

Neurobiologia e basi razionali della terapia farmacologica della dipendenza da alcol

Rischi di interazioni farmacologiche in pazienti in terapia per dipendenza da alcol e patologie psichiatriche

Michele Simonato

Per non perdere il filo...

- **Generalità**
 - Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
 - I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
 - L’elemento comune: l’effetto sul centro cerebrale del piacere.
 - Adolescente e adulto: la stessa cosa?
- **Neurobiologia della dipendenza da alcol**
 - Meccanismi d’azione
 - Meccanismo della dipendenza
- **Basi farmacologiche della terapia della dipendenza da alcol**
 - Disulfiram
 - Naltrexone
 - Acamprosato
 - GHB
 - Altri farmaci
- **Interazioni farmacologiche**
 - Alcol
 - Disulfiram, Naltrexone, Acamprosato, GHB

Per non perdere il filo...

- **Generalità**
 - Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
 - I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
 - L’elemento comune: l’effetto sul centro cerebrale del piacere.
 - Adolescente e adulto: la stessa cosa?
- **Neurobiologia della dipendenza da alcol**
 - Meccanismi d’azione
 - Meccanismo della dipendenza
- **Basi farmacologiche della terapia della dipendenza da alcol**
 - Disulfiram
 - Naltrexone
 - Acamprosato
 - GHB
 - Altri farmaci
- **Interazioni farmacologiche**
 - Alcol
 - Disulfiram, Naltrexone, Acamprosato, GHB

Terminologia

- MISUSO di farmaci
- ABUSO di farmaci
- USO PER SCOPI NON TERAPEUTICI
 - sperimentale
 - saltuario, ricreativo
 - compulsivo

- FARMACODIPENDENZA
- TOSSICODIPENDENZA
- TOSSICOMANIA

Definizione di tossicodipendenza (OMS, 1957)

Condizione di intossicazione cronica o periodica dannosa all'individuo ed 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;
- la tendenza ad aumentare la dose (tolleranza);
- la dipendenza psichica e talvolta fisica dagli effetti della sostanza.

Definizione di tossicodipendenza (Jaffe, 1985)

Modulo comportamentale di uso di farmaci, caratterizzato da travolgente coinvolgimento nell'uso del farmaco (uso compulsivo), dagli espedienti per procurarselo, e da un'elevata tendenza alle recidive dopo il divezzamento.

Classificazione

	Tolleranza	Dipendenza psichica	Dipendenza fisica	Psicosi tossica dose- dipendente	Psicosi tossica in astinenza
Alcol	+	+	+	+	+
Barbiturici e altri ipnotici	+	+	+	-	+
Morfina e derivati	+	+	+	-	+
Derivati della cannabis	- (?)	+	-	+	-
Psichedelici (LSD, ecstasy)	+ (?)	+	-	+	-
Amfetamine	+	+	±	+	-
Cocaina	±	+	±	+	-
Nicotina	+	+	-	-	-

Effetti delle droghe

- Stimolanti (cocaina, amfetamine, *neuro-enhancer*)
- Sedativi (alcol, marijuana, GHB)
- Allucinogeni (LSD, ketamina, psilocibina)
- Entactogeni (ecstasy)
- ...

Meccanismi d'azione delle droghe

- Molti meccanismi diversi
 - Amplificazione di segnali monoaminergici (cocaina, amfetamine, *neuro-enhancer*)
 - Amplificazione del segnale GABA (alcol, GHB)
 - Interazione con recettori specifici (marijuana, oppioidi)
 - Interferenza con il segnale 5HT (LSD)
 - Blocco colinergico (belladonna)
 - Blocco di recettori glutamatergici (ketamina)
 - ...
- Da notare che
 - L'interazione con un certo sistema neuronale può avvenire con meccanismi diversi (es. stimolanti)
 - Una determinata tipologia di effetto può essere prodotta in molti modi (es. allucinogeni)

Effetti tossici

- Alcune droghe uccidono le cellule cerebrali (es. alcol)
- Altre danneggiano ma non uccidono le cellule cerebrali (es. ecstasy)
- Altre non producono nessun danno cellulare (es. eroina)

- Evidentemente l'assenza di danno cellulare non è un buon parametro per stabilire quanto una droga "fa male".

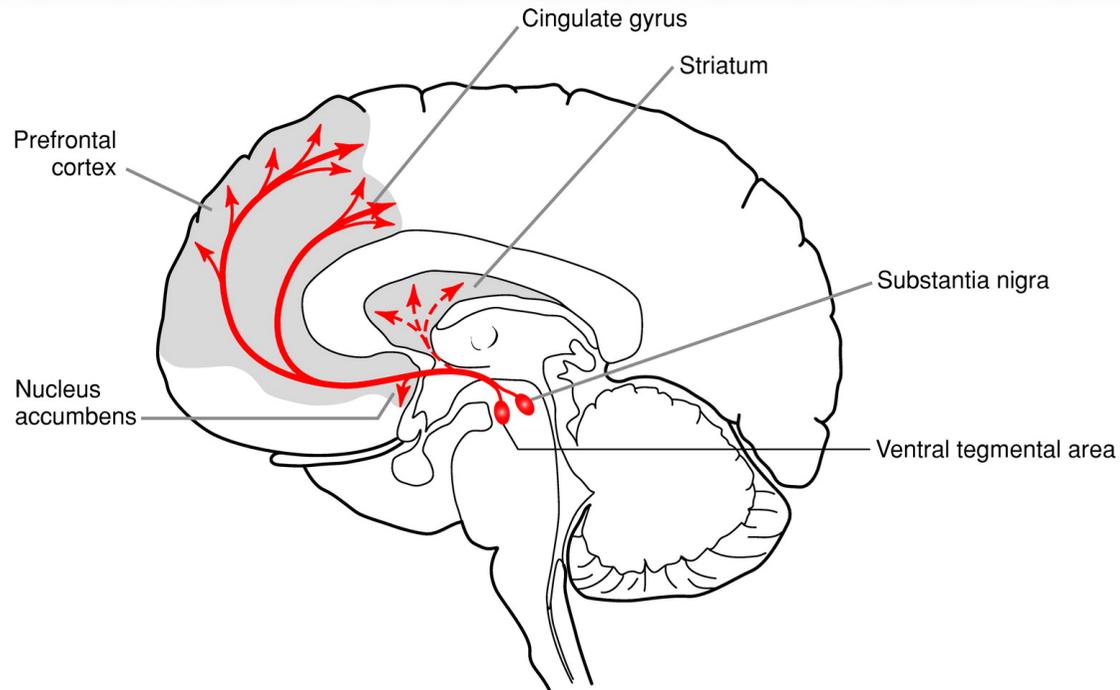
Cosa c'è di comune?

- **Tutte le droghe stimolano i circuiti cerebrali del piacere.**
- **Gratificazione.** Non esiste sostanza di abuso che non abbia effetti gratificanti. Può implicare:
 - apprendimento della capacità di riconoscere “tracce” che segnalano la sostanza di interesse e comportamenti idonei a procurarsela;
 - motivazione alla ricerca e al consumo.
- **Rinforzo.** L'esperienza tende ad aumentare la frequenza dei comportamenti diretti al reperimento e consumo della sostanza.

Cosa c'è di comune?

- **Dipendenza psicologica.** Fino alla sostituzione dei bisogni (piaceri) primari: cibo, sesso, interazione con i propri simili. Anche a fronte di conseguenze negative (salute, degrado sociale, criminalità).
 - NB: tolleranza e dipendenza fisica non sono presenti per tutte le sostanze di abuso; la dipendenza fisica (dimostrata dalla sindrome di astinenza) è meno determinante e in genere abbastanza facile da trattare farmacologicamente.
- **Effetti sulla memoria associativa.** Implicano che l'esposizione ad ambienti, situazioni, persone, sensazioni fisiche precedentemente associate al consumo può precipitare ricadute.
 - NB: gli adattamenti omeostatici recedono molto più in fretta rispetto alla memoria dell'esperienza.

Meccanismo: un ruolo centrale della dopamina

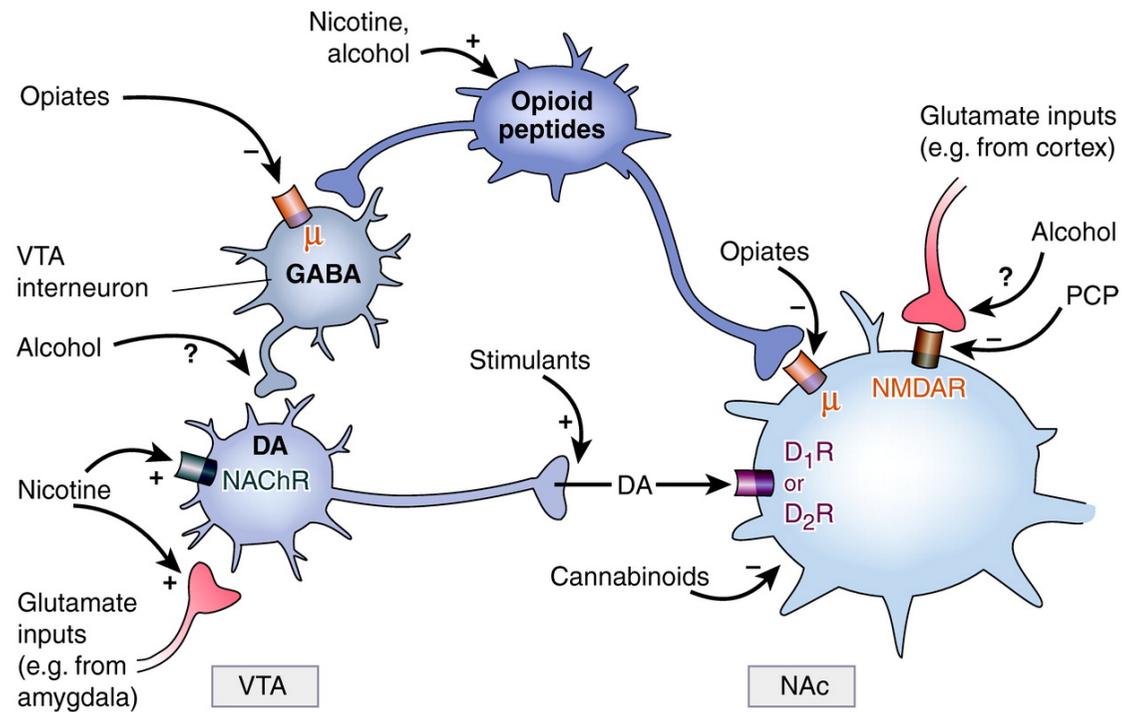


 Hyman SE, et al. 2006.
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

La dopamina non codifica il piacere
ma l'errore nella predizione della gratificazione (*reward prediction error*).

Si attiva anche nell'"anticipazione" del piacere.

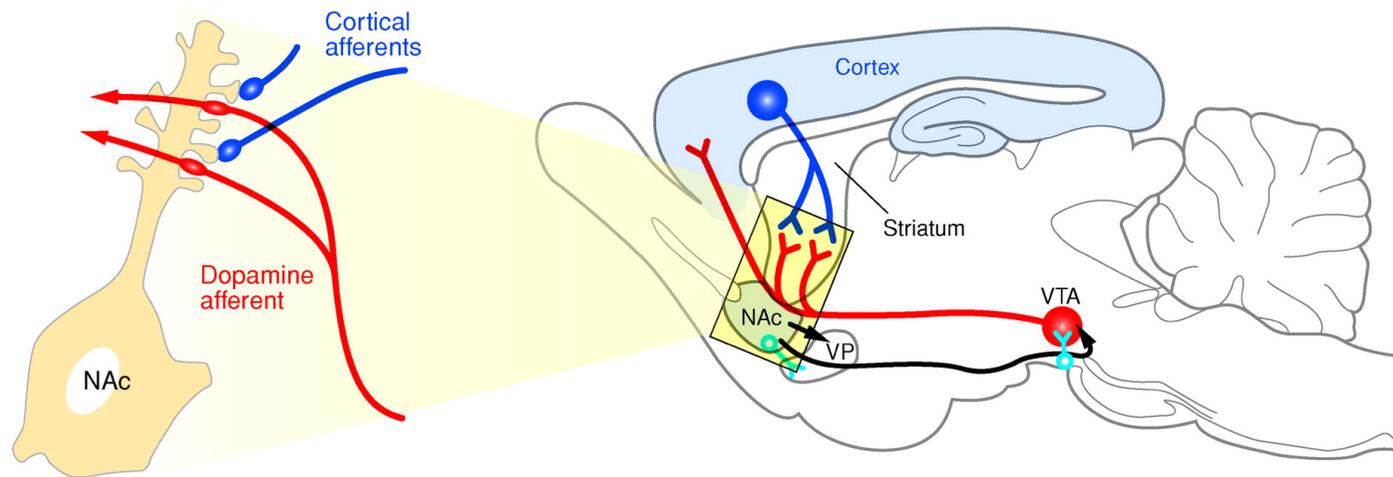
Le sostanze di abuso aumentano il rilascio di dopamina



 Hyman SE, et al. 2006.
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

È questa la ragione per cui arrivano a “sequestrare” i circuiti del piacere?

Gli effetti sulla memoria potrebbero dipendere dall'interazione dopamina-gluttammato



 Hyman SE, et al. 2006.
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

L'esperienza lascia una traccia biologica stabile (una memoria) nel circuito:
es. (in VTA) LTP, attivazione di CREB, aumento dei recettori AMPA, ...

Nell'astinenza prolungata il sistema è instabile:
riduzione dell'attività di base del sistema dopaminergico ma supersensibilità
agli stimoli e all'anticipazione degli stimoli (memoria-*craving*-ricaduta).

Perché alcuni sì e altri no?

- Eredità di geni che modificano la risposta?
- Personalità “da tossicodipendente”?
- Ambiente (esperienze di vita, gruppo di appartenenza)?
- ...?

Il cervello dell'adolescente

- Più un cervello da “bambino grande” che da “giovane adulto”.
- I circuiti del piacere sono più sensibili agli stimoli (a tutti gli stimoli?).
- Diversa suscettibilità agli effetti di alcune droghe.
 - **Alcol**: effetti euforizzanti e sull'apprendimento più marcati, effetti sedativi meno marcati.
 - **Nicotina**: chi inizia da adolescente ha minore percezione degli effetti negativi e/o maggiore percezione di quelli positivi.
 - **Marijuana**: maggiore compromissione delle capacità di apprendimento, minore percezione degli effetti negativi (ansia, disagio).
- Quindi: più “divertimento” e più danno.

Prospettive

- Approfondire le conoscenze sui meccanismi d'azione di queste sostanze, in particolare il meccanismo della dipendenza psicologica e quello degli effetti tossici (terapia).
- Individuare gli effetti a lungo termine, per esempio di sostanze come l'*ecstasy* e i *neuro-enhancer*.
- Stabilire gli effetti ed i rischi delle interazioni con altre sostanze di abuso e con farmaci.
- Capire come gli effetti si modificano in funzione dell'età (adolescenza) e di alcune caratteristiche individuali (fattori genetici).

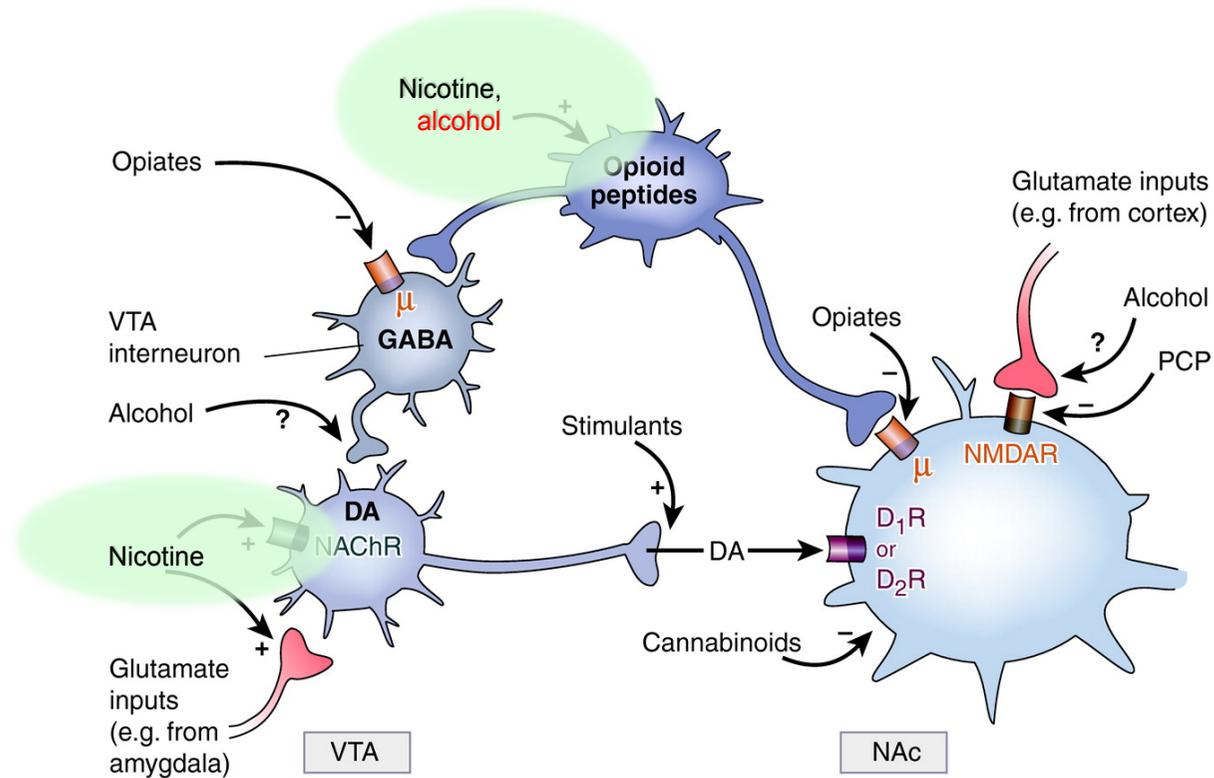
Per non perdere il filo...

- **Generalità**
 - Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
 - I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
 - L’elemento comune: l’effetto sul centro cerebrale del piacere.
 - Adolescente e adulto: la stessa cosa?
- **Neurobiologia della dipendenza da alcol**
 - Meccanismi d’azione
 - Meccanismo della dipendenza
- **Basi farmacologiche della terapia della dipendenza da alcol**
 - Disulfiram
 - Naltrexone
 - Acamprosato
 - GHB
 - Altri farmaci
- **Interazioni farmacologiche**
 - Alcol
 - Disulfiram, Naltrexone, Acamprosato, GHB

Meccanismo d'azione dell'alcol

- Vecchia teoria: aumento della fluidità di membrana (con alterazioni delle macromolecole).
- Interazione con proteine specifiche:
 - recettori GABA (potenziamento inibizione → **sedazione**);
 - recettori glutamato (riduzione eccitazione → **deficit memorizzazione**).
- Aumento del rilascio di endorfine in VTA e accumbens → aumento del rilascio di dopamina.
- Facilitazione dell'attivazione del recettore nicotinico per l'acetilcolina → aumento del rilascio di dopamina.
 - Interazione fumo-alcol!
- Aumento del rilascio di dopamina → **gratificazione**.
 - Solo nella fase di aumento delle concentrazioni di alcol → motivazione a bere ancora.

L'alcol aumenta il rilascio di dopamina in accumbens (e corteccia)



Hyman SE, et al. 2006.
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

Contributo dell'attivazione di recettori 5-HT3?

Per non perdere il filo...

- **Generalità**
 - Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
 - I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
 - L’elemento comune: l’effetto sul centro cerebrale del piacere.
 - Adolescente e adulto: la stessa cosa?
- **Neurobiologia della dipendenza da alcol**
 - Meccanismi d’azione
 - Meccanismo della dipendenza
- **Basi farmacologiche della terapia della dipendenza da alcol**
 - Disulfiram
 - Naltrexone
 - Acamprosato
 - GHB
 - Altri farmaci
- **Interazioni farmacologiche**
 - Alcol
 - Disulfiram, Naltrexone, Acamprosato, GHB

Una premessa

- Gli interventi di supporto a livello psico-sociale sono essenziali.

Disulfiram (Antabuse® Etiltox®)

- Inibitore dell'acetaldeide deidrogenasi (e anche della dopamina beta-idrossilasi...)



- Accumulo di acetaldeide → sudorazione, mal di testa, dispnea, ipotensione, palpitazioni, arrossamento, nausea, vomito al consumo di alcol: **effetto aversivo**, non modulazione della neurochimica (e la dopamina beta-idrossilasi?).

Disulfiram

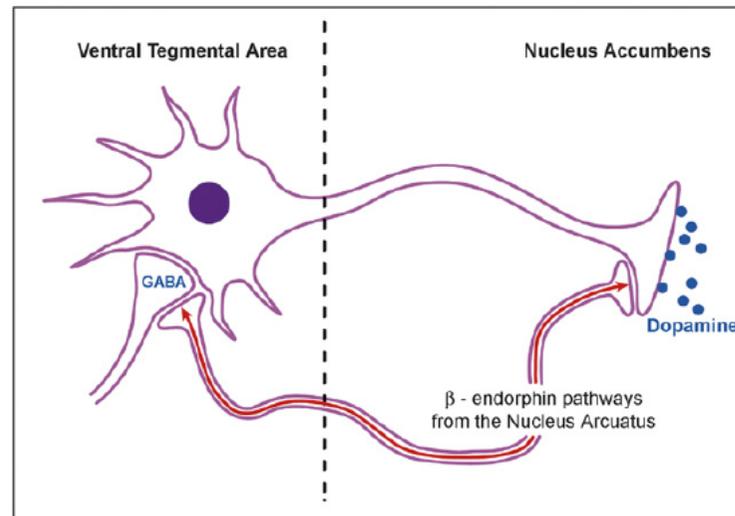
- Efficacia:
 - difficoltà nella valutazione *double-blind, placebo-controlled* (è un deterrente);
 - studio multicentrico su 605 pazienti contro placebo e dose inefficace (Fuller et al., 1996): non variazioni nel tempo medio di ricaduta ma riduzione del bere dopo la ricaduta;
 - nessun effetto sul *craving*: selezionare pazienti motivati e aderenti alla terapia.

Disulfiram

- Reazioni avverse:
 - particolare necessità di monitoraggio della terapia (rischio di intossicazione da acetaldeide);
 - depressione, reazioni psicotiche (disorientamento, agitazione, delirio, catatonia, ...);
 - tremore, crisi epilettiche, neuropatia periferica;
 - instabilità della pressione arteriosa;
 - epatotossicità.
- Controindicazioni:
 - psicosi,
 - epilessia;
 - malattie cardiovascolari (ipertensione);
 - insufficienza epatica.

Naltrexone

- Antagonista competitivo dei recettori oppioidi (preferenzialmente μ). Riduce il rilascio di dopamina indotto da alcol, gli effetti gratificanti (aumentando la sedazione) ed il *craving*.



- Animali alcol-preferenti hanno un aumento esagerato del rilascio di endorfine in risposta all'alcol (Giaonulakis et al., 1996).
- Nell'uomo, variazioni nella rappresentazione del recettore μ nel sistema mesolimbico-mesocortico condizionano la risposta al naltrexone (Johnson, 2008).

Naltrexone

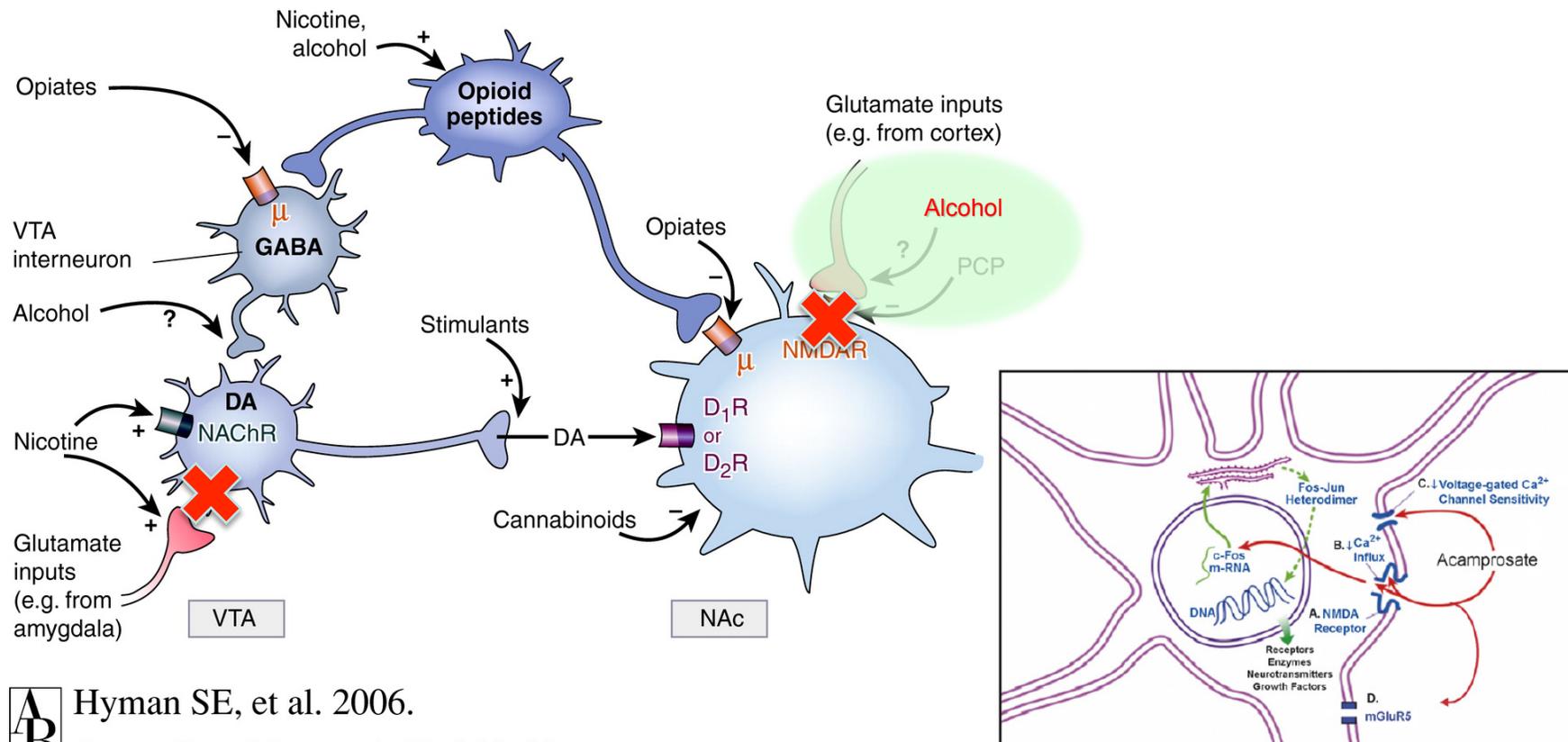
- Efficacia:
 - meta-analisi di 24 studi su 32 *papers* e 2861 pazienti (Srisurapanont & Jarusaraisin, 2005): aumento del tempo medio fino alla prima ricaduta; diminuzione della percentuale di soggetti che ricadono nel consumo compulsivo (-36%); riduzione nella frequenza del bere; non significativa riduzione nei soggetti che interrompono completamente il consumo (-13%);
 - più efficace in pazienti che ricevono supporto psico-sociale;
 - più efficace in pazienti con familiarità di alcolismo (alcolismo tipo II) e/o che soffrono di intenso *craving*;
 - la *compliance* è fondamentale: gli effetti sono meno significativi se si includono i pazienti che non seguono la terapia; alternativa: sistemi *depot* (Garbutt et al., 2005);
 - incerta l'efficacia a lungo termine e dopo la sospensione del trattamento, ma forse utile l'impiego "puntuale" in momenti di *craving* pesante (Heinala et al., 2001).

Naltrexone

- Reazioni avverse:
 - ben tollerato;
 - nausea (>15% con la formulazione orale), diarrea;
 - fatica, cefalea;
 - epatotossicità (monitoraggio delle transaminasi).
- Controindicazioni:
 - gravidanza (categoria C FDA);
 - insufficienza epatica;
 - consumo di oppioidi.

Acamprosato (Campral®)

- Antagonista NMDA (mGluR5, Ca²⁺-canali). Restaura il tono glutamatergico.
- Riduce l'assunzione di alcol in animali alcol-preferenti.
- Riduce la risposta emotiva a oggetti o situazioni che possano ricordare l'alcol → indicazione in soggetti maggiormente esposti a situazioni a rischio?



Hyman SE, et al. 2006.

Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

Acamprosato

- Efficacia:
 - meta-analisi di 17 studi controllati con circa 4087 pazienti (Mann et al., 2004): significativa riduzione nei soggetti che interrompono completamente il consumo (36% contro 23% placebo); effetto che aumenta all'aumentare della durata del trattamento (fino ad un anno);
 - effetto perdurante a un anno dalla sospensione del trattamento (Whitmore et al., 1996);
 - forse meno efficace del naltrexone negli *heavy drinkers* (Rubio et al., 2001).
 - alcuni studi americani danno risultati negativi: necessità di capire le differenze fra gli studi per individuare i soggetti più indicati al trattamento.

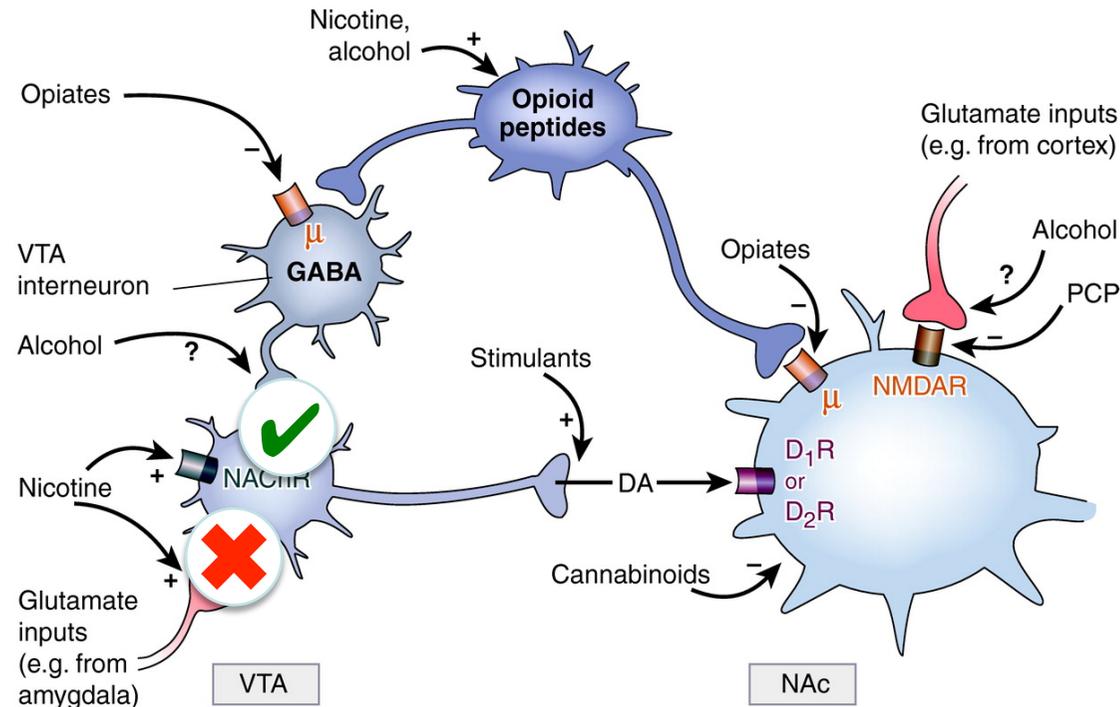
Acamprosato

- Reazioni avverse:
 - ben tollerato; no epatotossicità (escreto immodificato nelle urine);
 - diarrea, nervosismo, senso di fatica (a dosi alte: 3 g/die)
- Controindicazioni:
 - gravidanza (categoria C FDA);
 - insufficienza renale.

NB: altri antagonisti NMDA (**memantina**). Sembrano efficaci in modelli animali. Da valutare nell'uomo.

Topiramato (Topamax®)

- Antagonista recettori KA; modulatore allosterico GABA_A; inibitore Ca²⁺-canali; modulatore Na⁺-canali... Ripristina la normale eccitabilità.
- Riduce il rilascio di dopamina. Riduce l'assunzione di alcol in modelli animali.



AR Hyman SE, et al. 2006.
Annu. Rev. Neurosci. 29:565–98

Topiramato

- Efficacia:
 - in diversi *trial* migliora tutti i parametri (Johnson 2008): diminuisce il *craving*, i *drinking days*, le ricadute; migliora la qualità della vita;
 - l'effetto migliora all'aumentare della durata del trattamento;
 - effetto superiore a quello di naltrexone e acamprosato?
- Reazioni avverse:
 - ben tollerato;
 - sonnolenza, depressione, atassia, parestesie, anoressia, difficoltà nella memoria e nell'attenzione (10%), alterazioni del gusto; rare alterazioni oculari (miopia, glaucoma).

NB: altri antiepilettici (**carbamazepina, acido valproico, gabapentin, vigabatrin**). Efficaci in alcuni studi. Da valutare meglio.

Gamma-idrossi-butirrato – GHB

(Alcover®)

- Agonista GABA: “sostitutivo” dell'alcol.
- Interazione con recettori propri (è un neurotrasmettore del SNC).

GHB

- **Efficacia:**
 - efficace nel trattamento precoce della sindrome astinenziale (durata massima di assunzione 6 giorni, efficacia simile a quella delle benzodiazepine);
 - efficace nel trattamento a medio termine dell'alcolismo: aumento dell'astinenza totale dall'assunzione e diminuzione del *craving* (meglio con dosi frazionate);
 - piccolo studio GHB vs naltrexone in pazienti già astinenti (durata del trattamento: 3 mesi): eguale efficacia nel ridurre il *craving*, GHB superiore nel mantenere i pazienti completamente astinenti; naltrexone superiore nel prevenire il ritorno alla condizione di *heavy drinkers* nei pazienti recidivanti (Caputo et al., 2003);
 - servono studi ampi.

GHB

- Reazioni avverse:
 - potenziale d'abuso acuto e cronico (autosomministrato negli animali da laboratorio): segnalati casi di abuso in pazienti che assumevano GHB a scopo terapeutico (10% in Addolorato et al., 1996; 15% in Gallimberti et al., 2000) → coinvolgimento del nucleo familiare.
 - bradicardia, ipotensione ortostatica;
 - nausea, vomito; cefalea, sintomi psichiatrici.
- Controindicazioni:
 - uso concomitante di sedativi.

Altri farmaci

Farmaco	Meccanismo d'azione	Effetto	Commenti
Antagonisti recettori oppiacei: nalmeffene	Antagonismo recettori oppiacei	Riduzione delle recidive	Tre studi clinici di piccole dimensioni: risultati incoraggianti
Agenti dopaminergici: tiapride, flupentixolo, amisulpride	Antagonismo recettori dopaminergici	Nessuno	Studi su ampia scala: nessun effetto dimostrato
Agenti serotoninergici: fluoxetina, citalopram, sertralina	Inibizione selettiva del re-uptake della 5-HT	Riduzione del consumo di alcol	Riduzione della comorbidità di tipo depressivo (depressione grave)
buspirone	Antagonismo recettori 5-HT1A	Riduzione del consumo di alcol	Riduzione della comorbidità di tipo ansioso
ritanserina, nefazodone	Antagonismo recettori 5-HT2	Nessuno	Nessun effetto dimostrato
ondansetron	Antagonismo recettori 5-HT3	Riduzione del consumo di alcol	Due studi pilota da confermare
Stabilizzanti dell'umore litio, carbamazepina		Riduzione del consumo di alcol	Non confermati in studi su larga scala

In sperimentazione clinica

- Rivalutazione del disulfiram (ipotesi noradrennergica).
- Agonisti GABA_B: baclofen.
- Neurolettici atipici: aripiprazolo, quetiapina.
- Antagonisti recettori cannabinoidi CB1: rimonabant
[NB: aumento rischio di suicidio].
- Trattamenti combinati.

In fase preclinica

- Neuropeptidi: NPY, N/OFQ.

Conclusioni

- Una molteplicità di approcci, che potrebbero avere indicazioni specifiche:
 - aversivi (senza) effetti centrali (disulfiram): pazienti motivati e ben seguiti;
 - sostitutivi attivi sul sistema GABA (GHB): pazienti meno motivati;
 - attivi sul sistema oppioidi (naltrexone): *heavy drinkers*;
 - attivi sul sistema glutamatergico (acamprosato): soggetti più esposti a fattori scatenanti la ricaduta;
 - attivi sul sistema 5-HT: soggetti con depressione o ansia.
- Utilità delle associazioni?
 - Pro: sfruttare l'azione su *target* diversi e potenziare gli effetti.
 - Contro: sommazione di effetti collaterali.
- Prospettive:
 - maggiore comprensione dei meccanismi neurobiologici;
 - miglioramento delle terapie esistenti;
 - individuazione di nuovi *target* terapeutici.

Per non perdere il filo...

- **Generalità**
 - Di cosa stiamo parlando: la definizione dal punto di vista medico.
 - I molti effetti delle “droghe” sul cervello.
 - L’elemento comune: l’effetto sul centro cerebrale del piacere.
 - Adolescente e adulto: la stessa cosa?
- **Neurobiologia della dipendenza da alcol**
 - Meccanismi d’azione
 - Meccanismo della dipendenza
- **Basi farmacologiche della terapia della dipendenza da alcol**
 - Disulfiram
 - Naltrexone
 - Acamprosato
 - GHB
 - Altri farmaci
- **Interazioni farmacologiche**
 - Alcol
 - Disulfiram, Naltrexone, Acamprosato, GHB

Interazioni: alcol

- **Antipsicotici** (acetofenazina, clorpromazina, flufenazina, mesoridazina, olanzapina, perfenazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, quetiapina, tioridazina, trifluoperazina, triflupromazina).
 - Aumento della depressione centrale.
 - Aumento del rischio di reazioni extrapiramidali (acatisia, distonia).
 - Effetti forse meno intensi con gli atipici.
 - Gravità: moderata. Onset: rapido.
 - Gestione: sconsigliare ai pazienti in trattamento il consumo di alcol.
 - Meccanismo: effetto additivo sul CNS.

Interazioni: alcol

- **Antidepressivi** (TCA: amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina; **altri**: citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina; amoxapine, desvenlafaxina, mirtazapina, nefazodone, venlafaxina).
 - Aumento della depressione del SNC (sedazione, *impairment* cognitivo) e della *performance* motoria (inclusa guida di veicoli).
 - Effetti ben documentati per amitriptilina e imipramina. Incerta la loro presenza con antidepressivi non-TCA.
 - Gravità: moderata. Onset: rapido.
 - Gestione: sconsigliare ai pazienti in trattamento il consumo di alcol almeno per le prime settimane di trattamento.
 - Meccanismo: effetto additivo sul CNS.

Interazioni: alcol

- **Antidepressivi** (iMAO: fenelzina, tranilcipromina).
 - Aumento del rischio di crisi ipertensive.
 - Gravità: moderata. Onset: rapido.
 - Gestione: sconsigliare ai pazienti in trattamento il consumo di alcol e anche di birra o vino senza alcol.
 - Meccanismo: accumulo di tiramina.

Interazioni: alcol

- **Antidepressivi** (bupropione).
 - Aumento del rischio di crisi epilettiche.
 - Gravità: elevata. Onset: ritardato.
 - Gestione: sconsigliare ai pazienti in trattamento il consumo di alcol.
 - Meccanismo: effetto sulla soglia convulsiva (?).

Interazioni: alcol

- **Sedativi** (**barbiturici**: amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, pentobarbital, fenobarbital; **benzodiazepine**: alprazolam, clordiazepossido, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, temazepam, triazolam; **altri**: cloralio idrato, eszopiclone, meprobamato, ramelteon, zaleplon, zolpidem; **anti-H1**: difenidramina).
 - Aumento della sedazione e peggioramento della *performance* motoria (inclusa guida di veicoli). Possibile depressione respiratoria (barbiturici).
 - Effetti più marcati con i barbiturici.
 - Gravità: moderata. Onset: rapido.
 - Gestione: sconsigliare ai pazienti in trattamento il consumo di alcol.
 - Meccanismo: effetto additivo sul CNS.

Interazioni: alcol

- **Analgesici oppioidi** (codeine, fentanyl, idromorfone, meperidina, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone, pentazocina, tapentadolo, tramadolo).
 - Aumento della sedazione; ipotensione; depressione respiratoria; coma.
 - Gravità: elevata. Onset: rapido.
 - Gestione: non prescrivere oppioidi a pazienti che consumano alcol.
 - Meccanismo: effetto additivo sul CNS (centri del respiro).

Interazioni: alcol

- **FANS** (aspirina, paracetamolo).
 - Aumento del rischio di sanguinamento gastro-intestinale (aspirina). Aumento del rischio di epatotossicità (paracetamolo).
 - Gravità: elevata. Onset: rapido per l'aspirina, ritardato per il paracetamolo.
 - Gestione: limitare l'uso di FANS e paracetamolo in pazienti che consumano alcol.
 - Meccanismo: potenziamento dell'irritazione gastrica (aspirina) e induzione del citocromo P450 2E1 (CYP2E1, paracetamolo).

Interazioni: alcol

- **Altri farmaci**

- **Alcuni antiepilettici** (fosfenitoina, fenitoina): accelerazione del metabolismo e riduzione dell'effetto antiepilettico.
- **Verapamile**: aumento dei segni di intossicazione da alcol (alterazioni psicomotorie) per ridotta eliminazione.
- **Vasodilatatori** (nitroglicerina) e **anti-ipertensivi**: ipotensione ortostatica.
- **Warfarin**: alterazioni del metabolismo del warfarin.
- **Antidiabetici** (clorpropamide, gliclazide, glipizide, gliburide, tolazamide, tolbutamide): prolungamento dell'ipoglicemia, reazioni simil-disulfiram.
- **Alcuni antibiotici** (cefamandolo, cefmenoxima, cefoperazone, cefotetan, furazolidone, isoniazide, metronidazolo, moxalactam): reazioni simil-disulfiram da inibizione del metabolismo dell'acetaldeide.

Interazioni: disulfiram

- **Antidepressivi** (TCA: amitriptilina, desipramina, imipramina; iMAO: tranilcipromina).
 - Aumento del rischio di stato confusionale o psicotico (amitriptilina, tranilcipromina).
 - Aumento dell'emivita e degli effetti tossici (desipramina, imipramina).
 - Gravità: moderata. Onset: ritardato.
 - Gestione: tenere controllati lo stato mentale e gli effetti tossici.
 - Meccanismo: aumento dei livelli di dopamina (amitriptilina, tranilcipromina); inibizione del metabolismo (desipramina, imipramina).

Interazioni: disulfiram

- **Sedativi** (benzodiazepine: clordiazepossido, diazepam).
 - Aumento della sedazione.
 - Gravità: modesta. Onset: ritardato.
 - Gestione: monitorare gli effetti sedativi.
 - Meccanismo: riduzione del metabolismo epatico di alcune benzodiazepine.

Interazioni: disulfiram

- **Altri farmaci**

- **Alcuni antiepilettici** (fosfenitoina, fenitoina): riduzione del metabolismo e possibile tossicità (atassia, tremore, nistagmo).
- **Anticoagulanti** (dicumarolo, warfarin): riduzione del metabolismo e possibile tossicità (sanguinamento).

Interazioni: naltrexone

- **Analgesici oppioidi** (alfentanil, codeina, diidrocodeina, etilmorfina, fentanyl, idrocodone, idromorfone, levorfanolo, meperidina, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone, propossifene, sufentanil).
 - Riduzione dell'effetto degli oppioidi; precipitazione di sindrome di astinenza.
 - Gravità: elevata. Onset: rapido.
 - Gestione: non prescrivere naltrexone a pazienti in trattamento con oppioidi, o sospendere gli oppioidi per almeno 7-10 giorni prima di iniziare il trattamento.
 - Meccanismo: antagonismo competitivo sui recettori oppioidi.

Interazioni: acamprosato

- **Nessuna interazione nota: ???**

Interazioni: GHB

- **Barbiturici, benzodiazepine, analgesici oppioidi:**
depressione respiratoria.

Conclusioni

- L'alcol interagisce con moltissimi farmaci, soprattutto con quelli in uso psichiatrico: necessità di attento monitoraggio della terapia in caso di comorbidità.
- L'alcol e i farmaci usati per il trattamento della dipendenza da alcol hanno a volte effetti opposti nell'interazione con farmaci.
- Il profilo delle interazioni dei farmaci utilizzabili per il trattamento della dipendenza da alcol potrebbe rappresentare un altro criterio di scelta.