

1.14

DISULFIRAM: VECCHIO FARMACO, NUOVE POTENZIALITÀ?

Merlini R.*[1], Fiorentino G.[2], Toscano J.F.[2]

[1]Asst Melegnano e della Martesana ~ Milano ~ Italy,

[2]~ Italy

Razionale

Il disulfiram è disponibile da circa 50 anni. La sua efficacia si basa su un 'rinforzo negativò, ovvero nell'infondere al pz. la paura delle reazioni conseguenti al consumo di alcol in modo da indurlo ad evitarne il consumo.

In realtà, il disulfiram è un inibitore enzimatico ad ampio spettro: oltre a provocare la cosiddetta flushing syndrome altera i livelli centrali e periferici della dopamina e della noradrenalina (1) determinando una ridotta sintesi di noradrenalina e un concomitante aumento dei livelli di dopamina.

Gli studi hanno dimostrato che non esiste evidenza di efficacia del disulfiram Vs placebo quando la sua somministrazione non avviene sotto diretta supervisione (2).

I vantaggi della supervisione (= monitoraggio dell'assunzione) sono descritti da Brewer e Meyer (3).

L'assunzione può essere quotidiana o, a dosi superiori, limitata a 3 volte/ settimana da raggiungere almeno 1400 mg/ settimana.

Studio

Dal dic. 2020 abbiamo arruolato 15 pz (6 F, 9 M) di età compresa fra 37 e 68 aa in cui non è stato possibile individuare un caregiver.

Avvisati i pz della necessità di un caregiver ove non sia stato possibile individuarlo nel proprio partner o in un parente, con il compito di supervisionare l'assunzione del farmaco, il ns Servizio si è reso disponibile all'erogazione del farmaco 3 volte/ settimana (lun., mer., ven. rispettivamente al dosaggio di 400 mg+ 400 mg + 800 mg).

Criteri di inclusione allo studio prevedevano esecuzione esami ematochimici, ECT add, diagnosi secondo DSM V. Criteri di esclusione: età < 18 aa, Child C, ipersensibilità individuale accertata vs il principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, CAD, depressione maggiore grave, pregresso TS.

A tutti i pz, previo consenso informato, è stato somministrato disulfiram (Antabuse dispergettes 400 mg) 3 volte/settimana al dosaggio di 400 mg + 400 mg + 800 mg.

9 pz erano in trattamento con SSRI per S. depressiva; 1 pz con disturbo bipolare in terapia con stabilizzatore dell'umore edSSRI; 2 pz presentavano rispettivamente steatosi alcolica e associazione DM2 + Hy.

Risultati

Nella ns esperienza i pz sono rimasti in astensione per 242 gg con una media di 134 gg permettendo ai pz di:

- riabituarti a vivere senza alcol
- guadagnare tempo per riconquistare fiducia in ambito familiare e lavorativo
- trarre benefici dalle altre terapie

L'astensione ha consentito di frequentare le riunioni di AA, CAT ecc rinforzando il senso di appartenenza al gruppo.

Abbiamo avuto una recidiva e una ricaduta; nel primo caso, il pz aveva assunto alcol con solo una lieve reazione; per tale motivo si è incrementata la posologia del farmaco (800 + 800 +1200 mg).

Nel secondo caso, dopo un breve ciclo di colloqui psicologici di supporto e motivazionali, si è ripristinata l'erogazione del farmaco dopo astensione di almeno 72 h.

I dati della letteratura suggeriscono proseguimento della terapia per almeno 6 mesi, ma probabilmente, anche nella ns esperienza il trattamento dovrà essere protratto.

Rimangono punti aperti:

- Impianto sc con preparazione a lento rilascio
- Somministrazione depot

L'impianto sc del disulfiram è stato descritto per la prima volta nel 1968 (3). L'efficacia dell'impianto rimane peraltro discutibile dovuta sia alla impossibilità di monitorare i livelli ematici di disulfiram che alle complicanze, quali deiscenza della ferita e rigetto (4,5). Uno studio turco (6) ha suggerito l'impianto di disulfiram nel piano intramuscolare subscapolare senza complicanze e con possibilità di reimpianto dopo 1 aa.

In letteratura è altresì apparsa, senza troppi clamori, la descrizione di una formulazione iniettabile di disulfiram in soluzione acquosa: l'emivita del depot potrebbe dipendere dalla sua scarsa solubilità in acqua e dovrebbe mantenere l'effetto farmacologico per diverse settimane, con un'emivita approssimativamente di almeno una.

Bibliografia

1. Goldstein et al. Inhibition of dopamine beta-hydroxylase by disulfiram. *Life Sci* 3:763-767,1964
Karamanakos et al. Differentiation of disulfiram effects on Central catecholamines effects and hepatic ethanol mtabilism. *Pharmacol Toxicol* 88(2):106-110, 2001
2. Wright C, Moore RD. Disulfiram treatment if alcoholism. *Am J of Med* 88:647-655, 1990
Hughes JC, Cook C. The efficacy of disulfiram-a review of outcome studies. *Addiction* 92:381-396,1997
3. Brewer C, Meyer RJ. Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse? *CNS Drugs* 14:329-41, 2000
3. Kellam AM et al. Disulfiram implantation for alcoholism. *Lancet*1968;1:925-6
4. Malcolm MT, Madden JS. The use of disulfiram implantation in alcoholism. *Br J Psychiatry* 1973; 123:41-5
5. Johnsen J et al. A double-bind placebo controlled study of male alcoholics given a subcutaneous disulfiram implantation. *Br J Addict* 1987; 82:607-13
6. Billur S et al. Disulfiram implantation for the treatment of alcoholism: clinical experiences from the Plastic Surgeon's point of view. *Arch Plast Surg* 2014; 41:571-575