

Allegato 4 Farmacologia delle sostanze medicinali disponibili per il trattamento della dipendenza da oppiacei

A4.1 Metadone

Il metadone è un potente agonista sintetico degli oppiacei. È disponibile in due formulazioni orali, compresse e soluzione. Quest'ultima è raccomandata nel trattamento della dipendenza da oppiacei, perché è più facile supervisionare l'assunzione di una sostanza liquida rispetto ad una compressa e perché le dosi "take-home" possono essere diluite per ridurre il rischio di assunzione per via iniettiva. Il sapore di entrambe le formulazioni orali è amaro.

In soggetti ancora poco avvezzi al consumo di oppiacei, gli effetti del metadone sono qualitativamente simili a quelli indotti dalla morfina e da altri oppiacei; in soggetti dipendenti da oppiacei, comunque, il metadone previene i sintomi astinenziali, senza produrre stati significativi di sedazione o intossicazione.

Il metadone è caratterizzato da elevata (85%) biodisponibilità orale (per biodisponibilità si intende la percentuale di una sostanza terapeuticamente attiva che raggiunge la circolazione sistemica ed è disponibile in corrispondenza del sito di azione dopo assunzione per via orale). Le concentrazioni plasmatiche di picco si osservano generalmente 2-4 ore dopo la somministrazione. Il metadone si distribuisce ampiamente nei tessuti; è stato riportato che il 60-90% di metadone circola legato alle proteine. Il metadone viene demetilato attraverso gli enzimi epatici del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e 2D6 (CYP2D6) al metabolita principale 2-etilidina-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP). Questo metabolita inattivo viene escreto nelle feci e nelle urine, insieme a metadone immutato. L'uso concomitante di farmaci che agiscono su questi enzimi può produrre interazioni clinicamente significative. Le dosi metadoniche devono essere opportunamente aggiustate.

In fase di mantenimento metadonico sono state riportate concentrazioni plasmatiche in calo, che suggerirebbero lo sviluppo di tolleranza alla sostanza, presumibilmente in conseguenza del meccanismo di autoinduzione degli enzimi microsomiali epatici.

Con il metadone sono state osservate marcate variazioni interindividuali nell'assorbimento, distribuzione, circolazione, metabolismo o eliminazione (cinetica). Le emivite di eliminazione variano considerevolmente – è stato riportato un intervallo di 15-60 ore – ed è necessario intervenire con un accurato aggiustamento del dosaggio attraverso somministrazione ripetuta, dopo il quale si osserva un graduale accumulo nei tessuti.

Il metadone è incluso nella Tabella I della Convenzione Unica sui Narcotici del 1961 (vedere Allegato 7).

A4.2 Buprenorfina

La buprenorfina è un potente agonista parziale sintetico degli oppiacei, caratterizzato da elevata affinità recettoriale e lenta dissociazione recettoriale. Questo significa che i suoi effetti clinici variano sia sul livello di neuroadattamento del soggetto che assume buprenorfina (tolleranza) sia sul livello di occupazione dei recettori al momento dell'assunzione (il momento di più recente assunzione dell'oppiaceo). L'attività parziale della buprenorfina sta a significare che non induce tolleranza agli oppiacei con la stessa intensità del metadone. La sua elevata affinità recettoriale implica che la buprenorfina può bloccare gli effetti di ulteriore uso di oppiacei, senza indurre lo stesso grado di tolleranza del metadone. La sua lenta dissociazione dai recettori e la sua attività parziale insieme determinano una sindrome astinenziale più lieve di quella indotta dal metadone.

Con bassi livelli di neuroadattamento agli oppiacei, tutte le dosi di buprenorfina producono effetti agonisti, in particolare dosi elevate producono effetti qualitativamente simili a quelli causati da basse dosi, ma per un periodo più prolungato. Ad alti livelli di neuroadattamento, ottenuto con uso recente di

oppiacei, comunque, alte dosi di buprenorfina possono sostituirsi all'eroina e ad altri oppiacei sui recettori, determinando un rapido calo dell'effetto degli oppiacei, che si manifesta come astinenza da oppiacei.

In molti Paesi sono state ampiamente utilizzate basse dosi di buprenorfina per la gestione del dolore acuto.

Il potenziale vantaggio della buprenorfina sta nell'ottimo margine di sicurezza. La sua attività di agonista parziale al livello del recettore μ degli oppiacei impedisce che la buprenorfina causi depressione respiratoria potenzialmente fatale, che è associata all'eccessivo consumo di agonisti puri degli oppiacei. Questo margine di sicurezza permette, inoltre, l'utilizzo di dosi maggiori per prolungarne l'azione, senza che a questo si associ un significativo incremento dell'effetto oppiaceo. In questo modo è possibile somministrare una doppia dose di buprenorfina a giorni alterni, senza alcuna dose nei giorni intermedi.

La buprenorfina è stata inclusa nella Tabella III della Convenzione Unica sulle Sostanze Psicotrope del 1971.

A4.3 Prodotto di combinazione buprenorfina-naloxone (4:1)

È disponibile un prodotto di combinazione di buprenorfina e naloxone in rapporto 4:1 in due intensità di dose (2 mg di buprenorfina: 0,5 mg di naloxone e 8 mg di buprenorfina: 2 mg di naloxone). L'efficacia di questo farmaco non è stata esaminata in queste linee guida a causa della mancanza di trial clinici; dato che, comunque, questo farmaco è stato registrato ed è in uso in diversi stati, la farmacologia viene qui descritta.

Mentre la buprenorfina viene assorbita per via sublinguale, il naloxone ha solo un 5-10% di assorbimento sublinguale^[267]. Si ritiene che questo porti ad una dose troppo bassa per produrre un effetto clinico. Pur possedendo un'affinità simile per i recettori degli oppiacei, l'effetto della buprenorfina risulta dominante, perché presente in concentrazioni molto più elevate nel sangue. Se il prodotto di combinazione buprenorfina-naloxone viene iniettato per via endovenosa, invece, la dose di naloxone può indurre astinenza da oppiacei, in base alle circostanze.

Nei soggetti dipendenti da eroina o da altri agonisti degli oppiacei, la somministrazione del prodotto di combinazione buprenorfina-naloxone per via endovenosa provoca astinenza da oppiacei^[268,269]. Dosi più elevate di buprenorfina-naloxone inducono un più significativo stato di astinenza^[270]. Negli assuntori di oppiacei non dipendenti, la somministrazione del prodotto buprenorfina-naloxone per via endovenosa non induce astinenza da oppiacei, ma l'effetto oppiaceo della buprenorfina viene attenuato dal naloxone, determinando un effetto ridotto e ritardato^[271]. Per pazienti in trattamento con buprenorfina, o per coloro che assumono buprenorfina illecitamente, l'assunzione del prodotto buprenorfina-naloxone per via endovenosa non sembra indurre astinenza^[272], perché occorrono dosi più elevate di naloxone per rimuovere la buprenorfina o perché l'emivita del naloxone è troppo breve rispetto alla lenta dissociazione della buprenorfina dai recettori per gli oppiacei.

A4.4 Farmaci antagonisti degli oppiacei

Naltrexone

Il naltrexone è un antagonista degli oppiacei attivo per via orale, con un'efficace durata d'azione di 24-48 ore, il che rende questo farmaco adatto per una singola somministrazione giornaliera. È caratterizzato da un'affinità molto elevata per i recettori degli oppiacei e rimuove eroina e metadone in pochi minuti, la buprenorfina in 1-4 ore. Viene usato per scopi clinici dopo la disintossicazione da oppiacei per prevenire le ricadute.

Naloxone

Il naloxone è un antagonista degli oppiacei disponibile in soluzione iniettabile; a breve durata d'azione, viene usato nella gestione dell'overdose da oppiacei, per invertire gli effetti degli oppiacei. Viene scarsamente assorbito per via orale e viene usato, quindi, per via intramuscolare o endovenosa. È caratterizzato da un'emivita di circa un'ora, ma continua a tenere occupato il 50% dei recettori per 2 ore dopo la somministrazione, grazie al suo legame con il recettore^[273].

A4.5 Farmaci per la gestione dell'astinenza da oppiacei

Agonisti alfa-adrenergici

Gli agonisti alfa-2, clonidina, lofexidina e guanfacina, agiscono sul sistema nervoso autonomo centrale e periferico, riducendo il rilascio endogeno di adrenalina e noradrenalina che, rispetto alla condizione normale, risultano in eccesso durante l'astinenza da oppiacei. Questo rallenta la frequenza cardiaca, abbassa la pressione arteriosa, riduce il tono muscolare e induce sedazione. La lofexidina è più specifica nell'azione a livello periferico e non induce ipotensione con la stessa intensità. Sia lofexidina che clonidina sono caratterizzate da una breve durata d'azione e vengono assunte quattro volte al giorno. La guanfacina, invece, viene assunta una volta al giorno.