'efficacia

Tabella 1. Uso concomitante di sostanze d'abuso in 612 eroinomani all'inizio di un trattamento metadonico

| Sostanze d'abuso | % pazienti |
|-------------------------------|------------|
| Morfina | 11.8 |
| Metadone illegale | 17.0 |
| Benzodiazepine non prescritte | 35.8 |
| Ipnotici | 28.6 |
| Alcol | 36.1 |
| Cocaina | 53.8 |
| Amfetamine | 32.4 |
| LSD | 23.0 |
| MDMA | 12.4 |
| Cannabinoidi | 66.2 |
| Inalanti | 3.1 |
| > 3 sostanze | 45.6 |
| Poliabuso e metadone illegale | 17.3 |

dall'archivio del PISA-SIA Group, 2005

del trattamento metadonico in questi soggetti è variabile: alcuni diminuiscono il loro bere fino a cessarlo completamente^(13, 21, 29, 55), altri, nono-



Figura 1. Comorbilità psichiatrica in eroinomani (n=90) trattati presso il PISA-SIA Group

Tabella 2. Caratteristiche differenziali fra eroinomani ed eroinomani abusatori di alcol

| | <i>Eroinomani</i> | <i>Eroinomani abusatori di alcol</i> | <i>chi/T</i> | <i>p</i> |
|--|-------------------|--------------------------------------|--------------|----------|
| | <i>n=391</i> | <i>n=221</i> | | |
| | <i>%/M,s</i> | <i>%/M,s</i> | | |
| <i>Storia tossicomantica</i> | | | | |
| Assenza di complicanze fisiche | 28.1 | 16.3 | 10.90 | <.001 |
| Assenza di psicopatologia | 16.6 | 6.8 | 12.02 | <.001 |
| Assenza di problemi sul lavoro | 53.2 | 38.0 | 13.05 | <.001 |
| Assenza di problemi in famiglia | 57.0 | 43.9 | 9.77 | .001 |
| Assenza di problemi sessuali | 65.0 | 56.1 | 4.68 | .030 |
| Assenza di problemi nella socializzazione e nel tempo libero | 52.4 | 41.2 | 7.15 | .007 |
| Età del primo contatto con l'eroina | 19±3 | 17±3 | -4.59 | <.001 |
| Età di esordio della dipendenza | 21±4 | 19±3 | -3.45 | .001 |
| Durata della dipendenza in mesi | 76±65 | 89±70 | 2.15 | .032 |
| Pazienti "stable" | 54.0 | 34.4 | 21.7 | <.001 |
| <i>Fattori dell'SCL-90</i> | | | | |
| Sintomi ossessivo-compulsivi | .92±.6 | 1.05±.7 | 2.05 | .041 |
| Violenza | .79±.7 | .97±.8 | 2.58 | .010 |
| Sintomi di psicoticismo | .59±.5 | .72±.6 | 2.36 | .019 |

dall'archivio del PISA-SIA Group, 2005

stante il trattamento, continuano ad abusare di alcolici in maniera massiccia^(26, 58) (tabella 3).

Qualora il paziente aumenti l'uso di alcol durante il trattamento metadonico e mentre sta

diminuendo l'uso di eroina, è possibile osservare una correlazione inversa tra i due fenomeni. Alla diminuzione dell'uso di eroina corrisponde un aumento del consumo di alcol, almeno

Tabella 3. Abuso di alcol in eroinomani prima e durante il trattamento con metadone

| <i>Prima del trattamento metadonico (%)</i> | <i>Durante il trattamento metadonico (%)</i> | <i>Autori</i> |
|---|--|------------------------------|
| 79 | 50 | Rittmansberger e coll., 2000 |
| 90 | 20 | El-Bassel e coll., 1994 |
| 68 | 29 | Gelb e coll., 1978 |
| 17 | 27 | Stimmel e coll., 1978 |
| | < 8 | Stimmel e coll., 1978 |
| 40 | | Chambers, 1972 |
| 13.7 | 34.5 | Rounsaville e coll., 1982 |
| 53-75 | | Anglin e coll., 1989 |
| 10-20 | 27 | Green e Jaffe, 1977 |

in quei programmi che tendono a limitare i dosaggi di metadone al di sotto dei livelli cosiddetti di blocco (al di sotto degli 80 mg/die)⁽⁷⁾. In altri casi ancora, l'abuso di alcol durante il trattamento metadonico appare correlato al poliabuso del soggetto^(22, 28, 60, 62-64). Nell'esperienza del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group operante presso l'Ospedale "Santa Chiara" dell'Università di Pisa l'abuso di alcol è frequente all'ingresso in trattamento metadonico (48.8%), ma può essere ritrovato anche in chi inizia un trattamento con buprenorfina (35.5%) e, sorprendentemente, anche nei soggetti che chiedono di essere trattati con il naltrexone (53.5%)⁽³⁹⁾. Quest'ultima percentuale è molto simile a quella dei soggetti che iniziano un trattamento con metadone, nonostante la tolleranza all'eroina di questi soggetti sia completamente diversa. Infatti, i soggetti che devono iniziare il trattamento con naltrexone vengono preventivamente sottoposti ad un test al Narcan per essere sicuri che hanno perso la loro tolleranza all'eroina. Questo fatto farebbe pensare che gli eroinomani cerchino di astenersi, almeno transitoriamente, dall'uso di eroina ricorrendo all'uso dell'alcol. Né deve meravigliare che la percentuale più bassa di abuso di alcol si ritrovi nei soggetti che inizieranno un trattamento con buprenorfina poiché, nella nostra pratica clinica, questo tipo di trattamento è riservato a quei soggetti che mostrano già un parziale controllo sull'eroina. Certo è che l'abuso di alcol all'inizio del trattamento metadonico non è correlato alla gravità dell'eroinopatia, come è dimostrato dall'ininfluenza di questo abuso sulla ritenzione in trattamento^(36, 39, 41). Se confrontiamo le caratteristiche cliniche dei pazienti che rimangono in trattamento con agonisti o agonisti parziali degli oppiacei⁽⁴¹⁾, l'abuso di alcol è maggiore fra i pazienti trattati con metadone, che sono anche i pazienti più gravi all'ingresso in trattamento. Più avanti, quando il numero dei pazienti in trattamento diminuisce, non è possibile osservare questa differenza. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è che quando il grado di "addiction" si livella nei due gruppi, per il progressivo uscire dal trattamento dei soggetti più gravi, l'abuso pesante di alcol tende a diminuire. Alternativamente, si può pensare che il successo del programma è proprio legato alla diminuzione dell'abuso alcolico. Tuttavia la riduzione del consumo alcolico stenta a verificarsi quando i dosaggi di metadone sono subterapeutici (al di sotto della dose bloccante i recettori per gli oppioidi). In Francia, invece,

dove la buprenorfina è il farmaco oppioidergico di gran lunga più utilizzato da diversi anni, un minor grado di "addiction" (durata della malattia inferiore a 10 anni) e il concomitante abuso di alcol sono fra i predittori della riuscita del trattamento⁽⁵²⁾.

L'abuso di alcol, dunque, sembra dipendere dalla gravità di malattia e dal livello di attività della stessa senza aggiungere niente di nuovo al quadro clinico, cosicché per controllare terapeuticamente l'abuso di alcol occorre controllare terapeuticamente l'uso di eroina.

Il dubbio emergente di un eroinismo "mascherato"

Troppo comunemente il trattamento della dipendenza da eroina mira a mantenere uno stato di disintossicazione dalla sostanza di abuso (eroina da strada), dopo un tempo relativamente breve trascorso in trattamento. Ma se prendiamo in considerazione non solo l'astensione dagli oppiacei, come risultato finale del nostro intervento, allora il quadro clinico si complica. L'uso di alcolici tende ad aumentare in eroinomani disintossicati o disintossicati in vista di un programma con naltrexone, suggerendo che l'alcol serva a compensare la sottrazione di eroina^(32, 48, 49). Sebbene il craving per l'eroina possa ricomparire durante la stessa fase della disintossicazione o nel periodo in cui il paziente cerca di restare astinente dall'eroina, gli eroinomani possono riuscire a consegnare urine pulite per l'esame tossicologico a prezzo dell'utilizzo di sostanze che hanno una tolleranza crociata all'eroina. Al di fuori del setting terapeutico, nell'ambiente naturale dei tossicodipendenti, il consumo di alcol può compensare l'indisponibilità di eroina per povertà, complicanze fisiche, temporanea mancanza di risorse e rappresenta il "fai da te" del tossicomane di fronte al craving per gli oppiacei⁽⁴⁷⁾. In questo modo, gli eroinomani, che possiedono forti motivazioni a "voltare pagina", si ritroveranno ad utilizzare regolarmente alcol proprio perché questa assunzione è funzionale al non-uso di eroina.

La via iatrogena all'eroinismo "mascherato"

Una via iatrogena che favorisce l'adozione dell'alcol come surrogato dell'eroina si apre quando un trattamento efficace per l'eroinopatia viene omissso o interrotto. Anche la prematura sottrazione di terapia con agonisti degli oppiacei, la facile accessibilità a trattamenti con antagonisti per i cosiddetti tossicomani a "bassa

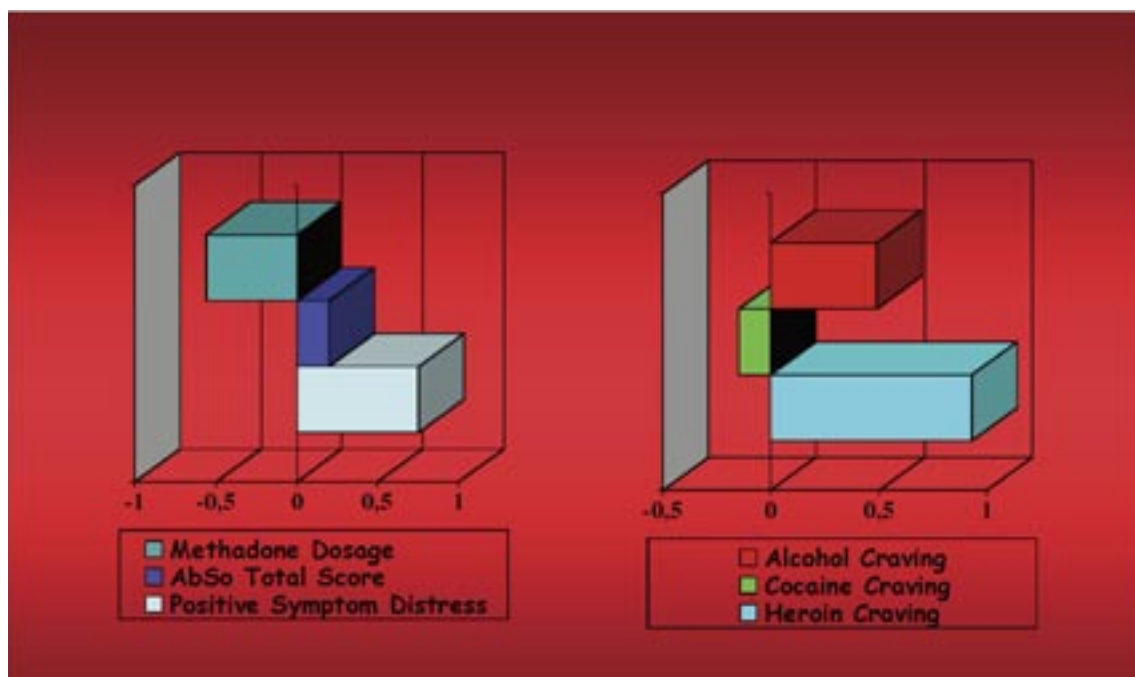


Figura 2. Rapporti fra storia tossicomantica, numero di sintomi psicopatologici, craving per alcol, cocaina ed eroina e dosaggio di metadone durante il trattamento metadonico

gravità”, le disintossicazioni sotto supervisione medica, e i cosiddetti “programmi drug-free” sono tutti esempi di come si favorisce o, almeno, non si pongono ostacoli allo “switch” da eroinismo ad alcolismo. Al contrario, trattare tempestivamente un eroinomane alcolista con metadone può far diminuire l’assunzione di alcolici in breve tempo, testimoniando il positivo effetto degli oppioidi a lunga emivita sul craving per l’alcol^(8,42).

Un meccanismo simile può limitare l’utilità di un trattamento con agonisti degli oppiacei in eroinomani bevitori. Quando l’uso di eroina sia l’unico parametro per valutare la riuscita del trattamento e per influenzare le scelte terapeutiche, i dosaggi di metadone possono essere mantenuti subterapeutici (bassi), a spese di una non funzionalità psico-sociale del paziente dovuta ai problemi concomitanti all’abuso alcolico. Nei modelli animali, i ratti preferiscono una miscela di alcol e metadone al solo alcol o al solo metadone, per il quale comunque la preferenza è minore⁽⁵⁴⁾. Infatti la preferenza maggiore va a miscele con forte preponderanza di alcol. In questo ultimo caso è possibile che negli uomini l’effetto sia molto simile a quello dell’eroina e possa essere ricercato da quei soggetti in cui residua, nonostante la terapia con metadone, un certo craving per l’eroina.

Molti studi hanno comparato soggetti eroinomani in trattamento con metadone a dosaggi inferiori o superiori ai 100 mg/die. Sull’uso di eroina i risultati non sono dissimili, anche se a dosaggi superiori ai 100 mg l’astensione dall’eroina è la regola; sull’abuso di alcol e benzodiazepine, invece, i dosaggi superiori ai 100 mg sono molto più efficaci^(42, 43). Nella nostra esperienza clinica personale, abbiamo potuto verificare le relazioni fra dosaggi di metadone ed uso di depressori del sistema nervoso centrale: un aumento del dosaggio di metadone è, in genere, seguito da una significativa riduzione dell’uso di alcol e benzodiazepine⁽³³⁾ (figura 2). I programmi metadonici, in cui le dosi rimangono contenute, mostrano un alto tasso di abuso di alcolici attraverso il binomio alcol-metadone, cosicché qualcuno potrebbe addirittura pensare che il trattamento metadonico favorisce lo sviluppo dell’abuso di alcolici.

Uso di alcolici in un programma metadonico ad alta soglia

Nei programmi metadonici, le caratteristiche chiave che influenzano il concomitante abuso d’alcol sono il dosaggio del metadone e la durata del trattamento.

Il trattamento metadonico attivo presso il

PISA-SIA Group (PISA-SIA MMTP) è un programma a lungo termine ed a dosaggio flessibile, in cui l'effettivo dosaggio da somministrare al paziente è raggiunto per decisione medica, come regola. Non vi sono limiti di dosaggio, né tempi prestabiliti per la durata della terapia. I pazienti non possono negoziare in alcun modo la loro terapia. I dosaggi di metadone vengono aumentati sulla base dell'osservazione clinica settimanale e dei risultati dei test urinari. Il compito primario del programma è il raggiungimento della cosiddetta fase di stabilizzazione, che consiste nella pressoché totale astensione dall'eroina (è tollerata una positività urinaria per eroina negli ultimi 2 mesi con controlli settimanali). I pazienti che non riescono a raggiungere questa fase in almeno un anno di trattamento vengono allontanati dal programma. Per i pazienti in fase di stabilizzazione, la riduzione del dosaggio inizia dopo due anni di fase di mantenimento. In questi pazienti noi abbiamo valutato l'uso di alcol e cocaina. Nei pazienti stabilizzati l'uso di alcol è minore rispetto a quello dei pazienti che sono stati allontanati (figura 3). L'abuso di alcol è riscontrabile nel 37.7% dei nostri pazienti e molto spesso collegato ad un abuso preesistente (alcolisti primitivi o individui in doppia dia-

gnosi) (tabella 4). Il trattamento metadonico, pur non riuscendo ad estinguere il consumo di alcol, ne limita fortemente le complicanze cliniche (figura 4). Il dosaggio di metadone non è diverso nei soggetti abusatori o non-abusatori di alcol (figura 5). Questi pazienti, dunque, potrebbero aver interrotto l'uso di eroina, in parte per l'azione del metadone ed in parte per quella dell'alcol, continuando in un certo senso quel "fai da te" che è stato già descritto per gli oppiacei non terapeutici (eroina). Altri Autori hanno, invece, riportato dosaggi maggiori di metadone in eroinomani non alcolisti⁽⁵⁰⁾. Nei nostri pazienti eroinomani abusatori di cocaina i dosaggi sono maggiori di quelli di eroinomani non alcolisti. Se l'abuso è duplice (cocaina-alcol), il maggior bisogno di metadone dei cocainomani appare neutralizzato. L'alcol avrebbe, quindi, la funzione di surrogato degli oppioidi, non equivalente al metadone a causa degli effetti a lungo termine e del suo potere assuefacente.

Il background oppiaceo degli alcolisti

Per avere anche il punto di vista dell'alcolologo, insieme al servizio di alcologia dell'Uni-



Figura 3. Uso di alcolici nel MMTP del Pisa-SIA Group

Tabella 4. Uso pregresso ed attuale di alcol nel MMTP del PISA-SIA Group

| | | USO ATTUALE |
|--------------------|----|-------------|
| USO PRECEDENTE | 27 | 17 |
| NON USO PRECEDENTE | 26 | 5 |

versità “La Sapienza” di Roma, abbiamo rivisto 99 cartelle consecutive di alcolisti (figura 6). 15 pazienti presentavano un’anamnesi positiva per eroino-dipendenza, sebbene nessun soggetto ne avesse fatto un uso regolare nell’ultimo anno (4 avevano usato eroina almeno una volta, 8 non l’avevano usata per anni). Fra alcolisti con e senza dipendenza da eroina, in anamnesi non vi erano differenze socio-anagrafiche né riguardo a specifiche caratteristiche cliniche legate all’uso di alcol. Nella maggioranza degli alcolisti

“ex-eroinomani” l’aumento dell’assunzione di alcolici si era verificato o durante un programma di disintossicazione dall’eroina, o durante un programma in Comunità Terapeutica, o in periodi di disintossicazione autogestita dall’eroina. Ciò che colpisce sfavorevolmente in questi soggetti è l’assenza di interventi specifici per la tossicodipendenza da eroina. 10 soggetti non erano mai stati trattati in mantenimento metadonico; per quelli che invece lo erano stati, mai erano stati raggiunti dei dosaggi bloccanti

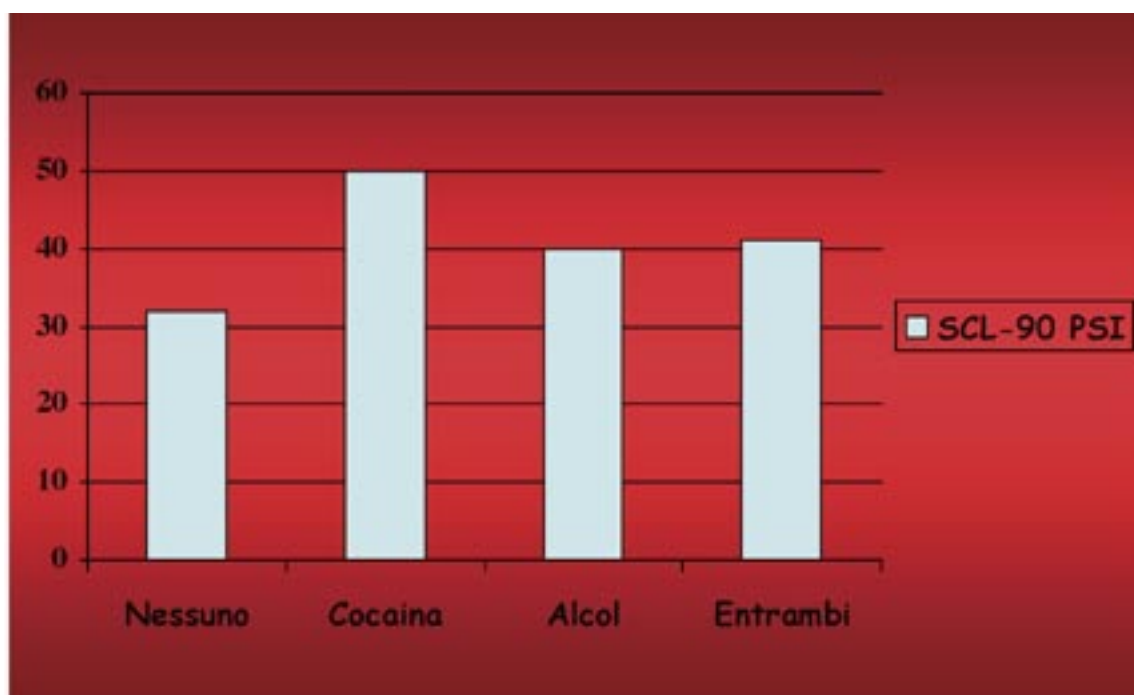


Figura 4. Conseguenze psicopatologiche (totale dell'SCL-90) in abusatori di alcol e cocaina nel MMTP del PISA-SIA Group

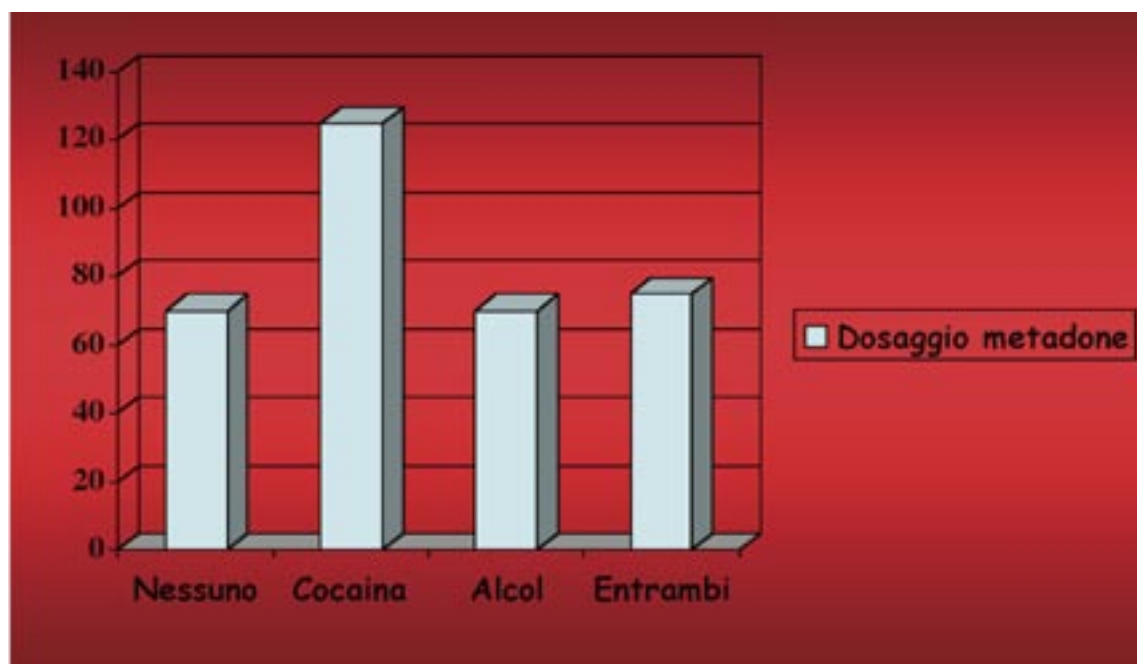


Figura 5. Dosaggio di metadone in soggetti abusatori e non abusatori nel MMTP del PISA-SIA Group

(80-120 mg/die) ed i programmi erano sempre stati più o meno lentamente “a scalare” (cioè la dose di stabilizzazione non era stata mantenuta a lungo termine, anche se il trattamento era stato di lunga durata). La durata dei trattamenti era stata quanto mai variabile.

In conclusione, possiamo affermare che l'alcolismo può essere un esempio di una “outcome” negativa della dipendenza da eroina. Infatti, l'alcolismo non è la regola fra gli eroinomani. Tuttavia esiste una via iatrogena che può portare gli eroinomani verso l'alcolismo. Ciò accade quando il trattamento con agonisti viene rifiutato, quando i programmi metadonici usano dosaggi al di sotto della dose bloccante, quando si tenda a prediligere i trattamenti in Comunità Terapeutica, quando si concludono i programmi con agonisti degli oppiacei in maniera prematura o quando si riducono, ancora in maniera prematura, i dosaggi a cui i pazienti appaiono ben stabilizzati. D'altra parte è possibile evidenziare che pazienti che si rivolgono ai servizi di alcologia per il loro alcolismo sono stati nel passato eroinomani e soprattutto che questi pazienti o non sono stati trattati con agonisti degli oppiacei o, se lo sono stati, hanno dovuto subire ingiustificati limiti nel dosaggio utilizzato e nel-

la durata del trattamento. Questo sottogruppo di pazienti (alcolisti dal passato eroinomane) tende al poliabuso, ma non si differenzia dagli alcolisti per le altre variabili correlate all'alcolismo. Gli eroinomani alcolisti, dal loro canto, sembrano avere una macchia metabolica acquisita, che si è sviluppata attraverso l'uso di oppiacei ed è venuta poi alla luce attraverso i comportamenti di ricerca o dell'eroina o dell'alcol. Lo sviluppo di questo destino metabolico, dall'uso di eroina a quello dell'alcol, è subdolo, dal momento che può essere malamente interpretato come un miglioramento sul piano della dipendenza da eroina.

Come per la cosiddetta “depressione mascherata” (una depressione non più riconoscibile come tale ed interpretata come disturbo solo fisico), così l'alcolismo in ex-eroinomani può essere considerato un “eroinismo mascherato”, segno che la disfunzione del sistema oppiacei perdura nonostante che l'uso di oppiacei sia in remissione. Il passaggio dall'eroinismo all'alcolismo significa anche il passaggio da una malattia ben curabile (l'eroinismo) ad un'altra ben meno curabile (l'alcolismo).

Sul piano diagnostico il concetto di “eroini-



Figura 6. Il background oppiaceo degli alcolisti

simo mascherato” è utile nel valutare l’adeguatezza del dosaggio utilizzato in un programma metadonico e la prognosi stessa del paziente. In altre parole, in un buon servizio non vi devono essere casi di eroinismo mascherato. Sul piano terapeutico nel caso di “ricaduta mascherata” (abuso di alcolici con urine senza la presenza di oppiacei), il trattamento con agonisti deve essere prontamente reintrodotta, come si fa per gli eroinomani in fase attiva, poiché l’abuso di alcol è solo il segnale clinico di un persistente danno del sistema degli oppiacei.

TERAPIA DEI PAZIENTI EROINOMANI ALCOLISTI

GHB ed eroinopatia

Il GHB è risultato in grado di bloccare l’astinenza da oppiacei, in soggetti tolleranti all’eroina e al metadone, ^(17, 19) con un effetto rapido e rinnovabile mediante somministrazione ripetuta nell’arco delle 24 ore. Durante l’osservazione, i soggetti eroinomani trattati interrompevano l’uso, come comprovato dalla negatività delle analisi urinarie e dalla mancata reazione alla somministrazione di naloxone al termine dello

studio ^(17, 19). Il meccanismo di interazione tra GHB e sistema oppioide non è noto, ma non sembra mediato direttamente dai recettori oppioidergici ^(14, 56). In un piccolo campione di eroinomani stabilizzati sul piano della tolleranza, non sono emersi effetti tossici in acuto dopo esposizione al GHB ⁽⁵⁶⁾.

Su queste basi, il GHB è stato impiegato, impropriamente rispetto agli obiettivi terapeutici, in trattamenti a breve termine o rapidi per la disassuefazione dei tossicomani tolleranti all’eroina, per i quali comunque un agonista oppiaceo come il metadone o la buprenorfina costituiscono un presidio efficace e sicuro. Si registrano anche episodi di malpractice, in cui il GHB compare tra le sostanze utilizzate per facilitare la sottrazione medicalmente assistita della terapia metadonica, senza che si evinca la giustificazione clinica di tale operazione. Il potenziale d’uso del GHB nella tossicomania da oppiacei come farmaco anticraving è dunque ancora da verificare. Anche in questo caso la disponibilità di un preparato a lento rilascio consentirebbe di attuare adeguate sperimentazioni cliniche in questa popolazione scarsamente affidabile all’ingresso in ogni tipo di trattamento.

Tabella 5. Interazioni farmacologiche e dosaggi in eroinomani alcolisti in trattamento metadonico secondo l'esperienza del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group

| | Dosaggio (mg/die) | | |
|---------------------------------------|-------------------|-------|---------|
| | Minimo | Medio | Massimo |
| Metadone (in fase di stabilizzazione) | 60 | 150 | 380 |
| GHB | 10 | 27 | 30 |
| Clonazepam | 2 | 5 | 9 |
| Trimipramina | 50 | 70 | 100 |

da Marenmani e collaboratori, Heroin Add & Rel Clin Probl, 2003 (aggiornata)

GHB e trattamento degli eroinomani alcolisti

Proprio per l'azione "agonista" sul sistema oppiaceo, il GHB è un farmaco sicuro negli eroinomani alcolisti e non vi sono fondate ragioni scientifiche per limitarne l'uso in questi pazienti.

L'uso contemporaneo di GHB e metadone è altrettanto possibile e sicuro ^(37, 40). Tuttavia, a differenza del metadone, il GHB possiede, in alcuni soggetti, un certo potenziale d'abuso; in più la popolazione dei tossicomani è considerata una categoria a rischio comportamentale, per la concentrazione di soggetti impulsivi e discontrollati sul piano dell'appetizione, cosicché potrebbe sembrare rischioso esporre al GHB soggetti già tossicodipendenti in generale ed in maniera più specifica tossicodipendenti da eroina. Tuttavia, è necessario ricordare come la popolazione dei tossicomani non trattati differisca da quella dei soggetti in trattamento metadonico di mantenimento a dosi efficaci proprio per l'aspetto comportamentale. I soggetti trattati con successo sono infatti restituiti alla normalità attraverso la terapia non soltanto in termini di controllo dell'uso di oppiacei, ma anche di controllo delle condotte impulsive rispetto a sostanze "sostitutive". Lo stereotipo comportamentale del soggetto a mantenimento metadonico non corrisponde, pertanto, ad una diatesi tossicoflica. Nell'alcolista con elevato livello di impulsività, episodi di "abbuffata" possono rendere pericolosa l'introduzione del GHB, per il rischio di poliintossicazione. Nell'eroinomane attivo in eroina, il rischio di binge-drinking è, invece, più contenuto e lo è anche nei soggetti eroinomani alcolisti che bevono durante il trattamento metadonico, cosicché il metadone, se non preventivo o curativo nei casi di alcolismo

primario, può aiutare nel ridurre il discontrollo associato al bere patologico negli eroinomani bevitori. Per questi motivi alcune precauzioni che si impongono nell'alcolista, non sono paradossalmente necessarie in eroinomani alcolisti in trattamento con metadone.

La tabella 5 riporta l'esperienza del PISA-SIA Group nel trattamento con GHB dei pazienti eroinomani alcolisti.

In ogni modo, le precauzioni da impiegare nell'esporre soggetti in trattamento metadonico al GHB dovrebbero comprendere (tabella 6),

- ◇ la somministrazione controllata da familiare di riferimento (quando possibile)
- ◇ la consegna di quantità limitate di prodotto, in modo da evidenziare immediatamente una tendenza all'abuso
- ◇ la somministrazione in dosi refratte con dosi singole di entità contenuta, visto che gli eroinomani mostrano di discriminare il GHB se a dose singola più elevata ⁽⁵⁶⁾
- ◇ la registrazione dell'effetto soggettivo, secondo il principio che l'azione "tonica" di un farmaco psicoattivo non corrisponde in genere ad un effetto acuto sensibile
- ◇ l'induzione con GHB in un periodo distante da quella con il metadone, quando già la tolleranza agli oppiacei si è stabilita a livelli medio-elevati e l'uso di eroina è estinto
- ◇ la priorità del trattamento metadonico rispetto all'introduzione del GHB, in modo da riservare tale opzione ai soggetti che dimostrano craving per l'alcol a dosaggi medi efficaci di metadone (uguali o superiori ai 100 mg) e hanno cessato di usare oppiacei.

Tabella 6. Raccomandazioni del PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group riguardo all'uso combinato di metadone e GHB

| | |
|---|---|
| A | La somministrazione del GHB deve avvenire, quando possibile, sotto il diretto controllo di un familiare referente |
| B | Il GHB va consegnato al paziente in quantità limitate, in modo da poter evidenziare immediatamente una tendenza all'abuso |
| C | Contenere il dosaggio della singola dose e coprire la giornata col maggior numero possibile di dosi refratte in quanto gli eroinomani riescono a discriminare il GHB se la dose singola è elevata |
| D | Interrogare il paziente sull'effetto soggettivo del GHB in quanto l'azione tonica del GHB non corrisponde, in genere, all'azione in acuto |
| E | Indurre il paziente in GHB solo dopo che l'uso di eroina è fortemente limitato o estinto |
| F | Somministrare il GHB, se possibile, ad almeno 3 ore di distanza dal metadone |
| G | Indurre in GHB solo quei soggetti che continuano a presentare craving per l'alcol, dopo aver raggiunto dosaggi medi efficaci di metadone (uguali o maggiori di 100 mg/die) |

CASI CLINICI

Caso clinico 1 (alcolismo - dipendenza da eroina e cocaina)

G.C. Maschio, 34 anni, coniugato, una figlia di 6 anni. Lavora come rappresentante presso un'industria vinicola, viaggia frequentemente per ragioni di lavoro, vive con la famiglia in un centro urbano di piccole dimensioni. La famiglia di origine è di livello socioculturale medio, con impieghi di tipologia impiegatizia. L'unico fratello è alcolista, ha trascorso periodi lunghi (l'ultimo di 2 anni) di sobrietà assumendo disulfiram, che tuttavia sospende autonomamente con successive ricadute gravi, connotate da sinistri stradali e necessità di ospedalizzazione per intossicazione cronica.

Il paziente giunge all'osservazione richiedendo un trattamento per l'abuso di cocaina. L'anamnesi tossicologica/manica permette di porre diagnosi di dipendenza da alcol, dipendenza da oppiacei e dipendenza da cocaina, instauratesi in questo ordine cronologico. Il primo contatto con l'alcol avviene a 14 anni, il primo episodio di abuso si colloca ai 16 anni, mentre l'uso regolare con spinta a bere anche al mattino inizia intorno ai 18 anni, con un consumo intorno alle 6 birre e 6 dosi da bar di superalcolico. Il consumo prosegue per i successivi 16 anni con due periodi di astensione, uno indotto dall'ambiente (residenza protetta per dipendenza da eroina), uno auto-determinato a seguito di consiglio medico. Si verificano un episodio di coma etilico, due sinistri stradali in stato di ebbrezza e numerosi episodi minori di intossicazione acu-

ta. Non si verificano episodi di astinenza alcolica. A 23 anni il paziente ha il primo contatto con l'eroina, per diventarne regolare consumatore due anni dopo. A 27 anni il paziente trascorre un periodo di un anno circa in residenza protetta (Comunità Terapeutica). Al termine del programma, riprende immediatamente il potus, raggiungendo rapidamente le quantità massime precedenti, e entro i due mesi successivi riprende l'uso di eroina. Gli episodi di binge alcolico si intensificano, fino a divenire plurisettimanali. Circa un anno prima della nostra valutazione, il paziente, che nel frattempo ha contratto l'HCV, sviluppa una epatite acuta "in cronico": sulla scorta dello spavento per il rischio imminente di morte, il paziente sospende l'uso di alcolici e riduce al minimo quello di oppiacei, sostituendovi la cocaina, per la quale sviluppa rapidamente una dipendenza. Alla prima osservazione, il paziente risulta dunque dipendente da cocaina da circa 6 mesi, da oppiacei da 180 mesi, da alcol da circa 292 mesi. Non ha mai eseguito trattamenti specifici per nessuna delle dipendenze sviluppate.

La terapia iniziale comprende buprenorfina e un dopaminoagonista (ropinirolo) alla dose di 0,75 mg/die per il controllo dell'abuso cocainico, nel contesto di una sperimentazione clinica. Si ottiene un buon compenso del quadro clinico, con estinzione dell'uso di cocaina e di oppiacei. Dopo i primi 4 mesi di trattamento, il paziente intensifica l'uso di alcolici e abbandona il programma per un mese, riprendendo contestualmente l'abuso di cocaina e oppiacei. Accompagnato da familiari, il paziente è inserito nuovamente nel programma di trattamen-

to, con reintroduzione della buprenorfina, del ropinirolo e aggiunta di GHB al dosaggio di 15 ml/die (5 ml tre volte al giorno) raggiunto in due settimane. Nonostante il buon controllo dell'abuso di oppiacei e di cocaina, la compliance al trattamento è soddisfacente soltanto per quanto concerne la buprenorfina (dose di stabilizzazione 8 mg). Il paziente sospende autonomamente il ropinirolo dopo le prime settimane e non assume regolarmente il GHB, sospendendolo del tutto dopo le prime settimane, in due occasioni consecutive. Ad ogni sospensione, si verifica una riesacerbazione delle condotte di abuso alcolico. Il dosaggio di buprenorfina nel frattempo è gradualmente incrementato fino a raggiungere i 12 mg/die: l'uso di alcol, per quanto regolare, perde stabilmente le caratteristiche di binge-drinking. L'adattamento lavorativo e familiare si mantiene soddisfacente. Dopo i primi due anni di trattamento, il paziente sviluppa una breve fase depressiva, trattata con citalopram (30 mg/die), seguita da una fase ipomaniacale, durante la quale intensifica il potus e sperimenta la ricomparsa del craving per gli oppiacei. L'assunzione di buprenorfina è intenzionalmente sospesa allo scopo di "sentire" l'eroina, e dopo una settimana il paziente è riammesso al trattamento su sua richiesta, ma inserito in un programma metadonico. Durante l'induzione, il passaggio a dosi di blocco oltre i 60 mg si accompagna ad una intensificazione dell'abuso di oppiacei, con disforia persistente, mentre al raggiungimento del tetto dei 100 mg il craving per gli oppiacei si riduce drasticamente e l'uso tende all'estinzione. Contestualmente, il paziente reinizia l'assunzione di GHB (terzo tentativo) sotto la supervisione della moglie, al dosaggio di 15 ml/die (5 ml tre volte al giorno), che è mantenuto fino ad oggi per 8 settimane. Alla seconda settimana di trattamento il potus è in remissione, e si mantiene tale alla ottava settimana. Si registrano fenomeni di sonnolento e mioclono notturno, che si riducono tuttavia dopo la sospensione del citalopram e che non erano comparsi nei precedenti periodi di assunzione di GHB. L'EEG è negativo, così come la RMN cranica e la routine ematochimica. Non si registrano altri sintomi ascrivibili ad astinenza alcolica. Nelle ultime due settimane si sono verificati due episodi di uso di oppiacei. L'uso di cocaina non è ripreso in questa occasione; il paziente ha continuato ad assumere ropinirolo alla dose di 0,50 mg/die.

Caso clinico 2 (eroinodipendenza - alcolismo)

LM. Donna di 40 anni, separata. Ha condotto insieme alla sorella un'attività commerciale recentemente fallita, e lavora da poco con mansioni impiegate. La famiglia di origine è di livello socioeconomico medio-basso. La sorella gemella monozigote è eroinomane, trattata con successo mediante programma metadonico a dose di stabilizzazione media (100 mg). L'ex-marito è bevitore abituale.

La paziente ha il primo contatto con l'eroina mentre soggiorna all'estero a 23 anni, durante una fase timica ipomaniacale. L'uso diviene regolare dopo le prime due settimane e si protrae per qualche mese, per cessare con il ritorno in Italia. Nello stesso periodo la paziente diviene bevitrice in occasioni conviviali, e si verificano i primi episodi di abuso (intossicazione). Negli anni seguenti mantiene l'abitudine al bere, con andamento irregolare. In concomitanza con problematiche economiche e coniugali (4 anni prima dell'osservazione attuale), la paziente riferisce di aver intensificato l'uso di alcolici, che diviene regolare e anche mattutino. L'uso di oppiacei riprende sporadicamente, e la paziente si procura metadone che assume regolarmente in quantità di 10 mg/die, ottenendone un effetto analettico con loquacità, iperstenia, ottimismo. Tale effetto è analogo a quello sperimentato con gli oppiacei dalla sorella. L'abuso alcolico peggiora per il frequente verificarsi di episodi di intossicazione e di poli-intossicazione alcol-benzodiazepine. Si registrano un episodio di coma da poliabuso e un sinistro stradale in stato di intossicazione da depressori.

La paziente, consigliata dalla sorella, richiede il trattamento per l'abuso alcolico e le sue conseguenze sull'umore. Si diagnostica un quadro indipendente di Disturbo Bipolare II su temperamento ciclotimico, con quadro personologico di tipo istrionico-borderline. È istituito un regime di trattamento con GHB, che la paziente assume in maniera non regolare. Dopo le prime otto settimane di programma, la compliance non è sufficiente ("salto" di più dosi, giorni di non assunzione, persistenza di sintomi di intossicazione cronica da depressori e condotte tossicomane verso alcol e benzodiazepine, un episodio di intossicazione acuta). Inoltre, si verifica un episodio sincopale legato ad un processo di trombosi a carico del circolo venoso giugulare interno, idiopatico ad oggi, che riceve trattamento specifico. Alla dimissione, la paziente non riprende

la terapia anti-craving e va incontro a episodi subentranti di intossicazione. Per questo motivo si ricovera in ambiente psichiatrico: all'ingresso le analisi urinarie ed ematiche rivelano livelli elevati di benzodiazepine, alcol e metadone. La paziente nega di aver recentemente assunto alcuna delle sostanze, nonostante abbia flaconi tra gli effetti personali. Nei giorni successivi la paziente rettifica, minimizzando tuttavia l'entità dell'uso. Alla dimissione, dopo due settimane di degenza, la paziente presenta scarso insight, con giudizio legato alle condizioni presenti ("molto migliorata"), ma accetta di proseguire la terapia a base di metadone, incrementato fino a 30 mg/die insieme a gabapentin al dosaggio di 1200 mg/die. Rifiuta di assumere il GHB, dichiarando una non meglio specificata intolleranza non supportata dai dati anamnestici. La terapia metadonica è portata a dosaggio medio efficace (100 mg), con estinzione dell'uso di benzodiazepine e scomparsa degli episodi di binge alcolico. Il consumo di alcol si mantiene nell'ordine delle 5 UA/die. Nel corso dei 6 mesi successivi si verifica un episodio depressivo maggiore risolto a soli 10 giorni dall'introduzione di fluoxetina 30 mg/die. La paziente riduce autonomamente il dosaggio del metadone fino a 60 mg/die, ma sperimenta un aumento del craving per l'alcol e richiede un intervento mirato in tal senso. L'introduzione di GHB, al dosaggio crescente fino a 20 ml/die (5 ml quattro volte al dì) non è accompagnata da fenomeni di intolleranza. Il consumo di alcol si stabilizza intorno alle 2 UA/die nell'arco di una settimana e rimane tale per le successive 8 settimane di osservazione. Non si registrano sintomi e segni di astinenza alcolica. L'adattamento lavorativo è mantenuto, mentre quello relazionale è limitato in gran parte in relazione all'assetto personologico. Le condizioni internistiche della paziente sono problematiche, essendo presente una sclerosi dei rami portali e una neoformazione duodenale a livello della papilla maggiore, e persistendo un quadro di anemia sideropenica per il quale è stata impostata una terapia marziale.

Caso clinico 3 (eroinodipendenza – alcolismo)

BN. Donna di 35 anni, coniugata con una figlia di 12 anni, affidata ai nonni materni per decisione del tribunale minorile. Ha lavorato nell'azienda di famiglia, ma ha interrotto in relazione alle problematiche di abuso. Vive con il coniuge, eroinomane, in un centro urbano di

piccole dimensioni. La famiglia di origine è di livello socioeconomico medio-alto, e conduce un'attività industriale di medie dimensioni. Non si registrano casi di alcolismo tra i familiari.

La paziente si presenta insieme al coniuge e alle rispettive famiglie, per praticare un trattamento relativo alla dipendenza da eroina. All'osservazione sono presenti sintomi di intossicazione alcolica in entrambi i coniugi, di maggior gravità nella paziente, che nega di assumere alcolici in quantità maggiore di "un bicchiere". Il primo contatto con l'eroina risale ai 20 anni, mentre l'uso regolare inizia dai 26, sempre per via intranasale. Qualche mese prima dell'osservazione, i pazienti si allontanano dal domicilio per due mesi con lo scopo di praticare un tentativo di disassuefazione. In tale circostanza intensificano l'uso di alcolici, già regolare per la paziente.

La paziente fa risalire il primo contatto con l'alcol ai 20 anni, mentre l'uso regolare si instaura a 26 con 0,3 litri di superalcolico al giorno, distribuito nell'arco delle 24 ore. L'uso prosegue stabilmente fino a raggiungere i livelli massimi in concomitanza con il periodo di sospensione autogestita dell'uso di oppiacei (circa 0,6 litri di superalcolico al giorno).

La paziente è al primo trattamento. Si pratica induzione metadonica fino a raggiungere la dose di 70 mg/die in 12 settimane, in considerazione del concomitante abuso alcolico. Successivamente, si istituisce terapia con GHB, fino al dosaggio di 20 ml (5 ml quattro volte al giorno). La paziente mostra inizialmente una compliance insufficiente, interrompendo l'assunzione dopo le prime tre settimane, e riprendendola in maniera non regolare dopo una settimana di intervallo. Non si verificano episodi di consumo di oppiacei, mentre l'abuso alcolico persiste, riaggravandosi in concomitanza con la sospensione del GHB. Dopo sedute di psicoeducazione, la paziente si dimostra più aderente allo schema terapeutico. L'attività lavorativa, interrotta durante i primi 6 mesi di trattamento, riprende con buoni risultati. L'uso di alcol è ridotto anche se non estinto (100 cc di superalcolico). Senza peggioramento dell'adattamento sociolavorativo, la paziente riduce autonomamente le assunzioni di GHB, aumentando parallelamente quelle di alcolici, il che motiva un nuovo intervento psicoeducazionale. L'insight è scarso, ma educabile mediante colloquio. L'automatismo alla minimizzazione o alla normalizzazione del potus è invariato (bere "molto di meno", "comunque mai bevuto tanto", "bere normalmente,

come tutti”).

Caso clinico 4 (eroinodipendenza – alcolismo)

L.M. Maschio di 37 anni, coniuge della paziente del Caso 3. Minore di due fratelli, lavora nell'azienda di famiglia con mansioni organizzative, ma interrompe il lavoro in seguito alle problematiche di abuso. La famiglia di provenienza gestisce una media attività imprenditoriale. Vive con la coniuge e la figlia di 12 anni in un piccolo centro urbano. Non vi è familiarità per patologia psichiatrica.

Il consumo di eroina inizia a 18 anni (due anni prima della futura moglie, con cui già aveva una relazione), mentre l'uso regolare inizia ai 27 anni (un anno in ritardo rispetto all'evoluzione seguita dalla moglie) per via inalatoria. Il consumo di alcolici compare in misura problematica durante il tentativo di disassuefazione precedente la nostra osservazione. Si pratica un'induzione metadonica fino a raggiungere gradualmente il dosaggio di 70 mg/die (12 settimane). Il persistere di consumo quotidiano di alcolici motiva l'associazione di GHB, al dosaggio di 20 ml/die. Per i primi due mesi il paziente assume il GHB. Le condotte d'abuso alcolico si estinguono rapidamente. In seguito il paziente sospende il GHB autonomamente, mentre la coniuge continua ad assumerlo. Non si verifica recidiva del bere in forma problematica, né si registrano sintomi astinenziali.

Caso clinico 5 (eroinodipendenza – alcolismo)

D.G. Donna di 39 anni, vedova. Secondogenita di quattro fratelli, compie studi linguistici e trova impiego come interprete. Vive sempre in centri urbani, spostandosi in relazione a esigenze lavorative. Al momento della valutazione vive nella città di origine con la famiglia di origine. La familiarità per patologia psichiatrica è positiva: la madre è in terapia per disturbo ossessivo-compulsivo, il padre è alcolista e una sorella è eroinomane.

Il primo contatto con l'eroina avviene a 15 anni. Si sviluppa un quadro di dipendenza entro il primo anno di uso, che diviene endovenoso e regolare. A 18 anni risale il primo intervento, aspecifico, mediante periodo di residenza protetta. Si susseguono brevi degenze in cui si praticano “disintossicazioni” seguite da prescrizione a breve termine di naltrexone. Al 1992 risale la prima terapia specifica (mantenimen-

to metadonico) della durata di oltre un anno, in concomitanza del quale l'uso di eroina si interrompe stabilmente. Al termine di tale programma la donna rimane astinente per tre anni, con successiva ricaduta (eroina per via inalatoria) e ritorno al trattamento per circa un anno, con buona risposta. Dopo il termine di questo secondo periodo terapeutico, l'uso di oppiacei riprende con modalità saltuaria, e diviene nuovamente regolare dopo tre anni (2002). Da allora la paziente ritorna in trattamento metadonico e rimane astinente dagli oppiacei.

Il contatto con gli alcolici è precoce (prima dei 13 anni), mentre l'uso regolare inizia nel periodo in cui l'uso di eroina è ancora irregolare (15 anni). Il pattern del consumo di alcol è regolare, senza periodi di interruzione, con livelli attuali, massimi, pari a 1,5 litri di birra al giorno. Non sono riferiti episodi di abbuffata alcolica. Nel 1997, poco prima della ripresa dell'uso di oppiacei, la paziente sviluppa epatite acuta esotossica (alcolica) su epatite cronica da HCV. L'unico periodo di astinenza dall'alcol risale appunto al 1997 (due mesi), quando veniva seguita terapia metadonica (40 mg/die) in combinazione con GHB (20 ml/die). L'interruzione del regime terapeutico, con il mantenimento del solo metadone, è stato deciso da una figura medica senza che dalla storia si ricavi una giustificazione clinica.

Caso clinico 6 (alcolismo – heroinodipendenza)

RS. Maschio di 44 anni, figlio unico, celibe, vive con i familiari in un centro urbano di medie dimensioni, lavora saltuariamente come manovale o pescatore. Le condizioni economiche sono modeste, il padre ha lavorato come operaio ed è pensionato.

Il primo contatto con l'alcol risale ai 18 anni, e l'uso si fa continuativo ai 25. Il paziente incrementa il consumo di vino fino a raggiungere un litro il giorno, con episodi settimanali/plurisettimanali in cui le quantità possono raddoppiarsi o triplicarsi, per aggiunta di quantità ulteriori nella fascia serale. Il pattern d'uso prosegue per 10 anni senza periodi di sospensione, con andamento altalenante per quanto concerne la frequenza degli episodi di abbuffate serali. Il paziente inizia a consumare eroina a 33 anni, e diviene dipendente in meno di un anno. Il primo trattamento, mediante metadone a breve termine, è effettuato e concluso un anno dopo. L'uso di eroina riprende prontamente e prosegue con

livelli variabili e periodi brevi di sospensione fino alla nostra prima valutazione.

La stabilizzazione con metadone è rapida (meno di un mese), la dose rimane contenuta intorno ai 60 mg/die (sotto la media efficace e sotto la media del nostro campione). Il consumo di alcol non si modifica, anche se si riducono in frequenza ed entità gli eccessi, e il paziente è globalmente soddisfatto e meglio adattato sul piano psicosociale. Si decide di istituire terapia con GHB solo a due anni dalla stabilizzazione della tossicomania da oppiacei, per richiesta del paziente che in precedenza aveva sempre declinato tale proposta e minimizzato il problema. Al raggiungimento della dose di 20 ml/die i consumi di alcol si riducono del 20% durante le prime due settimane, non subiscono riduzioni significative nelle successive due, mentre mostrano una riduzione di oltre il 50% dopo il primo mese. L'assunzione del GHB non è sempre regolare, ma la compliance è migliorata mediante sedute psicoeducative. È il paziente a richiedere consulenza dopo che, alla sospensione del GHB, con latenza di due settimane, il consumo di alcolici ritorna ai livelli precedenti. La ripresa della terapia è seguita da una pronta riduzione del consumo di alcol, che stabilmente da due mesi è contenuto entro 0,4 litri di vino al giorno (il 30% del consumo basale e il 15% del consumo massimo).

Caso clinico 7 (poliabuso)

M.G. Donna di 36 anni, già convivente e con un figlio affidato all'ex-convivente. Vive "in strada" appoggiandosi di periodo in periodo a diversi conviventi conosciuti negli stessi ambienti.

La storia tossicomantica inizia durante la seconda adolescenza ed è segnata da un quadro di poliabuso misto (cocaina, eroina, alcol, depressori) che motiva diversi ricoveri in regime di pronto soccorso per polintossicazione da alcol e benzodiazepine, uno per crisi convulsive di probabile natura astinenziale e un ricovero in clinica psichiatrica per praticare un intervento specifico sulle condotte di abuso. La paziente è sottoposta a induzione con metadone e dimessa con un dosaggio di 130 mg. A tale dosaggio le condotte di abuso tendono all'estinzione. Nel 1995 la paziente è obbligata a sottrarre la terapia dallo staff che segue le pratiche relative all'affidamento della figlia, con la prospettiva di perderne la potestà, se ancora in terapia. Come alternativa, alla paziente è indicata la sottrazio-

ne della terapia in residenza protetta, dove potrà soggiornare con la figlia. A sottrazione avvenuta, dopo cinque mesi la paziente abbandona la residenza protetta lasciandovi la bambina e riprende le condotte di abuso con le stesse modalità. Le condizioni socioeconomiche, sanitarie e di insight sulla malattia peggiorano nel corso del tempo. La paziente tuttavia richiede nuovamente un trattamento nel 1999 ed è stabilizzata ad un dosaggio simile al precedente (150 mg/die). Questa volta, tuttavia, il potus non si attenua e rappresenta il principale limite al recupero psicosociale e psicopatologico. Dopo tre anni di mantenimento metadonico, la dose è gradualmente ridotta fino a 40 mg/die, senza un aggravamento sensibile delle condotte di abuso alcolico. L'adattamento psicosociale è comunque precario, e consiste prevalentemente in convivenze periodiche mediante cui la paziente si garantisce vitto e alloggio. Il rapporto con i servizi sociali è improduttivo. Dopo tre anni la paziente accetta la proposta di praticare terapia con GHB, al dosaggio di 20 ml/die. Nell'arco di un mese le condotte di abuso alcolico si risolvono, ma il sanitario responsabile ritiene di sospendere gradualmente il GHB. Il potus recidiva entro la prima settimana e ritorna ai livelli precedenti. Dopo diversi mesi, mediante intervento psicoeducativo ripetuto, la paziente conviene sulla necessità di riprendere presso un altro servizio la terapia con GHB, al dosaggio precedente. Riottenuta una riduzione sensibile del potus, fino a un pattern di consumo irregolare, la paziente dopo le prime settimane sospende il GHB dimostrando assenza di insight e a distanza di due settimane giunge all'osservazione in stato di intossicazione alcolica.

Caso clinico 8 (eroinodipendenza - alcolismo)

A.D. Ragazza di 22 anni, abita con la famiglia (3 fratelli e i due genitori) in un piccolo centro urbano. La famiglia è benestante, conduce un'attività imprenditoriale, un fratello studia all'Università e uno lavora come ragioniere, mentre la paziente lavora come addetta alle pulizie dopo aver interrotto gli studi. Il primo contatto avviene in ambulatorio dove la paziente è accompagnata dalla madre, che sollecita un intervento per un quadro di abuso alcolico. Il quadro psichiatrico è dominato da sintomi di instabilità timica e impulsività, corrispondenti ad una diagnosi di Disturbo Ciclotimico. Soggettivamente sono denunciati esclusivamente

sintomi d'ansia libera con andamento critico intermittente, e fobia sociale "mascherata" dagli effetti delle sostanze d'abuso. L'uso di sostanze è iniziato ai 18 anni in maniera indiscriminata (cannabinoidi, alcol, stimolanti), con uso regolare di eroina per via endovenosa per 3 mesi a 20 anni. L'interruzione dell'uso di eroina è avvenuta spontaneamente in relazione alla preoccupazione per l'instaurarsi di sintomi di astinenza. Astinente da eroina, la paziente incrementa transitoriamente l'uso di cocaina per poi orientarsi sugli alcolici, con modalità binge. La frequenza delle abbuffate cresce da due alla settimana a quasi quotidiana. Gli episodi sono serali, conviviali e corrispondono a un litro di birra e mezzo litro di superalcolico; in seguito la paziente ricorre all'alcolico già prima di iniziare la serata con gli amici (ulteriori 0,5 litri di birra) e giunge all'intossicazione durante la stessa. Ricorrono condotte sessuali a rischio e incidenti alla guida, nelle ore mattutine in cui la paziente lamenta sonnolenza. Le condotte di abuso comprendono anche la cocaina e, in più, le benzodiazepine prescritte (diazepam), mentre l'uso di eroina è sporadico (due episodi nell'arco di 4 mesi di osservazione). Le assunzioni di cocaina avvengono al termine del binge alcolico, mentre le benzodiazepine sono ricercate al mattino per l'effetto anti-agorafobico e analettico (prima di andare al lavoro in auto). Si prescrive gabapentin (1600 mg/die), si mantiene la paroxetina già in corso (20 mg/die) e si introduce il GHB, a dose crescente fino a 20 ml/die in quattro somministrazioni. La paziente riduce il potus del 50% nelle prime due settimane, con persistenza di episodi di binge, ridotti in frequenza e intensità; a 8 settimane l'uso di alcol è ridotto al 10% e non si verificano episodi di intossicazione. Gli esami ematochimici sono nella norma. Il craving per le benzodiazepine non è però estinto, in due occasioni la paziente assume piccole dosi di tranquillante al mattino sottraendolo alla madre, dopo il rifiuto di rinnovare la prescrizione.

Dopo 4 mesi di astinenza dagli alcolici e benzodiazepine, la paziente assume al mattino con modalità impulsiva una quantità pari a 70 ml di GHB, ed è trattata in regime d'urgenza per intossicazione da depressori. L'assunzione di GHB nel periodo precedente è stata sicuramente pari al fabbisogno terapeutico e non superiore. La ragione dell'assunzione della macrodose non è riferita se non in termini di "spinta" a farlo, per la ricerca di un supposto effetto "narcotico". Non è presente ideazione sui-

cidaria e l'umore, qualche giorno dopo l'episodio, è orientato in senso espansivo. La terapia è modificata introducendo due stabilizzatori dell'umore (acido valproico 1000 mg e carbamazepina 400 mg – corrispondenti a valori ematici nel range di efficacia antiepilettica) e, sebbene per il mese successivo non vi sia ripresa del potus, la paziente sperimenta un ritorno del craving per gli oppiacei. L'uso di eroina diviene quotidiano e endovenoso per due settimane. Si istituisce quindi terapia a base di buprenorfina, sospendendo contestualmente la carbamazepina e mantenendo l'acido valproico. La stabilizzazione delle condotte tossicomane avviene intorno agli 8 mg di buprenorfina. Nei seguenti 6 mesi di trattamento la paziente non ha mostrato un ritorno al consumo di alcolici o di oppiacei, mentre prosegue irregolarmente il consumo di cannabinoidi.

CONCLUSIONI

Il GHB presenta un rischio d'abuso che impone cautela solo nella prescrizione "su richiesta" del paziente, mentre nei programmi terapeutici in cui si raggiunga una dose efficace, per poi mantenerla stabile, l'abuso è raro e presto identificabile. Inoltre, la condizione clinica del paziente rende il suo sistema cerebrale più o meno predisposto a manifestare condotte appetitive nei confronti del farmaco. Di tutte le categorie di alcolisti, i tossicomani da eroina tendono ad essere esclusi dall'ipotesi di trattamento con GHB in quanto ritenuti "ad alto rischio", senza considerare che una terapia metadonica efficace riduce le condotte appetitive e impulsive nei confronti degli oppiacei e di altre categorie di sostanze cross-reattive, e fornisce garanzia di stabilità comportamentale. Paradossalmente, quindi, gli eroinomani responders al trattamento metadonico rispetto all'abuso di oppiacei si delineano come categoria adatta a ricevere GHB in programmi controllati per il trattamento di eventuale alcolismo concomitante, forse più degli alcolisti non eroinomani, per i quali nessuna terapia garantisce in maniera sistematica il controllo dell'impulsività. L'incompatibilità tra terapia con GHB e sostanze oppiacee va quindi riferita senz'altro all'abuso di oppiacei in atto, e non alla presenza di sostanze oppiacee in senso biologico, quando queste siano strumenti di una stabilizzazione comportamentale e quindi terapeutiche. La migliore strategia per selezionare i pazienti da trattare con il GHB è quella di aver prima escluso le frequenti forme di abuso

alcolico che accompagnano i casi di eroinismo non trattato o trattato fuori dagli standard di efficacia, mediante l'istituzione di un'adeguata terapia metadonica di mantenimento a dose efficace nell'estinguere l'uso di oppiacei e benzodiazepine. I soggetti così selezionati, affetti da alcolismo e tossicodipendenza da eroina, possono certamente beneficiare di una doppia terapia anticraving per la doppia dipendenza.

BIBLIOGRAFIA

1. ADDOLORATO G., BALDUCCI G., CAPRISTO E., ATTILIA M. L., TAGGI F., GASBARRINI G., CECCANTI M. (1992): Gammahydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res.* 23 1596-1604.
2. ADDOLORATO G., CAPUTO F., CAPRISTO E., BERNARDI M., STEFANINI G., GASBARRINI G. (1999): A case of gamma-hydroxybutyric acid withdrawal syndrome during alcohol addiction treatment: utility of diazepam administration. *Clin Neuropharmacol.* 22 60-62.
3. ADDOLORATO G., CAPUTO F., CAPRISTO E., GASBARRINI G. (2001): Diazepam in the treatment of GHB dependence. *Br J Psychiatry.* 178 183.
4. ADDOLORATO G., CASTELLI E., STEFANINI G. F., CASELLA G., CAPUTO F., MARSIGLI L., BERNARDI M., GASBARRINI G. (1996): An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. GHB Study Group. *Alcohol Alcohol.* 31:(4) 341-345.
5. ADDOLORATO G., CIBIN M., CAPUTO F., CAPRISTO E., GESSA G. L., STEFANINI G. F., GASBARRINI G. (1998): Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* 53:(1) 7-10.
6. ADDOLORATO G., STEFANINI G. F., GASBARRINI G. (1997): Manageability and tolerability of Gamma-hydroxybutyric acid in the medium-term outpatient treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 21:(380) 1997.
7. ANGLIN M. D., ALMONG I. J., FISHER D. G., PETERS K. R. (1989): Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship: a study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 15 191-207.
8. CAPUTO F., ADDOLORATO G., DOMENICALI M., MOSTI A., VIAGGI M., TREVISANI F., GASBARRINI G., BERNARDI M., STEFANINI G. (2002): Services for Addiction Treatment. Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol Alcohol.* 37:(2) 164-168.
9. CRAIG K., GOMEZ H. F., McMANUS J. L., BANIA T. C. (2000): Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med.* 18 65-70.
10. DI BELLO M. G., GAMBASSI F., MIGNAI L., MASINI E., MANNAIONI P. F. (1995): Gammahydroxy-butyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients. *Alcologia.* VII:(2) 9-16.
11. DIANA M., ROSSETTI Z. L., GESSA G. L. (1995): Central Dopaminergic Mechanism of Alcohol and Opiate Withdrawal Syndromes. In: TAGLIAMONTE A., MAREMMANI I. (Eds.): *Drug Addiction and Related Clinical Problems.* Springer-Verlag, Wien New York. pp. 18-26.
12. DYER J. E., ROTH B., HYMA B. A. (2001): Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med.* 37 147-153.
13. EL-BASSEL N., SCHILLING R. F., TURNBULL J. E., SUKH K. H. (1994): Correlates of alcohol use among methadone patients. *Alcohol Clin Express.* 18:(3) 767-768.
14. FEIGENBAUM J. J., R. S. (1996): Lack of effect of gamma-hydroxybutyrate on mu, delta and kappa opioid receptor binding. *Neurosci Lett.* 212:(1) 5-8.
15. FERRARA S. D., ZOTTI S., TEDESCHI L., FRISON G., CASTAGNA F., GALLIMBERTI L., GESSA G. L., PALATINI P. (1992): Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 34:(3) 231-235.
16. FRIEDMAN J., WESTLAKE R., FURMAN M. (1996): Grievous bodily harm: gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke-Korsakoff syndrome. *Neurology.* 46 469-471.
17. GALLIMBERTI L., CIBIN M., PAGNIN P., SABBION R., PANI P. P., PIRASTU R., FERRARA S. D., GESSA G. L. (1993): Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 9:(1) 77-81.
18. GALLIMBERTI L., GENTILE N., CIBIN M., FADDA F., CANTON G., FERRI M., FERRARA S. D., GESSA G. L. (1989): Gamma-Hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet.* September, 30.
19. GALLIMBERTI L., SCHIFANO F., FORZA G., MICONI L., FERRARA S. D. (1994): Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 244:(3) 113-114.
20. GALLOWAY G. P., FREDERICK S. L., STAGGERS F. E., JR., GONZALES M., STALCUP S., SMITH D. (1997): Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction.* 92 89-96.

21. GELB A. M., RICHMAN B. L., ANAND O. P. (1978): Quantitative and temporal relationships of alcohol use in narcotic addicts and methadone maintenance patients undergoing alcohol detoxification. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 5 191-198.
22. GELB A. M., RICHMAN B. L., PEYSEN L. P. (1979): Alcohol use in methadone maintenance clinics. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 6:(3) 367-373.
23. GESSA G. L., AGABIO R., CARAI M. A. M., LOBINA C., PANI M., REALI R., COLOMBO G. (2000): Mechanism of antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*. 20 271-276.
24. GESSA G. L., COLOMBO G. (1998): L'acido gamma-idrossibutirrico (GHB): un neurotrasmettitore, una medicina, una sostanza d'abuso. *Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcolismo*. 21:(suppl 1) 43-46.
25. GESSA G. L., CRABAI F., YARGIU L., SPANO P. F. (1968): Selective increase of brain dopamine induced by gamma-hydroxybutyrate: study of the mechanism of action. *J Neurochem*. 15:(5) 377-381.
26. GREEN J., JAFFE J. (1977): Alcohol and Opiate dependence: a review. *J Stud Alcohol*. 38 1274-1270.
27. HERNANDEZ M., MCDANIEL C. H., COSTANZA C. D., HERNANDEZ O. J. (1998): GHB-induced delirium: a case report and review of the literature of gamma hydroxybutyric acid. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 24 179-183.
28. HUNT D. E., STRUD D. L., GOLDSMITH D. S. (1986): Alcohol use and abuse: heavy drinking among methadone clients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 12 147-140.
29. JACKSON G., KORTS D., HANBURY R., STURIANO V., WOLPERT L., COHEN M., STIMMEL B. (1982): Alcohol consumption in persons on methadone maintenance therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 9:(1) 69-76.
30. LENZENHUBER E., MULLER C., ROMMELSPACHER H., SPIES C. (1999): Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Anaesthesist*. 48:(2) 89-96.
31. LEVY M. I., DAVIS B. M., MOHS R. C., TRIGOS G. C., MATHE A. A., DAVIS K. L. (1983): Gamma-hydroxybutyrate in the treatment of Schizophrenia. *Psychiatric Research*. 9 1-8.
32. LOPEZ-IBOR ALINO J. J., PEREZ DE LOS COBOS J. C., OCHOA E., HERNANDEZ HERREROS M. (1990): Maintenance treatment for opiate dependence at a naltrexone clinic. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 18:(5) 296-305.
33. LUBRANO S., PACINI M., GIUNTOLI G., MAREMMANI I. (2002): Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 4:(2) 11-17.
34. MAMELAK M. (1989): Gamma-hydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism. *Neurosci Biobehav Rev*. 13 187-198.
35. MAREMMANI I., BALESTRI C., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (1998): Efficacy of Split Doses of GHB Used as Anticraving in the Treatment of Alcohol Dependence. Preliminary Results. *Alcoholism*. 34 (1-2) 73-80.
36. MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M., LOVRECIC M., TAGLIAMONTE A. (2001): An eight year longitudinal study of psychiatric patients on methadone maintenance treatment. *Odvisnosti*. 2:(1-2) 22-24.
37. MAREMMANI I., LAMANNA F. (2001): Clinica e terapia dell'alcolismo nei tossicodipendenti. In: MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M. (Eds.): *Manuale di Neuropsicofarmacoterapia Psichiatrica e dell'Abuso di Sostanze*. Pacini Editore Medicina & AUC-CNS onlus, Pisa. pp. 413-418.
38. MAREMMANI I., LAMANNA F., TAGLIAMONTE A. (2001): GHB (Sodium Gamma-hydroxy-butyrate) long term therapy in treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs*. 33:(2) 135-142.
39. MAREMMANI I., PACINI M., GIUNTOLI G., LOVRECIC M., PERUGI G. (2004): Naltrexone as maintenance therapy for heroin addiction: Predictors of response. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 6:(1) 43-52.
40. MAREMMANI I., PACINI M., LUBRANO S., LOVRECIC M., PERUGI G. (2003): Dual diagnosis heroin addicts. The clinical and therapeutic aspects. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 5:(2) 7-98.
41. MAREMMANI I., PACINI M., PANI P. P. (in stampa): Studio osservazionale (12 mesi) multicentrico sull'adesione al trattamento, la situazione psicopatologica e la qualità della vita dei pazienti dipendenti da oppiacei in trattamento con buprenorfina o metadone. Report finale. *Agg Psichiat (Heroin Add & Rel Clin Probl Suppl)*.
42. MAREMMANI I., SHINDERMAN M. S. (1999): Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 1:(2) 7-13.
43. MAXWELL S., SHINDERMAN M. S. (1999): Optimizing Response to Methadone Maintenance Treatment: Use of Higher-Dose Methadone. *J Psychoactive Drugs*. 31:(2) 95-102.
44. MCDANIEL C. H., MIOTTO K. A. (2001): Gamma hydroxybutyrate (GHB) and gamma butyrolactone (GBL) withdrawal: five case studies. *J Psychoactive Drugs*. 33:(2) 143-149.

45. MIOTTO K., DARAKJIAN J., BASCH J., MURRAY S., ZOGG J., RAWSON R. (2001): Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict.* 10:(3) 232-241.
46. NIMMERRICHTER A. A., WALTER H., GUTIERREZ-LOBOS K. E., LESCH O. M. (2002): Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 37:(1) 67-73.
47. NOBLE A., BEST D., MAN L., GOSSOP M., STANG J. (2002): Self-detoxification attempts among methadone maintenance patients: what methods and what success? *Addict Behav.* 27:(4) 575-584.
48. OCHOA MANGADO E., ARIAS HORCAJADAS F. (2000): Alcohol consumption in opioid-dependence patients in treatment with naltrexone. *Actas Espaniolas Psiquiatricas.* 28:(4) 239-249.
49. OCHOA MANGADO E., LOPEZ-IBOR ALINO J. J., PEREZ DE LOS COBOS PERIS J. C., CEBOLLADA GRACIA A. (1992): Detoxification treatment with naltrexone in opiate dependence. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 20:(5) 215-229.
50. OTTOMANELLI G. (1999): Methadone patients and alcohol abuse. *J Subst Abuse Treat.* 16:(2) 113-121.
51. PALATINI P., TEDESCHI L., FRISON G., PADRINI R., ZORDAN R., ORLANDO R., GALLIMBERTI L., GESSA G. L., FERRARA S. D. (1993): Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 45:(4) 353-356.
52. POIRIER M. F., LAQUEILLE X., JALFRE V., WILLARD D., BOURDEL M. C., FERMANIAN J., OLIE J. P. (2004): Clinical profile of responders to buprenorphine as a substitution treatment in heroin addicts: results of a multicenter study of 73 patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28:(2) 267-272.
53. POLDRUGO F., ADDOLORATO G. (1999): The role of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies. *Alcohol Alcohol.* 34:(1) 15-24.
54. REID L. D., CZIRR S. A., MILANO W. C., HUBBELL C. L., MANHA N. A. (1986): Opioids and intake of alcoholic beverages. *NIDA Res Monogr.* 75 359-362.
55. RITTMANSBERGER H., SILVERBAUER C., LEHNER R., RUSKAK M. (2000): Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *Eur Addict Res.* 6:(1) 2-7.
56. ROSEN M. I., PEARSALL H. R., WOODS S. W., KOSTEN T. R. (1997): Effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in opioid-dependent patients. *J Subst Abuse Treat.* 14:(2) 149-154.
57. ROSENBERG M. H., DEERFIELD L. J., BARUCH E. M. (2003): Two cases of severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal delirium on a psychiatric unit: recommendations for management. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 29:(2) 487-496.
58. ROUNSAVILLE B. J., WEISSMAN M. M., KLEBER H. B. (1982): The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv Ment Dis.* 170 479-488.
59. SCHULZ S. C., VAN KAMMEN D. P., BUCHSBAUM M. S., ROTH R. H., ALEXANDER P., BUNNEY W. E., JR. (1981): Gamma-hydroxybutyrate treatment of schizophrenia: a pilot study. *Pharmacopsychiatria.* 14:(4) 129-134.
60. SCHUT J., FILE K., WOHLMUTH T. (1973): Alcohol use by narcotic addicts in methadone maintenance treatment. *Q J Stud Alcohol.* 34:(4) 1356-1359.
61. SNEAD O. C., 3RD, LIU C. C. (1984): Gamma-hydroxybutyric acid binding sites in rat and human brain synaptosomal membranes. *Biochem Pharmacol.* 33:(16) 2587-2590.
62. STASTNY D., POTTER M. (1991): Alcohol abuse by patients undergoing methadone treatment programmes. *Br J Addict.* 86:(3) 307-310.
63. STIMMEL B., COHEN M. J., HAMBURY R. (1978): Alcoholism and polydrugs abuse in persons on Methadone Maintenance. *Ann N Y Acad Sci* 99-109.
64. STIMMEL B., GOLDBERG J., COHEN M., ROTKOPF E. (1978): Detoxication from methadone maintenance: Risk factors associated with relapse to narcotic use. *Ann N Y Acad Sci.* 311 173-180.
65. TARABAR A. F., NELSON L. S. (2004): The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev.* 23:(1) 45-49.
66. TUNNICLIFF G. (1992): Significance of gamma-hydroxybutyric acid in the brain. *Gen Pharmacol.* 23 1028-1034.
67. U.S. XYREM® MULTI-CENTER STUDY GROUP (2003): The abrupt cessation of therapeutically administered sodium oxybate (GHB) does not cause withdrawal symptoms. *Toxicol Clin Toxicol.* 41:(2) 131-135.

The red boat, Gallipoli, 1992

