

# La Buprenorfina come psicofarmaco

## *Buprenorphine as a psychoactive drug*

I. MAREMMANI\* \*\* \*\*\*

M. PACINI\*\*

P.P. PANI\*\*\*\*

\* Vincent P. Dole Research Time, Ospedale Universitario "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria, Università di Pisa; \*\* PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa; \*\*\* Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali (AU-CNS), Pietrasanta (Lucca); \*\*\*\* SerT Cagliari

### Key words

*Buprenorphine • Dual diagnosis • Use of opiates in psychiatry*

Correspondence:  
Prof. Icro Maremmani  
maremman@med.unipi.it

### Summary

#### *Aims*

*Buprenorphine is a recent therapeutic option for the treatment of a category of psychiatric patients, such as drug addicts appear to be. Due to its peculiar combination of a self-limiting  $\mu$ -agonist and a  $\kappa$ -antagonist action, it is also a precious instrument to investigate the role of different opiate receptor systems in certain mental disorders. Opiate compounds have been proposed for the treatment of dysphoric states, depression and psychosis. Nevertheless, a small body of data is available to support scientifically their effectiveness against mental disorders: in fact, the error by which their abuse liability was attributed to the sole mechanism of action, resulted in excessive and generalized restriction of their use. The present review gathers and discusses data concerning the direct and indirect effects of buprenorphine upon those psychopathological features which do not depend on addiction itself.*

#### *Material and Method*

*Original results were reviewed with special regard to the distinction between addiction-related and independent psychiatric features, the periods of evaluation, the typology of psychiatric diagnosis and the severity of opiate addiction. A synopsis was provided in order to compare different substrates and methodology (Tab. I). The overview of results was arranged with respect to psychopathological fields (general discomfort, dysphoria) and, when possible, specific syndromes (depression and psychosis). Moreover, single studies were evaluated in order to assess whether any buprenorphine-related features may be alleged with specific properties or impacts on mental disturbance: it was possible to comment and speculate on the relationship between dose-ranges and psychopathological targets.*

#### *Results*

*Data support the hypothesis that buprenorphine possesses antidepressant, antidysphoric and antipsychotic properties. A general benefit can be demonstrated as well as a specific impact on some psychiatric syndromes, which are fairly frequent within populations of heroin addicts. In greater detail, buprenorphine may represent the first choice therapy when moderately severe addiction is coupled to dysthymic disorders, anxiety disorders or personality disorders. Optimal dosages seem to be in the range corresponding to the dose-dependent segment of the dose-effect curve, that is below the "ceiling" level, coupling an increasing grade of  $\mu$ -agonist activity to  $\kappa$ -antagonism. Such a biphasic effect may be due to the inverse-agonist effect developing with higher, full-blocking, dosages.*

#### *Conclusions*

*Buprenorphine, already at low dosages, seems to display healing properties against a range of dysphoric syndromes. Such a property is likely to be quite independent of concurrent addiction. For subjects, with altered opiate function, buprenorphine seems to best suit cases of slight opioid damage coupled to dysphoric psychopathology, or low-severity psychopathology coupled to low-to-average severity drug addiction. Provided no addictive damage has developed, buprenorphine may be effective on higher-grade psychopathology as a primary psychotropic agent.*

*The safety profile of buprenorphine, with a self-limiting  $\mu$ -agonism-related overdose risk, makes the drug a reasonable candidate, for the future use of opiate drugs in mental diseases.*

## Introduzione: oppiacei e disturbi mentali

Il Sistema Nervoso Centrale comprende un sistema oppioide con suoi recettori e una sua attività metabolica spontanea, cosicché tutti i farmaci affini per tali recettori, antagonisti compresi, hanno proprietà psicotrope. La proprietà terapeutica invece dipende dalla modalità con cui detti farmaci interagiscono con il metabolismo cerebrale oppioidergico. Si può parlare, infatti, di un'azione tonica (oppiacei terapeutici, che stabilizzano il metabolismo oppioide) o di un'azione fasica (oppiacei che inducono dipendenza e destabilizzano il metabolismo oppioide). Questa proprietà non è data tanto dalla molecola, ma dalla sua cinetica: cosicché la stessa molecola può essere utilizzata come sostanza voluttuaria o farmaco, essere tossica o terapeutica, a seconda del preparato e della cinetica che a questo corrisponde.

L'oppio è stato proposto per il trattamento di sindromi disforiche <sup>1</sup> e della depressione agitata <sup>2</sup>, con conferme nei manuali di terapia psichiatrica fino agli anni '50 <sup>3</sup>. Più recentemente, altre classi di molecole sono state studiate e confermate come standard terapeutici nei disturbi affettivi e nelle psicosi, mentre l'uso terapeutico degli oppiacei è stato trascurato ed è sopravvissuto soltanto come terapia dell'abuso di altri oppiacei. L'utilizzo degli oppiacei solo in questo settore dipende, in parte, da alcuni equivoci insoliti riguardanti i rischi d'abuso e la dipendenza da sostanze oppiacee. I dati sull'utilità degli oppiacei nelle malattie mentali sono quindi esigui <sup>4-7</sup>, e contano in parte su dati ricavati 'a latere' dall'impiego su popolazioni di tossicomani. Nella nostra esperienza personale, il metadone a dosaggio variabile (5-300 mg/die) è in grado di correggere il complesso delle alterazioni psicopatologiche di soggetti eroinomani rispetto ai soggetti seguiti in regime *drug-free*, in termini di numero di sintomi riferiti e gravità media degli stessi <sup>8</sup>. Dosi maggiori sono richieste nei soggetti più gravi sul piano dello psicoticismo, della distimia, dell'ideazione paranoide e dei sintomi somatici. Minor peso nel determinare la variabilità del dosaggio hanno invece le dimensioni d'ansia, di fobia, di sensitività interpersonale e di ossessività-compulsività. Il dosaggio metadonico è maggiore nei soggetti con doppia diagnosi, nei poliabusatori e nei soggetti più aggressivi, che presentano condotte violente, irritabilità-disforia, aggressività clastica o rabbia <sup>9</sup>. Le stesse condizioni che richiedono dosaggi di stabilizzazione maggiori in un programma di mantenimento metadonico <sup>10</sup>, costituiscono fattori di risposta negativa in un programma di mantenimento naltrexonico <sup>11</sup>. Il metadone somministrato a una serie di soggetti con doppia diagnosi per psicosi induce un buon compenso dei sintomi psicotici insieme alle condotte di abuso <sup>12</sup>.

Infine, il risultato forse più suggestivo è quello di un'osservazione a 8 anni sul mantenimento metado-

nico in un campione con elevata prevalenza di doppia diagnosi psichiatrica, in cui i soggetti mentalmente malati assumono dosaggi mediamente più elevati e restano in trattamento con maggiore probabilità a medio-lungo termine, al contrario di quanto avviene nel breve termine. Da ciò si ricava la proprietà del mantenimento con agonisti nel promuovere un circolo virtuoso tra terapie *compliance*, elettivamente nei soggetti in apparenza più gravi, cioè quelli con doppia diagnosi <sup>10 13</sup>.

La restrizione dell'uso degli oppiacei alla tossicomania e alla terapia del dolore li ha resi, come nell'espressione che Callaway usa per la buprenorfina <sup>14</sup>, "orfani inadottabili" per la cura delle altre malattie mentali. Le ragioni di tale restrizione sono piuttosto corrispondenti ad un pregiudizio che non a fondamenti scientifici. In anni precedenti l'epidemia di tossicomania da oppiacei, l'uso degli oppiacei agonisti in mantenimento era, per esempio, indicato per i soggetti che, dopo la disintossicazione dagli oppiacei, non erano in grado di condurre una vita normale (Conferenza Nazionale sull'oppio, Ginevra, 1924). Era quindi ammesso, così come lo è, di nuovo, negli ultimi anni, mantenere una dipendenza fisica da oppiacei se tale intervento porta ad un guadagno in termini di funzionamento psichico e riabilitazione del paziente. Il legame, peraltro reversibile, della dipendenza fisica è comune a molti altri composti, psichiatrici (benzodiazepine) e non (betabloccanti, ormone tiroideo, insulina, cortisonici), la cui somministrazione è invece consentita in maniera indiscussa. D'altro canto, la legge consente la somministrazione cronica, nei disturbi mentali, di benzodiazepine, le quali non sono indicate per la terapia di mantenimento e hanno un rischio di abuso, soprattutto nei soggetti tossicomani, paragonabile, ad alcuni composti oppiacei "fasici". Il punto di vista che ritiene i disturbi psichici, per esempio quelli affettivi, condizioni non abbastanza gravi da accettare l'inconveniente di una dipendenza farmacologica è, quindi, alquanto discutibile. Infine, c'è da dire che, a differenza di quanto accade per l'astinenza da benzodiazepine, quella da oppiacei non è una condizione potenzialmente letale per complicanze convulsive. La sospensione graduale di una terapia oppiacea non comporta disagio astinenziale sensibile, mentre la sospensione brusca di una eventuale terapia oppiacea non ha ragione di essere se non nell'atteggiamento disfunzionale dei tossicomani nelle prime fasi dei programmi terapeutici. Limitare, quindi, i trattamenti oppiacei sulla base della inopportunità di indurre tolleranza agli oppiacei in soggetti non tolleranti appare oggi anacronistica, anche in rapporto al concetto di tossicomania codificato dal DSM-IV TR. Se la terapia di maggiore efficacia per la tossicomania da oppiacei è il mantenimento con agonisti, totali o parziali, e la tossicomania si diagnostica indipendentemente dalla

**Tab. 1.** Revisione degli studi sull'utilizzo della buprenorfina in eroinomani con comorbidità psichiatrica. *Review of studies on the use of buprenorphine in heroin addicts with psychiatric comorbidity.*

Autori	Anno	Campione	Disegno	Diagnosi	Dosaggi (mg/die)	Risultati
Emrich et al.	1982	10	PI <sup>1</sup> -B-PI <sup>2</sup> (5-8 gg) pc, db crossover	Doppia DEP (Resistente)	0,4	50% risposta Effetto rapido (HAMD)
Resnick & Falk	1987	15 (a) + 20 (b)	PI-B-PI (a) 9-15 gg PI-B / B-PI (b) 1 gg * 2	Psich (a) Tox (b)	0,3-1,2 (a) 0,2 (b)	9 responders. <i>Borderline</i> 9/9 vs. 0/6 HAMD
Morgan & Callaway	1990	12 (11 vs. 1)	B-PI (db) n = 8 Aperto, n = 4 1 gg	12 Psich (8 DEP) 1 sano (6 dolore)	0,15 * n	9 effetti positivi, 1 (sano) disforia
Kosten et al.	1990	40	35% dei pazienti: Riduzione da 55 mg metadone (media) -10 mg/sett a 25 mg stabili per due settimane, poi switch a buprenorfina	Tox DEP vs. Tox	2-8 mg 3,2 media	Risposta positiva Correzione ITT
Bodkin	1995	10	Aperto, 6 settimane	DEP (Resistente)	1,3 (medio)	86% (60% ITT) Nausea, disforia in 30%
Callaway	2001	5	Case series	DEP (3) Panico (1) Distimia (1)	1,2	Risposta rapida, stabile per diversi anni
Seifert et al.	2005	26	RC, 2 settimane Detossificazione: CBZ-Met vs. CBZ-B. (basse dosi)	Tox	Basse	<i>Dropout</i> simile Sintomi affettivi maggiori in Met
Poirier et al.	2004	73	Osservazione 3 mesi	Tox	8,5 (media)	Predittori positivi Bassa noia e disimibizione (Zuckerman), Alta psicopatologia (ASI) Non depressione (MMPI) Non familiarità per disturbi affettivi e <i>addiction</i>
Maremmani et al.	2005	138	Osservazione dopo <i>early attrition</i> Met 70 mg vs. B. 7 mg	Tox	8 (media)	Effetto positivo equivalente al metadone sulle dimensioni SCL90, su soggetti con <i>addiction</i> più lieve
Gerra et al.	2004	154	Osservazione 12 settimane Met 80 mg vs. B. 9 mg	Tox	9 (media)	Depressione predittore positivo di astinenza e ritenzione in Bup
Pani et al.	2000	72	RC, db multicentrico Met 60 mg vs. B. 8 mg	Tox	8	Predittori negativi: grave psico patologia, sintomi depressivi e paranoidi (SCL90)

B = Buprenorfina; CBZ = Carbamazepina; db: doppio cieco; DEP = Depressione; Met = Metadone; PC = Controllato con placebo; PI = Placebo; Psich = Pazienti psichiatrici; RC = Randomizzato controllato; Tox = Pazienti con dipendenza da oppiacei; ITT = *Intention to treat*.

tolleranza agli oppiacei, non sussiste più lo scrupolo di rendere tolleranti individui che non lo sono al momento dell'osservazione. Questa procedura mira, infatti, non già al tamponamento dell'astinenza ma al controllo del comportamento recidivante. Peraltro, nei programmi di mantenimento con agonisti anche per soggetti già tolleranti, il livello di tolleranza viene di regola innalzato rispetto al livello di base, poiché l'effetto anticraving si ottiene per dosi maggiori di quelle antiastinenziali. In ultimo vale la pena di ricordare che la buprenorfina, come gli altri oppiacei terapeutici, agisce come farmaco psicotropo sulla tossicodipendenza in quanto malattia cerebrale con manifestazioni psichiche e comportamentali. Il suo eventuale uso in altri disturbi mentali che non comportino, per loro natura, assuefazione agli oppioidi, non è quindi in alcun modo un salto concettuale.

Tra i composti oppiacei la buprenorfina presenta caratteristiche tali da renderla più maneggevole di altri oppiacei, per l'uso in pazienti psichiatrici non tossicomani. Innanzitutto, anche in caso di non-risposta dopo un periodo di assunzione, il disimpegno dalla buprenorfina è semplice, poiché la lunga emivita consente una gradualità meno ripida e quindi meno sensibile rispetto al metadone. Il potenziale d'abuso è limitato nelle formulazioni sublinguali, inefficaci *per os*, e protette da eventuali assunzioni per via iniettiva dalla formula combinata con il naloxone. Il sovradosaggio accidentale è autolimitante, e in soggetti già assuefatti al farmaco è improbabile per l'effetto *ceiling*<sup>15</sup>.

## Buprenorfina e psicopatologia

Le basi biologiche per attendersi un effetto terapeutico dalla buprenorfina sui disturbi mentali risiedono nella peculiarità del suo profilo recettoriale. Essa combina una caratteristica strettamente associata alla sua proprietà anticraving, ovvero l'agonismo  $\mu$ ; ma d'altra parte possiede anche proprietà di antagonismo  $\kappa$ <sup>16</sup>. La presenza di un'azione  $\mu$ -agonista consente di poter valutare l'azione antagonista durante il trattamento, a differenza di quanto accade per gli antagonisti puri, che inducono un tasso di ritenzione in trattamento decisamente basso, per gli eroinomani e sono particolarmente mal tollerati da soggetti eroinomani con disturbi mentali psicotici o dell'umore<sup>11 17</sup>.

Per prima cosa occorre dire che l'elevato livello di psicopatologia non è il fattore responsabile di un eventuale uso improprio di buprenorfina da parte dei pazienti. Da studi effettuati sul fenomeno dell'uso iniettivo della buprenorfina è emersa l'assenza di correlazione con i disturbi mentali o la grave compromissione psichica<sup>18 19</sup>. Dunque la presenza di una patologia psichiatrica in un eroinomane non controindica, in nessun modo, l'utilizzo della buprenorfina. In alcuni studi, tuttavia, la buprenorfina sembra dare

risultati peggiori quando i pazienti mostrano sintomi psicopatologici in assenza di un trattamento specifico per la psicopatologia<sup>20</sup>. L'assenza di familiarità affettiva, e un alto livello di *discomfort* psicopatologico secondo l'*Addiction Severity Index*, sono tra i predittori di ritenzione in un programma buprenorfino<sup>21</sup>, mentre la depressione misurata secondo l'MMPI è predittori negativo<sup>21</sup>. Il punteggio SCL-90 per le dimensioni depressione e paranoia è predittore negativo di ritenzione in un programma buprenorfino rispetto ad uno metadonico a dosi equipotenti<sup>22</sup>. In un nostro recente studio (dati non pubblicati), tuttavia, emergono alcuni dati relativi all'efficacia della buprenorfina sulla psicopatologia associata all'eroinismo. Lo studio riguarda un centinaio di soggetti, che sono rimasti in trattamento per almeno 3 mesi, e sono quindi sopravvissuti al cosiddetto "attrito iniziale". I soggetti sono stati poi seguiti per un ulteriore anno di trattamento. Il confronto è particolarmente interessante perché i dosaggi medi dei due gruppi sono paragonabili in termini di livello di agonismo, rispettivamente intorno a 8 mg di buprenorfina e 60 mg di metadone. Ai tre mesi, il miglioramento espresso in aumento del punteggio del *Global Adjustment Functioning* del DSM-IV<sup>23</sup> e riduzione del punteggio medio di un inventario di sintomi psicopatologici quale è l'SCL-90<sup>24</sup> è equivalente nei due gruppi. L'entità delle varie dimensioni psicopatologiche, ridotto durante i tre mesi di trattamento, per tutte, non è diverso nei due gruppi. Il livello di psicopatologia di partenza è, invece, più grave nei soggetti in metadone e su tutte le dimensioni SCL90. Tuttavia nel successivo controllo dei pazienti che terminano il *follow-up* di un anno la buprenorfina ottiene risultati più consistenti del metadone. Così, se la potenza  $\mu$ -oppioidergica è verosimilmente il fattore chiave per poter indurre un miglioramento significativo "sgrossando" la psicopatologia nei casi più compromessi, la buprenorfina sembrerebbe avere una efficacia elettiva e maggiore nell'aggredire forme di sofferenza psichica interferenti con la qualità di vita, soprattutto nel lungo termine.

## BUPRENORFINA COME ANTIDOTO DELLA DISFORIA

Una caratteristica psicopatologica peculiare dei soggetti tossicodipendenti è sicuramente la disforia dell'umore che è avvertibile sia durante la fase attiva della tossicodipendenza, sia nelle fasi post-critiche. Un gruppo di 73 soggetti che erano rimasti in trattamento per un mese a partire da un gruppo di 115 soggetti reclutati sono stati osservati per un periodo massimo di ulteriori 2 mesi ad un dosaggio medio di  $8,5 \pm 2,6$  mg/die di buprenorfina, in modo da stabilire i predittori di *outcome*. Sono indici di buona risposta terapeutica un elevato livello di sofferenza psicopatologica (disforia) associato alla dipendenza (sottoscala psicopatologica della *Addiction Severity In-*

*dex*), un basso punteggio per la suscettibilità alla noia e per la disinibizione nella scala di Zuckerman, l'assenza di depressione secondo il MMPI ma non secondo la scala di Jouvent, assenza di dipendenza da alcool, familiarità negativa per tossicomania o disturbi affettivi, breve durata della tossicomania (< 10 anni). In questo studio, dunque, i soggetti con maggiore compromissione psicopatologica tendono a dare risultati migliori, anche nel breve termine <sup>21</sup>.

Poiché l'azione sulla disforia potrebbe dipendere dall'azione sui recettori  $\kappa$ , alcuni autori hanno utilizzato un espediente farmacologico, per valutarne separatamente gli effetti psicotropi.

Nel rilievo di Rothman, 15 soggetti sono stati trattati per 3 mesi con un'associazione buprenorfina e naltrexone a dosaggio tale (50 mg) da sopprimere l'azione mu-oppiodergica di 4 mg di buprenorfina, lasciando l'antagonismo  $\kappa$  come unico effetto <sup>25</sup>. Un terzo dei soggetti rimane in trattamento, con un'astensione assoluta dall'uso di oppiacei come di cocaina per la quasi totalità dei rilievi e dei soggetti. Si trattava di eroinomani maschi non attivi in eroina (selezionati per assenza di tolleranza agli oppiacei), di età media  $41 \pm 7$  anni e dipendenti da  $19 \pm 8$  anni. L'antagonismo  $\kappa$  produce quindi risultati superiori a quelli attesi dal solo antagonismo mu. Tali risultati potrebbero richiamare una proprietà anticraving della buprenorfina legata all'azione sul recettore  $\kappa$ . In alternativa, si potrebbe ipotizzare essere un'attenuazione di quella disforia che è indotta dalla sola azione degli antagonisti nei soggetti eroinomani, migliorando così l'adesione al trattamento, al pari di quanto per esempio, si ottiene con la combinazione naltrexone-fluoxetina <sup>26</sup>.

L'esperimento è stato replicato da Gerra su un piccolo campione di soggetti (N = 6) che avevano già interrotto, dopo un periodo variabili da alcuni giorni ad alcune settimane, un programma di mantenimento naltrexonico. Gli stessi soggetti, trattati con una combinazione di buprenorfina 4 mg + naltrexone 50 mg (secondo lo schema di Rothmann) rimangono in trattamento a  $5,5 \pm 1,1$  mesi per l'83%, riportando un minore livello di disforia, depressione, irritabilità, ansia, astenia, nausea, fastidio/dolore epigastrico <sup>27</sup>. Altri studi hanno indagato l'efficacia della buprenorfina nel migliorare l'assetto psichico in gruppi eterogenei di pazienti psichiatrici, accomunati quindi trasversalmente da una generica *disforia*.

L'uso della buprenorfina appare efficace anche nel Disturbo *Borderline* di Personalità. Resnick e Falk <sup>28</sup> riportano i dati relativi a due gruppi di pazienti con elevata prevalenza (60%) di diagnosi di disturbo *borderline* secondo il DSM-III-R, di cui il primo gruppo composto da soggetti non eroinomani e il secondo da eroinomani in astinenza. Nel gruppo dei non eroinomani soltanto i soggetti *borderline* riportano un miglioramento dopo assunzione di buprenorfina, stabile

nell'arco di un mese di assunzione (30-50% di riduzione dell'HAMD e 43-50% della sintomaticità complessiva). L'effetto iniziale della buprenorfina è controllato con placebo in un disegno Pl-B-Pl in 9-14 gg per una parte dei pazienti e due sessioni simmetriche Pl-B/B-Pl. In realtà il secondo gruppo di pazienti non costituisce un modello accettabile per studiare le proprietà antidepressive della buprenorfina, poiché è composto da eroinomani in astinenza. Nel primo gruppo l'effetto antidepressivo è invece dimostrabile. Anche nella comorbidità psichiatrica aspecifica la buprenorfina sembra possedere proprietà anti-psicopatologiche. Morgan e Callaway, per esempio <sup>29</sup>, hanno indagato gli effetti della buprenorfina in un gruppo di maschi adulti in una singola sessione di somministrazione di dosi singole, o ripetute di 0,15 mg fino alla comparsa di effetti misurabili. Nel campione sono inclusi 8 soggetti valutati in doppio cieco e 4 in aperto, e comprende 11 soggetti affetti da disturbi psichici eterogenei, in cui ricorre la diagnosi di depressione ma la comorbidità è la regola, e 1 soggetto di controllo. Un'anamnesi di dolore cronico è presente in 6 soggetti, la storia di un consumo di sostanze senza assuefazione è frequente nella storia degli 11 pazienti psichiatrici. I dati consentono di qualificare come positivo l'effetto della buprenorfina in soggetti con diagnosi psichiatriche che includono tipicamente sintomi affettivi. Aneddotica è l'osservazione che l'unica reazione negativa alla buprenorfina (nausea e disforia) compare nel soggetto di controllo. Infine, può essere incluso nel concetto di disforia anche lo stress e la precarietà dell'adattamento sociale e lavorativo alla quale vanno incontro gli eroinomani durante il trattamento (fase post-critica) o nei periodi che sottendono una ricaduta (fase inter-critica). Nei soggetti che rimangono a lungo termine in trattamento, le condizioni ambientali ed anche la propria posizione nei riguardi dell'ambiente subiscono un'evoluzione: se da un lato la riabilitazione rappresenta oggettivamente un arricchimento del proprio patrimonio di risorse, dall'altro l'interazione con l'ambiente durante e come conseguenza del reinserimento può comportare una certa dose di stress. Ciò che si tradurrebbe automaticamente in eu-stress nei soggetti normali può invece raggiungere la soglia del *distress* nei soggetti con ipofunzione oppioide. In essi, la maggiore sensibilità al dolore, la ridotta resistenza allo sforzo e la ridotta reattività agli stimoli ambientali può rappresentare un prodromo di ricaduta, come equivalente di uno squilibrio oppioide cronico che si esprime attraverso la ricomparsa del comportamento di ricerca dell'eroina <sup>30-32</sup>. Nel caso del trattamento con agonisti, il regime di mantenimento è funzionale alla riabilitazione in quanto consente di calibrare il dosaggio del farmaco non solo per raggiungere un equilibrio "di minima" (urine negative in soggetti disadattati), ma per mantenere l'equilibrio attraverso

stadi crescenti di riabilitazione, fino a sostenere l'adattamento pieno e stabile. La buprenorfina sembra, dunque, poter essere considerata come "antidoto della disforia".

## BUPRENORFINA E SINDROMI PSICHIATRICHE

### Depressione

Un'alterazione del funzionamento oppioide nella depressione è documentato da più autori<sup>33-35</sup> anche se altri rilievi ne disconfermano l'importanza almeno in alcuni tipi di depressione<sup>36</sup>.

Proprietà antidepressive sono state documentate sia per gli agonisti misti con prevalente azione sul recettore  $\mu$  (morfina, metadone), sia per gli agonisti  $\kappa$  (ciclazocina, pentazocina) questi ultimi tuttavia dotati di effetto psicotomimetico<sup>37,38</sup>.

La buprenorfina associa ad un agonismo  $\mu$  parziale, soggetto a *plateau* data l'elevata affinità, un antagonismo  $\kappa$ , protettivo quindi rispetto agli effetti psicotomimetici degli agonisti "misti". Alcuni clinici hanno segnalato possibili proprietà maniacali, che tuttavia potrebbero banalmente configurarsi come fasi di eccitamento indotto da sostanze in soggetti predisposti, o semplicemente effetti euforizzanti transitori attesi in soggetti non tolleranti<sup>39</sup>. La stessa osservazione è infatti documentata per altri oppiacei, quali il fentanyl<sup>40</sup>.

Sulla base del miglioramento psicopatologico registrato nei tossicodipendenti, e dei pochi dati sulle proprietà antidepressive di vari oppiacei, la buprenorfina è stata somministrata a piccoli gruppi di pazienti depressi non tossicomani.

Emrich et al. hanno esaminato un piccolo gruppo di pazienti con depressione doppia, prevalentemente resistente ai trattamenti tradizionali, in uno studio controllato a doppio cieco. Il miglioramento medio è rapido e consistente<sup>4</sup>.

Bodkin et al. hanno studiato un gruppo di 10 pazienti con depressione refrattaria al trattamento con farmaci appartenenti ad almeno due classi di antidepressivi tradizionali (TCA, SSRI, IMAO). Ad un dosaggio medio di 1,3 mg/die, 6 dei 7 pazienti che hanno tollerato il farmaco presentano una risposta significativa entro 6 settimane (quindi un tasso di risposta del 60% correggendo per la ritenzione). La depressione ha un profilo "atipico" in 9/10, ma l'unico soggetto con depressione "tipica" e il *non-responder* non sono la stessa persona<sup>41</sup>.

Resnick e Falk sperimentano una riduzione dei sintomi psicopatologici in 9 di 15 pazienti, con una discriminante assoluta rappresentata dalla diagnosi di disturbo *borderline* di personalità (DSM-III-R). In questi soggetti il punteggio sulla scala di Hamilton si riduce del 30-50% nel corso di un mese di assunzione di buprenorfina al dosaggio di 0,3-12,3 mg, mentre gli altri soggetti, nelle prime 1-2 settimane di pro-

va non mostrano differenza rispetto al placebo<sup>28</sup>. Morgan e Callaway riportano un effetto positivo nel 73% di un piccolo campione di 11 maschi non tossicomani ma affetti da varie malattie psichiatriche, in 8 casi con un quadro depressivo di asse I Morgan, 1990<sup>29</sup>. Nello studio multicentrico italiano le dimensioni prevedibilmente aggredibili mediante oppiacei  $\mu$ -agonisti, ovvero depressione, ansia e aggressività, sono effettivamente quelle in cui la variazione è più marcata con la buprenorfina. L'azione antidepressiva della buprenorfina si esplica specificamente sugli eroinomani depressi all'ingresso in trattamento<sup>22</sup>. L'effetto è riportato in relazione a dosaggi compresi tra 2 e 8 mg/die, e nel corso del primo mese di trattamento<sup>42</sup>. Dean et al., nel confronto controllato e randomizzato con il metadone, riportano un miglioramento equivalente sulla BDI (*Beck Depression Inventory*)<sup>43</sup>.

In un gruppo di eroinomani trattati, per tre mesi, con dosaggi medi di metadone (81,5  $\pm$  36,4 mg/die) e buprenorfina (9,2  $\pm$  3,4 mg/die) la ritenzione è simile, ma mentre i soggetti che restano nel programma metadonico non mostrano caratteristiche distintive rispetto a quelli che fuoriescono, i sintomi depressivi sono predittivi di ritenzione per il gruppo in buprenorfina, correggendo secondo il modello *intention-to-treat*. I gruppi non possono dirsi paragonabili data l'assenza di randomizzazione, tuttavia i sintomi depressivi si associano nel gruppo in buprenorfina a più lunga ritenzione e minore uso di oppiacei al termine dell'osservazione<sup>44</sup>.

I disturbi d'ansia, ipotetico *target* dei farmaci antidepressivi, sembrano anch'essi coperti da livelli modesti di agonismo oppiaceo. I soggetti con disturbi d'ansia infatti rispondono mediamente a dosaggi più contenuti di metadone, come se l'interazione della terapia oppiaceo con il disturbo d'ansia producesse un circolo virtuoso tra psicopatologia tossicomana e psicopatologia indipendente<sup>13</sup>.

Seifert et al.<sup>45</sup> riportano i dati relativi al confronto tra due regimi di trattamento antiastinenziale, in cui la carbamazepina è associata al metadone o alla buprenorfina per un periodo di due settimane. I risultati indicano un migliore compenso affettivo nei soggetti trattati con l'associazione carbamazepina-buprenorfina al termine dell'osservazione. L'interpretazione dei dati è resa difficoltosa dal fatto che la carbamazepina è un noto induttore del metabolismo CYP3A4 del metadone, e che l'induzione si realizza appunto dopo 1-2 settimane<sup>46</sup>, mentre non vi sono dati associati per quanto concerne l'interazione con la buprenorfina. Il disegno di questo studio randomizzato meriterebbe comunque di essere ripreso, anche se i risultati in questione potrebbero semplicemente riflettere una riduzione della dose teorica di metadone per una interazione metabolica.

Kosten et al.<sup>42</sup>, hanno valutato l'effetto antidepressivo della buprenorfina in un gruppo di 40 pazienti re-

clutati per il 35% da programmi metadonici già in corso a dosi medie di 55 mg. Dopo un disimpegno parziale dalla terapia metadonica e due settimane di assestamento alla dose finale (25 mg) al fine di consentire il passaggio alla buprenorfina, questi soggetti hanno iniziato il trattamento insieme all'altro 65% del campione, al momento non trattato. Così, i risultati sembrano dimostrare l'efficacia della buprenorfina nel correggere i sintomi da deficit oppiaceo, senza consentire paragoni con dosi equipotenti di metadone (3,2 di media è paragonabile a 25 mg, ma non ai 55 mg che rappresentava la dose di stabilizzazione) o con condizioni depressive non secondarie all'intossicazione da oppiacei.

In conclusione, l'integrazione dei dati a favore di un effetto antidepressivo della buprenorfina con quelli che indicano concordemente la psicopatologia come fattore negativo per il successo del trattamento possono trovare una spiegazione nell'eterogeneità della patologia depressiva. Sintomi depressivi possono corrispondere a depressioni episodiche di varia intensità, a distimia, a intossicazione cronica da sostanze varie, a disturbi d'ansia, ma anche a fasi depressive o miste di disturbo bipolare maggiore I. Quindi, se la depressione maggiore melanconica o il disturbo bipolare I, a parità di gravità della tossicomania in sé, possono mostrare una peggiore risposta al trattamento con buprenorfina, la distimia, i disturbi d'ansia e le disforie croniche come quelle dei disturbi di personalità del cluster B sembrano, invece, rispondere in maniera soddisfacente innescando così un circolo virtuoso in termini di ritenzione e di modificazione delle condotte di abuso. La buprenorfina sembra, inoltre, essere indicata per indurre un compenso migliore nei soggetti trattati con naltrexone che sviluppano sintomatologia depressiva<sup>47</sup>. In controtendenza con la visione che vuole nella soluzione *agonist-free* o *drug-free* la priorità nei trattamenti a lungo termine della tossicomania, sarebbe preferibile sul piano etico "passare" ad un agonista ben tollerato come la buprenorfina, soggetti *responders* al naltrexone ma costretti ad assumere anche farmaci antidepressivi o ansiolitici. Una monoterapia buprenorfina sarebbe quindi preferibile ad una politerapia aspecifica (rispetto al sistema oppiaceo) gravata da effetti collaterali.

### Psicosi

Nella fase di induzione gli agonisti  $\mu$  possono indurre una condizione endocrina simile a quella indotta dai neurolettici<sup>48</sup>, con antagonismo dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene<sup>49</sup> e incremento della prolattina<sup>48,50</sup>. Parallelamente, possono comparire sedazione e sintomi depressivi per un'interferenza con il sistema dopaminergico.

Nella mania<sup>48</sup>, il metadone (10 mg), agonista totale  $\mu$  e  $\kappa$ , contrasta i sintomi di eccitamento. La sospensione

ne brusca del metadone in soggetti tolleranti può essere seguita da episodi psicotici<sup>51,52</sup>.

Gli oppiacei  $\kappa$ -agonisti possiedono proprietà psicomimetiche, specialmente in assenza di un agonismo  $\mu$ , come nel caso di ciclazocina e pentazocina<sup>37,38,53</sup>. I livelli di dinorfina,  $\kappa$ -agonista endogeno, sono correlati alle condizioni psicopatologiche in pazienti affetti da schizofrenia<sup>54,55</sup>.

Alla proprietà  $\kappa$ -antagonista della buprenorfina potrebbe quindi corrispondere un effetto antipsicotico. Schmauss et al. riportano un effetto antipsicotico in aperto su un gruppo di 10 pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico che non stanno assumendo neurolettici. L'effetto dopo singola dose compare nel 70% dei pazienti e ha una durata di circa 4 ore<sup>56</sup>.

### Dosaggi ed effetti psicotropi

Il profilo d'azione della buprenorfina cambia a seconda del dosaggio. A dosaggi di pochi mg/die, l'effetto agonista  $\mu$  è presente e dose-dipendente con una proporzionalità aritmetica, il blocco recettoriale  $\mu$  è incompleto e l'antagonismo  $\kappa$  presente. Oltre i 16 mg l'effetto agonista raggiunge il *plateau*<sup>15,16</sup>, ad un livello che equivale a quello di 65 mg di metadone<sup>57-59</sup>, ed il blocco si fa completo<sup>60</sup>.

Nei soggetti non tolleranti agli oppiacei, i dosaggi utili nel correggere i sintomi depressivi cominciano dagli 0,4 mg<sup>4,61</sup>. Nei soggetti eroinomani i dosaggi sono maggiori, coerentemente con il fatto che il sistema oppiaceo dei soggetti tossicomani è tollerante all'inizio della terapia, e che i dosaggi sono incrementati in funzione del *target* anti-tossicomano che è indipendente dall'effetto sull'umore. Si tratta di dosaggi contenuti rispetto al *range* di dosaggio (2-32 mg/die) impiegato nei trattamenti per la tossicodipendenza. La correlazione tra psicopatologia, depressione in particolare, e risposta alla buprenorfina non è dose-dipendente, essendo il dosaggio medio di 8,5 mg/die (in un *range* di 3-16 mg/die)<sup>21,62</sup>.

Schottenfeld et al.<sup>63</sup> individuano, addirittura, un possibile effetto bifasico della buprenorfina rispetto alla psicopatologia depressiva, con dosi intorno ai 4 mg associate a effetto favorevole e dosi maggiori a effetto meno favorevole.

Esisterebbero, quindi, due tipologie di depressione, di cui una – associata a grave tossicomania e personalità *sensation-seeking* – predirebbe una risposta negativa alla buprenorfina, mentre un'altra – corrispondente a distimia o depressione associata a disturbi d'ansia – risentirebbe brillantemente dell'azione della buprenorfina. Il comportamento discriminante potrebbe essere quello di uso di sostanze, come suggerito dall'interpretazione dei dati di Gera et al.<sup>44</sup>: i soggetti depressi rispondono meglio al trattamento con buprenorfina, e nel gruppo della bu-

prenorfina la depressione è anche associata a minore tasso di positività urinaria. Invece, i depressi nel gruppo metadonico non sono avvantaggiati nel senso della ritenzione né sono più astinenti, ma potrebbe trattarsi di depressi diversi in termini di diagnosi longitudinale, dato il carattere osservazionale dello studio.

### **Patient-treatment matching: strategie di collocazione dei pazienti con doppia diagnosi nei programmi con buprenorfina**

La strategia di impiego della buprenorfina deve tener conto di due coordinate: la gravità della tossicomania, e la gravità della psicopatologia, considerando come psicopatologia “meno grave” sul piano dell’instabilità comportamentale i disturbi d’ansia e le distimie, il disturbo ossessivo e i disturbi di personalità senza comorbidità con disturbi affettivi maggiori. Per quanto concerne la tossicomania, è da considerarsi grave la tossicomania segnata da craving elevato, da recidivismo, da poliabuso, da polidipendenza.

La strategia logica per collocare la buprenorfina rispetto ai presidi già esistenti (in Italia metadone e naltrexone), è quella di sfruttare al massimo la garanzia di ritenzione in trattamento, scegliendo in prima istanza i trattamenti a spettro più ampio. In seconda istanza, è possibile ricollocare pazienti già trattati in programmi con buprenorfina in rapporto alla praticabilità o alla preferibilità di questa opzione. Consideriamo per primi i soggetti trattati con naltrexone a mantenimento, escludendo il trattamento *short-term* in quanto aspecifico. In questo gruppo, alcuni soggetti sono *responders* in quanto a tossicomania, altri sono *responders* ma necessitano di terapie aggiuntive per mantenere controllati i sintomi affettivi (es. SSRI)<sup>26</sup>, oppure utilizzano altre sostanze (tipicamente alcool, e/o benzodiazepine)<sup>64</sup>, altri ancora non sono compensati sul piano tossicomano (*non-responders*). I soggetti non compensati e quelli compensati ma disforici o abusatori possono essere passati all’agonista parziale, mentre quelli compensati e normoforici, *ex juvantibus*, possono essere mantenuti sotto naltrexone.

Nell’ottica di minimizzare la *dropout*, e saltando l’opzione a più alto *dropout* (l’antagonista), si potrebbero assegnare al mantenimento con buprenorfina i tossicomani *drug-free* o al primo trattamento che rispondono ai criteri per essere inseriti in un trattamento naltrexonico. I tassi di ritenzione, in virtù dell’atteso miglior compenso psicopatologico, sarebbero così aumentati.

Per quanto concerne il rapporto con l’opzione metadonica, è utile suddividere lo spettro delle tossicodipendenze in aree per mezzo delle due coordinate

“gravità tossicomanoica” e “gravità della psicopatologia”:

- soggetti con tossicomania di gravità medio-elevata (tale da rispondere a dosaggi di metadone 80 mg e/o resistente al naltrexone) e portatori di disturbi mentali di intensità media;
- soggetti con tossicomania di gravità media (tale da rispondere a dosaggi di metadone inferiori agli 80 mg resistente o meno al naltrexone) e portatori di disturbi mentali di peso minore;
- soggetti con tossicomania di gravità media (tale da rispondere a dosaggi di metadone inferiori agli 80 mg, resistente o meno al naltrexone), e portatori di disturbi mentali di peso maggiore.

Il primo gruppo dovrebbe essere inserito o proseguito in programmi di mantenimento metadonico, da cui possono ottenere risposta completa o parziale, nei casi realmente resistenti.

Il secondo gruppo, se trattato con metadone, può presentare con il passaggio alla buprenorfina miglioramento nella tollerabilità del regime terapeutico, della qualità di vita e nell’equilibrio psiconeuroendocrino, a dosaggi  $\mu$ -equivalenti. Il passaggio dovrebbe avvenire solo nei pazienti stabilizzati rispetto all’uso di oppiacei e non in fase di acuzie psicopatologica.

Il terzo gruppo potrebbe essere il gruppo di elezione per la buprenorfina, quello cioè per il quale il mantenimento con buprenorfina, come trattamento di prima linea, può essere non solo equivalente, ma preferibile in termini di efficacia per migliore compenso della psicopatologia associata.

Quanto maggiore è il rapporto psicopatologia/tossicomania, ovvero si configurano casi di tossicomanie di gravità contenuta e a esordio recente, tanto migliore si preannuncia l’impatto globale della buprenorfina sull’evoluzione del quadro clinico.

### **Conclusioni**

Nonostante che le sostanze oppiacee siano state proposte, nel passato, per il trattamento di sindromi disforiche, depressione e psicosi, i dati sull’utilità di questi composti sulle malattie mentali permangono esigui. Le ragioni per la restrizione dell’uso di queste sostanze sono più dovute ai pregiudizi sugli oppiacei che non a fondamenti scientifici. La buprenorfina, per le sue caratteristiche farmacologiche, ha, comunque, dimostrato di possedere nei pazienti psichiatrici proprietà antidepressive, antidisforiche e antipsicotiche. Inoltre, potrebbe rappresentare l’oppiaceo di scelta in soggetti che associano *addiction* di gravità moderata a doppia diagnosi per disturbi distimici e d’ansia o disturbi di personalità. I dosaggi ottimali sembrano essere quelli che consentono di combinare il massimo dell’effetto agonista con l’antagonismo  $\kappa$ .

## Bibliografia

- 1 Carlson ET, Simpson MM. *Opium as a tranquilizer*. Am J Psychiatry 1963;120:112-7.
- 2 Kraepelin E. *Manic-depressive illness and paranoia*. Edinburgh: Livingstone 1921.
- 3 Mayer-Gross W, Slater E, Roth M. *Clinical Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1956.
- 4 Emrich HM, Vogt P, Herz A, Kissling W. *Antidepressant effects of buprenorphine*. Lancet 1982;25:709.
- 5 Lehmann HE, Ananth JV, Geagea A, Ban TA. *Treatment of depression with dexedrine and demerol*. Cur Ther Res 1971;13:42-9.
- 6 Exstein I, Pickar D, Gold MS, Gold PW, Pottash AL, Sweeney DR, et al. *Methadone and morphine in depression*. Pharmacol Bull 1981;17:29-33.
- 7 Varga E, Sugerman AA, Apter J. *The effect of codeine on Involutional and senile depression*. In: Verebey K, ed. *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann NY Acad, vol. 398. New York, NY: The New York Academy of Sciences 1982.
- 8 Maremmani I, Daini L. *Sintomi di comorbidità psichiatrica durante il trattamento della dipendenza da eroina*. Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcolismo 2000;23:29-38.
- 9 Maremmani I, Zolesi O, Agueci T, Castrogiovanni P. *Methadone doses and psychopathological symptoms during methadone maintenance*. J Psychoactive Drugs 1993;25:253-63.
- 10 Maremmani I, Canoniero S, Pacini M, Lovrecic M, Tagliamonte A. *An eight year longitudinal study of psychiatric patients on methadone maintenance treatment*. Odvisnosti 2001;2:22-4.
- 11 Maremmani I, Pacini M, Giuntoli G, Lovrecic M, Perugi G. *Naltrexone as maintenance therapy for heroin addiction: predictors of response*. Heroin Addict Relat Clin Probl 2004;6:43-52.
- 12 Walby FA, Borg P, Eikeseth PH, Neegaard E, Kjerpeseth K, Bruvik S, et al. *Use of methadone in the treatment of psychotic patients with heroin dependence*. Tidsskrift for Den Norske Laegeforening 2000;120:195-8.
- 13 Maremmani I, Pacini M, Lovrecic M, Lubrano S, Perugi G. *Maintenance therapy with opioid agonist for heroin addicted patients. Usefulness in the treatment of comorbid psychiatric diseases*. In: Waal H, Haga E, eds. *Maintenance treatment of heroin addiction. Evidence at the crossroads*. Oslo: Cappelen Akademisk Forlag 2003, p. 221-33.
- 14 Callaway E. *Buprenorphine for depression: the un-adoptable orphan*. Biol Psychiatry 1996;39:989-90.
- 15 Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. *Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses*. Clin Pharmacol Ther 1994;55:569-80.
- 16 Nutt DJ. *Receptor pharmacology of buprenorphine*. Research and Clinical Forums 1997;19:9-15.
- 17 Maremmani I, Marini G, Fornai F. *Naltrexone induced panic attacks*. Am J Psychiatry 1998;155:447.
- 18 Phan O, Sanchez M, Bouthillon-Heitzmann P. *Absence of correlation between mental disorders and high-dose buprenorphine. A case-control study*. Presse Med 2005;34:711-8.
- 19 Torrens M, San L, Cami J. *Buprenorphine vs. heroin dependence: comparison of toxicologic and psychopathologic characteristics*. Am J Psychiatry 1993;150:822-4.
- 20 Gasquet I, Lancon C, Parquet P. *Predictive factors for patient maintenance on buprenorphine high dosage treatment: a naturalistic study in primary care*. Encephale 1999;25:645-51.
- 21 Poirier MF, Laqueille X, Jalfre V, Willard D, Bourdel MC, Fermanian J, et al. *Clinical profile of responders to buprenorphine as a substitution treatment in heroin addicts: results of a multicenter study of 73 patients*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:267-72.
- 22 Pani PP, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. *Buprenorphine: a controlled clinical trial on the efficacy in the treatment of opioid dependence*. Drug Alcohol Depend 2000;60:39-50.
- 23 American Psychiatric Association. *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- 24 Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K. *The Hopkins Symptom Checklist (HSCL) – a self report symptom inventory*. Behavioral Science 1974;19:1-16.
- 25 Rothman RB, Gorelick DA, Heishman SJ, Eichmiller PR, Hill BH, Norbeck J, et al. *An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid Dependence*. J Subst Abuse Treat 2000;18:277-81.
- 26 Maremmani I, Zolesi O, Daini L, Castrogiovanni P, Tagliamonte A. *Fluoxetine improves outcome in addicted patients treated with opioid antagonists*. Am J Addict 1995;4:267-71.
- 27 Gerra G. *Buprenorfina in associazione a trattamento prolungato con naltrexone in soggetti affetti da grave dipendenza da eroina*. In: Lucchini A, ed. *L'uso della buprenorfina nel trattamento della tossicodipendenza*. Milano: Franco Angeli 2002.
- 28 Resnick RB, Falk F. *Buprenorphine: pilot trials in borderline patients and opiate dependence: treatment of a common disorder?* In: Harris LS, ed. *Nida research monograph: problems of drug dependence*. Washington, DC: US Government Printing Office 1987.
- 29 Morgan L, Callaway E. *Buprenorphine responders*. Biol Psychiatry 1990;28:1078-80.
- 30 Martin WR. *History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists*. Br J Clin Pharmacol 1979;7:273S-9S.
- 31 Pacini M, Maremmani I. *Medical meaning of psychosocial issues of heroin addiction*. Heroin Addict Relat Clin Probl 2005;7:37-48.
- 32 Maremmani I, Canoniero S, Pacini M. *Psico(Pato)Logia dell'Addiction'. un'ipotesi interpretativa*. Ann Ist Super Sanità 2002;38:241-57.
- 33 Frecska E, Perenyi A, Arato M. *Blunted prolactin response to fentanyl in depression. Normalizing effect of partial sleep deprivation*. Psychiatry Res 2003;118:155-64.
- 34 Weizman A, Gil-Ad I, Grupper D, Tyano S, Laron Z. *The effect of acute and repeated electroconvulsive treatment on plasma beta-endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol secretion in depressed patients*. Psychopharmacology (Berl) 1987;93:122-6.
- 35 Robertson AG, Jackman H, Meltzer HY. *Prolactin response to morphine in depression*. Psychiatry Res 1984;11:353-64.

- 36 Naber D, Jungkunz G. *Opiate receptor sensitivity in depressed patients before and after clomipramine treatment*. J Affect Disord 1986;11:59-62.
- 37 Holtzman SG. *Phencyclidine-like discriminative stimulus properties of psychotomimetic opioids*. Ann NY Acad Sci 1982;398:230-9.
- 38 Fink M, Simeon J, Itil TM, Freedman AM. *Clinical antidepressant activity of cyclazocine – a narcotic antagonist*. Clin Pharmacol Ther 1970;11:41-8.
- 39 Jagadheesan K, Muirhead D. *Possible manic potential of buprenorphine*. Aust N Z J Psychiatry 2004;38:560-1.
- 40 Matussek N, Hoehe M. *Neuropsychobiology. Investigations with the specific  $\mu$ -opiate receptor agonist fentanyl in depressive patients: growth hormone, prolactin, cortisol, noradrenaline and euphoric responses*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1989;1:291-5.
- 41 Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. *Buprenorphine treatment of refractory depression*. J Clin Psychopharmacol 1995;15:49-57.
- 42 Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. *Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers*. J Subst Abuse Treat 1990;7:51-4.
- 43 Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick RP. *Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence*. Eur Psychiatry 2004;19:510-3.
- 44 Gerra G, Borella F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bubbici C, et al. *Buprenorphine vs. methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome*. Drug Alcohol Depend 2004;75:37-45.
- 45 Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Ohlmeier M, Passie T, et al. *Mood and affect during detoxification of opiate addicts: a comparison of buprenorphine vs. methadone*. Addict Biol 2005;2:157-64.
- 46 Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. *Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions*. Pharmacol Res 2004;50:551-9.
- 47 Schurks M, Overlack M, Bonnet U. *Naltrexone treatment of combined alcohol and opioid dependence: deterioration of co-Morbid major depression*. Pharmacopsychiatry 2005;38:100-2.
- 48 Judd LL, Parker DC, Janowsky DS, Segal DS, Risch SC, Huey LY. *The effect of methadone on the behavioral and neuroendocrine responses of manic patients*. Psychiatry Res 1982;7:163-70.
- 49 Mendelson JH, Teoh SK, Mello NK, Ellingboe J. *Buprenorphine attenuates the effects of cocaine on adrenocorticotropin (ACTH) secretion and mood states in man*. Neuropsychopharmacology 1992;7:157-62.
- 50 Pende A, Musso NR, Montaldi ML, Pastorino G, Arzese M, Devilla L. *Evaluation of the effects induced by four opiate drugs, with different affinities to opiate receptor subtypes, on anterior pituitary LH, TSH, PRL and GH secretion*. Biomed Pharmacother 1986;40:178-82.
- 51 Levinson I, Rosenthal RN. *Methadone withdrawal psychosis*. J Clin Psychiatry 1995;56:73-6.
- 52 Shreeram SS, McDonald T, Dennison S. *Psychosis after ultrarapid opiate detoxification*. Am J Psychiatry 2001;158:970.
- 53 Jaffee JH, Martin WR. *Opioid analgesics and antagonists*. In: Gilman AG, Rall WR, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. New York: Pergamon Press 1990, p. 488-521.
- 54 Heikkila L, Rimon R, Terenius L. *Dynorphin A and substance P in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients*. Psychiatry Res 1990;34:229-36.
- 55 Zhang AZ, Zhou GZ, Xi GF, Gu NF, Xia ZY, Yao JL et al. *Lower CSF level of dynorphin(1-8) immunoreactivity in schizophrenic patients*. Neuropeptides 1985;5:553-6.
- 56 Schmauss C, Yassouridis A, Emrich HM. *Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia*. Am J Psychiatry 1987;144:1340-2.
- 57 Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. *Buprenorphine vs. methadone in the treatment of opioid dependence: self-reports, urinalysis and addiction severity index*. J Clin Psychopharmacol 1996;16:58-67.
- 58 Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. *A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:401-7.
- 59 Johnson R, Jaffe J, Fudala P. *A Controlled comparative trial of buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence*. JAMA 1992;267:2750-5.
- 60 Bickel WK, Stitzer ML, Begelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. *Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge in opioid dependent humans*. J Psychopharmacol Exper Ther 1988;247:47-53.
- 61 Emrich HM, Vogt P, Herz A. *Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine*. In: Verebey K, ed. *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann NY Acad, vol. 398. New York, NY: The New York Academy of Sciences 1982:108-12.
- 62 Laqueille X, Poirier MF, Jalfre V, Bourdel MC, Willard D, Olie JP. *Predictive factors of response to buprenorphine in the substitutive treatment of heroin addicts. Results of a multicenter study of 73 patients*. Presse Med 2001;30:1581-5.
- 63 Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. *Prognostic factors in buprenorphine - vs. methadone-maintained patients*. J Nerv Ment Dis 1998;186:35-43.
- 64 Marenmani I, Balestri C, Sbrana A, Tagliamonte A. *Substance (Ab)use during methadone and naltrexone treatment. interest of adequate methadone dosage*. J Maintenance Addict 2003;2:19-36.