

# Terapia

# 10

## 1. Terapia farmacologica

**Fabio Caputo**

### Introduzione

I disturbi da uso di alcol affliggono circa il 10% della popolazione mondiale e rappresentano, rispettivamente il 5,9% ed il 5,1% di tutte le cause di morte e di tutte le cause di malattia nel mondo (World Health Organization, 2014). L'obiettivo primario del trattamento della dipendenza da bevande alcoliche è, quindi, il mantenimento della completa astinenza. In questo ambito, la modalità di intervento è multi-professionale. Questo approccio trova il proprio razionale nella stessa definizione di alcolismo adottata dal Società Italiana di Alcolologia nella Conferenza di Consenso del 1995: "l'alcolismo è un disturbo a genesi multi-fattoriale (bio-psico-sociale), associato all'assunzione protratta (episodica o cronica) di bevande alcoliche, con presenza o meno di dipendenza, capace di provocare una sofferenza multi-dimensionale che si manifesta in maniera diversa da individuo a individuo".

L'approccio da adottare deve, quindi, tener conto della complessità di tale condizione, sia in termini di cause che di conseguenze e si deve avvalere dei seguenti strumenti:

- terapia farmacologica;
- trattamento psicologico;
- terapia di gruppo.

Nell'ambito del trattamento farmacologico, si annoverano alcune condizioni che possono necessitare di approccio specifico quali: l'intossicazione acuta alcolica, la sindrome da astinenza da alcol (SAA), il mantenimento dell'astinenza da bevande alcoliche ed il trattamento della riduzione del consumo di alcol. Infatti, quest'ultima modalità di approccio al trattamento dell'alcol-dipendenza è riconosciuta dalle linee guida dell'Agenzia Europea del Farmaco. Queste linee guida suggeriscono, infatti, due differenti approcci al trattamento dell'alcol-dipendenza: la completa astinenza e, nell'ambito della riduzione del danno, la riduzione del consumo di alcol (EMEA, 2010).

### 1. Trattamento dell'intossicazione acuta alcolica

L'intossicazione alcolica acuta è una condizione intercorrente, potenzialmente transitoria che consegue all'assunzione di una notevole quantità di bevande alcoliche. In questa condizione, 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; con concentrazioni >1 g/L si presentano i classici sintomi dell'ubriachezza) (Vonghia, 2008). Se ci troviamo a fronteggiare un quadro di intossicazione acuta lieve/moderata (alcolemia <1 g/L) non è necessario nessun farmaco, ma è sufficiente monitorare le funzioni vitali e, se presente disidratazione, somministrare liquidi (1500 ml tra soluzioni glucosata al 5% e salina) ed osservare il paziente per eventuale comparsa di sintomi d'astinenza. In caso di intossicazione acuta grave (condizione comatosa/semicomatosa) (alcolemia >1 g/L) è importante supportare meccanicamente la ventilazione e, se necessario individuare:

- eventuali cause addizionali di coma quando presente;
- correggere, se presenti, l'ipoglicemia (soluzione glucosata al 5%), gli squilibri idro-elettrolitici e l'equilibrio acido-base;
- somministrare complessi vitaminici B + acido ascorbico (vitamina C);
- lavanda gastrica e carbone vegetale attivato (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 soluzioni fisiologica o isoelettrolitica in mono-somministrazione giornaliera per 2-3 gg. (Vonghia, 2008). In particolare, è stato evidenziato che 300-900 mg di metadoxina e.v. sono in grado di accelerare l'eliminazione dell'etanolo e, conseguentemente, di indurre una risoluzione più rapida dei sintomi da intossicazione alcolica rispetto al placebo (Vonghia, 2008).

### 2. Trattamento della sindrome da astinenza da alcol

Nei casi di assunzione cronica da alcol, quando un soggetto ne riduce o ne sospende bruscamente il consumo, può comparire, entro 6-12 ore dall'ultima assunzione, una manifestazione clinica che prende il nome di SAA (Mayo-Smith, 1997; Amato, 2011). 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) (Mayo-Smith, 2004; Amato, 2011). Fino a qualche anno fa la mortalità per DTs era pari al 15%. Collasso circolatorio e ipertermia sono le cause di morte. Dopo l'avvento dei farmaci specifici per il trattamento del DTs, la mortalità si è ridotta a non più dell'1%.

I principi generali della terapia della SAA sono:

- monitoraggio dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea), degli elettroliti e della glicemia;

- idratazione (se necessario) fino a 1500-2000 cc con soluzioni glucosata al 5% e salina;
- somministrazione di 250 mg di tiamina (Vit B1) (2 + ½ fl i.m. o e.v./die, per 3-5 gg.) in aggiunta a vitamine del gruppo B (Vit B6 e B12) e vitamina C per prevenire l'insorgenza del quadro clinico di encefalopatia di Wernicke. Quest'ultima 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 di 500 mg di Vit B1 i.m. o e.v. tre volte al giorno per almeno 2 giorni in aggiunta a vitamine del gruppo B (Vit B6 e B12) e Vit C ed, in caso di neuropatia, è opportuno proseguire con il trattamento orale con Vit B1 alla dose di 300 mg/die fino al raggiungimento del miglioramento clinico;
- trattamento farmacologico specifico per la risoluzione della sintomatologia e per la prevenzione delle complicanze (crisi convulsive e DTs), utilizzando come farmaci di prima scelta le benzodiazepine (BDZs) (Mayo-Smith, 1997, 2004).

Il processo decisionale che guida l'intervento farmacologico si basa sulla valutazione della reale necessità di trattamento e su ripetuti controlli clinici che pongano l'indicazione o meno a proseguire la terapia. La sorveglianza si avvale dell'impiego di una scala di misurazione di facile somministrazione, ripetibile e sensibile. La scala più comunemente utilizzata a tale scopo è denominata CIWA-Ar (*Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale*) essa permette di identificare due categorie di SAA:

- SAA lieve (CIWA-Ar <8-10 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 non supererà i 10 punti;
- SAA di intensità moderata/grave (CIWA-Ar >10 punti): il paziente va trattato tempestivamente con idonea terapia farmacologica anti-astinenziale.

Esistono due modalità di trattamento farmacologico della SAA: al bisogno (all'insorgenza del sintomo) o con schema predefinito (tabella 1).

**Tabella 1. "La tabella illustra le due possibilità di trattamento della SAA (trattare solo se CIWA-Ar >8-10 punti): trattamento all'insorgenza del sintomo; trattamento con schema terapeutico predefinito: trattare farmacologicamente per 3 giorni e, in 4a giornata, iniziare la riduzione posologica progressiva (25% della dose giornaliera) del farmaco"**

Trattamento all'insorgenza del sintomo (CIWA-Ar >8-10 punti)	CIWA-Ar ogni ora: Clordiazepossido: 50-100 mg per os Diazepam: 10-20 mg per os o e.v. Lorazepam: 2-4 mg per o e.v. o i.m.
Trattamento con schema terapeutico predefinito (CIWA-Ar >8-10 punti)	Utilizzare uno dei seguenti farmaci ogni 6 ore: Clordiazepossido: 50 mg per os ogni 6 ore il 1° giorno, poi 25 mg ogni 6 ore il 2° e 3° giorno Diazepam: 10 mg per os o e.v. ogni 6 ore il 1° giorno, poi 5 mg ogni 6 ore il 2° e 3° giorno Lorazepam: 2 mg per os o e.v. o i.m. ogni 6 ore il 1° giorno, poi 1 mg ogni 6 ore il 2° e 3° giorno Utilizzare anche ogni 4 ore: Sodio oxibato: 50-100 mg/Kg suddiviso in 3-6 somministrazioni giornaliere

Nel caso in cui si utilizzi lo schema terapeutico predefinito, è necessario iniziare la riduzione del dosaggio delle BDZs in 4° giornata, diminuendo la loro posologia del 25% ogni 24 ore, fino alla sospensione (Mayo-Smith, 2004; Amato, 2011).

Le BDZs sono considerate i farmaci di prima scelta nel trattamento della SAA, in quanto hanno dimostrato un'efficacia simile ai neurolettici, clonidina, beta-bloccanti ed anti-convulsivanti nella risoluzione dei sintomi astinenziali e risultano più efficaci dei neurolettici nel prevenire le crisi convulsive ed il DTs (Mayo-Smith, 1997, 2004). Qualora, le BDZs a dosaggio pieno non assicurino la completa risoluzione della SAA, è necessario associare i farmaci elencati in tabella 2.

**Tabella 2. "I farmaci elencati vanno utilizzati solo in aggiunta alle BDZs se i sintomi della SAA e del DTs non recedono"**

**Neurolettici** (aloperidolo: 0.5-5 mg ogni 30-60 minuti e.v. o i.m.; 0.5-5 mg ogni 4 ore per via orale): in caso di agitazione persistente, disturbi percettivi o disturbi del pensiero (allucinazioni o illusioni visive e/o uditive)

**β-bloccanti** (atenololo: 100 mg/die per os): in caso di ipertensione e tachicardia persistenti

**α-adrenergici** (clonidina: 0.150-0.300 mg/die per os): in caso di ipertensione e tachicardia persistenti

**Anticonvulsivanti** (carbamazepina per os: 800 mg i primi 3 giorni; 600 mg dal 4° al 7° giorno; 400 mg l'8° giorno; 200 mg il 9° giorno poi sospendere al 10° giorno): in caso di convulsioni persistenti

In alternativa alle BDZs, alcuni studi hanno sperimentato l'impiego del sodio ossibato (SMO) analogo dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) nel trattamento della SAA (Leone, 2010; Skala, 2014, Keating, 2014). Il SMO, confermando i risultati degli studi pre-clinici effettuati su ratti alcol-preferenti, è risultato altrettanto efficace delle BDZs nella risoluzione della SAA. Inoltre, rispetto al diazepam, il SMO possiede una maggiore velocità d'azione nel sopprimere alcuni dei sintomi della SAA quali ansia, agitazione e depressione. Il dosaggio del SMO comunemente utilizzato nel trattamento della SAA è di 50-100 mg/kg/die ogni 4 ore per 3 giorni. Tuttavia, in considerazione dello scarso numero di pazienti arruolati negli studi clinici condotti fin ad ora, una recente analisi Cochrane ha evidenziato come non sia, al momento, ancora possibile fornire sufficienti dati a favore o contro il SMO rispetto alle BDZs per il trattamento della SAA (Leone, 2010). Tuttavia, un recente studio clinico controllato (GATE I) ha, ulteriormente, confermato la stessa efficacia del SMO nei confronti dell'oxazepam nella risoluzione dei sintomi da astinenza da alcol (Caputo, 2014a).

Infine, altre molecole quali il gabapentin, l'acido valproico ed il baclofene sono state sperimentate nel trattamento della SAA evidenziando risultati confortanti. In particolare, un studio clinico controllato ha dimostrato la stessa efficacia del baclofene (10 mg x 3/die) nei confronti del diazepam nel controllo della SAA; tuttavia, in considerazione della scarsità di dati controllati, il baclofene non può essere ancora considerato una sicura alternativa alle BDZs.

### 3. Trattamento del mantenimento dell'astinenza da alcol

La terapia farmacologica della dipendenza da alcol si avvale oltre che di numerosi farmaci specifici, 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 per tale scopo già da diversi anni, mentre altri necessitano di ulteriori conferme cliniche (Connor, 2015; Caputo, 2014b).

#### 3.1 Farmaci approvati

##### 3.1.1 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) inibisce l'azione dell'ALDH in modo irreversibile, causando un accumulo di acetaldeide capace di determinare un corteo sintomatologico chiamato "sindrome da acetaldeide"<sup>1</sup>. 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 (Caputo, 2014b). 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*<sup>2</sup> per 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. 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*<sup>3</sup> 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 (Caputo, 2014b).

##### 3.1.2 Sodio oxibato

Il SMO è un metabolita del GABA, dotato di funzioni di neuro-trasmettitore e di neuro-modulatore. Gli effetti del SMO sarebbero determinati dalla sua azione GABA<sub>B</sub>-ergica; il SMO 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*)<sup>4</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che il 30-60% dei pazienti trattati con il SMO mantiene la completa astinenza dopo 3-6 mesi di trattamento (Leone, 2010; Skala, 2014, Keating, 2014). Un recente studio Cochrane ha mostrato che, nonostante il modesto numero di pazienti analizzati negli studi clinici condotti fin ad ora, il SMO 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) (Leone, 2010). Questi dati vanno, inoltre, considerati alla luce dei rischi connessi allo sviluppo di *craving* ed episodi di abuso per il SMO suggerendo lo stretto monitoraggio clinico durante la somministrazione di questa molecola, in particolare in alcolisti con poli-dipendenza da cocaina ed oppiacei e co-morbidità psichiatrica con disturbo *borderline* di personalità (Leone, 2010; Skala, 2014, Keating, 2014; Caputo, 2014b). Tuttavia, le comuni dosi terapeutiche del SMO non creano dipendenza e, conseguentemente, il paziente non manifesta sintomi d'astinenza all'interruzione del trattamento. Inoltre, uno studio cli-

1 - Definizione di sindrome da acetaldeide: sensazione di calore intenso al volto, al collo ed al tronco con rush cutaneo di colore violaceo, tachicardia, ipertensione arteriosa, nausea, vomito, diarrea, cefalea, difficoltà respiratorie ed alterazioni ECG-grafiche.

2 - Definizione di *craving*: "bramare", "desiderare fortemente"; si intende il forte e irresistibile bisogno di assumere una determinata sostanza (molto spesso stupefacenti); qualora questo desiderio non possa essere soddisfatto provoca sofferenza psicologica e fisica, molto spesso con ansia, insonnia, aggressività e sintomi depressivi. Può esserci *craving* anche se non c'è dipendenza fisica, quindi, è importante non confondere i sintomi del *craving* con quelli da astinenza fisica.

3 - Definizione del *drink test*: far assumere al paziente il DF in associazione a quantità di alcol progressivamente crescenti fino alla comparsa dei sintomi correlabili ad una reazione da acetaldeide.

4 - Il *reward* o ricompensa (rinforzo positivo) non è altro che uno delle tre tipologie descritte di *craving* che presentano alla base una dis-regolazione neuro-trasmettitoriale. Infatti, esistono tre tipologie di *craving*: a) *reward craving* (da ricompensa): disregolazione dopaminergica / oppioidergica (deficit oppioidi) b) *relief craving* (da tensione): disregolazione GABA-ergica / glutamatergica (iperexcitabilità); c) *obsessive craving* (da ossessione): disregolazione serotoninergica (deficit di serotonina) (Verheul e coll., 1999).

nico ha dimostrato che l'efficacia del SMO sembra essere indipendente dalla tipologia di alcolismo (secondo Lesch)<sup>5</sup>, con una prevalenza di successo in soggetti con disturbo d'ansia (tipologia Lesch II) (Leone, 2010; Skala, 2014; Keating, 2014; Caputo, 2014b). Infine, come sottolineato da due autorevoli autori anglosassoni, in una condizione clinica come i disturbi da uso di alcol 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 (Chick & Nutt, 2012).

Circa il 30% dei pazienti trattati con il SMO 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 SMO sono le seguenti: 50 mg/kg/die per os suddivisi in 3-6 somministrazioni per 3-12 mesi (tabella 3).

### 3.1.3 Acamprosato

L'acamprosato (ACM) 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 (Caputo, 2014b). 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 meta-analisi 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. Inoltre, in un ulteriore studio europeo, ACM è risultato superiore al placebo nel ridurre i giorni cumulativi di astinenza nella tipologia Lesch I e II, ma non in Lesch III e IV, dopo 12 mesi di trattamento e 12 mesi di follow-up.

5 - Classificazione delle tipologie di alcolismo secondo Lesch (Lesch et al., 1988).

Tipo I: severi sintomi fisici da astinenza da alcol, l'alcol è utilizzato per prevenire o ridurre i sintomi di astinenza fisica, familiarità per alcolismo.

Tipo II: l'alcol è utilizzato come sedativo e per ridurre i sintomi d'ansia e, spesso, la sua assunzione avviene in associazione con altri farmaci sedativi.

Tipo III: l'alcol è utilizzato come anti-depressivo e/o a scopo auto-distruttivo e, spesso, sono presenti disturbi della sfera affettiva con comportamenti aggressivi.

Tipo IV: danno cerebrale prima dell'inizio del consumo di alcol, problematiche sociali prima dei 14 anni, deterioramento organico e psico-sociale, disturbi comportamentali, epilessia primaria.

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 (tabella 3).

### 3.1.4 Naltrexone

Il NTX 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.

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 (Jonas, 2014).

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 (tabella 3).

## 3.2 Farmaci non approvati

### 3.2.1 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*. 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 (Addolorato, 2007) ed in soggetti etilisti non epatopatici utilizzando anche dosi superiori; tuttavia, i dati rimangono ancora controversi, in quanto in un ulteriore studio clinico controllato non è stata evidenziata una superiorità della molecola rispetto al placebo. Ancora più recentemente un lavoro descrittivo di alcuni casi di pazienti alcolisti affetti da co-morbidità psichiatrica che assumevano farmaci psico-attivi ha mostrato che, dosaggi da 70 fino a 375 mg al giorno di baclofene sono stati in grado di ridurre significativamente il consumo di alcol (Caputo, 2014b). 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, in particolare, se tale molecola è assunta in associazione ad altri farmaci con azione depressiva sul sistema nervoso centrale per una possibile insorgenza di effetti collaterali.

### 3.2.2 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 (Johnson, 2010).

### 3.2.3 Ondansetrona

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 (Johnson, 2010).

### 3.2.4 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-trasmettitori 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 (Caputo & Bernardi, 2010).

### 3.2.5 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 (Caputo & Bernardi, 2010). 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 (Caputo & Bernardi, 2010).

### 3.3 Terapia farmacologia combinata

In considerazione della scarsa efficacia nel raggiungimento e nel mantenimento dell'astinenza da alcol delle molecole utilizzate singolarmente, numerosi studi clinici sono stati implementati negli ultimi anni al fine di indagare la presenza di un possibile effetto addizionale o sinergico dei farmaci comunemente utilizzati per il trattamento dell'alcol-dipendenza. A tale riguardo, uno studio clinico controllato ha dimostrato che NTX ed ACM utilizzati in associazione hanno evidenziato la stessa efficacia del solo NTX nel mantenimento dell'astinenza da alcol, risultando, però, più efficaci del placebo e dell'ACM utilizzato singolarmente. Uno studio clinico controllato ha dimostrato una maggiore efficacia della terapia combinata con ondansetrona e NTX rispetto al placebo nel mantenimento dell'astinenza, nella diminuzione dell'assunzione di alcol e nella riduzione del *craving* per l'alcol in una popolazione di alcolisti della tipologia II di Cloninger (Cloninger, 1981)<sup>6</sup>. Una possibile spiegazione dell'efficacia di questa terapia combinata risiede nella capacità di ridurre il rinforzo positivo indotto dall'alcol che entrambe queste molecole hanno. Infatti, sia l'azione antagonista sui recettori  $\mu$  degli oppioidi esercitata dal NTX che quella sui recettori 5-HT<sub>3</sub> della serotonina esercitata dall'ondansetrona riducono la liberazione di dopamina.

Inoltre, i dati preliminari di uno studio clinico pilota dimostrano che la combinazione farmacologica tra SMO e NTX risulta significativamente superiore rispetto alle due molecole utilizzate singolarmente nel mantenimento della completa astinenza da alcol nei soggetti trattati (Caputo, 2014b) evidenziando un effetto sinergico delle due molecole. Uno studio clinico randomizzato verso placebo ha evidenziato, dopo le prime 6 settimane di trattamento, una significativa riduzione del numero di ricadute

nel bere eccessivo nel gruppo trattato con gabapentin e NTX rispetto ai soggetti trattati con solo NTX o con placebo. Infine, un recente studio italiano osservazionale ha mostrato che circa il 60% dei pazienti non rispondenti alla mono-terapia con SMO e sottoposti a trattamento combinato di DF e SMO hanno raggiunto la completa astinenza da alcol.

### 3.4 La terapia farmacologica individualizzata nell'era della farmaco genomica

La dipendenza da alcol è un disordine eterogeneo, infatti i dati di Verheul e collaboratori (Verheul, 1999), le tipologie di Lesch (Lesch, 1988) e la classificazione di Cloninger (Cloninger, 1981) evidenziano come esistano diversi sottotipi di pazienti alcol-dipendenti. Pertanto, parlare di una terapia univoca per il trattamento dell'alcol-dipendenza risulta riduttivo, in quanto differenti sottogruppi di pazienti possono beneficiare di terapie diverse (Johnson, 2010). Diventa necessario definire una terapia per quanto possibile personalizzata per ogni paziente, allo scopo di ottimizzare la risposta al trattamento (Johnson, 2010). Dati recenti evidenziano che tale obiettivo può essere raggiunto con la valutazione delle diverse tipologie, ma anche attraverso lo studio della variabilità genetica del paziente e della conseguente risposta ai farmaci ed appare, quindi, sempre più evidente l'importanza degli studi di farmaco-genomica. A tale riguardo, Oslin e collaboratori, hanno evidenziato una relazione tra due specifici polimorfismi del locus del gene che codifica per il recettore  $\mu$  per gli oppioidi (OPRM1) e la risposta al trattamento con NTX (Caputo, 2014b). Risultati analoghi sono emersi dalla rivalutazione dello studio COMBINE. Tuttavia saranno necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo che le variazioni del gene che codifica per OPRM1 hanno sulla risposta al trattamento per la dipendenza da alcol con antagonisti degli oppioidi, anche in considerazione di altri studi che non hanno confermato tale dato.

---

6 - Classificazione delle tipologie di alcolismo secondo Cloninger (Cloninger et al., 1981).

Tipo I di Cloninger: sono divenuti dipendenti da alcol nell'età adulta in seguito a eventi di vita e presentano una componente genetica minore, sono persone in cui la dipendenza si configura come un "episodio", per quanto lungo e grave, in un contesto di vita per altri aspetti "normale", presentano, prevalentemente, un relief craving (l'alcol è utilizzato per ridurre la tensione) e un comportamento di evitamento di situazioni rischiose o pericolose (harm avoidance); i pazienti di tipo I rispondono bene a un intervento relativamente "leggero": si tratta di pazienti che una volta messi nelle condizioni di affrontare il loro problema con le sostanze e le situazioni di vita connesse, stanno globalmente bene e sono, nella maggior parte dei casi, in grado di riprendere la propria vita sociale e familiare. Per questa categoria di pazienti è assai utile un intervento residenziale breve, specie se comprende interventi miranti a superare il congelamento emotivo causato dalle sostanze e dalle situazioni traumatiche e l'appoggio a gruppi di auto aiuto.

Tipo II di Cloninger: la componente genetica è più forte, la dipendenza inizia precocemente, impronta tutta la vita ed è, spesso, associata a disturbi di personalità e altri disturbi mentali; in genere, sono pazienti che presentano un reward craving (l'alcol è utilizzato come gratificante) e sono solitamente alla ricerca di sensazioni intense (novelty seeking). Per i pazienti di tipo II, invece, il discorso è più complesso: essi richiedono interventi multipli e continuativi nel tempo in cui, spesso, è necessario affiancare anche il supporto sociale. Accanto al programma finalizzato all'astinenza da alcol, analogo a quello previsto per il tipo I, per questi pazienti è necessario prevedere interventi sia di tipo medico che psicologico mirati alla stabilizzazione della emotività disfunzionale; possono essere indicati per interventi residenziali lunghi e contenitivi.

Altri studi di farmacogenetica riguardano il trattamento con ondansetrone, in particolare appare di grande interesse il recente studio di Johnson e collaboratori che hanno valutato l'efficacia della somministrazione di ondansetrone versus placebo nei pazienti affetti da alcol-dipendenza, in relazione ai diversi genotipi. In particolare, tali pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi, in base al genotipo della regione regolatoria 5' del gene del trasportatore presinaptico della serotonina (5-HTT): LL, LS o SS. In tale studio, tra i pazienti trattati con ondansetrone, è stato evidenziato che solo i pazienti con genotipo LL hanno mostrato una buona risposta alla terapia, assumendo una quantità di alcol al giorno inferiore rispetto ai pazienti con genotipo LS o SS (Johnson, 2010). Tali risultati sono in linea con i dati di un precedente studio che aveva dimostrato una significativa riduzione della quantità di alcol assunta giornalmente nei pazienti sottoposti a trattamento con ondansetrone e con genotipo LL; al contrario il trattamento non era risultato efficace nei pazienti con genotipo LS o SS. Altri studi hanno valutato l'associazione tra i diversi genotipi della regione regolatoria 5' del gene del trasportatore presinaptico della serotonina (5-HTT) e il trattamento con sertralina evidenziando come non vi sia associazione tra somministrazione di sertralina e genotipo LS o SS. L'associazione tra il genotipo LL e il trattamento con sertralina sembrerebbe dipendere dall'età di insorgenza dell'alcol-dipendenza. Infatti nei pazienti con tale genotipo e con insorgenza tardiva di alcolismo, il trattamento con sertralina è risultato efficace nella riduzione del consumo alcolico. Al contrario, tale associazione non è stata riscontrata nei pazienti con insorgenza precoce di alcolismo. Infine, è da segnalare il recente studio di Kiefer e collaboratori che hanno evidenziato come la variazione del gene che codifica per GATA-binding protein 4 potrebbe influenzare la ricaduta e la risposta al trattamento nei pazienti trattati con ACM attraverso la modulazione dei livelli ematici di peptide natriuretico atriale.

### 4. Trattamento della riduzione del consumo di alcol ad alto rischio

Nessuno dei farmaci approvati per il trattamento dell'alcol-dipendenza 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 (EMEA, 2010). 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 associato 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.

#### 4.1. 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)<sup>7</sup> (Keating, 2013). Il nalmefene è una molecola antagonista dei recettori  $\mu$  e  $\delta$  ed agonista parziale dei recettori  $\kappa$  del sistema degli oppioidi. Recentemente, 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) (van Den Brink, 2013) e che non avevano variato questo consumo tra il momento dello screening e quello della randomizzazione (popolazione *target*) (tabella 3). 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* (van Den Brink, 2013). Infine, un ulteriore studio ha anche dimostrato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa molecola.

7 - Definizione dei livelli di consumo di bevande alcoliche (World Health Organization, 2000).

Basso rischio	uomo: 1-40 g/die;	donna: 1-20 g/die
Rischio medio	uomo: 41-60 g/die;	donna: 21-40 g/die
Rischio alto	uomo: 61-100 g/die;	donna: 41-60 g/die
Rischio molto alto	uomo: >100 g/die;	donna: >60 g/die

Tabella 3. "Farmaci attualmente approvati per il trattamento della dipendenza da alcol: meccanismo di azione, indicazione, controindicazioni e dosaggio"

#### Completa astinenza da bevande alcoliche

##### Acamprosato

- meccanismo d'azione: antagonista del recettore N-metyl-D-aspartato del glutammato
- indicazione: farmaco anti-*craving* da utilizzare nei pazienti con *relief craving* considerando che la riduzione degli episodi di *heavy drinking* può essere considerato un risultato positivo
- controindicazioni: severa insufficienza renale
- dosaggi: 1.3-2 g/die per os suddivisi in 3 somministrazioni per 12 mesi

##### Disulfiram

- meccanismo d'azione: inibitore dell'enzima aldeide deidrogenasi
- indicazione: farmaco deterrente, da utilizzare nei pazienti motivati al mantenimento della completa astinenza da bevande alcoliche ed in presenza di una persona di riferimento alla quale affidare il farmaco e la sua somministrazione
- controindicazioni: cirrosi epatica, cardiopatia ischemica cronica e neuropatia periferica
- dosaggi: 800-1200 mg/die per os fino al 4° giorno, poi 400 mg/die dal 5° al 7° giorno, poi 200 mg/die per 5-6 mesi

##### Naltrexone

- meccanismo d'azione: antagonista dei recettori  $\mu$  e  $\kappa$  del sistema degli oppioidi
- indicazione: farmaco anti-*craving*, da utilizzare nei pazienti con *reward craving* considerando che la riduzione degli episodi di *heavy drinking* può essere considerato un risultato positivo
- controindicazioni: cirrosi epatica
- dosaggi: 50-100 mg/die per os per 3-6 mesi o 380 mg i.m. (formulazione a lento rilascio) ogni 30 giorni per 6 mesi

##### Sodium Oxibato

- meccanismo d'azione: agonista del recettore GABA<sub>B</sub>
- indicazione: a) soppressione dei sintomi da astinenza da alcol; b) farmaco anti-*craving* con proprietà alcol-mimetiche di rinforzo positivo, da utilizzare nei pazienti con *reward* e *relief craving* ed in presenza di una persona di riferimento alla quale affidare il farmaco e la sua somministrazione
- controindicazioni: poli-dipendenza, disturbo di personalità (*borderline*)
- dosaggi: a) 50-100 mg/kg/die per os ogni 4-6 h per 7-10 giorni (trattamento della sindrome da astinenza da alcol); b) 50-75 mg/kg/die per os ogni 6-8 h per 3-12 mesi (trattamento anti-*craving*)

#### Riduzione del consumo di alcol ad alto rischio

##### Nalmefene

- meccanismo d'azione: antagonista del recettore  $\mu$  e  $\delta$  ed agonista parziale del recettore  $\kappa$  del sistema degli oppioidi
- indicazione: da utilizzare in un programma di riduzione del consumo di alcol nei pazienti con livelli di consumo alcolico ad alto rischio ( $\geq 60$  g/die per l'uomo e  $\geq 40$  g/die per la donna) non motivati al raggiungimento immediato della completa astinenza da bevande alcoliche
- controindicazioni: pazienti con sindrome da astinenza da alcol che necessita di un trattamento farmacologico (punteggio CIWA >10) e/o di un immediato raggiungimento della completa astinenza da bevande alcoliche
- dosaggi: 18 mg per os "al bisogno" per 6 mesi

## 5. Conclusioni

Il controllo dei sintomi da astinenza da alcol attraverso l'utilizzo di specifici farmaci anti-astinenziali è ormai comprovato e, nonostante, le BDZs rimangano, al momento, l'approccio farmacologico di prima scelta, altre molecole con azione GABA-ergica hanno dimostrato di essere ugualmente efficaci nella soppressione dei sintomi astinenziali.

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. Inoltre, l'identificazione di una maggiore efficacia dovuta all'effetto additivo e sinergico di più farmaci ed il riconoscimento di differenti tipologie di craving e di etilismo amplierà, nei prossimi anni, da una lato le possibilità di trattamento con la presa in carico di più soggetti sulla base della motivazione (astinenza completa o riduzione del consumo) e, dall'altro, l'efficacia del trattamento stesso.

Infine, come già dimostrato, tra l'altro, in altri ambiti clinici ed, in considerazione del fatto che il farmaco "ideale" ed efficace per tutte le tipologie di pazienti alcolisti non esiste, la sfida futura sarà l'individuazione di un trattamento personalizzato attraverso una accurata indagine del polimorfismo genico recettoriale dei siti di azione delle molecole anti-craving (Johnson, 2010).

## Bibliografia

Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A. et al, *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, pp. 1915-1922

Amato L., Minozzi S., Davoli M., *Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, 6, CD008537

Caputo F, Bernardi M, *Medications Acting on the GABA System in the Treatment of Alcoholic Patients*, Curr Pharm Des, 2010, 16, pp. 2118-2125

Caputo F, Skala K, Mirijello A et al, *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, pp. 743-752

Caputo F, Vignoli T, Grignaschi A et al, *Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond*, Eur Neuropsychopharmacol, 2014b, 24, pp. 181-191

Chick J., Nutt D.J., *Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal?*, J Psychopharmacol, 2012, 26, pp. 205-212

Cloninger R.C., Bohman M., Sigvardsson S., *Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men*, Arch. Gen. Psych, 1981, 38, pp. 861-868

Connor JP, Haber PS, Hall WD, *Alcohol use disorders*, Lancet. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00122-1

European Medicines Agency (EMA), *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*, 2010, EMA/CHMP/EWP/2009/12008

Johnson B.A., *Medication treatment of different types of alcoholism*, Am J Psychiatry, 2010, 167, pp. 630-639

Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., et al, *Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings A Systematic Review and Meta-analysis*, JAMA, 2014, 311, pp. 1889-1900

Keating G.M., *Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence*, CNS Drugs, 2013, 27, pp. 761-72

Keating G.M., *Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in maintenance of abstinence in alcohol dependence*, Clin Drug Investig, 2014, 34, pp. 63-80

Lesch O.M, Dietzel M., Musalek M. et al., *The course of alcoholism. Long-term prognosis in different subtypes*, Forensic Sci International, 1988, 36, pp. 121-138

Leone M.A., Vigna-Taglianti F., Avanzi G. et al., *Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses*, Cochrane. Database. Syst. Rev, 2010, 2, CD006266

Mayo-Smith M.F., *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, pp. 144-51

Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer Timothy L et al, *Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline*, Arch Intern Med, 2004, 164, pp. 1405-12

Skala K., Caputo F, Mirijello A. et al., *Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention*, Exp Opin Pharmacother, 2014, 15, pp. 245-257

Van den Brink W., Aubin H.J., Blandström A., 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

Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P., *A three-pathway psychological model of craving for alcohol*, Alcohol Alcohol, 1999, 34, pp. 197-222

Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. et al., *Alcohol acute intoxication*, Eur J Intern Med, 2008, 19, pp. 561-7

World Health Organization (WHO), *International guide for monitoring alcohol consumption and related harm*, 2000

World Health Organization (WHO), *Global status report on alcohol and health*, 2014