

**CONTROVERSE
ÎN
PSIHOFARMACOLOGIE**

Volumul 2

OCTAVIAN VASILIU

**CONTROVERSE
ÎN
PSIHOFARMACOLOGIE**

Volumul 2



Coordonator serie: Vlad Tudosic

Redactare: Teodora Șindrilaru

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Design copertă: Oana Bădică

CONTROVERSE ÎN PSIHOFARMACOLOGIE. Volumul 2

Octavian Vasiliu

Copyright © 2023 Editura ALL

Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

VASILIU, OCTAVIAN

Controverse în psihofarmacologie / Octavian Vasiliu. – București:

Editura ALL, 2023

2 vol.

ISBN 978-606-587-601-9

Vol. 2. – 2023. – Index. – ISBN 978-606-587-603-3

615

Grupul Editorial **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

E-mail: info@all.ro

www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

www.all.ro

[f/editura.all](https://www.facebook.com/editura.all)

[@edituraall](https://www.instagram.com/edituraall)

CUPRINS

<i>Prefață</i>	vii
<i>Cuprins</i>	x

V. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR LEGATE DE CONSUMUL DE SUBSTANȚE

21. Tratamentul de substituție în tulburarea legată de consumul de opioide – buprenorfină versus metadonă	3
21.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	4
21.2. Analiza avantajelor și dezavantajelor buprenorfinei și metadonei în terapia dependenței de opioide.....	6
21.2.1. Proprietățile farmacologice ale agoniștilor opioidici.....	6
21.2.2. Eficacitatea și tolerabilitatea comparativă a celor doi agenți farmacologici.....	10
21.2.3. Eficacitatea și tolerabilitatea agoniștilor opioidici la femeile gravide.....	15
21.3. Recomandări ale ghidurilor terapeutice.....	18
21.4. Farmacogenomica.....	22
21.5. Concluzii.....	27
22. Există diferențe semnificative de eficacitate între agenții farmacologici recomandați pentru tratamentul dependenței de nicotină?	36
22.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	37
22.2. Analiza datelor farmacoclinice.....	39
22.3. Eficacitatea terapiilor de renunțare la fumat la pacienții cu comorbidități psihiatrice.....	51
22.4. Recomandările ghidurilor clinice pentru terapia dependenței de nicotină.....	53
22.5. Farmacogenetica.....	55
22.6. Concluzii.....	59

23. Există terapii farmacologice eficiente pentru jocul de noroc patologic?	70
23.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	71
23.2. Evaluarea eficacității terapiilor farmacologice prin analiza literaturii.....	76
23.2.1. Datele provenite din studii clinice	76
23.2.2. Datele provenite din studii de caz	87
23.2.3. Datele provenite din metaanalize	89
23.3. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	89
23.4. Farmacogenetica	91
23.5. Concluzii	93
24. Sunt eficiente terapiile farmacologice de prevenire a recăderilor în dependența de alcool?	101
24.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	102
24.2. Analiza comparativă a eficacității agenților farmacologici.....	109
24.2.1. Analiza comparativă a eficacității monoterapiilor farmacologice	110
24.2.2. Concluziile metaanalizelor care au evaluat eficacitatea comparativă a agenților farmacologici administrați în monoterapie	114
24.2.3. Analiza eficacității combinațiilor agenților farmacologici.....	115
24.3. Recomandările ghidurilor clinice.....	117
24.4. Genetica și farmacogenetica tulburărilor legate de consumul de alcool.....	119
24.5. Concluzii	122
25. Consumul de canabis și derivați ai acestuia are efecte favorabile asupra tulburărilor mentale?	132
25.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	133
25.2. Efecte pozitive ale consumului de canabis în planul sănătății mentale	135
25.3. Efecte negative ale consumului de canabis în planul sănătății mentale.....	142
25.4. Aspecte genetice ale modelării efectului canabisului asupra sănătății mentale	146
25.5. Concluzii	148
26. Este imunofarmacoterapia o opțiune eficientă în dependența de substanțe?	155
26.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	156
26.2. Studii clinice și preclinice de validare a eficacității imunoterapiei în dependența de substanțe.....	157
26.2.1. Terapia imună a dependenței de opioide	157
26.2.2. Terapia imună a dependenței de nicotină	163
26.2.3. Terapia imună a dependenței de cocaină.....	170
26.2.4. Terapia imună a tulburărilor legate de consumul de metamfetamină... ..	175
26.2.5. Terapia imună a abuzului de fenciclidină.....	176
26.2.6. Aspecte farmacogenomice	177
26.3. Concluzii	178

VI. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR DE COMPORTAMENT ALIMENTAR

27. Sunt eficiente terapiile farmacologice pentru obezitate?	185
27.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	186
27.2. Datele provenite din studii clinice și metaanalize.....	189
27.3. Ghiduri terapeutice dedicate obezității	202
27.4. Genetica și farmacogenetica obezității	204
27.5. Concluzii	206
28. Există opțiuni eficiente de tratament farmacologic în anorexia nervosa?	215
28.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	216
28.2. Datele provenite din studii clinice, studii de caz și analize sistematice ale literaturii	219
28.2.1. Antidepresivele.....	220
28.2.2. Antipsihoticele	221
28.2.3. Alte medicamente.....	224
28.3. Recomandări oferite de ghidurile clinice	226
28.4. Farmacogenetica anorexiei nervoase	228
28.5. Concluzii	229

VII. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR DE SOMN

29. Există strategii farmacologice bazate pe dovezi pentru tratamentul insomniei rezistente?	239
29.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	240
29.2. Neurobiologia și farmacologia insomniei	243
29.3. Ghiduri terapeutice pentru insomnie.....	252
29.4. Genetica și farmacogenetica insomniei.....	254
29.5. Concluzii – strategii terapeutice în insomnia rezistentă.....	255
30. Există opțiuni eficiente de tratament farmacologic în narcolepsie?	264
30.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	265
30.2. Terapiile farmacologice.....	268
30.3. Terapiile imune.....	274
30.4. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	275
30.5. Genetica narcolepsiei	277
30.6. Concluzii	278

VIII. PSIHOFARMACOLOGIA PATOLOGIEI SEXUALITĂȚII

31. Există intervenții eficiente pentru disfuncțiile sexuale raportate de pacienții diagnosticați cu tulburări din spectrul schizofreniei?	287
31.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	288
31.2. Aspecte fiziopatologice ale disfuncțiilor sexuale la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei.....	290
31.3. Strategii de reducere a riscului de disfuncții sexuale.....	296
31.3.1. Conversia pe antipsihotice asociate cu un risc mai mic de inducere a disfuncțiilor sexuale.....	296
31.3.2. Asocierea unui antipsihotic fără impact semnificativ asupra prolactinemiei.....	300
31.3.3. Asocierea unei medicații non-antipsihotice.....	301
31.3.4. Alte strategii farmacologice și psihoterapeutice.....	304
31.4. Recomandări ale ghidurilor clinice.....	305
31.5. Genetică și farmacogenetică.....	306
31.6. Concluzii.....	306
32. Există tratamente eficiente pentru disfuncția sexuală la femei?	315
32.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	316
32.1.1. Neurobiologia disfuncțiilor sexuale la femei.....	319
32.2. Agenți farmacologici.....	321
32.3. Ghiduri terapeutice.....	332
32.4. Genetică și farmacogenetică.....	334
32.5. Concluzii.....	335
33. Tulburările parafilice beneficiază de un tratament farmacologic eficient?	345
33.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	346
33.2. Neurobiologia parafililor.....	348
33.3. Studii clinice, studii de caz, serii de cazuri.....	350
33.4. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	355
33.5. Concluzii.....	358

IX. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR DISOCIATIVE

34. Există tratament farmacologic eficient în tulburările disociative?	365
34.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	366
34.2. Dovezi ale eficacității farmacoterapiei în tulburările disociative.....	371
34.3. Recomandările ghidurilor clinice.....	375
34.4. Genetica tulburărilor disociative.....	377
34.5. Concluzii.....	378

X. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRII DE HIPERACTIVITATE CU DEFICIT DE ATENȚIE

35. Este necesară continuarea terapiei farmacologice pentru ADHD la adult?....	387
35.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	388
35.2. Traseul simptomatologiei ADHD de-a lungul vieții	391
35.3. Agenții farmacologici administrați în terapia ADHD	392
35.4. Analiza ghidurilor terapeutice.....	393
35.5. Genetica și epigenetica în ADHD	396
35.6. Continuare versus discontinuare – de la teorie la practică.....	399
35.7. Concluzii	402


XI. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRIILOR DE PERSONALITATE

36. Există tratamente farmacologice eficiente în tulburările de personalitate?....	411
36.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	412
36.2. Tulburările de personalitate de cluster A.....	416
36.3. Tulburările de personalitate de cluster B.....	419
36.4. Tulburările de personalitate de cluster C.....	425
36.5. Genetica și neurobiologia tulburărilor de personalitate	428
36.6. Concluzii	431

XII. ALTE CONTROVERSE ÎN PSIHOFARMACOLOGIA CLINICĂ

37. Există metode farmacologice de prevenție a suicidului?.....	443
37.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	444
37.2. Date provenite din studii clinice sau analize sistematice ale literaturii privind impactul medicației asupra riscului suicidar	446
37.3. Recomandări din ghidurile de tratament.....	456
37.4. Genetica, epigenetica și farmacogenetica suicidului	458
37.5. Concluzii	459
38. Determinarea polimorfismelor genelor CYP450 este relevantă pentru clinica psihiatrică?.....	468
38.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	469
38.2. Sistemul izoenzimelor CYP450.....	473
38.3. Analiza datelor din literatură privind impactul polimorfismelor CYP450 asupra eficacității și tolerabilității medicației psihotrope	478

38.3.1. Impactul variantelor genetice ale CYP1A2	479
38.3.2. Impactul variantelor genetice ale CYP2C9/2C19	480
38.3.3. Impactul variantelor genetice ale CYP2D6	482
38.3.4. Impactul variantelor genetice CYP3A4	483
38.4. Recomandări din rezumatele caracteristicilor psihotropelor privind specificații farmacogenetice referitoare la enzimele CYP450	484
38.5. Rolul determinării genotipului CYP450 în cazul pacienților cu forme rezistente de patologie psihiatrică	485
38.6. Recomandări ale ghidurilor clinice	487
38.7. Epigenetica și farmacoepigetica CYP450	489
38.8. Concluzii	489
39. Există dovezi care să susțină eficacitatea modelării activității florei intestinale ca intervenție terapeutică în tulburările psihice?	501
39.1. Cadrul conceptual al controversei analizate	502
39.2. Modelarea activității microbiomului intestinal ca formă de terapie	505
39.2.1. Tulburările afective și anxioase	507
39.2.2. Tulburările psihotice	510
39.2.3. Tulburările de comportament alimentar	511
39.2.4. Tulburările de spectru autist și ADHD	512
39.2.5. Boala Alzheimer	514
39.2.6. Sindromul colonului iritabil	515
39.3. Concluzii	516
40. Există tratamente eficiente pentru diskinezia tardivă?	523
40.1. Cadrul conceptual al controversei analizate	524
40.2. Neurobiologia diskineziei tardive	527
40.3. Principalii agenți farmacologici recomandați pentru tratamentul diskineziei tardive	529
40.4. Recomandările ghidurilor clinice privind terapia diskineziei tardive	541
40.5. Farmacogenetica diskineziei tardive	542
40.6. Concluzii	543
Book overview	553
Sinteze farmacogenetice	569
Precizări generale	605
Index alfabetic	607



Psihofarmacologia
tulburărilor legate de
consumul de substanțe

21

Tratamentul de substituție în tulburarea legată de consumul de opioide – buprenorfină versus metadonă

Formularea problemei

Dependența și abuzul de opioide reprezintă fenomene în continuă dezvoltare din punct de vedere epidemiologic la nivel mondial, iar problemele de sănătate individuală și populațională asociate acestei patologii sunt deosebit de complexe și cu consecințe negative pe termen lung. Arsenalul terapeutic dedicat tulburărilor legate de consumul de opioide cuprinde antagoniști ai receptorilor opioizi cu eliberare prelungită, de tipul implantului cu naltrexonă, dacă scopul urmărit de pacient(ă) este atingerea unei abstenențe complete, dar și agoniști compleți/parțiali ai receptorilor μ opioizi (metadonă sau buprenorfină) dacă pacientul/pacienta preferă un tratament de substituție.

Analizele longitudinale, studiile retrospective de cohortă și studiile de cost-eficacitate susțin faptul că terapia de substituție este superioară placebo sau absenței oricărui tratament, iar unele cercetări confirmă superioritatea sa față de alte intervenții – naltrexonă, intervenții comportamentale structurate intensive etc. Totuși, aceleași analize arată și o reticență a clinicienilor în a recomanda metadonă sau buprenorfină, în favoarea altor tipuri de intervenție cu eficacitate inferioară.

O populație cu vulnerabilitate specială este reprezentată de femeile gravide, la care trebuie inițiat sau continuat tratamentul de substituție pe durata sarcinii. Acest tratament impune o monitorizare suplimentară și luarea în calcul a tuturor variabilelor importante, inclusiv a riscului de apariție a sindromului de abstenență neonatală și pregătirea pacientelor pentru a face față provocărilor multiple care pot apărea pe durata sarcinii.

Din perspectiva medicinei individualizate, studiile de farmacogenomică și epifarmacogenomică arată importanța analizei unor factori de risc pentru apariția efectelor adverse (de exemplu, prelungirea QTc în cazul metadonei) sau a variabilelor genetice care ar corela cu un răspuns favorabil/nefavorabil la fiecare dintre agenții farmacologici utilizați în terapia de substituție.

Probleme secundare identificate

- Metadona oferă o protecție superioară buprenorfinei din perspectiva reducerii riscului de sindrom de sevraj neonatal?
- Există markeri farmacogenetici capabili să prezică un răspuns favorabil la metadonă sau buprenorfină?

CAZ CLINIC 1

Un pacient tânăr, cu istoric de multiple internări pentru dezintoxicare după consum prelungit de opioide, cunoscut cu dependență de heroină, cocaină și nicotină, se prezintă la Camera de gardă pentru o simptomatologie sugestivă de sevraj opioidic: dispoziție iritabilă, senzație de greață, mialgii, rinoree, diaree și insomnie. Pacientul afirmă că a mai urmat tratament de substituție opioidică (metadonă 80 mg/zi) timp de 12 luni, dar că a renunțat din proprie inițiativă la acest tratament. Afirmativ a participat doar la câteva ședințe de terapie de grup, dar nu a fost mulțumit de rezultatele acesteia.

Pacientul este cunoscut și cu o tulburare depresivă majoră, fiind în tratament cu escitalopram 20 mg/zi și valproat sodic 900 mg/zi. În momentul evaluării inițiale simptomele depresive sunt de intensitate ușoară. Afirmativ nu există factori de stres psihosociali majori în viața personală.

Analizele toxicologice urinare confirmă un consum recent de opioide și cocaină.

Pacientul nu este inserat profesional, dar beneficiază de suport familial.

- Care ar fi planul de management terapeutic?
- Ce strategii de monitorizare propuneți pentru acest pacient?

CAZ CLINIC 2

O pacientă în vârstă de 27 de ani, aflată în tratament de substituție cu metadonă, se prezintă la Camera de gardă pentru o simptomatologie sugestivă de intoxicație cu opioide: somnolență marcată, dizartrie, deficit mnezico-prosexic. La examenul clinic sunt de asemenea observate midriază bilaterală și multiple urme de injectare intravenoasă la nivelul membrilor superioare. Pornind de la anamneza dificilă și de la lipsa unor aparținători care să ofere date credibile, medicul nu a putut detecta un motiv pentru simptomele curente și a suspectat un consum de opioide peste doza zilnică de metadonă eliberată în regim controlat. Doza curentă de metadonă a pacientei este de 60 mg/zi. Testul multidrog calitativ este pozitiv pentru opioide și negativ pentru celelalte droguri de abuz.

Analizele de laborator și investigațiile neuroimagistice nu detectează alte explicații posibile pentru starea actuală a pacientei în afara unui consum suplimentar de opioide.

- Care ar fi planul de management terapeutic?
- Ce strategii de monitorizare propuneți pentru această pacientă?

21.1. Cadrul conceptual al controversei analizate

Consumul de substanțe cu risc de abuz este un fenomen în continuă expansiune la nivel mondial, datele Națiunilor Unite (UN) arătând o creștere cu 30% între 2009 și 2017 a prevalenței anuale a consumului oricărei substanțe de acest tip [1]. Uzul de opioide este în creștere în special în Africa, Asia, Europa și America de Nord, conform raportului UN pentru anul 2019 [1]. Din totalul celor 271 de milioane de persoane care au consumat la nivel mondial, în anul anterior, orice fel de drog, se estimează că aproximativ 35 de milioane (circa 13%) prezintă tulburări legate de consumul de substanță, deci au dependență/abuz sau/și pot necesita tratament de specialitate [1]. Consumul de opioide

reprezintă o problemă majoră de sănătate a populației în multe țări ale lumii din cauza consecințelor puternic negative atât acute, cât și cronice (tulburări psihice secundare, infecții cu HIV/virusul hepatitei C, cancer hepatic și ciroză hepatică, supradoze etc.), precum și din cauza potențialului letal [1]. De exemplu, în anul 2017 uzul de opioide a fost cauza decesului în 110000 de cazuri (66%) dintre cele 167000 de decese corelabile cu uzul de substanțe [1].

Un segment important de populație vulnerabilă este reprezentat de femei, care asociază un risc maxim de instalare a tulburărilor legate de consumul de substanță la vârste cuprinse între 18 și 29 de ani, cu toate că riscul rămâne ridicat pe toată perioada fertilă (18-44 de ani) [2]. Din acest motiv, analiza impactului în plan fizic și psihic al consumului de substanțe cu potențial de abuz și a terapiei de substituție cu metadonă sau buprenorfină la femeile gravide, inclusiv investigarea riscului de sindrom de abstenență neonatal la opioide, prezintă un interes major pentru clinicieni. Este de menționat în acest context necesitatea unei evaluări psihiatrice și psihologice atente a pacientei gravide cu dependență de opioide, rata înaltă de comorbidități psihiatrice raportată în aceste cazuri fiind datorată altor dependențe de droguri (78,2%), tulburării legate de consumul de nicotină (75%), tulburării de anxietate generalizată (38%), tulburării depresive majore (37%), tulburării legate de consumul de canabis (28,3%) și tulburării legate de consumul de cocaină (27,4%) [3]. Un procent ridicat de comorbidități se observă și în populația generală, la persoanele cu uz non-medical de opioide, cele mai frecvente afecțiuni diagnosticate fiind depresia (OR = 1,2-4,3) și tulburările anxioase (OR = 1,2-3,0) [4].

Prevalența abuzului și dependenței de opioide în SUA pe durata sarcinii a evoluat de la 0,17% în anul 1998 la 0,39% în anul 2011, ceea ce se traduce într-o rată de creștere de 127% [5]. O altă analiză longitudinală arată creșterea procentului femeilor gravide care cer ajutor pentru o problemă legată de consumul de opioide de la 2% în 1992 la 28% în 2012 [6]. Există și în alte țări o rată ridicată de apariție a acestei patologii. De exemplu, în Danemarca, prevalența tulburărilor legate de consumul de substanțe la gravide a fost de 3,6% în analizele epidemiologice, iar dintre acestea 79% se datorau dependenței de opioide [7].

Având în vedere importanța tulburărilor legate de consumul de opioide la nivel mondial și consecințele funcționale deosebit de nocive ale acestei forme de patologie, inclusiv riscul vital, găsirea unor tratamente eficiente care să prevină recăderea și să ajute la recuperarea funcțională a acestor pacienți rămâne o prioritate absolută pentru sistemele de servicii de sănătate din întreaga lume.

Rata brută a mortalității (CMR) de orice cauză la pacienții cu dependență de opioide a fost calculată la 2,09 per 100 persoane-an, iar rata standardizată a mortalității (SMR) la 14,66, ambele valori fiind semnificativ mai mari decât în populația generală [8]. Aceste date se traduc într-un risc de deces de 15 ori mai mare la pacienții cu abuz sau dependență de opioide, cele mai frecvente cauze de deces fiind supradoza, suicidul, traumele și bolile corelate cu SIDA [8]. Speranța de viață în cazul celor cu dependență de opioide comparativ cu populația generală a fost găsită ca fiind redusă cu 14,7 ani pentru bărbați și 15,8 ani pentru femei conform unui studiu din Australia [9]. O altă analiză

epidemiologică, de data aceasta din SUA, a arătat o pierdere de aproape 13 ani de viață/1000 de persoane cu vârste cuprinse între 25 și 34 de ani și de 10 ani de viață/1000 de persoane la pacienții dependenți de opioide cu vârste cuprinse între 35 și 44 de ani [10].

Principalele tratamente farmacologice aflate în uz clinic în cazul pacienților cu dependență de opioide sunt buprenorfina+/-naloxona, metadona și naltrexona cu eliberare prelungită, deși se află în faze incipiente de cercetare strategii ambițioase de tipul anticorpilor monoclonali sau policlonali capabili să neutralizeze substanța opioidă la nivel plasmatic și să reducă astfel distribuția acesteia în creier [11]. Obiectivele personale (dorința de a atinge abinența completă sau de a intra pe o terapie de substituție), accesibilitatea la serviciile medicale specializate, istoricul personal, comorbiditățile somatice și psihiatrice, toate acestea trebuie luate în calcul atunci când se optează pentru o terapie de substituție (metadonă/buprenorfină) sau pentru o medicație antagonistă (naltrexonă). Deși dependența de opioide este larg recunoscută și diagnosticată de clinicieni, se estimează că în SUA doar 11% dintre pacienți primesc medicație aprobată de FDA pentru această patologie [12].

Perioadele în care pacienții cu dependență de opioide s-au aflat în afara tratamentului au fost asociate cu rate mai mari de mortalitate decât perioadele cu tratament specific (RR = 2,38), ceea ce indică *importanța rămânerii în cadrul terapeutic pentru persoanele aflate pe substituție opioidică* [8]. Ratele de mortalitate în cadrul unei metaanalize au fost influențate de următorii factori: țara de origine, proporția pacienților care își administrau opioidele sub formă injectabilă, recrutarea națională/locală a participanților în studiu și anul publicării rezultatelor [8]. O altă metaanaliză (n = 21 de studii, N = 370611 de persoane) a evidențiat și ea diferențe semnificative între pacienții care se aflau în prezent pe tratament medicamentos pentru dependența de opioide, cei care l-au discontinuat și cei care l-au finalizat, folosind ca reper valorile CMR [13]. Rata decesului prin supradoză a fost și ea semnificativ diferită în cele trei populații menționate, iar pacienții netratați au prezentat rate înalte de mortalitate din orice cauză și de deces prin supradoză [13]. Valorile CMR în timpul și după tratamentul cu metadonă sau buprenorfină au fost de 0,93 și 1,79, iar pentru naltrexona cu eliberare prelungită 0,26 și respectiv 1,97 [13]. Administrarea tratamentului mai mult de un an s-a asociat cu o rată mai mică de mortalitate comparativ cu administrarea sub un an [13].

21.2. Analiza avantajelor și dezavantajelor buprenorfinei și metadonei în terapia dependenței de opioide

21.2.1. Proprietățile farmacologice ale agoniștilor opioidici

Buprenorfina este un agonist parțial/antagonist al receptorilor μ și κ utilizat în administrare sublinguală la pacienții cu dependență de opioide, mecanismul său farmacodinamic principal fiind acțiunea lent reversibilă asupra receptorilor μ , prin care scade

craving-ul pacienților cu adicție [14]. Buprenorfina are un index terapeutic larg datorită efectului său de agonist parțial, ceea ce limitează efectele deprimante asupra funcției cardiace și respiratorii [14].

Buprenorfina combinată cu naloxona se poate administra sublingual, având aceeași indicație ca buprenorfina în monoterapie, dar fiind mai sigură în această combinație întrucât previne utilizarea abuzivă prin injectare. Astfel, dacă produsul se administrează sublingual nu apare niciun efect farmacologic al naloxonei, deoarece aceasta ajunge să fie aproape complet metabolizată la primul pasaj [15]. Din contra, atunci când se administrează intravenos, naloxona determină antagonizarea efectului opioidelor și precipitarea sevrajului [15]. Două formulări noi ale buprenorfinei permit eliberarea prelungită a substanței: prin injectare subcutanată – acest produs necesită administrare lunară, ori prin introducere subdermică – un implant care se administrează la intervale de 6 luni, ambele formulări fiind create cu scopul de a îmbunătăți retenția în tratament a pacienților cu dependență de opioide [16].

Metadona a fost sintetizată în 1938 în Germania, de către Max Bockmuhl și Gustav Ehrhart și a început să fie utilizată pentru terapia sindromului de abinență la opioide în anii 1950 de US Public Health Service [17,18]. Metadona este un agonist opioidic puternic cu acțiuni predominant la nivelul receptorilor μ , dar are efect și asupra receptorilor κ și δ [19]. Acțiunea analgezică a amestecului racemic este aproape în întregime datorată izomerului L, care este de 10 ori mai puternic decât izomerul D [19]. Metadona are un timp lung de înjumătățire și, pe lângă acțiunile de mimare a efectelor opioidelor endogene, acționează și asupra altor sisteme de neurotransmițători de tipul acetilcolinei, noradrenalinei, dopaminei și substanței P, fiind și un inhibitor noncompetitiv al receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA) [20,21]. Amestecul racemic are, ca urmare a acestor efecte, proprietăți de antitusiv, analgezic, antiemetic, inhibitor al motilității intestinale, stimulator al eliberării prolactinei și al hormonului de creștere, dar și efect de deprimare a respirației, inducere a miozei și prelungire a intervalului QTc [19,20,22]. Din punct de vedere al diferențelor stereoizomerilor, trebuie menționat că S-metadona (izomerul *d*) are efect antagonist asupra receptorilor NMDA și previne recaptarea serotoninei și norepinefrinei, în timp ce R-metadona (izomerul *l*) posedă proprietăți semnificative de agonism al receptorilor opioidici [18].

Metadona este o substanță lipofilică ($pK_a = 9,2$) condiționată sub formă de pulbere hidrofilă și poate fi reconstituită pentru administrare orală, rectală sau parenterală [18].

Din cauza acumulării metadonei în țesuturi pe parcursul administrării sale cronice, riscul unui sevraj este din ce în ce mai mic pe măsură ce crește numărul de administrări, chiar dacă pacientul nu este complet aderent [23]. Metadona inhibă canalele ionice $KCNH2$ și prelungeste intervalul QT în mod dependent de doză [19,24]. Metadona crește de asemenea dispersia QT, dar poate induce și bradicardie prin proprietățile sale anticolinesterazice și prin acțiunea sa de antagonist al canalelor de calciu [24,25]. Rezultatul tuturor acestor efecte cardiace este un risc crescut pentru apariția torsadei vârfurilor [24]. De aceea, în aceste cazuri trebuie luați în calcul ceilalți factori care au impact asupra intervalului QT, de tipul hipotiroidismului, hipokaliemiei, hipomagnezie-miei, hipocalcemiei, uzului concomitent de antiaritmice, antibiotice, antihistaminice,

medicamente care inhibă CYP3A4 și/sau 2D6, hipotermiei, precum și factorii nemo-dificabili – vârstă, sexul feminin, istoricul familial de moarte subită, sindromul de QT lung congenital etc. [24] De asemenea, pacienții infectați cu HIV au un risc mai mare de torsadă a vârfurilor în urma administrării de metadonă, atât din cauza bolii de bază, cât și a infecțiilor comorbide de tipul hepatitei C sau a uzului de cocaină/heroină, lipsei unei nutriții adecvate, dezechilibrelor electrolitice și terapiei antiretrovirale [18,26].

Un grup de experți a formulat următoarele recomandări pentru a reduce riscul de torsadă a vârfurilor la pacienții care urmează tratament cu metadonă: este necesară în primul rând informarea persoanelor asupra riscului de aritmie atunci când se recomandă această medicație; pacienții trebuie întrebați la evaluarea inițială dacă au istoric de boli structurale cardiace, aritmie sau sincopă; se obține un traseu electrocardiografic și se determină valoarea QTc, apoi se repetă electrocardiograma la 30 de zile și ulterior anual; dacă dozele de metadonă depășesc 100 mg/zi, ori dacă apar sincope sau convulsii se recomandă electrocardiograme suplimentare; dacă valoarea QTc este >450 msec, dar <500 msec se discută raportul riscuri-beneficii împreună cu pacienții și se crește frecvența vizitelor de monitorizare; dacă intervalul QTc este >500 msec se ia în considerare discontinuarea sau reducerea dozei de metadonă, se elimină factorii suplimentari de risc sau se utilizează alte tratamente; se observă atent interacțiunile metadonei cu alte medicamente care pot modifica valoarea intervalului QTc sau care cresc concentrația, ori scad eliminarea metadonei [27].

Tabel 21.1. Proprietățile farmacocinetice ale agoniștilor opioidici [14,15,18,21,22,28]

	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxona	Metadona
Biodisponibilitate	Absorbția este bună după administrarea sublinguală, dar dacă se administrează oral se inactivează prin metabolizare.	Naloxona se distribuie rapid după administrarea i.v. ($t_{1/2}$ al distribuției = 4 minute), dar după ingestie orală atinge concentrații plasmatice foarte mici. După administrare sublinguală concentrațiile naloxonei sunt mici și scad rapid.	Absorbție intestinală bună, biodisponibilitate orală 85% (67-95%) – de 3 ori mai mare ca a morfinei. Poate fi administrată oral, i.v. sau intrarectal.
Metabolizare	Metabolizare hepatică extensivă la primul pasaj, prin 14-N-dezalchilare și glucuronoconjugare. Se metabolizează și la nivel intestinal. CYP3A4 este principala enzimă implicată în N-dezalchilarea buprenorfinei. Metabolitul N-dealchilbuprenorfină este un agonist al receptorilor μ opioidici cu acțiune intrinsecă slabă.	Naloxona se metabolizează hepatic prin glucuronoconjugare.	Metabolizare hepatică extensivă la primul pasaj. Implică izoenzimele CYP450 (3A4, mai puțin 2D6 și 1A2). Rezultă doi metaboliți inactivi, N-demetilați, care sunt supuși în continuare metabolizării oxidative.

	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxona	Metadona
Distribuție	Absorbția este urmată de o fază de distribuție rapidă ($t_{1/2}$ al distribuției = 2-5 ore).		Legare de proteinele plasmatică (albumină) și tisulare (lipoproteine), cu concentrații mari atinse în plămâni, ficat și rinichi. Legare de proteine plasmatică 86% la pH-ul fiziologic. $V_d = 4,2-9,2$ l/kg
C_{max}, T_{max}	$T_{max} = 90$ de minute după administrarea sublinguală. Relația doză-concentrație maximală este lineară la doze de 2-16 mg.		După injectarea a 10 mg $C_{max} = 75$ μ g/l și $T_{max} = 1$ h. La dozele obișnuite orale de 100-120 mg/zi, $C_{max} = 500-900$ μ g/l în 4 ore, variabilă în funcție de formulare – soluție orală sau tabletă.
Populații speciale	La vârstnici nu sunt disponibile informații specifice. În insuficiența renală – doar 30% se elimină pe cale renală. În caz de insuficiență hepatică – 70% se elimină pe această cale. Se recomandă, în consecință, inițierea cu doze mai mici și titrare mai lentă la pacienții cu afectare hepatică ușoară sau moderată, medicația fiind contraindicată la cei cu afectare severă. Studiile pe animale cu administrare de buprenorfina în perioada sarcinii au evidențiat mortalitate neonatală ridicată, naștere dificilă și întârziere ușoară a dezvoltării unor funcții neurologice.	În insuficiența renală ușoară-moderată nu sunt necesare precauții speciale. În caz de insuficiență hepatică se observă creșterea C_{max} și ASC proporțional cu gradul afectării hepatice. Astfel, în cazul afectării hepatice ușoare (Child-Pugh A) C_{max} crește de 1,2 ori pentru buprenorfina, rămânând nemodificată pentru naloxonă; în cazul afectării severe (clasa C) C_{max} pentru buprenorfina crește de 1,7 ori (ASC de 2,8 ori), iar pentru naloxonă C_{max} crește de 11,3 ori (ASC de 14 ori). Administrarea de buprenorfina/naloxonă la șoareci a determinat efecte carcinogenetice (incidență crescută a adenomului testicular benign). La femelele gestante rezultatele au fost similare cu cele ale buprenorfinei.	Trece placenta și se regăsește în sângele fetal la concentrații de 50% din cele materne. Biodisponibilitatea orală și $t_{1/2}$ sunt mai mici la femeile gravide. În cazul alăptării, metadona se elimină în proporție redusă din doza maternă prin lapte (doza regăsită la sugar este echivalentul a 2,79% din doza mamei). La pacienții cu hemodializă metadona nu este îndepărtată semnificativ prin această cale.
$T_{1/2}$	32 de ore, parțial prin reabsorbția buprenorfinei după hidroliza intestinală a derivatului conjugat și parțial prin proprietățile lipofilice ale moleculei.	1,2 ore	12-18 ore, dar după administrarea regulată se poate ajunge la 13-47 de ore (în medie 25 de ore). Pattern bifazic de eliminare – faza α (8-12 ore, care coincide și cu faza de analgezie) și faza β (30-60 de ore). Din cauza $t_{1/2}$ lung se poate administra o dată pe zi.

	Buprenorfina	Buprenorfina/naloxona	Metadona
Eliminare	Eliminarea este bi- sau tri-exponențială.	Naloxona se elimină urinar.	15-60% din metadona administrată poate fi regăsită nemodificată în urină. Majoritatea metaboliților sunt eliminați prin materiile fecale. Acidifierea urinei poate crește clearance-ul renal semnificativ și astfel reduce $t_{1/2}$, iar creșterea pH-ului peste 6 scade eliminarea metadonei. Clearance renal = 3,1 ml/min/kg
Toxicologie	În caz de supradozare, se inițiază măsuri suportive generale. Deprimarea respiratorie este principalul pericol. Utilizarea de naloxonă este recomandată, deși efectele sunt mai slabe decât în cazul metadonei.	Aceleași măsuri de terapie ca în cazul supradozării buprenorfinei.	Deprimarea respiratorie este principalul pericol. Aspirarea gastrică și lavajul sunt recomandate după intoxicația acută, dacă este recent descoperită. Suportul funcțiilor vitale este inițiat rapid. Naloxona, nalorfina sau levalorfanul se pot administra i.v. dacă există deprimare respiratorie sau cardiovasculară evidentă. Oxigen, fluide parenteral, vasopresoare și alte măsuri suportive se inițiază în funcție de situația clinică. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de recădere cel puțin 48 de ore.

21.2.2. Eficacitatea și tolerabilitatea comparativă a celor doi agenți farmacologici

Conform unui studiu retrospectiv de cohortă (N = 40885 de pacienți cu dependență de opioide) buprenorfina și metadona s-au asociat cu o reducere de 76% a supradozelor la 3 luni și cu 59% la 12 luni [29]. Procentul îngrijirilor necesare pentru evenimente severe acute legate de consumul de opioide a fost redus de buprenorfină/metadonă cu 32% la 3 luni și cu 26% la 12 luni comparativ cu absența oricărui tratament [29]. Spre deosebire de agoniștii opioidici, dezintoxicarea, intervențiile comportamentale intensive și naltrexona nu s-au asociat în acest studiu cu reducerea supradozelor sau a evenimentelor acute la 3 și la 12 luni [29]. Deși beneficiile metadonei și ale buprenorfinei sunt evidente, doar 12,5% dintre cazurile de dependență de opioide au fost inițiate pe această