

Vol. 6, Numero 1, gennaio 2016

I·JAR

Italian Journal of Addiction Research

**Ruolo e meccanismi delle interazioni farmacologiche
degli agonisti e agonisti parziali nella terapia
di mantenimento della dipendenza da eroina**

Editor in Chief: Salvatore De Fazio

Ruolo e meccanismi delle interazioni farmacologiche degli agonisti e agonisti parziali nella terapia di mantenimento della dipendenza da eroina

Editor in Chief: Salvatore De Fazio

Indice

Riassunto	4
Abstract	4
Introduzione	5
Allungamento del tratto QT	6
Depressione respiratoria e sedazione	7
Disposizione	9
Interazioni metaboliche	10
Conclusioni	13
Bibliografia	14

I-JAR - Italian Journal of Addiction Research

Vol. 6, Numero 1, gennaio 2016

ISSN 2039-7348

ISBN 978 88 6756 295 4

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Claudio Oliveri

Produzione

Annalisa Pietrasanta



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2016 Springer Healthcare Italia S.r.l.

I-JAR - Italian Journal of Addiction Research. Registrazione del Tribunale di Milano n. 100 del 17 febbraio 2011

Direttore Responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di febbraio 2016 da Lazzati Industria Grafica S.r.l., Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie al contributo incondizionato di RB Pharmaceuticals Italia Srl*.

*un'azienda del gruppo INDIVIOR PLC

RTBCON1354

Ruolo e meccanismi delle interazioni farmacologiche degli agonisti e agonisti parziali nella terapia di mantenimento della dipendenza da eroina

Editor in Chief: Salvatore De Fazio



Salvatore De Fazio è un medico specialista in Farmacologia Clinica e Dottore di Ricerca in Scienze Neurologiche e Riabilitative.

Dal 2010 è Dirigente Medico in Farmacologia e Tossicologia Clinica e dal 2014 occupa questa posizione presso il SERT di Mesagne, afferente al Dipartimento Dipendenze Patologiche della ASL di Brindisi. Nel corso degli anni si è occupato di Farmacologia Clinica, in particolare di Farmacoresistenza e Farmacovigilanza inerenti l'ambito neuropsicofarmacologico, oltre che di Metodologia degli Studi Clinici.

Ha svolto attività didattica di Farmacologia in Corsi di Laurea a ciclo unico, Master di I e II livello, e Scuole di Specializzazione di Area Medica.

Ha pubblicato, come autore/coautore, 27 lavori scientifici in extenso in lingua inglese su riviste internazionali peer reviewed con impact factor, e ha presentato circa 50 contributi a congressi scientifici di rilevanza nazionale. È membro della Società Italiana di Farmacologia (SIF), della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINPF) e della Società Italiana Tossicodipendenze (SITD), di cui è componente del Consiglio Direttivo della Regione Puglia.

Ruolo e meccanismi delle interazioni farmacologiche degli agonisti e agonisti parziali nella terapia di mantenimento della dipendenza da eroina

Salvatore De Fazio MD, PhD

RIASSUNTO

Interazioni farmacologiche clinicamente significative possono verificarsi nei pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con farmaci agonisti completi o parziali dei recettori oppioidergici utilizzati nel trattamento della eroinopatia. Queste interazioni avvengono molto più frequentemente di quanto possa essere atteso, dato che la possibile comorbidità e la necessità di assumere più di un farmaco spesso complicano la terapia quotidiana di questi pazienti. Nella genesi delle modificazioni farmacologiche, che possono manifestarsi sia con una sotto-esposizione sia con un incremento dell'esposizione al farmaco, devono essere presi in considerazione meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici.

Lo scopo del presente articolo è quello di fornire una overview generale degli effetti clinici e dei meccanismi farmacologici che li sottendono quando si verifica un'interazione in cui sono coinvolti questi farmaci, che, come ormai acclarato, esercitano un ruolo protettivo nel miglioramento dell'outcome globale quando utilizzati in terapia di mantenimento. La medicalizzazione di una popolazione di soggetti dipendenti da eroina che progressivamente invecchiano, congiuntamente alla terapia per patologie altamente co-occorrenti (HIV-HCV), rappresentano, e sempre più rappresenteranno, un importante problema clinico per i medici che operano nel campo delle dipendenze, e una crescente attenzione dovrà essere posta sul ruolo esercitato dalla contemporanea assunzione di più terapie. I risultati degli studi di seguito riportati sono stati ottenuti attraverso una ricerca PubMed in cui i termini metadone e buprenorfina sono stati combinati con vari parametri farmacologici di interesse clinico. Il termine buprenorfina comprende le interazioni della formulazione buprenorfina/naloxone.

Parole chiave: buprenorfina, metadone, buprenorfina/naloxone, farmacocinetica, farmacodinamica, interazioni farmacologiche

ABSTRACT

Clinical relevant drug interactions may affect patients undergoing maintenance treatment with partial or full opioid agonists for heroin withdrawal. These interactions occur more frequently than predicted since comorbidity and the need for multiple medications often complicate daily drug assumption for these patients. Both pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms need to be taken into account in generating drug under-exposition or drug related augmented effects.

The aim of this work is to provide a general overview of clinical effects resulting from inner pharmacological changes operating in drug interaction, according to the long term therapy duration and to the peculiar feature of drug addiction, by which maintenance treatment is proven to be effective on overall mortality.

Drug therapy for a becoming-elderly population together with therapy for comorbid infectious disease (HIV-HCV) represents a challenge for physicians working in addiction medicine, deserving special consideration in treating these patients in future years.

To obtain details of the studies reported below, a PubMed search was conducted using different parameters of pharmacological interest who were matched with buprenorphine or methadone terms, since these two drugs are the most significantly prescribed drugs for opioid dependence in our country. The term buprenorphine encompasses the interaction occurring in buprenorphine/naloxone treated patients.

Keywords: buprenorphine, methadone, buprenorphine/naloxone, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions

1. INTRODUZIONE

In un importantissimo lavoro scientifico unico nel suo genere^[1], venivano considerati in modo particolarmente innovativo alcuni fattori determinanti nella genesi di una reazione avversa ai farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR). In particolare, fu stabilito che la possibilità di avere una ADR, in una popolazione fragile, fosse fortemente correlata con il *numero* di farmaci assunti contemporaneamente, essendo precedentemente stabilito il ruolo esercitato dal *numero* di prescrittori e il ruolo dei farmacisti preposti alla dispensazione dei medicinali^[2].

Questa considerazione apparentemente semplice e intuitiva che costituisce di fatto la base per lo svolgimento di tutte le moderne attività di farmacovigilanza, correlandole alla realtà clinica del paziente e non solo al concetto di idiosincrasia per uno specifico principio attivo, ha un fortissimo, ma purtroppo sottostimato, impatto anche sul lavoro quotidiano di molti medici che operano nel settore delle dipendenze patologiche.

In primo luogo, prescriviamo farmaci abbastanza sicuri^[3], attribuendo, almeno inconsciamente, la potenziale pericolosità della prescrizione più al comportamento a rischio dovuto allo stile di vita dei nostri pazienti che non ai farmaci stessi.

Tuttavia, le caratteristiche della patologia che curiamo farmacologicamente ci pongono su un piano molto delicato, e per alcuni aspetti più problematico, rispetto ai colleghi della medicina generale o che trattano questi pazienti in regime di ricovero. Spesso, infatti, i nostri pazienti nascondono il trattamento farmacologico in atto presso i servizi per le tossicodipendenze, per ragioni legate al proprio sistema relazionale o allo stigma^[4], rendendoci spesso unici depositari di un “segreto” farmacologico.

I trattamenti erogati dai SERT, ci riferiremo in questa *overview* al metadone, alla buprenorfina e all'associazione buprenorfina/naloxone, assumono poi il ruolo di *regime terapeutico di fondo*, su cui, con il progredire dell'età, vengono inseriti altri farmaci volti a medicalizzare altre patologie^[5], il tutto presumibilmente senza che i medici di base siano a conoscenza di quella terapia di fondo.

Nella realtà dei fatti, i farmaci che prescriviamo e che direttamente somministriamo, di cui modifichiamo la dose, dei quali integriamo carenze saltuarie, e sui quali agiamo in modo da vicariare una responsabilità che nella più gran parte dei nostri pazienti non è sempre forte, nel tentativo di mantenere questi ultimi in un adeguato regime di trattamento per migliorarne la qualità della vita^[6], sono ovviamente farmaci veri e propri e non solo qualcosa cui ci si abitua, e come tali funzionano sul nostro organismo in maniera bidirezionale, ovvero creano interazioni e ricevono modifiche da parte dei sistemi che sono deputati a metabolizzarli^[7].

Nel senso più ampio del termine, un'interazione farmacologica occorre ogni volta che l'assunzione con-

temporanea di due o più farmaci, o di farmaci e alimenti, modifica gli effetti farmacologici attesi sulla base dell'indicazione terapeutica per cui un farmaco è prescritto, o cambia i parametri farmacocinetici non determinando necessariamente effetti visibili.

Nonostante una considerevole percentuale di mancata diagnosi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sottolineato che le interazioni farmacologiche rappresentano una causa rilevante di mortalità e morbilità^[8].

Nosograficamente, la natura delle interazioni si differenzia in farmacodinamica e farmacocinetica. Per interazione farmacodinamica su metadone o buprenorfina si intende un'influenza esercitata a livello del meccanismo d'azione sia recettoriale sia intracellulare, o più in generale di effetto farmacologico. Di particolare importanza in questa evenienza appaiono le condizioni di: *sedazione* (le benzodiazepine, gli agonisti α -2 adrenergici come la clonidina e la lofexidina, le fenotiazine e gli antistaminici, possono potenziare l'effetto sedativo degli agonisti/agonisti parziali utilizzati nella terapia di mantenimento della eroinopatia);

depressione respiratoria (che si verifica in modo prevalente per sovradosaggio di metadone, uso combinato di metadone ed eroina, uso combinato di agonisti e alcool, uso combinato di benzodiazepine e buprenorfina);

allungamento dell'intervallo QT (in cui è chiamata in causa la miscela racemica del metadone per il blocco del sottotipo hERG (*human Ether-à-go-go-Related Gene*) di canali del potassio attivi nella fase di ripolarizzazione dei miocardiociti, e che può esitare in aritmie fatali).

Di natura farmacocinetica sono invece tutte quelle interazioni in cui la disposizione generale della buprenorfina o del metadone all'interno dell'organismo viene modificata per interferenza di un farmaco su uno dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo (come ampiamente descritto in seguito, relativamente alle interazioni sul sistema di metabolizzazione del citocromo P450 [CYP450]), eliminazione, o interazione con la glicoproteina P (P-gp).

Tutte le ADR che sono correlate all'inibizione della *clearance* del metadone o della buprenorfina possono indurre una tossicità indiretta da oppioidi, e presentarsi con effetti che includono modificazioni della percezione e diminuzione della frequenza respiratoria^[7,9]. Analoga preoccupazione clinica possono destare tutte le ADR che esitano in una diminuzione della concentrazione plasmatica della terapia di mantenimento (per esempio, per induzione enzimatica al livello del CYP450), con lo sviluppo di una potenziale sintomatologia di tipo astinenziale.

In questo contesto, la percezione di sintomatologia astinenziale può indurre nuove assunzioni di sostanze illecite^[10], o il perpetuarsi di comportamenti a rischio a esse connesse^[11]. Sebbene un attento *counseling* preventivo da parte del medico riguardo le possibili modificazioni della concentrazione plasmatica della terapia

agonista oppioide sia sempre raccomandabile, non sempre gli aggiustamenti di dose sono efficaci nell'evitare l'insorgenza di ADR, in virtù della cinetica non lineare di farmaci come il metadone, e della riduzione di *compliance* da parte del paziente nell'assunzione di altri medicinali^[7].

2. ALLUNGAMENTO DEL TRATTO QT

Negli ultimi anni il tema dell'allungamento del tratto QT indotto da farmaci, e tra gli altri anche dal metadone, è stato lungamente dibattuto, anche con spunti critici e riflessioni metodologiche sulle raccomandazioni proposte^[12].

Il prolungamento del tratto QT ha come base etiologica un rallentamento del flusso ionico, determinato dalle correnti dello ione potassio nella fase di ripolarizzazione cardiaca. Nella misurazione di questo parametro si utilizza un fattore di correzione secondo la formula di Bazett, che tiene conto della frequenza cardiaca (QTc). Valori di QTc tra i 390-420 msec negli uomini e 400-440 msec nelle donne sono considerati normali, laddove la significatività clinica dell'allungamento del tratto QT viene posta sopra i 450 msec^[13]. La ripolarizzazione cardiaca è infatti finemente regolata da alcune correnti del potassio, denominate *delayed-rectifier*. A loro volta, queste correnti sono facilitate dall'aumento nell'espressione di alcune subunità del canale del potassio voltaggio-dipendente codificato dal gene *hERG*^[14]. Quando questi canali sono mal funzionanti, per motivi congeniti o indotti da alcune situazioni metaboliche o farmacologiche, l'intervallo QTc aumenta. L'aumento dell'intervallo QT sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di un'aritmia ventricolare come la torsione di punta (TdP), sebbene non sia del tutto chiaro se tale aumento da solo sia una condizione sufficiente. Aritmie come la TdP possono presentarsi anche in soggetti con un intervallo QT normale^[15]. Tra i vari fattori di rischio nello sviluppo dell'allungamento del tratto QT sono stati identificati, tra gli altri: il sesso femminile^[16], la deplezione di potassio^[17] e l'allungamento congenito del tratto QT, o *sindrome del QT lungo*^[18] (Tabella 1).

Sia il metadone sia la buprenorfina sono agenti farmacologici capaci di bloccare il canale del potassio *hERG*^[19]; tuttavia, l'effetto di blocco sul canale è considerevolmente più forte per il metadone di quanto non

Tabella 1 Fattori di rischio associati all'incremento del tratto QTc

Sesso femminile
Ipokaliemia
Farmaci capaci di bloccare il canale hERG
Interazioni farmacologiche
Emodialisi
Variazioni glicemiche
LQTS (Sindrome del QT lungo)

avvenga per la buprenorfina alle dosi che mimano quelle terapeutiche. Da un punto di vista clinico sono numerosissimi i contributi scientifici che delineano un ruolo per il metadone nell'incremento del QTc in vari *setting* clinici^[20-22] (Tabella 2). Alcuni di questi studi hanno delle limitazioni metodologiche, ovvero sono trans-sezionali e non valutano la differenza nell'incremento del tratto QTc nel tempo; inoltre alcuni di essi non sono randomizzati e si limitano a osservare nel *setting* naturale l'incremento del tratto QTc. È utile *in primis* chiarire che in senso assoluto l'incremento del tratto QTc si riscontra nei pazienti in trattamento con metadone e non è documentato nei pazienti in trattamento con buprenorfina^[20,22].

Molti lavori hanno posto la loro attenzione sul fatto che la dose di metadone potesse essere un fattore determinante nell'insorgenza di TdP per valori superiori ai 100 mg/die^[20]. Altri fondamentali studi hanno evidenziato assenza di correlazione tra l'incremento del tratto QTc e la dose di metadone giornalmente assunta^[23].

Questo ultimo dato sembra essere, tuttavia, molto controverso; in un lavoro recente di *modeling* farmacocinetico/farmacodinamico, è stato dimostrato che il metadone è capace di incrementare il QTc di circa 20 msec per dosi superiori ai 120 mg/die^[21]. In un importantissimo studio contemporaneo a quest'ultimo, è stata posta l'attenzione sul fatto che molto probabilmente la concentrazione sierica di metadone potesse essere più predittiva della dose rispetto all'incremento del tratto QTc^[24], ciò in funzione della grande variabilità interindividuale nel metabolismo e nella disposizione del metadone^[25]. In due studi precedenti^[26,27], infatti, era stata trovata una correlazione positiva tra la concentrazione sierica e l'incremento

Tabella 2 Studi sull'incremento del tratto QTc da metadone

Autori e data	Dose media in mg	Popolazione in studio	Risultati essenziali
Huh e Park (2010) ^[30]	30 (5-80)	90	36,7% aveva ↑ QTc
Roy et al. (2012) ^[29]	80,4±27,5	180	8,8% aveva ↑ QTc
Maremmani et al. (2005) ^[23]	87±76	83	83,1% aveva ↑ QTc Δ>0
Wedam et al. (2007) ^[22]	60-100 (range)	55	23% aveva ↑ QTc
Martell et al. (2005) ^[26]	90	160	8,8% aveva ↑ QTc

del tratto QTc. Lo studio di Stallvick et al.^[24] ha evidenziato che il tratto QTc non era incrementato dall'uso di metadone o buprenorfina, comparando la differenza nel valore di QTc in un ECG effettuato a sei mesi dal basale. Nonostante il dato sia di per sé incoraggiante rispetto alla sicurezza del metadone, e confermi l'assoluta sicurezza di buprenorfina in questo campo, gli Autori sottolineano ampiamente che uno dei fattori limitanti i risultati sia la dose relativamente bassa di metadone (88,2±15,3 mg/die) e il fatto che la maggior parte dei pazienti arruolati (84%) assumesse la stessa dose di metadone (90 mg/die). Gli stessi Autori concludono che la buprenorfina ai regimi terapeutici utilizzati nello studio può essere un'alternativa sicura al metadone, che non necessita dello stretto monitoraggio routinario dell'ECG suggerito per dosi superiori a 100 mg^[28], o in presenza di un'anamnesi cardiologica positiva e di squilibri elettrolitici, rendendo la terapia metadonica di fatto controindicata in presenza di anomalie congenite del tratto QTc^[24].

In un altro studio^[29] è stato documentato un incremento del tratto QTc in una percentuale che varia dall'8,8 all'11,1% dei pazienti consecutivamente arruolati in un singolo centro in Irlanda per la cura della eroinopatia con il solo metadone. Gli stessi Autori sottolineano come associazioni con incrementi del tratto QTc siano state riportate anche per dosi molto basse di metadone utilizzato come analgesico^[30].

Alcune precisazioni dovrebbero essere svolte circa il ruolo della contemporanea assunzione di cocaina nel determinare un incremento del QTc. La cocaina è nota per inibire l'attività dei canali hERG^[31]. Alcuni Autori hanno suggerito un'azione differenziale della cocaina rispetto ai suoi principali metaboliti (benzoilecgonina e ecgonina metilestere) che appaiono sprovvisti di qualsivoglia attività sul canale; pertanto grande attenzione dovrebbe essere posta sull'uso contemporaneo di cocaina e metadone in cui il rischio di un effetto sinergico di bloccaggio potrebbe risultare più elevato, almeno nelle prime ore dall'assunzione^[29].

In generale, i pochi studi randomizzati^[22], ossia quelli con maggiore impatto limitante i *bias* nell'identificazione dei risultati, che comparano l'incremento dell'intervallo QTc tra metadone e buprenorfina, hanno documentato un incremento del tratto QTc nel 23% dei pazienti trattati con metadone e in nessun paziente in terapia con buprenorfina. Altri studi, svolti retrospettivamente ma in cieco rispetto all'*endpoint* mortalità in relazione all'incremento del QTc, sebbene meno rigorosi metodologicamente, hanno dimostrato che nessun paziente trattato con buprenorfina aveva un incremento del tratto QTc sopra i 450 msec, rispetto ai pazienti trattati con metadone^[20].

Una considerazione speciale deve essere svolta sulla natura chirale della molecola del metadone. Esso è attualmente in commercio sotto forma di una miscela racemica di (R)-metadone e (S)-metadone. Tuttavia, l'attività farmacologica di agonista sui recettori μ per

gli oppioidi è esplicita solo dalla forma (R)-metadone, ovvero dalla forma levogira^[32]. Studi multipli hanno confermato che la forma destrogiro del metadone (S)-metadone sarebbe in grado di bloccare i canali del potassio hERG circa 3,5 volte più potentemente della forma levogira^[33,34]; l'uso della sola forma levogira con un adeguamento di dose potrebbe costituire un vantaggio per la genesi di allungamento del tratto QTc, anche se, come da scheda tecnica del farmaco, il monitoraggio dell'intervallo QTc è consigliato anche per la molecola non chirale, sia all'inizio del trattamento sia nelle modificazioni di dose.

3. DEPRESSIONE RESPIRATORIA E SEDAZIONE

È noto che le caratteristiche farmacodinamiche di buprenorfina e metadone sono sostanzialmente diverse. Il metadone è un agonista puro del recettore μ degli oppioidi, caratterizzato quindi da alta attività intrinseca e alta potenza; la buprenorfina è un agonista parziale sui recettori μ , cioè si comporta da antagonista, in presenza di un agonista puro, ma è dotato di alta affinità e di una lunga cinetica di dissociazione che ne fanno un oppioide a media potenza, nonostante la bassa attività intrinseca. La bassa attività intrinseca giustifica anche il fatto che la risposta massimale non aumenta con la dose, raggiungendo per determinate dosi un *plateau* (*ceiling effect* o effetto tetto). Ciò rende il farmaco maneggevole a basse dosi e a dosi terapeutiche, e sostanzialmente inutile a dosi altissime, con il vantaggio di avere raramente effetti collaterali gravi dovuti all'interazione coi recettori μ ^[35].

Esistono pochi studi prospettici che esaminano l'entità della depressione respiratoria indotta differenzialmente da buprenorfina e metadone. In uno di questi^[36] è stato chiarito che, sebbene non esistano differenze nella presentazione clinica della overdose tra agonista pieno e parziale (*Glasgow Coma Score*, deflessione delle funzioni neurocognitive e analisi dei gas sanguigni), il metadone è utilizzato intenzionalmente, e nella gestione dell'intossicazione da buprenorfina i pazienti sembrano meno responsivi al naloxone e assai più sensibili al flumazenil, vista l'alta occorrenza di congestione di benzodiazepine (che arriva al 95%), riservando all'interazione tra i sedativi e l'agonista parziale e mai alla buprenorfina da sola il ruolo cruciale nella genesi di depressione respiratoria, come già dimostrato nel modello animale^[37].

A dosi farmacologiche, in modelli sperimentali, tutti gli oppioidi diminuiscono la risposta ventilatoria alla CO₂. Tuttavia, la buprenorfina a dosi molto vicine la sua DL₅₀ non induce depressione respiratoria acuta, definita come una riduzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (PaO₂), differentemente dal metadone che induce una deflessione dose-dipendente della PaO₂^[38].

In uno studio dose-risposta effettuato sui ratti, nel tentativo di delineare l'entità della depressione respiratoria indotta per somministrazione intraperitoneale dell'80% della DL₅₀ per vari oppioidi, previa preme-

dicazione con antagonisti dei recettori μ , δ e κ , è stato riscontrato che il metadone, la morfina e il fentanil sono in grado di ridurre significativamente la PO_2 , ma anche di innalzare altrettanto significativamente la PCO_2 . Quest'ultima proprietà sembra non essere posseduta dalla buprenorfina^[39]. Gli stessi Autori hanno sottolineato come il profilo d'azione dei vari oppioidi testati con specifici antagonisti recettoriali non fosse uniforme e che il ruolo dei sistemi κ e δ risultasse molto limitato nella genesi di depressione respiratoria. Sebbene nel modello animale in studio tutti gli oppioidi fossero capaci di aumentare il tempo di inspirazione, è stato dimostrato che la buprenorfina fosse l'unico farmaco a non agire sull'incremento del tempo di espirazione e sull'induzione di ipercapnia. Molto recentemente, lo stesso gruppo^[40] ha evidenziato come esistano differenze nella variazione dei parametri respiratori modificati dalla contemporanea somministrazione di diazepam e buprenorfina, o dell'associazione buprenorfina/naloxone. In questo'ultimo contesto sperimentale, l'associazione con l'antagonista offrirebbe il vantaggio di non modificare i valori pletismografici rispetto alla buprenorfina da sola.

Allo stato attuale mancano studi farmacocinetici esaustivi sul ruolo indotto dall'attitudine a fumare o a consumare tipi differenti di sostanze nei soggetti in terapia di mantenimento. Gli studi più interessanti coinvolgono esclusivamente volontari sani, in cui la causa di una eventuale e rara overdose viene postulata sulla base di una lenta cinetica di dissociazione della buprenorfina dal recettore μ ^[41]. Queste conclusioni sono state riprese da altri gruppi che hanno evidenziato come, mentre la depressione respiratoria da agonisti possa essere esercitata dalla disposizione dell'agonista al sito d'azione - quindi con meccanismo diretto, molto più probabile e dose-dipendente - la depressione respiratoria da buprenorfina, nei rari casi in cui avvenga, sia determinata dalla lenta cinetica di dissociazione del farmaco e richiede pertanto una continua infusione di naloxone, al fine di minimizzare la breve emivita dell'antagonista (circa 30 minuti), nel revertire gli effetti ipossemici^[42,43].

Sono stati intrapresi altri studi per delineare il ruolo del principale metabolita della buprenorfina nella genesi dell'eventuale tossicità respiratoria. La nor-buprenorfina è espulsa dalla barriera emato-encefalica (BEE) per azione della P-gp^[44]; il *carrier*, che non influenza la disposizione del composto originatore ai siti centrali, è, inoltre, espresso variabilmente, nel corso del neurosviluppo.

Studi retrospettivi condotti recentemente in un periodo di 7 anni hanno considerato l'accesso ai reparti di emergenza, correlando l'uso non-medico di metadone e buprenorfina con la prognosi, la mortalità generale, il tasso di depressione respiratoria e il ricovero nei reparti di terapia intensiva. Considerevolmente, uno dei criteri di inclusione era la sola assunzione per ingestione. In una serie di 1920 casi, la maggior parte delle ospedalizzazioni era dovuta ad assunzione di metadone (1594);

la letargia si presentava nel 59,2% dei pazienti ospedalizzati per ingestione di metadone e nel 29,4% di quelli che avevano assunto buprenorfina. Inoltre la depressione respiratoria era 10 volte più frequente nel gruppo dei pazienti che avevano sperimentato intossicazione da metadone (28,7% vs 2,5%). Analoghe importanti differenze sono state riportate dagli Autori riguardo l'*outcome* generale, con una ospedalizzazione nel reparto di terapia intensiva per la metà dei pazienti intossicati da metadone e nel 15% di quelli intossicati da buprenorfina o dall'associazione di questa col naloxone. Non ci sono stati decessi nel gruppo dei pazienti che avevano assunto buprenorfina, contro i 26 decessi avvenuti negli intossicati da metadone^[45]. L'anno successivo, gli stessi Autori hanno esteso la loro osservazione conducendo una valutazione retrospettiva su un campione diverso di pazienti in un periodo di osservazione di circa 9 anni, nel tentativo di mettere a confronto il ruolo dell'uso combinato di buprenorfina e benzodiazepine e metadone e benzodiazepine rispetto agli *outcome* dello studio precedente. La presenza dei sedativi non ha modificato il profilo di sicurezza favorevole alla buprenorfina in termini di esiti immediati e di *outcome* globale^[46].

Il problema dell'uso, e purtroppo dell'abuso e/o misuso, di benzodiazepine nei pazienti dipendenti da oppioidi è di grande rilevanza, in funzione soprattutto dell'alto grado di ansia sperimentata dai nostri pazienti, sia nei momenti di deflessione d'uso di sostanze illegali sia come *coping strategy*^[47]. Oltre al discusso effetto di alte dosi di benzodiazepine in pazienti in terapia di mantenimento con oppioidi, sull'*outcome* primario, cioè la riduzione dell'ansia^[48], è stato dimostrato un ruolo negativo della terapia con benzodiazepine nei soggetti in trattamento con metadone per la eroinopatia, sia in termini di ritenzione sia di ricaduta^[49]. Secondo un importante lavoro di Ashton^[50], esistono sostanzialmente tre classi di utilizzatori di benzodiazepine. Un primo gruppo, il maggiormente rappresentato, è costituito da individui che vengono medicalizzati con le benzodiazepine e che ne abusano *nel tempo*; un secondo gruppo di individui che, partendo da dosi terapeutiche, ricercano un rapido incremento di dose, attraverso altre prescrizioni o in modo improprio, e un ultimo gruppo che utilizza questi farmaci a scopo *ricreazionale senza prescrizione*. Alcuni studi, condotti attraverso un questionario anonimo in pazienti in trattamento con metadone, hanno definito che la tendenza ad assumere benzodiazepine nell'ambito del programma di mantenimento, era influenzata dalla razza caucasica e dall'aver problemi psichici e disturbi d'ansia prima dell'uso di oppioidi e prima dell'inizio della terapia di mantenimento^[51].

In conclusione, in base a quanto sopra esposto, il trattamento con buprenorfina, e ancor più con buprenorfina/naloxone, offrirebbe vantaggi potenziali in termini di probabilità di interazione e di gravità dell'interazione farmacodinamica se comparata al metadone, ed è pertanto da considerarsi, secondo alcuni autori, più sicuro

anche in associazione all'uso di benzodiazepine^[52]. La lenta cinetica di dissociazione della buprenorfina dal recettore suggerisce l'infusione continua di naloxone e, dove opportuno, il trattamento con flumazenil in caso di overdose da uso combinato di sedativi.

4. DISPOSIZIONE

4.1 Assorbimento e legame farmaco-proteico

In generale, nel considerare l'assorbimento ci si riferisce a tutti quei processi metabolici che sono implicati nel trasferimento del farmaco dalla via di somministrazione al sangue. Essendo questo un processo dinamico, esso dipende da molte variabili, alcune delle quali sono legate alle caratteristiche chimiche del composto somministrato (liposolubilità, peso molecolare, diffusibilità), e altre da situazioni organiche dipendenti dal soggetto che riceve il medicamento (superficie di assorbimento, presenza di proteine plasmatiche o loro saturazione, presenza di *carrier* e trasportatori).

Il metadone è caratteristicamente assorbito in maniera molto rapida, con una biodisponibilità considerevolmente alta (mediamente dell'80%), anche se variabile dal 40 al 99%^[53]. Il metadone è un farmaco estremamente lipofilo e tenacemente legato alle proteine plasmatiche^[54], in particolare alla α 1-glicoproteina acida, il cui incremento della concentrazione plasmatica può determinare, nel modello animale, una diminuzione della quota di metadone libero ed esitare in una diminuzione dell'effetto agonista oppioide^[55]. Inoltre, altri farmaci possono mostrare selettività di legame per la stessa glicoproteina (propranololo, clorpromazina, proclorperazina, tioridazina e imipramina), anche se lo spiazzamento farmaco-proteico appare molto limitato in virtù dell'alta affinità di legame del metadone rispetto agli altri farmaci^[56]. Questo stesso studio aveva dimostrato che condizioni in grado di aumentare l'espressione del *carrier* plasmatico, come le neoplasie, possono esitare in una diminuzione del metadone plasmatico libero e in una conseguente diminuzione degli effetti farmacologici.

Attualmente si conoscono tre varianti per la α 1-glicoproteina acida: la variante A, e le varianti F1 ed S codificate da un diverso gene. Studi *in vitro* hanno delineato un legame preferenziale del metadone alla variante A^[57]. Studi più recenti hanno sottolineato la presenza però di un unico sito di legame per la glicoproteina acida, annoverando questo fattore tra quelli determinanti la facile saturabilità del *carrier*^[58].

La buprenorfina ha una bassa biodisponibilità per somministrazione sublinguale, pari al 31%. Questa via di somministrazione consente di evitare il vastissimo metabolismo di primo passaggio epatico e la circolazione enteroepatica che ulteriormente amplifica l'eliminazione pre-sistemica. Sebbene il farmaco diffonda rapidamente attraverso la mucosa orale, l'assorbimento inteso come comparsa e stabilizzazione del farmaco nel sangue è lento. Anche la buprenorfina è particolarmente lipofila, con un alto volume di distribuzione di circa 188-335 L, che rende il farmaco molto diffusibile nonostante il tenace legame alle proteine plasmatiche (stimato intorno al 95% per alfa e beta globuline^[60]). Studi effettuati su volontari sani dopo infusione endovenosa di buprenorfina in dose pari a 0,6 mg, hanno evidenziato come il peso corporeo rappresenti una variabile importante nella cinetica di eliminazione del composto^[61] (Tabella 3).

La P-gp è un glicopeptide transmembrana di 1280 aminoacidi codificato dal gene *multi drug resistance 1 (ABCB1)*, localizzato sul braccio corto del cromosoma 7 (7p21)^[62]. La P-gp è implicata nel trasporto dei farmaci attraverso le membrane ed è altamente espressa a livello intestinale e della BEE. I geni che codificano per la P-gp presentano un alto grado di polimorfismo, cui è associata una variabilità nella risposta clinica indotta dai farmaci. Alcuni studi hanno definito un ruolo per tali polimorfismi anche nella risposta ai regimi di trattamento con metadone a mantenimento^[63], essendo i vari genotipi implicati nella necessità di adeguare la dose della terapia di mantenimento nei pazienti portatori.

Il livello di interazione con la P-gp è stato poi indagato *in vitro*, fattore che ha consentito di determinare

4.2 Il ruolo della glicoproteina P

Il livello di interazione con la P-gp è stato poi indagato *in vitro*, fattore che ha consentito di determinare

Tabella 3 Caratteristiche farmacocinetiche di metadone e buprenorfina

	Biodisponibilità	Legame farmaco-proteico	Emivita	Volume di distribuzione	Clearance
Metadone	36-100%	85-90% α 1-glicoproteina acida	24-36 h	70-540 L	1,4-126 L/h
Buprenorfina	31% sublinguale	96% - alfa e beta globuline	37 h sublinguale	188-335 L	1042-1280 mL/min (volontari sani)

che il maggior livello di inibizione sul sistema di estrusione dei farmaci era esercitato in misura maggiore, in ordine crescente, da norbuprenorfina, buprenorfina, metadone, e thc^[64].

A nostra conoscenza, l'unico studio che analizza in modo comparativo il ruolo di buprenorfina e metadone rispetto all'azione della P-gp, sia *in vitro* sia *in vivo*^[65], ha documentato in topi *wild tipe*, ovvero dotati di entrambe le varietà alleliche del gene *mdr1 a/b (+/+)*, e topi *knockout* per questo gene *mdr1 a/b (-/-)*, che il metadone è un substrato della P-gp e pertanto la sua concentrazione aumenta molto nel sistema nervoso centrale (SNC) degli animali che non presentano il gene per il trasportatore, che sono limitati nell'estrusione dell'oppioide fuori dalla BEE; contrariamente alla buprenorfina che non è un substrato per la P-gp. In virtù del fatto che molti oppioidi sono movimentati dalla P-gp^[66] e che molti di questi esercitano attività inibitoria su di essa, o sono semplici substrati con la capacità però di competere con altri substrati nell'interazione con il trasportatore, appare evidente come l'interazione con questo trasportatore sia capace di modulare l'assorbimento di molti di essi, l'accumulo degli stessi a livello di SNC, la loro *clearance* sistemica (essendo la P-gp espressa attraverso le membrane renali e intestinali), l'entità dell'effetto anti-nocicettivo, e infine la tolleranza che essi sono in grado di sviluppare^[65].

Specchiando questi dati, è stato dimostrato il forte incremento nella trascrizione di P-gp e nella sua espressione (*up-regulation*), nei ratti tolleranti all'azione analgesica della morfina^[67]. Di grande potenziale interesse è, dunque, il fatto che la P-gp può essere il *luogo* di interazioni farmacologiche, in quanto l'induzione della sua espressione può mutare la disposizione di altri farmaci, o altri farmaci possono modificarne la funzione.

In una situazione clinica come quella del trattamento cronico della dipendenza da oppiacei, in cui la possibilità di ricaduta attraverso l'uso di sostanze illegali si presenta per definizione, l'uso di farmaci che non sono substrato della P-gp offre il potenziale vantaggio di limitare le interazioni farmacologiche.

Appare evidente come la ricerca in questo particolare campo della farmacocinetica sia ancora in fase non avanzata ed esistano delle difficoltà di trasferimento delle nozioni acquisite *in vitro* e *in vivo* sul modello animale nella pratica clinica.

5. INTERAZIONI METABOLICHE

Come per la maggior parte dei farmaci, il metabolismo della buprenorfina implica la presenza di reazioni di fase I catalizzate dal CYP450, che mirano a rendere il composto maggiormente idrosolubile, e reazioni di fase II che implicano la glucuronazione del composto intermedio, attraverso l'azione dell'enzima UDP-glucuronosiltrasferasi (UGT), e che lo rendono più facilmente eliminabile^[68]. La buprenorfina, come ben noto, subisce un notevolissimo effetto di primo passaggio, ovvero, prima

di arrivare alla circolazione sistemica generale dopo assorbimento intestinale, per somministrazione enterale, subisce un forte decremento della biodisponibilità, ciò a causa di un'intensa azione di metabolizzazione da parte degli enzimi dello stomaco e dell'intestino tenue, che viene accompagnata da un'altrettanto intensa ricircolazione entero-epatica seguita dalla successiva eliminazione nel tratto biliare^[69].

Nell'ambito delle reazioni di fase I, la buprenorfina viene dealchilata creando il metabolita attivo nor-buprenorfina. Caratteristicamente le reazioni di fase II avvengono sia sul composto originatore sia sul suo metabolita; pertanto dal complesso di reazioni di biotrasformazione origineranno tre metaboliti: la nor-buprenorfina, la nor-buprenorfina glucuronide e la buprenorfina glucuronide^[70]. Recenti evidenze suggeriscono anche la presenza di metaboliti minori ottenuti da reazioni di fase I, come la idrossi-buprenorfina e idrossi-norbuprenorfina.

La buprenorfina normale immodificata e la buprenorfina-glucuronide prevalgono nell'escrezione fecale, mentre la nor-buprenorfina è il maggior metabolita urinario. Il metabolismo del farmaco viene in gran parte svolto dal CYP3A4 (65-75%) con una quota importante svolta anche dal CYP2C8 (circa il 30%)^[71]. Differentemente da quanto avviene per la morfina, che nella sua forma metabolica attiva è molto influenzata dalla *clearance* renale, la buprenorfina viene eliminata prevalentemente nelle feci, e la norbuprenorfina, che viene eliminata attraverso l'emuntorio renale, è responsabile di un'azione molto meno intensa rispetto al composto originatore^[72].

Diversamente dalla buprenorfina, il metadone è metabolizzato in modo molto più consistente da diversi citocromi quali CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19^[73] (Tabella 4). Il contributo maggiore anche in questo caso viene reso dalla variante 3A4, con l'importante contributo del CYP2B6. Studi sul modello animale hanno dimostrato l'inattività del principale metabolita del metadone, il 2-etilidina-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP). Sebbene il CYP3A4 non sia sede di polimorfismi, l'attività del complesso 3A4-3A5 sembra assumere un ruolo preminente per il metabolismo del metadone^[74].

Di crescente importanza, inoltre, appare essere il ruolo dell'isoforma 2B6. Alcuni decessi correlati all'uso di metadone sono stati posti in relazione all'espressione dell'allele 2B6*6^[75], un assetto genetico che si accompagna anche a una scarsa attività di metabolizzazione del racemo destrogiro del metadone (*metabolizzatori poveri o PM*); contrariamente a quanto avviene per coloro che esprimono l'allele 2B6*5 in cui l'attività dell'enzima risulta amplificata con il risultante decremento dei livelli di metadone^[76]. Il metadone stesso ha una certa attività enzimatica di inibizione *in vitro* sul CYP2D6 e sulla UGT 2B4 e 2B7 oltre che dell'enzima aromatasi che converte il testosterone in estradiolo^[77].

Dal momento che il metadone presenta un alto volume di distribuzione e si localizza in maniera prefe-

Tabella 4 Farmaci attivi sui sistemi di metabolizzazione del CYP450 che presentano interazioni significative o potenziali con gli oppioidi

Inibitori CYP2D6	Inibitori CYP3A4	Induttori CYP2B6	Induttori CYP3A4
Amiodarone	Amiodarone	Carbamazepina	Carbamazepina
Fluoxetina	Claritromicina	Efavirenz	Desametasone
Mibefradil	Diltiazem	Nevirapina	Efavirenz
Paroxetina	Eritromicina	Fenobarbital	Modafenil
Chinidina	Fluconazolo	Fenitoina	Oxcarbazepina
Tioridazina	Itroconazolo		Fenobarbital
	Ketoconazolo		Fenitoina
	Verapamil		Iperico
	Voriconazolo		

renziale nei tessuti periferici, la sua concentrazione plasmatica non è soggetta a variazioni repentine, sia per la possibilità che i tessuti stessi agiscano come *reservoir* del farmaco, sia per la capacità che il farmaco stesso ha di indurre il proprio metabolismo^[78]. Analogamente a buprenorfina, il metadone ha un buon profilo di tollerabilità renale; studi delineano una tendenza a non accumularsi durante la contrazione della funzione renale. Il farmaco non viene inoltre emodializzato^[53]. Oltre ai noti livelli di interazione farmacologica con molte delle sostanze cardine della terapia antiretrovirale, per condizioni cliniche altamente comorbili come HIV e HCV, il metadone è oggetto di modifica nella *clearance* renale sulla base di meccanismi chimici. L'acidificazione urinaria con acido ascorbico aumenta la *clearance* del metadone, laddove l'alcalinizzazione, esito di trattamenti con diuretici tiazidici, ne riduce l'eliminazione^[53].

In generale, in un contesto in cui i farmaci per i trattamenti di mantenimento per le eroinopatie sono abbastanza ben caratterizzati, solo il 30% degli studi pubblicati analizza il ruolo delle interazioni farmacologiche per questi farmaci^[69]. Di grandissima importanza, come già ripetutamente accennato, sono le interazioni che si presentano nel trattamento combinato della eroinopatia e dell'HIV-HCV.

Il potenziamento delle terapie disponibili per l'infezione da HIV ha fortunatamente trasformato questa condizione clinica da una patologia rapidamente progressiva e fatale verso una malattia cronica^[11]. Un vasto corredo di farmaci è attualmente disponibile per il trattamento dell'infezione da HIV; il complesso delle combinazioni disponibili viene denominato HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), costituito dall'associazione di tre farmaci appartenenti a due classi diverse:

2 NRTI (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa virale) + 1 NNRTI (*Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa virale)

2 NRTI+ 1 PI (*Protease Inhibitor*, inibitore delle proteasi virali)

Molti di questi farmaci possono avere importanti interazioni con il sistema del CYP450 o con quello della P-gp.

5.1 NRTI

L'attività clinica di questa classe di farmaci è sostanzialmente correlata alla capacità di penetrazione intracellulare; fattori predittivi di quest'ultima si sono dimostrati altri parametri farmacocinetici come la AUC (*Area Under the Curve*, area sotto la curva concentrazione-tempo)^[79]. Esistono importanti interazioni tra questa classe di farmaci e i farmaci nel trattamento di mantenimento della eroinopatia (*Tabella 5*). Esistono infatti molti studi circa l'interazione tra il metadone e i farmaci capostipiti di questa classe come zilovudina e lamivudina^[80]. La contemporanea somministrazione di metadone e zilovudina ha prodotto un incremento della AUC della zilovudina del 40%, probabilmente attraverso un'interferenza con i meccanismi di glucuronazione epatica ed escrezione renale di quest'ultima. Esiste pertanto la possibilità che questi pazienti possano sviluppare tossicità da zilovudina (consistente in cefalea e dolori addominali), e che questi simulino una sindrome da astinenza. L'associazione di zilovudina e lamivudina (Combivir) non ha modificato i livelli plasmatici del metadone, né ne è rimasta influenzata, probabilmente a causa dell'eliminazione renale in forma intatta della lamivudina^[77].

Altri farmaci come la didanosina e la stavudina, quando somministrati in concomitanza col metadone, mostravano una riduzione della propria AUC. Una delle possibili spiegazioni di questo fenomeno potrebbe risiedere nella diminuzione della funzione intestinale indotta dal metadone, con un incremento del tempo di azione per gli enzimi gastrointestinali deputati alla degradazione dei NRTI. Formulazioni *coated* di didanosina hanno migliorato sensibilmente il problema^[11]. Differentemente dagli altri NRTI, l'abacavir è metabolizzato dalla alcol deidrogenasi^[81], senza che per questo farmaco siano stati segnalati problemi nell'interazione con il metadone, così come per il tenofovir^[82].

Al momento sono disponibili pochi dati sulle interazioni tra buprenorfina e NRTI. L'agonista parziale sembra

Tabella 5 Effetto di alcuni farmaci anti-retrovirali sul metabolismo della terapia di mantenimento e viceversa^[77]

Classe HAART	Effetto su metadone (MET)	Effetto su buprenorfina (BUP)	Variazioni della cinetica anti-retrovirale
NRTI			
Abacavir	Possibile ↑ clearance MET	No dati	Possibile ↓ Cmax da MET
Tenofovir	No effetto	No effetto	Scarso effetto di BUP
Zilovudina	No effetto	Dati incompleti	↑ AUC da MET
Lamivudina	No effetto	No effetto	No dati completi
Stavudina	No effetto	No effetto	Deflessioni AUC e Cmax da entrambi
Didanosina	No effetto	No effetto	↓ della AUC da MET, no effetto sulle formulazioni coated
Emtricitabina	No dati	No dati	No dati
NNRTI			
Delavirdina	↑ AUC e Cmax	↑ AUC del 400% (non clinicamente significativa)	No effetto
Efavirenz	↓ AUC del 57%, necessario aggiustamento di dose	↓ AUC del 50% senza effetto clinico	No dati per metadone, no interferenze per BUP
Etravirina	No effetto	No effetto	No effetto
Nevirapina	↓ AUC fino al 52% con astinenza	No effetto	No dati
PI			
Ritonavir	↓ AUC attesa	↑ AUC del 157% no effetto clinico	No effetto
Lopinavir/Ritonavir	↓ AUC attesa potenzialmente significativa	No effetto	No effetto per BUP, no dati per MET
Nelfinavir	↓ AUC attesa	No effetto	↓ AUC da MET
Saquinavir	↓ AUC attesa	No dati	No dati
Atazanavir	No effetto	↑ AUC del 167% e possibile sedazione	No effetto con MET, dubbio con BUP

non interferire con la disposizione della zilovudina^[83]; altri studi hanno dimostrato un buon profilo di tollerabilità anche con lamivudina, didanosina e tenofovir^[84].

5.2 NNRTI

Anche per questa classe di farmaci esistono importanti interazioni che possono limitare o influenzare la pratica clinica per i pazienti in trattamento combinato.

La nevirapina agisce decrementando la AUC del metadone del 47% e determinando, in una coorte di soggetti a essa esposti, un incremento della dose di metadone del 16%^[77]. Analoghe modificazioni, nello specifico una diminuzione della AUC del metadone pari al 43% e la necessità di un incremento di dose per l'agonista pari al 22%, sono stati riportati in seguito alla comparsa di sintomatologia astinenziale in pazienti in trattamento di mantenimento che intraprendevano terapia con efavirenz^[85]. Per quest'ultima interazione è stato postulato un meccanismo di induzione multipla su 2B6, 3A4/3A5^[86].

Anche l'etravirina è dotata di attività di induzione enzimatica, che tuttavia non si esercita, e pertanto non richiede modifiche di dose di metadone, se utilizzata a

dosi basse (100 mg BID)^[87]. Altri Autori suggeriscono cautela nel trattamento combinato di metadone e delavirdina; quest'ultimo farmaco esplica debole attività di inibizione enzimatica senza però un aumento clinicamente significativo degli effetti del metadone^[11]. Un ottimo profilo di tollerabilità emerge per l'uso combinato di metadone e lersivirina, mentre effetti astinenziali potrebbero essere indotti da rilpivirina^[88].

Anche per questo gruppo di farmaci i pochi dati clinici comparativi delineano un migliore profilo di tollerabilità con la buprenorfina. La nevirapina non influenza la cinetica dell'agonista parziale^[7]. Sebbene anche l'efavirenz influenzi molto la disposizione della buprenorfina, con una riduzione del 50% della AUC dell'agonista parziale, non sono stati riportati casi legati all'eventuale comparsa di sintomatologia astinenziale^[89]. Forse, l'alta affinità del farmaco per il recettore μ degli oppioidi compensa la diminuzione della concentrazione plasmatica. Attenzione dovrebbe invece essere posta all'interazione delavirdina-buprenorfina, visto che l'NNRTI è capace di incrementare la AUC dell'agonista parziale del 400%, senza che si verificano tuttavia problemi legati al sovradosaggio^[90].

5.3 Inibitori delle proteasi (PI)

La maggior parte dei PI non sembra avere interferenze di rilievo con il metadone. È noto che ritonavir, nel-finavir, saquinavir e indinavir siano *in vitro* degli inibitori del CYP3A4; ci si aspetterebbe un incremento delle concentrazioni di metadone che invece può diminuire per induzione su altri citocromi. Il nelfinavir diminuisce l'AUC del metadone del 42%, ma il legame del PI alle proteine plasmatiche aumenta la quota di metadone libero, senza che pertanto si verifichino sintomi astinenziali^[11]. La combinazione ritonavir/lopinavir è stata studiata riportando risultati controversi^[77].

In questa *overview* non sono riportate le interazioni della terapia antivirale per l'infezione da HCV con buprenorfina e metadone. Mancano in questo senso studi ripetuti e controllati in grado di delineare con chiarezza la tollerabilità generale e peculiare dei rispettivi regimi di mantenimento.

6. CONCLUSIONI

Il presente lavoro non ha e non può avere pretese di esaustività su un tema così vasto come quello delle interazioni farmacologiche. Molti spunti di riflessione non trovano spazio in una *overview* preminentemente farmacologica, in quanto attengono maggiormente ad altri campi, come l'organizzazione dei nostri ambulatori, il ruolo che dedichiamo all'esame fisico, alla corretta anamnesi farmacologica e medica, alla storia familiare. Inoltre, molti campi di interazione per varie classi di farmaci non sono stati in questa sede analizzati.

Le note sopra riportate, prevalentemente generalizzabili in quanto in larghissima parte frutto di ricerca internazionale, necessitano che vengano poste alcune considerazioni.

a) Il trattamento della eroinopatia si rivolge, e sempre più si rivolgerà, a pazienti anziani, ovvero a una fascia di età maggiormente sensibile della popolazione adulta normale al danno iatrogeno^[91]. Questi pazienti, cui sicuramente la terapia con agonisti o agonisti parziali ha consentito di superare la fase più critica della storia tossicomane^[92], rischiano paradossalmente di avere un danno dai farmaci che hanno assunto per tanto tempo, proprio in funzione di cambiamenti indotti dalla età, o da modificazioni indotte da altri medicamenti. L'età con le modificazioni fisiche che porta - diminuzione della massa magra e aumento della massa grassa, diminuzione delle proteine plasmatiche, deplezione della funzione renale, alterazioni neuro-cognitive - offre lo spazio in cui le interazioni possono manifestarsi con maggiore frequenza. Recentemente è stato evidenziato come l'uso prolungato di oppioidi, e le interazioni tra di essi che si manifestano con l'aumentare dell'età, rappresentino un fattore chiave nel determinare un *peggioramento dell'invecchiamento*^[93]. A questo dato si deve aggiungere che molti dei pazienti *re-cycling* presso i servizi per le tossicodipendenze, almeno nel nostro

paese, presentano una storia di dipendenza non necessariamente da eroina, ma anche da alcool, con un evidente corredo di alterazioni metaboliche, mediche generali e neuropsichiatriche sviluppatesi nel tempo.

b) Si è assistito negli anni a una polemica piuttosto sterile rispetto al ruolo delle terapie di mantenimento. Non esistono molti dubbi che queste servano, anzi che siano nella quasi totalità dei casi indispensabili, e che prostrarle migliori la prognosi globale. Questo assunto non dovrebbe tuttavia fuorviare i clinici rispetto alla genesi potenziale di un danno clinico quando si verifica un'interazione farmacologica. Esiste un crescente misuse degli agonisti oppioidi nell'automedicalizzare la fase successiva all'intossicazione da cocaina. La cocaina è divenuta incredibilmente facile da reperire, è economica, e nella sottocultura da strada ha un rimedio disponibile nella sedazione da agonisti oppioidi. Un'attenta anamnesi farmacologica e cardiologica dovrebbe essere intrapresa in questo sottogruppo di pazienti vista l'azione potenzialmente pro-aritmogena di metadone e cocaina, come sopra discusso.

c) Considerazioni speciali dovrebbero essere svolte sulle interazioni farmaco-farmaco relative all'induzione o all'inibizione enzimatica dei sistemi del CYP450, in associazione ai farmaci antivirali. La grande quantità di informazioni dovrebbero essere conosciute e ovviamente tenute presenti, ma trattate con cautela, in quanto in questo ambito pochi studi coinvolgono la buprenorfina e molti il metadone, facendo emergere per quest'ultimo un profilo meno favorevole. In questo contesto, ulteriori studi sono necessari per caratterizzare l'entità dell'eventuale vantaggio della buprenorfina, correlando, per tutti i farmaci in uso in terapia sostitutiva, le modificazioni cliniche reali agli *outcome* multipli delle polipatologie in studio.

Inoltre, molti degli studi in questo campo coinvolgono un esiguo numero di pazienti e un limitato tempo di osservazione. La duplicazione dei risultati in coorti diverse appare auspicabile in funzione del ruolo esercitato anche da terapie concomitanti e dalla similitudine di molti effetti collaterali dei farmaci antivirali con i sintomi astinenziali. In quest'ambito delicato, si dovrebbe tenere presente che le variazioni di concentrazione non sempre esitano in una manifestazione clinica, in quanto nel *setting* terapeutico reale altri fattori (come l'emivita del farmaco, il suo legame al recettore, la cinetica di dissociazione) possono svolgere un ruolo protettivo o peggiorativo nel determinare una ADR.

d) I molti progressi compiuti dalla scienza dell'*addiction* in termini di miglioramento della mortalità globale per uso di sostanze non sempre sono stati accompagnati da una reale codificazione di schemi procedurali uniformi e diffusamente applicabili. L'unicità dei pazienti, una indubbia ricchezza per tutti noi,

rende la cura una esperienza bellissima ma complicata da pochissime certezze. Spesso reiteriamo comportamenti che in passato erano risultati inefficaci, spesso quel che è stato utilizzato con successo smette di funzionare. Sarebbe pertanto auspicabile, dopo circa 30 anni di trattamento sistematico, che, senza generalizzazioni ideologiche, almeno per una parte dei pazienti, si inizi in modo responsabile e cauto a identificare l'applicabilità di un qualche criterio di *farmacoresistenza*, e si individui per questa popolazione un regime di cura volto primariamente al miglioramento della qualità della vita.

e) Il miglioramento della qualità della vita passa, per molte patologie croniche e recidivanti, come la tossicodipendenza, anche dal ruolo esercitato dai farmaci. In questo senso, tollerabilità ed efficacia nel trattamento cronico dovrebbero avere pari dignità.

BIBLIOGRAFIA

- Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med.* 2004;164(3):305-12.
- Safran DG, Neuman P, Schoen C et al. Prescription drug coverage and seniors: findings from a 2003 national survey. *Health Aff (Millwood).* 2005 Jan-Jun;Suppl Web Exclusives:W5-152-W5-166.
- Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J Addict Dis.* 2012;31(3):207-25.
- van Boekel LC, Brouwers EP, van Weeghel J et al. Experienced and anticipated discrimination reported by individuals in treatment for substance use disorders within the Netherlands. *Health Soc Care Community.* 2015 Sep 28.
- Doukas N. Older adults prescribed methadone: a review of the literature across the life span from opiate initiation to methadone maintenance treatment. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(3):165-73.
- Wang PW, Wu HC, Yen CN et al. Change in quality of life and its predictors in heroin users receiving methadone maintenance treatment in Taiwan: an 18-month follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012;38(3):213-9.
- McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict.* 2010;19(1):4-16.
- Lepakhin Vk. World Health Organization Web site. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. 2002. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf
- McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD et al. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91(2-3):269-78.
- Boffito M, Rossati A, Reynolds HE et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with HIV infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002;18(5):341-2.
- McCance-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis.* 2005;41 (Suppl 1):S89-95.
- Bart G. CSAT's QT interval screening in methadone report: outrageous fortune or sea of troubles? *J Addict Dis.* 2011;30(4):313-7.
- Merri M, Benhorin J, Alberti M et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation.* 1989;80(5):1301-8.
- Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(4):475-95.
- Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(9):825-33.
- Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA.* 1993;270(21):2590-7.
- Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation.* 1996;93(3):407-11.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999;99(4):529-33.
- Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(2):688-94.
- Anchersen K, Clausen T, Gossop M et al. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104(6):993-9.
- Florian J, Garnett CE, Nallani SC et al. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):666-72.
- Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE et al. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2469-75.
- Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C et al. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res.* 2005;11(1):44-9.
- Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen Ø et al. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine - relation to doses and serum concentrations. *Drug Alcohol Depend.* 2013;129(1-2):88-9.
- De Fazio S, Gallelli L, De Siena A et al. Role of CYP3A5 in abnormal clearance of methadone. *Ann Pharmacother.* 2008;42(6):893-7.
- Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ et al. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol.* 2005;95(7):915-8.
- Skjervold B, Bathen J, Spigset O. Methadone and the QT interval: relations to the serum concentrations of methadone and its enantiomers (R)-methadone and (S)-methadone. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(6):687-9.
- Krantz MJ, Martin J, Stimmel B et al. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med.* 2009 Mar 17;150(6):387-95.
- Roy AK, McCarthy C, Kiernan G et al. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction.* 2012;107(6):1132-9.
- Huh B, Park CH. Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58(4):338-43.
- Ferreira S, Crumb WJ Jr, Carlton CG et al. Effects of cocaine and its major metabolites on the HERG-encoded potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299(1):220-6.
- Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1999;42(2):61-6.
- Eap CB, Crettol S, Rougier JS et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(5):719-28.
- Lin C, Somberg T, Molnar J et al. The effects of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr. *Cardiology.* 2009;113(1):59-65.
- Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 21;70(2 Suppl):S13-27.
- Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38(4):403-7.
- Mégarbane B, Pirnay S, Borron SW et al. Flunitrazepam does

- not alter cerebral distribution of buprenorphine in the rat. *Toxicol Lett.* 2005;157(3):211-9.
38. Baud FJ. Mechanisms of opioid-induced overdose: experimental approach to clinical concerns. *Ann Pharm Fr.* 2009;67(5):353-9.
 39. Chevillard L, Mégarbane B, Risède P et al. Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats. *Toxicol Lett.* 2009;191(2-3):327-40.
 40. Cohier C, Chevillard L, Risède P et al. Respiratory effects of buprenorphine/naloxone alone and in combination with diazepam in naive and tolerant rats. *Toxicol Lett.* 2014;228(2):75-84.
 41. Yassen A, Olofsen E, van Dorp E et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone: a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(11):965-80.
 42. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology.* 2010;112(1):226-38.
 43. Boom M, Niesters M, Sarton E et al. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):5994-6004.
 44. Alhaddad H, Cisternino S, Declèves X et al. Respiratory toxicity of buprenorphine results from the blockage of P-glycoprotein-mediated efflux of norbuprenorphine at the blood-brain barrier in mice. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3215-23.
 45. Lee S, Klein-Schwartz W, Welsh C et al. Medical outcomes associated with nonmedical use of methadone and buprenorphine. *J Emerg Med.* 2013;45(2):199-205.
 46. Lee SC, Klein-Schwartz W, Doyon S et al. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend.* 2014;138:118-23.
 47. Posternak MA, Mueller TI. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. *Am J Addict.* 2001;10(1):48-68.
 48. Lavie E, Fatséas M, Denis C et al. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):338-44.
 49. Peles E, Adelson M, Schreiber S. Benzodiazepine usage during 19.5 years in methadone maintenance treatment patients and its relation to long-term outcome. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2014;51(4):285-8.
 50. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18(3):249-55.
 51. Chen KW, Berger CC, Forde DP et al. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry.* 2011;11:90.
 52. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ et al. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2007;91(2-3):187-94.
 53. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol.* 2015;769:71-8.
 54. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 2004;50(6):551-9.
 55. Rodriguez M, Ortega I, Soengas I et al. Alpha-1-acid glycoprotein directly affects the pharmacokinetics and the analgesic effect of methadone in the rat beyond protein binding. *J Pharm Sci.* 2004;93(11):2836-50.
 56. Abramson FP. Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32(5):652-8.
 57. Hervé F, Duché JC, d'Athis P et al. Binding of disopyramide, methadone, dipyrindamole, chlorpromazine, lignocaine and progesterone to the two main genetic variants of human alpha 1-acid glycoprotein: evidence for drug-binding differences between the variants and for the presence of two separate drug-binding sites on alpha 1-acid glycoprotein. *Pharmacogenetics.* 1996;6(5):403-15.
 58. Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab.* 2013;14(2):226-38.
 59. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med.* 2008;9(3):315-44.
 60. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661-80.
 61. Jensen ML, Foster DJ, Upton RN et al. Population pharmacokinetics of buprenorphine following a two-stage intravenous infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(12):1153-9.
 62. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(7):3473-8.
 63. Coller JK, Barratt DT, Dahlen K et al. ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):682-90.
 64. Tournier N, Chevillard L, Megarbane B et al. Interaction of drugs of abuse and maintenance treatments with human P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):905-15.
 65. Hassan HE, Myers AL, Coop A et al. Differential involvement of P-glycoprotein (ABCB1) in permeability, tissue distribution, and antinociceptive activity of methadone, buprenorphine, and diprenorphine: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci.* 2009;98(12):4928-40.
 66. Dagenais C, Ducharme J, Pollack GM. Uptake and efflux of the peptidic delta-opioid receptor agonist. *Neurosci Lett.* 2001;301(3):155-8.
 67. Aquilante CL, Letrent SP, Pollack GM et al. Increased brain P-glycoprotein in morphine tolerant rats. *Life Sci.* 2000;66(4):PL47-51.
 68. Cowan A. Buprenorphine: the basic pharmacology revisited. *J Addict Med.* 2007;1(2):68-72.
 69. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010;10(5):428-50.
 70. Picard N, Cresteil T, Djebli N et al. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(5):689-95.
 71. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yousefnejad D et al. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Dispos.* 1984;12(5):577-81.
 72. Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE et al. Urinary excretion of buprenorphine, norbuprenorphine, buprenorphine-glucuronide, and norbuprenorphine-glucuronide in pregnant women receiving buprenorphine maintenance treatment. *Clin Chem.* 2009;55(6):1177-87.
 73. Gadel S, Friedel C, Kharasch ED. Differences in Methadone Metabolism by CYP2B6 Variants. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(7):994-1001.
 74. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011;17(Suppl 11):S276-87.
 75. Bunten H, Liang WJ, Pounder D et al. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol.* 2011;16(1):142-4.
 76. Dobrinias M, Crettol S, Oneda B et al. Contribution of CYP2B6 alleles in explaining extreme (S)-methadone plasma levels: a CYP2B6 gene resequencing study. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(2):84-93.
 77. Bruce RD, Moody DE, Altice FL et al. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(3):249-69.
 78. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1780-99.
 79. Sommadossi JP. Cellular nucleoside pharmacokinetics and

- pharmacology: a potentially important determinant of antiretroviral efficacy. *AIDS*. 1998;12(Suppl 3):S1-8.
80. Rainey PM, Friedland GH, Snidow JW et al. The pharmacokinetics of methadone following co-administration with a lamivudine/zidovudine combination tablet in opiate-dependent subjects. *Am J Addict*. 2002;11(1):66-74.
 81. Yuen GJ, Weller S, Pakes GE. A review of the pharmacokinetics of abacavir. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(6):351-71.
 82. Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther*. 2002;24(10):1515-48.
 83. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G et al. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict*. 2001;10(4):296-307.
 84. Baker J, Rainey PM, Moody DE et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals: nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) didanosine, lamivudine, and tenofovir. *Am J Addict*. 2010;19(1):17-29.
 85. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(3):213-7.
 86. Kharasch ED, Whittington D, Ensign D et al. Mechanism of efavirenz influence on methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):673-84.
 87. Schöller-Gyüre M, van den Brink W, Kakuda TN et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(3):322-9.
 88. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Vandevoorde A et al. The effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of methadone in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(2):133-40.
 89. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interaction between methadone, LAAM, and delavirdine. *Am J Addict*. 2006;15(1):23-34.
 90. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 4):S224-34.
 91. Noble RE. Drug therapy in the elderly. *Metabolism*. 2003;52(10 Suppl2):27-30.
 92. Grella CE, Lovinger K. 30-year trajectories of heroin and other drug use among men and women sampled from methadone treatment in California. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2-3):251-8.
 93. Reece AS. Differing age related trajectories of dysfunction in several organ systems in opiate dependence. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(1):85-96.

Questa rivista è stata resa possibile
grazie al contributo incondizionato di

