

DIPENDENZE: FARMACI, DIFFERENZE DI GENERE, PROSPETTIVE DI CURA

Mario Eandi
già Ordinario di Farmacologia Clinica – Università di Torino

- Le dipendenze per il farmacologo
- Dipendenze e differenze di sesso e genere
- Prospettive di cura farmacologica
- Conclusioni

Dipendenza da Farmaci

- Può essere definita come una sindrome in cui all'uso di un farmaco (sostanza) viene attribuita una priorità molto più alta rispetto ad altri comportamenti finalizzati a soddisfare bisogni
- Comporta il bisogno acquisito di continuare ad assumere il farmaco anche in assenza di indicazioni, spesso malgrado svantaggiose conseguenze sociali e mediche
- Gli effetti del farmaco sono necessari per mantenere uno stato di benessere
- Può destare o non destare preoccupazione
- Più frequentemente è nociva sia al soggetto che alla società
- La nocività dipende sia dalle modalità d'uso che dalle alternative che il soggetto ha a disposizione

Uso di Farmaci per Scopi non Terapeutici

- Varietà di comportamenti che possono comportare effetti non necessariamente svantaggiosi, ma non compensati da benefici terapeutici.
- Può consistere nell'uso:
 - occasionale sporadico per curiosità personale o desiderio di nuove esperienze, o per imitazione di gruppo;
 - ricreativo ripetuto come atto voluttuario personale o modello sociale;
 - circostanziale, isolato o ripetuto, per ottenere effetti artificiali con mete altrimenti difficili da raggiungere (doping, studio e lavori notturni, ecc.).

Tossicodipendenza: Definizione OMS

- E' una condizione di intossicazione cronica o periodica
- Dannosa all'individuo e alla società
- Prodotta dall'uso ripetuto di una sostanza chimica naturale o di sintesi.
- Sono sue caratteristiche:
 - Il desiderio incontrollabile di continuare ad assumere la sostanza e di procurarsela con ogni mezzo (COMPULSIVITA')
 - La tendenza ad aumentare la dose (TOLLERANZA)
 - La dipendenza psichica e talvolta fisica dagli effetti dagli effetti della sostanza (ASTINENZA)

Disturbi da Uso di Sostanze: Criteri Diagnostici DSM-V

- | | |
|--|-----------------------------------|
| □ Utilizzarne quantità maggiori del previsto | |
| □ Persistente desiderio di ridurre o smettere | |
| □ Tempo significativo impiegato per prendere o ottenere una sostanza | |
| □ Craving (bramosia) o impulso a usare la sostanza | Classificazione gravità |
| □ Inadempimento degli obblighi | □ 0-1 criteri = Non disturbo |
| □ Uso continuato nonostante le conseguenze interpersonali negative | □ 2-3 criteri = disturbo lieve |
| □ Attività sociali o ricreative ridotte | □ 4-5 criteri = disturbo moderato |
| □ Uso in situazioni fisicamente pericolose | □ >5 criteri = disturbo grave |
| □ Uso nonostante la conoscenza dei danni | |
| □ Tolleranza farmacologica | |
| □ Astinenza (sindrome) | |

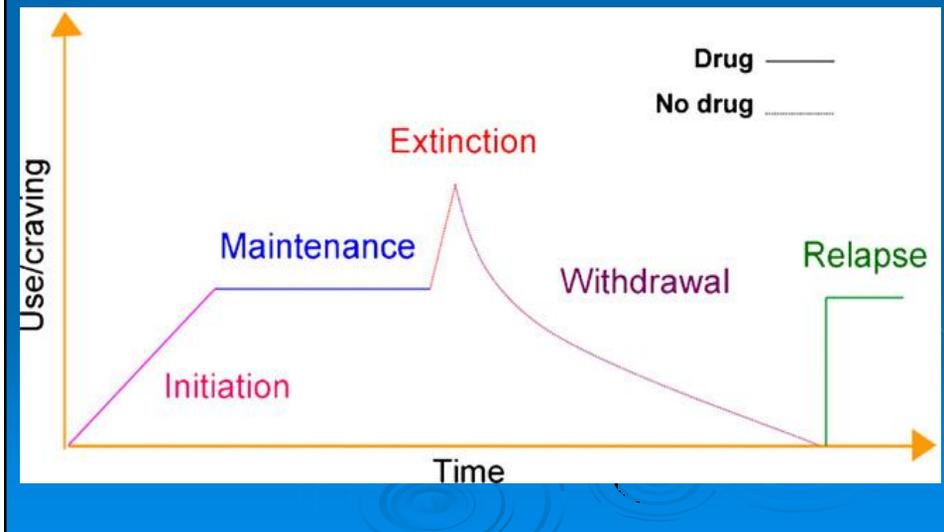
Tolleranza Farmacologica

- E' una alterazione della correlazione dose-effetto, acquisita in seguito all'esposizione acuta o cronica ad un farmaco/sostanza
- Una determinata dose perde di efficacia e provoca un effetto meno intenso
- Occorre aumentare la dose per ottenere l'effetto iniziale
- I fenomeni della tolleranza e della dipendenza fisica non sono esclusivi delle sostanze d'abuso, ma sono espressione generale delle capacità di adattamento dell'organismo agli stimoli dei farmaci

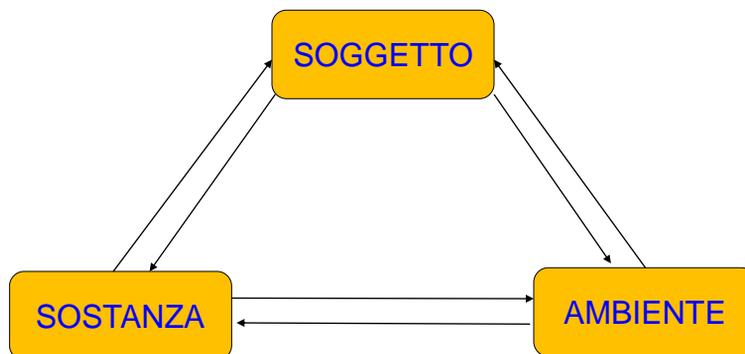
Tipi di Tolleranza

- Acuta (tachifilassi), subacuta o cronica
- Farmacocinetica (*da alterata biodisponibilità per induzione enzimatica*)
- Farmacodinamica (*da alterata sensibilità dei recettori e dei sistemi biologici coinvolti nella risposta*)
- Comportamentale (*da adattamento basato su meccanismi di apprendimento*)

Schematic diagram of the addiction process



Dinamica delle Dipendenze da Uso di Sostanze



Il soggetto

- ❑ Ereditarietà
- ❑ Sesso e genere
- ❑ Tolleranza innata
- ❑ Velocità di sviluppo della tolleranza
- ❑ Probabilità di vivere l'intossicazione come esperienza piacevole
- ❑ Sintomi psichiatrici
- ❑ Precedenti esperienze/aspettative
- ❑ Propensioni per comportamenti rischiosi

L'ambiente

- ❑ Organizzazione sociale
- ❑ Atteggiamenti della comunità
 - influenza dei suoi pari
 - modello di ruolo
- ❑ Disponibilità di altri rinforzi (fonti alternative di gratificazione)
- ❑ Opportunità di formazione e di lavoro

La sostanza

- ❑ Disponibilità
- ❑ Costo
- ❑ Purezza/potenza
- ❑ Meccanismi d'azione
 - neurochimici
 - comportamentali
- ❑ Modalità di somministrazione
 - orale gastrointestinale
 - trans-mucose (nasali e buccali)
 - sottocutanea intramuscolare
 - endovenosa
 - Inalazione
- ❑ Rapidità di insorgenza e durata dell'effetto
 - farmacocinetica

Classificazione Sostanze d'Abuso

- ❑ Oppiacei (oppio, alcaloidi derivati dall'oppio, derivati morfiniti di sintesi)
- ❑ Depressivi del S.N.C. (barbiturici, sedativo ipnotici, analgesici periferici, alcool)
- ❑ Psicostimolanti maggiori (cocaina, anfetamine)
- ❑ Psicostimolanti minori (nicotina, caffè, the, khat)
- ❑ Cannabinoidi
- ❑ Psichedelici (allucinogeni)
- ❑ Arilcicloesilamine (fenciclidina)
- ❑ Sostanze inalanti (solventi, colle, etere)

Classificazione Sostanze d'Abuso

- ❑ DROGHE ACCETTATE: alcoolici, tabacco, caffè, the
- ❑ DROGHE LEGALI (vendute solo con la presentazione di ricetta medica): sedativi e ipnotici, analgesici, antitosse
- ❑ DROGHE ILLEGALI: eroina, cocaina, ecstasy, allucinogeni, cannabis

Sostanze accettate in alcune società

Società	Composto	Principio attivo
Arabia, Africa orientale	Khat	Cathione
Indios boliviani	Coca	Cocaina
Indiani nordamericani	Tabacco	Nicotina
Sud-est asiatico	Oppio	Morfina
India, Africa del nord	Cannabis	TH-Cannabinolo
Indiani dell'Amazzonia	Kaapi, epena	Derivati indolici
Amerindi del sud-ovest	Mescal	Mescalina
Tutte le società	Vino, birra...	Alcool

(Tossico)-Dipendenza come Problema Motivazionale

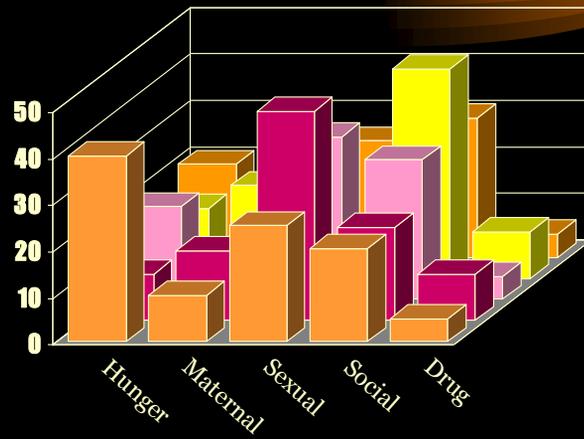
- La tossicodipendenza si comprende meglio prendendo in considerazione l'impatto di una sostanza (droga) sulla motivazione del singolo
- Psicologia sperimentale e neuroscienze comportamentali forniscono i metodi di analisi

Tossicità Motivazionale

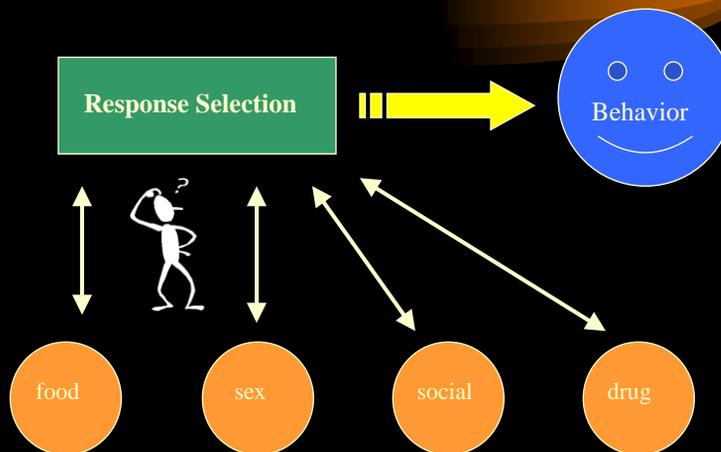
Il termine «tossicità motivazionale» indica:

- una rottura della gerarchia motivazionale con una
 - maggiore efficacia motivazionale del farmaco,
 - diminuzione dell'efficacia motivazionale di ricompense naturali;
- l'intensa focalizzazione motivazionale caratteristica della dipendenza e l'apparente "riduzione in schiavitù" insita nell'etimologia di questo termine.

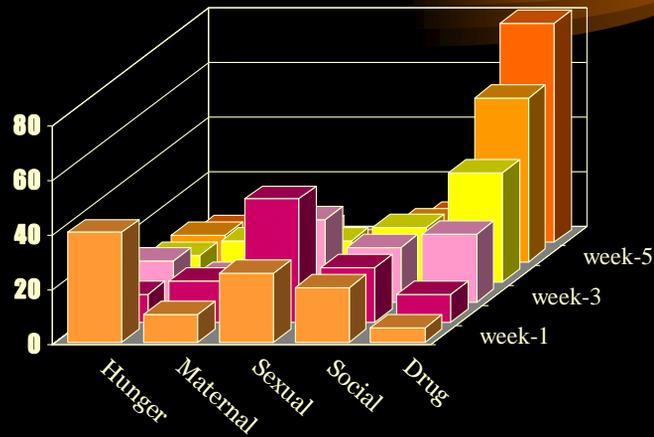
Dynamic Feature of the Motivational Hierarchy



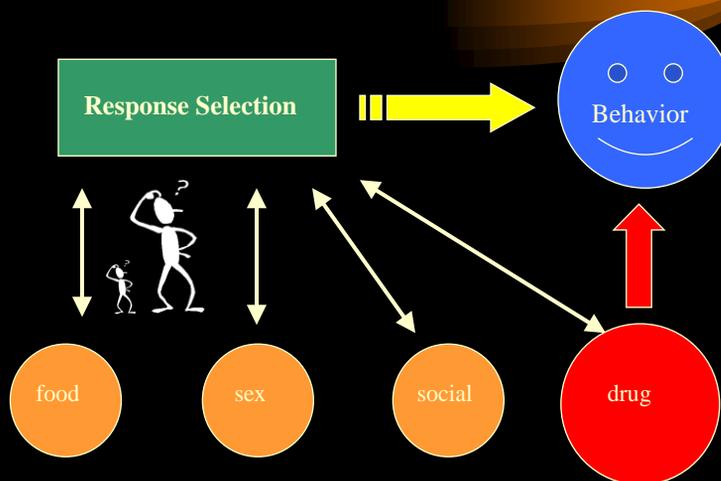
Choice Behavior and the Notion of "Self-Control"



Progressive Focusing of Motivational Energy on Drug



Motivational Toxicity Producing a Self-Perceived "Loss of Control"



COMPORTAMENTO APPRESO CONDIZIONAMENTO OPERATIVO



COMPORTAMENTO APPRESO CONDIZIONAMENTO OPERATIVO



COMPORAMENTO APPRESO CONDIZIONAMENTO OPERATIVO



LA (TOSSICO)DIPENDENZA
E' UN COMPORAMENTO APPRESO

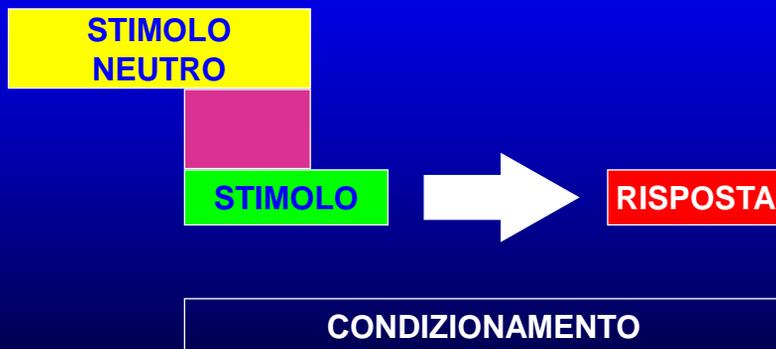
Condizionamento Operativo in animali da laboratorio

- Imparano ad autosomministrarsi la maggior parte dei farmaci usati comunemente per scopi non terapeutici:
 - Oppiacei,
 - Alcool, barbiturici,
 - Gas anestetici, solventi volatili,
 - Anestetici locali,
 - Stimolanti del SNC,
 - Fenciclidina,
 - Nicotina,
 - Caffaina.
- Il Condizionamento Operativo è un modello di studio sulla potenzialità d'abuso delle sostanze

Condizionamento Operativo

- L'apprendimento dipende da numerosi fattori:
 - Proprietà di rinforzo
 - Via di somministrazione
 - Ritardo tra somministrazione e rinforzo
 - Entità della singola dose
 - Quantità di lavoro necessario per procurarsi la dose
 - Intervallo tra esecuzione del lavoro e somministrazione
 - Presenza di altri farmaci
 - Precedenti esperienze con altri farmaci

RIFLESSI CONDIZIONATI alla PAVLOV



RIFLESSI CONDIZIONATI alla PAVLOV



RIFLESSI CONDIZIONATI alla PAVLOV



CONCATENAZIONE CONDIZIONAMENTO OPERATIVO- RIFLESSI CONDIZIONATI



Neurobiologia della Dipendenza

- Lo sviluppo della dipendenza sarebbe correlata principalmente alle funzioni:
 - ▣ del nucleo accumbens, importante per la fase di iniziazione mediante i processi di gratificazione, impegnarsi in comportamenti che inizialmente sono gratificanti,
 - ▣ dello striato dorsale coinvolto nell'escalation e nei comportamenti compulsivi.
- Quando un individuo sperimenta qualcosa di nuovo ed eccitante o consuma una nuova sostanza
 - ▣ la dopamina nel nucleo accumbens e nello striato dorsale regola lo sviluppo del craving o "desiderio" di rivivere ancora l'esperienza,
 - ▣ le endorfine nel nucleo accumbens generano per il piacere o "gradimento" per la nuova esperienza.
- Quando l'attivazione della dopamina dello striato dorsale diventa maggiore della risposta al farmaco nel nucleo accumbens, vi è una perdita di piacere associata all'assunzione di farmaci anche se l'assunzione di farmaci aumenta.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

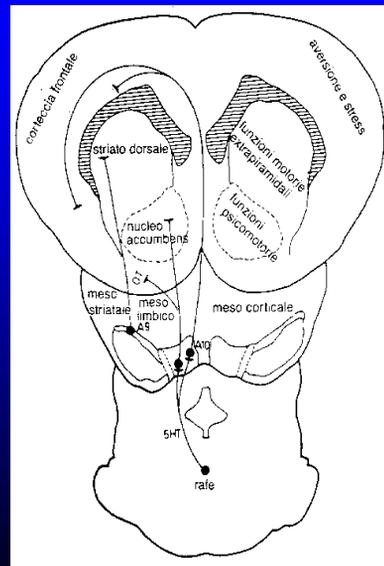
Neurobiologia della Dipendenza

- Lo striato dorsale è importante per comportamenti appresi che possono operare in background senza controllo intenzionale, di solito esercitato dalla corteccia prefrontale.
- Questo modello flessibile di comportamento automatico caratterizza anche la dipendenza.
- Quando l'assunzione progredisce da piacere occasionale ad assunzione avida e compulsiva, il pattern di attivazione nel cervello si è anche spostato dall'attivazione della dopamina nel nucleo accumbens all'attivazione della dopamina nello striato dorsolaterale.

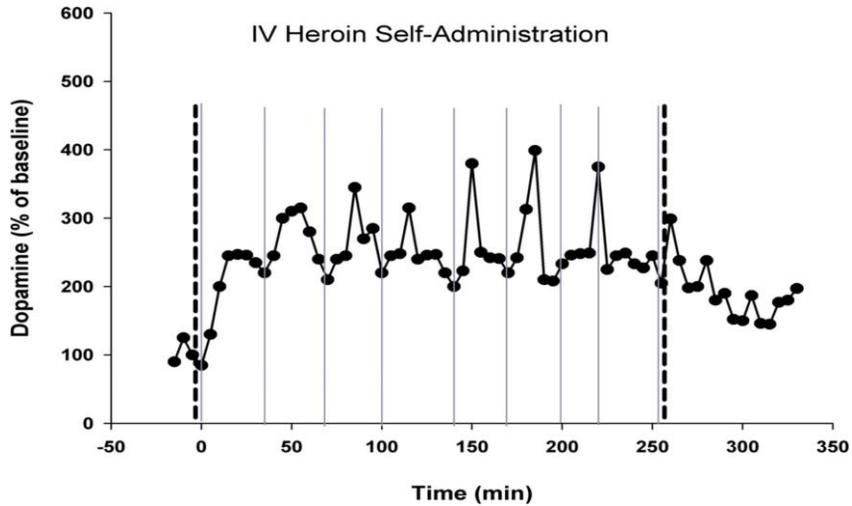
Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Neurobiologia delle Dipendenze Ruolo del Sistema Meso-Limbico

- Il rinforzo positivo sembra essere mediato dal sistema meso-limbico corticale.
- La sua attivazione mediante stimolazione elettrica, vari farmaci o rinforzatori naturali (es. cibo) determina liberazione di dopamina nel Nucleo Accumbens.
- Farmaci dopaminergici (es. anti-parkinson) aumentano il rischio di comportamenti appresi compulsivi (gioco d'azzardo)

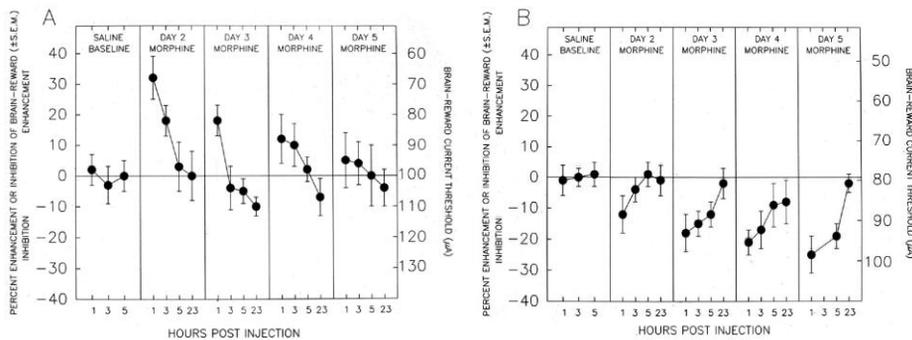


Real-Time Dopamine Brain Microdialysis During Intravenous Opiate Self-Administration



EL. Gardner. Adv Psychosom Med. 2011; 30: 22–60

Pro-Reward and Anti-Reward Brain-Stimulation Reward Substrates Activated by Opiate Administration



The stimulating electrode located in the medial portion of the mesotelencephalic dopaminergic reward fiber tract

The stimulating electrode located in the lateral portion of the mesotelencephalic dopaminergic reward fiber tract.

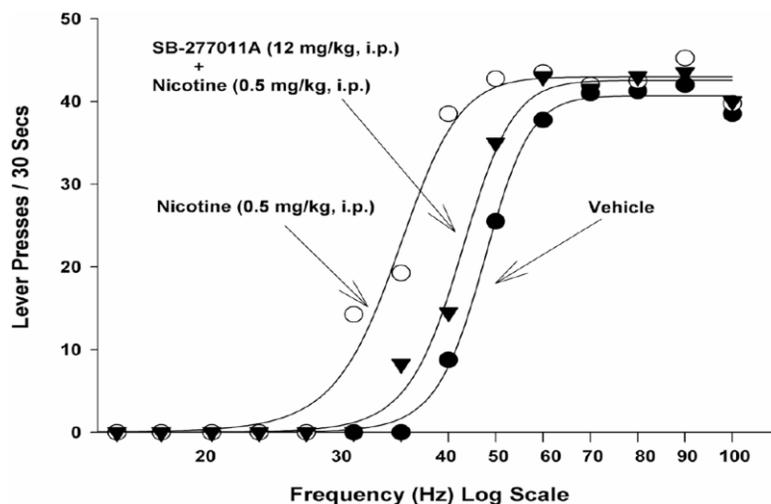
EL. Gardner. Adv Psychosom Med. 2011; 30: 22–60

Neurobiologia della Dipendenza

- E' stato valutato se i cambiamenti a lungo termine nel cervello, indotti dall'esposizione alla sostanza d'abuso, sono ciò che fa sì che un individuo diventi dipendente da quella sostanza.
- Tutti gli individui, umani o animali, evidenziano cambiamenti nel cervello dopo aver ricevuto una sostanza d'abuso,
- solo circa il 15-20% degli uomini diventa dipendente da droghe o alcool.
- In laboratorio, tutti i roditori imparano ad auto-somministrarsi cocaina o eroina premendo una leva
- ma solo circa 10-16% dei ratti maschi svilupperà comportamenti compulsivi simili alle caratteristiche della dipendenza nell'uomo.
- In questi studi gli animali sono considerati «tossicodipendenti» se continuano
 - ▣ ad assumere la sostanza quando ricevono uno shock lieve avverso,
 - ▣ a premere con alta frequenza la leva anche aumentando il rapporto tra azioni e ricompensa
 - ▣ a premere la leva quando la sostanza non viene messa a disposizione.

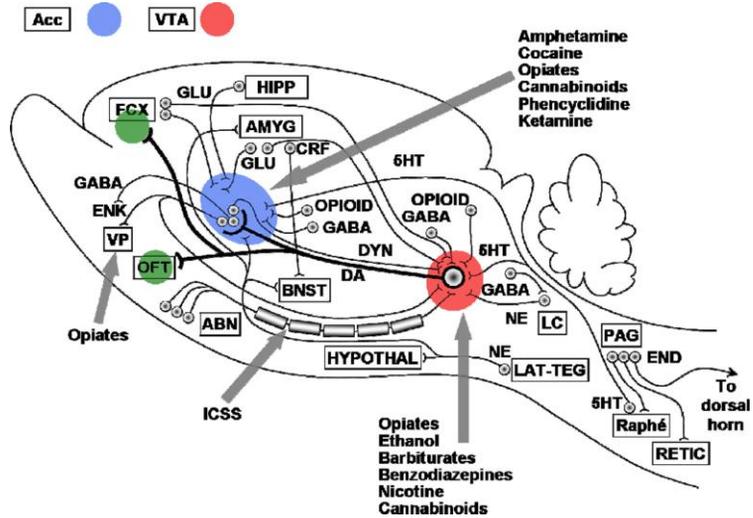
Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Enhancement of electrical brain-stimulation reward by nicotine and inhibition by a selective dopamine D3 receptor antagonist (SB-277011A)



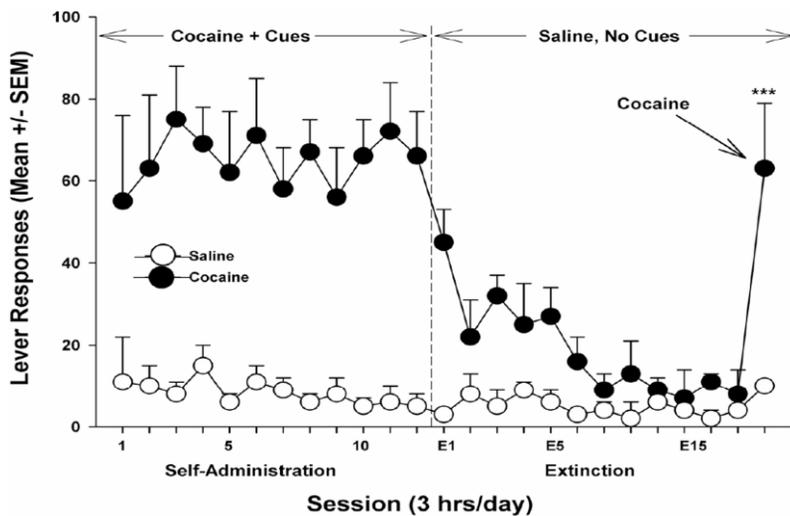
EL. Gardner. Adv Psychosom Med. 2011; 30: 22–60

Rat Brain Reward Circuitry



EL. Gardner. Adv Psychosom Med. 2011; 30: 22–60

Time-Line Graph of Reinstatement (Relapse) to Addictive Drug-Seeking Behaviour



EL. Gardner. Adv Psychosom Med. 2011; 30: 22–60

Dipendenze e Differenze di Sesso e di Genere

- Alcuni dati epidemiologici
- Le differenze in relazione alle fasi della dipendenza
- Le differenze di sesso nel cervello.
- L'influenza degli ormoni ovarici
- Tipi di differenze di sesso e genere nei comportamenti compulsivi.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

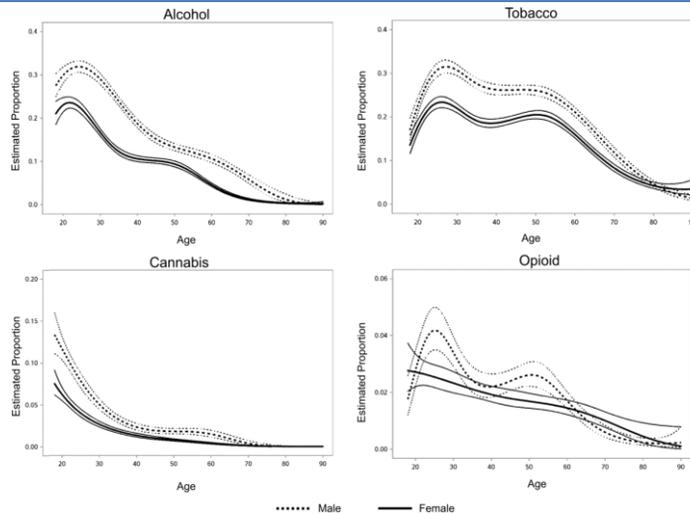
Age trends in rates of substance use disorders across ages 18–90: Differences by gender and race/ethnicity

Methods

- Time-varying effect models (TVEMs) were estimated on data from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions–III (NESARC III; N = 36,309), a nationally representative survey of the adult population.
- The sample was 44% male; 53% White, 21% Black, 19% Hispanic/Latino, 6% other race/ethnicity.
- Prevalence of four SUDs (alcohol, tobacco, cannabis and opioid use disorders) were flexibly estimated across ages 18–90 by gender and race/ethnicity.

SA Vasilenko, et al. Drug Alcohol Depend. 2017; 180: 260–264

Estimated proportion of substance use disorders across ages 18–90, by gender



SA Vasilenko, et al. Drug Alcohol Depend. 2017; 180: 260–264

Age trends in rates of substance use disorders across ages 18–90: Differences by gender and race/ethnicity

- Substance use disorders (alcohol, tobacco, cannabis, opioid) generally decrease with age.
- Men have higher rates of substance use disorders than women at most ages from 18–90.
- White participants report higher rates of most substance use disorders in young adulthood.
- Black participants report higher or equal rates to white participants in midlife.

SA Vasilenko, et al. Drug Alcohol Depend. 2017; 180: 260–264

Co-occurrence of tobacco product use, substance use, and mental health problems among adults

Findings from Wave 1 (2013–2014) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study

- Compared to non-users, tobacco users are more likely to use alcohol or any drug.
 - ▣ adjusted odds ratio (AOR)=2.6; 95% CI: 2.3, 2.9
 - ▣ the strongest associations observed for cigarillo and hookah users.
- Across all tobacco product groups, users were more likely (than non-users) to report:
 - ▣ internalizing problems (AOR=1.9; 95% CI: 1.7, 2.1)
 - ▣ externalizing problems (AOR=1.6; 95% CI: 1.5, 1.8),
 - ▣ substance use problems (AOR=3.4; 95% CI: 2.9, 4.1).
- Gender moderated many of these associations.

KP Conway, et al. Drug Alcohol Depend. 2017; 177: 104–111

Co-occurrence of tobacco product use, substance use, and mental health problems among adults

Findings from Wave 1 (2013–2014) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study

- Female non-cigarette tobacco users are more likely to use drugs.
- Tobacco users are more likely to have substance use and mental health problems.
- Female tobacco users are more likely to have substance and mental health problems.

KP Conway, et al. Drug Alcohol Depend. 2017; 177: 104–111

Sex Differences, Gender and Addiction

- Termine "sesso" riferito alla caratterizzazione di un individuo come femminile o maschile sulla base di caratteristiche biologiche e morfologiche.
- Evidenziate differenze sessuali analoghe tra umani e roditori nella dipendenza o nei comportamenti assimilabili alla dipendenza.
- Quindi, alcune differenze biologiche di base tra donne e uomini influenzano il modo in cui ognuno risponde alle droghe d'abuso ed è coinvolto in comportamenti di dipendenza

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- «Genere» come un sistema di organizzazione sociale con una serie di prescrizioni comportamentali che si ritiene seguano dalle caratteristiche sessuali biologiche.
- Queste percezioni di «genere» sono costruite socialmente e plasmate nel tempo da strutture e processi socioculturali.
- Sociologi e biologi hanno dimostrato che le dipendenze e le conseguenze delle dipendenze differiscono in funzione del sesso biologico e anche del genere.
- Tesi: le differenze di genere e sesso nella dipendenza sono una complicata interazione tra fattori socioculturali e differenze sessuali neurobiologiche.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- Sfortunatamente, per molte persone le "differenze sessuali nel cervello" significano che i cervelli maschili e femminili sono cablati per essere diversi l'uno dall'altro.
- Inoltre, l'idea della dipendenza come una malattia del cervello contribuisce alla convinzione che il cervello di alcune persone rende quasi inevitabile che diventeranno dipendenti.
- Mentre è probabile che alcuni individui siano più vulnerabili alla dipendenza, non è inevitabile che una persona vulnerabile diventi necessariamente un tossicodipendente.
- Inoltre, per molte persone l'etichetta della malattia del cervello li spoglia della loro capacità di agire e di assumersi la responsabilità della loro dipendenza.
- I neuroscienziati generalmente capiscono che il cervello umano non è cablato, ma è raro che questa idea venga trasmessa al grande pubblico dai media.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- "La sfida non è negare che ci siano differenze di cervello tra i sessi, ma scoprire la loro origine e valutarne il significato nelle situazioni della vita reale" (C Vidal: The Sexed Brain: Between Science and Ideology, 2012) .
- Non è possibile dissociare le differenze tra i meccanismi che mediano le differenze sessuali biologiche (le differenze ormonali/genetiche tra maschi e femmine) dalle differenze sessuali cognitive (differenze tra maschi e femmine nelle immagini fMRI durante l'esecuzione di compiti cognitivi) .
- Questi due tipi di differenze sessuali differiscono nella misura in cui possono essere modificati da fattori ambientali e socioculturali:
 - ▣ le differenze sessuali cognitive sono influenzate in misura maggiore dall'apprendimento.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- Uomini, scimmie e roditori evidenziano differenze sessuali simili nel comportamento da dipendenza
- Le differenze sessuali biologiche possono influenzare il comportamento da dipendenza in modo diverso nei maschi nelle femmine.
- L'ambiente e le esperienze positive o negative possono anche modificare il cervello e influenzare la vulnerabilità alla dipendenza in modo diverso nei maschi e nelle femmine.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- Il fenomeno che chiamiamo «dipendenza» è una condizione progressiva descritta come una serie di fasi:
 - ▣ iniziazione/acquisizione
 - ▣ Escalation/crescita
 - ▣ mantenimento
 - ▣ astinenza
 - ▣ ricaduta

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- La fase iniziale consiste nel provare gli effetti (gratificanti) della sostanza.
- Durante la fase di iniziazione la persona o l'animale non sono dipendenti.
- Alcune persone non progrediscono oltre questa fase: possono usare indefinitamente la sostanza solo occasionalmente o addirittura interromperne l'uso per sempre.
- Alcune individui sono coinvolti e aumentano l'assunzione di sostanze con lo stabilirsi della dipendenza.
- Alcuni soggetti mantengono indefinitamente un consumo moderato o addirittura smettono del tutto.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Differenze di sesso nelle fasi della dipendenza

	Donne	Uomini
Iniziazione Acquisizione	Esposizione iniziale al farmaco, cibo o attività. Potrebbe provare risposte più piacevoli ai farmaci rispetto agli uomini (es. cocaina, anfetamina). Auto-medicazione più probabile che negli uomini.	Esposizione iniziale al farmaco, cibo o attività. Prende farmaci e intraprende comportamenti rischiosi per far parte del gruppo più delle donne.
Escalation Aumento	Aumento della quantità e frequenza di assunzione di farmaci. Per quelle a rischio di dipendenza, l'escalation è più rapida che per gli uomini	Escalation più lenta rispetto alle donne (gioco d'azzardo, alcol, farmaci).

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Differenze di sesso nelle fasi della dipendenza

	Donne	Uomini
Mantenimento	La dipendenza è consolidata e si stabilizza: le donne a dosi di droga più alte rispetto ai maschi. Gli effetti collaterali da droga sono maggiori.	La dipendenza è consolidata e si stabilizza. I maschi si stabilizzano a dosi di droga più basse rispetto alle donne.
Astinenza	Le donne fumatrici riferiscono aumento degli effetti negativi durante l'astinenza e provano sperimentano stress rispetto agli uomini.	Gli uomini mostrano maggiori sintomi di astinenza da l'alcol rispetto alle donne.
Ricaduta	Le donne hanno maggiori probabilità di recidiva rispetto agli uomini	Gli uomini hanno periodi di astinenza più lunghi rispetto alle donne.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- L'uso di sostanze può essere correlato a ruoli sociali:
 - ▣ gli uomini, in passato, erano molto più propensi delle donne a bere alcolici e usare droghe illecite a scopo ricreativo,
 - ▣ mentre le donne avevano più probabilità di abusare di medicinali.
- Oggi, un numero uguale di ragazzi e ragazze di età compresa tra 12 e 17 anni utilizza droghe illegali (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014).

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- Nella popolazione generale solo il 15-20% è a rischio di dipendenza.
- E' possibile che le differenze nella rapidità di escalation si verifichino all'interno di quegli individui che costituiscono il 15-20% della popolazione più a rischio, e questo effetto è oscurato quando si studia la popolazione generale.
- Pertanto, stiamo definendo vulnerabili "coloro che mostrano una rapida escalation dell'assunzione di droga".
- In questo gruppo vulnerabile, le femmine mostrano un maggiore tasso di escalation del consumo di droga rispetto ai maschi.

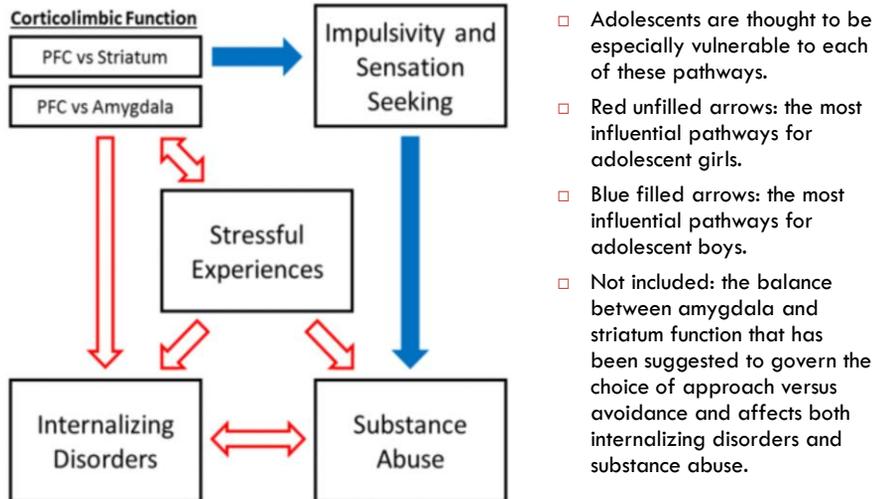
Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136-147 (2017)

Sex differences in behavior and neural development and their role in adolescent vulnerability to substance use

- Male and female adolescents differ in depression and substance use vulnerability.
- There are also adolescent sex differences in risk-taking and sensation seeking.
- Cortico-limbic (e.g., PFC, striatum, amygdala) development is sex-dependent.
- Sex differences in development and behavior may inform theories of vulnerability.

LR Hammerslag & JM Gulley. Behav Brain Res. 2016; 298: 15-26

Sex differences in adolescent vulnerability to developing substance abuse



LR Hammerslag & JM Gulley. Behav Brain Res. 2016; 298: 15–26

Sex Differences, Gender and Addiction

- Fattori correlati alla recidiva sono differenti tra donne e uomini.
- La recidiva nelle donne è segnalata come:
 - ▣ più sporadica,
 - ▣ senza apparente innesco o intento
 - ▣ correlata agli affetti negativi,
 - ▣ correlata ai precedenti abusi fisici e sessuali.
 - ▣ potrebbe essere correlata alle maggiori risposte di astinenza che le donne manifestano per alcuni farmaci.
- In alternativa, le donne possono provare una maggiore sensibilità allo stress o "gli stimoli" associati al farmaco, poiché la ricaduta può essere innescata da queste variabili.

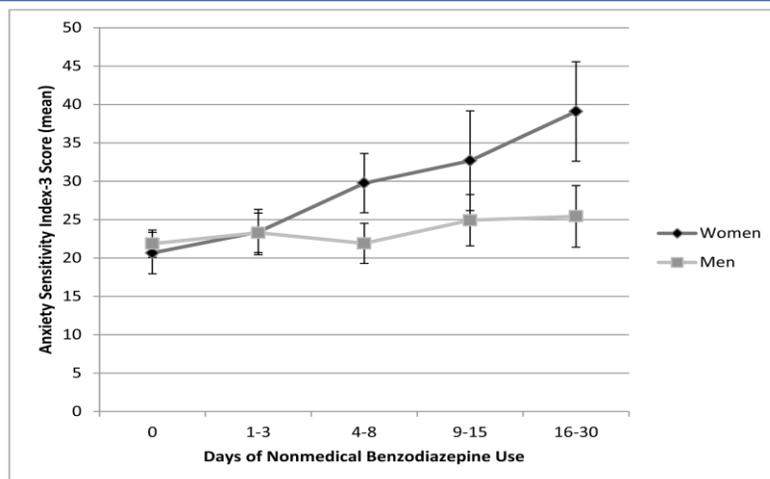
Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Anxiety Sensitivity and Nonmedical Benzodiazepine Use among Adults with Opioid Use Disorder

- Benzodiazepine abuse is common among those with opioid use disorder.
- Our sample consisted of adults receiving treatment for opioid use disorder.
- Frequent past-month benzodiazepine abuse was associated with high anxiety sensitivity.
- The link between benzodiazepine abuse and anxiety sensitivity was unique to women.
- Women may be particularly susceptible to abusing benzodiazepines to manage anxiety.

RK McHugh, et al. *Addict Behav.* 2017; 65: 283–288.

Association between Anxiety Sensitivity and Days of Nonmedical Benzodiazepine Use by Gender



RK McHugh, et al. *Addict Behav.* 2017; 65: 283–288.

Sex Differences, Gender and Addiction

- Esistono problemi legati al supporto sociale per il mantenimento dell'astinenza:
 - ▣ gli uomini tendono a ricevere più sostegno sociale a casa e sul posto di lavoro,
 - ▣ le donne tendono ad essere più isolate (o non supportate) dai loro partner nella loro decisione di essere astinenti.
 - ▣ Le donne che soffrono di dipendenza sperimentano uno stigma maggiore degli uomini;
- Lo stigma combinato con un minore sostegno sociale significa più isolamento e un maggior rischio di recidiva rispetto agli uomini.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

La neurobiologia delle differenze sessuali nella dipendenza.

- Non molti studi hanno esaminato i meccanismi neurali per le differenze sessuali nel comportamento di assunzione di droga.
- In studi di laboratorio, i ratti femmine tendono a mostrare modelli di comportamento di assunzione di droga simili a quelli osservati nelle donne.
- Le femmine di ratto, rispetto ai maschi:
 - ▣ apprendono l'auto-somministrazione di droga più facilmente
 - ▣ aumentano anche il loro consumo di droga più rapidamente,
 - ▣ assumono maggiori quantità di droga nella fase di mantenimento,
 - ▣ e lavorano più intensamente per ottenere una dose

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

L'influenza degli ormoni ovarici sull'assunzione di droghe.

- Per le femmine, le fasi dei cicli mestruali ed estrali e il rilascio degli ormoni riproduttivi associati possono anche influenzare il comportamento di assunzione e cessazione della droga.
- Questo perché gli ormoni ovarici, l'estradiolo e il progesterone, hanno pieno accesso al cervello.
- La condizione ormonale di una donna deve essere considerata quando si pensa alle differenze di sesso nella dipendenza.
- Il ciclo mestruale umano consiste in fasi follicolari, peri-ovulatorie e luteali.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

L'influenza degli ormoni ovarici sull'assunzione di droghe.

- Gli effetti soggettivi acuti delle sostanze d'abuso possono variare nel ciclo mestruale delle donne.
- Nelle donne gli effetti soggettivi della cocaina e delle anfetamine tendono ad essere più intensi durante la fase follicolare quando l'estradiolo è elevato, rispetto alla fase luteale del ciclo mestruale quando aumentano sia l'estradiolo che il progesterone.
- Tuttavia, l'aumento di progesterone esogeno non diminuisce l'auto-somministrazione di cocaina in questa popolazione di donne.
- D'altra parte, le donne tendono a bere più alcol durante la fase premenstruale del ciclo mestruale
- le donne con disturbo disforico premenstruale hanno livelli più alti di uso/abuso di alcol.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

L'influenza degli ormoni ovarici sull'assunzione di droghe.

- Per riassumere, gli ormoni associati al ciclo mestruale o estrale possono aumentare l'effetto di rinforzo iniziale che una femmina ottiene da una sostanza d'abuso.
- Ma una volta stabilito il comportamento di dipendenza, gli ormoni non continuano a svolgere un ruolo importante nei ratti o negli esseri umani.
- Pertanto, il ciclo mestruale può contribuire alla più rapida escalation dell'assunzione di droghe nelle donne e nei ratti femmine rispetto agli uomini e ai ratti maschi aumentando gli effetti positivi delle droghe d'abuso durante le fasi iniziali dell'acquisizione.
- Questo fenomeno è probabilmente più grande nella sotto-popolazione di donne che sono più vulnerabili alla dipendenza

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Il cervello dei maschi può differenziarsi da quello delle femmine in più di un modo.
- Non tutte le differenze sessuali nel cervello si sviluppano nello stesso modo e sono espresse in modi diversi.
- I maschi e le femmine sono a volte indicati come "opposti", assumendo implicitamente che esista una distribuzione bimodale di tratti che tipizzano "maschi" e "femmine"
- La distribuzione bimodale non è vera per la maggior parte delle differenze tra maschi e femmine.
- Esistono quattro tipi di differenze sessuali e più di uno di questi tipi di differenza sessuale può essere coinvolto quando analizziamo una variazione su un dato tratto tra maschi e femmine.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Tipi di differenze sessuali

	Come sono diversi maschi e femmine	Esempio
Differenze sessuali qualitative	Le femmine mostrano un certo comportamento e i maschi mostrano un diverso comportamento su un dato test. I tratti non possono essere misurati sulla stessa scala.	Le donne ovulano ogni 28 giorni, i maschi producono continuamente sperma (24/7). La maggior parte delle differenze qualitative sono direttamente correlate alla riproduzione. Alloggiare in copia diminuisce la motivazione per la cocaina nei ratti femmina ma non nei maschi (differenza anche quantitativa).

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Tipi di differenze sessuali

	Come sono diversi maschi e femmine	Esempio
Differenze sessuali quantitative	Un sesso mostra un maggiore risposta rispetto all'altro nelle stesse condizioni. L'evento può essere misurato sulla stessa scala.	Le donne hanno una maggiore fluidità verbale (parlano più velocemente e dicono più parole) rispetto agli uomini, e gli uomini fanno meglio in compiti di funzioni spaziali rispetto alle donne. Ratti femmine mostrano un comportamento rotazionale maggiore dopo anfetamina rispetto ai ratti maschi.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Tipi di differenze sessuali

	Come sono diversi maschi e femmine	Esempio
Differenze sessuali convergenti	Maschi e femmine mostrano lo stesso comportamento, ma i processi sottostanti che mediano il tratto sono differenti.	La memoria associata a materiale emotivamente eccitante è equivalente in uomini e donne, ma uomini e donne usano diverse aree del cervello per svolgere il compito. Ratti maschi e femmine esibiscono attività locomotoria e comportamenti stereotipati dopo il trattamento con anfetamina, ma le aree dello striato che mostrano l'attivazione di c-fos sono diverse.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Tipi di differenze sessuali

	Come sono diversi maschi e femmine	Esempio
Differenze sessuali di popolazione	La proporzione di maschi e femmine con un dato tratto è diversa.	Più uomini sono matematici rispetto alle donne e ciò è mediato da fattori socioculturali legati alle aspettative di genere. Più ratti femmine, rispetto ai maschi, aumentano rapidamente il consumo di droga e acquisiscono una preferenza per la cocaina rispetto a pellets appetibili.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Ogni tipo di differenza sessuale contribuisce al fenotipo generale di un individuo.
- Mentre tutti e quattro i tipi di differenze sessuali agiscono all'interno di ciascuna persona, i singoli tipi di differenze sessuali possono modellare il fenotipo di un individuo in modi diversi.
- Questo rende il continuum dei tratti maschile-femminile ancora più ricco in termini di varietà che può essere prodotto.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Quando gli scienziati dicono che il cervello di uomini e donne sono diversi, l'intento è quello di trasmettere il concetto che i nostri cervelli hanno alcune regioni che sembrano e funzionano allo stesso modo e altre che sembrano e funzionano in modo diverso.
- C'è una variazione nei tratti maschili e femminili a causa di
 - variazioni nei geni espressi;
 - gli ormoni secreti durante lo sviluppo;
 - l'ambiente intrauterino;
 - così come le influenze dello stato nutrizionale materno,
 - stress,
 - e gli ormoni della pubertà.
- Questi processi biologici sono ulteriormente modificati dall'esperienza individuale e da fattori socioculturali che possono influenzare in modo differenziale femmine e maschi.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

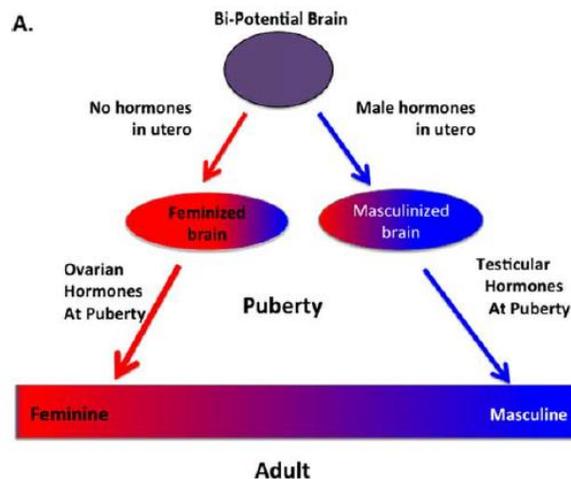
Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Per molte differenze di sesso nel cervello, i tratti tipicamente maschili e femminili possono essere considerati rappresentati lungo un continuum, piuttosto che una distribuzione bimodale.
- Il cervello di ogni essere umano è il risultato di un'intricata interazione tra biologia e ambiente nel corso della vita.
- Ciò significa che non tutte le aree di un dato cervello sono
 - ▣ maschile (che mostra le caratteristiche più probabili nei maschi) in tutti gli uomini
 - ▣ o femminile (con caratteristiche più fortemente associate alle donne) in tutte le donne.
- In effetti, si suggerisce che il cervello umano tenda ad essere un mosaico di regioni del cervello sessualmente differenziate, alcune delle quali tendono ad essere più maschili e altre più femminili.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

La differenziazione sessuale non bimodale del cervello bi-potenziale



Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Il cervello di donne e uomini si sviluppa attraverso complesse interazioni tra
 - ▣ la biologia (il cervello si sviluppa in risposta a segnali genetici e ormonali),
 - ▣ l'ambiente fisico,
 - ▣ e esperienze socioculturali di un individuo,
- tutto ciò plasma lo sviluppo del cervello per tutta la vita.
- Di conseguenza, le abitudini e le pratiche contribuiscono alle differenze sessuali nel cervello.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

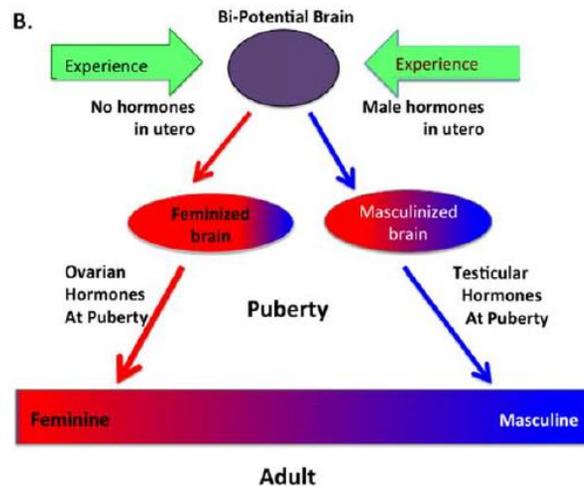
Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- La differenziazione sessuale del cervello è il risultato del testosterone prodotto nel maschio dai testicoli in via di sviluppo.
- Il testosterone agisce sul cervello bipotenziale per indurre la differenziazione sessuale delle regioni bersaglio del cervello .
- Nella pubertà, ormoni prodotti da testicoli e ovaie inducono ulteriori eventi in tutto il cervello che ulteriormente migliorano o diminuiscono le differenze sessuali nel cervello.
- Prima della pubertà i cervelli non sono completamente formati,
- gli ormoni durante la pubertà influenzano ulteriormente lo sviluppo per determinare il fenotipo finale.
- La differenziazione sessuale del cervello esiste lungo un continuum dal femminile al maschile.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

La differenziazione sessuale non bimodale del cervello bi-potenziale



Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Esperienze durante lo sviluppo prenatale influenzano le differenze sessuali nel cervello.
- Eventi ed esperienze durante lo sviluppo possono avere effetti simili o differenti su maschi e femmine.
- La direzione dell'effetto dipende dal tipo di evento e da quando si verifica durante lo sviluppo.
- Un'esperienza prenatale, come lo stress materno, può rendere i maschi e le femmine meno mascolinizzati.
- Altri eventi potrebbero avere effetti differenti nei due sessi.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

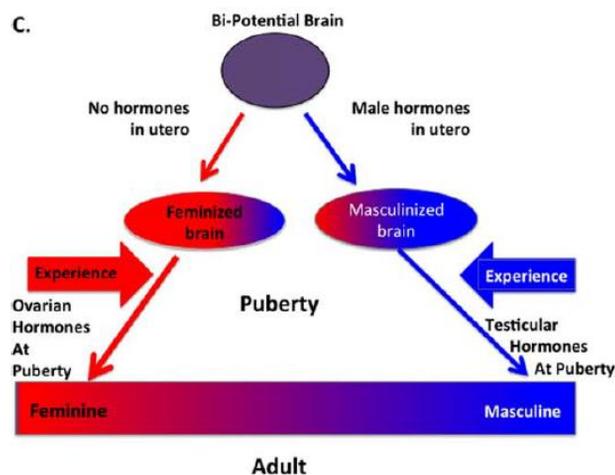
Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Ad esempio, se un ratto femmina è sottoposto a stress di contenzione durante l'ultima settimana di gestazione, il periodo in cui i testicoli fetali normalmente mascolinizzano il cervello, vi sono effetti permanenti sul cervello e sul comportamento.
- Sia la progenie maschile che quella femminile mostreranno gli effetti dello stress della madre, ma in modi diversi.
- I maschi nella lettiera saranno meno aggressivi, più inclini alla dipendenza e avranno deficit di apprendimento da adulti.
- Le femmine esibiranno maggiore ansia e sintomi depressivi come adulti.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

La differenziazione sessuale non bimodale del cervello bi-potenziale



Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- Eventi ed esperienze durante lo sviluppo possono avere effetti uguali o differenti su maschi e femmine.
- La direzione dell'effetto dipende dal tipo di evento
 - la buona o la cattiva alimentazione avrebbero tipi di influenza differente rispetto agli ambienti arricchiti.
- Inoltre, anche se le esperienze di genere durante lo sviluppo (ad es. giocare con camion o colpire una palla o giocare con bambole o saltare la corda) possono essere influenzate dagli ormoni prenatali,
- queste esperienze contribuiscono anche a maggiori differenze sessuali nel cervello degli adulti rispetto a quelle senza queste variazioni nell'esperienza.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

Tipi di differenze sessuali.

- La popolazione di individui con problemi di abuso di droghe può essere aumentata da abusi o traumi infantili.
- La violenza familiare nell'infanzia, specialmente diretta contro il bambino, è stata associata ad un aumentato rischio di uso di droghe iniettabili per entrambi i sessi.
- Le ragazze abusate e trascurate sono a maggior rischio di abuso di droghe illegali quando adulte, rispetto ai ragazzi con un simile background sociale.
- Il numero di uomini e donne con problemi di abuso di sostanze dipende dalle esperienze nell'età di sviluppo sia nei ragazzi che nelle ragazze e da come si misura il risultato.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Sex Differences, Gender and Addiction

- In Conclusione
- Alcolismo e altre forme di tossicodipendenza come fenomeno socioculturale e biologico.
- Le differenze sessuali e di genere non sono determinate esclusivamente dalla biologia, né sono interamente di natura socio-culturale.
- Le interazioni tra influenze biologiche, ambientali, socio-culturali e evolutive determinano fenotipi che possono essere più maschili o più femminili.
- Queste differenze sessuali nel cervello, correlate al genere, possono influenzare le risposte alle sostanze d'abuso, i cambiamenti progressivi nel cervello dopo l'esposizione a sostanze d'abuso e come la dipendenza dipenda da esperienze di assunzione di droghe.

Jill B. Becker, et al. J Neuroscience Res 95:136–147 (2017)

Disparities in substance use behaviors and disorders among adult sexual minorities by age, gender, and sexual identity

Background:

- Sexual minorities (SMs) experience elevated rates of substance use behaviors and disorders relative to heterosexuals;
- minority stress is theorized to contribute to these disparities.
- As SMs are not a homogenous group, analyses that aggregate SMs across sexual identity, age, or gender obscure important variation among this population.
- To date, age- and gender-specific disparities have not been rigorously examined using a large national sample.

MS Schuler, et al. Drug Alcohol Depend. 2018; 189: 139–146

Disparities in substance use behaviors and disorders among adult sexual minorities by age, gender, and sexual identity

Methods:

- Data on 67,354 adults (ages 18–49) from the 2015 and 2016 National Survey of Drug Use and Health;
- examined age- and gender-specific disparities in smoking, heavy episodic drinking, marijuana use, illicit drug use, and alcohol/substance use disorder.
- Age groups were ages 18–25, 26–34, and 35–49.
- Estimated age- and gender-specific odds ratios for gay/lesbian and bisexual individuals, relative to heterosexuals;
- analyses adjusted for demographic characteristics.

MS Schuler, et al. Drug Alcohol Depend. 2018; 189: 139–146

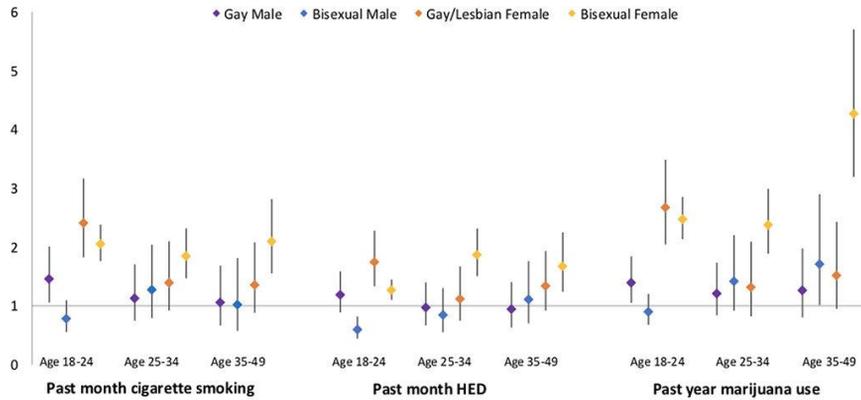
Disparities in substance use behaviors and disorders among adult sexual minorities by age, gender, and sexual identity

Results:

- Bisexual women had significantly elevated odds of all outcomes at all ages, relative to heterosexual women.
- Gay/lesbian individuals had significantly elevated odds for nearly all outcomes compared to same-gender heterosexuals at ages 18–25, but not consistently at older ages.
- For bisexual men, significant disparities compared to heterosexual men were only observed at ages 35–49 for marijuana use and alcohol/substance use disorder.

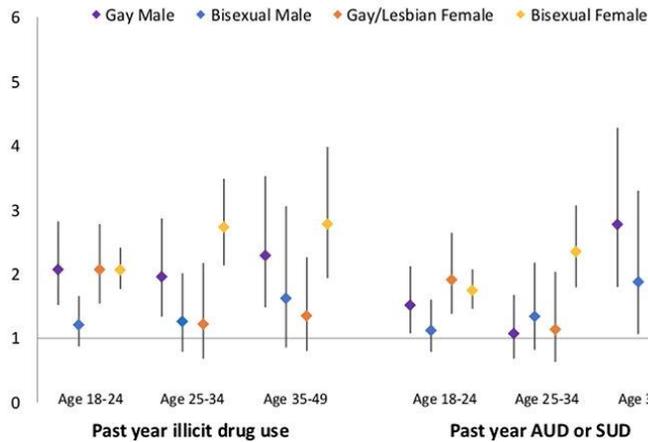
MS Schuler, et al. Drug Alcohol Depend. 2018; 189: 139–146

Adjusted odds ratios estimates of sexual minority disparities in substance use outcomes among 2015–2016 NSDUH participants ages 18–49, relative to same-age and same-gender heterosexual peers (n=67,354).



MS Schuler, et al. Drug Alcohol Depend. 2018; 189: 139–146

Adjusted odds ratios estimates of sexual minority disparities in substance use outcomes among 2015–2016 NSDUH participants ages 18–49, relative to same-age and same-gender heterosexual peers (n=67,354).



MS Schuler, et al. Drug Alcohol Depend. 2018; 189: 139–146

Disparities in substance use behaviors and disorders among adult sexual minorities by age, gender, and sexual identity

Conclusions:

- Notable within-group differences regarding SM disparities.
- Disparities were most pronounced
 - ▣ in young adulthood for gay/lesbian individuals
 - ▣ and mid-adulthood for bisexual men,
- bisexual women uniquely experienced disparities across all ages.
- Minority stress experiences may vary with respect to gender, age/cohort, and sexual identity, resulting in differential risk for substance use.

MS Schuler, et al. Drug Alcohol Depend. 2018; 189: 139–146

Terapia Farmacologica dei Disturbi da Uso di Sostanze

Principi Generali

- Importante stabilire gli obiettivi del paziente e del medico.
- La completa astinenza è spesso l'opzione migliore, ma può essere incompatibile con gli obiettivi del paziente.
- Una franca discussione senza pregiudizi è importante per garantire una chiara comunicazione e mantenere l'alleanza terapeutica.
- Le opzioni terapeutiche dovrebbero essere discusse col paziente.
- Il paziente dovrebbe avere un forte feeling sull'uso di terapie farmacologiche piuttosto che cognitive-comportamentali nel trattamento delle dipendenze.
- Spesso i risultati sono migliori quando si abbinano i due approcci.
- Alcuni pazienti preferiscono sottoporsi solo alla disintossicazione.
- Tuttavia, per alcune sostanze, vi sono prove robuste che trattamenti prolungati, sia con agonisti che antagonisti, portano a risultati migliori.

Medications for alcohol use disorders: An overview

- Il prevalente stile di vita attuale, sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo, è caratterizzato da:
 - ▣ Sedentarietà
 - ▣ Consumo di cibi malsani
 - ▣ Consumo eccessivo di alcol
- Moderato consumo di alcol può avere effetti benefici,
- Ma l'assunzione cronica e/o eccessiva di alcol
 - ▣ agisce negativamente sul cervello, fegato e altri organi,
 - ▣ causa morte cellulare, danno/insufficienza d'organo e morte.
- I pazienti affetti da disturbi da alcol (AUD) in genere manifestano diverse modificazioni fisio-patologiche e socio-comportamentali.

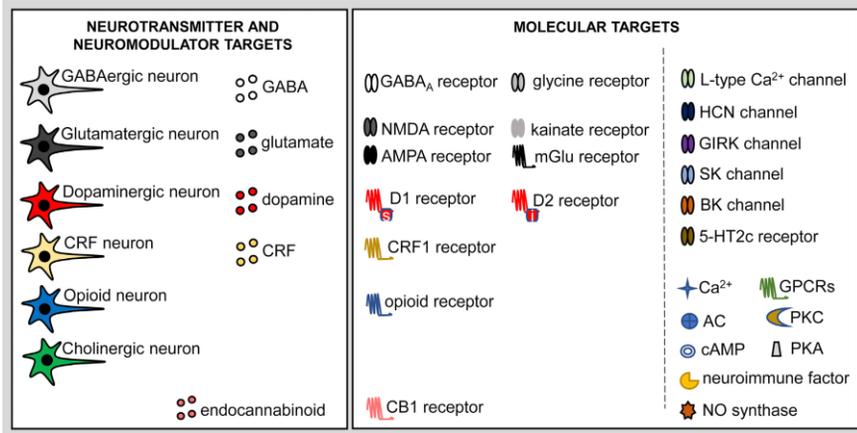
M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits

- La nostra conoscenza dell'uso e dell'abuso di alcol si basa sulla comprensione dei suoi effetti sul cervello.
- Le azioni dell'alcol sul cervello spiegano:
 - ▣ i cambiamenti comportamentali acuti
 - Effetti stimolanti seguito da effetti depressivi,
 - ▣ Le modificazioni croniche del comportamento:
 - Escalation del consumo,
 - Tolleranza
 - Compulsività
 - Dipendenza (astinenza)
- La ricerca ha utilizzato approcci
 - ▣ bottom-up (da obiettivi molecolari a analisi comportamentali)
 - ▣ e top-down (da analisi comportamentali ad obiettivi molecolari)

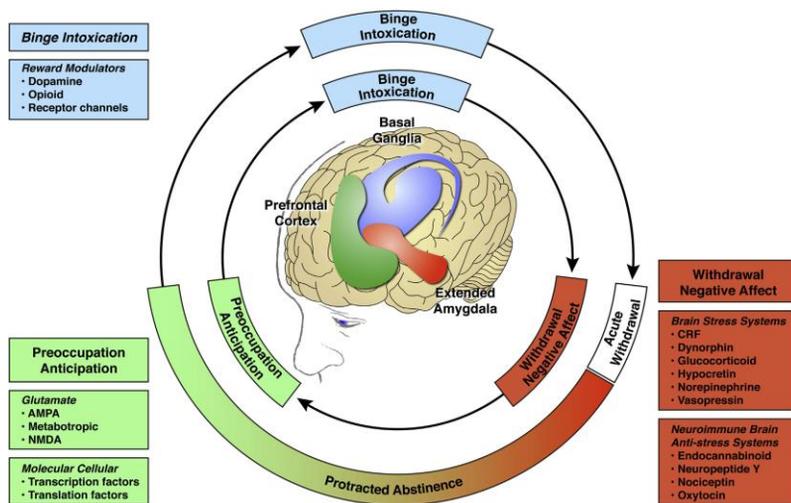
K.P. Abraham, et al. Neuron 2017; 96:1223-1238

Neurotransmitter/Modulator Systems and Molecular Targets of Ethanol



K.P. Abraham, et al. Neuron 2017; 96:1223-1238

Novel targets by stage of the alcohol use disorder cycle with corresponding clinical states.



Koob GF, Volkow ND. Neuropsychopharmacology, 2009; 35:217-38

Medications for alcohol use disorders: An overview

- La terapia più efficace per l'alcolismo e le comorbidità correlate all'alcol è l'astinenza da alcol.
- Tuttavia, i pazienti che soffrono di alcolismo cronico non possono facilmente smettere di bere alcolici:
 - ▣ manifestano sintomi di astinenza acuta
 - ▣ presentano una sindrome di astinenza protratta
 - ▣ hanno un elevato rischio di recidiva.
- Pertanto, sono urgentemente necessarie terapie mirate per trattare tali popolazioni.

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders: An overview

- Diversi farmaci sviluppati negli ultimi decenni per il trattamento dei Disturbi da Uso di Alcol (AUD):
 - ▣ farmaci per ridurre o interrompere i sintomi di astinenza da alcol durante la disintossicazione dall'alcol
 - ▣ farmaci di recupero per ridurre il craving di alcol e sostenere l'astinenza.
- Non esiste un farmaco che antagonizzi completamente gli effetti negativi dei Disturbi da Uso di Alcol
- Pochi sono approvati per questa indicazione.
- Alcuni sono usati off-label (anticonvulsivanti, antipsicotici, antidepressivi, ecc.)
- Diversi sono in varie fasi di studi preclinici e clinici.

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Disulfiram	Inhibit mitochondrial aldehyde Dehydrogenase (ALDH)	Reduced alcohol consumption in open-label RCTs, but not in blinded RCTs
Naltrexone	Opioid receptor antagonist	Reduced alcohol consumption and full abstinence
Acamprosate	Enhance NMDA receptor functions Inhibit GluR functions at higher doses	Reduced heavy alcohol and chronic escalation drinking

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Gabapentin	Modulates glutamate decarboxylase enzyme involved in GABA biosynthesis	Reduced alcohol dependence, relapse and craving and induce complete abstinence
Topiramato	Activate voltage gated Na and AMPA/Kainate channels GABA-A type receptor	Reduced alcohol drinking, relapse and induce abstinence
Pregabalin	$\alpha 2\delta$ subunit of voltage gated Calcium channel, not GABA-A or B receptor	Reduced alcohol relapse rate, AWS, craving and psychiatric symptoms

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Quetiapine	Antagonist of Serotonin Dopamine & Adrenergic receptors, partial agonist on 5-HT1A receptors.	Reduced alcohol intake in open-label/retrospective study in AD patients, reduced akathisia and depression, improved sleep, but was not effective multisite RCT placebo control trial in heavy alcohol drinking patients
Aripiprazole	Partial dopamine agonist, and antagonist of 5-HT2A & 5-HT7 receptors	Reduced alcohol craving in MDD patients, inhibits cue-induced heavy drinking, decreased number of drinks in low but not in high impulsivity patients, caused side effects

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Duloxetine	Serotonin, norepinephrine, and dopamine reuptake inhibitor, CYP2D6 inhibitor.	Induced liver injury in psychiatric MDD patients and in patients with preexisting chronic liver disease and alcohol consumption, and elderly patients
Venlafaxine	Serotonin, norepinephrine, and dopamine reuptake inhibitor.	No effect in anxiety disorder, depression, induced liver injury, hepatitis, jaundice in many patients

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Baclofen	Agonist of GABA-B receptors	Mixed or not effective in reducing alcohol intake, craving, abstinence and conflicting results with alcohol dependence
Ondansetron	Selective antagonist of 5-HT3 receptors.	Reduced alcohol intake in early onset alcoholics, reduced depression, anxiety, and hostility
Nalmefene	Opioid receptor antagonist	Reduced alcohol dependence, heavy drinking days, Borderline personality disorders and AUD

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Oxytocin	GABA receptor agonist	Decrease AWS, reverse tolerance
Ghrelin	Ghrelin receptor agonist	Increased alcohol craving in alcohol-dependent individuals, during abstinence
Orexin	Orexin receptor agonist	Increased orexin levels in alcohol-dependent patients, decreased during abstinence, biomarker of alcohol relapse

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Pexacerfont	CRF receptor-1 antagonist	No positive effects on alcohol craving, emotional responses and anxiety, and stress related psychiatric disorders
Org-25935	Glycine reuptake inhibitor	Not effective
Fenofibrate	PPAR α agonist	Not effective
Memantine	NMDA receptor antagonist	Not effective, many negative side effects

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Medications for alcohol use disorders and their effects in human studies

Medication	Mechanism of Action	Effects on Humans
Varenicline Cytisine/ Lobeline	Nicotine Acetylcholine receptor agonist/antagonist	Reduced alcohol craving, diastolic blood pressure, increased learning memory, decrease alcohol craving in heavy smokers
Prazosin	α 1-Adrenoreceptor antagonist	Reduced alcohol intake, symptoms of PTSD, and sleep
Ibudilast	Phosphodiesterase inhibitor	Attenuated the stimulant and mood altering effects of alcohol in comparison to placebo in a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled laboratory study.
ABT-436	Arginine-vasopressin receptor antagonist	Reduced HPA activity, antidepressant activity, reduced cortisol levels, increased abstinence

M. Akbar, et al. Pharmacology and Therapeutics 2018,185: 64–85

Dipendenza da Nicotina: Terapie Farmacologiche

Farmaco	Posologie (continuare x 3-6 mesi)	Effetti Avversi	Controindicazioni /Precauzioni
Vareniclina	<ul style="list-style-type: none"> 0.5 mg/d x 3gg, poi 0.5 mg/BID x 4gg, poi 1 mg/BID 	Nausea, insonnia, sogni vividi	Ridurre la dose nell'insufficienza renale, cautela con i malati psichici
Bupropione	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg/die x 3gg, poi 150 mg/BID 	Bocca secca, mal di testa, insonnia	Non usare in caso di convulsioni, cautela con i malati psichici
Nortriptilina	<ul style="list-style-type: none"> 25 mg/die (inizio) Aggiustare la dose fino a 100mg/die in 2-3 settimane 	Bocca secca, sedazione, stipsi, ritenzione urinaria	Cautela con i malati cardiovascolari e con i malati psichici

Terapia sostitutiva della nicotina

Via somministrazione	Dosaggio	Effetti Avversi correlati alla via
Patch cutanei	<ul style="list-style-type: none"> 21 mg transdermici/die 14 mg transdermici/die 7 mg transdermici/die 	Irritazione cutanea, insonnia
Chewy gum	2-4 mg ogni 1-2 h secondo bisogno per ridurre il craving : masticare a contatto con mucosa	Irritazione bocca/gola, ulcere aftose
Pastiglie	2-4 mg ogni 1-2 h secondo bisogno per ridurre il craving	Irritazione bocca/gola, ulcere aftose
Inalazioni	6-16 cartucce/die secondo bisogno per ridurre il craving	Irritazione bocca/gola
Spray nasali	1-2 spray all'ora: non superare 10 spray/ora o 80 spray/die	Irritazione mucosa nasale, riniti, starnuti

Opioid-free Treatment of Opioid Withdrawal

Medication	Target Symptoms	Dose
Clonidine	Increased pulse rate and blood pressure, anxiety, chills, piloerection	0.1–0.2 mg orally every 4 hr up to 1 mg/day; hold dose if blood pressure <80 mm Hg systolic or <50 mm Hg diastolic; by day 5, start to decrease dose by 0.2 mg/day
Clonidine patch	Increased pulse rate and blood pressure, anxiety, chills, piloerection	The patch is an alternative for patients (45.4–90.7 kg), with oral dose augmentation, but few data are available
Temazepam	Insomnia	15–30 mg orally at bedtime
Diazepam	Anxiety	2–10 mg orally as needed every 4 hr, up to 20 mg/day
Loperamide	Diarrhea	4 mg orally initially, then 2 mg as needed for loose stools, up to 16 mg/day
Naproxen	Bone, muscle, or other pain	500 mg orally twice daily as needed (take with food)
Prochlorperazina	Nausea and vomiting	5–10 mg orally every 4 hr as needed
Ondansetron	Nausea and vomiting	8 mg orally every 8 hr as needed

MA Schuckit. N Engl J Med 2016;375:357-68.

Astinenza da oppiacei: Trattamento sintomatico

Farmaci	Sintomi Target
Benzodiazepine	Ansia, irrequietezza, insonnia
Clonidina	Tachicardia, ipertensione
Loperamide	Diarrea
Octreotide	Diarrea
Prometazina	Nausea
Baclofen	Crampi muscolari
Paracetamolo, FANS	Dolore

Treatment for Symptoms of Opioid Withdrawal with the Use of a Taper with Long-Acting Opioid Agonists or Partial Agonists

Step	Oral Methadone	Sublingual Buprenorphine
Preparation	Perform physical examination	Perform physical examination. Administer buprenorphine 12–48 hr after most recent opioid use and while patient is having early withdrawal symptoms (e.g., score >10 on the Clinical Opiate Withdrawal Scale)
Initial dose	If patient is participating in a methadone program, verify dose; start taper 10 mg below that level; if patient is not participating in a methadone program, start at 10–30 mg administered in divided doses	4–8 mg
Stabilization at effective dose	7–14 days	2–5 days
Taper	Administer 10–20% of initial dose every 1–2 days over 2–3 wk or more	Decrease dose to 0 by reducing dose 10–20% every 1–2 days over ≥2 wks

MA Schuckit. N Engl J Med 2016;375:357-68.

Medications for Rehabilitation (Full Abstinence) from an Opioid-Use Disorder

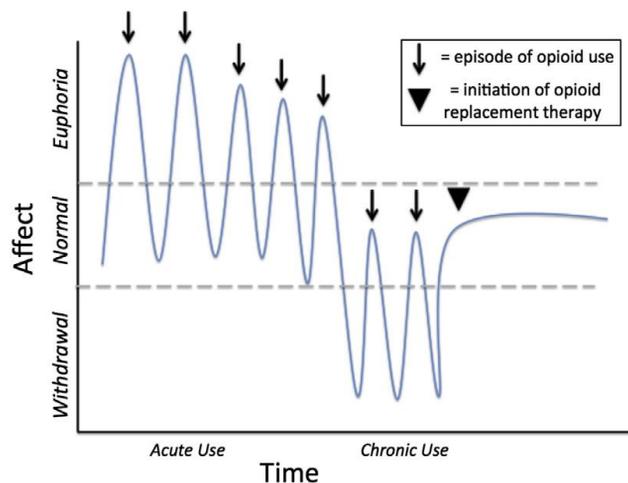
Stage or Function	Full Abstinence from Opioids
	Naltrexone
Action	Blocks opioid high
Restriction	Patient must be opioid-free
Induction and stabilization	Induction (on day 1): to ensure that drug does not cause withdrawal, administer 12.5–25 mg orally as a test; if no withdrawal, 4 hr later administer 25–50 mg orally; if no withdrawal on day 1, on day 2 initiate 50–100 mg orally daily
Maintenance	If patient is abstinent from opioids and cooperative, consider administration of 100 mg orally on Monday and Wednesday and 150 mg on Friday; may also consider switch to 380-mg depot injection once/mo

MA Schuckit. N Engl J Med 2016;375:357-68.

Potenziali candidati per la terapia con naltrexone del disturbo da uso di oppiacei

- Setting strutturato di trattamento
- Pazienti altamente motivati
- Pazienti con controindicazioni professionali alla terapia con agonisti degli oppiacei:
 - ▣ Personale sanitario
 - ▣ Agenti di polizia
 - ▣ Autisti commerciali
 - ▣ Piloti

Modalità d'Uso degli Oppioidi, Astinenza e Terapia Sostitutiva



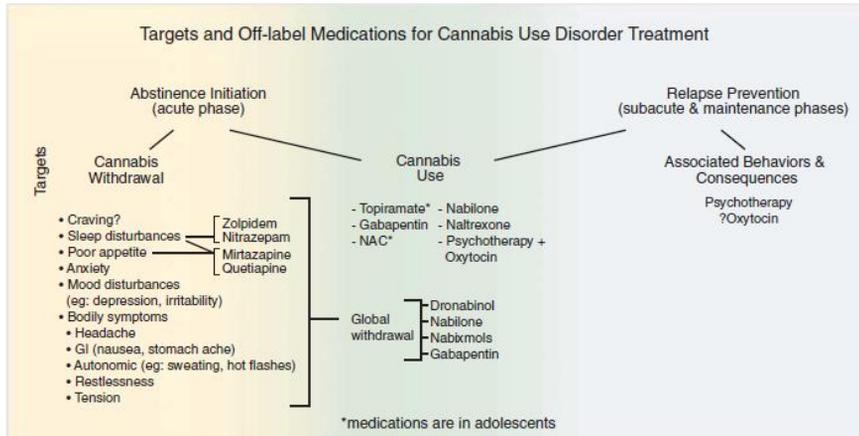
Buprenorfina versus Metadone per il disturbo da uso di oppiacei

Dominio	Metadone	Buprenorfina
Meccanismo d'azione	Agonista totale del recettore mu oppioide	Agonista parziale del recettore mu oppioide
Posologia tipica	80-120 mg/die os	16-24 mg/die os
Tasso di permanenza	50% (gold standard)	Simile a dosi >16 mg/die
Potenziale di abuso	Basso per il controllo diretto del dosaggio	Basso per l'associazione con naloxone come deterrente
Effetti collaterali comuni	Depressione respiratoria comune	Depressione respiratoria non comune
Stato legale	DEA Schedule II (Tabella I)	DEA Schedule III (Tabella II)
Setting clinico	Può essere dispensato solo da programmi di trattamento regolamentati	Può essere prescritto in ambito ambulatoriale da medici appositamente formati

Esiti del Mantenimento con Metadone

- Aumento della permanenza in trattamento
- Diminuzione dell'uso di oppioidi illeciti
- Diminuzione della trasmissione di HCV e HIV
- Tassi ridotti di incarcerazione
- Aumento dell'occupazione
- Aumento della sopravvivenza

Medications and their targets for off-label use in cannabis use disorder treatment



CA Brezing & FR Levin. Neuropsychopharmacology Reviews (2018) 43, 173–194

Conclusioni

- L'abuso di sostanze è un comportamento umano multifattoriale, molto complesso.
- Presenta molteplici variabili interallacciate di natura biologica, psicologica, sociologica, storica, geografica, politica, culturale e perfino mitologica.
- E' un sistema aperto che cambia con il tempo.
- Pertanto è troppo semplicistico cercare di comprendere questa condizione e pianificare una strategia di trattamento e riabilitazione ragionando secondo il classico paradigma medico riduzionistico.

Conclusioni

- Alcuni trattamenti farmacologici sono utili nelle fasi di disintossicazione per controllare i sintomi dell'astinenza.
- Un definitivo trattamento disintossicante-riabilitativo consiste nell'apprendere un comportamento d'astinenza dall'uso di sostanze.
- Il solo meccanismo d'azione neurobiologico del farmaco non è sufficiente per garantire un buon esito a lungo termine.
- Alcuni farmaci, usati a lungo termine secondo un rationale cognitivo-comportamentale, possono essere utili.
- Tecniche di riabilitazione motivazionale possono essere utili se contrastano le ipermotivazioni acquisite per l'uso di sostanze
- La tossicodipendenza riduce molto, ma non annulla la possibilità di scelta.

