

La traduzione in italiano degli abstract è a cura della dott. Antonella Camposeragna

Gli abstract sono raggruppati a seconda della sostanza studiata seguendo lo stesso criterio adottato nella Topic list del gruppo Cochrane Droghe ed Alcol

COCAINA

Bisaga A, Aharonovich E, Garawi F, Levin FR, Rubin E, Raby W, et al

Utilità dello studio del periodo precedente il trattamento nei trial relativi alle farmacoterapie per la dipendenza da cocaina.

Drug and Alcohol Dependence 77, 7-11. 2005.

Abstract: Si è esaminato se i comportamenti relativi all'uso di droghe durante le due settimane precedenti un trial sulle farmacoterapie fossero predittivi della ritenzione in trattamento e del livello di uso di cocaina durante le successive 12 settimane di trattamento. Cinquanta pazienti dipendenti da cocaina sono stati raggruppati in base a : (1) modalità prevalente di assunzione di cocaina (intranasale oppure fumata), e (2) quantità di cocaina assunta durante le 2 settimane precedenti il trattamento (alta oppure bassa). I risultati indicano che la quantità di cocaina assunta durante le due settimane precedenti il trattamento sia un predittore significativo dell'uso di cocaina durante le 12 settimane successive al trattamento. I pazienti che riportavano un maggior consumo durante il periodo precedente il trattamento avevano maggiori probabilità di continuare di assumere cocaina durante il trattamento. Era più probabile che i pazienti, che assumevano cocaina soprattutto fumandola, abbandonassero precocemente il trattamento. I risultati di questo studio suggeriscono che la modalità e la quantità di cocaina assunta durante il periodo precedente il trattamento, possono essere utilizzati come covariate nei modelli che testano gli effetti del trattamento.

Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, et al

L'efficacia del disulfiram e della terapia cognitivo-comportamentale in pazienti ambulatoriali dipendenti da cocaina.

Archives of General Psychiatry 61(3), 264-272. 2004.

Abstract: *Background:* Il Disulfiram è considerato un trattamento promettente per la dipendenza da cocaina, ma la sua efficacia non è stata ancora valutata in popolazioni generali di consumatori di cocaina. *Obiettivi:* Comparare l'efficacia della terapia con disulfiram verso il placebo per la riduzione dell'uso di cocaina e comparare l'efficacia dei 2 tipi di terapie comportamentali — terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e la psicoterapia interpersonale (IPT)— nella riduzione dell'uso di cocaina. *Disegno dello studio:* Un trial clinico randomizzato controllato (con il placebo), a doppia maschera (due condizioni per la somministrazione del farmaco), di tipo fattoriale (2 x 2) in 4 condizioni di trattamento: disulfiram più CBT, disulfiram più IPT, placebo più CBT, e placebo più IPT. *Setting:* Programma ambulatoriale per il trattamento da abuso di sostanze. *Pazienti:* Un totale di 121 individui che soddisfano il criterio per la dipendenza da cocaina. *Interventi:* I pazienti hanno ricevuto o il disulfiram (250 mg/d) o il placebo in identiche capsule. La compliance con il farmaco è stata monitorata utilizzando come marker il riboflavin. Entrambe le terapie comportamentali (CBT ed IPT) sono state effettuate seguendo il manuale in sessioni individuali per 12 settimane. *Principali misure di esito:* Analisi della regressione a effetti random della frequenza dell'uso di cocaina, come riportata dai pazienti, e i risultati delle analisi tossicologiche delle urine. *Risultati:* I partecipanti assegnati alla terapia con disulfiram hanno ridotto significativamente il loro uso di cocaina rispetto a quelli assegnati al placebo, e

coloro che sono stati assegnati alla CBT hanno ridotto significativamente il loro uso di cocaina più di quelli che sono stati assegnati ad IPT ($P < .01$ per entrambi). I risultati sono stati costanti per tutti i campioni dello studio (ad es. l'intenzione di seguire un trattamento, le intenzioni ad iniziarlo e a completarlo). I benefici dell'uso di disulfiram e CBT sono stati più pronunciati per i partecipanti che non erano alcol dipendenti al momento baseline o che si sono astenuti completamente dal bere alcol durante il trattamento. Gli effetti avversi sperimentati dai partecipanti che hanno ricevuto disulfiram sono stati lievi e non erano notevolmente diversi da quelli sperimentati dai partecipanti che hanno ricevuto il placebo. *Conclusioni:* Il disulfiram e CBT sono le terapie efficaci per le popolazioni generali di individui cocaina-dipendenti. Il disulfiram sembra esercitare un effetto diretto sull'uso di cocaina piuttosto che attraverso la concomitante riduzione dell'uso di alcol.

Ciraulo DA, Knapp C, Rotrosen J, Sarid-Segal O, Ann Marie Ciraulo, LoCastro J, et al
Il trattamento con nefazodone nella dipendenza da cocaina con comorbilità per sintomi depressivi.

Addiction 1, 23-31, 2005.

Abstract: Nel presente studio, il nefazodone, un antidepressivo con azione duplice sulla produzione di serotonina e di norepinefrina così come sugli effetti antagonisti del recettore 5-HT_{2A}, è stato studiato in soggetti con dipendenza da cocaina e sintomi depressivi, al fine di determinare la sua efficacia nella riduzione dell'uso di cocaina. *Disegno dello studio:* Si è utilizzato un disegno controllato randomizzato, in doppio cieco, di 8 settimane. *Setting:* Lo studio è stato condotto nell'unità medica di sviluppo e ricerca (MDRU) del servizio del sistema sanitario per VA di Boston e nel Centro Sanitario del Dipartimento dei Servizi per i Reduci di Manhattan (DVA). *Partecipanti:* I soggetti ($n = 69$) soddisfacevano i criteri del Manuale di Diagnostica e Statistica IV per i disturbi mentali (DSM-IV) relativamente alla dipendenza da cocaina e riportavano un punteggio sulla scala di Hamilton per la depressione uguale o maggiore a 120. *Intervento:* I soggetti sono stati casualmente assegnati a ricevere 200 mg di nefazodone due volte il giorno ($n = 34$) o un placebo ($n = 35$). Tutti i soggetti hanno ricevuto un counseling individuale. *Misure d'esito considerate:* Le principali misure di esito sono state la rilevazione di benzoilecgonina nelle urine (BE, tre volte la settimana) e l'uso autoriportato di cocaina. Le misure di esito secondarie hanno incluso verifiche sul funzionamento psichiatrico, il craving per la cocaina, ed il funzionamento sociale. *Risultati:* La mediana della stima settimanale di BE nelle urine è scesa più rapidamente nel gruppo trattato con nefazodone rispetto a quello trattato con placebo. La stima mediana di BE nelle urine nel momento baseline era, comunque, significativamente maggiore nel gruppo con nefazodone rispetto al gruppo con placebo. Le stime relative all'intensità del craving per la cocaina sono anch'esse diminuite più rapidamente nel gruppo trattato con nefazodone in confronto al gruppo trattato con placebo. Entrambi i gruppi hanno dimostrato un miglioramento equivalente nel tono dell'umore, nel funzionamento psicosociale e nell'uso autoriportato di cocaina. *Conclusioni:* Questi risultati suggeriscono che la somministrazione di nefazodone, dopo parecchie settimane di somministrazione, può ridurre il craving per la cocaina. Sebbene il gruppo trattato con nefazodone avesse riportato una percentuale maggiore nella riduzione dei livelli di BE rispetto al gruppo con placebo, l'interpretazione di questi risultati è stata oscurata dalle significative differenze di gruppo nel momento baseline dei livelli di BE.

Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP.

Un trial controllato in doppio cieco sull'utilizzo del modafinil per la dipendenza da cocaina.

Neuropsychopharmacology 30(1), 205-11. 2005.

Abstract: Nonostante anni di ricerca attiva, non ci sono ancora farmaci approvati per il trattamento della dipendenza da cocaina. Il modafinil è un agente glutamminico che smorza gli effetti euforizzanti della cocaina in condizioni controllate, ed il presente studio ha valutato se il modafinil migliori gli esiti clinici in pazienti cocainodipendenti che ricevono un trattamento psicosociale standardizzato. Questo trial randomizzato controllato in doppio cieco è stato condotto in un centro ambulatoriale universitario (dal 2002 al 2003) su un campione consecutivo di 62 pazienti (prevalentemente afroamericani) cocainodipendenti (d'età compresa tra i 25-63anni) che non presentavano patologie mediche e psichiatriche significative. Dopo lo screening, i pazienti eleggibili sono stati casualmente assegnati a ricevere, per 8 settimane, una sola dose mattutina di modafinil (400 mg), oppure delle compresse di placebo, contemporaneamente ricevevano una terapia cognitivo-comportamentale praticata secondo manuale, due volte la settimana. La misura d'efficacia primaria era l'astinenza dalla cocaina basata sui livelli di benzoilecgonina rilevati nelle urine. Le misure secondarie erano il craving, la sindrome d'astinenza da cocaina, la ritenzione e gli effetti collaterali avversi. I pazienti trattati con modafinil hanno fornito campioni di urine significativamente più negativi alla BE ($p=0.03$) per tutte le 8 settimane del trial rispetto ai pazienti trattati con il placebo, ed era più probabile che riuscissero a rimanere astinenti alla cocaina ($p=0.05$) per un periodo prolungato ($> o =3$ settimane). Non sono stati rilevati gravi eventi avversi, e nessuno dei pazienti abbandonò lo studio a causa di effetti collaterali avversi. Questo studio offre un'evidenza preliminare, che dovrebbe essere confermata da un più ampio studio, che il modafinil associato ad un trattamento psicosociale migliora gli esiti clinici per la dipendenza da cocaina.

Donny EC, Bigelow GE, Walsh SL.

Scegliere di assumere cocaina in laboratorio: gli effetti della dose di cocaina e dell'intervallo tra la scelta e l'ampiezza del rinforzo alternativo.

Drug and Alcohol Dependence 69(3), 289-301. 2003

Abstract: L'abuso di cocaina comporta una varietà di comportamenti, tra cui quello volto alla ricerca della sostanza, la modalità scelta per assumerla e la decisione di sospenderne l'assunzione. Questo studio randomizzato in doppio cieco, con confronti tra lo stesso soggetto in un'unità di trattamento residenziale, ha valutato un modello aneddótico di autosomministrazione di cocaina nell'uomo, con l'obiettivo di quantificare il valore del rinforzo dopo che il comportamento atto ad assumere cocaina sia stabile. Dei volontari cocainomani ($n=8$; età media 34.4 anni) sono stati suddivisi in 2 sottocampioni (cocaina e placebo) e conseguentemente è stato permesso loro di scegliere in 6 prove durante 12 sessioni sperimentali, tra un'altra iniezione con il medesimo dosaggio o del denaro. Il valore dell'alternativa in denaro è aumentata in ogni prova da \$1 a \$16. Ogni dose di cocaina è stata stimata in funzione di tre intervalli tra le assunzioni: 15 min, 30 min, ed un intervallo scelto dal volontario. Le scelte di iniettarsi la dose piuttosto che ricevere denaro, aumentarono dipendentemente dalla dose; c'era comunque una piccola relazione tra il valore del rinforzo alternativo e la scelta di assumere cocaina. La maggior parte dei volontari scelse esclusivamente le iniezioni, quando cocaina attiva era disponibile, e scelsero il denaro, quando era disponibile il placebo. La scelta per la cocaina non ha risentito dell'intervallo

temporale. Questi risultati illustrano la persistenza dell'autosomministrazione di cocaina una volta che è iniziato un comportamento volto ad assumerla.

Elkashef A, Holmes TH, Bloch DA, Shoptaw S, Kampman K, Reid MS et al

Analisi retrospettive di dati aggregati dai trial CREST 1 e CREST 2 per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Addiction 100 Suppl 1, 91-101. 2005.

Abstract: Obiettivo: Analizzare i dati aggregati dal trial valutativo di screening rapido sulla cocaina (CREST). L'aggregazione dei dati da piccoli trial pilota nelle quattro maggiori classi di droghe ha permesso l'esplorazione dei dati per gli effetti del trattamento e di quelli delle covariate all'aumentare della dimensione del campione. Disegno: i piccoli trial pilota sono stati condotti per monitorare quindici farmaci come possibili trattamenti per la dipendenza da cocaina. Gli studi hanno incluso un periodo di screening/rilevazione baseline della durata flessibile che andava da 2 a 4 settimane seguito da un periodo di 8 settimane di condizione di trattamento randomizzata. I partecipanti sono stati casualmente assegnati in maniera uguale ad una delle condizioni di farmaco attivo o placebo. Setting: Cinque Unità di Ricerca e Sviluppo sui Farmaci in cinque centri accademici dell'Università di Cincinnati, dell'Università di New York, dell'Università della Pennsylvania, dell'Università della California a Los Angeles e dell'Università di Boston. Partecipanti: L'insieme dei dati aggregati era relativo a 357 soggetti. Tutti i partecipanti hanno fornito almeno due campioni di urine che erano positivi ai metaboliti della cocaina durante un periodo di due settimane antecedente alla loro assegnazione casuale alla condizione di trattamento. Intervento: Tutti i soggetti in questi trial, quelli assegnati casualmente al placebo e ai farmaci attivi, hanno ricevuto un trattamento secondo la modalità della terapia cognitivo-comportamentale basata sulle evidenze. Misure: sono stati confrontati la misurazione quantitativa della benzoilecgonina (BE) nell'urina, autodichiarazioni circa l'uso di cocaina, e i punteggi totali sulla Scala Breve del Craving (BSCS) per ogni gruppo assegnato ad una classe di farmaco ed al gruppo del placebo abbinato. Risultati: L'analisi della Regressione dei dati aggregati non ha identificato nessuna differenza statisticamente significativa tra il trattamento ed il placebo abbinato per nessuna delle quattro classi. L'esplorazione degli effetti delle covariate baseline ha indicato che il genere e la condizione di Afroamericano era associata significativamente all'esito. Il genere femminile è stato associato costantemente con gli esiti minori per i gruppi di farmaci e per quelli del placebo, mentre la direzione dell'associazione tra la condizione di Afroamericano e l'esito differiva per gruppo di trattamento. È stata anche esaminata la ritenzione: le percentuali di abbandono potrebbero essere piuttosto grandi per i gruppi del placebo rispetto a quelli del trattamento durante il primo periodo di trattamento attivo. Sono state utilizzate le classificazioni ad albero per identificare le caratteristiche dei soggetti che erano stati astinenti per almeno due settimane durante il trial di otto settimane: solamente il 4.0% delle donne in confronto al 17.9% degli uomini ha soddisfatto questo criterio. Conclusioni: I risultati presentati qui possono dimostrarsi utili per progettare trial clinici futuri per terapie che hanno come target la dipendenza della cocaina.

Gonzalez G, Feingold U, Oliveto U, Gonsai K, Kosten TR.

Comorbidità per il disturbo depressivo grave come fattore prognostico in pazienti abusatori di cocaina ed a mantenimento con buprenorfina trattati con desipramina e trattamento per la gestione delle crisi contingenti.

American Journal of Drug and Alcohol Abuse 29(3), 497-514. 2003.

Abstract: In questo studio è effettuato un confronto tra pazienti in mantenimento con buprenorfina e con un disturbo depressivo cronico grave (MDD, N = 53) e pazienti senza episodi depressivi (ND, N = 96). Le misure valutate sono la presenza di metaboliti della cocaina nelle urine ma non di metaboliti degli oppiacei; lo studio è un trial randomizzato in doppio cieco di tipo ambulatoriale della durata di 12 settimane. 149 soggetti furono assegnati a 4 gruppi: 1) desipramina (DMI) + gestione delle crisi contingenti (CM); 2) DMI senza la gestione delle crisi contingenti (NCM); 3) placebo + CM; e 4) placebo + NCM. Le analisi tossicologiche delle urine furono compiute tre volte la settimana ed il CES-D fu compiuto ogni mese. Il gruppo MDD aveva una più grande proporzione di donne e di persone coniugate rispetto al gruppo ND. La ritenzione in trattamento non cambiava con lo stato depressivo. Mediante un modello lineare gerarchico si è trovato che i sintomi depressivi diminuivano comparabilmente nei quattro gruppi di trattamento. Anche se la partecipazione in CM dava risultati negativi alle urine più per i pazienti con MDD che per il gruppo di ND, il trattamento con DMI era significativamente più efficace per il gruppo di ND che per il gruppo di MDD. Questi risultati suggeriscono che pazienti con MDD possono rispondere meglio ai trattamenti comportamentali come il CM che al trattamento con desipramina più buprenorfina. I pazienti non depressi con dipendenza da oppiacei ed abusatori di cocaina possono essere più rispondenti agli effetti anticraving della DMI.

Gorelick DA e Wilkins JN.

Trattamento con bromocriptina per la dipendenza da cocaina: Associazione con i livelli di prolattina nel plasma.

Drug and Alcohol Dependence 81(2), 189-95. 2006.

Abstract: La bromocriptina è un agonista dei recettori della dopamina usato con discreto successo nel trattamento per la dipendenza da cocaina. Le variazioni nella sensibilità dei recettori della dopamina possono essere d'aiuto nel valutare le differenti risposte al farmaco. Questo problema è stato esaminato in un trial clinico controllato della durata di 24 settimane con 70 abusatori di cocaina (DSM III) uomini (86% Afroamericani, età media di 34 anni, uso regolare medio di cocaina pari a 9 mesi [prevalentemente fumata]). I soggetti hanno ricevuto 4 settimane di trattamento residenziale. Durante le ultime 2 settimane è stata loro somministrata la bromocriptina (dose massima 2.5 mg p.o. tid) (n = 35) o placebo (n = 35). Le concentrazioni di prolattina nel plasma sono state verificate prima e dopo la prima dose di bromocriptina (1.25 mg p.o.), come misura della sensibilità dei recettori di dopamina. Dopo la dimissione, i soggetti hanno continuato con il farmaco ed hanno anche ricevuto una sessione settimanale di counseling di gruppo. La bromocriptina ha soppresso in maniera significativa le concentrazioni di prolattina (diminuite di 4.4 ng/ml, mentre il placebo non si comportava in questo modo (diminuzione di 0.1 ng/ml). Ambo i gruppi hanno diminuito il loro uso di cocaina, senza differenze di gruppo significative nella ritenzione in trattamento o nella proporzione di campioni d'urine positivi alla cocaina. Non c'era associazione significativa tra le concentrazioni basali di prolattina nel plasma o tra le risposte della prolattina al primo dosaggio di bromocriptina ed ad entrambe le misure d'esito. Questi dati non sostengono

l'efficacia del trattamento con bromocriptina né un ruolo della concentrazione di prolattina nel predire la risposta al trattamento.

Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, Cowan K, Kopecky C, Dougherty A, et al

Trattamento di dipendenti da cocaina in trattamento metadonico per la dipendenza da eroina, con farmaci agonisto-simili o con antagonisto-simili: due trial clinici randomizzati in doppio cieco.

Neuropsychopharmacology 29(5), 969-981. 2004.

Abstract: L'abuso concomitante di cocaina ed eroina è un problema comune. Il metadone è efficace per la dipendenza da oppiacei. La domanda che sorge è se possa essere efficace associare farmaci cocaina- agonisto-simili o antiagonisto-simili al metadone. Sono stati condotti due studi paralleli. Uno ha esaminato il rilascio sostenuto di d-amfetamina e l'altro il risperidone per la dipendenza da cocaina, ognuno associato al metadone. In totale, sono stati arruolati 240 soggetti (120 per studio) che erano dipendenti sia da cocaina sia da eroina, e che attualmente non ricevevano alcuna terapia. Tutti hanno fornito un consenso per partecipare allo studio. Entrambi gli studi, randomizzati, controllati, in doppio cieco sono stati condotti per 26 settimane. Lo studio I ha confrontato il rilascio sostenuto di d-amfetamina (aumentando di 15-30 o 30-60 mg) con il placebo. Lo studio II ha confrontato il risperidone (2 o 4 mg) con il placebo. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a induzione di metadone e sono stati stabilizzati a 1.1 mg/kg. I soggetti si recavano all'ambulatorio due volte la settimana, fornivano campioni di urina, portavano a casa i farmaci per i giorni tra una visita e l'altra e fornivano una relazione sull'andamento del trattamento. Ognuno riceveva una sessione la settimana di terapia comportamentale. Nello studio I la riduzione dell'uso di cocaina è stata significativa per la dose di 30/60mg confrontata con quella di 15/30 mg e con il placebo. In tutti i gruppi si è ridotto l'uso di oppiacei con un trend di maggior riduzione nel gruppo di 30-60mg di d-amfetamina. Nello studio II, il metadone ha ridotto il consumo di oppiacei illegali, ma l'uso di cocaina non è cambiato nei gruppi trattati con il risperidone o con il placebo. Non sono state registrate interazioni negative tra i farmaci in entrambi gli studi. I risultati hanno fornito un sostegno all'utilizzo del modello di trattamento con farmaci cocaina agonisto-simili (la d-amfetamina) ma non per quelli antiagonisto-simile (il risperidone). Questi risultati coincidono con i nostri rapporti precedenti sulle somministrazioni singole di amfetamina o risperidone in individui cocaino-dipendenti.

Henskens R, Mulder CL, Garretsen H, Bongers I, Sturmans F.

Le differenze di genere nei problemi e nei bisogni tra abusatori di crack cronici ad alto rischio: risultati di un trial controllato randomizzato.

Journal of Substance Use 10(2-3), 128-40. 2005.

Abstract: Obiettivo: Scopo dello studio era stimare, fra clienti che avevano ricevuto un programma di trattamento non residenziale (OTP), se le donne che consumano crack avevano dei problemi più gravi e/o diversi bisogni di trattamento rispetto agli uomini. Metodi: Un totale di 63 abusatori cronici di crack (34 donne) ha partecipato allo studio. I dati del follow-up sono stati disponibili per 33 soggetti (21 donne). Le misure d'esito hanno incluso la condizione generale al momento della presa in carico, la compliance al trattamento, l'esito del trattamento e la soddisfazione rispetto ad esso. I dati sono stati raccolti con registrazioni mensili, interviste che utilizzavano l'EuropAsi ed una scheda di valutazione. L'OTP

consisteva in un intervento di tipo assertivo ed intensivo case management. Risultati: La grande maggioranza di donne era coinvolta in attività di prostituzione in strada ed era molto vulnerabile al deterioramento psicofisico. Rispetto agli uomini, le donne che sono entrate in trattamento avevano una peggiore salute fisica, percentuali più alte d'abusi fisici/sexuali precedenti, e più sintomi di ansia. Le donne riportavano un episodio più lungo di non assunzione di cocaina rispetto agli uomini. Al momento della dimissione dall'OTP, gli uomini riportavano esiti di trattamento significativamente migliori rispetto alle donne. Entrambi i generi hanno ricevuto un miglioramento nelle condizioni di vita generali. Nessuna differenza di genere è emersa in riferimento alla compliance al trattamento. Sebbene sia gli uomini sia le donne erano soddisfatti dei servizi offerti dall'intervento di OTP, un servizio di accoglienza non residenziale avrebbe meglio soddisfatto i bisogni degli uomini, mentre le donne avrebbero preferito un servizio di cura aperto 24 h su 24 che includa il trattamento medico e unità di strada con interventi di tipo motivazionale. Conclusioni: A causa della durezza della prostituzione in strada, il trattamento delle donne che abusano di crack dovrebbe preoccuparsi dei gravi danni legati a questa condizione. Si avverte la necessità di servizi di trattamento integrati, tagliati sul modo di vivere di queste donne, per migliorare la loro situazione generale e la sicurezza.

Henskens R, Mulder CL, Garretsen H, Bongers I, Sturmans F.

Le differenze di genere nei problemi e nei bisogni tra abusatori di crack cronici ad alto rischio: risultati di un trial controllato randomizzato.

Journal of Substance Use 10(2-3), 128-40. 2005.

Abstract: Obiettivo: Scopo dello studio era stimare, fra clienti che avevano ricevuto un programma di trattamento non residenziale (OTP), se le donne che consumano crack avevano dei problemi più gravi e/o diversi bisogni di trattamento rispetto agli uomini. Metodi: Un totale di 63 abusatori cronici di crack (34 donne) ha partecipato allo studio. I dati del follow-up sono stati disponibili per 33 soggetti (21 donne). Le misure d'esito hanno incluso la condizione generale al momento della presa in carico, la compliance al trattamento, l'esito del trattamento e la soddisfazione rispetto ad esso. I dati sono stati raccolti con registrazioni mensili, interviste che utilizzavano l'EuropAsi ed una scheda di valutazione. L'OTP consisteva in un intervento di tipo assertivo ed intensivo case management. Risultati: La grande maggioranza di donne era coinvolta in attività di prostituzione in strada ed era molto vulnerabile al deterioramento psicofisico. Rispetto agli uomini, le donne che sono entrate in trattamento avevano una peggiore salute fisica, percentuali più alte d'abusi fisici/sexuali precedenti, e più sintomi di ansia. Le donne riportavano un episodio più lungo di non assunzione di cocaina rispetto agli uomini. Al momento della dimissione dall'OTP, gli uomini riportavano esiti di trattamento significativamente migliori rispetto alle donne. Entrambi i generi hanno ricevuto un miglioramento nelle condizioni di vita generali. Nessuna differenza di genere è emersa in riferimento alla compliance al trattamento. Sebbene sia gli uomini sia le donne erano soddisfatti dei servizi offerti dall'intervento di OTP, un servizio di accoglienza non residenziale avrebbe meglio soddisfatto i bisogni degli uomini, mentre le donne avrebbero preferito un servizio di cura aperto 24 h su 24 che includa il trattamento medico e unità di strada con interventi di tipo motivazionale. Conclusioni: A causa della durezza della prostituzione in strada, il trattamento delle donne che abusano di crack dovrebbe preoccuparsi dei gravi danni legati a questa condizione. Si avverte la necessità di servizi di trattamento integrati, tagliati sul modo di vivere di queste donne, per migliorare la loro situazione generale e la sicurezza.

Kampman KM, Pettinati H, Linciano KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, et al
Un trial pilota sul topiramato per la dipendenza da cocaina.
Drug and Alcohol Dependence 75(3), 233-40. 2004.

Abstract: *Background:* Sia i neuroni GABAergici che quelli glutamminergici sembrano essere importanti modulatori del sistema cerebrale di ricompense e i farmaci che influenzano la neurotrasmissione GABA e quella glutammiergica possono ridurre le proprietà remunerative della cocaina e ridurre il craving. Il topiramato, un anticonvulsivo, innalza i livelli cerebrali GABA, facilita le neurotrasmissioni GABAergiche e inibisce l'attività glutamminergica al livello dei recettori di AMPA/kainate. Quindi, può essere utile per il trattamento per la dipendenza da cocaina. *Metodi:* L'efficacia del topiramato per la dipendenza da cocaina è stata esaminata in un trial pilota (n=40), controllato in doppio cieco della durata di 13 settimane. Il dosaggio di topiramato è stato gradualmente aumentato per più di 8 settimane fino ad una dose di 200 mg al dì. La principale misura di esito è stata l'astinenza di cocaina verificata attraverso l'analisi delle urine, effettuata una volta la settimana con il test della benzoilecgonina (UBT). *Risultati:* L'ottantadue per cento dei soggetti ha portato a termine il trial. L'analisi dell'UBT, utilizzando un modello GEE, ha mostrato che, dopo l'ottava settimana, quando l'aumento della dose è stato completato, era più probabile che i soggetti trattati con il topiramato risultassero astinenti dalla cocaina in confronto con quelli trattati con il placebo ($Z=2.67$, $P=0.01$). Vi erano maggiori probabilità che i soggetti trattati con il topiramato raggiungessero 3 settimane di astinenza continua da cocaina ($\chi^2=3.9$, d.f. = 1, $P=0.05$). *Conclusione:* Il topiramato può essere efficace per il trattamento della dipendenza da cocaina

Kampman KM, Leiderman D, Holmes T, LoCastro J, Bloch DA, Reid MS, et al
Trial sullo screening rapido dell'efficacia per la cocaina (crest): lezioni apprese.
Addiction 100 Suppl 1, 102-10. 2005.

Abstract: Obiettivi: Il trial dell'efficacia dello screening rapido per la cocaina (CREST) è stato disegnato dall'Istituto Nazionale per l'Abuso di Droghe, Divisione del Trattamento Ricerca e Sviluppo (NIDA, DT R&D) per monitorare rapidamente un numero di farmaci potenzialmente utili per il trattamento della dipendenza da cocaina. Disegno dello studio: Ogni trial all'interno del CREST è stato progettato per confrontare molti farmaci in un singolo trial rispetto ad un placebo non abbinabile. Il gruppo del placebo è stato incluso in ogni trial per evitare la risposta positiva quasi universale ai farmaci osservata in trial con farmaci senza nome commerciale. Inoltre, è stato continuamente impiegato un set comune di procedure e di misure di esito per aumentare la confrontabilità dei risultati ottenuti da trial diversi e da tempi diversi. Partecipanti: In tutto, sono stati monitorati 18 farmaci in sette trial diversi, condotti in quattro luoghi diversi in tutti gli Stati Uniti che hanno coinvolto 398 pazienti dipendenti da cocaina. Risultati: Sono stati trovati tre farmaci che sembrano abbastanza promettenti da essere inclusi in successivi trial più ampi. Sono state sviluppate procedure statistiche comuni di valutazione dei farmaci per facilitare i confronti per luoghi e tempi diversi. Una parte dei dati è stata aggregata e analizzata, portando a dei punti di vista ulteriori utili per la dipendenza da cocaina ed il suo trattamento. Infine, una revisione dei trial su dati individuali insieme all'analisi aggregata ha rivelato parecchi miglioramenti potenziali per futuri trial di screening. Conclusioni: In generale, i trial del CREST hanno dimostrato di essere utili per lo screening rapido di farmaci per il trattamento della dipendenza da cocaina, ma dovranno essere compiute parecchie modifiche nel disegno prima che questo schema sia applicato ulteriormente.

Kosten T, Sofuoglu M, Poling J, Gonsai K, Oliveto A.

Trattamento con desipramina per la dipendenza da cocaina in pazienti trattati con buprenorfina o metadone: risultati delle analisi delle urine al momento baseline come predittori di risposta.

American Journal on Addictions 14(1), 8-17. 2005.

Abstract: E' stata esaminata l'importanza prognostica dell'esame delle urine baseline per la cocaina in un trial clinico randomizzato controllato, della durata di dodici settimane con 165 pazienti dipendenti da oppiacei e da cocaina che sono stati trattati con desipramina (DMI) associata alla buprenorfina (BUP) o al metadone (Met). I pazienti con risultati positivi alle urine al momento baseline per la cocaina (CU+) avevano significativamente meno analisi delle urine negative rispetto a quelli risultati negativi al momento baseline (CU-neg). I pazienti CU+ non hanno mostrato effetti di trattamento con DMI rispetto al placebo, ma i pazienti CU-neg hanno mostrato un effetto del trattamento con DMI. Questo effetto di DMI era significativo nei pazienti a mantenimento con BUP ma non per quelli a mantenimento con Met.

Johnson BA, Javors MA, Lam YW, Wells LT, Tiouririne M, Roache JD, Ait-Daoud N, et al
Confronto cinetico e cardiovascolare del rilascio immediato rispetto a quello lento di isradipina fra individui dipendenti da cocaina che non richiedono il trattamento.

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 29(1), 15-20. 2005.

Abstract: Gli autori hanno cercato di determinare se il rilascio lento (SR) di isradipina offriva una disponibilità sistemica paragonabile a del rilascio immediato (IR) di isradipina in individui dipendenti da cocaina e che non richiedono il trattamento. Queste informazioni potrebbero essere usate per stabilire un regime di dosaggio razionale da studiare in successivi trial clinici sull'efficacia della isradipina nel trattamento della dipendenza da stimolanti e sui disturbi neurovascolari correlati. Otto volontari maschi che soddisfacevano i criteri del DSM-IV (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quarta Edizione) per la dipendenza da cocaina hanno partecipato a uno studio randomizzato in doppio cieco, cross over. I soggetti hanno ricevuto una dose di 15-mg di un composto con isradipina a IR ed una dose di 30-mg di un composto con isradipina a SR, separate da un intervallo di 2 giorni. Sono stati analizzati i segnali vitali e i campioni di sangue per i livelli di isadripina nel sangue prima ed alle ore 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 12, e 24 dopo ciascuna somministrazione di isradipina. Né la dose di 15 mg di isradipina a IR né la dose di 30 mg di isradipina a SR hanno prodotto effetti avversi e significativi sui parametri cardiovascolari, ma il composto a IR provocava un maggiore abbassamento della pressione del sangue. Sono state registrate delle variabilità inter-soggettive significative nelle concentrazioni ematiche e nei parametri farmacocinetici per entrambi i composti. La biodisponibilità del composto SR era il 55.5% di quella del composto IR. Entrambi i composti possono mettere in circolo la stessa quantità di farmaco, ma l'isradipina a IR realizza una concentrazione di picco maggiore della isradipina a SR. Il profilo cardiovascolare dell'isradipina a SR è risultato migliore e questo potrebbe farla considerare come il farmaco da indagare per il trattamento della dipendenza da stimolanti e per disturbi di neurovascolari correlati.

Leiderman DB, Shoptaw S, Montgomery A, Bloch DA, Elkashef A, LoCastro J, et al
Trial sullo screening rapido dell'efficacia per la cocaina (CREST): un paradigma per la valutazione controllata di farmaci candidati al trattamento della dipendenza da cocaina.

Addiction, 1-11. 2005.

Abstract: *Obiettivo:* Lo sviluppo di farmaci efficaci per il trattamento della dipendenza da cocaina rimane una priorità notevole per l'Istituto Nazionale sull'Abuso di Droghe (NIDA) e per gli Istituti Nazionali sulla Salute. Il paradigma del trial sullo screening rapido dell'efficacia per la cocaina (CREST) è stato sviluppato dalla Divisione di Trattamento - Ricerca e Sviluppo (DT R&D) del NIDA con la finalità di migliorare la validità del trial clinico pilota valutando sistematicamente una serie di farmaci e classi di farmaci rispetto alla loro potenziale utilità nel trattamento della dipendenza da cocaina. *Disegno dello studio:* CREST utilizza una metodologia randomizzata, controllata, con gruppo parallelo, in doppio cieco, per confrontare uno o più farmaci introdotti sul mercato contro un placebo standard. Il disegno del trial è comprensivo di un periodo flessibile di screening/baseline di 24 settimane seguito dalla randomizzazione e poi da un periodo di trattamento di 8 settimane. *Misure d'esito considerate:* Le misure standard di esito per il CREST hanno incluso la benzoilecgonina (metabolita primario della cocaina contenuta nelle urine), la ritenzione, il craving per la cocaina, la depressione, una valutazione clinica globale ed i comportamenti a rischio per l'HIV. Per facilitare i confronti dei dati degli studi CREST in diversi centri, classi di farmaci e tempi diversi, sono state utilizzate procedure standardizzate delle misure d'esito e del counseling psicosociale. *Risultati:* Sono stati valutati 19 farmaci diversi somministrati in ambulatori non residenziali per la ricerca sui trattamenti a Boston, Cincinnati, Los Angeles, New York e Filadelfia. *Conclusioni:* I risultati evidenziano l'opportunità di continuare la ricerca per tre dei 19 farmaci studiati (cabergolina, reserpina, tiagabina) utilizzando come disegno di studio il trial controllato randomizzato controllati. Le lezioni imparate dall'esperienza di CREST continuano a determinare il disegno e l'esecuzione di trial sulla farmacoterapia per la cocaina.

Lile JA, Stoops WW, Allen TS, Glaser PE, Hays LR, Rush CR.

Il Baclofene non altera gli effetti di rinforzo, soggettivo e cardiovascolare della cocaina nell'uomo.

Psychopharmacology 171(4), 441-9. 2004.

Abstract: *Background:* Vi sono evidenze scientifiche tratte dalla ricerca su animali ed esseri umani che l'acido gamma-aminobutirrico recettore del sottotipo di B (GABA(B)) agonista del baclofene può essere una promessa nella farmacoterapia per la dipendenza da cocaina. *Obiettivi:* Nello studio presente, è determinata la capacità del baclofene di modificare gli effetti di rinforzo, soggettivi e cardiovascolari della cocaina assunta per via nasale, nell'uomo. *Metodi:* Sono stati reclutati per partecipare a questo studio controllato in doppio cieco, 7 volontari, non in cerca di trattamento, con recenti storie d'uso di cocaina. Il baclofene (0, 10, 20 e 30 mg) è stato somministrato per via orale, seguito, approssimativamente dopo circa 1.5 h, da cocaina assunta per via nasale (4 mg [il placebo] e 45 mg). Dati soggettivi e dati cardiovascolari sono stati rilevati prima della somministrazione di baclofene e poi ad intervalli regolari dopo che veniva somministrata la cocaina. Gli effetti di rinforzo della combinazione cocaina-baclofene sono stati stimati mediante la procedura a scelta multipla. *Risultati:* La cocaina intranasale ha aumentato significativamente il punto di crossover sulla procedura a scelta multipla rispetto al placebo, suggerendo che questa dose di cocaina è

funzionata come un rinforzo. Questa dose di cocaina intranasale ha prodotto anche aumenti negli effetti soggettivi tipici degli psicostimolanti ed ha elevato i livelli cardiovascolari. La durata temporale degli effetti della cocaina era costante con i suoi profili farmacocinetici di somministrazione intranasali seguenti; gli aumenti negli effetti soggettivi e cardiovascolari sono stati osservati quasi immediatamente conseguenti alla somministrazione seguente e hanno raggiunto il picco approssimativamente dopo 30 min. Il pre-trattamento con il baclofene non aveva effetto significativo né da solo, né in combinazione con la cocaina, su qualsiasi effetto. *Conclusioni:* Questi dati hanno dimostrato che la somministrazione acuta di tre dosi di baclofene clinicamente rilevanti non ha influenzato gli effetti comportamentali ed acuti degli psicostimolanti.

Mardikian PN, LaRowe SD, Malcolm RJ, Brady KT, e Kalivas PW.

Un trial su un farmaco non in commercio, la N-acetilcisteina, per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. June 19-23, 2005.

Abstract: Gli studi pre-clinici hanno dimostrato che la somministrazione di N-acetilcisteina (NAC), un farmaco pro cisteina, normalizza il livello basale di glutammato nel nucleo accumbens e riduce il bisogno di cocaina prodotto dalla precedente dose di cocaina assunta. Nella fase I, recentemente conclusa, di un trial in cui sono state arruolate 13 persone dipendenti da cocaina alle quali è stata somministrata per 4 volte una dose di 600 mg in 48 ore, si è trovato che il NAC è sicuro e ben tollerato ed è stato associato con un più basso livello di craving per la cocaina e di sintomi di astinenza rispetto al placebo. Questi risultati fanno pensare che il NAC possa avere un ruolo nel trattamento per la dipendenza da cocaina; perciò è stato iniziato uno studio di pilota per valutare il NAC nel trattamento della dipendenza da cocaina. In questo trial, pazienti non residenziali maschi e femmine dipendenti da cocaina (di età compresa tra i 18 e 60 anni) sono stati assegnati a ricevere quotidianamente NAC al dosaggio di 1200 mg (600 mg per volta) o 2400 mg (1200 per volta) per un periodo di 4 settimane. I dati raccolti riguardavano la ritenzione, la sicurezza e l'efficacia. Inoltre, sono stati registrati i livelli di omocisteina nel plasma, livelli che potrebbero essere abbassati dal NAC, e che sono stati valutati come un indicatore della compliance al farmaco e del suo assorbimento. Dei 9 soggetti che iniziarono la terapia, 3 completarono la fase di assunzione del farmaco di 4 settimane. I dati al follow-up hanno suggerito che gli abbandoni erano dovuti a scarsa motivazione, carcerazioni, e altri problemi esterni non correlati al trattamento o agli effetti avversi. I risultati hanno evidenziato che entrambe le dosi di NAC (1200 mg e 2400 mg) erano sicure e ben tollerate. Gli effetti collaterali erano lievi e sono diminuiti rapidamente dopo l'inizio del trattamento, e includevano mal di testa, disturbi di stomaco, prurito lieve e difficoltà a prendere sonno. Tutti e 3 i soggetti che completarono le 4 settimane di somministrazione del farmaco, riportavano di aver smesso l'uso di cocaina come verificato dall'analisi delle urine. I livelli di omocisteina nel plasma hanno dimostrato un calo del 15% rispetto al momento baseline per i pazienti che avevano ricevuto una dose di 1200 mg di NAC, mentre un calo del 45% è stato osservato per la dose di 2400mg. Riassumendo, i dati preliminari suggeriscono che il NAC è sicuro, ben tollerato e può essere efficace per il trattamento della dipendenza da cocaina. Inoltre, il livello di omocisteina nel plasma può servire come un indicatore utile della compliance al trattamento e dell'assorbimento del NAC. Riteniamo necessario ulteriori trial controllati randomizzati in doppio cieco per confermare la sicurezza e l'efficacia del NAC.

Pantalon MV, Ferro G, Chawarski MC, LaPaglia DM, Pakes JP, Schottenfeld RS.

Gli acquisti di buoni negli interventi che utilizzano rinforzi positivi in donne dipendenti da cocaina.

Addictive Disorders & Their Treatment 3(1), 27-35. 2004.

Abstract: *Obiettivi:* L'utilizzo di rinforzi positivi come la distribuzione di buoni d'acquisto (Contingent Management o CM) è risultata essere efficace nel trattamento della dipendenza da cocaina, ma non è stato valutato l'impatto dell'orientamento sull'utilizzo dei buoni d'acquisto. Di conseguenza, il nostro obiettivo è stato quello di investigare l'effetto dell'orientamento sul tipo di utilizzo dei buoni d'acquisto. *Metodi:* Sono stati valutati gli acquisti effettuati con dei buoni da 94 donne cocaina dipendenti arruolate in un trial clinico randomizzato che confrontava l'Approccio di Rinforzo alla Comunità (CRA) contro la Facilitazione a 12 Step (TSF), dove l'orientamento all'acquisto era solamente una parte del CRA. *Risultati:* Nel CRA, il 70% degli acquisti erano in linea con gli orientamenti offerti. Gli acquisti più frequenti erano per le attività di socio-ricreative (30%), per i figli del paziente (necessità non di base; 17%), ed articoli per la famiglia (15%). Non c'erano differenze significative nelle percentuali d'acquisti tra CRA e TSF. Inoltre, vengono presentati i risultati preliminari sulla relazione tra modelli di buoni di acquisto ed astinenza di cocaina. *Conclusioni:* I risultati suggeriscono che gli orientamenti estesi per l'acquisto non possono essere un aspetto critico di programmi basati sulla ricompensa con buoni.

Pechansky F, Kessler F, Von Diemen L, Silva E, Surratt H, Inciardi J, et al

Pensiero orientato e storie strutturate come approccio di riduzione del rischio di HIV/AIDS per consumatori di cocaina brasiliani.

Sixty-Eight Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. June 19-23, 2005.

Abstract: *Obiettivi:* 119 maschi consumatori di cocaina per via endovenosa e di crack di Porto Alegre, Brasile, sono stati suddivisi in gruppi di "trattamento solito" e in gruppi cognitivamente orientati di "pensiero progettante", per confrontare i cambiamenti nel livello di conoscenze su AIDS, nei comportamenti a rischio, e nei livelli di cambiamento. *Metodo:* Entrambi gli interventi duravano otto settimane; al momento della presa in carico, tutti i soggetti hanno ricevuto l'"Intervento Standard" del NIDA consistente in un counseling pre-test HIV. In seguito metà dei soggetti è stata casualmente selezionata per terminare l'intervento a questo punto; l'altra metà ha invece ricevuto l'intervento d'orientamento del pensiero con moduli strutturati. Due settimane più tardi, tutti i partecipanti hanno ricevuto i risultati relativi al test HIV, e i partecipanti del pensiero orientato hanno ricevuto un'addizionale sessione di problem solving. I partecipanti sono stati re-intervistati otto settimane dopo la presa in carico. Sono stati utilizzati la Batteria di Accertamento del Rischio (RAB), il questionario per le conoscenze sull'AIDS dell'Università del Delaware, l'Accertamento del Comportamento del Rischio del NIDA, e la scala URICA, confrontando le medie dei punteggi ottenuti al momento della presa in carico con l'ultimo follow-up. *Risultati:* Sono stati trovati dei cambiamenti di punteggio significativi per le informazioni sull'AIDS sia per il gruppo sperimentale (11.3 ± 0.8 vs. 13.5 ± 1.3) che per quello di controllo (10.9 ± 1.2 vs. 11.5 ± 1.7). Sono stati trovati dei cambiamenti nei sottopunteggi relativi al rischio sessuale (5.7 ± 3.0 vs. 4.6 ± 2.2) e per il rischio relativo all'uso di droghe (13.2 ± 7.0 vs. 10.9 ± 6.0) nel gruppo sperimentale, mentre nel gruppo di controllo solamente per il rischio sessuale (5.0 ± 2.5 vs. 4.2 ± 1.8). La prontezza al cambiamento del comportamento sessuale ha mostrato dei cambiamenti per il gruppo di controllo (8.1 ± 2.1 vs. 9.6 ± 1.6). L'intervento ($4.2 \pm$

3.7 vs. 1.0 ± 61.3) ha dimostrato una maggiore riduzione nel numero di partner sessuali quando è stata confrontata con il gruppo di controllo (3.7 ± 3.7 vs. 2.4 ± 3.6) (ES=0.93 vs. ES=0.35, rispettivamente). *Discussione:* C'è stato un aumento nelle conoscenze su AIDS/HIV nel gruppo sperimentale se confrontato con quello di controllo, suggerendo che le componenti di questa tecnica possono essere utilizzate assieme ad altri approcci. Tuttavia, l'intervento non ha dimostrato modifiche robuste nella prontezza al cambiamento per i comportamenti sessuali e per quelli relativi all'uso di droghe. Ci possono essere spiegazioni diverse per questo fenomeno, che variano dalla validità di costruito della scala fino alla mancanza di efficacia dell'intervento.

Petry NM, Tedford J, Austin M, Nich C, Carroll KM, Rounsaville BJ.

La gestione del rinforzo con l'utilizzo di un premio nel trattamento dei consumatori di cocaina: che tipo di premio e per chi?

Addiction 99(3), 349-60. 2004.

Abstract: *Obiettivi:* Questo studio ha valutato l'efficacia di un intervento che utilizza un premio di valore limitato come rinforzo positivo (Contingent Management o CM) per ridurre l'uso di cocaina. *Setting:* Centri di trattamento assistenziale. *Partecipanti e Disegno dello studio:* Pazienti non residenziali consumatori di cocaina (n = 120) sono stati casualmente assegnati ad una delle tre condizioni di trattamento della durata di 12 settimane: trattamento standard, trattamento standard più CM con un rinforzo atteso massimo di \$80 o trattamento standard più CM con un rinforzo atteso massimo di \$240. *Intervento:* Nelle condizioni CM, i pazienti hanno goduto dell'opportunità di vincere dei premi se presentavano campioni di urina negativi e se completavano le attività per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. *Misure d'esito considerate:* L'uso di droghe è stato misurato al momento dell'entrata in trattamento e per tutti i 3 mesi di trattamento. *Risultati:* I pazienti nella condizione CM e \$240 sono stati più astinenti dei pazienti nella condizione standard. I pazienti che hanno iniziato il trattamento con risultati delle analisi delle urine positivi hanno fornito la risposta migliore all'intervento CM, ed è la condizione CM e \$240 che produce i migliori effetti in questo sottogruppo. Al contrario, i pazienti che hanno iniziato il trattamento con i risultati degli esami delle urine negativi in genere sono rimasti astinenti durante trattamento, nonostante l'obiettivo del trattamento. In media, i pazienti nelle due condizioni CM hanno guadagnato premi dal valore di \$36 e \$68. *Conclusioni:* Questo studio suggerisce che intervento di CM può essere appropriato per centri di trattamento sociosanitari, e che l'ampiezza degli effetti benefici può essere dipendente dalla gravità del paziente.

Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, Gonzalez G, et al.

Un trial di sei mesi sul bupropione con gestione delle contingenze per la dipendenza da cocaina in una popolazione con metadone a mantenimento.

Archives of General Psychiatry 63, 219-28. 2006.

Abstract: Contesto Non esiste alcuna farmacoterapia efficace per la dipendenza da cocaina, sebbene la gestione delle contingenze (CM) si sia dimostrata efficace. Obiettivi Confrontare l'efficacia del bupropione idroclorato e la CM nel ridurre l'uso di cocaina in individui a mantenimento con metadone idroclorato. Disegno dello studio Questo trial di 25 settimane, controllato, doppio cieco, ha casualmente assegnato i partecipanti a 1 delle 4 condizioni di trattamento: CM e placebo (CMP), CM e 300 mg/d di bupropione idroclorato (CMB), buoni,

utilizzati come controllo e placebo (VCP), buoni, utilizzati come controllo e bupropione (VCB). Setting Clinica non residenziale all'interno del Sistema sociosanitario per Veterani del Connecticut. Partecipanti Un totale di 106 individui dipendenti da oppiacei, che abusano di cocaina. Interventi Tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto metadone idrocloridato (range, 60-120 mg). Ai partecipanti che ricevevano bupropione idrocloridato sono stati dati 300 mg/d all'inizio della settimana 3. Nelle condizioni CM, ogni campione delle urine negativo sia agli oppiacei sia alla cocaina dava il diritto a ricevere un buono in denaro che aumentava per campioni consecutivi d'urina negativi alle droghe durante la prima settimana fino alla tredicesima. Il completamento delle attività relative all'astinenza dava anch'esso diritto ad un buono. Durante le settimane che andavano dalla 14° alla 25°, è stato rinforzato il completamento delle attività nel gruppo di CM, nonostante i risultati dei campioni. I gruppi a cui era dato un buono di controllo hanno ricevuto dei buoni per aver fornito campioni di urina, al di là del fatto che risultassero positivi o negativi, per tutto lo studio. Principali misure di esito Risultati all'esame tossicologico delle urine tre volte la settimana per cocaina ed eroina. Risultati I gruppi non erano diversi per caratteristiche baseline o per il tasso di ritenzione. L'uso di oppiacei è diminuito significativamente in tutti i gruppi di trattamento che raggiungono quantità equivalenti di uso di oppiacei alla fine dello studio. Nel gruppo CMB, la proporzione di campioni di urine positivi alla cocaina è diminuita significativamente durante le settimane comprese tra la 3° e la 13° ($P < .001$) rispetto la settimana 3 ed è rimasto minimo durante settimane comprese tra la 14° e la 25°. Nel gruppo CMP, l'uso di cocaina è aumentato significativamente durante il periodo compreso tra le settimane 3 e 13 ($P < .001$) rispetto la settimana 3, ma poi l'uso di cocaina è diminuito significativamente rispetto alla salita iniziale durante il periodo compreso tra le settimane 14 e 25 ($P < .001$). Diversamente, per la fine del trattamento, i gruppo VCB e VCP non hanno mostrato un miglioramento significativo nell'uso di cocaina. Conclusioni Questi risultati suggeriscono che combinare la CM con il bupropione per il trattamento della dipendenza da cocaina può migliorare significativamente gli esiti rispetto al solo bupropione.

Preston KL, Umbricht A, Schroeder JR, Abreu ME, Epstein DH, Pickworth WB, et al
Ciclazocina: un confronto con l'idromorfina e l'interazione con la cocaina.
Behavioural Pharmacology 15(2), 91-102. 2004.

Abstract: Gli agonisti Kappa degli oppiacei producono effetti neurobiologici e comportamentali opposti a quelli della cocaina e possono essere utili nel trattamento della dipendenza da cocaina. Per valutare gli effetti degli agonisti Kappa e μ della ciclazocina e per verificare se il pre-trattamento con ciclazocina attenui gli effetti della cocaina, sono stati arruolati in uno studio che consisteva in due fasi dei consumatori sani, con una notevole esperienza d'uso di oppiacei e cocaina, di entrambi i sessi. Nella Fase 1, sono stati somministrati oralmente il placebo, la ciclazocina e l'agonista μ idromorfina, in sei sessioni della durata di 4.5 ore, con un intervallo tra le sessioni di almeno 72 ore. Nella Fase 2, la cocaina è stata data 2 h dopo il pre-trattamento orale con la ciclazocina in ognuna delle sei sessioni condotte giornalmente dal lunedì al venerdì ed il lunedì seguente. In ogni sessione sono stati raccolti dati di tipo fisiologico, soggettivo e comportamentale. Nove partecipanti hanno completato la Fase 1; otto hanno completato la Fase 2. L'idromorfina ha prodotto gli effetti tipici dell'agonista μ . La ciclazocina ha mostrato solamente un modesto effetto Ksimile. La ciclazocina ha prodotto effetti modesti, non dipendenti dalla dose, sulla risposta alla cocaina. Questo risultato non è, con tutta probabilità, completamente attribuibile alla tolleranza alla cocaina e non spiega i cambiamenti farmacocinetici; le concentrazioni di cocaina nel plasma non sono state alterate dalla ciclazocina.

Reid MS, Angrist B, Baker S, Woo C, Schwartz M, Montgomery A, et al

Un trial controllato di screening sul celecoxib per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Addiction suppl, 32-42. 2005.

Abstract: *Obiettivi:* Condurre un trial di screening sull'efficacia del celecoxib rispetto al placebo per il trattamento della dipendenza da cocaina. *Disegno dello studio:* Studio in cieco modificato con gruppi paralleli in un setting ambulatoriale utilizzando il disegno di studio dei Trial Rapidi sull'Efficacia e Sicurezza della Cocaina (CREST). *Setting:* Lo studio è stato realizzato nell'Unità di Sviluppo e Ricerca Medica di New York (MDRU). *Partecipanti:* Tutti i partecipanti hanno soddisfatto il criterio per la dipendenza da cocaina secondo il di Manuale Diagnostica e Statistica per i Disturbi Mentali versione IV (DSM-IV) ed hanno fornito almeno due campioni di urine positive alla benzoilecgonina (BE) durante il periodo di screening di 2 settimane. 23 partecipanti sono stati poi arruolati nella fase di trattamento dello studio. *Intervento:* Dopo un periodo di screening di 2 settimane, i soggetti sono stati casualmente assegnati a ricevere celebrex (200 mg/die) oppure placebo per un periodo di trattamento di 8 settimane. Tutti hanno anche partecipato, durante il trattamento, a sedute individuali di counselling cognitivo-comportamentale. Le principali misure di esito consideravano i livelli quantitativi di benzoilecgonina rilevati nelle urine (BE), l'uso autoriportato di droghe e le impressioni generali sul farmaco. Le misure di esito secondarie consideravano il craving per la cocaina, la ritenzione in trattamento e le misure psicosociali correlate. Le misure di sicurezza consideravano il monitoraggio di eventi avversi, i segnali vitali ed i test extrapiramidali sugli effetti collaterali. *Risultati:* La ritenzione in trattamento è stata simile in tutti i gruppi di trattamento e le misure di sicurezza hanno indicato che il celecoxib è stato moderatamente tollerato. Rispetto all'uso di cocaina, autoriprotato e rilevato con i livelli di BE nelle urine al termine del trattamento, il miglioramento è stato poco rilevante nel gruppo trattato con celecoxib. Anche le diminuzioni del craving per la cocaina erano poco rilevanti nel gruppo a celecoxib. Le percentuali dei livelli di astinenza di cocaina, l'impressione globale e tutte le altre misure psicometriche correlate non erano significativamente diverse tra gruppi di trattamento. *Conclusioni:* Questo studio non sostiene l'efficacia del celecoxib per il trattamento della dipendenza da cocaina.

Rhoades HM, Moeller FG, Cowan K, Stotts AL, Schmitz.

Variazione dei dosaggi di l-dopa/carbidopa per la dipendenza da cocaina: un trial randomizzato in doppio cieco.

2004. June 12-17. 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence

Abstract: *Background:* La combinazione di l-dopa/carbidopa attualmente disponibile è stata considerata un candidato potenziale per ridurre o eliminare l'abuso e la dipendenza da cocaina. Secondo uno studio pilota (Silverman et al.) che indica i livelli di sicurezza, sono stati avviati due trial con ampia numerosità. Uno, qui descritto, ha esaminato una serie di dosaggi. Un secondo (Schmitz et al.) sta esaminando il farmaco in aggiunta alla terapia comportamentale intensiva. In entrambi i casi è stato ipotizzato che la preparazione di l-dopa/carbidopa possa modulare i sistemi dopaminergici in maniera sufficiente ad attenuare il bisogno di assumere cocaina. *Metodi:* I soggetti dopo aver fornito il consenso informato ed essere stati valutati sia dal punto di vista medico che psichiatrico, sono entrati nel trattamento della durata di 8 settimane previsto dal trial; essi hanno poi partecipato a sedute di terapia comportamentale e hanno compilato, settimanalmente, dei moduli di autovalutazione. Due

volte la settimana sono stati raccolti campioni di urine. I soggetti sono stati poi divisi in tre gruppi, i primi due ricevevano dosaggi di 100/400 e 200/800 l-dopa/carbidopa e venivano confrontati con il terzo gruppo che riceveva il placebo. *Risultati:* 124 soggetti sono passati dalla fase di valutazione a quella di somministrazione del farmaco. Di questi, 98 hanno completato la stabilizzazione del dosaggio. La ritenzione, ad intervalli di 4 settimane era rispettivamente 60.2% e 50.1%. Le curve di sopravvivenza non hanno evidenziato differenze ($X^2=0.78$, $df=2$ $p = .67$). E' stata rilevata una lieve differenza, ma non interpretabile con l'uso di cocaina da parte del gruppo che ha ricevuto i dosaggi, come determinato dallo screening con la benzoilecgonina (interazione $F=1.91$, $df=6,205$ $p = .08$). *Discussione:* Questi dosaggi di l-dopa/carbidopa non sembrano avere un impatto diretto su uso di cocaina.

Rohsenow DJ, Monti PM, Martin RA, Colby SM, Myers MG, Gulliver SB, et al
Aumento della motivazione e formazione per le capacità di gestione in persone che abusano di cocaina: effetti sull'uso di sostanze.

Addiction 99 (7), 862-74. 2004

Abstract: *Obiettivi:* Questo trial clinico ha studiato gli effetti di un trattamento basato sull'aumento della motivazione (MET) e sulla formazione di un gruppo per la capacità di gestione (CST) per la dipendenza da cocaina. Si è ipotizzato che gli effetti del MET fossero maggiori di quelli ottenuti con CST nei pazienti meno motivati. *Disegno dello studio ed interventi:* Un disegno 2x2 ha indagato due sessioni individuali di MET confrontandole con rilassamento e meditazione (MRT), seguiti da due sessioni di gruppo di CST confrontate con informazione giornaliera sulle sostanze (ED) in aggiunta al trattamento intensivo. *Setting:* Trattamento 24 h su 24 basato sulla teoria dell'apprendimento e orientamento in 12 fasi. *Partecipanti:* Sono stati reclutati pazienti dipendenti da cocaina. *Misure d'esito considerate:* Al follow-up di 12 mesi, ritenzione in trattamento, cambiamenti nel bisogno di cocaina, auto-efficacia, vantaggi e svantaggi, motivazione ed uso della sostanza. *Risultati:* Il follow up è stato condotto sul 90% ($n = 149$) dei 165 pazienti arruolati. I pazienti in trattamento MET con una motivazione al cambiamento iniziale bassa hanno riportato una minore ricaduta nell'uso d'alcol e cocaina, meno giorni d'uso, e meno problemi alcol correlati rispetto ai pazienti in trattamento MET con una motivazione iniziale più alta. Il trattamento MET ha prodotto un miglioramento nel lavoro maggiore rispetto al trattamento MRT, senza ulteriori benefici significativi. Pazienti con motivazione più alta hanno fatto un maggior uso di cocaina e hanno avuto più problemi alcol correlati dopo il trattamento MET rispetto a quelli trattati con MRT. Nel gruppo CST solo il gruppo donne ha ridotto l'uso di cocaina e di alcol durante il follow up, mentre si sono ridotte le ricadute nell'uso di alcol sia per gli uomini sia per le donne. *Conclusioni:* Il trattamento MET produce maggiori risultati nei pazienti con motivazione iniziale bassa rispetto ai pazienti con motivazione iniziale alta. Il trattamento CST riduce l'uso di cocaina solamente nelle donne e riduce i rischi di ricadute nell'uso di alcol.

Rotheram-Fuller E, Shoptaw S, Newton T.

Sicurezza della combinazione farmacoterapeutica amantadina-baclofene per la dipendenza da cocaina.

2004. June 12-17 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence.

Abstract: Questo studio ha stimato la sicurezza clinica dell'uso combinato di amantadina-baclofene come farmacoterapia per la cocaina. I partecipanti erano 8 individui cocaina dipendenti non in trattamento appartenenti a diversi gruppi etnici (75% afro-americani 25% caucasici), con un'età media di 36.6 anni (SD = 5.9), e con un livello di istruzione di scuola secondaria (anni di scolarizzazione medi= 12.8 anni, SD = 1.5). I pazienti avevano usato cocaina per una media di 23.9 giorni (SD = 7.7 giorni) negli ultimi 30 giorni, e avevano riferito un uso medio lifetime di cocaina pari a 15.3 anni (SD = 6.5). I dati sulla sicurezza sono stati raccolti al 4°, 9°, e 16° giorno di ospedalizzazione. In ognuno di questi giorni, ai partecipanti sono stati somministrati 0, 20, e 40 mg di cocaina per via endovenosa (casualmente controbilanciati per ordine di presentazione nel 9° e 16° giorno), e sono stati controllati prima e dopo ogni iniezione endovena per verificare la funzionalità cardiovascolare e le valutazioni soggettive. Il 4° giorno è stato considerato come baseline, dato che i partecipanti non hanno ricevuto alcun farmaco prima dell'iniezione endovena. Da 5° al 9° giorno, è stato somministrato ai partecipanti o placebo o 100mg di amantadina + 30mg di baclofen tid, e i farmaci sono stati cambiati dai giorni 11-16, con un intervallo di due giorni. Non sono stati registrati cambiamenti significativi nella funzionalità cardiovascolare in nessuno dei tre giorni di somministrazioni endovenose. C'è stato tuttavia, un calo significativo nella stima soggettiva del desiderio di consumo di cocaina dal momento baseline (M = 18.75, SD = 17.27), rispetto al momento di trattamento farmacologico attivo (M = 5.00, SD = 7.56; il $t(7) = 3.27$, $p = .014$). Non è stata osservata alcuna differenza nel desiderio di cocaina tra il momento baseline (M = 18.75, SD = 17.27) e la somministrazione del placebo (M = 14.29, SD = 29.92). Questi risultati sostengono la sicurezza dell'amantadina-baclofene per il trattamento della dipendenza da cocaina. E' incoraggiante notare le stime soggettive di diminuzione del desiderio per la cocaina durante il trattamento farmacologico attivo, e vengono suggeriti ulteriori studi per esplorare l'efficacia del baclofene e/o per confermare questa combinazione di farmaci.

Schottenfeld RS, Chawarski MC, George TP, Cubells JF.

Farmacogenetica del disulfiram nel trattamento per la dipendenza da cocaina: ruolo del genotipo DBH.

2004. June 12-17. 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence

Abstract: Background: Il disulfiram inibisce l'e-dopamineb-idrosilasi (DBH) che converte la dopamina in norepinefrina nelle risposte cerebrali di ricompensa. Abbiamo identificato un polimorfismo del nucleotide (SNP), -1021C>T, nei locus del DBH che dà luogo a quasi il 50% della variazione DBH nel plasma; l'allele T si associa con una bassa attività del DBH. È stato ipotizzato che il genotipo -1021C>T possa influenzare la risposta al disulfiram nel trattamento per la dipendenza da cocaina. **Obiettivi:** Valutare le interazioni farmacogenetiche tra -1021C>T e il disulfiram. **Metodi:** 128 soggetti dipendenti da cocaina e oppiacei che avevano completato l'induzione con buprenorfina della durata di 2-settimane, sono stati poi trattati a mantenimento con buprenorfina SL a 24 mg al dì e sono stati loro offerti interventi settimanali di counseling sulle droghe. In seguito sono stati casualmente assegnati ad un trattamento in doppio cieco di 12 settimane, con 250 mg di disulfiram al dì, oppure con placebo. **Esiti principali:** Proporzioni di campioni d'urine positivi per la cocaina (COC+) e punteggio d'efficacia del trattamento (TES-numero d'analisi negative alla cocaina), basati su 3 analisi tossicologiche settimanali. I soggetti con genotipo CC (DBH alto; N=78) sono stati confrontati con i portatori dell'allele T (DBH basso; N=50). La percentuale di COC+ durante l'induzione è stata correlata con la percentuale di COC+ durante il trattamento ($r = .73$, $p <$

.001), e si è evidenziata una differenza tra disulfiram vs. placebo entro il cluster del genotipo (DBH alto: 48% vs. 60%; DBH basso: 57% vs. 47%), per cui nell'analisi dei dati, i soggetti sono stati stratificati per gravità di dipendenza da cocaina alta (>50% COC+, N=64) e bassa durante l'induzione (L50% COC+, N=64). *Risultati:* Nei soggetti con alta gravità, il disulfiram vs. placebo è stato associato con le maggiori riduzioni della percentuale di COC+ (media (±ds): 69±26 vs. 82±23, p=0.21) e TES più alto (7.9 ±7.3 vs. 3.7 ±5.0, p=0.13) nei portatori T ma non nei soggetti CC (% COC+: 88 ± 22 vs. 83 ± 25; TES: 2.3 ± 3.7 vs. 4.2 ± 7.5). Per soggetti con gravità bassa, l'uso di cocaina è rimasto basso o minimo e non è stato ridotto dal disulfiram o dal placebo in entrambi i gruppi di genotipo. *Conclusioni:* I risultati suggeriscono un'efficacia differenziale per 250 mg di disulfiram al dì nei soggetti con una gravità alta, portatori T; una dose maggiore di disulfiram potrebbe essere necessaria per i soggetti con alto DBH; la gravità bassa baseline per l'uso di cocaina in alcuni soggetti crea difficoltà per rilevare gli effetti del farmaco.

Shoptaw S, Watson DW, Reiber C, Rawson RA, Montgomery MA, Majewska MD, et al

Un trial randomizzato controllato su cabergolina, idergina e levodopa/carbidopa: trial rapido di screening sulla cocaina a Los Angeles (CREST).

Addiction 100 (Suppl. 1), 78-90, 2005.

Abstract: *Obiettivi:* Questo studio ha esaminato tre farmaci di tipo dopaminergico confrontandoli con una condizione placebo: 1 mg d'idergina tre volte al dì (n = 5); 25/100 mg di levodopa/carbidopa tre volte al dì (n = 15); 0.5 mg di cabergolina per settimana (n = 15); e placebo tre volte al dì (n = 15) come potenziali farmacoterapie per la dipendenza da cocaina. *Disegno dello studio:* Gruppo parallelo a quattro, sullo screening rapido dell'efficacia per la cocaina (CREST), caratterizzato da un periodo baseline di 2 settimane seguito da una randomizzazione per una condizione di trattamento farmacologico di 8 settimane che includeva un'ora settimanale di counseling cognitivo comportamentale. E' stata condotta una valutazione della sicurezza 4 settimane dopo il termine dello studio. *Misure d'esito considerate:* Metaboliti della cocaina rilevati nelle urine, ritenzione in trattamento, uso autoriportato di droghe, craving per la cocaina, miglioramento delle condizioni cliniche, del tono dell'umore e dei comportamenti a rischio per HIV. *Risultati:* I partecipanti assegnati a ricevere cabergolina hanno fornito un numero maggiore di campioni di urina negativi per i metaboliti della cocaina (42.4%) rispetto a quelli assegnati a ricevere il placebo (25.0%), tale differenza è risultata statisticamente significativa dopo aver controllato le differenze baseline nell'uso di cocaina autoriportato (F = 2.95, gl = 3; P = 0.05). I partecipanti trattati con cabergolina hanno dimostrato un miglioramento rispetto al placebo dal momento baseline all'ottava settimana se misurato usando l'Indice della Gravità della Dipendenza (ASI), sottoscala dell'occupazione (cambiamento complessivo = -0.09, ds = 0.10, t = 2.36, P < 0.05). La sicurezza e le misure di evento avverse hanno mostrato percentuali e tipologie di lamentele simili relativamente alla condizione di trattamento. *Conclusioni:* Questi risultati, combinati con l'apparente sicurezza della cabergolina quando utilizzata con questa popolazione, forniscono un sostegno empirico per condurre uno studio di più vaste proporzioni su questo farmaco.

Shoptaw S, Wilkins J, Twitchell G, Majewska MD, Yang X, Ling W.

I partecipanti ad uno studio pilota controllato che hanno ricevuto deidroepiandrosterone durante il trattamento per la dipendenza da cocaina mostrano alte percentuali d'uso di cocaina.

Experimental and Clinical Psychopharmacology 12(2), 126-35. 2004.

Abstract: Ventitrè partecipanti dipendenti da cocaina sono stati casualmente assegnati a ricevere deidroepiandrosterone (DHEA; n = 11; 100 mg/die) o placebo (n = 12) nell'ambito di un gruppo di counseling cognitivo-comportamentale che si è riunito tre volte la settimana per 12 settimane. Sono state considerate come variabili di esito, la ritenzione in trattamento, il monitoraggio delle sostanze stupefacenti mediante analisi delle urine, il craving per la cocaina, le esperienze avverse e la compliance al farmaco. I partecipanti trattati con DHEA sono rimasti in trattamento per 45.8 gg (DS = 28.8), mentre quelli trattati con il placebo per 70.7 gg (DS = 20.6), $t(21) = -2.4$, $p = .03$, e hanno fornito il 26.8% (SD = 29.3) di campioni di urina senza i metaboliti della cocaina rispetto al 70.6% (SD = 39.9) di quelli trattati con placebo, $t(21) = -3.0$, $p = .01$. Non sono state riscontrate differenze rispetto al craving per la cocaina o alle esperienze avverse. La compliance al farmaco è stata alta. I risultati indicano l'inefficacia dell'uso di elevate dosi di DHEA come terapia farmacologica per la dipendenza da cocaina.

Silverman K, Wong CJ, Needham M, Godfrey KM, Crone-Todd DE, Fingerhood M.

Rinforzo per l'astinenza mediante salario nel trattamento per uso persistente di cocaina in pazienti a trattamento metadonico che assumevano droghe per via iniettiva.

2004. June 12-17 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence

Abstract: il Luogo di Lavoro Terapeutico (Therapeutic Workplace) è un trattamento per la tossicodipendenza che si basa sull'attività lavorativa remunerata per rinforzare l'astinenza. I partecipanti sono assunti e pagati per il lavoro effettuato, ma viene loro richiesto di fornire campioni di urine negativi alle sostanze per guadagnarsi l'accesso quotidiano al posto di lavoro. Questo tipo di intervento si è dimostrato efficace nel promuovere l'astinenza da eroina e cocaina in madri in trattamento metadonico che si erano dimostrate resistenti al trattamento. Questo studio, tuttora in corso, è stato condotto per determinare se il Luogo di Lavoro Terapeutico possa promuovere l'astinenza dall'uso di cocaina in pazienti facenti uso di droghe per via iniettiva in trattamento metadonico e per esaminare il ruolo del rinforzo basato sull'offerta di salario nel promuovere l'astinenza. Pazienti a trattamento metadonico, disoccupati, con campioni di urina positivi per la cocaina e con visibili segni di uso di sostanze per via iniettiva, sono stati invitati a frequentare il luogo di lavoro. I partecipanti che frequentavano il luogo di lavoro e che hanno continuato a fornire campioni di urine positivi per 4 settimane sono stati casualmente assegnati al gruppo di Solo Lavoro (n = 29) o al gruppo Astinenza e Lavoro (n = 27). Tutti i partecipanti potevano frequentare il luogo di lavoro per 4 ore il giorno per 26 settimane e potevano guadagnare fino a \$8/ora come paga base e \$2/ora per tipo di prestazione di lavoro. I campioni di urina venivano raccolti ogni lunedì, mercoledì e venerdì. I partecipanti assegnati al gruppo di Solo Lavoro potevano lavorare e guadagnare indipendentemente dai risultati dell'analisi delle urine. I partecipanti assegnati al gruppo di Astinenza & Lavoro potevano lavorare solamente quando la loro concentrazione di benzoilecgonina nelle urine fosse scesa del 20% il giorno; campioni positivi o mancanti riducevano temporaneamente la paga base a \$1/ora. I risultati preliminari mostrano che la percentuale di campioni di urina negativi alla cocaina era significativamente

più alta nel gruppo di Astinenza e Lavoro (29%) rispetto al gruppo di Solo Lavoro (10%) ($p = 0.011$; effect size $f = 0.35$). Questi risultati preliminari dimostrano che il Luogo di Lavoro Terapeutico può aumentare l'astinenza per la cocaina nei consumatori di sostanze per via iniettiva.

Smelson DA, Williams J, Ziedonis D, Sussner BD, Losonczy MF, Engelhart C, et al
Uno studio pilota controllato in doppio cieco sul risperidone per decrescere l'insorgere del craving in pazienti recentemente astinenti.

Journal of Substance Abuse Treatment 27(1), 45-9. 2004.

Abstract: L'uso di cocaina determina un aumento iniziale nella neurotrasmissione di dopamina e serotonina che risulta essere ampiamente responsabile degli effetti piacevoli e di rinforzo per l'uso della droga. La non regolarità di funzionamento di questi neurotrasmettitori durante l'astinenza riveste un importante ruolo nel craving. La recente ricerca si è basata sull'uso di antagonisti della dopamina e della serotonina nei primi interventi per ridurre il craving per la cocaina sia nei pazienti schizofrenici che non schizofrenici dipendenti da cocaina. Questo trial controllato in doppio cieco, ha confrontato il risperidone con il placebo nel ridurre l'insorgenza del craving per la cocaina. Trentaquattro soggetti con dipendenza da cocaina sono stati casualmente assegnati al trattamento con risperidone o placebo, e sono stati sottoposti ad una procedura di esposizione settimanale alla cocaina. Anche se entrambi i gruppi hanno riportato una riduzione del craving nel tempo, non c'erano differenze significative fra quelli trattati con risperidone ($n=19$) rispetto a quelli che avevano preso il placebo ($n=16$) sul quattro dimensioni del craving. I risultati non sostengono l'ipotesi che il risperidone riduca il craving per la cocaina tra individui cocaina dipendenti e non schizofrenici.

Somoza EC, Winhusen TM, Winhusen TM, Bridge TP, Bridge TP, Rotrosen JP, et al
Uno studio pilota sull'uso del metilfenidato nel trattamento dei pazienti dipendenti da cocaina con un deficit dell'attenzione/disturbo da iperattività.

Journal of Addictive Diseases 23(1), 77-92. 2004.

Abstract: E' stato condotto uno studio multicentrico sull'uso del metilfenidato nel trattamento dei pazienti cocainomani con deficit dell'attenzione/disturbi da iperattività. Sono stati arruolati 41 partecipanti in 10 settimane per i quali erano soddisfatti il criterio DSM-IV per i deficit dell'attenzione/ disturbi da iperattività e la dipendenza di cocaina. La dose totale giornaliera di metilfenidato è stata di 60 mg (20 mg TID). I partecipanti hanno ricevuto per tutto il trial, una terapia individuale per abuso di sostanza. Le misure di sicurezza hanno incluso, eventi avversi, segni vitali, ed elettrocardiogrammi. L'efficacia del Metilfenidato è stata stimata attraverso misurazioni soggettive e oggettive. Il 70% dei partecipanti hanno completato lo studio. Il Metilfenidato è stato ben tollerato dai partecipanti come indicato dalle misure di sicurezza. Le misure di efficacia soggettive hanno suggerito un miglioramento dei partecipanti sia per i disturbi dell'attenzione che per la dipendenza da cocaina. La benzoilecgonina ha indicato un miglioramento nei soli partecipanti motivati. Per questa popolazione, potrebbe essere necessario compiere uno studio controllato in doppio cieco sul metilfenidato

Stotts AL, Potts G, Ingersoll G, Schmitz JM, Grabowski J.

Breve colloquio motivazionale con feedback psicofisiologico per il trattamento per abuso di cocaina.

2004. June 12-17 2004. Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence.

Abstract: Gli interventi di colloquio motivazionale (MI) breve e il feedback individualizzato, in particolare in relazione ai marker biologici di rischio e di danno, è ritenuto efficace per i disturbi dovuti all'uso di alcol, ma, per i disturbi dovuti all'uso di cocaina e di altre sostanze (SUDs), non è stata completamente indagata la sua efficacia. E' stato condotto uno studio randomizzato controllato al fine di valutare la fattibilità e la praticabilità di un breve intervento di colloquio motivazionale con feedback mediante EEG (P300) grafico in consumatori di cocaina. Gli obiettivi specifici erano: 1) stimare l'impatto soggettivo del feedback con EEG grafico, e 2) raccogliere dati preliminari sull'efficacia del MI e del Feedback nella riduzione dell'uso di cocaina. 33 soggetti consumatori di cocaina in cerca di trattamento sono stati casualmente assegnati a due sessioni di intervento con MI/Feedback o alla condizione di controllo, caratterizzata da nessun trattamento. Sono state condotte delle sessioni settimanali di MI per due settimane. Tutti i partecipanti hanno effettuato un'analisi con EEG al momento della presa in carico e al termine del trattamento, mentre le analisi delle urine sono state effettuate due volte la settimana e una settimana successiva al termine del trattamento. I risultati indicano che l'analisi con EEG è fattibile e che l'impatto soggettivo del feedback è stato molto positivo. Sia i pazienti che i terapeuti riportano che il feedback con EEG è stato interessante e utile nel raggiungere l'obiettivo ulteriore dell'astinenza da cocaina. Ancora più importante è il fatto che si siano trovate delle differenze significative tra i gruppi sugli esiti degli esami delle urine, in favore dell'intervento con MI. La percentuale di coloro che sono risultati positivi alle urine è stata di 84.9% per il gruppo di controllo e del 60.3% nel gruppo che aveva ricevuto MI, $F(1, 28) = 5.37, p < .028$. Sia i dati oggettivi che quelli soggettivi supportano l'utilizzo del MI breve e del feedback per i consumatori di cocaina. Ricerche ulteriori devono determinare se i protocolli per MI più intensivo possano produrre ulteriori riduzioni di uso di cocaina o se MI sia usato al meglio come intervento propedeutico per promuovere e preparare gli individui con SUDs a ricevere un trattamento comportamentale/farmacologico più intensivo.

Vosburg SK, Hart CL, Haney M, Foltin RW.

Una valutazione degli effetti di rinforzo della memantina su esseri umani dipendenti da cocaina.

Drug & Alcohol Dependence 79(2), 257-60. 2005.

Abstract: Lo scopo di questo studio ambulatoriale in doppio cieco era valutare il rinforzo e gli effetti soggettivi dell'antagonista non competitivo memantina N-metile-d-aspartato (NMDA) in esseri umani dipendenti da cocaina. Otto partecipanti (due donne, sei maschi) hanno completato questo studio che è consistito di tre blocchi di sette sessioni; ogni blocco ha testato una dose diversa di memantina. Durante le prime due sessioni di ogni blocco, i partecipanti "hanno campionato" una capsula di memantina (10, 20, o 30 mg) e la capsula di placebo che era disponibile per le prossime cinque sessioni. Durante le cinque sessioni successive, i partecipanti avevano l'opportunità di autosomministrarsi o la capsula con il principio attivo o quella contenente il placebo. La memantina non aveva effetti di rinforzo e le stime degli effetti soggettivi non si sono alterate in funzione della dose. I risultati

suggeriscono che queste dosi di memantina non hanno attendibilità per l'abuso in individui dipendenti da cocaina.

Weiss RD, Griffin ML, Gallop RJ, Najavits LM, Frank A, Crits-Christoph P, et al
L'effetto della frequentazione e della partecipazione ad un gruppo di auto-aiuto del tipo "12 passi" sugli esiti relativi all'uso di droghe in pazienti dipendenti da cocaina.
Drug and Alcohol Dependence 77(2), 177-84. 2005.

Abstract: Sebbene i pazienti dipendenti da cocaina siano spesso inviati a gruppi di auto-aiuto del tipo "12 passi", finora sono state condotte poche ricerche per esaminare i benefici della frequentazione di questi gruppi in questa popolazione. Inoltre, la distinzione tra il frequentare le riunioni ed il partecipare attivamente alle attività previste nei programmi "12 passi" non è stata specificatamente esaminata. Nello Studio sul Trattamento Collaborativo per la Cocaina dell'Istituto Nazionale sull'Abuso di Droghe (NIDA), 487 pazienti non residenziali dipendenti da cocaina sono stati arruolati in cinque diversi ambulatori per partecipare ad un trial controllato randomizzato sui trattamenti comportamentali della durata di 24 settimane. I dati dello studio sono stati esaminati per vedere se il frequentare gruppi di auto-aiuto o la partecipazione attiva fossero correlate ad un successivo uso di droghe. La frequentazione di gruppi dei 12 passi non ha predetto il successivo uso di droghe. Tuttavia, la partecipazione attiva a gruppi dei 12 passi in un determinato mese ha predetto un minor uso di cocaina nel mese successivo. Inoltre, i pazienti che aumentarono la loro partecipazione ai gruppi a 12 passi durante i primi 3 mesi di trattamento riportavano un uso di cocaina significativamente minore significativamente ed un punteggio all'ASI relativo all'uso di droghe più basso nei 3 mesi successivi. Infine, il counseling individuale sulle droghe, basato su un modello a 12 passi, e la maggiore partecipazione ai 12 passi hanno prodotto ciascuno dei benefici distinti. I risultati suggeriscono che la partecipazione attiva ai 12 passi da parte di pazienti dipendenti da cocaina è più importante del frequentare le riunioni, e che una combinazione tra il counseling individuale sulle droghe e la partecipazione attiva ai 12 passi è efficace per questi pazienti.

Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinis JP, Montgomery MA, Jeffrey Goldsmith R, et al

Un trial controllato di screening per tiagabina, sertralina e donepezil come trattamenti per la dipendenza da cocaina.

Addiction 100 Suppl.1, 68-77. 2005.

Abstract: *Obiettivi:* Condurre una valutazione preliminare della sicurezza e dell'efficacia di tiagabina, sertralina o donepezil in confronto con il placebo come trattamento per la dipendenza da cocaina. *Disegno dello studio:* E' stato condotto un studio di 10 settimane con pazienti non residenziali utilizzando il disegno dello studio del trial sullo screening rapido dell'efficacia per la cocaina (CREST). *Setting:* Questo studio è stato condotto presso l'Unità di Ricerca e Sviluppo sui farmaci di Cincinnati (MDRU) e presso un centro affiliato in Dayton, Ohio. *Partecipanti:* I partecipanti rispondevano ai criteri per la dipendenza da cocaina secondo la versione IV del Manuale di Diagnostica e Statistica per i Disturbi Mentali (DSM-IV). Sono stati arruolati sessantasette partecipanti e 55 completarono le misure finali dello studio. *Intervento:* Le dosi quotidiane mirate del farmaco erano 20 mg di tiagabina, 100 mg di sertralina e 10 mg di donepezil. Tutti i partecipanti hanno ricevuto 1 ora di terapia individuale cognitivo-comportamentale secondo manuale su una base settimanale. *Misure*

d'esito considerate: Le principali misure d'esito erano il livello di benzoilecgonina nelle urine (BE), la Scala d'Osservazione dell'Impressione Clinica Globale per la cocaina e l'uso autoriportato di cocaina. Le misure di sicurezza consideravano gli eventi avversi, l'ECG, i segni vitali e le prove di laboratorio. *Risultati:* Le misure soggettive della dipendenza da cocaina hanno indicato un miglioramento significativo per tutti i gruppi in studio. L'analisi delle equazioni di stime generalizzate hanno indicato che il gruppo con tiagabina ha mostrato un trend nella direzione di un calo significativo del livello di BE nelle urine dal momento baseline alla quinta-ottava settimana ($P = 0.10$) e cambiamenti non significativi per gli altri gruppi in studio. Non è stata individuata alcuna modalità di anormalità fisica o di laboratorio attribuibile ad un trattamento con qualsiasi di questi farmaci. Vi sono stati tre eventi avversi gravi riportati, nessuno dei quali è stato correlato alle procedure dello studio. *Conclusioni:* I presenti risultati suggeriscono che possa valere la pena di sottoporre la tiagabina a studi ulteriori come trattamento per la dipendenza da cocaina.

Winhusen TM, Somoza EC, Singal B, Kim S, Horn PS, Rotrosen J.

Misurazione degli esiti in trial clinico per la cocaina: un paragone tra esami tossicologici di tessuti che raccolgono il sudore con l'analisi delle urine e l'auto descrizione da parte dei partecipanti.

Addiction 98(3), 317-324. 2003.

Abstract: Sono stati esaminati i vantaggi di usare un tessuto che raccoglie il sudore (PharmCheck) per rilevare l'abuso di cocaina in 27 pazienti cocaino-dipendenti (di età compresa tra i 21-50 anni) che hanno partecipato a un trial clinico. L'utilità del pezzo di tessuto che raccoglie il sudore è stata stimata in base a: l'affidabilità e la validità di risultati quantitativi rilevati dal tessuto, la possibile degradazione della cocaina a benzoilecgonina (BE) come una funzione del periodo di tempo in cui il tessuto è stata indossato, la completezza del dataset prodotta dall'analisi tossicologica tre volte la settimana comparata con l'analisi del sudore tre volte e una volta la settimana ed i costi relativi associati all'analisi dei tessuti rispetto a quelli dell'analisi delle urine. I dati sono stati raccolti durante un trial clinico ambulatoriale di 10 settimane, in cui i partecipanti indossavano 2 tessuti per il sudore, applicati dopo ogni visita ed un applicato settimanalmente. Tre volte la settimana sono stati raccolti campioni di urina, così come le auto dichiarazioni dei pazienti sull'uso della sostanza. Le rilevazioni quantitative dai tessuti per il sudore hanno dato una buona affidabilità tanto che la correlazione tra i pezzi di tessuto applicati settimanalmente e quelli applicati ad ogni visita settimanale era 0.96. La validità concorrente, come giudicato dalla correlazione tra i livelli quantitativi di BE e i livelli contenuti sia nei tessuti applicati settimanalmente che quelli per visita, era ragionevole. La correlazione tra le risposte riportate dai soggetti sull'uso di cocaina e questi stessi 2 tessuti, era comunque più bassa.

Winhusen T, Somoza E, Harrer JM, Moore E, Ussery T, Kropp F, Singal B et al

Metirapone e cocaina: un studio controllato in doppio cieco sull'interazione tra i farmaci.

Pharmacology, Biochemistry & Behavior 80(4), 631-8. 2005.

Abstract: La ricerca pre-clinica suggerisce che la soppressione della sintesi di adrenocorticosteroidi può diminuire la suscettibilità alla ricaduta nell'uso di sostanze indotta dallo stress. Il metirapone sopprime efficacemente la sintesi del cortisolo e potrebbe essere

una promessa come trattamento della dipendenza da cocaina. Il presente studio residenziale ha valutato l'interazione metirapone - cocaina per valutarne la sicurezza nell'ipotesi di condurre un trial clinico non residenziale. Dodici individui dipendenti da cocaina non in cerca di trattamento hanno completato questo studio controllato in doppio cieco, cross over con due fattori: il farmaco (750 mg di metirapone vs. placebo) e l'infusione (40 mg di cocaina vs. soluzione salina). Le misure di sicurezza considerate includevano i segni vitali, gli eventi avversi, e l'elettrocardiogramma. Le misure di efficacia hanno incluso i punteggi sulla scala analogica e visuale (VAS), i livelli di craving e gli effetti dei farmaci. Le misure neuroendocrine hanno incluso il cortisolo e l'ACTH. Come predetto, il metirapone è stato ben tollerato e non ha esacerbato gli effetti fisiologici della cocaina. Sempre come predetto, il metirapone non ha alterato significativamente gli effetti soggettivi della cocaina. I risultati del presente studio suggeriscono che il metirapone alla dose studiata può essere, con tutta probabilità, usato in modo sicuro in uno studio con pazienti non residenziali consumatori attivi di cocaina.