Risperidone inefficace nei cocainomani

Data 20 dicembre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

Il risperidone long-acting somministrato per via intramuscolo alla dose di 25 mg/settimana, è+ inefficace nella riduzione del consumo di cocaina e degli episodi di craving.

Il consumo di cocaina è un fattore di rischio per eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, ma attualmente per la cocaino-dipendenza non esiste ancora un trattamento farmacologico approvato dall'FDA, la cui identificazione, alla luce dell'elevata prevalenza e dell'impatto sociale di questa dipendenza, è di estrema priorità.
La cocaina esercita effetti euforizzanti bloccando il trasportatore della dopamina e incrementando di conseguenza la concentrazione di questo neurotrasmettitore nello striato. In funzione di questo meccanismo d'azione, sono stati effettuati diversi studi sul possibile impiego del risperidone (antipsicotico atipico, antagonista dei recettori dopaminergici D2 e serotoninergici 5-HT2) nella dipendenza da cocaina, che sono giunti a dimostrare l'efficacia del farmaco nella riduzione del consumo di cocaina negli animali, ma non negli uomini, per i quali i risultati non sono del tutto chiari.
L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia del risperidone long-acting sul consumo e sul craving della cocaina e i suoi effetti avversi in pazienti cocaino-dipendenti.

Lo studio, RCT in doppio cieco versus placebo, ha reclutato i partecipanti in un periodo di 12 mesi, tra ottobre 2005 e settembre 2006, mediante un'inserzione su un giornale locale del Massachusetts, e successiva selezione telefonica. Si trattava di uomini, di età compresa tra i 18 e i 60 anni, rispondenti ai criteri per la cocaino-dipendenza del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edizione (DSM IV) e facenti uso di cocaina almeno una volta a settimana.
Erano criteri di esclusione la diagnosi di schizofrenia, disturbo bipolare o depressivo maggiore, infezione da HIV, trauma cranico con perdita di coscienza, intervallo QT>450 ms, condizioni mediche instabili. I partecipanti che hanno superato la fase di screening e che hanno fornito due campioni di urine risultati positivi al test qualitativo per la cocaina, sono stati randomizzati al trattamento con risperidone o a placebo per 12 settimane. Il risperidone era somministrato per via orale alla dose di 1 mg/die per la prima settimana e di 2 mg/die per le successive 3 settimane. Dopo 1 settimana di terapia orale coloro che hanno mostrato una buona tolleranza al farmaco senza effetti collaterali gravi, hanno iniziato la contemporanea somministrazione intramuscolo di 25 mg di risperidone long-acting 1 volta/settimana, assumendo il farmaco sia per via orale che per via intramuscolo per 3 settimane, al termine delle quali è stata sospesa l'assunzione orale.
I soggetti sono stati seguiti per un follow-up che comprendeva visite a 1, 2, 3, 5, 7, 9 e 11 settimane dalla randomizzazione (l'ECG è stato eseguito alle visite 1 e 2). Ad ogni visita sono state effettuate le valutazioni del consumo di cocaina, del craving, dei sintomi da astinenza, dei parametri vitali e degli effetti avversi.

Il consumo di cocaina che rappresentava l'end point primario, è stato stimato con la misura quantitativa della benzolecgonina urinaria (UBE). Diverse scale sono state impiegate per la stima degli end point secondari: la scala University of Minnesota Cocaine Craving per il craving; la Cocaine Selective Severity Assessment per i segni e sintomi da astinenza; la Systematic Assessment for Treatment Emergent Events General Inquiry per gli eventi avversi; altre valutazioni includevano l'Addiction Severity Index (ASI), la scala Hamilton Rating per la depressione (HAM-D) e la scala Snaith-Hamilton Pleasure.
I dati raccolti sono stati esaminati in un'analisi statistica complessa ed elaborata.

Per il trial sono stati selezionati 81 soggetti di sesso maschile, dei quali 31 presentavano i criteri di inclusione allo studio, randomizzati nei gruppi di trattamento a risperidone (n=16) o a placebo (n=15). I due gruppi presentavano al basale le stesse caratteristiche cliniche, in termini di età, istruzione, etnia, prevalenza dei disturbi dell'umore o di ansia o di alcool-dipendenza, peso, età di inizio della dipendenza da cocaina, giorni di utilizzo della cocaina, soldi spesi per l'acquisto della sostanza stupefacente nei 30 giorni precedenti; l'unica differenza tra i due gruppi era un più alto punteggio dell'ASI per i soggetti in trattamento con risperidone.

I risultati a cui il trial è giunto sono i seguenti:
- Consumo di cocaina: non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi in termini di concentrazione dell'UBE.
- Craving: non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi in termini di intensità e di frequenza degli episodi; i soggetti in trattamento con risperidone hanno mostrato una riduzione della durata degli episodi inferiore rispetto a quelli con placebo (56.6% con risperidone vs 65.7% con placebo).
- Cocaine Selective Severity Assessment: non è stato evidenziato alcun effetto del risperidone.
- Punteggio ASI: la riduzione del punteggio ASI è stato il medesimo per i due gruppi; non è stato quindi mostrato alcun effetto del risperidone.
- Sintomi depressivi: è stato evidenziato un aumento dei sintomi depressivi rispetto al basale per i soggetti in trattamento con risperidone (7.4 ± 8.8) ed una riduzione dei medesimi sintomi per coloro nel gruppo con placebo (-2.3 ± 5.8).
- Scala Snaith-Hamilton Pleasure: non si è evidenziato alcun effetto del risperidone.
- Peso: si è evidenziato un significativo effetto del risperidone in termini di aumento del peso corporeo (6.3 ± 9.4 lb).
- Eventi avversi: nessun evento avverso grave; 2 partecipanti, entrambi assegnati al gruppo con risperidone, hanno interrotto il trial, uno a 6 settimane per crampi muscolari e l'altro a 8 settimane per segni di discinesia tardiva. Altri effetti

collaterali riportati includevano: sonnolenza (più frequente nel gruppo con risperidone), vertigini, riduzione della libido, aumento dell'appetito e rigidità muscolare.

Dall'analisi dei risultati ottenuti gli autori giungono alle seguenti conclusioni: il risperidone, nonostante in studi precedenti sugli animali avesse mostrato effetti promettenti e positivi, negli uomini adulti con cocaino-dipendenza non è associato ad una riduzione né del consumo di questa sostanza stupefacente, né del craving, che per lo più si manifesta con episodi di durata maggiore rispetto ai soggetti in trattamento con placebo.
Questo è il terzo studio che dimostra la mancata efficacia del risperidone nella riduzione del consumo di cocaina negli uomini. In aggiunta l'impiego dell'antipsicotico si associa ad un aumento dei sintomi depressivi, giustificato dalla riduzione del legame della dopamina ai recettori D2 dello striato con diminuzione del suo rilascio ed ad un incremento del peso corporeo.

Lo studio, confrontando risperidone versus placebo nella cocaino-dipendenza in uomini adulti, ha dimostrato la mancanza di efficacia del risperidone long-acting somministrato per via intramuscolo alla dose di 25 mg/settimana, nella riduzione del consumo di cocaina e degli episodi di craving. Inoltre, l'impiego dell'antipsicotico sembra associarsi ad un peggioramento dei sintomi depressivi e ad un aumento ponderale.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimento bibliografico

Loebl T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. J Clin Psychiatry. 2008; 69: 480-6.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]