

FARMACOLOGIA DELLE PRINCIPALI SOSTANZE D'ABUSO

Fabrizio Schifano *

Scuola di Specializzazione di Farmacologia - Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE

Le sostanze d'abuso sono molteplici e con caratteristiche tra loro molto diverse. Vi sono quelle di origine naturale (cocaina e morfina), di origine semisintetica (eroina) o di sintesi (metadone, amfetamine, barbiturici).

La classificazione delle sostanze d'abuso può venire effettuata con diversi criteri:

- storico (antiche, tradizionali, moderne)
- di preparazione (naturali, semisintesi, sintesi)
- chimico (gruppi simili per struttura e funzione)
- farmacologico (legata al tipo di effetti che le sostanze hanno a livello del SNC).

Le classi di sostanze psicoattive (SP) che hanno attualmente importanza nella clinica sono (in ordine alfabetico): alcool, allucinogeni, amfetamine e simpaticomimetici ad azione simile, anticolinergici, caffeina, cocaina, fenciclidina (PCP) e arilcicloesaminici ad azione simile, inalanti, nicotina, oppiacei, sedativo-ipnotici e tetraidrocannabinoli. Le suddette sostanze verranno trattate in ordine alla loro frequenza d'uso tra i consumatori che abitualmente frequentano i Ser.T.

OPPIO E OPIACEI

Il *Papaver somniferum* L. è la pianta dalla quale si estrae l'oppio mediante l'incisione delle sue capsule verdi. Il lattice fuoriuscendo, a contatto con l'aria, si condensa e imbrunisce. L'oppio è costituito da una miscela complessa contenente zuccheri, proteine, lipidi, altre sostanze gommose, acqua e alcaloidi biologicamente attivi (che rappresentano il 10-20% del peso totale).

**Professore a contratto di Psicofarmacologia*

La morfina é il principale alcaloide dell'oppio, essendo presente in concentrazioni che variano dal 4 al 21%. Tra gli alcaloidi presenti nell'oppio ricordiamo la codeina, la papaverina, la narcotina e la tebaina.

Morfina

Si estrae dall'oppio con procedimenti che non presentano elevate difficoltà tecniche. E' una polvere di colore bianco o giallastro, generalmente granulare, fioccosa o in cubetti di circa 0,3 gr (simile ad una zolletta di zucchero). Si altera sensibilmente se esposta a lungo all'umidità e alla luce.

La morfina é facilmente assorbita nel tratto gastrointestinale, dalla mucosa nasale, dal polmone e per via subcutanea e intramuscolare. L'effetto, dopo somministrazione orale, é meno pronunciato rispetto a quello ottenuto per via parenterale; ciò é dovuto a un'elevata degradazione (con formazione di derivati glicuronati) a livello della mucosa intestinale e ad un significativo "first pass effect" (effetto di primo passaggio) nel fegato (con conseguente trasformazione in metaboliti meno attivi o inattivi), prima di raggiungere la circolazione sistemica.

Eroina

Fu isolata da Serturmer nel 1806 e fu sintetizzata da Wright nel 1874 mediante energica acetilazione della morfina. Nel 1898 la ditta Bayer iniziò a produrre questa sostanza ed inizialmente venne pubblicizzata come rimedio per la tosse.

E' opportuno sottolineare che l'eroina prodotta per il traffico illecito si presenta spesso in forme assai varie dal punto di vista organolettico.

A parte le caratteristiche dei diversi tipi, l'eroina in generale si presenta come una polvere finissima di colore bianco o bruno o rossastro, a seconda della purezza; ha odore di acido acetico, che si sente meglio strofinando la polvere sul dorso della mano. L'eroina contiene solitamente anche altre consistenti quantità di altri alcaloidi quali la codeina, l'acetilcodeina, la 6-monoacetilmorfina (MAM), la stessa morfina, la papaverina, la narcotina, oltre a sostanze resinose di varia natura che possono conferire al prodotto una colorazione leggermente scura.

Nell'eroina "da strada", a seconda dei campioni sequestrati dalle Forze dell'Ordine, si può trovare dallo 0% al 40% di eroina pura; la media, che é estremamente variabile a seconda delle città e nelle stesse città a seconda del "mercato", può essere considerata grossolanamente del 5-20%; le sostanze più comunemente usate per il "taglio" sono rappresentate da zuccheri come il lattosio (attualmente il più usato), glucosio, saccarosio o amido e da anestetici locali come lidocaina e procaina; inoltre si trovano talco, fenacetina ed anche amfetamine; caffeina e stricnina sembrano essere più usate nel mercato USA.

Gli effetti psichici determinati dall'eroina ("sballo", "flash"), consistono in un'intensa sensazione di benessere (che alcuni descrivono come una sorta di orgasmo localizzato a livello addominale), nella scomparsa del dolore (sia fisico che psichico), e dell'ansia. Si osservano inoltre disartria, deficit mnesico-attentivi e segni di ordine parasimpatico (miosi, bradicardia, nausea, vomito). All'aumentare del dosaggio, le potenzialità di depressione del SNC si fanno più chiare: miosi serrata, depressione respiratoria (con possibilità di edema polmonare), ipotensione, ipotermia, iporeflessia, coma. Se l'anossia cerebrale è importante, le pupille possono essere midriatiche.

Con l'uso di eroina, la tolleranza si instaura con grande rapidità (e altrettanto rapidamente essa cessa alla sospensione dell'assunzione, tantoché il rischio di overdose è elevatissimo alla ripresa dell'uso di eroina dopo una fase di astinenza). Il meccanismo di instaurazione della tolleranza nell'eroinomane è forse dovuto ad un diminuito release di encefaline ed endorfine (i ligandi endogeni dei recettori degli oppiacei); in questo modo, i siti recettoriali specifici possono "tollerare" maggiori quantità di oppiacei esogeni. Anche la dipendenza fisica e la conseguente sindrome astinenziale sarebbero riconducibili ad un aumento di "impatto" sui recettori monoaminergici ed oppiatergici dei rispettivi neurotrasmettitori (il cui release era stato bloccato dalla cronica assunzione di eroina).

Secondo il DSM-III-R, il quadro dell'astinenza è completo quando si presentano (alla brusca sospensione della sostanza): "craving", nausea (vomito), dolori muscolari (specie in sede lombare bassa e a livello degli arti inferiori), lacrimazione o rinorrea, midriasi, piloerezione, sudorazione, diarrea, sbadigli, febbre, insonnia. Non sono descritti casi letali (a parte l'astinenza nei neonati da madre eroinomane). Nel giro di 4-7 giorni si ha la progressiva (e spontanea) scomparsa dei sintomi e segni. Per qualche mese però, si manifestano insonnia, ansia, depressione, craving (desiderio intenso, bramosia patologica). L'eroina è lo stupefacente "da strada" più noto, almeno nel nostro Paese. Molto spesso è usata da sola, altre volte in combinazione con altri psicotropi (amfetamine, cannabis, cocaina). All'uso di oppiacei si perviene in genere dopo un uso di sostanze molteplici (alcol e cannabinoli soprattutto). Una volta stabilitasi una certa modalità di Abuso o Dipendenza da oppiacei, la vita del soggetto è generalmente dominata dalla ricerca e dall'uso della sostanza; la spesa media giornaliera nelle nostre Regioni varia da £ 50.000 a più di £ 1.000.000 (media £ 200.000-250.000).

All'uso di eroina si associano altre problematiche: per quanto riguarda la HIV positività, ad esempio, si calcola che nelle nostre Regioni una percentuale attorno al 40% dei tossicodipendenti da eroina abbia contratto l'infezione.

Metadone

Il metadone, come altri oppioidi di sintesi, non presenta il caratteristico nucleo morfino, anche se se ne può parzialmente riprodurre la struttura attraverso la distribuzione

Farmacologia delle principali sostanze d'abuso

spaziale degli atomi nella molecola.

Esso presenta stretta somiglianza qualitativa con le proprietà farmacologiche della morfina (analgesia) e capacità di indurre tolleranza e dipendenza crociata con la morfina e l'eroina.

L'uso del metadone come sostitutivo della morfina e dell'eroina induce nel soggetto una farmacodipendenza più controllabile, anche se più protratta.

Il metadone si distingue dalla morfina e dall'eroina per le sue proprietà farmacocinetiche; essendo una molecola più stabile e più liposolubile delle prime due, può essere assunto per via orale grazie anche al non rilevante first pass effect che esso subisce: già dopo 30 minuti dalla somministrazione si hanno livelli plasmatici misurabili, con un picco plasmatico intorno alle 4 ore.

Una singola dose provoca un effetto che dura circa 5 ore, confrontabile con quello della morfina.

Esso si distribuisce rapidamente nei tessuti lipofili, mantenendovi elevate concentrazioni. La sua eliminazione dall'organismo è molto lenta, con un'emivita di circa 22 ore contro le 3 della morfina e poco più dell'eroina. Queste caratteristiche lo rendono idoneo per i trattamenti di disassuefazione.

Farmacotossicologia e Farmacocinetica

Gli oppioidi producono la loro azione legandosi a determinanti recettori dell'organismo presenti soprattutto nel sistema nervoso centrale ma anche in altri distretti (anche i linfociti hanno recettori per gli oppioidi). I naturali ligandi dei recettori sono gli oppioidi endogeni, i più importanti dei quali sono le enkefaline, le endorfine e le dinorfine. I 3 principali tipi di recettori, la cui stimolazione diversifica l'effetto degli oppioidi, sono denominati μ , k e δ . I recettori μ sono responsabili dell'analgesia, della depressione respiratoria, della miosi, dell'ipocinesia gastroenterica e dell'euforia; i recettori k sono implicati soprattutto nelle modificazioni del tono dell'umore in senso disforico ed anche nell'analgesia; incerta è ancora la funzione recettoriale δ . Altri recettori in fase di studio sono i recettori sigma, gamma ed epsilon.

L'attività analgesica degli oppiacei è solo un aspetto di una più generalizzata azione depressiva sul SNC, infatti sono usati anche come anestetici e ipnotici, cui è correlata una più specifica depressione respiratoria (causa principale del decesso da intossicazione acuta).

Gli oppiacei producono sviluppo di tolleranza e dipendenza fisica e psichica. Una caratteristica dei composti agonisti è la presenza di cross-tolleranza e cross-dipendenza. La tolleranza indotta da uno di essi si riflette, infatti, nell'azione degli altri e la crisi di astinenza indotta per uno di questi composti può essere favorevolmente risolta dalla somministrazione di uno degli altri, confermando la loro azione sugli stessi recettori specifici.

Il quadro farmacotossicologico di morfina e di erodina é per lo più sovrapponibile, con differenze nelle dosi attive.

L'erodina, una volta iniettata endovena, viene rapidamente deacetilata in posizione 3 e, più lentamente, in posizione 6, dando così luogo a morfina, che é ciò che si ricerca nei dosaggi tossicologici. Data la sua più elevata liposolubilità rispetto alla morfina, l'erodina attraversa più rapidamente la barriera ematoencefalica e quindi raggiunge più velocemente i recettori centrali, provocando il cosiddetto "flash", così ricercato dal tossicodipendente. Allo stesso modo, anche la scomparsa dell'effetto a livello del SNC é più lenta.

La morfina ha una emivita di circa 2,5 - 3 ore; il 90% viene eliminato con le urine (di cui il 10% in forma libera ed il 90% glicuroconjugata), circa il 10% si ritrova nelle feci proveniente dalla bile.

I metaboliti dell'erodina (morfina e morfina-3-glicuronide) permangono nei liquidi biologici per un tempo sensibilmente più a lungo rispetto a quelli della morfina. Dopo 24 ore viene eliminato circa il 60% della dose.

Con metodo immunometrico, nelle urine é possibile dosare i metaboliti dell'erodina fino a 2-3 giorni dall'ultima assunzione di erodina. In alcuni laboratori specializzati é possibile, mediante analisi del capello, individuare assunzioni di droga degli ultimi 5-6 mesi (infatti le sostanze psicoattive vengono incorporate nella matrice del capello a livello del bulbo, dove si accumulano).

Si ricorda che qualora il risultato della morfinuria rivesta un valore medico-legale deve essere confermato con metodi alternativi all'immunometrico (del tipo metodi cromatografici o spettrometrici).

COCAINA

La cocaina é un alcaloide facilmente estraibile dalle foglie di *Erytroxylon Coca* (che viene coltivata, da millenni, in America centro-meridionale). L'introduzione della cocaina nella cultura occidentale si é avuta in seguito all'identificazione delle sue proprietà anestetiche locali. L'epidemia (che perdura a tutt'oggi) dell'uso illecito, ricreazionale, della cocaina ha avuto inizio nella seconda metà degli anni '60. L'alcaloide base viene annusato ("sniffato"), ma la vasocostrizione indotta ne limita l'assorbimento. Essa non é adatta per essere fumata (il calore ne altera le proprietà attive). La somministrazione endovenosa é meno frequente. Lo "speed-ball" é una preparazione contenente cocaina ed erodina ed il suo uso non é infrequentemente osservabile in coloro che fanno abuso di sostanze molteplici (perché la cocaina aiuta a superare l'eccessiva sedazione da oppioidi, ma anche, in altri casi, perché l'erodina può sedare l'eccessiva eccitazione e sospettosità caratteristiche del quadro clinico del consumatore cronico di cocaina).

Il “crack”, che viene ottenuto aggiungendo ammoniaca ad una soluzione acquosa di cocaina cloridato e che si presenta sotto forma di cristalli (“rock”), può invece essere fumato. In questo caso si osserva, dato che il fumo libera grandi quantità di cocaina nel letto vascolare polmonare, una rapidissima elevazione dei picchi ematici (“high”). Questo tipo di preparazione, che presenta costi sul mercato illegale di molto inferiori, sta conoscendo una rapidissima espansione nel mondo occidentale.

Per la cocaina, sono possibili una modalità di uso episodico (nel fine settimana, ad esempio), una di uso giornaliero ed infine una caratterizzata da episodi concentrati (per esempio: 48 ore) di uso di cocaina (fumata o per via endovenosa) a dosaggi elevati. In questo caso la “sbornia” termina per crollo psicofisico del consumatore o per esaurimento delle scorte. A ciò segue un periodo “down” molto intenso, caratterizzato da depressione, affaticabilità, insonnia, agitazione psicomotoria e craving per la sostanza (che può durare a lungo). L’intossicazione acuta da cocaina é caratterizzata da euforia, eretismo, aumento di fiducia nelle proprie possibilità, ipervigilanza, agitazione psicomotoria, riduzione della sensazione di fatica fisica e mentale, deficit della capacità critica, comportamenti bizzarri (accatastamento di oggetti in pile, ad esempio), allucinazioni visive o tattili (percezione della presenza di insetti sotto la pelle). Sul piano somatico si notano: tachicardia, midriasi, ipertensione, sudorazione, brividi, nausea, vomito. Il quadro, sul piano farmacologico, é attribuibile agli effetti della cocaina sui neuroni noradrenergici (inibizione delle monoaminoossidasi; aumentato release di noradrenalina; inibizione dell’uptake di noradrenalina), su quelli dopaminergici (azione diretta sui recettori dopaminergici e/o aumentato release della dopamina; ciò che determina la sensazione psichica di euforia) e su quelli serotoninergici (inibizione dell’uptake della 5-HT). Sincopi, precordialgie, convulsioni epilettiche, confusione mentale (fino al decesso per aritmie cardiache o paralisi respiratoria) possono completare il quadro clinico dell’intossicazione. Ad essa segue invariabilmente il “down” (che porta all’ulteriore ricerca compulsiva della sostanza).

Con l’uso di cocaina, si può manifestare un quadro clinico di disturbo delirante (del tutto simile a quello descritto nel caso dell’assunzione di amfetamine e simpaticomimetici ad azione simile) che può protrarsi per molto tempo dopo l’interruzione dell’assunzione di cocaina. Ancora, l’uso di cocaina può comportare l’insorgenza di attacchi di panico, che possono persistere anche dopo l’interruzione dell’assunzione.

Oltre alla psicotossicità, l’uso cronico per via inalatoria comporta l’insorgenza di rinite, processo che può progredire fino alla necrosi delle mucose e alla tipica perforazione della parte cartilaginea del setto nasale. Non é definito in modo univoco se l’uso cronico di cocaina comporti l’insorgenza di tolleranza.

Per il divezzamento dell’uso ricreazionale di cocaina é consigliato l’uso della desipramina (antidepressivo triciclico) che risulta utile nel trattamento dei sintomi depressivi,

degli attacchi di panico e anche del craving. Secondo alcuni autori, la prescrizione di IMAO potrebbe risultare più utile di quella dei tricyclici nel trattamento della depressione indotta da cocaina. La prescrizione farmacoterapica va intesa in un contesto psicologico; i principali supporti psicologici possibili sono di ordine comportamentale, supportivo e psicodinamico. Importante la frequenza ai gruppi di auto-aiuto.

Farmacocinetica

La cocaina è ben assorbita per qualsiasi via di somministrazione. Per via endovenosa, la concentrazione plasmatica massima si raggiunge con grande rapidità, mentre per via inalatoria il picco plasmatico raggiunge il suo massimo in circa un'ora. L'assorbimento è rapidissimo se la cocaina viene assunta tramite il fumo come base libera (cocaina sotto forma di crack, la polvere di cocaina non può essere invece fumata perché il calore ne altera le proprietà attive).

La durata dell'effetto euroforigeno della cocaina base libera assunta mediante il fumo si esaurisce molto presto, lasciando il posto al rinnovato desiderio di un'altra assunzione.

Dopo l'assorbimento, la cocaina è degradata velocemente da esterasi plasmatiche e, in un secondo tempo, da enzimi microsomiali epatici.

I metaboliti principali (che sono la benzoilecgonina e l'ecgonina) vengono eliminati più lentamente, ma dopo due giorni dall'ultima assunzione è difficile trovare ancora qualche traccia di essi nelle urine.

Sembra che questi metaboliti siano inattivi come anestetici e come euforigeni, ma che possano essere coinvolti nello sviluppo della psicosi tossica da cocaina.

CANAPA INDIANA: MARIJUANA ED HASHISH

Molte sono le varietà di canapa indiana, comunque tutte riconducibili alla *Cannabis Sativa* L., così classificata da Linneo nel 1753.

La grande diffusione di questa pianta è principalmente dovuta al suo impiego come fibra tessile (fusto) o per la produzione di olio (semi); da secoli è noto e praticato l'uso di alcune varietà di *Cannabis* per le proprietà psico-attive delle infruttescenze e delle foglie.

Le piante di canapa indiana differiscono sensibilmente dalle piante di canapa per fibra anche se tali differenze non sono così evidenti ad occhio poco esperto.

Le preparazioni più comuni della *Cannabis* sono la Marijuana e l'Hashish. Il principio attivo fondamentale di entrambi questi composti è il delta-9-trans-tetraidrocannabinolo (THC).

L'effetto dei composti contenenti delta-9-THC consiste in un rilassamento ed in "benessere" associati ad una certa vivacità della percezione e dei ricordi; può concomitare un

Farmacologia delle principali sostanze d'abuso

senso di euforia e di disinibizione.

Gli effetti della Cannabis non differiscono di molto da una modesta ebbrezza alcolica; la sicurezza nella guida di autoveicoli sotto il suo influsso è comunque diminuita.

Nei fumatori cronici vi può essere maggiore libertà dell'attenzione, assieme ad incoerenza tematica del linguaggio, disturbi grossolani della struttura dell'ideazione e, assai raramente, vere e proprie allucinazioni con sentimenti di depersonalizzazione e di de-realizzazione. E' stata descritta una sindrome caratterizzata da apatia, difficoltà di concentrazione, perdita di interesse nei rapporti personali e nei confronti del proprio lavoro.

Non si osserva una sintomatologia somatica alla brusca sospensione dell'uso di Cannabis; pur tuttavia, vi è un intenso craving nei confronti della sostanza con sintomi del tipo irritabilità, insonnia, diminuzione dell'appetito.

Fra gli effetti (in acuto) dei cannabinoidi sono da ricordare l'iperemia congiuntivale; pressoché sempre presente è la tachicardia.

Marijuana

I derivati presenti sul mercato illecito di questo preparato differiscono ampiamente a seconda dell'origine, del Paese e della stessa Regione dove essa viene prodotta.

Le ragioni per cui il fumo è diventato il metodo di assunzione più usato sono la rapidità di comparsa degli effetti e la quantità di principi attivi che si liberano con il fumo, che è superiore a quella che si libera dopo ingestione del prodotto.

Generalmente, le infiorescenze e le foglie sono le parti che si trovano sul mercato illecito. Dopo la raccolta, le foglie vengono fatte essiccare all'aria: l'aspetto che assumerà il prodotto dipende in larga parte dal processo che il materiale subisce successivamente.

La marijuana di origine europea è ricca di foglie ed è quasi sempre accompagnata da semi; le sue caratteristiche chimiche sono ampiamente variabili, perché i semi da cui derivano queste piante sono spesso importati illecitamente da diverse zone dove la canapa cresce spontanea.

Hashish

La produzione di resina di Cannabis è effettuata principalmente in due zone: in quella mediterranea e nel subcontinente indiano, dove vengono seguiti procedimenti di produzione diversi, per cui il prodotto presenta caratteristiche differenti.

Farmacocinetica e Farmacotossicologia

Il delta-9-THC è assorbito dal tratto gastrointestinale in maniera lenta e irregolare, mentre per via inalatoria (quando assunto tramite il fumo), il suo assorbimento è rapido.

La sua biodisponibilità dopo ingestione può variare dal 6 al 20%, mentre con il fumo è circa del 18% della dose assunta. Esso è un composto lipofilo che si distribuisce ampiamente nell'organismo; viene ossidato, ed i vari composti che ne derivano vengono coniugati con acido glicuronico in proporzioni variabili.

Circa il 25% della dose è escreta nelle urine in 3 giorni; nelle urine, a causa dello spiccato carattere lipofilo di questi composti, i metaboliti del THC possono permanere anche per circa due settimane dopo l'assunzione di una singola dose. Le feci rimangono comunque la principale via di escrezione: circa il 65% della dose è escreta per tale via sotto forma di metaboliti idrossilati e coniugati.

La dose alla quale l'effetto farmacologico inizia a manifestarsi è di 15-20 mg di THC, se inalato, e di 40 mg, se ingerito. Con queste quantità, consumatori occasionali provano solo una leggera e "piacevole" sensazione inebriante. Dosi superiori a 120 mg assunte con il fumo (a 250 mg per via orale) provocano invece agitazione e iperattività con alterazione delle percezioni; l'effetto psicotossico (con reazioni di carattere comportamentale e allucinazioni) si manifesta con 200-250 mg di THC assunti con il fumo e con 400 mg per via orale.

La percezione del tempo e dello spazio viene turbata da dosi sufficientemente forti, come pure le distanze che, deformandosi, portano a credere che tutto avvenga più lentamente o più velocemente del normale. Ad alti dosaggi, il THC ha effetti qualitativi del tutto simili a quelli dell'LSD (probabilmente ciò è spiegabile con l'analogia strutturale tra la molecola del delta-9-THC e quella di alcuni tra gli allucinogeni più noti).

L'intossicazione acuta è difficilmente verificabile e quindi di scarsa rilevanza epidemiologica e clinica; la dose letale per l'uomo è ritenuta essere circa 30 mg/kg per via inalatoria.

Il problema della tolleranza non è stato ancora chiarito. Clinicamente si nota che consumatori abituali controllano, a parità di dose, con più facilità gli effetti comportamentali tipici indotti dall'assunzione rispetto ai consumatori occasionali. Tuttavia, una tendenza ad aumentare la dose generalmente esiste.

AMFETAMINE E DERIVATI

Questo gruppo comprende tutte le sostanze con struttura feniletilaminica di base (come amfetamina, efedrina, destroamfetamina, metamfetamina -"speed"-, fenmetrazina, fenfluramina) e quelle (pure se con struttura diversa dalla feniletilaminica) che hanno azione simile (come il metilfenidato e il pipradolo).

Le sostanze di questo gruppo sono ritrovabili sia in alcune preparazioni "anoressizzanti" del commercio che sul mercato illecito (sia come preparazioni singole che come "tagli" in altre sostanze da strada).

Di questo gruppo fanno anche parte la metilendiossimetamfetamina (MDMA: "Ecstasy") e la dimetossimetilendiossiamfetamina (DOM), molecole che, accanto ad una modesta attività simpaticomimetica, presentano un'assai intensa attività allucinogena (vedi paragrafo precedente). L'ecstasy, in particolare, sta conoscendo una larghissima popolarità nelle nostre Regioni. Il costo di una compressa varia dalle 30 alle 70.00 £. E' stato visto che, in seguito all'uso cronico di questo composto, si può instaurare una sintomatologia psichiatrica (inversione del ritmo sonno-veglia, depressione, attacchi di panico, disturbi di riferimento, aumentato craving nei confronti dei carboidrati e della cioccolata in particolare, deficit cognitivi) che sono il risultato di una deplezione serotoninergica (la MDMA provoca lesioni non reversibili dei fini circuiti 5-HTergici a partenza dal rafe dorsale) e di una attivazione dopaminergica.

Sintetizzata nel 1887, dal 1932 l'amfetamina viene utilizzata nella terapia di alcune affezioni (narcolessia, depressione, sindrome ipercinetica infantile, obesità, coma da depressori del SNC). Vista la capacità di determinare un aumento delle performances ed una maggiore resistenza alla fatica, queste molecole sono state largamente prescritte ai combattenti del 2° conflitto mondiale. Risale al 1945, in Giappone, la prima epidemia di tossicomania da amfetamine. Forse per le caratteristiche culturali (estrema competitività) questo è il Paese in cui l'uso non medico di amfetamine è tutt'oggi il più diffuso.

L'azione di questi composti è di stimolanti del SNC. Gli effetti fondamentalmente "gradevoli" prodotti dall'assunzione per via orale di cinque-venti mg (esaltazione dell'umore, aumento dell'iniziativa personale, etc.) sono generalmente invertiti in conseguenza di un iperdosaggio o in seguito a ripetute somministrazioni.

I meccanismi d'azione delle amfetamine coinvolgono il sistema delle catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina), nel senso di una loro aumentata liberazione dalle terminazioni nervose, di un'azione sui recettori specifici e alla loro degradazione (sistema delle monoaminossidasi).

Per la rapidità con cui si instaura la tolleranza, è molto difficile stabilire le dosi tossiche e quelle letali, poiché con l'uso continuato sono gradualmente sopportabili dosi 50-150 volte superiori a quelle considerate terapeutiche.

A differenza delle catecolamine, di cui le amfetamine mimano l'azione, queste ultime sono efficaci per via orale e per lunghi periodi di tempo.

Ciò è dovuto essenzialmente alla loro resistenza all'azione di enzimi inattivi presenti nel fegato e in altri tessuti. Esse, inoltre, attraversano la barriera ematoencefalica e questo spiega la loro attività sul SNC.

La principale reazione metabolica che subiscono queste molecole è la deaminazione ossidativa a formare derivati del fenilacetone che è poi ossidato ad acido benzoico e coniugato con la glicina a formare acido ippurico.

L'escrezione di queste molecole, come nel caso della cocaina, è fortemente dipen-

dente dal pH urinario.

Dopo l'assunzione di elevate dosi, la sostanza e i suoi metaboliti possono essere ritrovati nelle urine per diversi giorni. In condizioni di pH urinario non controllate, circa il 30% della dose è escreta immodificata nelle 24 ore e circa il 90% (tra farmaco e metaboliti) in tre - quattro giorni.

La quantità escreta immodificata nelle urine nelle 24 ore può aumentare a circa il 75% della dose se le urine sono acidificate e diminuire se queste sono alcalinizzate.

L'abuso (e la dipendenza, meno frequentemente) di queste sostanze si ritrovano in condizioni molto diverse. In circa il 30% dei casi, le amfetamine vengono prescritte a scopo terapeutico e successivamente si perviene all'abuso. In altri casi, si possono osservare un abuso limitato nel tempo (in soggetti sottoposti a stress specifici, come studenti o atleti) o un uso contemporaneo di amfetamine e altre sostanze (con attività di depressione del SNC, come oppiacei o benzodiazepine), da parte degli addicts. La tolleranza agli effetti delle amfetamine si sviluppa con rapidità; essa è forse correlabile ad un aumento del volume di distribuzione tissutale che si osserva nei soggetti che fanno uso cronico di queste sostanze. Esiste anche una tolleranza crociata. Piccole dosi di amfetamine, assunte cronicamente, possono causare insonnia e ansia. L'assunzione di dosi più cospicue determina l'insorgenza del quadro completo dell'effetto stimolante: euforia, aumento della fiducia in se stessi, incremento dell'energia e dell'acuità mentale, diminuzione o assenza di appetito, irrequisitezza motoria, eretismo. Si osservano talora allucinazioni tattili (con conseguenti lesioni da grattamento). L'attivazione del sistema adrenergico comporta un'elevata incidenza, negli assuntori di amfetamine, di incidenti vascolari (specie cerebrali). Dosaggi elevati di amfetamine possono causare convulsioni e ipertermia con rhabdomiolisi e mioglobinuria. E' possibile l'insorgenza di confusione mentale. Sul piano somatico, l'intossicazione da amfetamine può determinare l'insorgenza di tachicardia, miastriasi, ipertensione, sudorazione, brividi, nausea, vomito. Con l'uso di queste sostanze si può manifestare un quadro clinico di disturbo delirante, caratterizzato da distorsione dello schema corporeo, percezione alterata del volto delle persone, tematiche persecutorie (il che può condurre ad azioni violente contro i "nemici"). Alla brusca interruzione dell'assunzione di amfetamine segue un quadro astinenziale caratterizzato da depressione, sonnolenza, astenia intensa, iperfagia, agitazione psicomotoria. La complicità più grave è costituita dal suicidio.

La terapia dell'Abuso e Dipendenza da Amfetamine comporta, a parte la necessità della sospensione immediata dell'assunzione delle stesse, la prescrizione di neurolettici (nel caso sia presente un quadro delirante) e/o antidepressivi (desipramina o IMAO), indicati quando la depressione del tono dell'umore persista oltre le 3-4 settimane dalla sospensione dell'uso di amfetamine.

LSD E ALTRI ALLUCINOGENI

Gli allucinogeni rappresentano senza dubbio le sostanze psicotrope più “antiche”, dato che molti di essi, in particolare quelli di origine vegetale, sono noti da migliaia di anni presso le varie civiltà.

Oggi sono reperibili, in numero sempre più elevato, sostanze di natura sintetica ad elevata attività allucinogena.

Allucinogeni di derivazione vegetale Cactus peyote e Mescal buttons - Mescalina

La *Lophophora williamsii*, della famiglia delle Cactacee, ebbe un ruolo importante presso gli antichi Aztechi come allucinogeno rituale. Il cactus, usato oggi con il nome di Peyote da diverse tribù indiane del Messico settentrionale, si è diffuso negli USA e in Canada sotto diversi sinonimi (oltre 25), soprattutto perché collegato ad alcuni rituali di sette religiose.

La *Lophophora williamsii* è un cactus semplice, senza spine, molto succulento, di colore bluastro o verdegrigio.

I Mescal buttons, costituiti dalle sommità seccate del cactus, brune e a forma di disco, rappresentano la forma più comunemente reperibile nel traffico illecito.

Il principale alcaloide psicotropo del peyote è la mescalina, derivato della feniletilamina, storicamente la più nota delle sostanze allucinogene. Essa rappresenta di circa il 30% degli alcaloidi totali del cactus, in una quantità dello 0,5 - 1,5% del peso del reperto vegetale.

La mescalina può essere facilmente sintetizzata in laboratori clandestini. Sul mercato illecito, in USA e in Europa, si ritrova contenuta in parti di pianta seccate e polverizzate, oppure in polveri, compresse o capsule come solfato o cloridrato.

Completano il gruppo degli alcaloidi del peyote alcuni derivati della mescalina e altri correlati alla tetraidroisochinolina: questi ultimi sono privi di attività psicotropa.

Da diverse altre specie di cactus si ottiene la mescalina: esse crescono nelle aree subtropicali e temperate del Sud America, specialmente nella regione andina; sono note con il nome di San Pedro in Perù e di Aguacolla in Ecuador.

Funghi Psilocybe - Psilocybina.

Questi funghi erano usati nei riti magici e divinatori degli antichi abitanti dell'impero azteco, a questo genere (appartenente alla famiglia delle Strophariaceae), appartengono più di 140 differenti specie (80 delle quali contengono sostanze psicotrope) che si possono trovare tra le regioni artiche e quelle tropicali, con la maggior diffusione nelle aree

temperate. I funghi crescono sul semplice suolo e su diversi substrati organici: humus, concime, sterco, letame, legno marcio, torba, muschio.

Tradizionalmente questi funghi sono identificati sulla base di caratteristiche quali colore e forma.

Dal punto di vista dell'abuso, le specie più importanti sono *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe semilanceata* e *Psilocybe cubensis*, di cui vengono ingeriti i frutti freschi o seccati. I principali alcaloidi presenti sono le indolamine fosforilate psilocibina e la baeocystina.

La psilocina è il prodotto di defosforilazione ed è il metabolita, ad attività allucinogena, della psilocibina. La psilocibina, di cui oggi è possibile effettuare la sintesi chimica, si ritrova sul mercato illecito in reperti di materiale vegetale seccato oppure in polveri, compresse, capsule che contengono la sostanza preparata in laboratori clandestini.

Allucinogeni di sintesi e di semisintesi

Tra gli allucinogeni di semisintesi il più importante è senz'altro un derivato dell'acido lisergico, presente negli alcaloidi della segale cornuta: la dietilamide dell'acido lisergico, più comunemente noto col nome di LSD.

Altri derivati dell'acido lisergico da ricordare sono l'amide e la monoetilamide.

L'LSD è uno dei più potenti allucinogeni conosciuti.

Le sue proprietà furono scoperte per la prima volta negli anni '30-'40 ed è stato usato sperimentalmente nel trattamento di alcuni disturbi mentali. I metodi di produzione sono molto diversi, ma generalmente l'LSD viene sintetizzato a partire dall'acido lisergico che viene ottenuto da alcaloidi (ergometrina e altri) estratti dagli sclerozi, che rappresentano la forma vegetativa della *Claviceps purpurea*, parassita sulle piante di segale. Il nome di segale cornuta deriva dalla forma particolare, a cornetto, degli sclerozi.

Sul mercato clandestino, l'LSD circolava in forme diverse: polveri farmacologicamente inerti (usate poi per riempire capsule di gelatina), cubetti di zucchero e carta assorbente (molto comune nei primi anni '80) su cui veniva assorbita qualche goccia di soluzione.

Un'altra preparazione comune era detta "vetro di finestra" o "piramide" nella quale l'LSD era incorporato in una matrice di gelatina che veniva tagliata, dopo solidificazione, in cubetti. Le compresse più comuni, in passato, erano le cosiddette microdot, rotonde, con un diametro di circa 1,6 mm e contenenti circa 100 mg di LSD.

Attualmente le formulazioni più frequenti sono strisce di carta o compresse: il contenuto di queste formulazioni è circa 50 mg di LSD. In ogni caso, data la facilità con cui l'LSD può venire adsorbito su diversi substrati, non è escluso che si possa reperire in formulazioni differenti.

Farmacotossicologia e Farmacocinetica

Il cosiddetto “stato psichedelico” é il caratteristico effetto provocato dagli allucinogeni e si manifesta con un’accentuazione degli impulsi sensoriali esterni, spesso accompagnata da un pronunciato stato di vividezza.

Chi é sotto l’effetto dell’ LSD ha la sensazione che una parte di se stesso diventi spettatore passivo della situazione, mentre da un’altra parte egli partecipa attivamente (“viaggio”).

Per gli allucinogeni non é stata registrata intossicazione cronica e l’intossicazione acuta é statisticamente poco rilevabile.

La dose di LSD che provoca lo stato psichedelico é di 35-70 mg; per ottenere gli stessi effetti sono necessarie dosi di 250-350 mg di mescalina, e di circa 20 mg di psilocibina. L’ instaurazione della dipendenza fisica dopo uso cronico di queste sostanze non é dimostrata e il fenomeno della tolleranza é relativo solo ad alcune molecole (LSD, psilocibina, mescalina).

Un uso prolungato di allucinogeni provoca comunque, anche fino a diversi mesi dopo la cessazione dell’uso, difficoltà mnesiche, turbe comportamentali, ansia e depressione fino all’allontanamento dalla vita sociale.

La mescalina viene rapidamente assorbita per somministrazione orale; essa si concentra principalmente in rene, fegato e milza.

Circa il 90% della dose é escreta nelle urine nelle prime 24 ore: il 30% é rappresentato dall’acido 3,4,5-trimetossifenilacetico, metabolita inattivo, e il rimanente dal farmaco immodificato.

Anche la psilocibina é velocemente assorbita per via orale. Essa é rapidamente defosforilata a psilocina. L’LSD, facilmente assorbito dal tratto gastrointestinale, subisce nel fegato estese biotrasformazioni a composti inattivi. I principali metaboliti sono la 2-ossidietilamina, la 13-idrossi- e la 14-idrossi-dietilamide. Circa l’1% della dose é escreta nelle urine come sostanza immodificata nelle prime 24 ore.

L’uso degli allucinogeni come sostanza principale tra i soggetti che chiedono aiuto per un problema da uso di SP va considerato piuttosto raro. La maggior parte dei soggetti ne fa un uso episodico, sia perché gli effetti di queste sostanze compromettono le funzioni cognitive e percettive in maniera assai rilevante, ma anche perché la tolleranza si sviluppa in maniera rapidissima (dopo soli 3-4 giorni di assunzione l’effetto farmacologico diminuisce grandemente, tanto che diventa assai difficile assumere una quantità di allucinogeno tale da ottenere gli effetti desiderati). Per questi motivi, é molto più facile diagnosticare un abuso di allucinogeni piuttosto che una dipendenza.

L’assunzione di allucinogeni può comportare, secondo il DSM-III-R, l’insorgenza di

alcuni disturbi mentali organici:

- a. allucinosi
- b. disturbo delirante
- c. disturbo percettivo post-allucinogeno
- d. disturbo dell'umore.

Nel quadro dell'allucinosi, si notano turbe percettive in stato di piena vigilanza (illusioni, allucinazioni, sinestesie), accompagnate da modificazioni maladattive del comportamento e segni autonomici.

Nel quadro del disturbo delirante, il soggetto ha la convinzione che le turbe percettive di cui fa esperienza nel corso dell'allucinosi corrispondano alla realtà.

Il disturbo dell'umore può insorgere entro una-due settimane dall'inizio dell'uso di un allucinogeno e persistere per più di 24 ore dopo la cessazione dell'uso stesso. Si notano elementi depressivi, più spesso, o francamente maniacali.

La manifestazione precipua del disturbo percettivo post-allucinogeno ("flashback") è il ricorrere dell'esperienza allucinogena (generalmente per pochi secondi) anche dopo diverso tempo (mesi) che la si è interrotta. I flashbacks si fanno meno frequenti con l'andare del tempo.

L'effetto indesiderato più grave associato all'uso di allucinogeni è il "bad trip" (riferibile all'allucinosi ed al disturbo delirante). La sua durata è di 24 ore, ma può persistere e costituire anche l'inizio di un franco episodio psicotico. Il trattamento del bad trip è rivolto a diminuire il grave stato di ansia ed agitazione; esso dovrebbe essere sia di carattere farmacologico che psicologico (rassicurazione).

ANTICOLINERGICI

Le sostanze di questo gruppo di cui sono riportate segnalazioni di abuso sono: atropina, scopolamina, propantelina, belladonna, mandragola, datura, alcuni antidepressivi triciclici e la loxapina. Tra i primi anticolinergici nella storia ad essere utilizzati in modo non solo terapeutico risultano essere le piante solanacee. La specie comprende (patate, pomodori e tabacco a parte) anche l'atropa belladonna, la mandragola e la datura stramonium. La prima, chiamata anche "erba della strega", contiene atropina e scopolamina. Gli alcaloidi della mandragola sono costituiti dalla giusquiamina, dalla scopolamina e dalla mandragolina. In genere la datura contiene giusquiamina, norjosciamina e scopolamina. A parte l'uso "storico" di questi vegetali nella divinazione e nelle profezie (specie in America centro-meridionale), alcune segnalazioni di letteratura indicano l'attualità dell'abuso della datura ("Jimsonweed" negli U.S.A.), della mandragola e dell'atropa belladonna ("Deadly nightshade").

Per quanto riguarda i farmaci anticolinergici, i reports di letteratura più frequenti ri-

guardano gli antiparkinsoniani (AP) (nell'ordine di "preferenza": benzexolo, orfenadrina, biperidene, prociclidina, benztropina). Il fenomeno dell'abuso degli AP riguarda gli addicts ma soprattutto pazienti che sono, o sono stati, in trattamento con neurolettici. In effetti alla prescrizione di questi ultimi è spesso associata quella degli AP e ciò costituisce la "fonte" della reperibilità di questi ultimi farmaci in soggetti che, vista l'età adulto-giovanile, non presentano problematiche parkinsoniane se non iatrogene. Nel corso di una recentissima valutazione retrospettiva della compliance nei confronti della prescrizione degli AP in un campione di schizofrenici, abbiamo visto che ben il 10%, tra essi, facevano un uso eccessivo di questi farmaci (pure senza sempre arrivare a situazioni di vero e proprio abuso). Tra gli antidepressivi ed i neurolettici, le molecole che presentano un più spiccato potenziale di abuso sono quelle con più elevata attività anticolinergica: amitriptilina (tra i primi) e loxapina (tra i secondi).

Le sostanze esaminate presentano in comune, a livello di SNC, delle caratteristiche di "appetibilità" e cioè causano "piacevoli" dispercezioni ma soprattutto un'levazione del tono dell'umore (recentemente infatti un aumento della funzione colinergica centrale è stato associato a disturbi di ordine depressivo). Inoltre, certe molecole (quali l'orfenadrina) presentano un'attività farmacodinamica simile a quella dei tricyclici (inibizione dell'uptake delle amine biogene) da cui deriva l'attività antidepressiva.

CAFFEINA

La caffeina, una metilxantina naturale farmacologicamente simile alla teobromina e alla teofillina, si può trovare in più di 60 varietà di piante.

Coltivato dapprima in Arabia, il caffè ha conquistato l'Europa nel 16° e 17° secolo, mentre il thé ed il cacao sono arrivati nel nostro Continente solo 100 anni prima.

La quantità di caffeina che si assume con le bevande varia a seconda del loro metodo di preparazione. Con il caffè "istantaneo", ad esempio, si assumono 60-100 mg di caffeina per tazza; con quello con la "napoletana" 100-120 mg per tazzina, con il caffè espresso 80-100 mg per tazzina. Nel caffè "decaffeinato" si trovano 3 mg di caffeina; in una tazza di cioccolata calda sono mediamente contenuti 20-50 mg di caffeina. In un cioccolatino si trovano 20-25 mg di caffeina. Le bibite contenenti cola contengono circa 40 mg di caffeina per confezione. Altra "fonte" importante di caffeina è costituita da preparazioni farmaceutiche del commercio (in genere si tratta di analgesici); il loro contenuto medio in caffeina (tra quelle presenti nel nostro Paese) è di 33 mg (range 5-170). Secondo alcune stime, il consumo medio giornaliero pro capite di caffeina, in un adulto europeo, supera i 400 mg.

L'attività eccitante a livello di SNC da parte della caffeina è in relazione ad un antagonismo sui recettori adenosinici da esso esercitato. Inoltre, essa può favorire il release di

beta-endorfine e noradrenalina (é stata anche postulata l'esistenza, nel nostro organismo, di un'attività endogena caffeino-simile).

Il quadro completo dell'intossicazione da caffeina si osserva o dopo l'assunzione di più di 250 mg di sostanza in coloro che non hanno alcuna tolleranza; oppure se vi é un incremento acuto di dosaggio pari ad almeno 500 mg in soggetti che abitualmente ne assumono. Esso comprende: eretismo, eccitamento, insonnia, vampate al volto, poliuria, turbe gastrointestinali, contrazioni muscolari, flusso disordinato del pensiero e del linguaggio, aritmie cardiache, instancabilità, agitazione psicomotoria. Esiste un livello soglia per la tolleranza (1200 mg/die), livello oltre il quale il quadro clinico suddetto é comunque evidenziabile. Con dosi di caffeina superiori a 6,5-10 grammi si può arrivare al decesso per insufficienza respiratoria e Stato di Male Epilettico.

Nei consumatori cronici di elevate dosi di caffeina si può osservare un quadro clinico indistinguibile da quello del Disturbo d'Ansia Generalizzato. In uno studio inglese recente, interessante pazienti affetti da disturbi ansiosi tali da richiedere l'aiuto dello psichiatra, é stato visto che nel 25% dei casi si verifica una piena remissione della sintomatologia solo mediante l'interruzione dell'assunzione di caffeina.

Oltreché sul piano clinico, il comportamento compulsivo di ricerca del farmaco caffeina é dimostrabile anche a livello sperimentale: un aumento del contenuto di caffeina nella bevanda in esame viene controbilanciato da una diminuzione del numero di caffè assunti.

Il sintomo preminente della sindrome di astinenza da caffeina é da considerarsi la cefalea (che inizia 18 ore dopo l'ultima assunzione di caffeina). Si notano poi: sonnolenza, eretismo, deficit attentivo, rinorrea, dolori osteo-muscolari. Per la popolazione generale (non affetta da disturbi ansiosi) il dosaggio di caffeina tale da risultare utile (per affrontare compiti particolarmente noiosi, per esempio) e non dannoso si dovrebbe situare al di sotto dei 500-750 mg/die (pure se già l'interruzione brusca dell'assunzione di 400 mg di caffeina può già risultare in una qualche sintomatologia caratteristicamente astinenziale).

Alla diagnosi di caffeinismo (molto importante sia nella pratica psichiatrica che in quella medica di base) deve seguire la prescrizione di prodotti decaffeinati. Recentemente é stato proposto l'uso del bupropion, un antidepressivo, per il trattamento del "craving" nei confronti del cioccolato.

FENCICLIDINA E ARILCICLOESAMINICI AD AZIONE SIMILE

Di questo gruppo fanno parte fenciclidina (PCP), ketamina, tiofene. La PCP ("polvere d'angelo") si presenta sotto forma di compresse, di polvere bianca, di cristalli o liquida. Può essere ingerita, annusata o somministrata per via endovenosa. L'inizio dell'uso non medico data dalla fine degli anni '60. Poco nota nel nostro Paese, ha conosciuto lar-

ghissima popolarità negli U.S.A., sia da sola che come preparazione contenente anche marijuana o crack. L'intossicazione acuta da PCP provoca un quadro che somiglia molto a quello schizofrenico acuto: agitazione psicomotoria, impulsività, euforia, allucinazioni, incoordinazione motoria, disartria, ideazione persecutoria. Sul piano somatico si osservano: miosi, disturbi di accomodazione, nistagmo verticale, aritmie cardiache, vomito, analgesia. Rigidità catatonica, convulsioni, ipertermia, miogloburimia, stroke cerebrale si possono osservare in caso di dosaggio elevato. Viste le tematiche deliranti e l'alterazione delle percezioni, gli assuntori di PCP possono morire in seguito ad incidenti (cadute da grandi altezze, annegamento in acque basse, ecc.). La diminuzione delle sensazioni dolorose e l'impulsività caratteristiche del quadro clinico possono comportare l'evenienza di pericolosissimi episodi di aggressività (con insorgenza spesso imprevedibile) auto ed etero-diretta. I soggetti che fanno uso cronico di queste sostanze possono presentare (anche al di fuori dei periodi di effettiva assunzione della sostanza) deficit mnesici, disartria, disorientamento; è possibile inoltre l'insorgenza di una sindrome (delirante o affettiva) organica. Il trattamento dell'intossicazione acuta prevede il posizionamento del paziente in una stanza tranquilla. A differenza di quanto avviene con gli allucinogeni, il paziente non è influenzabile né rassicurabile. Può essere utile l'uso di sedativi per via ev (meglio diazepam). La gastrolusi va effettuata se l'ingestione di PCP è recente. Dal punto di vista farmacodinamico, lo spettro di attività della PCP è assai complesso e non completamente chiarito: ad una attività amfetamino-simile si accompagna un'attività di depressione del SNC. E' stato ipotizzato un meccanismo recettoriale specifico per la PCP che presuppone l'esistenza di un composto endogeno PCP-simile.

INALANTI

Di questo gruppo fanno parte: il protossido d'azoto, l'etere; i nitriti di amile, butile ed isobutile, il toluene (contenuto in vernici e colle), il dicloropropano (smacchiatore), il bromo-cloro-difluoro-metano (contenuto negli estintori), i fluorocarburi (contenuti negli aerosols antiasmatici), il tricloroetano, il percloroetilene e il tricloro etilene (contenuti in colle ed in diffusissimi liquidi correttori per la dattilografia), il butano (contenuto nelle bombolette di ricarica degli accendini).

Tutti questi prodotti sono facilmente reperibili, economici e consentiti dalla legge. I collanti sono spesso sniffati da sacchetti di patatine vuoti; i solventi possono essere inalati direttamente dai loro contenitori o da stracci imbevuti fino a saturazione. Il primo effetto dell'inalazione è un senso di euforia e di eccitazione. Con l'uso di piccole dosi, il quadro di intossicazione dura poco (questo è un "vantaggio" per il ragazzo che sniffa dopo la scuola e che vuole tornare a casa sobrio, ad esempio). Aumentando le dosi, si manifesta un quadro clinico di stato confusionale, allucinatorio e delirante. Dosi molto ele-

vate possono causare depressione del SNC con atassia, nistagmo, disartria, vertigini, convulsioni, coma. La morte improvvisa da abuso di solventi può risultare dall'anossia, dall'inibizione vagale, dalla depressione respiratoria, da aritmie cardiache. La tossicità cronica da solventi organici può causare danni irreversibili a diversi organi (specie reni, fegato, cuore, polmoni) ed apparati (SNC). Con l'uso giornaliero, è possibile l'instaurazione della tolleranza; alla sospensione brusca di queste sostanze si può instaurare una sintomatologia astinenziale simile a quella che compare negli alcolisti. La maggiore incidenza del consumo di inalanti si ha in età minorile (a partire dai 9-10 anni) ed in aree economiche depresse. L'uso in genere avviene in gruppo. I consumatori cronici spesso fanno uso anche di altre sostanze. L'epidemia attuale del consumo di inalanti ha avuto inizio nel Regno Unito a partire dagli anni '70. In quel Paese, il 3.5-10% degli adolescenti ha fatto uso almeno una volta di queste sostanze. Osservazioni personali fanno ritenere che il fenomeno sia presente, pure se meno noto, anche nelle nostre Regioni. Il trattamento dei consumatori abituali prevede un approccio integrato (medico e psicologico). Alcune tecniche di prevenzione (quali la proibizione della vendita di bombolette spray ai minorenni) non hanno dato, nel Regno Unito, i risultati sperati.

NICOTINA

La nicotina è il principale alcaloide della Nicotiana (tabacum: rustica); essa è presente anche in altre piante (Equiseto, Licopodio, Composita). A pH lievemente alcalino la nicotina è liposolubile e idromiscibile (il che giustifica le svariate possibilità di assorbimento a seconda delle modalità d'uso del tabacco). La nicotina viene assorbita attraverso l'epitelio alveolare (nel caso del tabacco delle sigarette bionde) o attraverso le mucose della bocca e del naso (quando si fuma tabacco bruno per pipa o sigari). Attraverso la via digerente la nicotina viene principalmente metabolizzata (dal fegato) in cotinina (che è farmacologicamente inerte, il che spiega come mai il tabacco non venga utilizzato per ingestione). Oltretutto fumato, il tabacco può essere fiutato (sia secco, sia bagnato: in quest'ultimo caso, esso viene in genere posto tra la mucosa buccale e le gengive: "cicca"). Dal punto di vista farmacodinamico, la nicotina si fissa sui suoi recettori colinergici (del SNC) e, a basse dosi, li stimola: ciò determina il release di noradrenalina, 5-HT, dopamina, acetilcolina; si noteranno vasocostrizione, tachicardia, elevazione della PAO. Dal punto di vista psicologico e cognitivo, la nicotina determina sensazioni di rilassamento e migliora le performances mnesiche e attentive. Ogni fumatore "titola" la nicotina, cercando di conservare una nicotinemia relativamente costante nel corso della giornata. Qualunque sia il tipo (e la quantità) di sigarette fumate, la nicotinemia è dello stesso ordine di grandezza indipendentemente dalla modalità di consumo del tabacco.

La nicotina andrebbe considerata come il prototipo dei farmaci d'abuso. I motivi per iniziare a fumare possono essere molti (psicologici, sociali, culturali) ma gli effetti farmacologici (principalmente dovuti alla nicotina) sono quelli che spiegano perché si continua a fumare (pure se la maggior parte dei fumatori non si rende conto di questo).

Per i soggetti che sono spesso afflitti dall'incapacità di interrompere l'uso di nicotina, specie quando hanno gravi problemi di ordine somatico aggravati dalla nicotina, è diagnosticabile, secondo il DSM-III-R, una Dipendenza da Nicotina. La sindrome astinenziale completa (che insorge entro due ore dall'ultima sigaretta, raggiunge il picco di intensità entro le 24 ore e declina gradualmente entro qualche settimana) comprende: bisogno compulsivo di nicotina, eretismo, frustrazione o rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, irrequietezza, diminuzione della frequenza cardiaca, aumento dell'appetito e/o del peso.

Per quanto riguarda il trattamento della dipendenza da nicotina, si ritiene che anche interventi minimali (quali il consiglio del medico di smettere) possano produrre una qualche percentuale di astensione dal fumo al follow-up dopo un anno. Programmi più intensivi determinano un tasso del 15-25%; misure terapeutiche molto rigorose producono tassi di astensione ad un anno del 40-50%. I programmi migliori sono quelli che utilizzano tecniche psicoterapiche di ordine comportamentale. Dal punto di vista farmacoterapico, sono stati proposti l'uso di clonidina (che fa diminuire il craving per il tabacco per almeno brevi periodi di tempo) e quelli di prodotti contenenti nicotina (chewing-gum, aerosols, cerotti cutanei).

SEDATIVI, IPNOTICI, ANSIOLITICI

Fanno parte di questo gruppo le benzodiazepine (ci sono un centinaio di preparazioni commerciali di queste molecole nel nostro Paese), i barbiturici, l'etilclorovinolo, la glutetimide, il cloralio idrato, il metaqualone.

Di gran lunga più importanti, per il loro potenziale di instaurazione dell'Abuso e della Dipendenza, le benzodiazepine. Dal punto di vista della farmacodinamica, esse interagiscono (al pari dell'alcool e dei barbiturici) sul complesso sovramolecolare "GABA/relettore per le benzodiazepine/canale del cloro", aumentando il turnover del GABA (neurotrasmettitore inibitorio). Dal punto di vista farmacocinetico esse differiscono anche considerevolmente tra loro; l'emivita plasmatica, ad esempio, varia da 3 a 100 ore; la diversa liposolubilità dei composti rende conto della "preferenza" viene accordata a certe molecole per ottenere lo "high", in quanto le più liposolubili passano più velocemente la barriera emato-encefalica: flunitrazepam e diazepam sono tra le più liposolubili.

Le benzodiazepine sono tra i farmaci più prescritti nel nostro Paese, sia a livello di medicina di base che ospedaliera. Non è noto quale sia la reale diffusione dei fenomeni

dell'abuso e della dipendenza da benzodiazepine é stata però dimostrata l'insorgenza di una specifica sindrome astinenziale dopo la sospensione brusca di soli tre mesi di assunzione continuativa (a dosaggi terapeutici) di queste molecole. Sia a scopo ansiolitico che a scopo ipnotico pertanto la prescrizione continuativa di benzodiazepine non dovrebbe superare questo periodo e dovrebbe essere attentamente monitorata. Il quadro completo dell'astinenza comprende: nausea, vomito, astenia, iperattività del sistema nervoso autonomo, ansia, eretismo, ipotensione, tremori, insonnia marcata, disturbi percettivi, prurito (lesioni da grattamento sono possibili), intolleranza alla luce e ai suoni intensi. In rari casi, si può assistere all'insorgenza di confusione mentale, episodi psicotici, convulsioni, attacchi di panico, quadri depressivi significativi. La gestione della disassuefazione, di fronte ad un uso cronico di queste molecole, é impegnativa: si deve passare alla prescrizione di una benzodiazepina ad emivita lunga e successivamente, ottenuta una stabilizzazione del quadro clinico, scalare il dosaggio di non più del 10% della dose precedente al giorno (ex: 100 mg; 90 mg; 81 mg; 73 mg; ecc.). L'assunzione cronica di benzodiazepine comporta l'insorgenza di un quadro amnesico dimostrabile per poche ore, anche dopo una sola somministrazione a dosaggio terapeutico di una di queste molecole. L'effetto amnesico é più pronunciato con il lorazepam. Con modalità diverse (maggiore discontinuità nell'assunzione, che comunque comporta sempre dosaggi molto elevati) le benzodiazepine vengono utilizzate da soggetti che fanno uso di più sostanze (eroina, alcool, cannabinoli): più diffuso fra i tossicodipendenti é l'uso di flunitrazepam (per i motivi sopra esposti). Va ricordato che queste molecole, in soggetti affetti da disturbi della personalità (così di frequente diagnosticabili fra gli addicts) provocano effetti di eccitazione paradossa.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised, APA, Washington, DC, 1987
2. Avico U, Macchia T, Dell'Utri A, Mancinelli R, Gentili S, Guiducci M, Simeoni MT: La determinazione delle droghe d'abuso - Ed. Clas International .
3. Fielding JE: Smoking: Health effects and control, New England Journal of Medicine, 313, 8 & 9, 491-498 & 555-561, 1985
4. Jaffe JH, Martin WR: Opioid analgesics and antagonists: In Goodman Gilman A (ed.): The Pharmacological Basis of Therapeutics; Pergamon Press, New York, 1990
5. Pesce A, Cassuto JP, Quaranta JF: Patologia Somatica del Tossicodipendente. Masson, Milano 1991
6. Schifano F: Le tossicodipendenze. In: Psichiatria per Operatori Sanitari. Colombo G, Bertin I (eds), Cleup, Padova, 1989
7. Schifano F, Magni G: Panic attacks and major depression after discontinuation of long-term diazepam abuse. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, Annals Pharmacotherapy 23: 989, 1989
8. Schifano F, Di Costanzo E: Caffaina e caffeinismo. In: Basi Razionali della Terapia 20: 671-676, 1990
9. Schifano F: Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse. Lacet 338:1335, 1991
10. Schifano F, Di Costanzo E: Anticholinergic drugs, excessive use in a sub-sample of italian schizophrenic patients. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology 29: 184-188, 1991
11. Schifano F, Forza G, Gallimberti L: Smoking habit and psychological distress in student adolescent females. American Journal of Addictions, in press.
12. Schuckit MA: Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment, Plenum Press, New York, 1989.
13. Vetere C: Aggiornamenti sui trattamenti farmacologici delle tossicodipendenze, Federazione Medica, 45: 147-150, 1992.