



Le informazioni contenute nel sito possono generare situazioni di pericolo e danni.

I dati presenti hanno un fine illustrativo e in nessun caso esortano né spingono ad atti avversi alla salute psicofisica del lettore.

EROINA

Introduzione	1
Oppiacei e oppioidi	2
Aspetto	3
Traffico.....	3
Purezza.....	3
Costo	4
Come si usa	4
Il rituale	4
Cosa accade una volta nell'organismo.....	5
Effetti acuti e ricercati.....	5
Come agisce e dove agisce.....	6
Complicanze mediche ed effetti a lungo termine.....	7
Tolleranza e dipendenza.....	7
L'astinenza	8
L'overdose	8
Trattamento farmacologico nella dipendenza da eroina	9
Il metadone.....	10
Farmacologia.....	11
I dosaggi del metadone	12
Effetti collaterali	12
Buprenorfina	14
Naltrexone.....	15
Riferimenti bibliografici	16

Introduzione

L'eroina fu sintetizzata la 1° volta da un chimico inglese, poi realizzata e commercializzata dalla Bayer nel 1897 assieme all'aspirina; l'eroina per acetilazione della morfina, l'aspirina per acetilazione dell'acido salicilico.

L'eroina è una sostanza illegale ad elevatissima capacità di indurre rapidamente dipendenza.

Gli effetti iniziali includono sensazione di benessere e mancanza di dolore fisico. L'uso prolungato di eroina determina gravissimi problemi di salute.

Tra gli effetti collaterali vi è sempre il rischio di overdose o di morte.

Obiettivo principale degli oppioidi è l'effetto analgesico.

L'eroina cambia la vita di un individuo

- Un tossicodipendente comincia a raccontare bugie per provare a nascondere le “tracce”.
- Il ritmo del sonno viene sconvolto in modo drammatico, in genere si ha insonnia notturna.
- Il paziente rimane chiuso in camera lontano da altre persone che non fanno uso della sostanza.
- Non “si mescola” ad altri.
- Non esce con gli amici di sempre per fare le cose di sempre.
- Ha sempre bisogno di denaro, comincia a rubarne in casa.
- Gli oggetti personali, quali lo stereo o il computer, vengono venduti per pagarsi i costi della dipendenza.
- Presenta un'importante diminuzione dell'appetito, perde di peso, mangia molti dolci.
- E' di aspetto pallido e con un viso emaciato.
- Talvolta è iperattivo ed ha più energia rispetto al solito.
- Spesso le pupille sono puntiformi, con poca reattività.
- Rispetto ai livelli ordinari diminuisce la sua igiene personale.
- ***Problemi con la legge, con se stesso, con gli altri, con il proprio passato e con un indecifrabile futuro.***

Oppiacei e oppioidi

L'eroina o diacetil morfina è un derivato semisintetico della morfina, principale alcaloide dell'**oppio**, lattice ottenuto per incisione delle capsule immature di *Papaver somniferum*, pianta originaria della Regione Mediterranea e coltivata ormai in quasi tutto il mondo.

A contatto con l'aria il lattice diventa più scuro e di consistenza più densa; successivamente viene raccolto sotto forma di tavolette o pani e lavorato sia per essere consumato direttamente sia per la trasformazione nei suoi derivati naturali.

Nell'oppio sono stati identificati 20 differenti tipi di alcaloidi o *oppiacei*; di particolare importanza sono la morfina (presente tra l'8 e il 20% dell'oppio essiccato), la codeina, la tebaina, la papaverina e la noscapina; da questi sono stati ottenuti centinaia di altri derivati, *oppioidi semisintetici* (tra cui l'eroina) o *sintetici*, come il metadone, la pentazocina, il fentanil, la loperamide.

Il laudano o tintura di oppio è un prodotto galenico (perché preparato in farmacia) usato in passato soprattutto come sedativo della tosse o come rimedio alla diarrea e ai dolori addominali; ora è sostituito da analoghi prodotti di sintesi.

L'oppio viene fumato in apposite pipe, con uno stelo molto lungo e con all'estremità un apposito braciere o un forellino in cui vengono adagiate e bruciate le “palline” di oppio; esso può anche essere ingerito e in tal modo i suoi effetti compaiono con maggiore rapidità.

Il composto induce euforia seguita da uno stato di beatitudine contemplativa. Il pensiero appare più lento ma più acuto, incisivo e creativo.

Realtà e immaginazione si sovrappongono e si confondono in una condizione di benessere, di estrema piacevolezza, di sonno pieno di sogni ed ogni sensazione sgradevole scompare. Il soggetto vive un pieno benessere psicofisico.

Con il tempo sopravvengono la tolleranza e la dipendenza fisica e psichica con segni e sintomi astinenziali entro circa 12 ore dalla cessazione dell'uso.

Progressivamente l'individuo diviene apatico, perde ogni interesse per la famiglia, le relazioni, il lavoro e la cura di sé; presenterà astenia, perdita dell'appetito, dimagrimento sino alla cachessia.

Aspetto

L'eroina generalmente si presenta in granuli o in polvere e ad oggi sono noti 4 diversi tipi di eroina:

- **bianca**, di origine prevalentemente thailandese, che è la più pura;
- **rosa**, proveniente dalla Birmania;
- **al limone**, di origine turco-iraniana, si scioglie più facilmente in acqua acidulata con acido citrico;
- **brown sugar** per via del suo aspetto simile allo zucchero di canna, la meno pura.

Il mercato clandestino delle droghe in Europa offre due tipi di eroina importata: l'eroina brown più comune (forma chimica base), proveniente dall'Afghanistan e l'eroina bianca (sotto forma di sale) che generalmente proviene dall'Asia sud-orientale ed è un tipo di droga piuttosto raro.

Traffico

L'eroina è più potente della morfina e "peso a peso" 1 mg di eroina equivale a 1,5 -2 mg di morfina; anche questo spiega perché si presta ad un commercio illecito.

L'eroina consumata in Europa è prodotta perlopiù in Afghanistan, che rimane il leader mondiale nell'offerta illecita di oppio, seguito da Myanmar e Messico.

Nel 2007 la produzione mondiale di oppio è cresciuta fortemente (+ 34%) raggiungendo le 8870 tonnellate, soprattutto a causa dell'incremento di produzione in Afghanistan (che è stata stimata in 8200 tonnellate).

Il crescente numero di laboratori smantellati in Afghanistan negli ultimi anni suggerisce tra l'altro che sempre più spesso l'oppio è trasformato in morfina o in eroina all'interno del paese; tuttavia gli ingenti sequestri di morfina effettuati nei paesi confinanti (Pakistan, Iran) dimostrano che una parte consistente della lavorazione avviene anche al di fuori dell'Afghanistan.

In linea di massima, l'eroina entra in Europa seguendo due principali rotte di traffico: la rotta dei Balcani, storicamente importante e le sue ramificazioni che transitano attraverso il Pakistan, l'Iran e la Turchia e la "via settentrionale" usata con maggior frequenza, attraverso l'Asia Centrale e la Federazione Russa.

All'interno dell'Unione Europea, come centri secondari di distribuzione ricoprono un ruolo importante i Paesi Bassi e, in misura minore, il Belgio.

Purezza

Lo stato di purezza può riflettere lo stato di produzione e del commercio; in linea generale, ad una maggiore produzione corrisponde una maggiore purezza.

In ogni caso l'eroina, come è noto, specialmente durante il processo della vendita al dettaglio viene "tagliata" per aumentarne il volume ed aumentare i profitti.

Questo significa che il consumatore non sa mai se la dose che sta usando è più forte o meno dell'usuale o con che cosa è stata tagliata **e rischia sempre un'overdose** o al contrario di non ottenere l'effetto desiderato.

Riportiamo i "tagli" più frequentemente rilevati nell'eroina da strada:

<u>adulteranti</u>	<u>diluenti</u>	<u>alcaloidi oppiacei</u>
chinino	lattosio	noscapina
caffaina	mannitolo	papaverina
cocaina	destrosio	acetilcodeina
lidocaina	curry	
procaina	polvere di latte	
amfetamine		
paracetamolo		
acetaminofene		
benzodiazepine		

Tutte queste sostanze possono rispettivamente aumentare l'effetto depressivo o accentuare l'azione anestetica o limitare gli effetti meno piacevoli; sono ovviamente pericolose perché iniettate endovena.

La purezza dell'eroina (brown sugar) varia considerevolmente tra i Paesi europei, nella maggior parte di questi è riportata con valori tra il 15% e il 25%;

per l'eroina bianca le poche percentuali riscontrate sono state tra il 45% e il 70%.

Costo

In Europa la purezza dell'eroina brown, sino al 2006, era compresa tra il 15 e il 25% (nel Regno Unito ha raggiunto anche il 43%); nella maggior parte dei paesi il costo era di 30-45 euro al grammo.

Per l'eroina bianca, la cui purezza è stata tra il 45 e il 70%, il prezzo è risultato tra 30 e i 110 euro.

In ogni caso nel periodo 2001-2006 il prezzo al dettaglio dell'eroina è diminuito.

Come si usa

Generalmente l'eroina viene **iniettata**, ma può essere assunta anche per altre vie:

- **fumata**, questa metodica è poco usata perché si perde dal 60 all'80% della sostanza (effetti inferiori e costo elevato);
- **“sniffata”** come la cocaina, ma non attraversa la mucosa nasale con la stessa rapidità e per questa via ha una biodisponibilità inferiore alla cocaina;
- **inalata**, ovvero può essere volatilizzata bruciandola su pezzetti di carta stagnola e poi se ne inalano i vapori.

Nei paesi asiatici l'eroina utilizzata in questo modo era spesso colorata di rosso e i fumi che fuoriuscivano potevano far immaginare, per i profili che disegnavano e per l'effetto ondulatorio, animali e figure fantastiche come i draghi.

*Questo spiega perché tale pratica è detta **“chasing the dragon”**, ovvero inseguire, risvegliare il drago.*

Nessuno di questi ultimi 3 modi è particolarmente efficace; studi su tossicodipendenti nei quali è stata confrontata l'eliminazione urinaria di morfina dopo che l'eroina era stata usata per endovena o volatilizzata o fumata hanno rilevato una percentuale media di morfina, dopo iniezione, del 68%, dopo volatilizzazione del 26% e dopo fumo solo del 14%.

Quando l'eroina viene inalata o fumata, l'effetto più forte si sente generalmente tra i 10 e i 15 minuti.

Comunque negli ultimi anni è aumentata la disponibilità di eroina sempre più pura ed il prezzo in molte zone è calato; questo ha indotto i consumatori riluttanti verso le siringhe ad usare questi metodi alternativi riducendo anche il rischio di gravi malattie infettive HIV/AIDS, epatite B o C o altre trasmesse per via ematica.

Il rischio di malattie è presente anche quando le sostanze non vengono iniettate perché sono spesso contaminate.

L'iniezione continua ad essere il metodo prevalentemente usato tra i tossicodipendenti.

L'iniezione endovenosa produce effetti di maggiore intensità ed immediatezza comparando **entro 7-8 secondi**, mentre con l'iniezione intramuscolare gli effetti sono più lenti da 5 a 8 minuti. E' stato dimostrato che tutte le forme di somministrazione di eroina causano dipendenza.

Il rituale

Iniettarsi l'eroina è paragonabile ad un rito per coloro che lo praticano.

Dopo aver acquistato l'eroina si inizia con la preparazione. All'inizio ogni cosa viene collocata e messa bene in ordine; il kit comprende eroina, ago e siringa, cucchiaino, accendino o candela; filtro di sigaretta (*..ieri mi sono fatto i filtri..*), cintura, acido citrico (limone) e acqua.

L'eroina viene posta sul cucchiaino assieme al limone e una giusta quantità di acqua viene mescolata all'eroina e al limone (il limone viene usato per sciogliere l'eroina in ambiente acido). Poi il cucchiaino viene messo sulla fonte di calore e tutte tre le sostanze sono mescolate assieme.

Una volta che tutto è stato mescolato, il filtro sul cucchiaino è usato per aspirare la soluzione nella siringa, in modo da “filtrare” ogni eventuale impurità.

Adesso è tutto pronto per essere iniettato in vena.

La cintura o un qualsiasi laccio viene posto attorno al braccio per fermare il flusso sanguigno e produrre un maggiore riempimento venoso per iniettarsi più facilmente l'eroina.

Dopo un lungo periodo di uso, le vene vengono danneggiate, collassano e si è costretti ad usare altre parti del corpo per iniettare eroina; gambe, piedi, mani, vene del collo, genitali.

E' ben noto il fatto che le vene dei tossicodipendenti siano rovinate dal continuo uso così come è risaputa la difficoltà che hanno talvolta di iniettarsi la sostanza...*mi sono fatto fuori vena....*

Cosa accade una volta nell'organismo

L'eroina è prodotta dalla diacetilazione della morfina ed è 2-3 volte più potente di questa.

Subito dopo l'iniezione, l'eroina passa dal sangue al cervello rapidissimamente (essa supera facilmente la barriera ematoencefalica) e scompare dal sangue entro 3 minuti.

Essa raggiunge il cervello in misura di circa il 70% della dose e perde dapprima uno e successivamente entrambi i gruppi acetilici, agendo, dopo essersi legata a specifici recettori per gli oppioidi, sia come 3-monoacetilmorfina (poco), sia come 6-monoacetilmorfina (soprattutto), poi come morfina.

La conversione della 6-monoacetilmorfina in morfina è completa entro 10-15 minuti; la conversione di tutta l'eroina presente nell'organismo in morfina avviene entro 2-3 ore.

Gli effetti dell'eroina sono quindi progressivamente "accompagnati" da quelli della morfina e alla fine sono soprattutto dovuti a questa (si mantengono per 4-5 ore).

L'eroina non avrebbe i suoi effetti se non accadesse quanto spiegato, se non venissero così "staccati" i due acetili dalla morfina.

Secondo alcuni l'eroina viene definita come un veicolo dispendioso per avere morfina.

Entro 24 ore l'eroina viene eliminata con le urine per il 90% come:

morfina immodificata	10%
morfina 3-glucoronide	60%
morfina 6-glucoronide	10%
nor-morfina	10%.

I laboratori rilevano la morfina libera nelle urine per almeno 48 ore dalla somministrazione.

Effetti acuti e ricercati

Gli effetti principali determinati dall'eroina sono:

- analgesia per interferenza con la percezione del dolore;
- attenuazione assoluta della componente emotiva del dolore; in sostanza, un totale stato di **anestesia emotiva**;
- rallentamento della funzione respiratoria sino a bloccarla del tutto;
- modificazione del sistema del piacere o della gratificazione con straordinario aumento di questi.

L'eroina riduce ed altera il pensiero, con evidente modificazione dei processi decisionali e delle azioni.

Essa riduce la pressione sanguigna e la temperatura corporea; induce il sonno e si può cadere in uno stato di incoscienza sino al coma.

Gli effetti dell'eroina sono diversi a seconda del dosaggio, della modalità di assunzione, della personalità dell'individuo, della sua esperienza e della sua condizione psicologica; non ultime sono fondamentali le sue aspettative.

Le **prime assunzioni** di eroina possono essere estremamente spiacevoli, causare vomito, nausea, uno stato di ansia e di malessere di tale intensità da allontanare qualcuno da esperienze successive anche se la pressione psicologica o sociale possono motivare l'individuo a riprovare.

Dopo **qualche nuovo tentativo** gli effetti "benefici" cominciano a comparire e la maggior parte degli utilizzatori distinguono due momenti:

- **quello immediato del flash o del rush, brevissimo, da pochi secondi a 1-2 minuti**, dovuto all'iniziale azione dell'eroina (della 6-acetilmorfina) che "bagna" il cervello, prima che essa venga distribuita in tutto l'organismo e si trasformi in morfina. Il rush è spesso paragonato ad un intensissimo orgasmo sessuale accompagnato da un totale allontanamento dalle tensioni interne, una vampata di calore che pervade tutto il corpo dall'addome alla testa, come una marea montante; il soggetto può avvertire il gusto amaro dell'eroina in bocca. L'inesprimibile beatitudine fisica e psichica consegna una specie di dimensione divina; una sensazione che è immediatamente seguita dall'impressione di essere punti da spilli sparsi per tutto il corpo (l'eroina è chiamata per questo "roba spillata"). Si avvertono anche secchezza della bocca e una sensazione di pesantezza alle estremità che obbliga a stare immobili; possono esserci anche nausea, vomito e forte prurito.
- **si diffonde poi** (per avvio dell'azione della morfina) uno stato di euforia psichica, di calma, di benessere fisico, di soddisfazione. L'ideazione appare vivace, fluida.

La realtà esterna è vissuta con distacco emotivo, è presente un ottundimento delle sensazioni dolorose o comunque moleste, le situazioni esterne difficoltose o spiacevoli perdono di drammaticità e vengono vissute in maniera distaccata. E' possibile plasmare la realtà esterna e interiore in modo aderente ai propri desideri. Gli utilizzatori restano assopiti per diverse ore.

Altri effetti includono: eloquio lento, costrizione pupillare (miosi), addormentamento seguito da improvvisi risvegli (“ciondolamento del corpo e del capo”), andatura lenta, stipsi, palpebre “abbassate”, chiuse. La funzione mentale si offusca per l'effetto deprimente dell'eroina sul sistema nervoso centrale; la funzione cardiaca diminuisce ed anche la funzione respiratoria può ridursi in modo dose dipendente fino alla morte del soggetto.

Quanto descritto ha breve durata nel tempo.

L'utilizzatore deve drammaticamente aumentare le dosi per riavere effetti soddisfacenti.

Poi si perde l'euforia e bisogna usare l'eroina solo per alleviare la sofferenza dell'astinenza e vivere in modo pressoché normale.

Come agisce e dove agisce

L'eroina, come tutti gli oppioidi comprese le endorfine, possiede un'attività di **tipo inibitorio**, da cui l'effetto analgesico ed il “rallentamento” di tutte le funzioni.

Ma quello che interessa all'uomo è la sua specialissima azione sul circuito del piacere per cui diviene desiderabile e urgente “farsi”.

La straordinaria sensazione di piacere prodotta dall'eroina è conseguente alla sua azione di inibizione su particolari interneuroni cerebrali, quelli di tipo GABAergico presenti nell'area ventrale tegmentale del mesencefalo (VTA).

Questi ultimi normalmente inibiscono la produzione di dopamina all'interno del sistema cerebrale e la gratificazione.

L'eroina, inibendo un inibitore, aumenta la dopamina in tale sistema e così favorisce la percezione di un pieno ed intenso benessere.

L'eroina (3-6 diacetilmorfina) si può definire come un pro-farmaco inattivo, mentre i metaboliti, soprattutto 6-monoacetilmorfina e morfina, sono attivi.

Questi sono in grado di legarsi a specifiche strutture cerebrali, chiamate recettori, che “accolgono” sia gli oppiacei del nostro organismo, le endorfine, sia gli oppiacei “esterni” perché si assomigliano molto nella loro forma o struttura chimica. In un certo senso questi ultimi **“imbrogliono”** i primi.

In alcune aree cerebrali questi recettori sono particolarmente abbondanti e quando gli oppioidi (ogni tipo di oppioidi) si legano a questi si ottengono gli effetti che quelle aree normalmente determinano.

Principalmente si tratta delle aree che sovrintendono al controllo:

- del dolore e per questo si ottiene l'effetto analgesico;
- della risposta emotiva e per questo si ha l'aumento della sensazione di piacere, di benessere;
- della respirazione sino ad una sua drammatica o totale riduzione, insufficienza respiratoria.

All'azione dell'eroina sono interessati comunque quasi tutti gli organi e apparati dell'organismo.

*Il **recettore** è una proteina che può essere localizzata nella membrana cellulare o all'interno della cellula e che si lega con una sostanza specifica, definita ligando, causando nel recettore una variazione conformazionale in seguito alla quale si ha l'insorgenza di una risposta cellulare o un effetto biologico.*

In modo semplice possiamo paragonare il recettore ad una serratura e il ligando ad una chiave; la chiave apre la serratura e la porta si apre, ovvero avviene l'effetto biologico.

I recettori oppioidi sono stati classificati in tre tipi, identificati dalle sigle μ , δ e κ ; sono stati ipotizzati sottotipi recettoriali ($\mu_1, \mu_2, \mu_3; \delta_1, \delta_2; \kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$) derivati da modificazioni della sequenza genica.

La distribuzione nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) dei recettori oppioidi rende ragione dei ruoli fisiologici e degli effetti farmacologici dei farmaci oppioidi.

I recettori di tipo μ sono i più diffusi e abbondanti e mediano la maggior parte degli effetti farmacologici degli oppioidi. La somministrazione di una dose di morfina produce numerosi effetti acuti sul SNC e periferico e su altri apparati, che dipendono dalla stimolazione dei recettori di tipo μ .

Questi effetti costituiscono la base farmacologica dell'impiego clinico degli oppioidi, delle reazioni avverse e giustificano le controindicazioni terapeutiche.

Animali che, geneticamente modificati, non hanno i recettori μ non esibiscono gli effetti comportamentali indotti dagli oppioidi né diventano fisicamente dipendenti quando viene data loro la possibilità di assumere oppioidi.

Complicanze mediche ed effetti a lungo termine

L'uso regolare di eroina per un certo periodo di tempo porta a gravi e significative complicanze mediche così riassumibili:

- epatite da HBV, epatite da HCV, AIDS da HIV;
- infezioni polmonari (tubercolosi, granulomi per corpi estranei, pleuriti);
- endocarditi, cardiomegalia, disturbi valvolari, coronaropatie;
- setticemie;
- riduzione della risposta immunitaria;
- infezioni delle ossa ed articolazioni;
- stipsi ostinata (costipazione cronica);
- ascessi e lesioni cutanee;
- flebiti, vene collassate;
- artriti;
- rabdomiolisi;
- problemi di fertilità;
- disturbi mestruali;
- perdita della libido.

Tolleranza e dipendenza

Lo sviluppo di tolleranza e dipendenza fisica con l'uso prolungato è un aspetto caratteristico di tutte le sostanze oppioidi.

Il termine tolleranza significa che nel tempo una sostanza perde la sua efficacia e per produrre le stesse risposte è necessario aumentarne la dose o la frequenza di somministrazione. Essa esprime l'adattamento biologico dell'organismo ed è una specie di difesa ad una sostanza dannosa da cui l'organismo "si difende" riducendone la forza.

Nel caso dell'utilizzatore di eroina, ma accade con qualsiasi droga purtroppo, tale meccanismo non viene apprezzato come difesa considerato che lo costringe a spendere di più, a "farsi" di più, rischiare tutte le complicazioni mediche acute e croniche e acquisire progressivamente lo stato di dipendente.

Il termine dipendenza fisica si riferisce ad un complesso di cambiamenti dell'organismo che si esprime con la sindrome astinenziale quando la somministrazione della sostanza viene interrotta.

Le condizioni di tolleranza e di dipendenza fisica divengono fattori motivanti l'uso ed inoltre innescano una fortissima componente psicologica o dipendenza psicologica (soggettivamente diversa) data anche dalla memoria, dal ricordo del benessere in precedenza ottenuto; da ciò l'assoluta necessità e desiderio incoercibile della sostanza (craving) che porta alla ricerca e all'abuso compulsivi di questa.

Con il tempo, quindi, l'uso sempre più frequente e continuo di eroina porta allo sviluppo di una strutturata forma di dipendenza o tossicodipendenza, **malattia cronica e recidivante, caratterizzata da una ricerca e da un uso compulsivi della sostanza e da cambiamenti molecolari e neurochimici nel cervello.**

Ciò accade perché l'eroina (o qualsiasi altro oppioide) usata cronicamente sostituisce le endorfine, fa il lavoro di norma delegato a queste (gli oppioidi naturali dell'organismo) per cui le strutture cerebrali funzionano solo in presenza di eroina. E' chiaro che quando manca, sopraggiunge "l'avviso" di ciò attraverso l'insieme drammatico di tutti i segni e sintomi dell'astinenza. Nel caso degli oppioidi, come l'eroina, la cui azione complessiva è di tipo inibitorio, all'eventuale mancanza consegue una potente risposta eccitatoria con notevolissimo disagio da parte del paziente che è spinto a riutilizzare la sostanza per superare lo stato astinenziale.

Le persone che abusano di eroina spendono sempre più tempo ed energia per procurarsi e consumare la droga ed essa cambia totalmente il loro cervello ed il loro comportamento.

Per molti consumatori non esiste niente altro nella vita se non la droga; lavoro, relazioni sociali o affettive, qualsiasi tipo di occupazione o interesse viene completamente ignorato, persino le necessità di base.

Problemi legali, finanziari, personali sono quasi sempre correlati all'uso di droga.

L'astinenza

Essa può presentarsi nel giro di poche ore dall'ultima somministrazione.

I sintomi includono inquietudine, dolore muscolare e alle ossa, insonnia, diarrea, vomito, brividi e tremori agli arti inferiori.

L'intensità dei sintomi d'astinenza raggiunge il livello più alto tra le 24 e le 48 ore dopo l'ultima dose di eroina e diminuisce dopo circa una settimana.

Tuttavia, alcune persone manifestano persistenti sintomi d'astinenza per molti mesi.

L'astinenza da eroina non è fatale in adulti sani, ma può causare la morte del feto di una donna tossicodipendente incinta. In alcuni casi i tossicodipendenti sopportano molti dei sintomi della sindrome d'astinenza per ridurre la loro tolleranza alla droga e poter così provare nuovamente l'euforia iniziale.

In passato si credeva che la dipendenza fisica e i sintomi d'astinenza fossero le caratteristiche chiave dell'assuefazione all'eroina. Ora è chiaro che questo non è esattamente corretto, poiché il desiderio e la ricaduta possono presentarsi settimane e mesi dopo che i sintomi d'astinenza sono spariti.

E' noto anche che i malati cronici che devono assumere oppioidi per controllare il dolore per lunghi periodi, hanno pochi o quasi alcun problema nel momento in cui smettono l'assunzione (una volta trovati altri farmaci che possono eliminare il dolore) e questo accade semplicemente perché il malato cronico cerca nella sostanza oppioide il sollievo al dolore e non "il piacere" come accade nel tossicodipendente.

L'astinenza da oppiacei può essere facilmente superata attraverso l'uso del metadone in caso si avvii un trattamento oppure, nel caso di una disintossicazione, l'oppiaceo (metadone o buprenorfina) può essere gradualmente "scalato" allo scopo di ridurre i segni astinenziali.

E' stato comunque osservato che è soprattutto l'aumentata attività del sistema nor-adrenergico a determinare l'insieme della sintomatologia; per migliorare lo stato della cosiddetta "tempesta adrenergica" si possono utilizzare dei farmaci che bloccano questa attività come la clonidina o la lofexidina, entrambi agonisti alfa2-adrenergici. Sono necessari anche altri farmaci per controllare altri disturbi come l'insonnia o quelli gastrointestinali come la diarrea.

L'overdose

A parte le reazioni allergiche individuali che può causare shock anafilattico conseguente alla risposta immunitaria acuta verso le numerose sostanze da taglio presenti o altre impurità, l'episodio tossico più frequente consegue all'assunzione di una dose eccessiva di eroina, rispetto alla tolleranza individuale; overdose o sindrome da iperdosaggio.

Tale circostanza è sempre aggravata e favorita dalla contemporanea assunzione di altre sostanze soprattutto alcol o benzodiazepine o altri farmaci che deprimono l'attività del sistema nervoso centrale e ciò può accadere spesso data l'odierna tendenza dei soggetti al poliabuso.

Talvolta la dose è eccessiva per l'intenzionalità suicidaria del soggetto ma nella maggior parte dei casi si tratta di un'evenienza accidentale e per varie ragioni.

La sintomatologia dell'overdose compare immediatamente dopo la somministrazione endovena o anche qualche ora dopo.

L'overdose da eroina si caratterizza per 3 segni fondamentali:

- **miosi**
- **depressione respiratoria**
- **coma.**

Compagnano ipotermia, iporefflessia, ipotensione, bradicardia, depressione cardiovascolare (scompenso, insufficienza cardiovascolare) con edemi sia polmonari che cerebrali spesso cause del decesso.

La gravità del quadro clinico dipende anche dal grado e dalla durata di ipossia.

E' presente una profonda sonnolenza, uno stato stuporoso che può giungere fino al coma. Il complessivo rallentamento vascolare porta alla formazione di trombi, all'occlusione delle arterie con ischemia cerebrale e danni funzionali in dipendenza dall'area celebrale colpita; gravi o ripetute overdose portano al successivo sviluppo di deterioramento intellettivo.

L'attenzione va rivolta immediatamente alla funzione respiratoria; cianosi, apnea o respirazione superficiale (a volte la frequenza respiratoria giunge a meno di 10 atti respiratori al minuto) richiedono ossigeno supplementare e ventilazione assistita.

Fischi, rantoli sono indicativi di edema polmonare o broncospasmo.

La miosi può non esserci e questo è segno purtroppo di un sopraggiunto danno cerebrale o in caso di assunzione contemporanea di sostanze i cui effetti sulla pupilla sono opposti (es. atropina) o se l'avvelenamento è avvenuto per altri oppiacei, tipo morfina, meperidina, pentazocina.

Quindi, la presenza di miosi, una frequenza respiratoria inferiore a 10-12 atti o respiri minuto, uno stato stuporoso, "oggetti" presenti sul posto (siringhe, bustine, fiale, l'eventuale presenza di testimoni o amici) danno indicazioni di una overdose e l'assoluta necessità di somministrare Naloxone (Narcan), antagonista che spiazzando gli oppiacei ripristina le funzioni cardiache e respiratorie.

Se non si osserva una ripresa di tali funzioni dopo una dose complessiva di 10 mg di Narcan (25 fiale da 0,4 mg) è improbabile che lo stato del paziente dipenda dagli oppioidi, andranno tenuti in considerazione altre possibilità tipo trauma cranico conseguenze di gravi setticemie, barbiturici, fase post-critica di convulsioni etc.

Bisogna infine tenere conto che:

- la durata dell'azione del Narcan (circa 30 min.) è inferiore a quella dell'eroina e metadone, rispettivamente sino a 6 ore e tra 24-36 ore; quindi il paziente va tenuto in osservazione anche dopo il risveglio perché finito l'effetto del Narcan egli può ricadere in coma;
- al risveglio il paziente può subire una violenta sindrome astinenziale che va tenuta sotto controllo soprattutto nei traumatizzati che rischiano ulteriori danni;
- il Narcan, se anche la diagnosi è errata, può essere somministrato perché in mancanza di oppiacei non ha alcun effetto.

Trattamento farmacologico nella dipendenza da eroina

Si calcola che nel mondo vi siano circa mezzo milione di tossicodipendenti sottoposti a terapia sostitutiva. Di questi circa 110 000 negli Stati Uniti e oltre 300 000 in Europa.

In Italia la percentuale di pazienti sottoposti a terapia sostitutiva è pari a circa il 30% di quelli che si stima siano i soggetti con consumo problematico di stupefacenti (per via endovena).

Tale stima in Europa varia da un Paese all'altro, dal 10 al 50%, ed in linea generale si può affermare che se vi è un numero ridotto di pazienti in terapia vi può essere un elevato numero di tossicodipendenti in pericolo di **overdose, infezioni da HIV o altre infezioni, o con svariati problemi di ordine sanitario e sociale.** (OEDIT).

I farmaci comunemente usati nel trattamento della dipendenza da oppiacei sono:

gli agonisti completi - **metadone**

gli agonisti parziali - **buprenorfina**

gli antagonisti - **naltrexone**.

Il trattamento viene detto **sostitutivo** perché questi farmaci hanno caratteristiche simili o identiche alla droga consumata normalmente e a questa si "sostituiscono", seppure in modo diverso:

- primi due si "attaccano" sugli stessi "siti" cerebrali (i recettori oppiacei mu) delle sostanze che danno dipendenza, es. eroina, ed hanno effetti simili, non uguali, a queste;
- il terzo occupa gli stessi recettori e allontana, "spiazza" gli oppiacei presenti ma non ha alcun effetto.

La dose di questi farmaci dovrebbe essere adattata al profilo complessivo di ogni paziente compreso i suoi livelli precedenti di consumo di sostanza stupefacente.

Tale cura viene offerta in due forme:

- di **mantenimento**, fornendo al paziente una quantità di farmaco sufficiente per ridurre il comportamento a rischio e per un tempo lungo;

- di **disintossicazione**, il dosaggio del farmaco viene ridotto progressivamente fino ad arrivare a zero e in un tempo breve.

La terapia può essere accompagnata da un supporto psico-sociale.

La ricerca scientifica dimostra che i migliori risultati si hanno nella combinazione dei due interventi.

Tra le problematiche più importanti connesse alla terapia sostitutiva figurano:

- la frequente preferenza del trattamento con il solo farmaco rispetto alle cure psico-sociali, poste in secondo piano e questo significa privilegiare la sostituzione alla terapia;
- la diversificazione dei farmaci, con spaccio di questi sul mercato illecito;
- la limitazione, in alcuni Paesi, di accedere al trattamento perché stabilito da criteri molto severi (Servizi ad “alta soglia”).

Il metadone

Il metadone è *il farmaco più comunemente utilizzato nelle terapie sostitutive* in quasi tutti gli stati Europei, ad eccezione della Francia in cui viene preferita buprenorfina.

Il suo costo è piuttosto basso, 8 euro a persona la settimana.

Gli studi pionieristici sul suo impiego e sulla sua efficacia furono condotti da Dole, Nyswander e Kreek tra il 1964 e 1966, più di 40 anni fa, dimostrando che dosi medio-alte rispetto a quelle analgesiche erano in grado di bloccare completamente la sindrome astinenziale ed in più di ridurre il desiderio (craving) di assumere la sostanza.

Questo stabilizza la vita del paziente che diviene relativamente libero dal desiderio e quindi dalla necessità di procurarsi in vario modo il denaro per comprare nuovamente eroina.

Si stima che l'investimento nel metadone consente enormi benefici economici per riduzione dei costi sociali e sanitari, altrimenti presenti, al pari dei costi per le attività criminali e il controllo di queste.

Il metadone:

- risolve completamente i sintomi astinenziali
- blocca gli effetti euforici e sedativi degli oppiacei
- può eliminare l'intenso desiderio motivo delle frequenti delle ricadute
- non causa euforia o instabilità
- facilita la terapia comportamentale di supporto
- il paziente può riprendere o conservare una vita produttiva ed affettiva.



I benefici conseguenti del metadone includono:

- riduzione o cessazione dell'uso di droghe iniettive;
- riduzione del rischio di overdose e dell'acquisizione o trasmissione di malattie infettive come l'HIV, l'epatite B e C le infezioni batteriche, le endocarditi, le infezioni dei tessuti molli, tromboflebiti, tubercolosi o di malattie sessualmente trasmesse;
- riduzione della mortalità;
- riduzione dell'attività criminale;
- miglioramento della stabilità familiare;
- miglioramento della potenzialità lavorativa.

Le principali proprietà del metadone sono:

- la sua efficacia per via orale (sciroppo)
- la sua lunga durata d'azione
- la sua capacità di esercitare tali effetti in maniera persistente anche dopo prolungate ripetizioni della sua somministrazione.
- ***non instaura mai tolleranza nei confronti della sindrome astinenziale e del craving per l'eroina.***

Il metadone è usato nell'ambito di programmi terapeutici a breve, medio e a lungo termine.

Nei *programmi di disintossicazione a breve termine* (somministrazione del metadone per un periodo di circa 3 settimane) in realtà si ottengono di rado buoni risultati perché, una volta superata la fase astinenziale ed interrotto il metadone, sono frequentissime le ricadute.

Questa metodologia appare più conveniente quando il paziente è in ambiente protetto, in situazioni residenziali che impediscono che il paziente risolva i sintomi astinenziali, che comunque si ripresentano, acquistando nuovamente eroina.

La disintossicazione è generalmente considerata come precursore o primo approccio ad un trattamento più lungo ed è finalizzata al trattamento di effetti potenzialmente pericolosi che si presentano quando si cessa di assumere la sostanza d'abuso.

Un piano terapeutico un po' più protratto, di circa 180 giorni, è detto "*medio*" o "*intermedio*", perché compreso tra la breve disintossicazione e il metadone "a mantenimento" che può durare molti anni.

I migliori risultati si osservano con un *trattamento a lungo termine*, ovvero con il metadone a mantenimento (il paziente "è a metadone" dai 6 mesi a più di 3 anni; in molti casi il metadone viene assunto per tutta la vita) nell'obiettivo di una **riduzione dei comportamenti a rischio e dei danni** conseguenti al consumo.

Farmacologia

Il metadone è un oppioide sintetico a lunga e prevalente durata d'azione sui recettori mu; esso presenta anche una qualche attività sui recettori K e delta.

Le sue proprietà farmacologiche sono pressoché sovrapponibili a quelle della morfina; a differenza di questa, dell'eroina, dell'ossicodone e di altri oppioidi che permangono nell'organismo per relativamente poco tempo, il metadone ha effetto per giorni.

Tali azioni determinano complessivamente analgesia, depressione respiratoria, notevole sedazione, soppressione della tosse, nausea, vomito e costipazione intestinale; è presente un effetto miotico per costrizione pupillare, l'aumento del tono biliare e la riduzione di quello vescicale. Esso ha azione sulla funzionalità ormonale (ridotta produzione di ACTH e marcata riduzione del testosterone) e causa dipendenza.

Nella pratica clinica può essere prescritto come analgesico (con una dose iniziale di 5-10 mg e poi aumentata) ma esso è particolarmente usato nel trattamento della dipendenza da oppiacei.

La forma utilizzata è quella racemica, anche se la porzione attiva è quella levogira (l-metadone) da 8 a 50 volte più potente dell'isomero d.

Farmacocinetica

Il metadone quando somministrato per via orale viene assorbito rapidamente ed ha un'elevata biodisponibilità non subendo un first pass-effect, tipico invece dell'eroina e della morfina.

Nel plasma si ritrova entro 30 min. e la massima concentrazione si rileva entro 4-5 ore.

L'effetto viene avvertito dal paziente gradualmente per cui esso non avverte il tipico flash dell'eroina, al più si tratta di un lieve effetto euforizzante che peraltro è sempre presente anche dopo anni di trattamento.

Esso una notevole liposolubilità, si distribuisce estesamente nei vari distretti dell'organismo da cui poi viene rilasciato lentamente ed ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (tra il 60 e il 90%), con l'albumina e soprattutto con una alfa-glicoproteina.

Entro il tempo di 4-5 giorni o 1 settimana si raggiunge una fase di equilibrio tra la dose assunta giornalmente ed eliminata e quella che dai tessuti viene lentamente e stabilmente ceduta; le fluttuazioni dei primi giorni così scompaiono.

Viene metabolizzato nel fegato (per demetilazione) con produzione di 2 metaboliti, entrambi inattivi, escreti con le feci e le urine assieme a metadone immutato. Il fegato è il sito dove maggiormente si accumula il metadone e poi rilasciato sostanzialmente immutato.

L'escrezione urinaria è molto influenzata dal grado di acidificazione delle urine; più basso è il pH maggiore è l'eliminazione.

Vi sono marcate differenze individuali nella farmacocinetica del metadone; la concentrazione plasmatica come la semivita fluttuano grandemente tra i pazienti e nei singoli pazienti.

La semivita, dopo ripetute somministrazioni, può essere molto superiore alle 18 ore riportate dopo una singola dose, con un range tra le 15 e le 60 o più

I dosaggi del metadone

Generalmente il metadone viene somministrato con una quantità giornaliera di 20-30 mg, che può aumentare di 5-10 mg/die, sino al raggiungimento di un dosaggio compreso tra i 60 e i 100 mg/die o anche maggiore. Nei primi giorni, se i segni astinenziali non vengono soppressi o ricompaiono, si può somministrare altro metadone, ma è consigliabile non superare nelle 24 ore i 60 mg ; di solito, entro 4-5 giorni, si raggiunge una fase di stabilizzazione che si mantiene per tutta la giornata, senza alcun segno astinenziale e senza le fluttuazioni tipiche dell'eroina.

Il dosaggio va in ogni caso adeguato al paziente; in linea generale le dosi più elevate di metadone producono una riduzione del consumo di eroina **significativamente maggiore** di quelle più basse.

Malgrado le evidenze dei risultati, **molto spesso si osservano resistenze, per varie ragioni**, del personale sanitario verso dosi adeguatamente elevate .

Complessivamente **attenzione al dosaggio** va posta:

- in caso di acidificazione delle urine (per dieta carnea, digiuno, iperpiressia,); il metadone è una base debole e tende a dissociarsi in ambiente acido per cui non può essere riassorbito; consegue una sua maggiore e rapida eliminazione e la semivita si riduce;
- allo stesso metadone che ha attività inducente sul fegato; questo si può evidenziare dopo 15-20 giorni con necessità di aumentare le dosi per aumentato fabbisogno giornaliero.

Altre circostanze che potenzialmente possono accelerare o ridurre la sua metabolizzazione e quindi richiedere un aggiustamento della dose sono:

l'interazione con altri farmaci:

- gli antiepilettici - carbamazepina, fenitoina, il fenobarbital, che accelerano il metabolismo per induzione epatica
- gli antibiotici - tetracicline, rifampicina, ciprofloxacina; quest'ultima aumenta tossicità del metadone
- antifungini - fluconazolo che aumenta la tossicità del metadone
- antivirali - a seconda del tipo, riducono o aumentano le concentrazioni del metadone
- gastrointestinali - cimetidina che può aumentare la tossicità del metadone.

Anche l'alcol può determinare un'accelerazione del metabolismo e innescare una sintomatologia astinenziale; al contrario in caso di eccessiva assunzione alcolica il paziente può avere un'overdose da metadone per mancata metabolizzazione epatica (l'alcol è comunque pericoloso perché aggrava gli effetti di depressione respiratoria già indotti dall'oppiaceo).

In generale, se state assumendo un qualsiasi tipo di farmaco, è necessario discutere con il proprio medico delle possibili interazioni con il metadone. Se siete ricoverati in ospedale, se vi recate dal dentista o ad altro medico avvisate del vostro trattamento a metadone.

Nelle donne in gravidanza la concentrazione plasmatica del metadone si riduce, soprattutto per aumentato metabolismo o aumentata distribuzione; in queste circostanze andrebbe valutata la possibilità di aumentare la dose per evitare di indurre l'uso di eroina.

Infine il metadone è considerato compatibile con l'allattamento; secondo alcuni la dose andrebbe ridotta e il neonato monitorizzato per evitare un'eccessiva o pericolosa sedazione mentre secondo altri è improbabile che la quantità presente del farmaco nel latte materno che abbia effetti farmacologici.

Effetti collaterali

Molte persone durante il trattamento possono presentare alcuni sintomi dovuti a problemi di dosaggio, troppo basso o troppo alto o ad altri effetti dovuti al farmaco.

- Se il metadone è **troppo basso** i sintomi sono quelli dell'astinenza da oppiacei:

costante secrezione nasale, crampi addominali, nausea, vomito, diarrea, dolori alle ossa e alle articolazioni, sudorazione, nervosismo, irritabilità, instabilità dell'umore;

- Se il metadone è **troppo alto** i sintomi sono tipo un'intossicazione da oppiacei: assopimento, sonnolenza, vertigini (capogiri), "ciondolamento del capo", respirazione poco profonda, nausea, vomito, miosi, ipotensione.

Tutti questi sintomi possono essere corretti da un giusto adeguamento del dosaggio e bisogna parlarne al medico di riferimento.

Il metadone può indurre effetti collaterali che non sono dipendenti dalla dose; non tutti i pazienti li presentano ma è comune che riportino di uno o più dei seguenti effetti spiacevoli:

- **sudorazione aumentata**, specialmente la notte;
- **stipsi**, molto comune. E' consigliabile bere molta acqua, mangiare frutta, verdura, cibi alla crusca e ricchi di fibre;
- **dolori ai muscoli e alle articolazioni** e questo anche quando la dose è giusta;
- **riduzione del desiderio sessuale** che si può presentare con l'uso di qualsiasi tipo di oppiaceo, incluso il metadone e l'eroina; comunque questo potrebbe aggiustarsi;
- **reazioni cutanee e prurito**, riferiti da qualche paziente ma usualmente si aggiustano;
- **sedazione** eccessiva (specialmente subito dopo l'assunzione della dose). Questo generalmente si riduce entro una settimana ma potrebbe richiedere una riduzione del dosaggio;
- **ritenzione di liquidi** che causa sudorazione o gonfiore alle mani o ai piedi;
- **perdita dell'appetito**, nausea e vomito, ma questi scompaiono rapidamente;
- **crampi addominali** ma anche questi scompaiono rapidamente.

Alcuni di questi sintomi possono essere confusi con i segni di astinenza o di altra malattia; anche in questo caso bisogna parlare con il medico per decifrarne la natura.

E' infrequente che il paziente possa acquisire tolleranza alla:

- **stipsi**
- **riduzione del desiderio sessuale**
- **sudorazione profusa.**

Altri potenziali problemi sono:

- **caduta dei denti.** Il metadone, come tutti gli oppiacei, riduce la produzione di saliva; questa contiene agenti antibatterici ed aiuta a prevenire il loro deterioramento e quello gengivale. Una dieta irregolare e scarsa ed un'igiene inadeguata contribuiscono al danno.
- **irregolarità mestruali.** Molte donne, quando usano eroina o altri oppiacei presentano un ciclo irregolare; questa irregolarità si aggiusta durante il trattamento a metadone ma per altre continua. Quando si avvia un trattamento a metadone è importante pensare alla contraccezione per evitare di avere gravidanze inaspettate o indesiderate.

Anche se assunto per un lungo periodo di tempo, il metadone non produce alcun altro ed significativo effetto alla salute.

Molto spesso accade che i pazienti a "metadone a mantenimento" **continuino a fare uso di eroina** o di altre sostanze, come la cocaina, la marijuana o l'alcol durante il trattamento.

Questo riflette la complessità della malattia e le ragioni d'uso, la storia del paziente, la sua personalità e le circostanze che lo circondano; infine riflettono le basi biologiche della dipendenza. Molti pazienti in trattamento non hanno sempre un completo controllo dei propri comportamenti e delle proprie pulsioni all'uso.

La guarigione o una vera remissione dello stato di dipendenza si ottiene dopo molto tempo, è un processo che si conquista giorno dopo giorno ed è caratterizzato da frequenti ricadute.

Particolare attenzione va posta nei riguardi del metadone “affidato” al paziente; **il farmaco deve essere inaccessibile ad bambini** che rischiano di morire per un’overdose accidentale.

Lo stesso può accedere nel caso in cui il metadone venga “ceduto” a qualcuno che non è tollerante all’azione del farmaco.

Anche il metadone può causare un’**overdose** nei pazienti in trattamento; è raro che questo accada ed in caso contrario è soprattutto dovuto all’associazione con altre sostanze.

Ogni poliassunzione comprendente oppiacei, eroina e metadone, alcol e benzodiazepine o altri sedativi aumenta pericolosamente il rischio di depressione respiratoria, come e morte.

Buprenorfina

Negli ultimi anni, la buprenorfina è stata considerata una valida alternativa al metadone nel trattamento della dipendenza da eroina e dal 1999 è compresa tra le specialità (**Subutex da 2 e 8 mg**) prescrivibili per attuare misure di disintossicazione o anche di mantenimento.

Essa è un oppiaceo di sintesi e deriva dalla tebaina.

La molecola, a differenza del metadone, è:

- un parziale agonista dei recettori *mu* e assieme un antagonista dei recettori *k*;
- ha un’elevatissima affinità per i recettori su cui agisce e da questi si dissocia lentamente.

Quanto detto comporta, rispetto al metadone, diversi **vantaggi**:

1. l’agonismo parziale (la stimolazione è presente ma non massimale) non consente alla buprenorfina di esercitare un effetto gratificante pari agli agonisti puri, tipo eroina o metadone, ma inferiore; per questo ha minore potenzialità d’abuso, minore grado di indurre dipendenza, i pazienti si sentono “più normali” perché meno confusi e, in caso di sospensione, provoca una sindrome astinenziale più lieve;
2. l’antagonismo sui recettori *k*, unito all’agonismo parziale sui *mu*, corrisponde ad un minor rischio di overdose (di depressione respiratoria e di sedazione legata alla stimolazione dei recettori *mu*) anche ad alte dosi;
3. l’elevata affinità e la lenta dissociazione dai recettori danno ragione della lunga durata d’azione tale che è possibile somministrare la buprenorfina ad alte dosi (agonismo parziale) e ad intervalli più lunghi rispetto al metadone (sino a 3-4 giorni);
4. l’affinità è così elevata che dosi abituali di naloxone (Narcan) non sono in grado di produrre astinenza così come è in grado di impedire l’azione di altri oppiacei svolgendo un effetto di tipo antagonista. Maggiore è l’affinità maggiore dovrà essere la dose di un altro oppiaceo per allontanarlo dal recettore.

La buprenorfina è come se associasse gli effetti agonisti del metadone e antagonisti del naloxone.

Le dosi normalmente utilizzate nel trattamento della dipendenza da oppiacei sono molto superiori a quelle che producono analgesia in soggetti non dipendenti, dalle 30 alle 70 volte maggiori.

La buprenorfina viene somministrata per via sublinguale e si dissolve in 2-8 min.

Gli effetti si avvertono entro 30-60 min., con un picco alla 2-3 ora e si mantengono sino a 3 giorni in dipendenza dalla dose.

La sua biodisponibilità per tale via è moderata e il picco plasmatico viene raggiunto entro 90 min.

Nel plasma il farmaco è legato per più del 90% alle proteine plasmatiche, viene metabolizzato nel fegato (ossidato via citocromo P450) in norbuprenorfina ed altri metaboliti glucoronati; questi vengono eliminati con le urine mentre la buprenorfina immodificata si ritrova nelle feci.

E’ stato osservato anche un ricircolo entero-epatico.

La sua semivita è tra le 24 e le 60 ore.

Il farmaco non è comunque esente da **rischi**, soprattutto se assunto assieme ad altre sostanze: con le benzodiazepine che potrebbero favorire una depressione respiratoria o portare ad uno stato di coma o se viene somministrato per via endovenosa, pratica possibile data la sua elevata solubilità in acqua manifestando in tale modo le potenzialità d’abuso.

Inoltre il suo utilizzo assieme ad altri oppiacei, eroina o metadone, può scatenare una grave sindrome astinenziale (circostanza, d'altra parte, di cui bisogna tenere conto quando si inizia la terapia con questo farmaco)

Al fine di ridurre il potenziale d'abuso, la buprenorfina è stata associata al naloxone (Narcan), in un rapporto 4:1; se tale preparazione viene assunta per via sublinguale, l'assorbimento della buprenorfina avviene completamente e non è disturbata dal naloxone il cui assorbimento è al contrario lento.

Se invece la compressa viene frantumata ed usata per endovena, il naloxone giunge più rapidamente e prima della buprenorfina a livello del sistema nervoso centrale e vanifica gli effetti ricercati; in più se vi sono "residui" di oppiacei il naloxone può scatenare una sindrome astinenziale.

Entrambe le conseguenze dovrebbero dissuadere dall'utilizzo del farmaco per endovena.

In linea generale, la buprenorfina è indicata nei pazienti giovani, con grado di dipendenza di minore gravità e presunto craving moderato.

Il suo costo è più elevato del metadone, 65 euro a persona la settimana.

Il trattamento deve iniziare perlomeno 6 ore dopo l'ultima assunzione di eroina; idealmente il paziente dovrebbe mostrare i primi segni di astinenza, in modo che non sia la stessa buprenorfina a scatenarla perché vi sono ancora "residui" cerebrali di altri oppiacei.

Indicativamente la dose iniziale è di 2 mg che peraltro non garantisce protezione dall'uso di eroina; entro 3 giorni la dose dovrebbe raggiungere gli 8 mg (2mg il primo giorno, 4 mg il secondo, 8 mg il terzo).

Pur con ampie variazioni individuali la dose giornaliera efficace è **compresa** tra gli **8 e 32 mg**; per raggiungere tale massimo dosaggio ogni incremento dovrebbe essere fatto ogni 5-10 giorni, aumentando di 4-8 mg per volta per verificare se il paziente ne ha obiettivamente bisogno.

Anche il paziente a metadone può assumere buprenorfina, ma il "trasferimento" deve essere fatto con cautela e solo quando il paziente è al di sotto di 20 mg di metadone e dopo almeno 24 ore dall'ultima assunzione di metadone.

Al solito è **miglior attendere il più a lungo** possibile (meglio con la comparsa di segni di astinenza) per iniziare il trattamento con una dose di 4 mg e in seguito modificare secondo la risposta del paziente.

Uno dei vantaggi, prima riportati, della buprenorfina è che può essere assunta a giorni alterni data la lunga durata d'azione; si può allora raddoppiare la dose giornaliera (es. da 8 a 16 mg per lunedì/martedì e per giovedì/venerdì) e triplicarla, 24 mg, per sabato/domenica/lunedì.

Talvolta si verifica che la stessa quantità giornaliera sia sufficiente per 2 giorni o più; in ogni caso questo significa che il paziente non deve recarsi quotidianamente al Servizio a differenza di quanto accade con il metadone.

Infine, in caso si volesse "scalare" il farmaco, questo dovrà essere fatto in un tempo opportuno (1-2 mesi o a seconda del caso) e con una riduzione di 2-4 mg in dipendenza della risposta; è inoltre conveniente non procedere con una sorta di disintossicazione rapida ma più spesso "fermarsi" e accordarsi con il paziente.

La sintomatologia astinenziale è molto più moderata con la buprenorfina, rispetto a quella con il metadone; i sintomi di norma scompaiono entro una settimana ma possono durare anche qualche mese.

Freddo, sintomi influenzali, mal di testa, sudorazione, dolori muscolari, difficoltà a dormire, nausea, alternanza dell'umore, perdita dell'appetito, nervosismo, sono quelli più frequenti.

Naltrexone

Il naltrexone è un oppioide semisintetico a lunga durata d'azione (24 ore) e con pochi effetti collaterali; esso è detto antagonista perché agisce selettivamente sui recettori mu degli oppiacei ed impedisce che questi possano esplicare i loro effetti gratificanti.

L'eroina come gli altri oppiacei agisce sui recettori mu del cervello e l'idea di prevenire il loro uso bloccando la loro azione è da sempre stata coltivata.

Il naltrexone si lega ai recettori suddetti con una tenacia, una forza 100 volte superiore a quella degli altri oppiacei che non possono così "allontanare" il farmaco, insuperabile almeno per il tempo della sua azione; esso non induce alcun effetto piacevole.

Un individuo che sia adeguatamente dosato con il naltrexone non ottiene alcun effetto se si autosomministra oppiacei e quindi la ripetuta assenza degli effetti ricercati e la percepita inutilità dell'uso di oppioidi dovrebbe diminuire gradualmente il desiderio per queste sostanze e la dipendenza da esse.

Il farmaco viene usato per aiutare i pazienti ad evitare le ricadute dopo che questi sono stati completamente disintossicati.

Prima di avviare il trattamento con questo farmaco il paziente deve essere quindi pienamente disintossicato sia dall'eroina, che dal metadone o da qualsiasi altro oppiaceo, **altrimenti si può indurre una grave crisi astinenziale**.

E' necessario osservare anche la funzionalità epatica giacchè il farmaco può negativamente influenzare il fegato già compromesso dall'eventuale presenza di epatopatie C e/o B, frequentemente presenti in questi pazienti.

Il naltrexone viene somministrato, per via orale, a dosi di 50 mg al giorno oppure a dosi di 200 mg 2 volte la settimana.

Il loro utilizzo è comunque limitato da alcune ragioni:

- la compliance, la piena partecipazione al trattamento da parte del paziente è infrequente perché il farmaco non presenta alcun incentivo considerato che non induce alcun effetto.
I risultati sono buoni se il paziente è molto motivato e la partecipazione a questo tipo di terapia è limitato al 15% dei casi che si osservano in coloro che desiderano la totale astinenza, ad es. professionisti, carcerati con permesso di lavoro o in libertà vigilata;
- la possibilità pericolosa di aggirare l'ostacolo del naltrexone considerando semplicemente il suo tempo d'azione di circa 24 ore.

Se ciò avviene e il paziente usa eroina, (o anche dopo che è stato in trattamento per qualche tempo, settimane o mesi) egli non ha più la stessa tolleranza di prima e **rischia fortemente una overdose**.

Esiste la possibilità di mantenere più a lungo in trattamento il paziente usando l'impianto di naltrexone; comunque il rischio di overdose, alla cessazione del farmaco, rimane sempre.

Riferimenti bibliografici

- Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2006, 11/E, Mc Graw-Hill.
 Clementi F., Fumagalli G., Farmacologia generale e molecolare, Seconda edizione, 1999, UTET.
 Gori E., Müller E.E., Basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze, Pitagora Press Milano 1992.
 Camì J., Farrè M., Drug Addiction, N. Engl. J. Med., 2003, 349, 975-986.
 Frank, Heroin, www.talktofrank.com
 NIDA, Research Report Series, Heroin Abuse and Addiction, Revised May 2005.
 Luciana Garau, Oppioidi: classificazione, tossicità, terapia dell'overdose, Medicina delle Tossicodipendenze, 1977, anno V, n°1-2, 8-13.
 Nutt D., Lingford-Hughes, Addiction: the clinical interface, Br. J. Pharmacol., 2008, 154, 397-405.
 Bodnar R.J., Endogenous opiates and behavior, Peptides, 2008, 29, 12, 2292-2375.
 Maldonado R., Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence, Neurosci. Biobehav. Rev., 1977, 21, 91-104.
 Hurd Y.L., Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors, CNS Spectrums, 2006, 11(11), 855-862.
 EMCDDA (European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction), Drug Profiles, Heroin, www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles
 Martindale: The complete drug Reference, Pharmaceutical Press, Thirty-fifth edition, 2007, pag. 70, pag. 27, pag. 1310.
 OEDT (Cura della tossicodipendenza): <http://www.emcdda.org/responses/themes/drug-treatment.shtml>
 Parrino M.W., State methadone treatment guidelines, TIP Series, U.S. Department of Health and Human Service, Center for Substance Abuse Treatment, 1993.