



Regione Veneto – Assessorato alle Politiche Sociali  
PFT – Piano di Formazione Tossicodipendenze

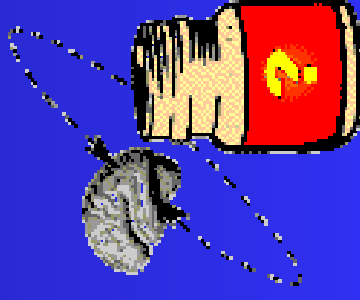
Aspetti gestionali ed assistenziali della pratica  
infermieristica nei servizi per le tossicodipendenze

# USO RAZIONALE DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE NELLE TOSSICODIPENDENZE



*dr. Paolo Civitelli*

*Ser.T. di Castelfranco V.to*



*Verona, 10 dicembre 2003*

- Eroina

- Cocaina

- Alcol

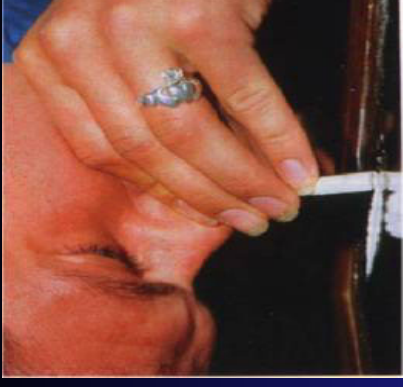
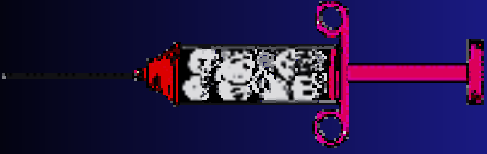
- Nicotina

- Cannabis

- Extasy

- Altre sostanze – farmaci

- Altre dipendenze



# Trattamenti Farmacologici

- Sostitutivi
- Antagonisti
- Avversivanti
- Sintomatici



Eroina 1926 (UK)

Metadone 1965 (USA)

$\alpha$ -l-acetilmétadololo (LAAM) 1993 (USA)

Codeina

Buprenorfina 1995 (F) 2000 (I)

Naltrexone

Sintomatici



# Obiettivi del Trattamento

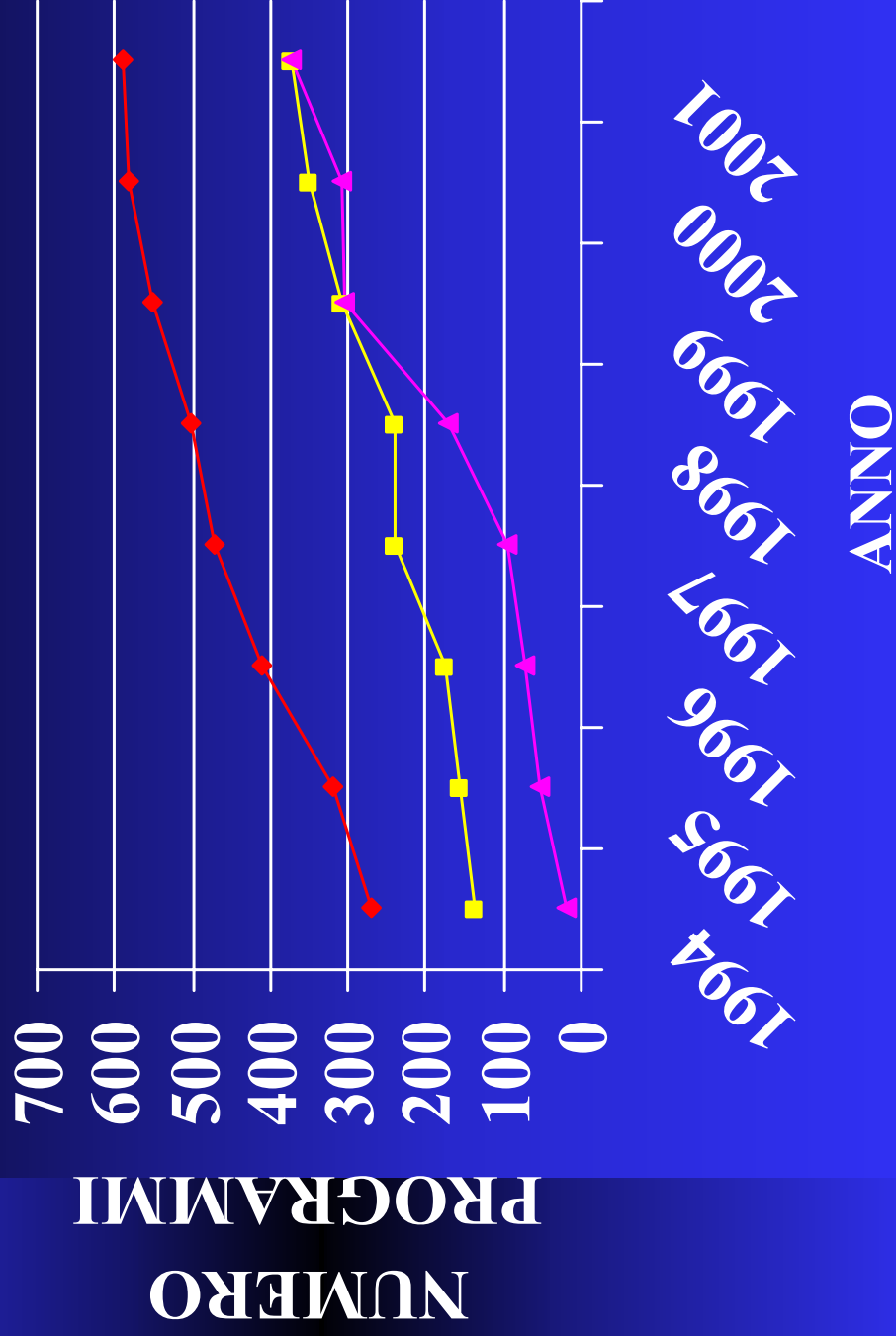
- Migliorare la compliance
- Meno ricoveri
- Ridurre l'uso di sostanze
- Ridurre le complicanze infettive
- Migliorare la qualità della vita
- Riabilitazione psico-sociale

Qual'è il migliore trattamento  
farmacologico?

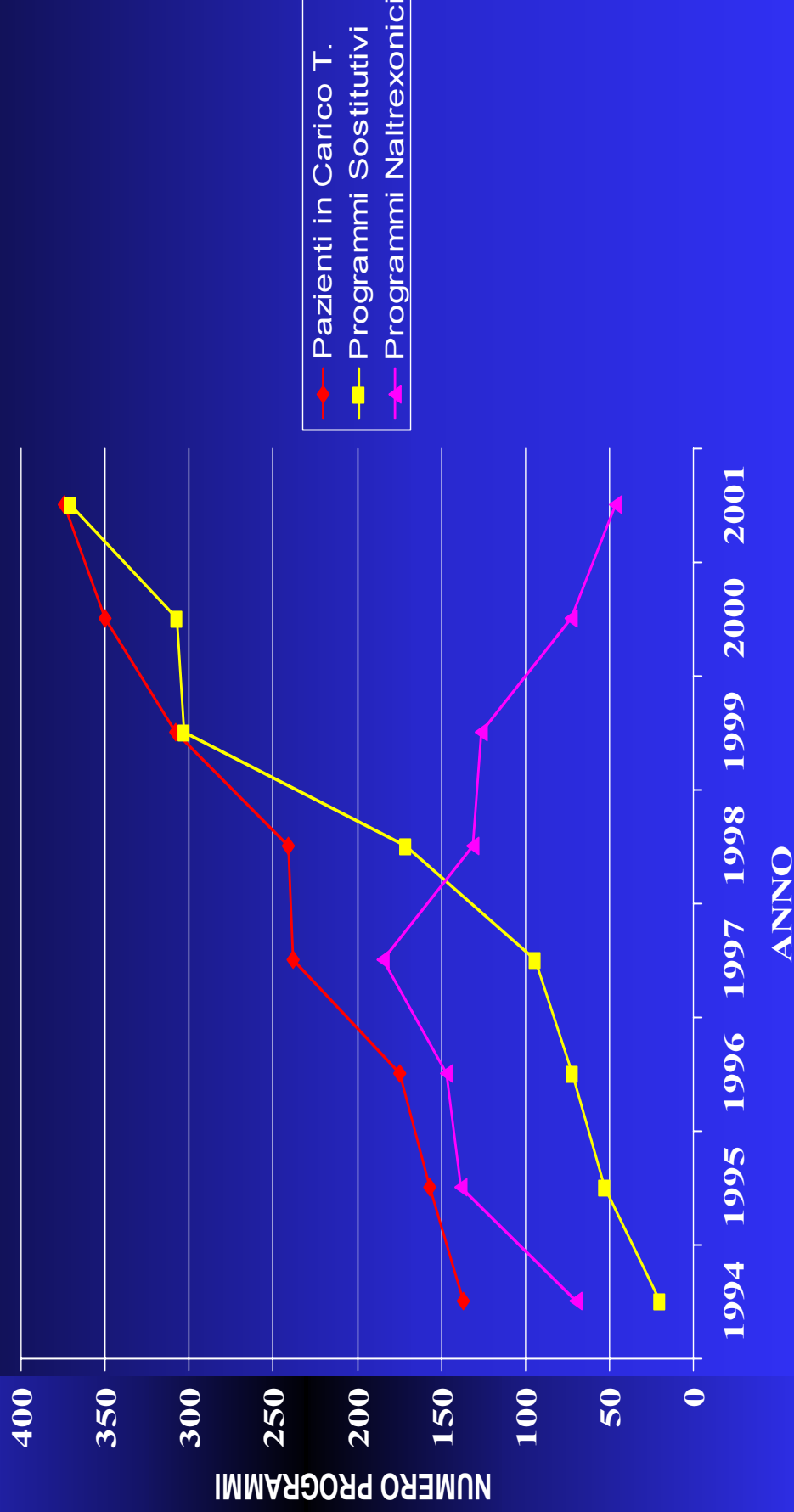


Come riuscire a trattare il maggior  
numero di eroinomani  
(e per maggior tempo)?

# I Programmi Sostitutivi nel Ser.T. di Castelfranco V.

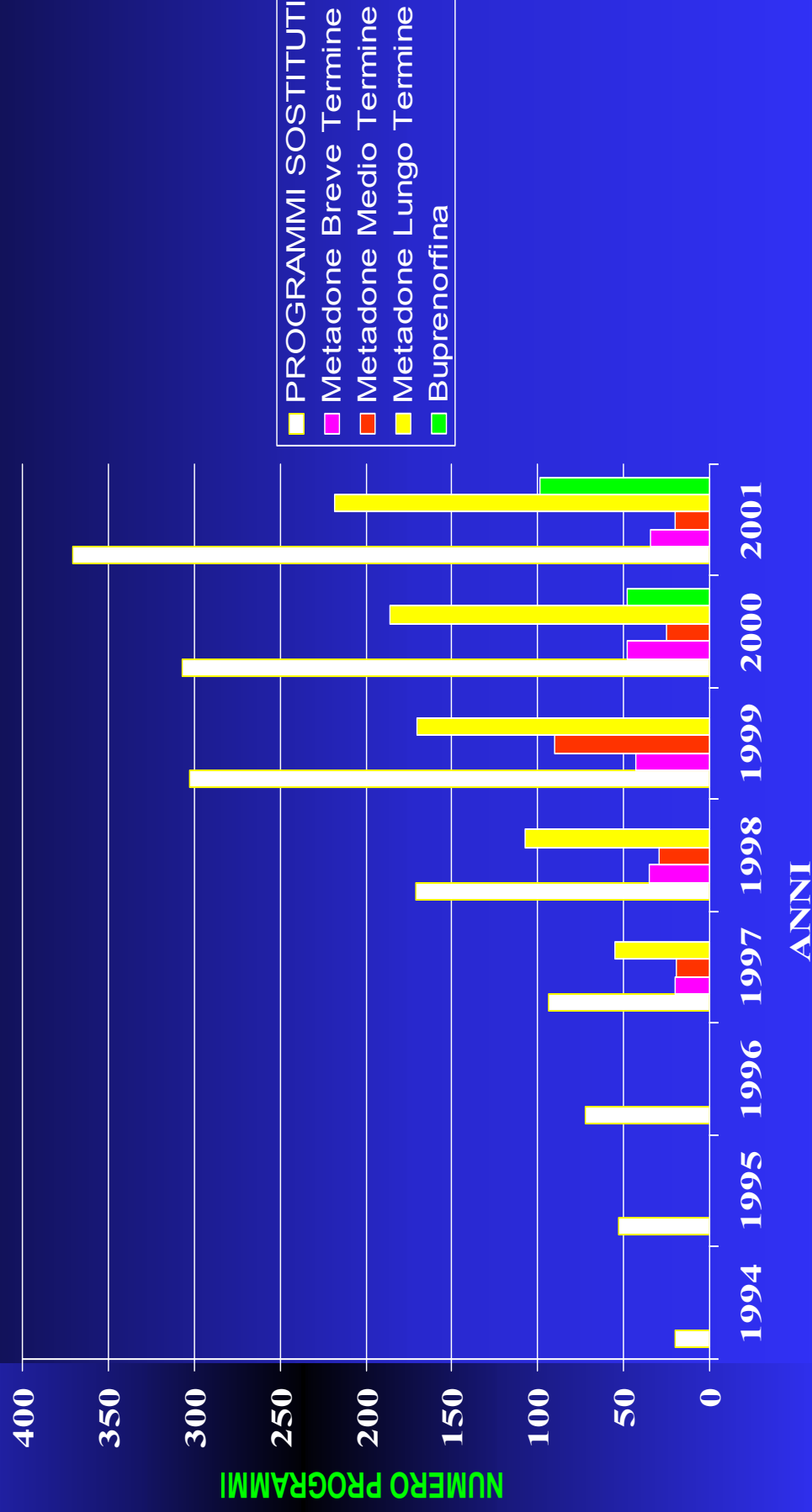


# *Confronto Programmi Sostitutivi / Programmi Naltrexonici*

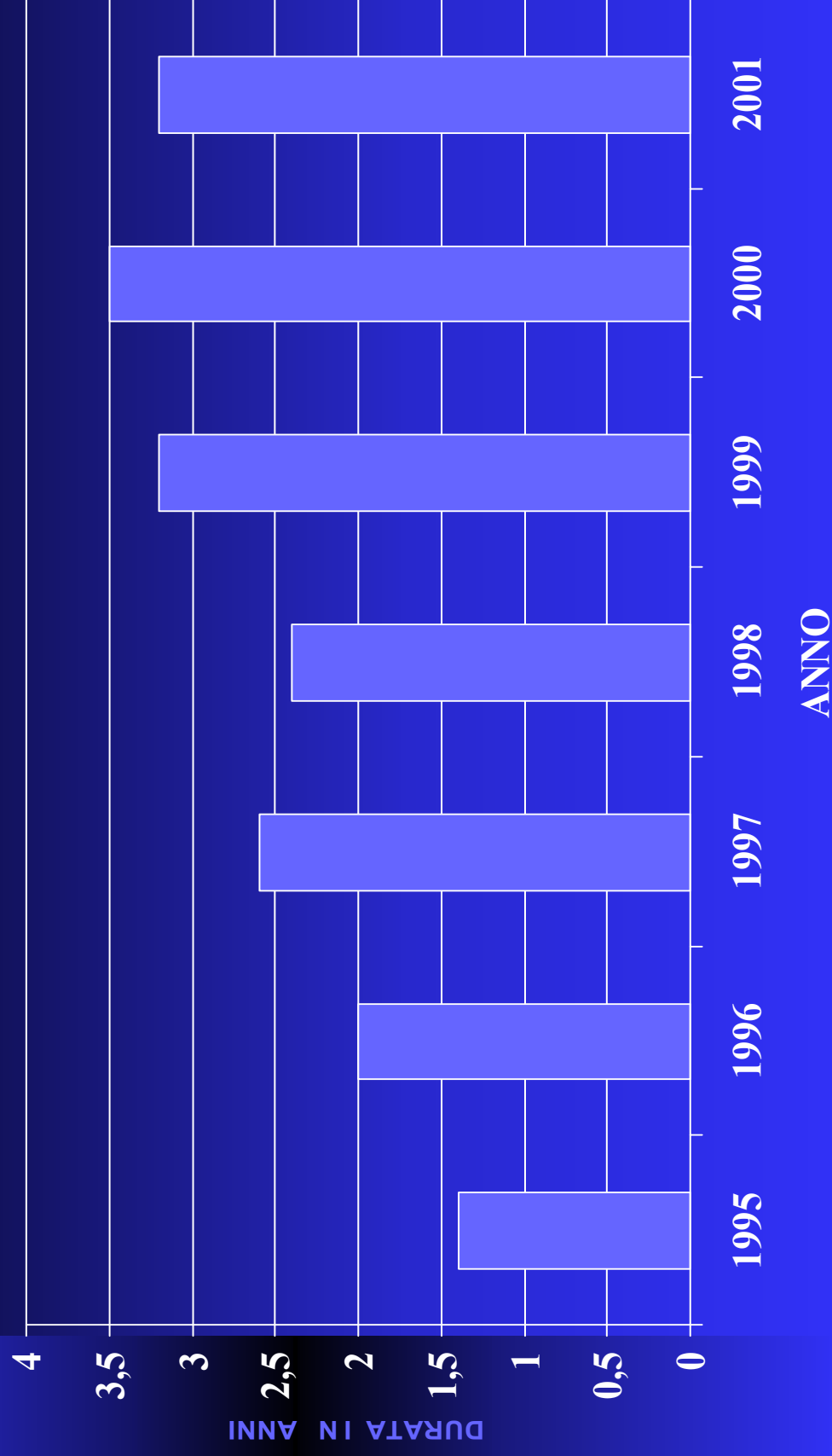




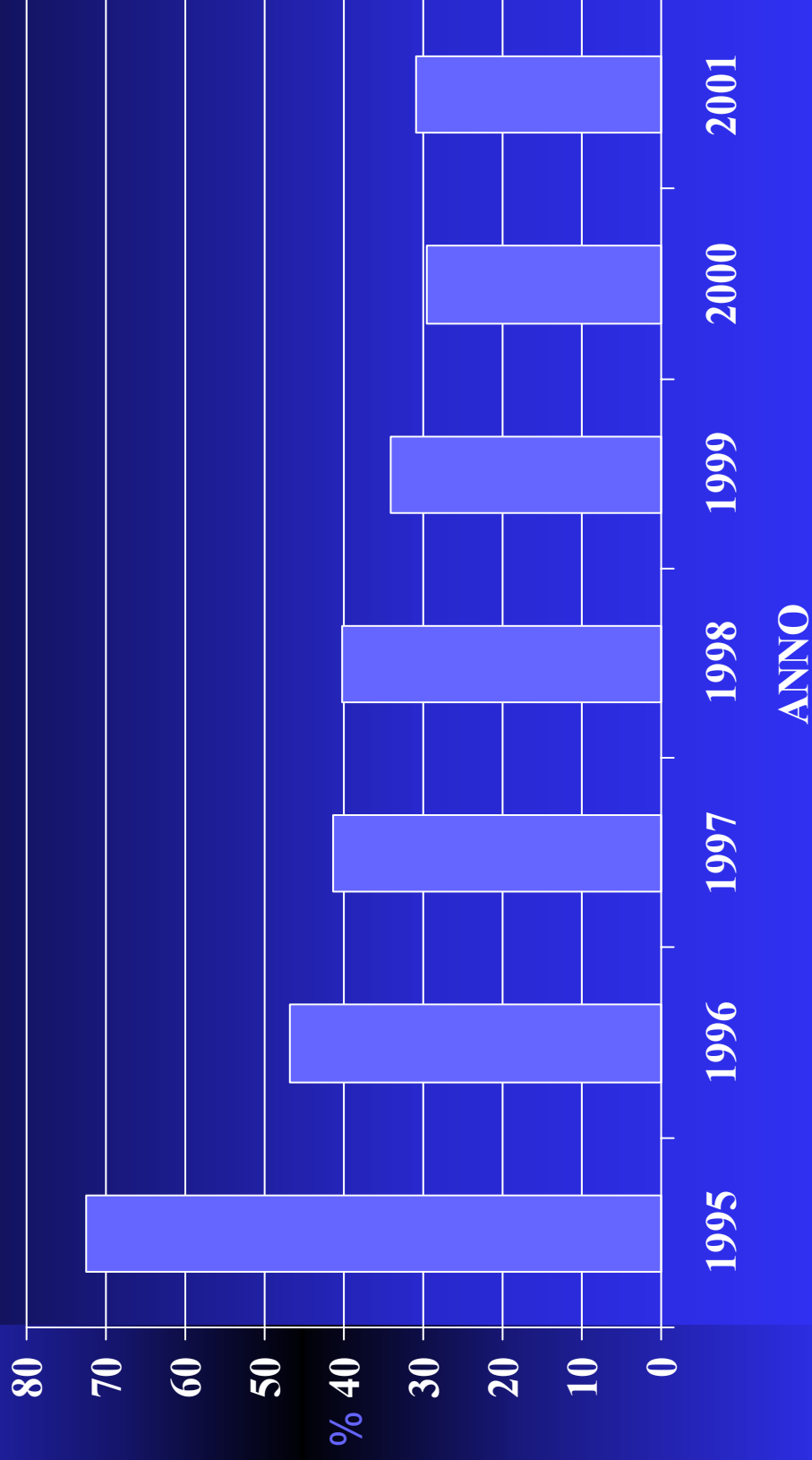
# Tipologia dei Programmi Sostitutivi



# *Durata Media dei Programmi*



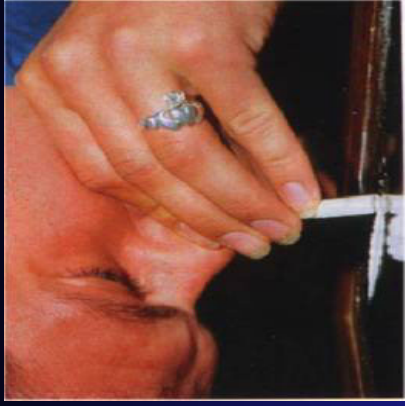
# *Turnover Utenti*





# *FARMACI SOSTITUTIVI*

Caratteristiche Farmacocinetiche

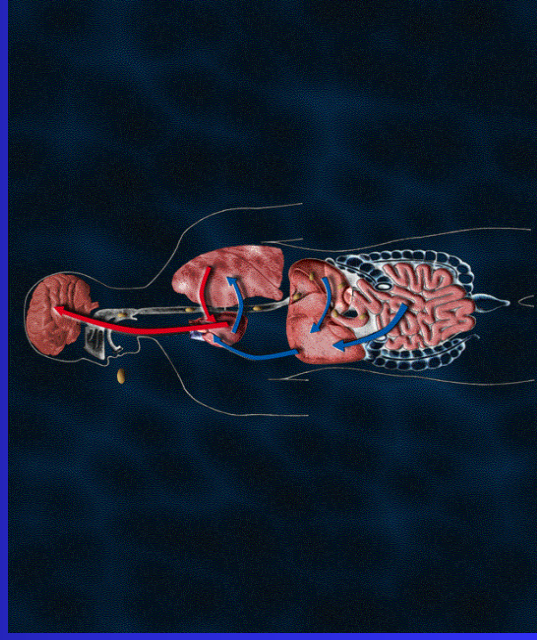


## Assorbimento

	Eroina	Morf	Met	LAAM	Cod	Bup
Via Parenterale	++	++	+	-	-	+
Via orale	+/-	+	++	++	++	+/- (se ingerita) ++ (s.l.)

# Biodisponibilità

	Eroina	Morf	Met	LAAM	Cod	Bup
Via Orale	30%	25%	90%	70%	60%	35-55%





## Variazioni della Concentrazione Plasmatica (a parità di dose somministrata)

<b>Buprenorfina</b>	<b>fino a 7 volte</b>
<b>Metadone</b>	<b>fino a 17 volte</b>

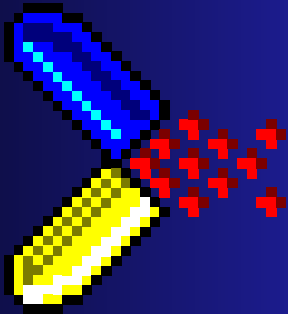
**NB: Metadone racemo**



## Dose Letale

Eroina	Morf	Met	LAAM	Cod	Bup
-	120 mg (orale)	50 mg (orale)	-	0.5-1 gr (orale)	-





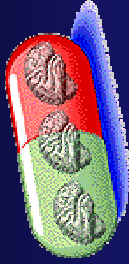
## Metabolismo

Eroina	Morf	Met	LAAM	Cod	Bup
<p>Epatico</p> <p>↓</p> <p>Urine</p>	<p>Epatico CYP3A4</p> <p>↓</p> <p>Urine</p>	<p>Epatico CYP3A4</p> <p>↓</p> <p>Urine Bile</p>	<p>Epatico CYP3A4</p>	<p>Epatico CYP2D6</p>	<p>Epatico CYP3A4</p> <p>↓</p> <p>Feci Urine</p>



# Interazioni farmacologiche

Sostanza d'abuso	Farmacocinetica	Interazioni	Induzione microsomi epatici	Inibizione microsomi epatici
<b>Buprenorfina</b>	<b>CYP3A4</b>	<b>Alcuni inibitori delle proteasi; Macrolidi; Ketoconazolo</b>		<b>CYP2D6 CYP3A4</b>
<b>Codeina e morfina</b>	<b>CYP2D6 CYP3A4</b>	<b>Ritonavir; SSRI; Aloperidolo e altri neurolettici; Inibitori CYP3A4</b>		
<b>Metadone</b>	<b>CYP3A4</b>	<b>Barbiturici, etanolo, rifampicina; ↑ Diazepam, cimetidina; ↓ AZT; Didanosina; Tutti gli inibitori delle proteasi</b>		<b>CYP2D6</b>



## Emivita

Eroina	Morf	Met	LAAM	Cod	Bup
9-30 min	1.9-3.1 h	25 h	31-100 h	2.7-7.9 h	2-5 h



## Sindrome d'astinenza

Sostanza	Comparsa (h)	Picco (h)	Termine (gg)
Eroina	8-12	48-72	5-10
Morfina	14-20	36-48	5-10
Metadone	36-72	72-96	14-21

# Caratteristiche farmacocinetiche della buprenorfina

- **Somministrazione s.l. senza rischio di sovradosaggio:**

*Il primo passaggio epatico rende inefficace l'80% del prodotto assorbito per via orale, anche a dosi elevate*

- **Efficacia per via s.l.:**

*Assorbimento rapido: max 8 min*

*Rapida insorgenza d'azione: circa 30 min*

*Durata d'azione prolungata (oltre le 24 h)*

*Nessuna fluttuazione plasmatica, nessuna correlazione significativa tra livelli plasmatici ed effetti clinici*

- **Metabolismo epatico senza rischio di accumulo:**

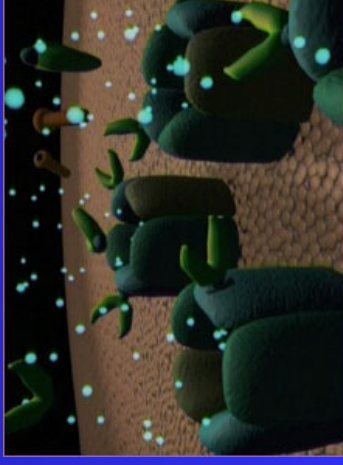
*I metaboliti non superano la barriera ematoencefalica*

*Eliminazione principale dei metaboliti con le feci*

# BUPRENORFINA

## Farmacodinamica

Grande affinità per i recettori  $\mu$  ( e  $\kappa$  )  
(1000 volte > della morfina in vitro e 2000 volte in vivo)



# Farmacodinamica

Opiacei	$\mu$	$\kappa$	$\delta$
Eroina	+++		
Morfina	+++	+	
Buprenorfina	P	--	
Naltrexone	---	---	-

$\mu$	Analgesia, Depressione respiratoria, Dipendenza, Euforia, Miosi, Sedazione
$\kappa$	Analgesia, Depersonalizzazione e disorientamento, Depressione respiratoria (moderatamente), Disforia, Sedazione
$\delta$	Allucinazioni, Analgesia, Disforia

# Caratteristiche farmacodinamiche della buprenorfina

- **Affinità elevata e specifica per i recettori degli oppioidi:**

*Azione agonista parziale*

*Antagonismo difficile da parte del naloxone*

- **Agonista parziale dei recettori  $\mu$  ed antagonista dei recettori  $\kappa$ :**

*Effetto analgesico potente ( $\mu$ )*

*Manca di effetto disforico (anti- $\kappa$ )*

*Effetto antidepressivo (anti- $\kappa$ )*

- **Dissoctazione molto lenta dai recettori degli oppioidi:**

*Lunga durata d'azione*

*Debole sviluppo di tolleranza*

*Astenza minima e ritardata alla sospensione del farmaco*



# BUPRENORFINA: OPPIACEO CON CARATTERISTICHE PARTICOLARI

- Agonista/Antagonista
- Agonista parziale
- Effetto tetto
- Emivita breve
- Elevata affinità
- Dissociazione lenta
- Biodisponibilità

# Farmacologia clinica

## **Metadone:**

- Soppressione della sindrome d'astinenza
- Programma di disassuefazione
- Programma di mantenimento
- Intensità di effetti collaterali
- Tolleranza
- Somministrazione quotidiana
- Monitoraggio concentrazioni plasmatiche

## **Buprenorfina:**

- Soppressione della sindrome d'astinenza
- Programma di disassuefazione
- Programma di mantenimento
- Ridotti effetti collaterali
- Ridotta tolleranza
- Somministrazione a giorni alterni
- (monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche)

# Storia della Buprenorfina in Italia

- Temgesic®
- Farmacopea da strada
- Esperienze terapeutiche locali
- Subutex®
- Esperienza clinica nel Ser.T.

# Aspetti Particolari in Clinica

- Prima dose
- Astinenza
- Induzione
- Terapia detossificante
- Mantenimento
- Posologia
- Fine trattamento

# Aspetti Problematici in Corso di Trattamento

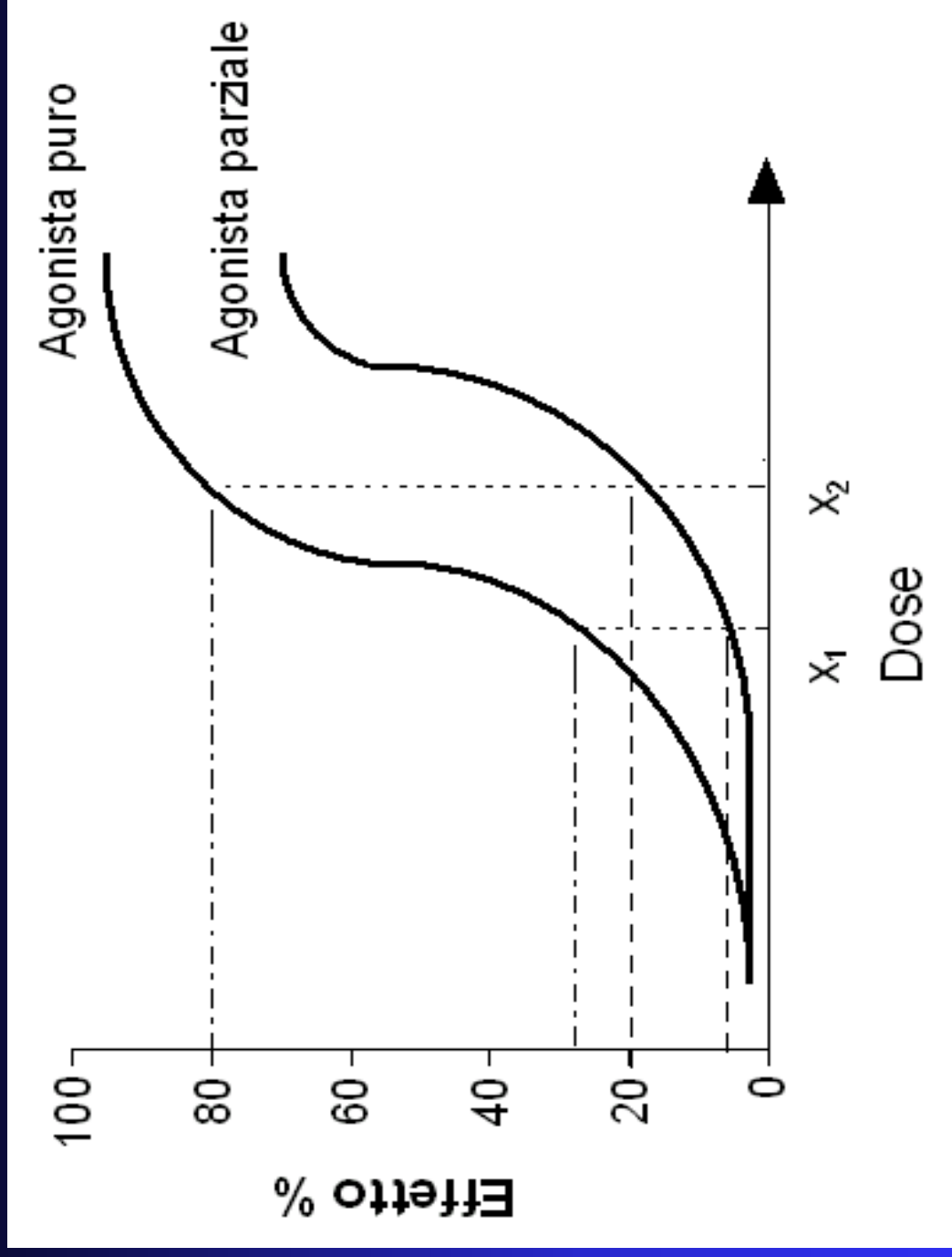
- Uso di oppiacei
- Controllo del craving
- Uso di altre sostanze
- Diversione i.v.
- Altre terapie farmacologiche
- Overdose
- Gravidanza

# Uso di Altre Sostanze in Corso di Trattamento

•Alcol	= 7,1 %	( 21,3 % )
•Cocaina	= 8,4 %	( 17,5 % )
•BDZ	= 5,3 %	( 12,6 % )

# Diversione i.v.

Il 4,4 % dei paz. in trattamento  
assume la terapia per via i.v.  
(contro il 72,6 % dei consumatori di  
buprenorfina “da strada”)

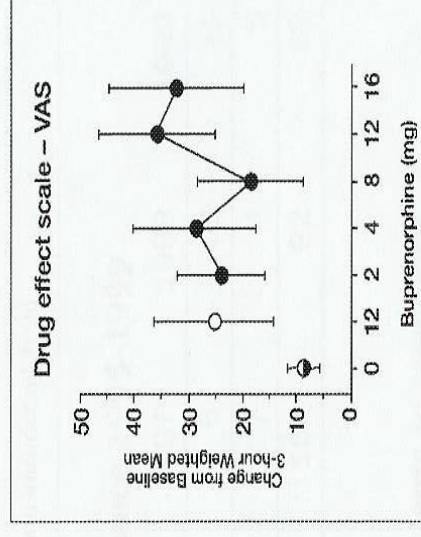
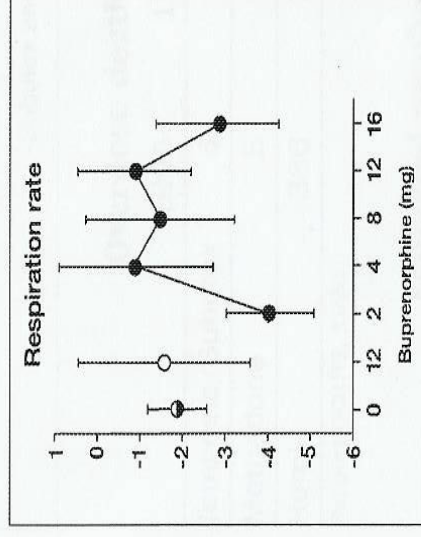




# Safety of buprenorphine: Ceiling for cardio-respiratory effects at high IV doses

The safety of buprenorphine in opioid tolerant individuals without physical dependence was reported at doses up to 32mg taken sublingually (Walsh 1994).

However concerns have been raised about the potential risk of buprenorphine if misused by the intravenous route. This study in 6 non-dependent individuals was designed to test the safety of buprenorphine within the maintenance dose range (2,4,8,12,16mg) if misused intravenously and to determine whether a ceiling to its effects on respiration could be demonstrated (Umbrecht 1998).

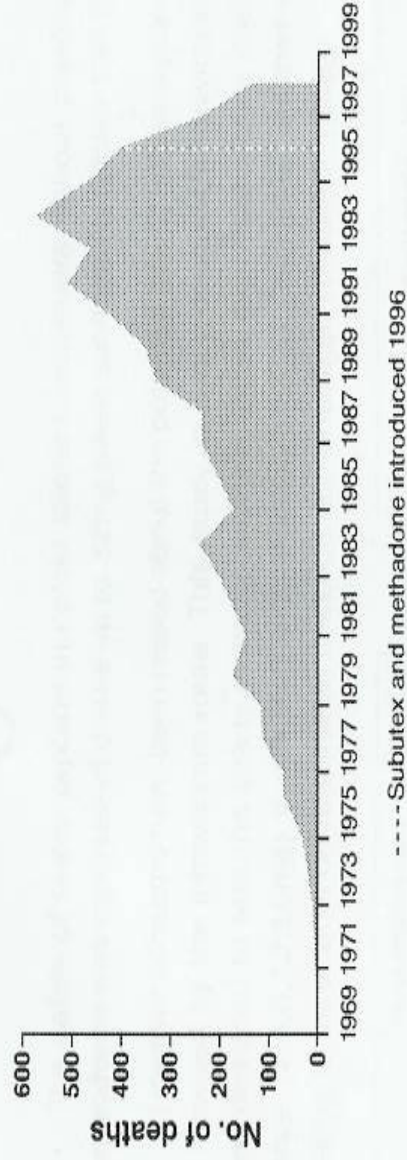


**Buprenorphine was shown to have a ceiling for cardio-respiratory and subjective effects and a high safety margin even when taken by the intravenous route.**

# Overall overdose mortality

France 1995-1998

French population in 1999 = 60,000,000



## Overdose deaths in France 1995-1999

	1995	1996	1997	1998	1999
Temgesic/Subutex	5	3	6	13	11
Methadone	5	3	7	4	6
Heroin	386	336	164	92	69

Rapport OCRTIS, 1998

## Estimated number of patients in treatment

	1995	1996	1997	1998	1999
Methadone	400	1,200	2,350	5,360	7,150
Subutex	2,900	25,000	49,000	55,000	65,000

Office pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants & Annual Report EMCDDA (1999)

# Trattamento della Dipendenza da Oppioidi:

*Uno Studio Retrospectivo*

*ASL Varese*

*Dr. Felice Nava – Dr.ssa Emanuela Caldiroli – Dr. Vincenzo Marino*

## Conclusioni

- Efficacia clinica del metadone e della buprenorfina
- Per entrambi i farmaci l'effetto è correlato alla dose
- Importanza della fase di induzione nella ritenzione in trattamento (dosaggio)
- Associazione fra terapia farmacologica:  
*Numero di sieroconversioni*  
*Aumento dell'attività lavorativa (> buprenorfina)*  
*Diminuzione dell'attività criminale*

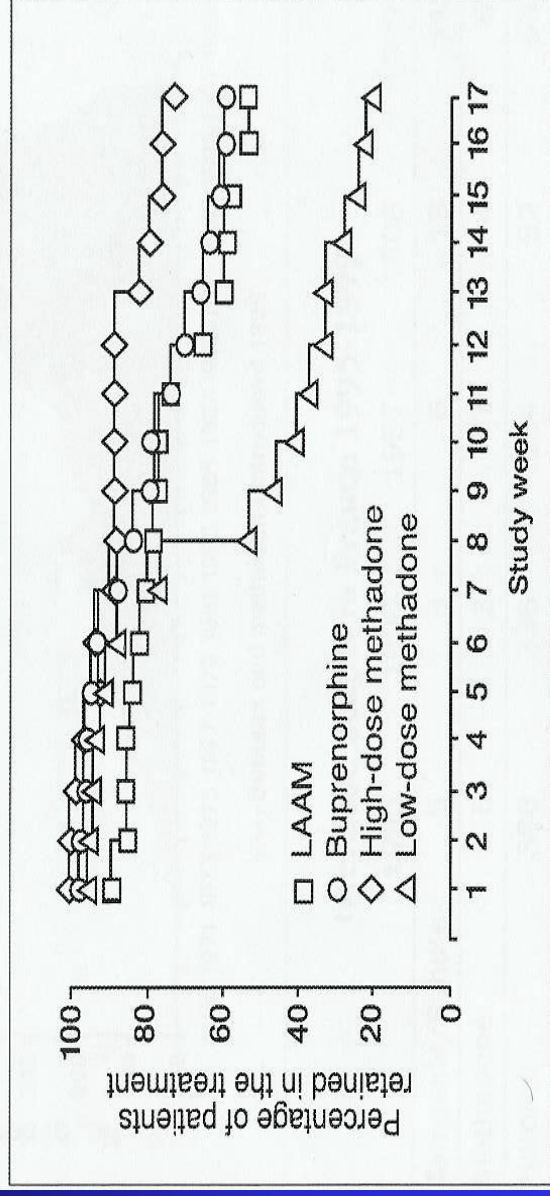
## Conclusioni

- La Buprenorfina riduce il numero delle somministrazioni presso il Servizio
- Il Metadone e la Buprenorfina non differiscono nell'impegno del *management* medico
- La Buprenorfina presenta un minor numero di *ADRs*
- Assenza di problemi nel passaggio Metadone - Buprenorfina e viceversa
- Maggior numero di psicoterapie nei soggetti in trattamento con Buprenorfina



# Buprenorphine as effective as methadone 100mg

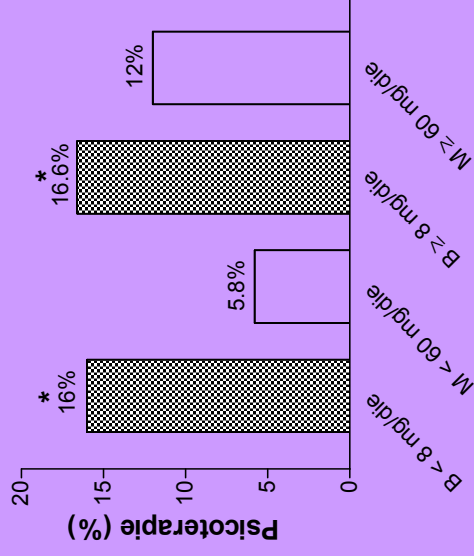
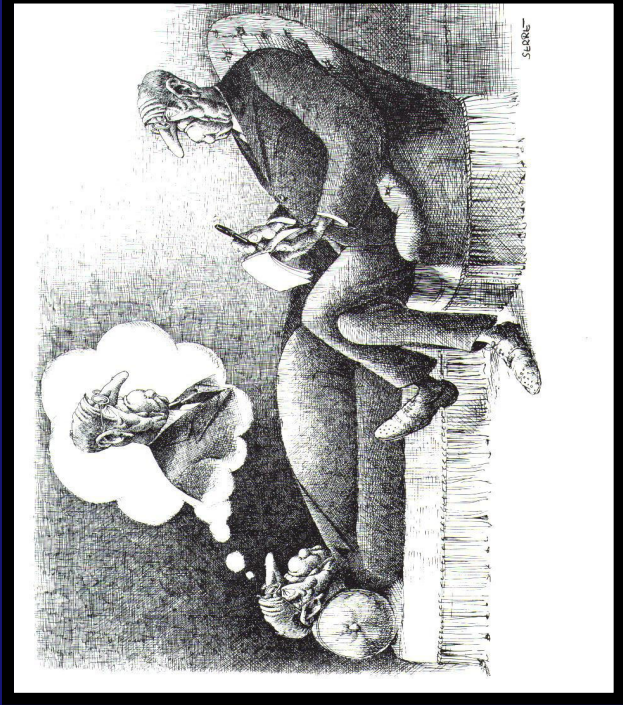
A number of studies have compared the efficacy of either buprenorphine or LAAM with that of methadone - this is the first study to compare the effectiveness of LAAM and buprenorphine with both low (20mg) and high (up to 100mg) dose methadone through induction and maintenance in a double blind triple dummy flexible dosing schedule.



(Buprenorphine dose range: 16 – 32mg)

All three medications were highly effective in reducing opioid use by 50-90% depending on outcome measure. Buprenorphine administered three times weekly was comparable to LAAM in terms of study retention. **Buprenorphine was as effective as up to 100mg of methadone in supporting continuous abstinence.**

# numero di psicoterapie che accompagnano i trattamenti farmacologici



\*P < 0.05 vs Metadone < 60 e ≥ 60 mg/die

## Metadone e Buprenorfina (possibili indicazioni d'uso)

### Metadone:

- Soggetti dipendenti da eroina con lunga storia di tossicodipendenza (anche poliabuso), elevata tolleranza e numerose recidive
- Soggetti in non buone condizioni psicofisiche
- Soggetti ad alto rischio di *overdose*

### Buprenorfina:

- Soggetti dipendenti da eroina (e cocaina) al loro primo trattamento farmacologico (ma non solo!- Solo il 23.7% dei trattati non era mai stato in terapia)
- Soggetti in discrete condizioni psicofisiche
- Soggetti che si sono positivamente stabilizzati da lungo tempo con bassi dosaggi di metadone (solo dopo attenta valutazione clinica)