

## LA DIPENDENZA DA COCAINA COSTITUISCE UNA SFIDA PER LA FARMACOTERAPIA

Dacks Ch., O'Brien Ch.: *Cocaine dependence: the challenge for pharmacotherapy*, Current Opinions in Psychiatry, 15: 261-267, 2002

La vasta sperimentazione su animali lascia non poche perplessità: teoricamente le vie del blocco degli effetti della ricompensa non dovrebbero interferire con il craving e sul grado basso delle funzioni edoniche. Si punta invece al blocco dell'euforia ed al rovesciamento dei meccanismi neuroadattivi. Diventa difficile ipotizzare un trattamento antagonista tanto che come è noto si sperimenta un vaccino.

Non che manchino tentativi di trattamento con risperidone e con pergolide agonisti della dopamina nonché con l'amantidina (anche se per questa ultima una revisione delle ricerche ha consegnato un discreto punteggio). Rimane oggetto di controversia il trattamento della cocainomania con le anfetamine, mentre migliori risultati si sono avuti con il naltrexone che blocca gli effetti euforici agendo sui recettori  $\mu$  e delta degli oppioidi.

Ricordiamo il blocco che la cocaina provoca nel sistema di trasporto della dopamina: l'esposizione cronica alla cocaina riduce la dopamina extra-cellulare nonché il glutamato mentre attiva la dinorfina e il GABA (acido gamma-amino-butyrico) il che viene viepiù a ridurre il rilascio della dopamina. Il che suggerisce di sperimentare agenti che si leghino ai recettori specifici della dopamina e degli oppioidi. La disregolazione comporta disforia che, insieme alla sintomatologia astinenziale da stimolanti, è tipica di una alterazione della funzione edonica. Gli antagonisti dei recettori della dopamina riducono l'azione di ricompensa della cocaina sia negli animali sia nell'uomo. Ma vi è un fatto importante: i neurolettici non sono graditi dai cocainomani che in genere ricercano un aumento del rilascio della dopamina piuttosto che una riduzione nella neurotrasmissione dopaminica. Il craving per la cocaina coinvolge i neuroni delle regioni dell'amigdala ricche di glutammato.

I dipendenti da cocaina hanno una riduzione del metabolismo in sede frontale, il che coincide con la riduzione dei recettori D2 (densità nettamente più bassa). Questa ipofrontalità può contribuire a caratterizzare la clinica della cocainomania come la riduzione della capacità di giudizio e di adottare decisioni. La cronicizzazione della cocaina comporta anche una deplezione del glutammato, un aumento del NMDA e tutto un insieme di neurotrasmissioni eccitatorie. Ciò spiega la sperimentazione di sostanze che provocano l'aumento dei livelli di glutammato.

Tuttavia non esiste solo l'approccio farmacologico in quanto, ad esempio, lo stress tipico della cocainomania viene ad essere ridotto dai trattamenti di auto-aiuto del tipo dei 12 passi.

La mancanza attuale di marker biologici rende quanto mai importante la ricerca del quadro dell'astinenza in quanto una sua rilevanza e lunga durata significano che diventa possibile individuare i sintomi del neuroadattamento.