

## Profilo farmacologico dei politossicodipendenti

Maria Caterina Grassi\*

### Riassunto

Per valutare le possibili conseguenze della politossicodipendenza sulla storia naturale dei tossicodipendenti da eroina, sono stati esaminati due gruppi di pazienti: tossicodipendenti da eroina (td-E) e tossicodipendenti da eroina con problemi di abuso di alcol (td-EPAA). E' stato inoltre verificato se l'associazione triplice: eroina, alcol e benzodiazepine fosse connessa con particolari modalità di assunzione della droga.

I risultati ottenuti mettono in evidenza che i td-EPAA, rispetto ai td-E, risultano avere un profilo farmacologico caratterizzato da una più lunga storia di abuso di eroina, da assunzione di dosi maggiori di metadone ed infine da una maggiore pervasività del comportamento di assunzione di droghe. Uguale nei due gruppi risulta l'abitudine a scambiare siringhe, mentre i comportamenti ad elevato rischio di malattie infettive, quali rapporti sessuali con partners td, con sconosciuti o con soggetti HIV positivi risultano più frequenti nei td-EPAA, tali comportamenti potrebbero essere dovuti all'effetto disinibente dell'alcol. Malgrado tali comportamenti la positività per HIV non varia, in maniera significativa, tra i due gruppi (49 % nei td-E e 52% nei td-EPAA). Quest'ultimo dato indica come in tutti i td da noi esaminati, i fattori responsabili dell'incremento di infezione da HIV siano da riportare oltre che all'uso stesso degli oppiacei, farmaci immunodepressivi, al comportamento, sempre diffuso tra tutti i td, di scambiare siringhe.

Parole chiave: Politossicodipendenza, Eroina, Alcol, Benzodiazepine

### Abstract

#### *Pharmacological profile of poly-substance abusers*

*To detect possible consequences of poly drug abuse for heroin addicts a study was made of two separate groups: one consisting of heroin addicts (HAs) and one consisting of heroin addicts with alcohol problems (HAAPs). The results obtained indicate that the pharmacological profile of the HAAPs is characterised by a longer history of heroin abuse, higher methadone doses and a major diffusion of drug abuse behaviour. No differences were observed between the groups regarding syringe exchange. Although highly risky behaviour with respect to infective diseases, e.g. sexual intercourse with drug addicts, unknown or HIV positive partners was more frequent among HAAPs, this could be the consequence of temporary lack of inhibition caused by alcohol use. The percentage of HIV positive subjects in the two groups was approximately the same (49% for HAs and 52% for HAAPs). The data therefore suggests that, in addition to the use of opiates (immunosuppressive drugs) the factors responsible for the percentage of HIV infection in the two groups are mainly related to the highly diffused habit of syringe exchange.*

Keywords: Poly-substance abuse, Heroin, Alcohol, Benzodiazepines

L'American Psychiatric Association (DSM IV) definisce un soggetto dipendente da più sostanze colui il quale, per un periodo di almeno sei mesi, ha fatto uso di almeno tre categorie di sostanze psicoattive (1). In un recente studio condotto nell'Inghilterra nord occidentale (2) è stato riportato che il 90% dei tossicodipendenti (td) osservati soddisfacevano tale definizione e che un terzo di questi aveva usato nell'ultimo anno più di tre droghe in aggiunta alla droga primaria. La politossicodipendenza è generalmente considerata uno stato clinico caratterizzato da un alto grado di devianza sociale e da anomalie del comportamento (3), che, a loro volta, possono aumentare il rischio di infezioni, inclusa quella da HIV .

Le ragioni del diffondersi dell'abuso multiplo di droghe sono ravvisabili nell' alto costo della droga primaria, ovvero nella necessità di dover sostituire la droga abituale non disponibile sul mercato illecito, o più semplicemente in un comportamento teso a "sperimentare" nuove droghe o, ancora, nella possibilità di modulare l'azione della droga primaria (2). Quest'ultima ipotesi potrebbe spiegare l'associazione cocaina-eroina. Il td assume prima cocaina, come psicostimolante, e poi si rivolge all'eroina per "antagonizzare" i sintomi dovuti alla fine dell'azione della cocaina stessa o, viceversa, il td assume cocaina per ridurre i sintomi dell'astinenza da oppiacei ovvero come stupefacente di rincalzo nel trattamento metadonico dell'eroinismo in cui il td non prova più euforia (4). In questa ottica non è tuttavia chiara l'associazione alcol-eroina. L'ulteriore, frequente, aggiunta di benzodiazepine a tale associazione potrebbe avere una funzione di automedicazione nel trattamento dell'ansia o dell'insonnia; o, in alternativa, quella di potenziare lo stato di euforia prodotto da altre droghe, con il vantaggio di essere poco costose anche quando sono acquistate per strada e facili da ottenere con normale prescrizione medica.

Numerosi problemi rimangono tuttavia aperti. Tra questi, di particolare rilievo, se l'attestarsi della politossicodipendenza sia più probabile tra i td con una storia più lunga di abuso di droghe e quale sia l'influenza della politossicodipendenza sia sui trattamenti disassuefativi sia sul pattern di assunzione della droga primaria.

Nel presente studio abbiamo esaminato td da eroina (td-E) e td da eroina con problemi di abuso di alcol (td-EPAA), valutando se esistessero differenze tra i due gruppi nella storia della tossicodipendenza. E' stato inoltre verificato se l'associazione triplice - eroina, alcol, benzodiazepine - fosse connessa con particolari modalità di assunzione della droga ed in quale misura avesse influenza sulla terapia somministrata e sull'adesione dei td alla terapia.

## **Metodica**

Il presente studio, di natura retrospettiva, è stato condotto sulle cartelle del nostro Servizio Speciale Antidroga riguardanti 507 pazienti con storia di dipendenza da eroina, venuti alla nostra osservazione in corso di ricovero per patologie intercorrenti presso il Policlinico Umberto I, nel periodo compreso tra febbraio 1990 e dicembre 1994. L'esame standard di ciascun paziente consisteva nell'esame obiettivo e nella somministrazione di un questionario che prendeva tra l'altro in esame: 1) l'età di inizio dell'uso di "droghe" ed in particolare dell'eroina; 2) la quantità di eroina assunta giornalmente nell'ultima settimana, la via di introduzione ed il numero di somministrazioni giornaliere; 3) l'uso di altre sostanze d'abuso nell'ultima settimana; 4) i precedenti trattamenti con metadone ed i relativi dosaggi massimi ricevuti presso i Servizi territoriali per td (SERT).

Campioni di urine, raccolti nel giorno del ricovero, venivano esaminati per la ricerca dei metaboliti della morfina, del metadone, della cocaina, dei cannabinoidi, dell' anfetamina e delle benzodiazepine. Ulteriori campioni venivano prelevati dopo 72 ore dal ricovero e regolarmente a seguire ogni settimana durante la degenza ospedaliera dei td, allo scopo di verificare l'adesione del paziente alla terapia indicata. L'esame delle urine veniva effettuato utilizzando sia un metodo immunoenzimatico (EMIT), sia la cromatografia su strato sottile ad alta risoluzione (HPTLC).

Criterio di disaggregazione dei soggetti osservati in td-E e td-EPAA è stato: i td-E riferivano di assumere quotidianamente solo eroina, mentre i td-EPAA assumevano tutti i giorni anche benzodiazepine e alcol in quantità superiore ai 60 grammi al giorno (corrispondenti a più di 700 ml di vino, un litro di birra, una dose di superalcolico o associazione di vino e un superalcolico). Come è noto questa quantità di alcol costituisce la soglia di rischio tossicologico per l'uso dell'alcol.

I dati raccolti sono stati elaborati e gli appropriati confronti statistici eseguiti con un programma computerizzato di analisi statistica. I confronti tra i gruppi per quanto riguarda le dimensioni continue, sono stati stabiliti con il test di Tukey mentre i confronti tra frequenze sono stati valutati utilizzando il test del  $\chi^2$  di Pearson.

## Risultati

I td-EPAA venuti alla nostra osservazione riferivano di avere assunto, nella settimana precedente al ricovero, oltre all'eroina, alle benzodiazepine e all'alcol, anche altre sostanze psicoattive che nell'ordine risultavano essere: metadone, cannabinoidi, cocaina, paracodina e anfetamine o altri psicostimolanti (Fig. 1). Tali sostanze erano assunte anche dai td-E, comparativamente tuttavia da una più bassa percentuale di questo gruppo. Infatti dichiaravano di assumere cocaina quotidianamente il 18,6% dei td-EPAA e solo il 7,9% dei td-E (Pearson  $\chi^2 = 15.355$  G.L. = 2 P= 0.001), amfetamina il 6,2% dei td-EPAA e lo 0,9% dei td-E ( $\chi^2 = 19.032$ , G.L. = 2, P= 0.001) e paracodina l'8,3% dei td-EPAA e il 3,5% dei td-E (Pearson  $\chi^2 = 8.142$  G.L. = 2, P=0.017). Simile nei due gruppi il consumo riferito di hashish e tabacco.

Nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata per quanto riguarda il sesso, l'età di inizio dell'uso di droghe e la dose dichiarata di eroina assunta quotidianamente. È interessante invece notare che i td-EPAA risultavano avere una storia significativamente più lunga di uso di eroina e di metadone ed inoltre la dose di metadone assunta in precedenza presso i SERT risultava essere statisticamente maggiore nei td-EPAA (Tab. 1).

Una differenza interessante tra le due popolazioni di td consisteva nel numero di somministrazioni giornaliere di eroina (Fig. 2). Infatti nei td-EPAA, pur rimanendo la dose giornaliera di eroina costante, vi era una tendenza ad assumere tale dose in più di tre somministrazioni giornaliere, mentre i td-E risultavano assumere eroina preferibilmente in una o due somministrazioni giornaliere.

All'esame obiettivo, condotto in prima giornata, il 34,7% dei td-EPAA presentava tremori. Tale incidenza risultava essere doppia rispetto ai td-E (16,5%) (P< 0.01). Inoltre i td-EPAA riferivano con frequenza statisticamente maggiore dolori osteomuscolari, lamentavano insonnia e sintomatologia riferibile a "craving" (Tab. 2).

I td-EPAA avevano necessità di una dose statisticamente maggiore di benzodiazepine: una media di 12,7 mg al giorno (espressa in mg equivalenti di diazepam), rispetto a 8,2 mg al giorno necessaria ai td-E. Al contrario, la dose quotidiana di metadone da noi somministrata non differiva statisticamente nei due gruppi e non subiva un incremento nel tempo (Tab. 3).

Per quanto riguarda i risultati delle analisi tossicologiche, entrambi i gruppi mostravano un alto livello di positività urinarie per i metaboliti dell'eroina al momento della prima osservazione. Molto minore era la frequenza di positività per cannabinoidi e cocaina. Nel corso della degenza si osservava una caduta esponenziale della frequenza di positività urinaria per le droghe di abuso fino alla pressoché totale negativizzazione. È di rilievo che ciò avvenisse con dosi di metadone dimezzate rispetto alle dosi somministrate ambulatoriamente (Fig. 3). D'altra parte, osservazioni successive, eseguite su 29 td in occasione di nuovo ricoveri presso il Policlinico a distanza di un periodo di tempo compreso tra uno e sessantatré mesi dal primo ricovero, hanno messo in evidenza come le dosi di metadone di cui necessitavano i pazienti non aumentassero in maniera sistematica nel periodo di tempo intercorso dal primo ricovero ( $r = 0.171$ ) (Fig. 4).

Per quel che riguarda i comportamenti a rischio di malattie infettive, non vi era differenza significativa tra i due gruppi di td nell'abitudine a scambiare siringhe. Tuttavia i td-EPAA che riferivano di avere avuto comportamenti sessuali ad alto rischio di malattie infettive erano statisticamente più numerosi. Infatti i td-EPAA riferivano con maggiore frequenza di avere avuto rapporti con partners td o sconosciuti o HIV positivi, di non usare regolarmente il condom e di avere rapporti omosessuali. Malgrado tali comportamenti, tuttavia, non vi era differenza tra i due gruppi per la positività per l'HIV, che risultava essere il 49,1% nei td-E e il 52,2% nei td-EPAA, e per l'epatite, anche se per quel che riguarda quest'ultima vi era una maggiore incidenza, non significativa, nei td-EPAA. (Tab. 4)

## Conclusioni

Nella popolazione di tossicodipendenti da noi studiati, un quarto (il 24.5%) presenta una storia di poliabuso di sostanze psicoattive: eroina, alcol, benzodiazepine.

Negli ultimi anni, in effetti, la popolarità delle benzodiazepine è aumentata e, da vari autori, è stato riportato un incremento del loro uso tra gli eroinomani (8-11). Recenti lavori (2,5,6,7) hanno già preso in esame la politossicodipendenza in soggetti che assumevano eroina ed in particolare è stata considerata l'associazione di tale sostanza con benzodiazepine e/o alcol. In una recente ampia rassegna è stato messo in evidenza come le morti causate da "overdose" di sola eroina siano una minoranza e come i reperti tossicologici su materiale autoptico di soggetti deceduti per "overdose" rivelassero, invece, la presenza di altre sostanze d'abuso quali alcol e benzodiazepine (12).

L'uso associato di benzodiazepine e/o alcol è rilevante anche per la terapia farmacologica da attuare da parte degli operatori dei SERT nei singoli casi.

Le nostre osservazioni mettono in evidenza come i td-EPAA abbiano un profilo farmacologico caratterizzato da una più lunga storia di tossicodipendenza e da una maggiore pervasività del comportamento di assunzione di droghe, non correlata ad un aumento della quantità di eroina assunta quotidianamente.

Inoltre nella nostra casistica la sindrome di astinenza dei td-EPAA presenta maggiore intensità di sintomi rispetto a quella dei td-E. Pertanto abbiamo somministrato ai td-EPAA dosi di benzodiazepine superiori del 30% rispetto ai td-E per controllare tale sintomatologia. Tale diversa necessità di benzodiazepine è, nella maggior parte dei casi, da mettere in relazione al consumo di alcol. Infatti il controllo della sintomatologia da astinenza da alcol richiede dosi elevate di benzodiazepine (13).

Circa la ridotta quantità di metadone da noi somministrato ai td ospedalizzati (td-E e td-EPAA) è da considerare che il ricovero potrebbe comportare una riduzione della dipendenza psichica a seguito di una improvvisa modificazione dei fattori ambientale con conseguente attenuazione del "craving".

Un recente studio (14) riporta che vi è correlazione tra consumo di alcol in grande quantità e comportamenti sessuali ad elevato rischio e attribuisce la causa all'effetto disinibente dell'alcol. In effetti il nostro studio conferma come, tra i td-EPAA, risultino aumentati i rapporti sessuali ad elevato rischio di malattie infettive. Tuttavia non si evidenzia una differenza tra td-E e td-EPAA per quel che riguarda l'infezione da HIV. Quest'ultimo dato sottolinea come i fattori più importanti responsabili dell'incremento dell'infezione da HIV nei td siano, da una parte legati all'uso stesso dell'eroina e del metadone, farmaci immunodepressivi, e dall'altra al comportamento, sempre diffuso tra i td, di scambiare siringhe.

## Bibliografia

1. American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Washington, D.C.: A.P.A.
2. Klee H., Faugier J., Hayes C., Boulton T., Morris J. (1990): AIDS-related risk behaviour, polydrug use and temazepam. *Br. J. of Addiction*, 85, 1125-1132.
3. Khantzian E. J., Treece C. (1985): *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 1067-71.
4. Kostern N. (1990): Cocaine attenuates the severity of naloxone-precipitated opioid withdrawal. *Life Sci.*, 47, 1617-1623.
5. Sheehan M., Oppenheimer E., Taylor C. (1993): Opiate users and the first years after treatment: outcome analysis of the proportion of follow up time spent in abstinence. *Addiction*, 88, 1679-1689.
6. Seivewright N., Dougal W. (1993): Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in polydrug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 15-23.
7. Gutierrez-Cebollada J., de la Torre R., Ortuno J., Garcés J. M., Camí J. (1994): Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug and Alcohol Dependence*, 35, 169-174.
8. San L., Tato J., Torrens M., Castillo C., Farré M., Camí J. (1993): Flunitrazepam consumption among heroin addicts admitted for in-patient detoxification. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 281-286.
9. Griffiths R. R. and Wolf B. (1990): Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 10, 237-243.
10. Darke S. (1994): Benzodiazepine use among injecting drug users: problems and implications. *Addiction*, 89, 379-382.
11. Grassi M. C., Nencini P., Bernardini E., De Mei C. e Paroli E. (1994): Osservazioni farmacoepidemiologiche su tossicodipendenti da eroina. *Boll. Farmacodip. e alcolis.*, XVII (2), 54-56.
12. Darke S. e Zador D. (1996): Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction*, 91 (12), 1765-1772.
13. American Psychiatric Association (1995): Practice Guideline for the treatment of Patients with substance use disorders: Alcohol, Cocaine, Opioids. *Am. J. Psychiatry*, 152, 5-59.

14. Shillington A.M., Cottler L.B., Compton W.M., Spitznagel E.L.(1995): Is there a Relationship between " Heavy Drinking" and HIV High Risk Sexual Behaviors among general population subjects. Int. J. of the Addictions, 30 (11), 1453-1478.

**Tabella 1** - Caratteristiche dei 507 tossicodipendenti (td)

Caratteristiche dei td:	td-E (383)		
SESSO			
maschi	74.2%	(284)	77.4%
femmine	25.8%	(99)	22.6%
ETÀ (anni)	30.4 ± 6.3	(378)	32.6 ± 6.
ETÀ' DI INIZIO DELL'USO DI DROGHE (anni)	20.6 ± 5.7	(368)	20.4 ± 5.
ANNI DI EROINA	9.9 ± 5.7	(370)	12.1 ± 5.
DOSE DI EROINA ASSUNTA (g/die)	1.5 ± 1.3	(320)	1.6 ± 1.
ANNI DI METADONE	6.4 ± 5.0	(268)	7.7 ± 5.
DOSE MASSIMA DI METADONE ASSUNTA PRESSO I SERT (mg/die)	40.3 ± 19.0	(316)	48.4 ± 25

(td-E: tossicodipendenti da eroina; td-EPAA: tossicodipendenti da eroina con problemi di abuso di alcol)

° Tutti i dati sono espressi in (x ± DS); i dati tra parentesi indicano il totale delle osservazioni.

\* P < 0.05 ; \*\* P < 0.01 versus td-E (test di Tukey)

**Tabella 2** - Esame obiettivo dei tossicodipendenti effettuato nel giorno del ricovero.

	td-E (383)		
PRESENZA DI TREMORI	16.5%	(230)	34.7%
PRESENZA DI DOLORI OSTEOMUSCOLARI	47.5%	(259)	61.5%
PRESENZA DI INSONNIA	55.5%	(256)	69.6%
PRESENZA DI "CRAVING"	47.0%	(232)	63.0%

I dati tra parentesi indicano il numero totale dei soggetti nei quali è stato possibile rilevare il dato.

\* P < 0.05 ; \*\* P < 0.01 versus td-E (Pearson  $\chi^2$ )

**Tabella 3** - Farmaci prescritti ai tossicodipendenti durante il ricovero ospedaliero.

	td-E (383)		
METADONE: mg/die	21.9 ± 9.1	(238)	22.5 ± 8.
BENZODIAZEPINE °: mg/die	8.2 ± 7.8	(157)	12.7 ± 10

Tutti i dati sono espressi in (x ± DS). I dati tra parentesi indicano il totale delle osservazioni.

° La quantità di benzodiazepine è espressa in mg equivalenti di diazepam.

\*\* P < 0.01 versus td-E (test di Tukey)

**Tabella 4** - Patologie infettive e comportamenti a rischio nei tossicodipendenti osservati.

	<b>td-E (383)</b>		
HIV	49.1%	(332)	52.2%
EPATITE PREGRESSA	65.1%	(332)	73.9%
SCAMBIO DI SIRINGHE	56.0%	(314)	50.0%
RAPPORTI SESSUALI CON PARTNERS: TD, SCONOSCIUTI o HIV+	57.5%	(261)	71.0%
RAPPORTI OMOSESSUALI	5.2%	(249)	12.1%
NON USO DI CONDOM	57.7%	(246)	72.7%

I dati tra parentesi indicano il numero totale dei tossicodipendenti nei quali è stato possibile rilevare il dato.

\* P < 0.05 ; \*\* P = 0.01 versus td-E (Pearson  $\chi^2$ )