

Nuova

# Alcolologia

RIVISTA QUADRIMESTRALE

*Dai problemi alcol correlati alla promozione della salute*

Publicata con il patrocinio della Società Italiana di Alcolologia e di Eurocare Italia

SPECIALE ALCOHOL HUB

ALCOL E FEGATO

Società Italiana di Alcolologia



Awareness Week on Alcohol Related Harm

16 - 20 November 2020

#awarh20  
[www.awarh.eu](http://www.awarh.eu)

A cura di  
Gianni Testino  
Fabio Caputo  
Valentino Patussi  
Emanuele Scafato

Alcolologia \* N. 42 \* 2020

Alcolologia

**Editor in chief/ Direttore responsabile: Valentino Patussi**

**Assistant Editor in chief/ Assistente Direttore responsabile: Donatello Cirone**

**Assistant Editors/ Comitato di direzione  
Fabio Caputo, Emanuele Scafato, Gianni Testino**

**Advisory Board/ Comitato di redazione  
Franco Marcomini (Eurocare Italia)  
Tiziana Fanucchi (SOD Alcologia AOU Careggi)  
Raffaella Rossin (Referente SIA)  
Fabio Voller (ARS Toscana)  
Donatello Cirone (AOU Careggi/ CART)**

**Tobacco Section Chief/ Sezione tabacco  
Mateo Ameglio, Giuseppe Gorini**

**Gambling Section Chief/ Sezione gioco d'azzardo  
Adriana Iozzi, Aniello Baselice**

**Nutrition Section Chief/ Sezione alimentazione  
Alessandro Casini, Andrea Ghiselli, Francesco Sofi**

**English Section Chief/ Sezione inglese  
Fabio Caputo**

**Traslation inglese/italiano  
Susan West**

**Editorial Office/ Segreteria di redazione  
Martina Cianti**

**Past Editor/ Editori precedenti  
Giovanni Gasbarrini, Remo Naccarato, Mario Salvagnini, Giuseppe Francesco Stefanini, Calogero Surrenti**

**International editorial board  
Henry-Jean Aubin, Jonathan Chick, Michel Craplet, Philippe DeWitte, James C. Garbut, Antoni Gual, Paul Haber, Susumo Higuchi, Evgeny Krupitsky, Lorenzo Leggio, George Kenna, Otto Michael Lesch, Jannis Mouzas, Jurge Rehm, Katrin Skala, Rainer Spanagel, Robert Swift, Nicolas Tzavaras, Henriette Walter, Marcin Wojnar, Tomas Zima**

**National editor board  
PierLuigi Allosio, Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Maria Francesca Amendola, Patrizia Balbinot, Claudio Annovi, Giovanni Aquilino, Mauro Bernardi, Mauro Cibin, Roberto Ciccocioppo, Paolo Cimarosti, Giancarlo Colombo, Giuseppe Corlito, Giovanni Corrao, Elia Del Borrello, Cristina Di Gennaro, Marco Domenicali, Fulvio Fantozzi, Angelo Fioritti, Diego Fornasari, Lucia Golfieri, Giovanni Greco, Simona Guerzoni, Luigi Janiri, Ina Hinnenthal, Ilaria Londi, Mario Maggi, Filomena Maggino, Patrizia Malaspina, Franco Marcomini, Fabio Marra, Giovanni Martinotti, Cristina Meneguzzi, Davide Mioni, Maria Cristina Morelli, Luca Morini, Antonio Mosti, Umberto Nizzoli, Andrea Noventa, Daniela Orlandini, Giuseppe Palasciano, Michele Parisi, Raimondo Pavarin, Francesco Piani, Luigi Alberto Pini, Antonio Daniele Pinna, Massimo Pinzani, Doda Renzetti, Fabio Roda, Raffaella Rossin, Maria Teresa Salerno, Bruno Sciutteri, Saulo Sirigatti, Stefano Taddei, Federica Vigna-Taglianti, Teo Vignoli, Valeria Zavan**

**Local editorial board  
Mateo Ameglio, Ioannis Anifantakis, Gabriele Bardazzi, Marco Becattini, Massimo Cecchi, Valerio Cellesi, Ugo Corrieri, Paolo Costantino, Paolo Eduardo Dimauro, Fabrizio Fagni, Susanna Falchini, Fabio FalomI, Angela Guidi, Guido Guidoni, Guido Intaschi, Adriana Iozzi, Dino Lombardi, Mario Lupi, Antonella Manfredi, Henry Margaron, Milo Meini, Daniela Monali, Donatella Paffi, Patrizia Panti, Mario Pellegrini, Ellena Pioli, Andrea Quartini, Lamberto Scali, Graziella Soluri, Maura Tredici, Paola Trotta, Tommaso Vannucchi, Maurizio Varese**

# INDICE

<b>Gianni Testino, Fabio Caputo</b>	<b>5</b>
<b>ALCOHOL HUB: ALCOL E FEGATO</b>	
<b>Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Silvia Ghirini, Alice Matone, Valentino Patussi, Fabio Caputo, Gianni Testino</b>	<b>8</b>
<b>ALCOL E MALATTIE EPATICHE: LA NECESSITÀ E L'URGENZA DI UN CAMBIO DI PARADIGMA DI CURA E PREVENZIONE</b>	
<b>Gianni Testino, Rinaldo Pellicano, Valentino Patussi, Emanuele Scafato, Fabio Caputo</b>	<b>16</b>
<b>DISTURBO DA USO DI ALCOL E DANNO EPATICO: NECESSITÀ DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE</b>	
<b>Patrizia Balbinot, Gianni Testino,</b>	<b>30</b>
<b>INTRODUZIONE DEL FACILITATORE AI GRUPPI DI AUTO-MUTUO-AIUTO E DI CAREGIVERS INFORMALI. RISULTATI PRELIMINARI</b>	
<b>Fabio Caputo, Lisa Lungaro, Eleonora Zoli, Giacomo Ismaele Caio, Roberto De Giorgio, Giorgio Zoli</b>	<b>37</b>
<b>ALCOHOL HUB: IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISORDINI DA USO DI ALCOL</b>	
<b>Teo Vignoli</b>	<b>65</b>
<b>TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI ASTINENZA DA ALCOL IN PAZIENTE CON EPATITE ACUTA ALCOLICA SU CRONICA ED ENCEFALOPATIA EPATICA COVERT- CASE REPORT-</b>	
<b>Rinaldo Pellicano</b>	<b>73</b>
<b>ENCEFALOPTIA EPATICA: UNA COMPLICANZA DELLA CIRROSI EPATICA ALCOLICA</b>	
<b>Marco Domenicali</b>	<b>79</b>
<b>TRATTAMENTO DELL'EPATITE ACUTA ALCOLICA - CASE REPORT -</b>	

**Fabio Caputo**, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara, Società Italiana di Alcolologia (SIA)

**Lisa Lungaro**, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

**Eleonora Zoli**, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara

**Giacomo Ismaele Caio**, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

**Roberto De Giorgio**, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

**Giorgio Zoli**, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, Università di Ferrara

## **ALCOHOL HUB: IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISORDINI DA USO DI ALCOL**

### **Riassunto**

L'uso di bevande alcoliche è responsabile del 5.9% di tutte le cause di morte e del 5.1% di tutte le cause di malattia nel mondo. L'uso cronico di bevande alcoliche può indurre l'insorgenza di un Disturbo da Uso di Alcol (DUA). Nell'ambito del trattamento dei DUA, alcune condizioni, quali l'intossicazione acuta alcolica (IAA), la sindrome da astinenza da alcol (SAA) ed il mantenimento della completa astinenza da alcol possono necessitare di un approccio farmacologico specifico. Le benzodiazepine (BDZs) rappresentano i farmaci di prima scelta per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol (SAA). Gli alfa-2-agonisti, i beta-bloccanti, i neurolettici e gli anti-convulsivanti vanno somministrati solo in associazione alle BDZs quando queste non sono sufficienti a controllare la SAA. Altri farmaci sono approvati per il trattamento della SAA: il clometiazolo, il sodio ossibato e la tiapride. Nell'ambito della prevenzione della ricaduta i farmaci approvati dalla Food and Drug Administration sono il disulfiram, il naltrexone, l'acamprosato, in Europa il nalmefene (solo in Europa) e solo in Francia il baclofene. Infine, la sindrome da astinenza protratta è una entità clinica ancora poco conosciuta e studiata, ma potrebbe rappresentare una condizione clinica per la quale il trattamento farmacologico dei DUA potrebbe essere suscettibile di una revisione e rimodulazione.

### **Parole Chiave**

Disturbo da Uso di Alcol; Trattamento Farmacologico; Sindrome da Astinenza; Sindrome da Astinenza Protratta; Mantenimento dell'Astinenza.

### **Abstract**

Drinking alcohol is responsible for 5.9% of all causes of death and for 5.1% of all causes of disease worldwide. Chronic drinking of alcohol can lead to the onset of an Alcohol Use Disorder (AUD). Within the framework of treatments for AUD, some conditions, such as Acute Alcohol Intoxication, Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS) and maintenance of complete abstinence from alcohol, can require a specific pharmacological approach. Benzodiazepines (BDZs) are the gold standard for the treatment of AWS. Alpha-2-agonists, beta-blockers, neuroleptics and anticonvulsants should only be administered in association with BDZs when these are not sufficient to control AWS. Other drugs have been approved for the treatment of AWS: clomethiazole, sodium oxybate and tiapride. Drugs approved for the prevention of relapse include disulfiram, naltrexone, acamprosate and nalmefene (only in Europe) and baclofene (only in France). Finally, although few studies have investigated protracted alcohol withdrawal, this clinical condition could mean that the pharmacological treatment of AUD needs to be revised and reconsidered.

### **Key Works**

Alcohol use Disorder; Pharmacological Treatment; Alcohol Withdrawal Syndrome; Protracted Alcohol Withdrawal; Maintenance of Alcohol abstinence

## INTRODUZIONE

L'uso di bevande alcoliche è responsabile del 5.9% di tutte le cause di morte e del 5.1% di tutte le cause di malattia nel mondo [1]. L'uso cronico di bevande alcoliche può indurre l'insorgenza di un *Disordine da Uso di Alcol (DUA)* così come definito nella nuova versione del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Psichiatriche (DSM-V) che ha eliminato, rispetto alle precedenti edizioni, i termini stigmatizzanti di abuso e dipendenza [2]. Nell'ambito del trattamento dei DUA, alcune condizioni, quali l'*intossicazione acuta alcolica (IAA)*, la *sindrome da astinenza da alcol (SAA)* ed il *mantenimento della completa astinenza da alcol / prevenzione della ricaduta* così come la *riduzione del consumo di alcol ad alto rischio* possono necessitare di un approccio farmacologico specifico.

### Trattamento Dell'intossicazione Acuta Alcolica

L'IAA è una condizione intercorrente, potenzialmente transitoria che consegue all'assunzione di una notevole quantità di bevande alcoliche. In questa condizione il rapido attraversamento della barriera emato-encefalica da parte di elevate quantità di etanolo è inizialmente responsabile di alterazioni comportamentali quali euforia, disforia, disinibizione sociale, sonnolenza, belligeranza ed aggressività e, al crescere dell'alcolemia, possono comparire progressivamente letargia, stupor e coma. Può verificarsi un transitorio deficit della memoria, per cui il soggetto tornato sobrio non ricorda l'accaduto. In casi di IAA grave, la depressione respiratoria e l'ipotensione arteriosa possono causare la morte del soggetto. La dose fatale di alcol è molto variabile a causa di differenze individuali nel suo metabolismo. Negli adolescenti, infatti, in considerazione dell'ancora non completo funzionamento degli enzimi deputati al metabolismo dell'etanolo (alcol-deidrogenasi gastrica ed alcol-deidrogenasi ed aldeide deidrogenasi epatiche), l'assunzione anche moderata di alcol può essere responsabile del rapido instaurarsi di uno stato di IAA grave con il rischio di coma. D'altra parte, l'uso cronico di alcol può comportare l'instaurarsi di una tolleranza, cosicché un soggetto affetto da DUA può apparire sobrio con una etanolemia di oltre 5 g/L che, invece, può risultare letale per un soggetto che, al contrario, utilizza bevande alcoliche in maniera occasionale. In caso di IAA è necessario monitorare le funzioni vitali, eseguire un esame obiettivo neurologico accurato, ricercare tracce di traumi recenti e, se necessario, determinare i livelli alcolemici (livelli ematici di alcol <1 g/L causano euforia e disturbi psicomotori; concentrazioni di etanolo >1 g/L inducono i classici sintomi dell'ubriachezza) [3,4]. Occasionalmente, in corso di IAA si possono avere complicanze a carico del sistema nervoso periferico; fra queste, va ricordata la *miopatia acuta* caratterizzata da dolore, flaccidità muscolare e rbdomiolisi con elevati livelli ematici di creatinin-fosfochinasi (CPK) e mioglobinuria. I casi gravi sono potenzialmente letali per l'insorgenza di iperpotassiemia ed insufficienza renale acuta da rbdomiolisi.

In caso di *IAA lieve/moderata (alcolemia <1 g/L)* non è necessario nessun farmaco, ma è sufficiente monitorare le funzioni vitali, se presente disidratazione somministrare liquidi (*1500 ml tra soluzioni glucosata al 5% e salina*) ed osservare il paziente per l'eventuale comparsa di sintomi d'astinenza. In caso di *IAA grave (condizione comatosa/semi-comatosa) (alcolemia >1 g/L)* è importante supportare meccanicamente la ventilazione, individuare eventuali cause addizionali di coma e, correggere, se presenti, l'ipoglicemia (soluzione glucosata al 5%), gli squilibri idro-elettrolitici e l'equilibrio acido-base, somministrare complessi vitaminici del gruppo B insieme ad acido ascorbico (vitamina C), effettuare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo solo entro due ore dal consumo di una notevole quantità di alcol.

Infine, possono essere utilizzati farmaci in grado di ridurre l'alcolemia e l'acetaldeidemia, quali glutatione ridotto 600 mg e.v., S-adenosilmetionina 400 mg e.v. o metadoxina 300-900 mg e.v. diluiti in 500 cc. di soluzione fisiologica o elettrolitica in mono-somministrazione giornaliera per 2-3 gg. [3,4]. In particolare, è stato evidenziato che *900 mg di metadoxina e.v.* sono in grado di accelerare l'eliminazione dell'etanolo e, conseguentemente, di indurre, rispetto al placebo, una risoluzione più rapida dei sintomi da IAA [5].

Alcune ore dopo la cessazione del consumo di alcolici, quando la concentrazione di alcol nel sangue inizia a ridursi, i sintomi da IAA lasciano progressivamente il posto all'insorgenza di una sintomatologia denominata *sindrome post-sbornia (SPS)* [6,7]. La SPS è caratterizzata da una serie di sintomi fisici e psichici:

*-sintomi fisici:* cefalea, astenia, tremori, sudorazione, arrossamento degli occhi, mialgia, sete, ipertensione arteriosa sistolica e tachicardia;

*-sintomi psichici:* vertigini, fotofobia, aumentata sensibilità ai rumori, disturbi cognitivi e dell'umore (soprattutto depressione), ansia ed irritabilità.

Il picco della sintomatologia compare quando l'alcolemia si azzerà e può continuare per le 24 ore successive. Esistono fattori che aggravano l'intensità della SPS, tra cui il digiuno, la deprivazione di sonno (in senso sia qualitativo che quantitativo) e l'aumentata attività fisica durante l'IAA (per l'accelerato metabolismo dell'alcol). Nell'insorgenza della SPS gioca un ruolo rilevante il tipo di bevanda alcolica consumata: bevande con pochi additivi (vodka, alcol puro e gin) si associano ad una più bassa incidenza di SPS, al contrario bevande alcoliche contenenti molti additivi (vino rosso, brandy e whisky) sono associate ad una più alta incidenza di tale sindrome. La SPS regredisce generalmente entro 8-24 ore. L'assunzione di alcol per il trattamento della SPS è controindicata, in quanto crea un circolo vizioso che intensifica la sintomatologia e la tossicità dell'etanolo [8].

## Trattamento Della Sindrome Da Astinenza Da Alcol

### Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico, l'esposizione cronica all'uso di bevande alcoliche induce significative modificazioni nei sistemi recettoriali presenti nel sistema nervoso centrale (SNC). In particolare, si assiste ad una riduzione nel numero, nelle funzioni e nella sensibilità del *recettore GABA<sub>A</sub>* all'*acido gamma idrossibutirrico (GABA)* (il maggiore sistema inibitorio presente nel SNC) chiamata *down-regulation* ed un incremento nel numero, nella sensibilità e nell'affinità del sistema del glutammato (maggiore sistema eccitatorio presente nel SNC) ai recettori *N-metil-D-aspartato (NMDA)* chiamata *up-regulation*. La brusca riduzione o sospensione del consumo di alcol in un soggetto affetto da DUA severo spesso provoca l'insorgenza della SAA [4,9,10]. Questa sindrome è caratterizzata da riduzione dell'attività GABA e da incremento dell'azione glutammatergica con ipereccitabilità e sviluppo della sindrome. I sintomi possono iniziare nelle prime ore dopo l'ultima assunzione di alcol. Inoltre, la sovra regolazione del sistema dopaminergico e noradrenergico potrebbe essere responsabile dello sviluppo, rispettivamente, di allucinazioni ed iperattività autonoma. Il meccanismo del *kindling* (innesco, accensione) è rappresentata da un incremento dell'eccitabilità e della sensibilità neuronale che avviene nel SNC dopo ripetuti episodi di SAA; questo meccanismo è stato proposto come fattore di rischio per la progressione dalle forme lievi verso le forme più severe di SAA. Infatti, i soggetti che hanno presentato nel tempo ripetuti di episodi di SAA sono più a rischio di insorgenza di SAA di intensità più grave e ad insorgenza più rapida.

### Diagnosi

I primi sintomi della SAA sono rappresentati da tremore, nausea, vomito, insonnia, agitazione, delirio ed allucinazioni visive (macro e micro-zoopsie) o uditive (voci), o altri disturbi percettivi. A questi si aggiungono sintomi da iperattività autonoma: rossore al volto, tachicardia, sudorazione profusa, ipertensione ed ipertermia. I sintomi generalmente compaiono 6-8 ore dopo la sospensione dell'introito alcolico e raggiungono l'apice dopo 24-72 ore. Da 6 a 48 ore dopo l'ultima assunzione di alcol possono manifestarsi *convulsioni* che, in assenza di patologia neurologica sottostante, solitamente sono generalizzate. Lo stato di male epilettico è raro. I soggetti con crisi epilettica in corso SAA non devono essere considerati affetti da "epilessia latente" e non necessitano di terapia anticonvulsivante cronica. Traumi, stress, infezioni intercorrenti e malnutrizione, ma anche un trattamento farmacologico non adeguato, possono far progredire la SAA verso la sua complicanza più drammatica, il *delirium tremens (DTs)* [10-12]. In particolare, il DTs è una condizione clinica caratterizzata da disturbo cognitivo e dell'attenzione ad insorgenza rapida e fluttuante, talvolta caratterizzata anche da allucinazioni [4,12]. Il DTs nell'80% dei casi, se trattato farmacologicamente, regredisce in 72 ore ed il paziente spesso non ricorda l'accaduto.

Raramente possono verificarsi una o più ricadute intervallate da periodi di lucidità totale o parziale; pertanto, il periodo di malattia può durare complessivamente da alcuni giorni a 4-5 settimane. Fino a qualche anno fa, la mortalità per DTs era del 5-15% per l'instaurarsi di ipertermia, collasso cardiocircolatorio, infezioni, traumi o per cause non note. Dopo l'avvento dei farmaci specifici per il trattamento del DTs, la mortalità si è ridotta a non più dell'1% [13].

### **Trattamento Non Farmacologico**

L'obiettivo principale del trattamento della SAA è di minimizzare la severità dei sintomi al fine di prevenire le complicanze più severe di tale sindrome, ovvero, le convulsioni ed il DTs e di migliorare la qualità di vita del paziente.

L'approccio non farmacologico risulta di fondamentale importanza in quanto, in alcuni casi, risulta sufficiente a risolvere la SAA. Questo, include un supporto infermieristico finalizzato alla gestione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea) ed alla continua rassicurazione del paziente; se disponibile, una stanza tranquilla senza rumore non eccessivamente illuminata o eccessivamente scura risulta molto utile.

L'idratazione (se necessario) fino a 1500-2000 cc con *soluzioni glucosata al 5% e salina* insieme alla somministrazione di complessi vitaminici, in particolare, di *Vit B<sub>1</sub> (tiamina) (250 mg di Vit B<sub>1</sub> i.m. o e.v./die, per 3-5 gg.)*, Vit B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, vitamina C e folati per prevenire l'insorgenza del quadro clinico di *encefalopatia di Wernicke* è considerato l'approccio più adeguato. La malattia di Wernicke è caratterizzata da *oftalmoplegia del VI nervo cranico, atassia e confusione mentale*; in caso di diagnosi certa di encefalopatia di Wernicke il trattamento prevede l'utilizzo di una dose maggiore di tiamina (*500 mg i.m. o e.v. tre volte al giorno per almeno 2 giorni*) insieme a Vit B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> e Vit C [14]. Dal momento che la somministrazione di glucosio e.v. può far precipitare o peggiorare una sindrome di Wernicke, la tiamina va somministrata prima di ogni infusione di glucosio. In caso di neuropatia, è opportuno proseguire con il trattamento orale con Vit B<sub>1</sub> alla dose di 300 mg/die fino al raggiungimento del miglioramento clinico [4,13,15].

Infine, durante la SAA, il magnesio agirebbe modulando in senso inibitorio la neurotrasmissione del glutammato inducendo, quindi, una riduzione dell'ipereccitabilità del sistema NMDA. Tuttavia, una recente Cochrane ha dimostrato che non esiste una sufficiente letteratura che supporti l'utilizzo del magnesio come profilassi o nel trattamento della SAA [16]. Tuttavia, in considerazione del fatto che l'uso cronico di bevande alcoliche e la SAA sono strettamente correlate al prolungamento dell'intervallo QT con rischio di aritmie [17], è suggerito controllare i valori sierici di magnesio e, se ridotti, integrarli.

## Trattamento Farmacologico

Il processo decisionale che guida l'intervento farmacologico della SAA si basa sulla valutazione della reale necessità di trattamento e sui ripetuti controlli clinici che pongano l'indicazione o meno a proseguire la terapia. La sorveglianza si avvale dell'impiego di scale di misurazione di facile somministrazione, ripetibili e sensibili. La scala più comunemente utilizzata è denominata *Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar)* [18]. Questa scala è utilizzata per determinare la severità della SAA. La scala CIWA-Ar esamina 10 parametri: nausea e vomito, agitazione, ansia, disturbi uditivi, disturbi visivi, alterazione del sensorio, mal di testa, sudorazione delle estremità, disturbi tattili e tremori. La scala può essere somministrata al letto del paziente in circa 5 minuti; importante è somministrare frequentemente la scala per intraprendere, quando necessario, il trattamento farmacologico. Il CIWA-Ar permette di identificare tre categorie di SAA:

-SAA lieve (CIWA-Ar <8 punti): il paziente non necessita di terapia farmacologica, ma di monitoraggio dei sintomi astinenziali per almeno 24 ore durante le quali il punteggio della scala CIWA-Ar, somministrata ogni 8 ore, non dovrà superare i 10 punti;

-SAA di intensità moderata (CIWA-Ar 8-15 punti): il trattamento farmacologico con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale è appropriato ed il CIWA-Ar andrebbe somministrato ogni ora per valutare l'efficacia del trattamento;

-SAA di intensità grave (CIWA-Ar >15 punti): il trattamento farmacologico con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale è fortemente suggerito in quanto è una condizione predittiva di sviluppo di convulsioni e DTs e la scala andrebbe somministrata ogni ora per valutare l'efficacia del trattamento [4,12].

Inoltre, alcuni fattori di rischio risultano essere responsabili dell'insorgenza di SAA di grado severo o del DTs [4,12,15] e, pertanto, se presenti, vanno tenuti in seria considerazione al fine di intraprendere il più precocemente possibile il trattamento farmacologico. Questi fattori, sono rappresentati da: precedenti episodi di SAA (disintossicazione, riabilitazione, convulsioni, DTs); concomitante utilizzo di farmaci sedativi del SNC come benzodiazepine (BDZs) e barbiturici; concomitante utilizzo di sostanze illecite; elevati livelli di alcolemia (>200 mg/dl); iperattività autonoma (pressione arteriosa sistolica >150 mmHg, temperatura corporea >38 C°); soggetti anziani; patologie concomitanti (infezioni, epatopatia, infezioni del SNC, squilibri elettrolitici, ipoglicemia); traumi e recenti interventi chirurgici ed ortopedici; DUA di grado severo; incremento significativo delle AST; recente episodio di IAA; sesso maschile.

Le BDZs rappresentano il "gold standard" per il trattamento farmacologico della SAA in quanto hanno dimostrato un'efficacia simile ai neurolettici, clonidina, beta-bloccanti ed anti-convulsivanti nella risoluzione dei sintomi astinenziali. Inoltre, le BZDs rappresentano l'unica classe di farmaci di

sicura efficacia nel prevenire lo sviluppo delle complicanze della SAA con una riduzione dell'incidenza di convulsioni (84%), del DTs e dell'associato rischio di mortalità [4,9,11]. Nessuno studio ha mostrato una chiara superiorità di una benzodiazepina rispetto ad un'altra nel trattamento della SAA. L'efficacia delle BDZs nel trattamento della SAA sembra essere mediata dalla stimolazione dei recettori GABA<sub>A</sub> con proprietà, quindi, alcol-mimetiche. L'effetto clinico delle BDZs è legato al farmaco *di per sé* ed ai suoi metaboliti prodotti dall'ossidazione epatica successivamente resi inattivi ed eliminati. Il *diazepam* rappresenta la BDZ di prima scelta nel trattamento della SAA. Infatti, le evidenze scientifiche più rilevanti sull'efficacia delle BDZs sono state riscontrate per quelle a lunga emivita come il *clordiazepossido* ed il *dizepam* per la modesta sintomatologia astinenziale che inducono nel soggetto a cui vengono somministrate. Tuttavia, in considerazione dell'aumentato rischio di eccessiva sedazione, disturbi della memoria e del movimento e depressione respiratoria, va posta particolare attenzione all'utilizzo delle BDZs a lunga emivita nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza epatica, preferendo, in questi casi, l'utilizzo di BDZs a breve emivita come l'*oxazepam* (15 mg, 1 o 2 volte al giorno e, se necessario, aumentare con cautela fino a 15 mg in 3 o 4 somministrazioni giornalieri) ed il *lorazepam* (1-2 mg, 1 o 2 volte al giorno e, successivamente, adattare il dosaggio in base alla tollerabilità ed alla risposta del paziente) anche per il fatto che queste molecole non vengono sottoposte a meccanismo ossidativo epatico con successiva formazione di metaboliti attivi [13,15,19].

Qualora, le BDZs non assicurino la completa risoluzione della SAA, possono essere utilizzati altre categorie di farmaci come gli *alfa-2-agonisti*, i *beta-bloccanti*, i *neurolettici* e gli *anti-convulsivanti* che vanno somministrati *solo in associazione alle BDZs* quando queste ultime non sono sufficienti a controllare la SAA, in particolare, i sintomi di ipereccitabilità autonoma come l'ipertensione arteriosa e la tachicardia, quelli da iperattività dopaminergica come le allucinazioni uditive e visive e le convulsioni [4,12].

Due modalità di trattamento farmacologico della SAA vengono, comunemente, utilizzate e sono quella al bisogno o all'insorgenza del sintomo e quella con schema predefinito.

Nella *modalità con schema predefinito*, la BDZs deve essere somministrata ad intervalli regolari indipendentemente dai sintomi del paziente riducendo la dose del 25% ogni giorno a partire dalla 4° fino alla 7° giorno di trattamento, giorno della sospensione [10,11]. Dosi aggiuntive possono essere somministrate se i sintomi non sono adeguatamente controllati. Questo approccio è molto efficace ed è preferibile il suo utilizzo nei pazienti a rischio di sviluppo di SAA di grado severo oppure in quei pazienti con storia di convulsioni e DTs. Tuttavia, i pazienti vanno strettamente monitorati per il rischio di insorgenza di eccessiva sedazione o di depressione respiratoria.

La *modalità al bisogno o all'insorgenza del sintomo*, è fondata sulla somministrazione delle BDZs se il punteggio CIWA-Ar è superiore a 8-10 punti; la severità dei sintomi viene misurata ogni ora e

la dose delle BDZs viene adeguata in base alla severità dei sintomi e può essere ripetuta ogni ora finché il punteggio del CIWA-Ar risulta <8.

Anche se gli studi pubblicati in letteratura non hanno dimostrato differenze significative tra le due modalità di approccio al trattamento della SAA, la modalità al bisogno ha dimostrato di ridurre il consumo totale di BDZs e la durata del trattamento nei confronti della modalità con schema predefinito nei pazienti a basso rischio di SAA di grado severo. Dal punto di vista pratico, in un paziente in regime di ricovero dove è possibile uno stretto monitoraggio delle condizioni cliniche, lo schema al bisogno potrebbe essere preferibile al fine di ottenere l'effetto clinico con la minima somministrazione di BDZs.

Esiste una ulteriore modalità di trattamento da adottare, però, solo in pazienti ricoverati e se abbiamo a disposizione una unità di terapia intensiva. Trattasi della *strategia di trattamento con la dose di carico*. Questa modalità richiede la somministrazione di dosi moderate di una BDZs a lunga emivita (es.: diazepam 10-20 mg o clordiazepossido 100 mg ogni 1-2 h) al fine di indurre sedazione; le dosi del farmaco si auto-riducono attraverso il metabolismo stesso. Il rischio di tossicità è alto durante le fasi iniziali del trattamento ed i pazienti richiedono uno stretto monitoraggio; tuttavia, questo approccio sembra essere la modalità più veloce di trattamento e quella capace di ridurre il rischio di SAA di grado severo promuovendone la sua risoluzione [20].

Infine, la condizione di DTs richiede un trattamento farmacologico con somministrazioni elevate, ripetute e ravvicinate nel tempo allo scopo di indurre nel paziente uno stato di "dormi-veglia" [4,12] utilizzando diazepam o lorazepam secondo i seguenti schemi:

a) *diazepam (I modalità)*: 10-20 mg e.v. o per os ogni 1-4 ore, se necessario; *diazepam (II modalità)*: 5 mg e.v. (2.5 mg/min), poi, se necessario, ripetere la dose 10 minuti più tardi e se, ulteriormente necessario, somministrare 10 mg e.v. ogni 10 minuti (massimo 50 mg) fino al controllo della sintomatologia e, al persistere di essa, continuando con la somministrazione di 5-20 mg ogni ora;

b) *lorazepam (I modalità)*: 8 mg e.v., i.m. o per os ogni 15 minuti se necessario e, se raggiunti i 16 mg senza regressione del DTs, somministrare 8 mg in bolo e.v.; *lorazepam (II modalità)*: somministrare da 1 a 4 mg e.v. ogni 5-15 minuti fino al controllo della sintomatologia.

In alternativa alle BDZs, alcuni studi hanno sperimentato l'impiego di altre molecole come il sodio ossibato, il baclofene, alcuni anticonvulsivanti, alcuni anestetici, il clometiazolo e la tiapride.

I farmaci *GABA<sub>B</sub>-ergici* come il *baclofene* ed il *sodio ossibato* sono stati sperimentati per il trattamento della SAA. Il baclofene non presenta indicazione alla prescrizione per il trattamento della SAA è, quindi, fuori tabellario, mentre il sodio ossibato è approvato in Italia ed in Austria per il trattamento della SAA.

Il *baclofene* è una molecola che presenta una azione sul sistema GABA<sub>B</sub> ed ha l'indicazione per il controllo della spasticità [21]. Il baclofene è capace di ridurre i SAA. Infatti, uno studio randomizzato in singolo cieco che comparava il baclofene (10 mg t.i.d. per 10 giorni) verso il diazepam (0.5-0.75 mg/kg/die per 6 giorni, poi ridotto del 25 % al giorno dal 7 al 10 giorno) per il trattamento della SAA, non ha evidenziato differenze tra le due molecole nella riduzione del punteggio del CIWA-Ar e, quindi, nella soppressione dei sintomi astinenziali [22]. Il baclofene è maneggevole e ben tollerato e non presenta rischio di abuso. Sebbene i dati siano incoraggianti, ulteriori conferme cliniche saranno necessarie per stabilire il ruolo del baclofene nel trattamento della SAA. Inoltre, il baclofene ha dimostrato di essere efficace nella prevenzione della ricaduta [23,24] suggerendo un suo ruolo non solo nella SAA, ma anche nel mantenimento dell'astinenza a lungo termine. Lo scarso metabolismo epatico rende questa molecola [25] potenzialmente sicura nei pazienti con epatopatia cronica [26,27].

Il *sodio ossibato* (SO) chiamato anche acido gamma-idrossibutirrico, è un acido grasso a catena corta presente fisiologicamente nel SNC, in particolare nel talamo, nell'ipotalamo e nei gangli della base. Il SO è strutturalmente simile al neurotrasmettitore GABA e si lega al recettore GABA<sub>B</sub> [28-31]. Per il suo effetto alcol-mimetico nel SNC [32], è stato sperimentato in ambito pre-clinico e clinico per il trattamento della SAA con risultati soddisfacenti [30,33]. Una meta-analisi Cochrane ha mostrato che il SO al dosaggio di 50 mg/kg al giorno suddiviso in 3-6 somministrazioni giornaliere è più efficace rispetto al placebo e presenta una efficacia comparabile a quella delle BDZs (diazepam) e del clometiazolo nella riduzione dei sintomi da astinenza da alcol [29]. In particolare, possiede una maggiore velocità d'azione rispetto al diazepam nel sopprimere alcuni dei sintomi della SAA quali ansia, agitazione e depressione [34]. Recentemente lo studio di fase IV, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, con gruppi paralleli (GATE 1) ha mostrato come l'efficacia del SO sia comparabile a quella dell'oxazepam nel trattamento della SAA [35]. Per la sua breve emivita (circa 1/2 ora), la somministrazione del SO può avvenire anche ogni 4 ore. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo a lungo termine del SO per il trattamento dei DUA (29-31,33) ha reso questa molecola utile non solo nel trattamento della SAA, ma anche nella prevenzione della ricaduta e, quindi, nell'utilizzo a medio e lungo termine. L'abuso del farmaco è un fenomeno limitato (circa 10% dei casi trattati) [36] se utilizzato ai dosaggi terapeutici per il trattamento dei DUA.

Tra gli *anti-convulsivanti*, l'*acido valproico* la *carbamazepina*, il *gabapentin*, il *levetiracetam*, il *pregabalin* ed il *topiramato* sono le molecole sperimentate per il trattamento della SAA.

L'*acido valproico* al dosaggio di 400-500 mg t.i.d. è capace di migliorare la SAA [37,38] con una riduzione dell'incidenza di convulsioni proteggendo, quindi, il paziente dalla SAA di grado severo (effetto *anti-kindling*). Per questo, l'acido valproico sembra essere un farmaco promettente per la gestione ambulatoriale dei pazienti con SAA di grado lieve-moderato [39]. Il possibile incremento

delle transaminasi limita il suo utilizzo nei pazienti con insufficienza epatica. La *carbamazepina* è un anticonvulsivante tricyclico che presenta un effetto GABA-ergico e di blocco dei recettori NMDA (40). Ha dimostrato la sua efficacia nel sopprimere la SAA, almeno nelle forme leggere e moderate, producendo un effetto superiore al placebo e non inferiore alla BDZs [40,41]. Lo schema proposto di trattamento è di 600-800 mg/die il 1° giorno, per poi ridurre il dosaggio nei 5 giorni successivi fino a 200 mg al giorno [42]. Il *gabapentin* è una molecola strutturalmente simile al GABA ed il suo effetto sembra sia legato all'incremento della sintesi cerebrale del GABA [43]. Al momento, i dati sull'efficacia del gabapentin nel trattamento della SAA sono controversi. Studi preliminari hanno mostrato l'efficacia del gabapentin (400 mg t.i.d. per 3 giorni, poi ridotti a 400 b.i.d. per 1 giorno e, poi, a 400 mg per 1 giorno) nel trattamento della SAA [44,45]. In uno studio retrospettivo su pazienti ricoverati ed ambulatoriali, il gabapentin sembra efficace nel trattamento della SAA di grado lieve-moderato, mentre è risultato meno efficace nella SAA di grado severo [46] ed in uno studio clinico controllato in doppio cieco, il gabapentin non è risultato più efficace del placebo nel trattamento della SAA [47]. Ulteriori studi saranno necessari per confermare la sua efficacia. Il *levetiracetam* (LEV) non presenta una affinità per i recettori GABA e del glutammato, infatti, il suo meccanismo di azione nel trattamento della SAA è ancora sconosciuto. Sembra che l'azione sia correlata alla regolazione dei canali del calcio; quindi, potrebbe ridurre l'eccessiva eccitazione neuronale svolgendo anche un ruolo neuro-protettivo. Per la sua tollerabilità e ridotta interazione con altri farmaci, il levetiracetam sembra un farmaco promettente per il trattamento della SAA. I pochi dati disponibili hanno mostrato che questa molecola è capace di risolvere rapidamente ed in maniera stabile i sintomi da astinenza da alcol. La sua utilità nel trattamento della SAA, tuttavia, va studiata ulteriormente [13]. Per il *pregabalin* non è ancora ben chiaro il suo meccanismo di azione. Sebbene, sia strutturalmente simile al GABA non interagisce direttamente con i recettori GABA<sub>A</sub> o GABA<sub>B</sub>, mentre sembra interagire con i canali del calcio inibendone il flusso intracellulare e riducendo, conseguentemente, il rilascio di glutammato e la funzione eccitatoria che ne consegue [19]. Presenta proprietà anti-convulsivanti ed ansiolitiche e, dopo risultati pre-clinici incoraggianti, questa molecola è stata sperimentata in uno studio multicentrico, randomizzato in singolo cieco con risultati positivi; infatti, una dose di 450 mg al giorno di pregabalin è risultata di pari efficacia al lorazepam ed alla tiapride nel sopprimere i sintomi da astinenza da alcol [48]. Il *topiramato* è un anti-convulsivante che induce un incremento dell'attività inibitoria GABA<sub>A</sub>, antagonizza i recettori del glutammato ed inibisce i canali del calcio: tutti questi effetti sono alla base dell'abilità di questa molecola nel ridurre l'iperattività riscontrata nella SAA [49]. Due studi in aperto hanno mostrato l'efficacia del topiramato (50 mg in monosomministrazione o b.i.d.) nel ridurre il rischio di convulsioni ed i sintomi da astinenza da alcol [50]. L'abilità del topiramato nell'agire su diversi sistemi recettoriali rappresenta la chiave del suo successo nel trattamento della SAA [51].

In conclusione, una revisione Cochrane che comprende l'analisi di 56 studi per un totale di 4076 soggetti non ha mostrato una evidenza scientifica sufficiente in favore degli anti-epilettici per il trattamento della SAA [52]. L'indicazione attuale all'utilizzo degli anti-convulsivanti è, quindi, quella di associare questa categoria di farmaci alla BDZs nel momento in cui queste ultime non sono in grado di controllare le complicate convulsione in corso di SAA.

Tra gli *anestetici*, i *barbiturici* ed il *propofolo* hanno, inoltre, mostrato efficacia nel trattamento della SAA. I *barbiturici* (es: fenobarbitale) sono molecole che incrementano l'effetto del sistema GABA agendo in maniera sinergica con la BDZs proprio per un differente meccanismo recettoriale. Possono essere utilizzate sia per via orale che per via endovenosa. Sfortunatamente, i barbiturici hanno un basso indice terapeutico con una lunga emivita che le rendono difficilmente maneggevoli; aumentano il rischio di insufficienza respiratoria e di coma e, quindi, l'intubazione e la ventilazione meccanica del paziente sono necessarie. Per il fatto che non esistono antidoti per i barbiturici, sono usati raramente nel trattamento della SAA [13]. Il *propofolo* incrementa l'effetto inibitorio del recettore GABA<sub>A</sub> e riduce i circuiti eccitatori del sistema NMDA. Proprio per le sue importanti proprietà lipofile presenta una rapida azione e per la sua breve emivita è facile regolarne l'incremento del dosaggio senza rischio di accumulo; essendo un anestetico, spesso, richiede che il paziente venga intubato e sottoposto a ventilazione meccanica. Il suo uso è, quindi, limitato a pochi casi e, comunque, a casi refrattari al trattamento convenzionale con BDZ [4,53], solo in ambito ospedaliero o nelle unità di terapia intensiva.

Inoltre, il *clometiazolo* presenta un meccanismo di azione caratterizzato da un potenziamento dell'attività del sistema GABA con una azione specifica sui recettori GABA<sub>A</sub>. È un farmaco sedativo ed ipnotico largamente utilizzato per il trattamento della SAA in Germania ed Austria. Il clometiazolo inibisce anche l'attività dell'enzima alcol-deidrogenasi responsabile della trasformazione dell'alcol in acetaldeide inducendo un rallentamento del metabolismo etanolo e, conseguentemente, un rallentamento dell'insorgenza di una SAA. In uno studio in doppio cieco e con due diverse formulazioni (comprese e soluzione orale), questa molecola al dosaggio di 1 g al giorno ha mostrato una efficacia simile al sodio ossibato nel miglioramento della SAA [54] e, in un ulteriore studio condotto su una popolazione di pazienti ospedalizzati sottoposti a trattamento di disintossicazione da bevande alcoliche, il clometiazolo ha mostrato una riduzione del rischio di dimissione prematura rispetto alla carbamazepina [55]. Come le BDZs, può indurre una depressione respiratoria aumentando il rischio di polmoniti per l'accumulo bronchiale di muco ed induce dipendenza così che la sua somministrazione non deve superare i 10 giorni di trattamento [56]. Infine, il clometiazolo viene metabolizzato dall'isoenzima CYP2E1 che entra a far parte del metabolismo dell'alcol etilico; pertanto, la somministrazione combinata con l'alcol deve essere evitata per il rischio di interazione metabolica e, quindi, di accumulo del farmaco.

In conclusione, la *tiapride* (antagonista dei recettori D2 e D3 della dopamina) è stata approvata per il trattamento della SAA al dosaggio di 400-1200 mg/die (dosaggio massimo 1800 mg/die). La *tiapride* è efficace nel ridurre sintomi neurovegetativi della SAA (tremori ed iper-sudorazione); non induce depressione respiratoria, riduzione della vigilanza a dipendenza e sembra, quindi, efficace nel trattamento delle forme moderate di SAA. Uno studio ha dimostrato che 800 mg/die di *tiapride* erano in grado di ridurre i sintomi da astinenza da alcol con una efficacia simile al lorazepam [4].

### **La Sindrome Da Astinenza Protratta**

La Sindrome da Astinenza Protratta (SAP) è definita come la presenza di segni e sintomi sostanza-specifici persistenti tipici della sindrome astinenziale acuta. I sintomi della SAP includono ansia, ostilità, irritabilità, depressione, instabilità del tono dell'umore, astenia, insonnia, difficoltà di concentrazione, riduzione della libido, sensazione di fastidio fisico o dolore non imputabile ad altre cause. Tuttavia, non vi è ancora consenso sulla terminologia e sulla definizione della SAP. In letteratura sono descritti casi clinici anedottici che riportano segni e sintomi di SAP anche dopo 2 anni dall'interruzione del consumo di alcol. In particolare, una revisione di sette studi, che utilizzavano registrazioni polisomnografiche dell'attività cerebrale durante il sonno, hanno evidenziato che alcune anomalie possono persistere da 1 a 3 anni dopo l'interruzione del consumo di alcol [57-62]; queste alterazioni non fisiologiche includono difficoltà nell'addormentamento, riduzione delle ore di sonno per notte ed apnee notturne. Inoltre, è noto che gli adattamenti cerebrali generati nelle settimane successive alla sospensione completa dell'uso cronico di alcol, possono determinare sintomi clinici della sfera affettiva e comportamentale che persistono per settimane o mesi dopo il superamento della fase acuta di astinenza [63-67]. Infatti, l'uso ripetuto di una sostanza (ad esempio, l'alcol) se da un lato determina un aumento della responsività cerebrale all'effetto della sostanza stessa, dall'altro induce una minore responsività alle comuni attività piacevoli come mangiare, dormire, ascoltare musica ecc. Questa condizione di ridotta capacità di gratificazione è denominata anedonia ed è un tipico sintomo della SAP. A questo proposito, Pozzi e coll., valutando pazienti che hanno mantenuto l'astensione da alcol, oppioidi e/o altre sostanze stupefacenti per un certo periodo di tempo e che non presentavano una comorbidità psichiatrica, hanno evidenziato che l'anedonia sembra essere un sintomo di SAP indipendentemente da altre variabili cliniche o psico-sociali [68]. A conferma di questo, Martinotti e coll. hanno rilevato la persistenza di alcuni segni e sintomi, inclusa l'anedonia, al termine di uno studio di 1 anno su pazienti affetti da DUA in remissione [69]. Inoltre, il perdurare della disfunzione cerebrale indotta dall'uso cronico di alcol predispone allo sviluppo di ansia, ritenuto uno dei sintomi responsabili di ricaduta, può essere considerato sintomo di SAP [70-72]. Infine, anche il *craving* che per parecchi anni è stato considerato parte dello spettro sintomatologico della SAA, negli ultimi anni è stato classificato come una condizione comportamentale indipendente [73] e, di

conseguenza, la sua possibile correlazione con la SAP è stata progressivamente abbandonata. Alla luce di queste considerazioni è doveroso chiedersi se l'approccio attuale al trattamento farmacologico dei DUA sia corretto o se il momento di inizio e la durata della terapia non debbano essere rivisti. Al momento non vi sono dati sufficienti per rispondere con certezza a questa domanda, ma la nostra opinione è che sia necessario un ripensamento di tale approccio ed una conseguente rivisitazione delle indicazioni farmacologiche. Le benzodiazepine (BDZs) rimangono il *gold standard* per il trattamento farmacologico della SAA [4,9,11] e l'efficacia delle BDZs nel trattamento della SAA sembra legato all'effetto agonista sui recettori GABA<sub>A</sub> che ne conferiscono la proprietà alcol-mimetica. Una volta superata la SAA, il principale obiettivo del trattamento è il mantenimento dell'astensione da alcol, ma le BDZs non presentano l'indicazione ad essere utilizzate per la terapia a medio e lungo termine in quanto inducono tolleranza e dipendenza; di conseguenza, è necessario identificare farmaci differenti per il trattamento dei sintomi della SAP. Considerando che i sintomi della SAP sono conseguenti ai neuro-adattamenti dei sistemi GABA e NMDA causati dal consumo cronico di alcol, è evidente che naltrexone e nalmefene con la loro azione antagonista oppioidergica ed il disulfiram con la sua azione avversivante inibente dell'enzima aldeide deidrogenasi, non sono da considerare farmaci utili per il controllo dei sintomi della SAP. Nonostante questo, vengono, usualmente, prescritti a conclusione del trattamento della fase acuta dell'astinenza, mentre un trattamento farmacologico più specifico in grado di contrastare i sintomi di SAP potrebbe essere una scelta più opportuna per questa fase [74] e, potrebbe risultare più utile nel prevenire il rischio di ricaduta che, nei primi 3-6 mesi di astensione da alcol, rimane ancora elevato. In questo senso, i farmaci che agiscono rispettivamente sui sistemi neuro-trasmittoriali GABA e NMDA, potrebbero essere utilizzati precocemente ed in combinazione per riequilibrare contemporaneamente la stimolazione del sistema recettoriale che fa capo all'NMDA e la riduzione dell'attività del sistema GABA. In particolare, in assenza di controindicazioni, un approccio farmacologico con antagonisti del sistema NMDA (es: acamprosato) in associazione ad agonisti del sistema GABA (es: gabapentin o SO) potrebbero essere iniziati già durante la SAA e nella astinenza precoce e, successivamente, proseguiti per le settimane o i mesi seguenti. Un esempio di questa modalità di approccio viene fornito dallo studio di Manson e coll., nel quale l'uso del gabapentin ha determinato un notevole miglioramento di sintomi quali insonnia, disforia e *craving* considerati i più frequenti sintomi della SAP [75,76]. Uno studio recente ha inoltre dimostrato l'efficacia maggiore del gabapentin al dosaggio di 1200 mg/die nei soggetti che avevano presentato una sintomatologia da astinenza da alcol più grave rispetto a coloro con sintomi astinenziali lievi-moderati, questo a dimostrare il possibile effetto anti-astenziale del farmaco anche nel periodo successivo alla scomparsa della sintomatologia astenziale acuta [77]. A tale riguardo, quindi, va fatta una ulteriore considerazione. Le ultime indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [78] hanno limitato l'utilizzo del sodio ossibato per il trattamento della fase acuta della SAA. Tuttavia, molti dei sintomi della fase acuta della SAA

possono perdurare per diversi mesi od anni; pertanto, il SO, così come altre molecole con effetto GABA-ergico (es: gabapentin, baclofene) troverebbero una loro ragione in più di utilizzo nei primi 3-6 mesi, non solo, quindi, per la riduzione del numero di ricadute e per il mantenimento della completa astinenza da alcol, ma anche per il trattamento dei sintomi della SAP. Tali sintomi, infatti, nelle prime settimane e mesi di trattamento dei DUA, sono spesso ritenuti responsabili di ricaduta. Inoltre, a conferma di questo, una ulteriore considerazione andrebbe fatta. Le indicazioni di utilizzo del trattamento con acamprosato, molecola antagonista del sistema eccitatorio del SNC, sono di intraprendere il trattamento subito durante le prime fasi di SAA e proseguito nei mesi successivi; questa molecola garantisce una neuro-modulazione della *up-regulation* del sistema eccitatorio indotta dall'assunzione cronica di alcol [79]. Quindi, l'associazione tra molecole GABA-ergiche (come il SO) ed antagoniste del sistema eccitatorio (come acamprosato) potrebbe essere considerata come nuova ipotesi farmacologica da utilizzare sin dalla prime fasi del trattamento della SAA. I dati preliminari [74] evidenziano che il trattamento con tale associazione farmacologica (SO ed acamprosato) già nella fase iniziale della SAA e proseguita nei mesi successivi, presenta un buon profilo di tollerabilità. D'altra parte, un approccio con farmaci antagonisti del sistema oppioidergico (naltrexone e nalmefene) ed avversivanti (disulfiram) che non posseggono una azione agonista GABA-ergica od antagonista del sistema eccitatorio, non trovano un razionale di utilizzo se il primo intento è la rimodulazione di tali sistemi. Queste molecole andrebbero utilizzate in una seconda fase (ad esempio dopo 3-6 mesi dal superamento della sindrome da astinenza acuta) nei pazienti resistenti e che non rispondono al trattamento, quando i sintomi della SAP siano ormai risolti o, comunque, ridotti. Infine, è d'obbligo eseguire una valutazione specialistica sulla eventuale presenza di una comorbidità psichiatrica per verificare se i sintomi che si manifestano nei primi mesi di astinenza da alcol siano da attribuire alla SAP oppure ad una patologia psichiatrica latente che emerge nel periodo di astensione dall'uso di bevande alcoliche. Saranno necessari studi di misurazione e monitoraggio della SAP attraverso strumenti "ad hoc" e studi clinici controllati per testare l'efficacia farmacologica delle molecole utilizzate per il trattamento dei DUA attraverso una rimodulazione della loro tempistica d'uso.

### **Trattamento Farmacologico Del Mantenimento Dell'astinenza Da Alcol**

La terapia farmacologica della dipendenza da alcol si avvale oltre che di numerosi farmaci aspecifici, come le vitamine del gruppo B e PP, l'acido folico, i sali minerali, gli psicofarmaci (ansiolitici, antidepressivi, neurolettici), anche di farmaci specifici. Alcuni di essi sono approvati DALLA Food and Drug Administration (FDA) e da agenzie locali per tale scopo già da diversi anni, mentre altri necessitano di ulteriori conferme cliniche [80-82].

## Farmaci Approvati

### **Disulfiram**

Le fasi iniziali del metabolismo dell'etanolo sono la sua conversione ad acetaldeide ad opera dell'enzima alcol-deidrogenasi e di questa ad acetato per effetto dell'enzima aldeide-deidrogenasi (ALDH). Questi passaggi metabolici avvengono molto rapidamente e non si determina accumulo di acetaldeide. Il disulfiram (DF), farmaco approvato dall'FDA, inibisce l'azione dell'ALDH in modo irreversibile, causando un accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico chiamato "sindrome da acetaldeide". Le manifestazioni cliniche da accumulo di acetaldeide compaiono 5-15 minuti dopo l'assunzione di alcol e possono durare da 30 minuti fino ad alcune ore; tali sintomi possono, talvolta, rendere necessaria l'ospedalizzazione del paziente. La consapevolezza del rischio di comparsa dei sintomi da accumulo di acetaldeide funge da deterrente per l'assunzione di alcol. Sebbene il DF sia utilizzato da diversi anni per il trattamento della dipendenza da bevande alcoliche, gli studi clinici controllati non ne hanno confermato l'efficacia nell'indurre e mantenere l'astinenza e nel ritardare l'assunzione del "primo bicchiere". Il DF sembra, invece, efficace nel ridurre il consumo di alcol [81]. Inoltre, il DF si è dimostrato efficace nei soggetti dipendenti da cocaina. Infatti, il meccanismo che sta alla base sembra essere legato all'azione del DF di inibizione della dopamina-beta-idrossilasi enzima deputato alla conversione della dopamina a norepinefrina con conseguente incremento della concentrazione di dopamina nel cervello e riduzione del consumo di cocaina. Questo meccanismo potrebbe essere, potenzialmente, utile nel ridurre il consumo di alcol con un effetto gratificante e, quindi, di riduzione del craving. l'alcol; tuttavia, saranno necessari studi clinici controllati per dimostrare tale ipotesi.

Inoltre, occorre ricordare che il DF inibisce il metabolismo di molti farmaci, quali anticoagulanti, fenitoina e isoniazide, accentuandone attività e tossicità [83]. Il suo utilizzo è controindicato in presenza di epatopatia severa e cardiopatia ischemica. Il DF può causare epatite; pertanto, è bene predisporre controlli degli enzimi di epato-citonecrosi almeno ogni 3 mesi. Infine, un trattamento per un periodo superiore ai 6 mesi può causare neuropatie periferiche. La terapia con DF può essere iniziata solo se il soggetto risulta astinente da alcol da almeno 12 ore, con un dosaggio di 800-1200 mg/die per i primi 3-4 gg., continuando, poi, con 400 mg/die fino alla 7° giornata compresa; in seguito, ridurre il dosaggio a 200 mg/die mantenendolo per non più di 5-6 mesi (tabella 3). Il trattamento è ripetibile dopo un periodo di sospensione di 30-40 giorni. Al fine di garantire la corretta somministrazione del DF, è indispensabile la presenza di un membro della famiglia che controlli l'assunzione del farmaco. Inoltre, un recente studio clinico ha dimostrato che l'effettuazione del così detto *drink-test* prima di intraprendere il trattamento con DF non è necessaria in quanto non induce un miglioramento dell'efficacia del farmaco rispetto ai soggetti non sottoposti a questa esperienza negativa [81,82].

## **Sodio Ossibato**

Il SO, come già precedentemente detto, è un metabolita del GABA, dotato di funzioni di neurotrasmettitore e di neuro-modulatore. È approvato in Italia ed in Austria per il trattamento della SAA da diversi anni e, recentemente, l'AIFA ne ha raccomandato l'utilizzo solo nella prime fasi di disassuefazione dall'uso di alcol. Gli effetti del SO sarebbero determinati dalla sua azione GABA<sub>B</sub>-ergica; il SO è anche in grado di interferire con l'attività cerebrale di dopamina, serotonina, acetilcolina e degli oppioidi, producendo effetti "alcol-mimetici" riducendo il *craving* per l'alcol con un meccanismo positivo di ricompensa (*reward*). Diversi studi hanno dimostrato che il 30-60% dei pazienti trattati con il SO mantiene la completa astinenza dopo 3-6 mesi di trattamento [29-31,33]. Un recente studio Cochrane ha mostrato che, nonostante il modesto numero di pazienti analizzati negli studi clinici condotti fin ad ora, il SO sembra presentare un miglior effetto nel mantenimento dell'astinenza da alcol rispetto al naltrexone (NTX) ed al DF nel medio e lungo termine (3-12 mesi) [29]. Questi dati vanno, inoltre, considerati alla luce dei rischi connessi allo sviluppo di *craving* ed episodi di abuso per il SO suggerendo lo stretto monitoraggio clinico durante la somministrazione di questa molecola, in particolare in alcolisti con poli-dipendenza da cocaina ed oppiacei e comorbilità psichiatrica con disturbo *borderline* di personalità [29-31,33,81]. Tuttavia, le comuni dosi terapeutiche del SO non creano dipendenza e, conseguentemente, il paziente non manifesta sintomi d'astinenza all'interruzione del trattamento. Inoltre, come sottolineato da due autorevoli autori anglosassoni, in una condizione clinica come i DUA dove le attuali terapie farmacologiche risultano efficaci solo in una piccola quota di pazienti e dove è documentata un'alta morbilità e mortalità, probabilmente, l'utilizzo di molecole sostitutive può considerarsi una opportunità terapeutica vantaggiosa [84]. Infine, recentemente è stata evidenziata la sua maggiore efficacia nei forti consumatori di alcol [85]

Circa il 30% dei pazienti trattati con il SO ne sperimenta gli effetti collaterali, rappresentati da vertigini, sedazione ed astenia. Tali manifestazioni non richiedono, in genere, la sospensione del trattamento, in quanto la vertigine scompare spontaneamente già dopo le prime somministrazioni, mentre sedazione ed astenia scompaiono in 2-3 settimane. Le dosi consigliate e la durata del trattamento con il SO sono le seguenti: 50 mg/kg/die per os suddivisi in 3-6 somministrazioni per 3-12 mesi.

## **Acamprosato**

L'acamprosato (ACM), farmaco approvato dall'FDA, presenta una attività antagonista sul recettore N-metil-D-aspartato del glutammato con conseguente normalizzazione dell'ipertono glutammatergico e successiva riduzione dell'eccessiva entrata di ioni calcio intra-cellulari (effetto di neuro-protezione). Questo meccanismo, migliorando il disturbo disforico spesso presente negli alcolisti cronici, provoca, in maniera indiretta, una riduzione del *craving* per l'alcol con una

conseguente riduzione del consumo dello stesso [81,82]. Infatti, studi clinici controllati hanno evidenziato l'efficacia dell'ACM sia nell'attenuare il *craving* per l'alcol che nel mantenere l'astinenza da bevande alcoliche nei pazienti trattati. Una metanalisi di 17 studi clinici controllati che includevano 4087 soggetti, ha confermato che l'ACM è superiore al placebo nel mantenimento dell'astinenza a 6 mesi (36.1% vs. 23.4%;  $p < 0.001$ ). In un recente studio Cochrane l'ACM ha evidenziato una maggiore efficacia rispetto al placebo nella riduzione del consumo di alcol. Un recente studio meta-analitico, oltre a confermare l'efficacia della molecola nella riduzione del consumo di alcol rispetto al placebo, ha mostrato la stessa efficacia in entrambi i sessi.

L'ACM viene eliminato mediante escrezione renale ed il suo utilizzo è, pertanto, sconsigliato in pazienti affetti da insufficienza renale. I principali effetti collaterali riportati sono diarrea, cefalea e vertigini. Le dosi consigliate e la durata del trattamento sono di 1,3 g/die (pazienti con peso <60 kg) per os suddivisi in 2 somministrazioni giornaliere e 2 gr/die (pazienti con peso >60 kg) per os suddivisi in 3 somministrazioni giornaliere, per un periodo di 1 anno.

### **Naltrexone**

Il naltrexone (NTX), farmaco approvato dall'FDA, presenta una azione antagonista sui recettori  $\mu$  del sistema degli oppioidi e ne riduce il rinforzo positivo, cioè gli effetti piacevoli ed il *craving* per l'alcol (*anti-reward*). L'effetto è prodotto dalla riduzione del rilascio di dopamina nel *nucleus accumbens* localizzato nell'area del tegmento ventrale del sistema limbico. Pazienti alcolisti che continuano a bere durante trattamento con NTX riferiscono di essere meno propensi ad assumere grandi quantità di alcol. Il NTX riduce il *craving* per l'alcol non solo nei pazienti alcolisti, ma anche nei bevitori sociali. Numerosi studi controllati in doppio cieco verso placebo ne hanno dimostrato l'efficacia, soprattutto se il farmaco viene associato a trattamenti psico-sociali. Infatti, il trattamento a medio termine con NTX riduce del 36% le ricadute e del 13% la probabilità di riprendere ad assumere bevande alcoliche [81,82].

Inoltre, una recente revisione sistematica ha evidenziato che sia il NTX che l'ACM riducono il rischio di ricaduta e, quando confrontati, presentano entrambi la medesima efficacia nel controllo del consumo di alcol. Quindi, altri fattori, quali le dosi di tali farmaci ed i loro potenziali effetti collaterali e la disponibilità di uno o dell'altro trattamento, devono guidare la decisione clinica ad utilizzare uno o l'altro farmaco [86].

I più comuni effetti collaterali sono cefalea, nausea, dispepsia, anoressia, ansia e sedazione. Dosi giornaliere di 300 mg di NTX possono provocare epato-tossicità (epatite) che, invece, si riscontra raramente alle dosi usuali di 50-100 mg/die. L'utilizzo di 380 mg in mono-somministrazione i.m. ogni 30 gg garantisce una maggiore aderenza del paziente al trattamento.

## **Baclofene**

Il baclofene, derivato lipofilo del GABA con effetto miorilassante, agisce come potente agonista sui recettori GABA<sub>B</sub>, e, quindi, con potenziale azione come farmaco anti-*craving*. È approvato solo in Francia per il trattamento dei DUA con un limite di dosaggio giornaliero di 80 mg. Inoltre, il baclofene inibisce il rilascio di dopamina a livello del *nucleus accumbens* del ratto, fenomeno correlato al rinforzo positivo da alcol. Un recente studio clinico controllato ha confermato che l'assunzione di baclofene è efficace nell'indurre e mantenere l'astinenza da bevande alcoliche nel 70% dei soggetti trattati, percentuale significativamente superiore al 21% del gruppo placebo. I pazienti riferivano la scomparsa del pensiero ossessivo per l'alcol già dopo le prime somministrazioni del farmaco. Tale dato è stato confermato ulteriormente dallo stesso gruppo in soggetti con cirrosi epatica [25] ed in soggetti etilisti non epatopatici utilizzando anche dosi superiori; tuttavia, i dati rimangono ancora controversi. Le dosi consigliate e la durata del trattamento sono di 5 mg per os ogni 8 ore, per 3 giorni fino a 10-20 mg ogni 8 ore per altri 27 gg.; tuttavia, un attento monitoraggio sia all'inizio del trattamento che durante il periodo di incremento della dose di baclofene va mantenuto cercando di non superare la dose di 80 mg/die [87].

## **Farmaci Non Approvati**

### **Topiramato**

L'azione anti-*craving* del topiramato sembra sia riconducibile all'inibizione del rinforzo positivo indotto dall'alcol attraverso la facilitazione dell'attività GABA-ergica e l'inibizione dell'attività glutammato-ergica, con conseguente minore liberazione di dopamina a livello del sistema limbico. In due studi clinici randomizzati in doppio cieco verso placebo la somministrazione di topiramato al dosaggio iniziale di 25 mg/die, progressivamente incrementato di 25 mg/die fino al raggiungimento della dose di mantenimento di 300 mg/die, per un periodo di 3 mesi in soggetti etilisti ne ha dimostrato la maggiore efficacia rispetto al placebo, in termini di riduzione sia del consumo medio giornaliero di unità alcoliche che dei giorni di bere eccessivo con incremento della percentuale dei giorni di astinenza [88].

### **Ondansetrone**

Trattasi di molecola antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub> della serotonina ed agisce bloccando il rilascio di dopamina a livello del *nucleus accumbens*. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo ne ha dimostrato l'efficacia nel ridurre il consumo di alcol alla dose di 0,25-2 mg/die, suddivisi in 2 somministrazioni giornaliere, per un periodo di 6 settimane [81].

## **Pregabalin**

Il meccanismo d'azione del pregabalin non è ancora chiaro. Nonostante tale molecola presenti una struttura simile al GABA, non agisce in maniera diretta sui recettori GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>, ma il meccanismo d'azione principale è l'inibizione del flusso intracellulare di ioni calcio con successiva riduzione del rilascio extracellulare di alcuni neuro-trasmittitori tra i quali il glutammato. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ha mostrato che dosi di 150-450 mg/die di pregabalin sono in grado di ridurre specifici sintomi psichiatrici (ad esempio l'ansia) in misura significativamente superiore rispetto al NTX, mostrando, quindi, un effetto anti-*craving* indiretto [19].

## **Gabapentin ed acido valproico**

Il gabapentin è un analogo del GABA ed il suo meccanismo di azione è di incrementare le concentrazioni di GABA attraverso l'aumento della sua sintesi ed il blocco del flusso di calcio intracellulare. Il gabapentin (600 mg/die suddiviso in due somministrazioni giornaliere) ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nel ridurre il consumo di alcol in alcolisti con disturbo post-traumatico da stress resistenti al trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina ed in alcolisti con insonnia (19). Due ulteriori studi hanno confermato l'efficacia del farmaco [76,77]. Il meccanismo dell'acido valproico è di incrementare i livelli cerebrali di GABA attraverso una azione antagonista dei recettori dell'N-metil-D-aspartato. Uno studio randomizzato in doppio cieco ha mostrato come l'acido valproico, al dosaggio di 750 mg/die, sia risultato più efficace del placebo nella riduzione del consumo di alcol in alcolisti con disturbo bipolare.

Infine, altre molecole (aripiprazolo, prazosina, vigabatrin, tiagabina e neurosteroidi) hanno evidenziato risultati positivi in termini di riduzione del consumo di alcol, ma ulteriori studi saranno necessari per confermarne la loro efficacia nel trattamento della ricaduta e nel mantenimento della completa astinenza da alcol [19].

## **Trattamento Farmacologico Della Riduzione Del Consumo Di Alcol**

Nessuno dei farmaci approvati per il trattamento dei DUA ha l'indicazione per la riduzione del consumo di alcol, sebbene alcuni di essi siano utilizzati per questo scopo. Per esempio, il NTX è stato sperimentato nel ritardare il giorno di elevata assunzione di alcol (*heavy drinking day*) e nel prevenire la ricaduta nel forte consumo di alcol (*heavy drinking*). Questi studi hanno, infatti, suggerito che il ruolo principale del NTX è quello di ridurre gli episodi di ricaduta nel bere eccessivo e, quindi, il numero di giorni di bere eccessivo piuttosto che di aumentare il numero di giorni di completa astinenza. La scoperta di farmaci che hanno lo scopo di ridurre il consumo di alcol è, quindi, di grande interesse [89]. Queste molecole sarebbero adatte per i soggetti che non sono sufficientemente motivati alla proposta di un immediato programma di completa astinenza da

bevande alcoliche. Queste molecole, facilitando la riduzione dell'uso di alcol in questi pazienti, cambierebbero l'attitudine degli stessi verso le problematiche alcol-correlate. Negli Stati Uniti d'America, il 42% dei pazienti che necessitano di un trattamento per le problematiche alcol-correlate hanno riferito che avevano rifiutato il trattamento proposto, perché non erano pronti a sospendere totalmente il consumo di alcol; la disponibilità di farmaci per la riduzione del consumo di alcol renderebbero l'aggancio di questi pazienti più semplice; analogamente, sarebbe più facile per i medici avere a disposizione un metodo efficace per questi pazienti evitando di insistere sul raggiungimento della completa astinenza. In più, la riduzione del consumo potrebbe essere considerato un passaggio intermedio per preparare i pazienti alla completa astinenza, oppure ad un obiettivo a lungo termine di controllo del consumo di alcol. Ancora, la riduzione del consumo di alcol è associata ad una riduzione delle morbilità e mortalità causata dalle problematiche alcol-correlate. La strategia di riduzione del consumo di alcol potrebbe essere utilizzata nelle fasi precoci del trattamento dell'alcol-dipendenza nell'ambito delle cure primarie e, nelle fasi avanzate, nell'ambito del trattamento specialistico.

### **Nalmefene**

Recentemente, il nalmefene è stato sperimentato per ridurre il consumo di bevande alcoliche con risultati incoraggianti. Il nalmefene è stato approvato, infatti, nel febbraio 2013 dall'Agenzia Europea del Farmaco ricevendo l'autorizzazione per la commercializzazione nell'Unione Europea con indicazione nella riduzione del consumo di alcol nei pazienti con diagnosi di alcol-dipendenza che presentano elevate livelli di consumo di alcol (definiti come: consumo di alcol >60 g/die per l'uomo e >40 g/die per la donna) [90]. Il nalmefene è una molecola antagonista dei recettori  $\mu$  e  $\delta$  ed agonista parziale dei recettori  $\kappa$  del sistema degli oppioidi. Sono stati effettuati due studi clinici randomizzati in doppio cieco verso placebo (ESENSE 1 ed ESENSE 2) dove i pazienti con diagnosi di alcol-dipendenza venivano sottoposti a trattamento con nalmefene (18 mg) "al bisogno" (definito come auto-identificazione di situazioni ad alto rischio di assunzione di alcol, usando il nalmefene quando il consumo di bevande alcoliche era imminente oppure non più di 1 o 2 ore dopo aver iniziato ad assumere alcol) per un periodo di 6 mesi. Successivamente, è stata effettuata, inoltre, una analisi *post-hoc* di questi due studi che includeva solo pazienti che consumavano grandi quantità di alcol (ad alto rischio) ( $\geq 60$  g/die per l'uomo e  $\geq 40$  g/die per la donna) [91] e che non avevano variato questo consumo tra il momento dello *screening* e quello della randomizzazione (popolazione *target*). Questa indagine ha mostrato che, dopo 6 mesi di trattamento, il nalmefene, confrontato con il placebo, è risultato più efficace del placebo nel ridurre significativamente il numero di giorni ad elevato consumo di alcol (differenze nel trattamento: -3.2 giorni;  $p < 0.0001$ ) ed il consumo alcolico totale (differenze nel trattamento: -14.3 g/die;  $p < 0.0001$ ) nella popolazione *target* [91]. Infine, un ulteriore studi ha anche dimostrato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa molecola.

## CONCLUSIONI

L'IAA è una condizione intercorrente, potenzialmente transitoria che consegue all'assunzione di una eccessiva quantità di bevande alcoliche. In caso di IAA lieve/moderata non è necessario nessun farmaco, è sufficiente monitorare le funzioni vitali e, se presente disidratazione, somministrare liquidi ed osservare il paziente per eventuale comparsa di SAA; in caso di IAA grave con grave insufficienza respiratoria è importante supportare meccanicamente la ventilazione e, se necessario, individuare eventuali cause addizionali di coma. Infine, possono essere utilizzati farmaci (quali la metadoxina) in grado di ridurre l'alcoemia e l'acetaldeidemia inducendo una risoluzione più rapida dei sintomi da IAA. Quando i sintomi da IAA scompaiono, si assiste all'insorgenza della SPS che si risolve attraverso riposo ed idratazione.

Quando il soggetto è affetto da DUA severo possiamo trovarci di fronte alla SAA. La SAA rappresenta una condizione medica potenzialmente a rischio di vita che colpisce i soggetti affetti da DUA che riducono velocemente o sospendono bruscamente l'uso di bevande alcoliche. L'uso della scala CIWA-Ar è importante per diagnosticare una SAA ed iniziare un trattamento adeguato. Le BDZs, insieme al supporto non farmacologico (idratazione, correzione dell'ipoglicemia e del bilancio elettrolitico, supporto vitaminico del gruppo B), rappresentano i farmaci di prima scelta in quanto, oltre ad essere efficaci nella risoluzione della SAA, sono le uniche ad aver dimostrato la capacità di prevenire le forme complicate di SAA (convulsioni e DTs). La fase iniziale della SAA è caratterizzata da agitazione e non collaborazione del paziente; pertanto, questa fase deve essere trattata in maniera aggressiva al fine di ridurre il rischio di complicanze. Il rischio di abuso di BDZs, ovviamente, limita il loro utilizzo a medio e lungo termine [92]. Pertanto, la possibilità di usufruire di altri approcci farmacologici come il SO ed il baclofene efficaci sia per il trattamento della SAA che per il mantenimento dell'astinenza inseriti in un programma multi-disciplinare a medio e lungo termine, risultano di enorme utilità. Nell'ambito della prevenzione della ricaduta, rimane imprescindibile il fatto che, in associazione al trattamento farmacologico, è opportuno utilizzare un approccio multi-disciplinare caratterizzato dal colloquio motivazionale e, quando necessario, da un trattamento motivazionale o cognitivo comportamentale e/o gruppi di auto-aiuto.

Infine, come già dimostrato, tra l'altro, in altri ambiti clinici e, in considerazione del fatto che il farmaco "ideale" ed efficace per tutte le tipologie di pazienti alcolisti non esiste, la sfida attuale rimane l'individuazione di un trattamento personalizzato [49,81] e la SAP, anche se ancora poco conosciuta e caratterizzata, potrebbe rappresentare una condizione clinica per la quale il trattamento farmacologico dei DUA potrebbe essere revisionato e rimodulato.

Per Corrispondenza:

**Fabio Caputo**, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento (Ferrara), Università di Ferrara. Tel: +39 051 683 8353; Fax: +39 051 683 8487 E-mail: f.caputo@ausl.fe.it

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health., 2018.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5). Washington DC; 2013.
- 3) Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A et al. Alcohol acute intoxication. *European Journal of Internal Medicine.*, 2008; 19: 561-567.
- 4) Caputo F, Agabio R, Vignoli T, et al. (2019) Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 14:143-160.
- 5) Shpilenya LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.*, 2002; 26(3): 340-6.
- 6) Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. *Ann Intern Med* 2000;132:897-902.
- 7) Penning R, McKinney A, Verster JC. Alcohol Hangover symptoms and their contribution to the overall hangover severity. *Alcohol and Alcoholism.*, 2012; 47: 248-52.
- 8) Jayawardena R, Thejani T, Ranasinghe P, Fernando D, Verster JC. Intervention for treatment of alcohol hangover: systematic review. *Human Psychopharmacology.* 2017; doi: 10.1002/hup.2600.
- 9) Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA.*, 1997; 278: 144-151.
- 10) Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2011; 6: CD008537.
- 11) Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Archives of Internal Medicine.*, 2004; 164: 1405-1412.
- 12) Schuckit MA. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). *The New England Journal of Medicine.*, 2014; 371: 2109-13.
- 13) Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurologica Scandinavica.*, 2017; 135: 4-16.

- 14) Agabio R. Thiamine administration in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism.*, 2005; 40(2): 155-6.
- 15) Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, Leggio L, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs.*, 2015; 75: 353-65.
- 16) Sarai M, Tejani AM, Chan AH, Kuo IF, Li J. Magnesium for alcohol withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2013; 6: CD008358.
- 17) Espay AJ. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. *Handbook of Clinical Neurology.*, 2014; 119: 365–382.
- 18) Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction.*, 1989; 84: 1353-1357.
- 19) Caputo F, Bernardi M. Medications Acting on the GABA System in the Treatment of Alcoholic Patients. *Current Pharmaceutical Design.*, 2010; 16: 2118-2125.
- 20) Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, et al. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *The American Journal on Addiction.*, 2013; 22: 113–8.
- 21) Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Current Pharmaceutical Design.*, 2010; 16: 2113–7.
- 22) Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine.*, 2006; 119(276): e13–8.
- 23) Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism.*, 2002;37:504–8.
- 24) Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol: Clinical and Experimental Research.*, 2004; 28: 1517–23.
- 25) Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol- dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double- blind controlled study. *Lancet.*, 2007; 370: 1915–22.
- 26) Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, Landolfi R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs.*, 2013; 27: 287–99.
- 27) Leggio L, Lee MR. Treatment of alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Medicine.*, 2017; 130: 124-13.

- 28) Snead OC, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *The New England Journal of Medicine.*, 2005; 352: 2721–32.
- 29) Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2010; 2: CD006266.
- 30) Skala K, Caputo F, Mirijello Antonio et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.*, 2014; 15: 245-257.
- 31) Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clinical Drug Investigation.*, 2014; 34: 63-80.
- 32) Gessa GL, Agabio R, Carai M, Lobina C, Pani M, Reali R, Colombo G. Mechanism of the antialcohol effect of gamma hydroxybutyric acid (GHB). *Alcohol.*, 2000; 20: 271–6.
- 33) Addolorato G, Lesch OM, Maremmani I, Walter H, Nava F, Raffaillac Q, Caputo F. Post-marketing and clinical safety experience with sodium oxybate for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and maintenance of abstinence in alcohol-dependent subjects. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Dec 30:1-8.
- 34) Addolorato G, Balducci G, Capristo E, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol: Clinical and Experimental Research.*, 1999; 23: 1596-604.
- 35) Caputo F, Skala K, Mirijello A, Ferrulli A, Walter H, Lesch O, Addolorato G. Sodium Oxybate in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparative Study versus Oxazepam. *The GATE 1 Trial. CNS Drugs.*, 2014a; 28: 743-752.
- 36) Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opinion on Investigational Drugs.*, 2009; 18: 675–86.
- 37) McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.*, 2008; 79: 854–62.
- 38) Reoux JP, Saxon AJ, Shen D. Pharmacokinetic profile of an oral loading dose of divalproex sodium during acute alcohol withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology.*, 2006; 26: 105–7.
- 39) Muncie HL Jr, Yasinian Y, Oge' L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *American Family Physician.*, 2013; 88: 589–95.
- 40) Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.*, 2010; 35: 153–67.
- 41) Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs.*, 2014; 28: 401–10.

- 42) Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Progress in Neuro-Psychopharmacol & Biological Psychiatry.*, 2008; 32: 1106–17.
- 43) McLean MJ, Morrell MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, Magnus-Miller L, Bernstein P, Rose-Legatt A. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Epilepsia.*, 1999; 40: 965–72.
- 44) Myrick H, Malcolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry.*, 1998; 155: 1632.
- 45) Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K, Savvidou I, Karavatos A. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Progress in Neuro-Psychopharmacol & Biological Psychiatry.*, 2002; 26: 197–9.
- 46) Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Substance Abuse.*, 2003; 24: 129–32.
- 47) Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Müller BW, Hashemi T, Nyhuis PW, Kutscher S, Burtscheidt W, Gastpar M. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.*, 2003; 23: 514–9.
- 48) Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, Guerriero L, Bruschi A, De Filippis R, Pozzi G, Di Giannantonio M, Bria P, Janiri L. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010; 105: 288-99.
- 49) Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism, *Am J Psychiatry*, 2010, 167, pp. 630-639.
- 50) Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Medicinsky Archives.*, 2002; 56: 211–2.
- 51) Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B, Gueorguieva R, Petrakis IL, Zvartau EE, Krystal JH. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.*, 2007; 31: 604–11.
- 52) Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.*, 2010; CD005064.
- 53) Wong A, Benedict NJ, Lohr BR, Pizon AF, Kane-Gill SL. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug and Alcohol Dependence.*, 2015; 154: 296–299.
- 54) Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism.*, 2002; 37: 67-73.

- 55) Hillemecher T, Weinland C, Heberlein A, Wilhelm J, Bayerlein K, Kornhuber J, Frieling H, Bleich S. Treatment with clomethiazole is associated with lower rates of premature discharge during alcohol withdrawal. *Pharmacopsychiatry.*, 2008; 41: 134-7.
- 56) Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam. *Alcohol and Alcoholism.*, 2011; 46: 68–73.
- 57) Angarita GA, Emadi N, Hodges S, et al. (2016) Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract* 11:9 doi 10.1186/s13722-016-0056-7.
- 58) Colrain IM, Turlington S, Baker FC (2009) Impact of alcoholism on sleep architecture and EEG Power Spectra in men and women. *Sleep* 32: 1341-1352.
- 59) Brower KJ (2001). Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health* 25: 110-125.
- 60) Brower KJ, and Perron BE (2010) Sleep Disturbance as a Universal Risk Factor for Relapse in Addictions to Psychoactive Substances. *Med Hypotheses* 74: 928-933.
- 61) Brower KJ, Krentzman A, and Robinson EAR (2011) Persistent insomnia, abstinence, and moderate drinking in alcohol-dependent individuals. *Am J Addict* 20: 435-440.
- 62) Brower KJ (2015) Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol* 49: 417-427.
- 63) Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, et al. (2001) Compulsive drug-seeking behavior and relapse: Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann NY Acad Sci* 937: 1-26.
- 64) Aston-Jones G, & Harris GC (2004) Brain substrates for increased drug seeking during protracted withdrawal. *Neuropharmacol* 47: 167-179.
- 65) Goldstein RZ, & Volkow ND (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psych* 159: 1642-1652.
- 66) Koob GF, Volkow ND (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3: 760-773.
- 67) Koob GF, & Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol* 24: 97-129.
- 68) Pozzi G, Martinotti G, Reina D, et al. (2008) The assessment of post-detoxification anhedonia: Influence of clinical and psychosocial variables. *Subst Use Mis* 43: 722-732.
- 69) Martinotti G, Di Nicola M, Reina D, et al. (2008) Alcohol protracted withdrawal syndrome: The role of anhedonia. *Subst Use Mis* 43: 271-284.
- 70) Heilig M, Egli M, Crabbe JC, et al. (2010) Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addict Biol* 15: 169-184.
- 71) Sinha R, Fox HC, Hong KI, et al. (2011a) Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Arch Gen Psych* 68: 942-952.

- 72) Sinha R, Shaham Y, and Heilig M (2011b) Translational and reverse translational research on the role of stress in drug craving and relapse. *Psychopharmacol* 218: 69-82.
- 73) Verheul R, van den Brink W, Geerlings P (1999) A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 34: 197-222.
- 74) Caputo F, Cibin M, Loche A, De Giorgio R, Zoli G. The recognition and management of protracted alcohol withdrawal may improve and modulate the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *J Psychopharmacol*. 2020 Jul 10:269881120936483. doi: 10.1177/0269881120936483.
- 75) Mason BJ, Light JM, Williams LD, et al. (2009) Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. *Addiction Biology* 14: 73-83.
- 76) Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. (2014) Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 174:70-77.
- 77) Anton RF, Latham P, Voronin K, Book S, Hoffman M, Prisciandaro J, Bristol E. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 9;180(5):1-9.
- 78) Agenzia Italiana del farmaco. Gazzetta ufficiale, Serie Generale n. 300 del 28.12.2018 – Suppl. Ordinario n.60.
- 79) De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs*. 2005;19(6):517-37.
- 80) CONNOR Jason P, HABER Paul S, HALL Wayne D, Alcohol use disorders, *Lancet*. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00122-1.
- 81) CAPUTO Fabio, VIGNOLI Teo, GRIGNASCHI Alice et al, Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond, *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014b, 24, pp. 181-191.
- 82) Justin Knox, Deborah S Hasin, Farren R R Larson, Henry R Kranzler. Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry*, 2019;6(12):1054-1067.
- 83) Guerzoni S, Pellesi L, Pini LA, Caputo F. Drug-drug interactions in the treatment for alcohol use disorders: A comprehensive review. *Pharmacol Res*, 133: 65-76, 2018.
- 84) CHICK Jonathan, NUTT David J, Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal?, *J Psychopharmacol*, 2012, 26, pp. 205-212.
- 85) van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, Benyamina A, Caputo F, Dematteis M, Gual A, Lesch OM, Mann K, Maremmani I, Nutt D, Paille F, Perney P, Rehm J, Reynaud M, Simon N, Söderpalm B, Sommer WH, Walter H & Spanagel R. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol dependent patients with a very high drinking risk level. *Addict Biol*, 23: 969-986, 2018.

- 86) JONAS Daniel E, AMICK Halle R, FELTNER Cynthia, et al, Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA, 2014, 311, pp. 1889-1900.
- 87) Agabio R, Sinclair JM, Addolorato G, Aubin HJ, Beraha EM, Caputo F, Chick JD, de La Selle P, Franchitto N, Garbutt JC, Haber PS, Heydtman M, Jaury P, Lingford-Hughes AR, Morley KC, Müller CA, Owens L, Pastor A, Paterson LM, Pélissier F, Rolland B, Stafford A, Thompson A, van den Brink W, de Beaufort R, Leggio L. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry*, 5: 957-960, 2018.
- 88) Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs*, 2005; 19: 873–96.
- 89) KEATING Gillian M, Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence, *CNS Drugs*, 2013, 27, pp. 761-72.
- 90) European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence., 2010; EMA/CHMP/EWP/20097/2008.
- 91) VAN DEN BRINK Wim, AUBIN Henri-Jean, BLANDSTRÖM Anna, et al, Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies, *Alcohol Alcohol*, 2013, 48, pp. 570-578.
- 92) Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, Casari R, Cossari A, Musi G, Bissoli G, Quaglio G, Addolorato G. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*., 2014; 142C: 105–9.