

*Farmacologia e Tossicologia, 2015*

# **TOSSICOLOGIA-8a**

**SOSTANZE D'ABUSO E  
TOSSICODIPENDANZA**

*Jean-François DESAPHY*

# Sostanze d'abuso

**Farmaci utilizzati per propria scelta al di fuori dell'uso terapeutico consentito**

**ricerca del benessere/piacere**

**ricerca della performance/doping (per body-builders, per sportivi, psicostimolanti)**

## **4 categorie di sostanze d'abuso**

### **1) Psicostimolanti**

**Amfetamine – cocaina – MDMA – (eroina, prime dosi)**

### **2) Depressori**

**Alcol etilico – barbiturici – benzodiazepine – eroina - cannabis**

### **3) Allucinogeni**

**LSD – mescalina – psilocibina – (MDMA) – (cannabis)**

### **4) Sostanze utilizzate per alterare le prestazioni fisiche**

**Steroidi anabolizzanti –  $\beta$ 2-agonisti –  
(cocaina, amfetamine → effetti analgesici)**

**L'appartenenza ad una categoria può dipendere dalla dose, dalla frequenza d'uso, dalle aspettative e dallo stato psicosomatico del consumatore**

# Sostanze d'abuso

## Alcuni problemi legati alle sostanze d'abuso

✓ Mercato “selvaggio”

✓ Qualità del prodotto: mancano i controlli di qualità di produzione

→ sostanza o concentrazione sbagliata, purezza, contaminazione ...

✓ Qualità dell'uso: mancano la Conoscenza e l'Informazione

→ dosaggi e condizioni per un uso sicuro, (rischio di infezioni ...)

✓ Farmacodipendenza fisica e psicologica

→ effetti avversi legati ad un uso regolare, cronico

✓ Problemi legali

→ consumo di alcol autorizzato “in Occidente” eccetto in alcune situazioni (lavoro, sport, guida) - vietato in Medio Oriente

# FARMACODIPENDENZA

**Legame coercitivo del soggetto al farmaco**

**Spesso associato all'abuso di sostanze**

**Dipende dal singolo individuo, dall'ambiente socioculturale, e dalla sostanza:**

**Aspetti caratteriali – livello di scolarità – condizioni socio-economiche**

**Variabili genetiche (polimorfismi): es. ridotta attività dell'enzima aldeide-deidrogenasi aumenta la quantità di aldeide, metabolita dell'etanolo, e i suoi effetti avversi (rossore, cefalea, vampate di calore)**

**Condizioni fisiopatologiche: es. malattie psichiatriche espongono l'individuo all'uso di farmaci ansiolitici.**

**Modelli comportamentali e culturali propri alla società**

**Reperibilità e costi del prodotto**

**Proprietà biologiche intrinseche alla sostanza:**

**tolleranza e sindrome di astinenza → dipendenza fisica**

**stimolo della via di gratificazione → dipendenza psicologica**

# FARMACODIPENDENZA

## DIPENDENZA

E' necessaria la presenza di almeno tre dei seguenti problemi connessi con l'assunzione della sostanza

- tolleranza
- sindrome di astinenza
- la sostanza è assunta in quantità maggiori o per periodi più lunghi rispetto a quanto desiderato dal soggetto
- frequenti tentativi privi di successo di smettere o controllare l'uso della sostanza
- prevalenza del tempo dedicato a procurarsi la sostanza, ad assumerla, e a riprendersi dagli effetti
- importanti attività sociali, ricreative, e lavorativa sono interrotte o ridotte a causa dell'uso della sostanza
- l'uso della sostanza è mantenuto malgrado la consapevolezza di avere un persistente o ricorrente problema fisico o psicologico, probabilmente causato o esacerbato dalla sostanza

## ABUSO

E' necessaria la presenza di almeno uno dei seguenti problemi connessi all'assunzione della sostanza

- uso ricorrente della sostanza tale da causare l'incapacità di soddisfare i principali doveri al lavoro, a scuola, o a casa
- uso ricorrente della sostanza in circostanze fisicamente pericolose (guida, ...)
- ricorrenti problemi legali causati dall'uso della sostanza

Adattato da Farmacologia [Rossi, Cuomo, Riccardi], ed. Minervina Medica

# FARMACODIPENDENZA

## Comparsa di effetti fisiopatologici:

**Tolleranza, assuefazione**

**sindrome d'astinenza**

**effetti avversi**

## Comparsa di modificazioni comportamentali:

**ricerca compulsiva del prodotto (*craving*)**

**progressiva perdita di interessi**

**asocialità**

# Sostanze d'abuso e Dipendenza

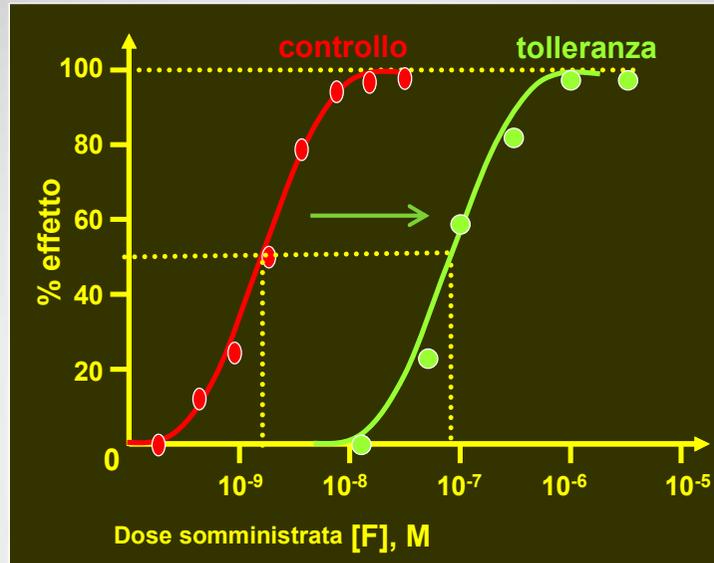
Tipo	Esempi	Recettore	probabilità di dipendenza	6 criteri su 7
Narcotici	eroina/morfina	$\mu$ -oppioidi	molto elevata	19.5 %
Depressori Del SNC	etanolo	GABA <sub>A</sub> , NMDA	elevata	9.4 %
	barbiturici	GABA <sub>A</sub>	elevata	6.3 %
	anestetici generali	GABA <sub>A</sub> , altri	moderata	
	solventi	?	elevata	
	benzodiazepine	GABA <sub>A</sub>	moderata	
Stimolanti psicomotori	anfetamine	[ ricaptazione catecolamine dopamina, NA adenosina, PDE nicotinici 5-HT, NA, dopamina	elevata	5.6 %
	cocaina		elevata	19.7 %
	caffeina		debole	
	nicotina		elevata	
	MDMA (ecstasy)		moderata	
Agenti psicomimetici	LSD	5-HT <sub>2</sub>	debole/assente	
	cannabis	CB <sub>1</sub> , CB <sub>2</sub>	debole/assente	2.5 %

*PDE: fosfodiesterasi*  
*NA: noradrenalina*  
*NMDA. Acido N-metil-D-aspartico*  
*5-HT: serotonina*  
*CB: cannabinoidi*

% di soggetti che presentano ←  
 almeno 6 criteri di dipendenza  
 sui 7 indicati nella tabella precedente

# Tolleranza

Diminuzione dell'effetto terapeutico che si sviluppa durante l'uso continuo di un farmaco



**Tolleranza innata (su basi genetiche) o acquisita (in base all'uso)**

**Tolleranza farmacocinetica**

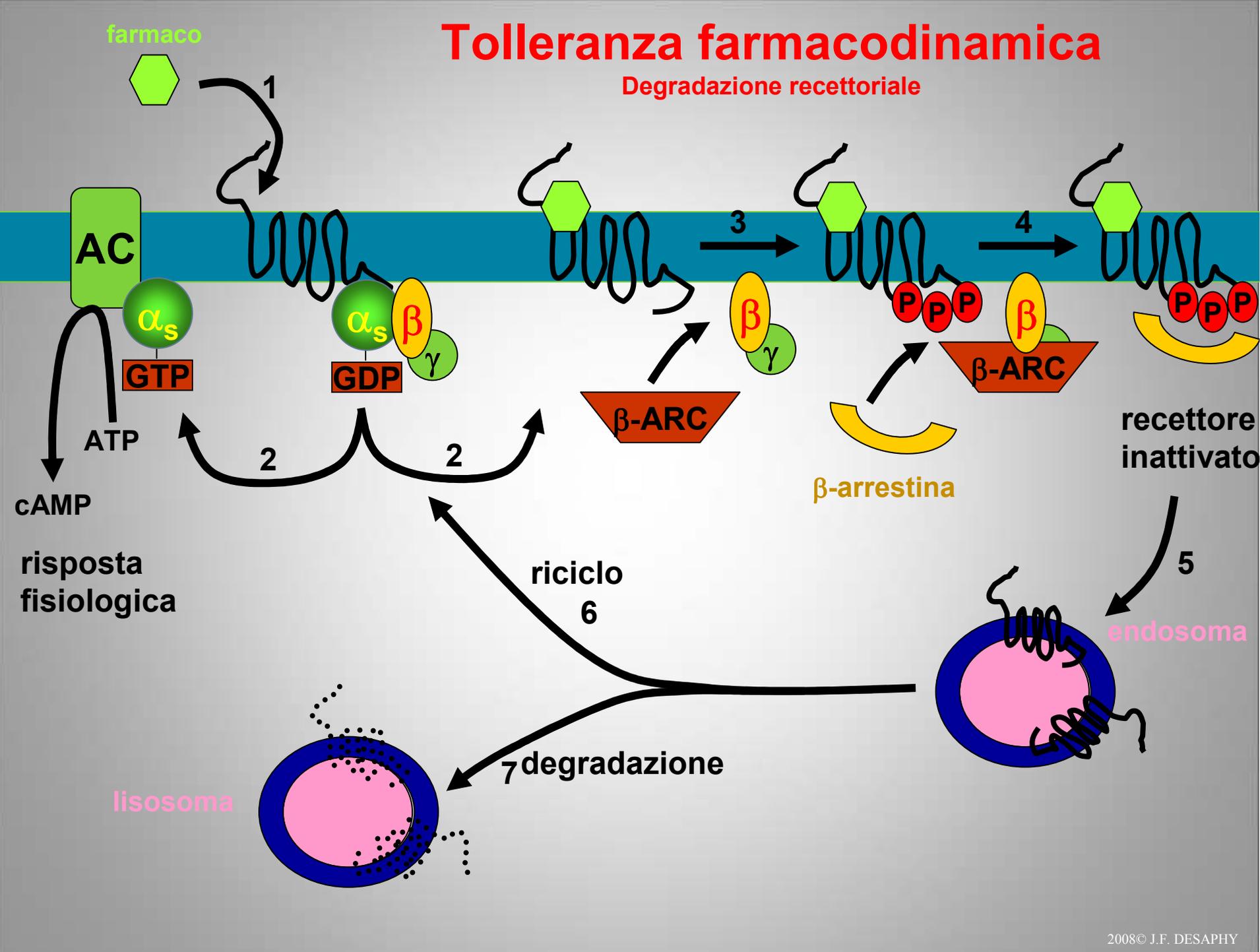
**induzione enzimatica (barbiturici)  
induzione dei sistemi di trasporto**

**Tolleranza farmacodinamica**

**riduzione del numero dei recettori  
alterazione dei meccanismi di trasduzione**

# Tolleranza farmacodinamica

Degradazione recettoriale



# Dipendenza Fisica

Comparsa di sintomi clinici avversi e di segni dovuti all'assenza di farmaco

Meccanismo spesso associato alla tolleranza farmacodinamica

**Sindrome di Astinenza:** Inversione degli effetti "terapeutici" all'interruzione del farmaco

analgesico oppioide	→	ipersensibilità al dolore
barbiturico	→	insonnia, ansia, agitazione, convulsioni

Un soggetto in questo stato di adattamento o di dipendenza fisica necessita della somministrazione continua del farmaco per mantenere la normale funzionalità

Tolleranza, sindrome d'astinenza, e dipendenza fisica sono fenomeni comuni per molti farmaci e non sono riconducibili alla tossicodipendenza

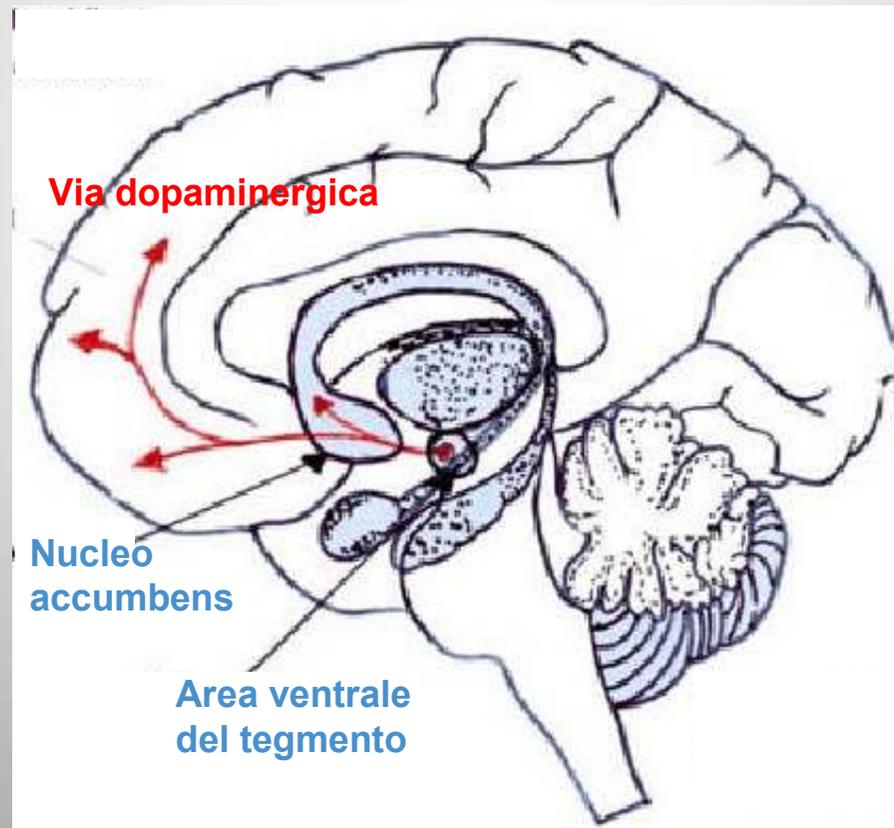
# Dipendenza Psicologica → Tossicodipendenza

Quando la somministrazione di un farmaco diventa compulsiva ed acquista precedenza su qualsiasi altra necessità

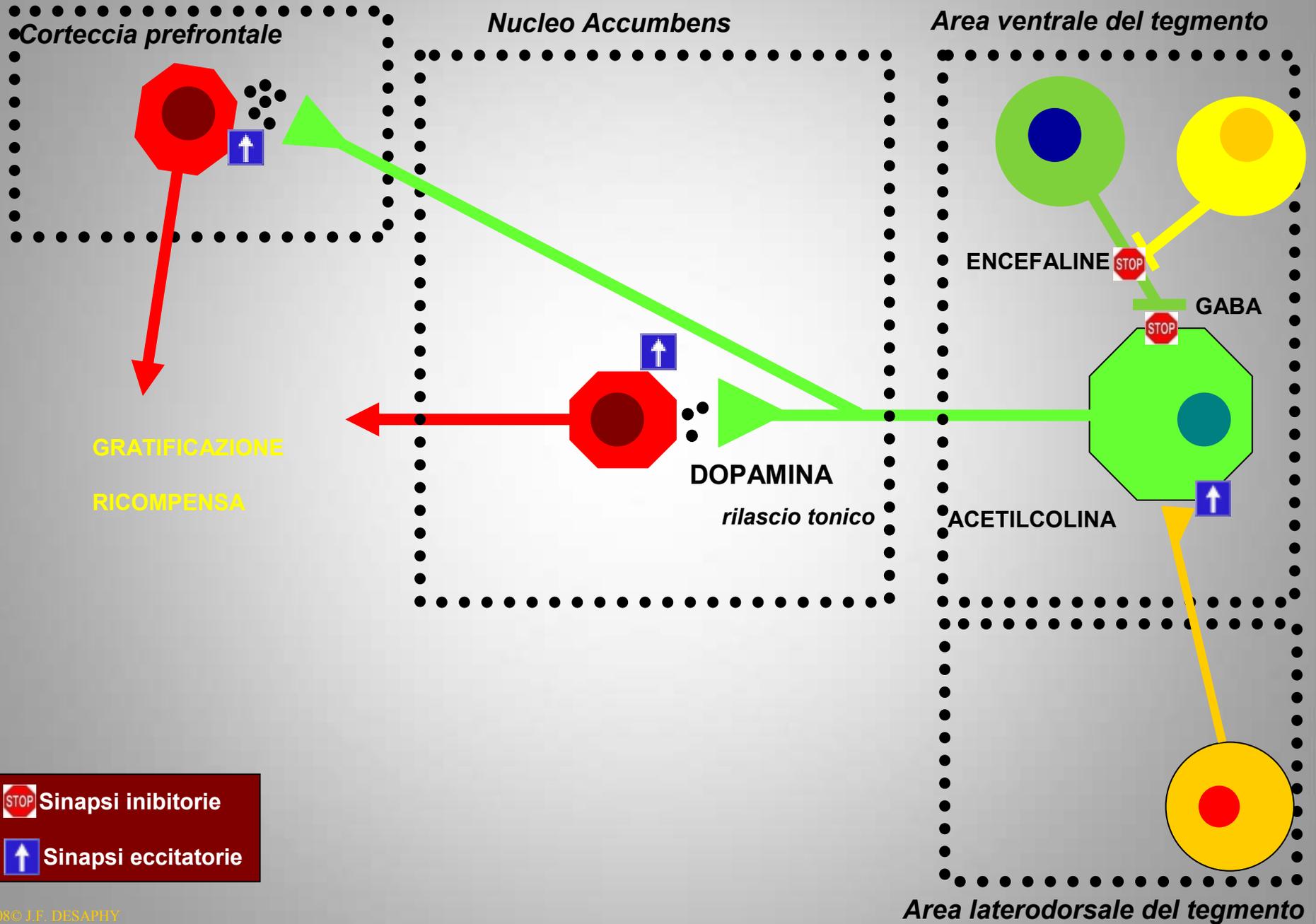
Meccanismo simile per molti farmaci, non associato alla tolleranza



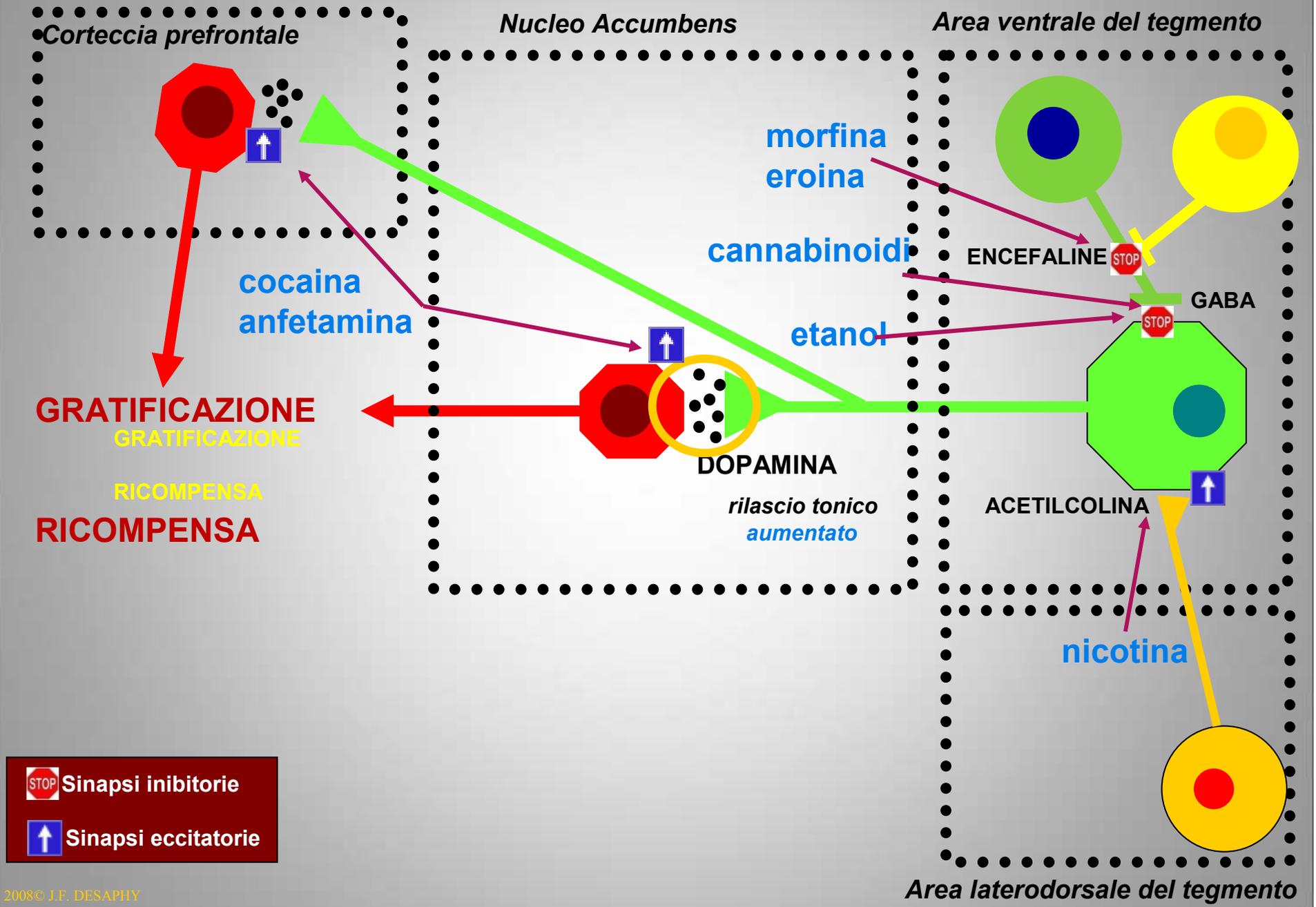
Stimolazione della via della gratificazione: sistema mesocorticolimbico



# Sistema mesolimbico e dipendenza



# Sistema mesolimbico e dipendenza



# Farmaci e dipendenza

## Analgesici oppioidi

- ✓ **Oppioidi: sostanze che producono effetti morfino-simili bloccati dal naloxone**
- ✓ **Recettori  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , per le encefaline endogeni: accoppiati a proteine G**
- ✓ **Analgesia legata alla stimolazione dei 3 tipi recettoriali**
- ✓ **Euforia (Effetto ricercato dai tossicomani) legata al recettore  $\mu$**
- ✓ **Tolleranza e dipendenza fisica legata ai recettori  $\mu$  e  $\kappa$**
- ✓ **Dipendenza psicologica legata ai recettori  $\mu$ , più facile per farmaci che raggiungono rapidamente il SNC.**
- ✓ **Morfina, codeina, ossicodone, eroina (non terapeutica)**

## Eraina: morfino-simile

**Stesso metabolita attivo della morfina: 6-monoacetilmorfina**  
**Più lipofila della morfina, raggiunge più velocemente il CNS**

# Farmaci e dipendenza

## Barbiturici e benzodiazepine

**Ansiolitici, ipnotici, anticonvulsivanti**

**Agonisti del recettore GABA<sub>A</sub> (recettore-canale per il cloro)**

**Barbiturici più potenti che benzodiazepine (effetti anche in assenza di GABA)**

**Dipendenza fisica legata alla desensibilizzazione recettoriale**

**Dipendenza psicologica legata alla dip. fisica: ansia, paura, panico**

# Sostanze non terapeutiche e dipendenza

## Alcol etilico (etanolo)

- ✓ Agonista del recettore  $GABA_A$  con effetti simili ai barbiturici e benzodiazepine
- ✓ Effetto desinibitore a dosi bassi per azione sugli autorecettori GABA espressi su neuroni GABAergici (riduzione del rilascio di GABA)
- ✓ Effetto depressore a dosi più elevate sui recettori GABA espressi sui neuroni eccitatori (dopaminergici nella via della gratificazione)
- ✓ Antagonista del recettore NMDA

## Nicotina

Agonista del Rc colinergico nicotinico (analgesia, stato di sveglia e di allerta)  
Elevata dipendenza psicologica legata allo stimolo dei neuroni dopaminergici

# Sostanze non terapeutiche e dipendenza

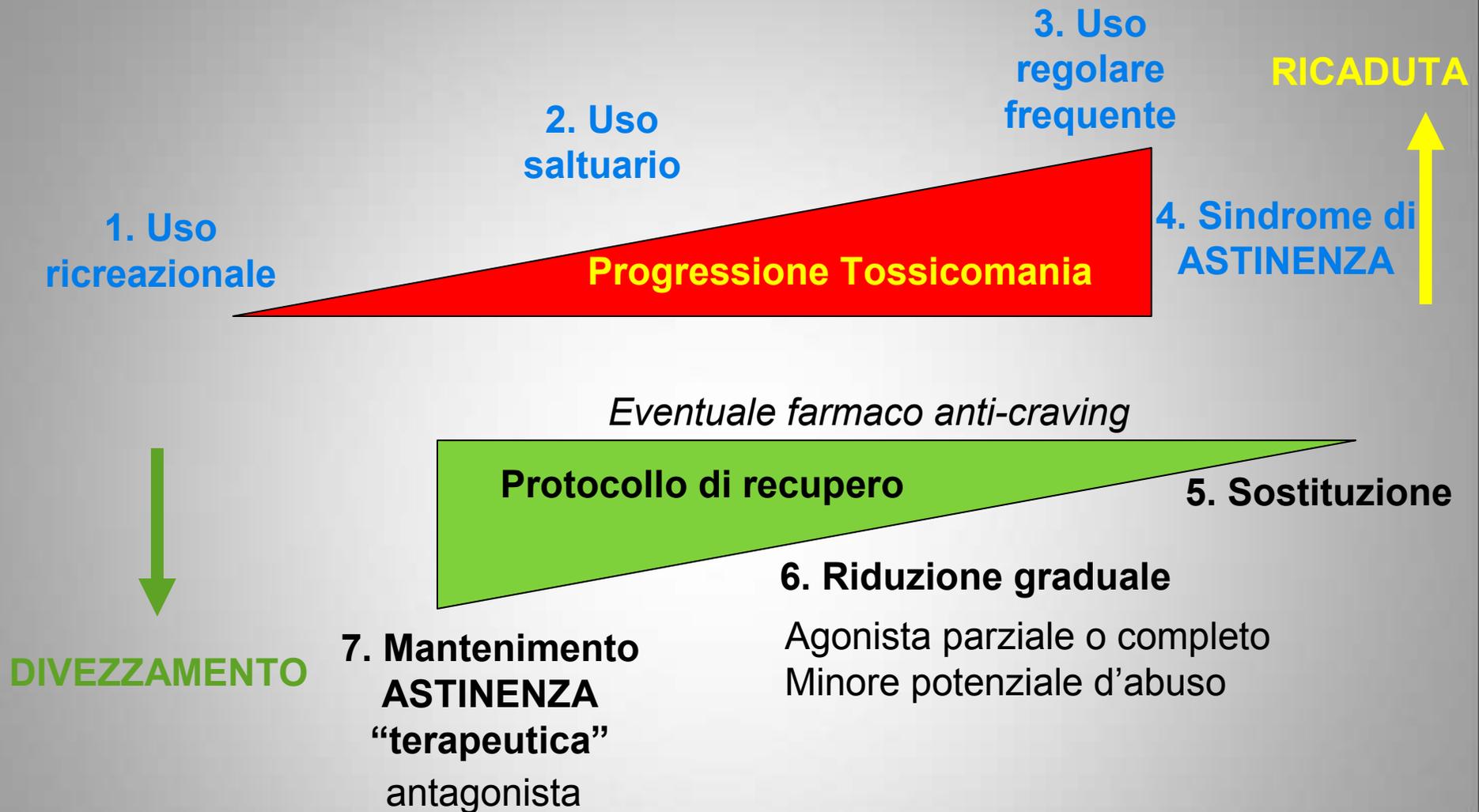
## Cocaina e anfetamina (psicostimolanti)

- ✓ Aumentato rilascio di dopamina e NA (stato di sveglia e di allerta)
- ✓ Inibitori del reuptake della serotonina
- ✓ Elevata dipendenza psicologica legata all'aumentato rilascio di dopamina

## Cannabinoidi

- ✓ Recettori CB1 espressi in numerosi aree del SNC, compreso il mesolimbico
- ✓ Azione inibitoria sul rilascio di GABA nel VTA (area ventrale del tegmento)

# Terapia farmacologica della farmacodipendenza



Eroina  $\leftrightarrow$  metadone – buprenorfina

Alcol  $\leftrightarrow$  benzodiazepine – disulfiram

Nicotina  $\leftarrow \rightarrow$  nicotina per via orale, transdermica - bupropione

# Morfina e simili: analgesici oppioidi



*Papaver somniferum*



**Oppio estratto dal lattice bianco che fuoriesce dalla capsula**

**Contiene: morfina: potente analgesico**

**papaverina: sedativo della muscolatura liscia, vasodilatatore**

**codeina: analgesico moderato, antitossivo**

**Eroina: derivato semisintetico della morfina, sostanza d'abuso**

# Effetti degli Oppioidi

## Effetti funzionali associati ai principali tipi di recettori oppioidi.

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Analgesia			
Sopraspinale	+++	-	-
Spinale	++	++	+
Periferica	++	-	++
Depressione respiratoria	+++	++	-
Costrizione pupillare	++	-	+
Ridotta motilità GI	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedazione	++	-	++
Dipendenza fisica	+++	-	+

# Peptidi oppioidi endogeni

## Anni 60'

***Il naloxone, noto antagonista della morfina, inibisce l'analgesia prodotta dalla stimolazione elettrica di alcune aree cerebrali***



***Esiste 1 mediatore endogeno dell'analgesia che lega i recettori della morfina***

## 1975

***Scoperta delle encefaline, due pentapeptidi che differiscono dall'ultimo amino acido C-terminale***

***→ Met-encefaline***

***→ Leu-encefaline***

***Inducono una profonda analgesia ma vengono rapidamente catabolizzati***

# Peptidi oppioidi endogeni

**Neurotrasmettitori inibitori della famiglia delle endorfine, secreti a livello cerebrale**

## Selected Endogenous Opioid Peptides

[Leu <sup>5</sup> ]enkephalin		Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
[Met <sup>5</sup> ]enkephalin	<b>encefaline</b>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Dynorphin A		Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys- Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dynorphin B	<b>dinorfine</b>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val- Val-Thr
$\alpha$ -Neoendorphin		Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
$\beta$ -Neoendorphin		Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
$\beta$ <sub>h</sub> -Endorphin	<b>endorfine</b>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln- Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala- Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu

## Novel Endogenous Opioid-Related Peptides

Orphanin FQ/Nociceptin	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser- Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorphin-1	Tyr-Pro-Trp-Phe
Endomorphin-2	Tyr-Pro-Phe-Phe

## Peptidi oppioidi endogeni

Quando l'impulso nervoso raggiunge la spina dorsale, le endorfine vengono rilasciate in modo da prevenire un ulteriore stimolo.

→ coordinazione e controllo delle attività nervose superiori

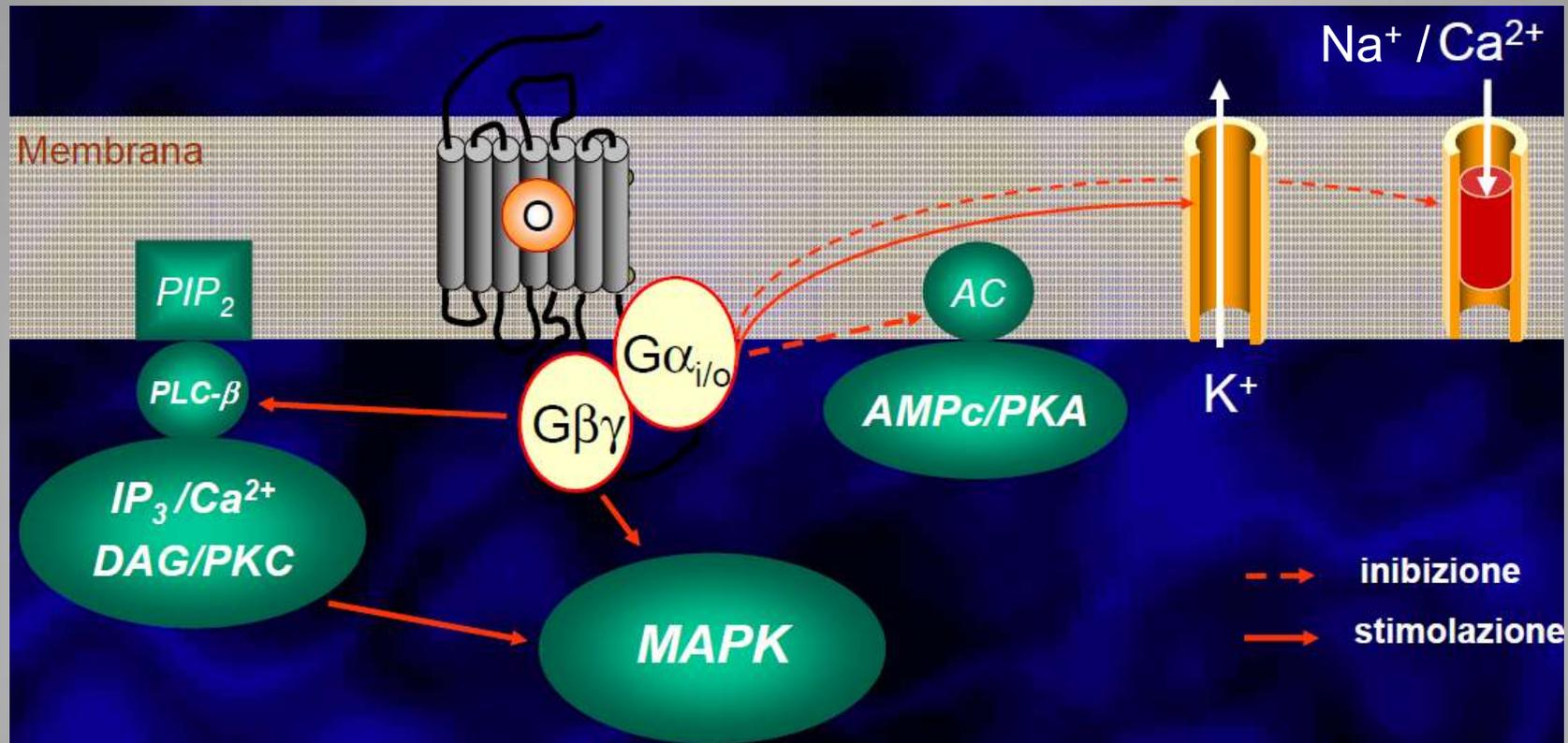
Come molti oppioidi esogeni morfino-simili, le endorfine possono indurre uno stato di euforia o di sonnolenza, più o meno intenso a seconda della quantità rilasciata.

→ possono indurre uno stato simile alla dipendenza psichica

Vengono rilasciate in grande quantità dall'ipofisi in alcune condizioni (attività fisiche prolungate; rapporto sessuale; forte emozioni).

→ Dipendenza dall'allenamento di bodybuilders e atleti

# Recettori per le endorfine

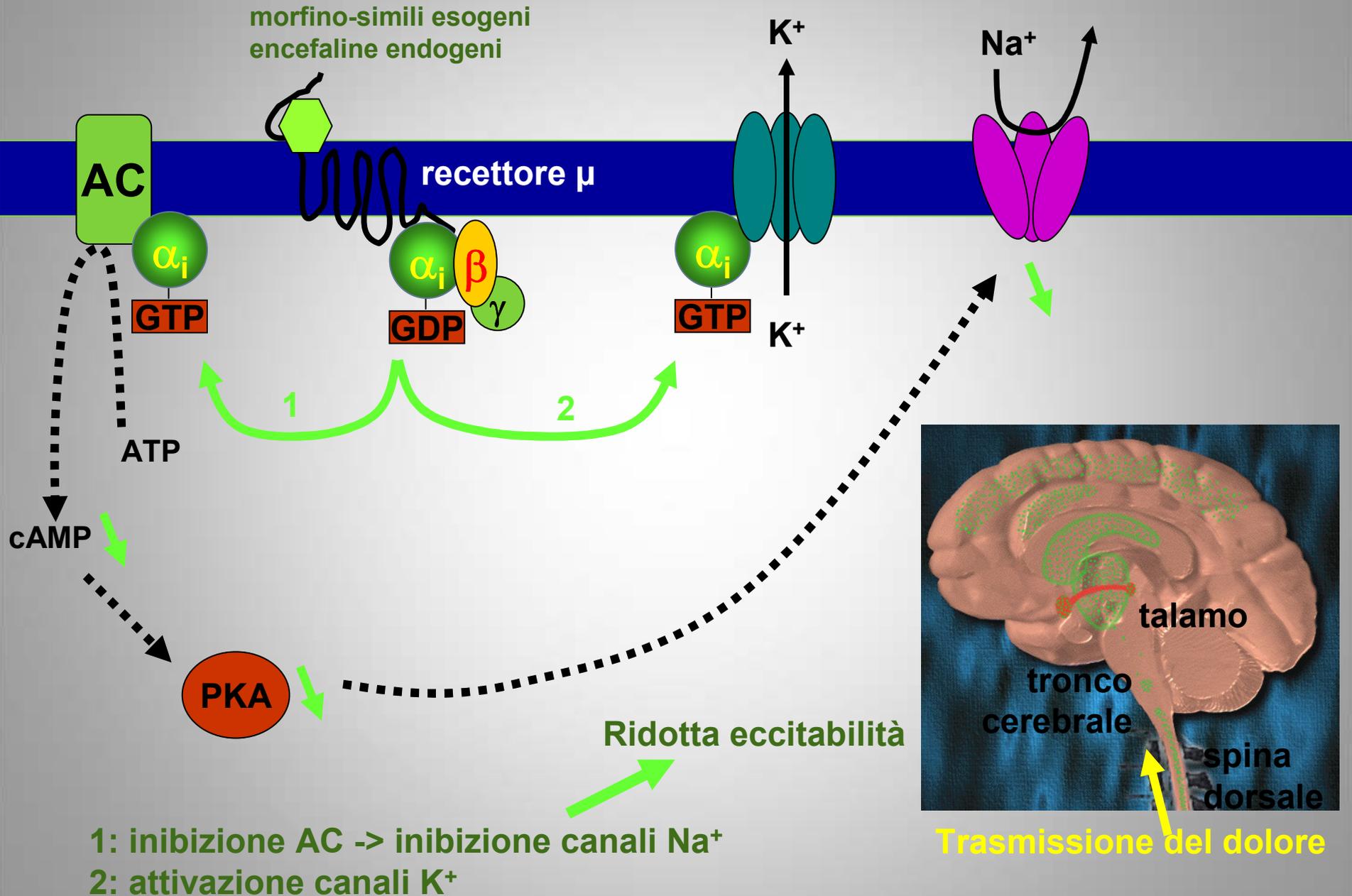


**Modulazione  
espressione genica**

**Modulazione  
eccitabilità cellulare  
rilascio neuropeptidi, NT**

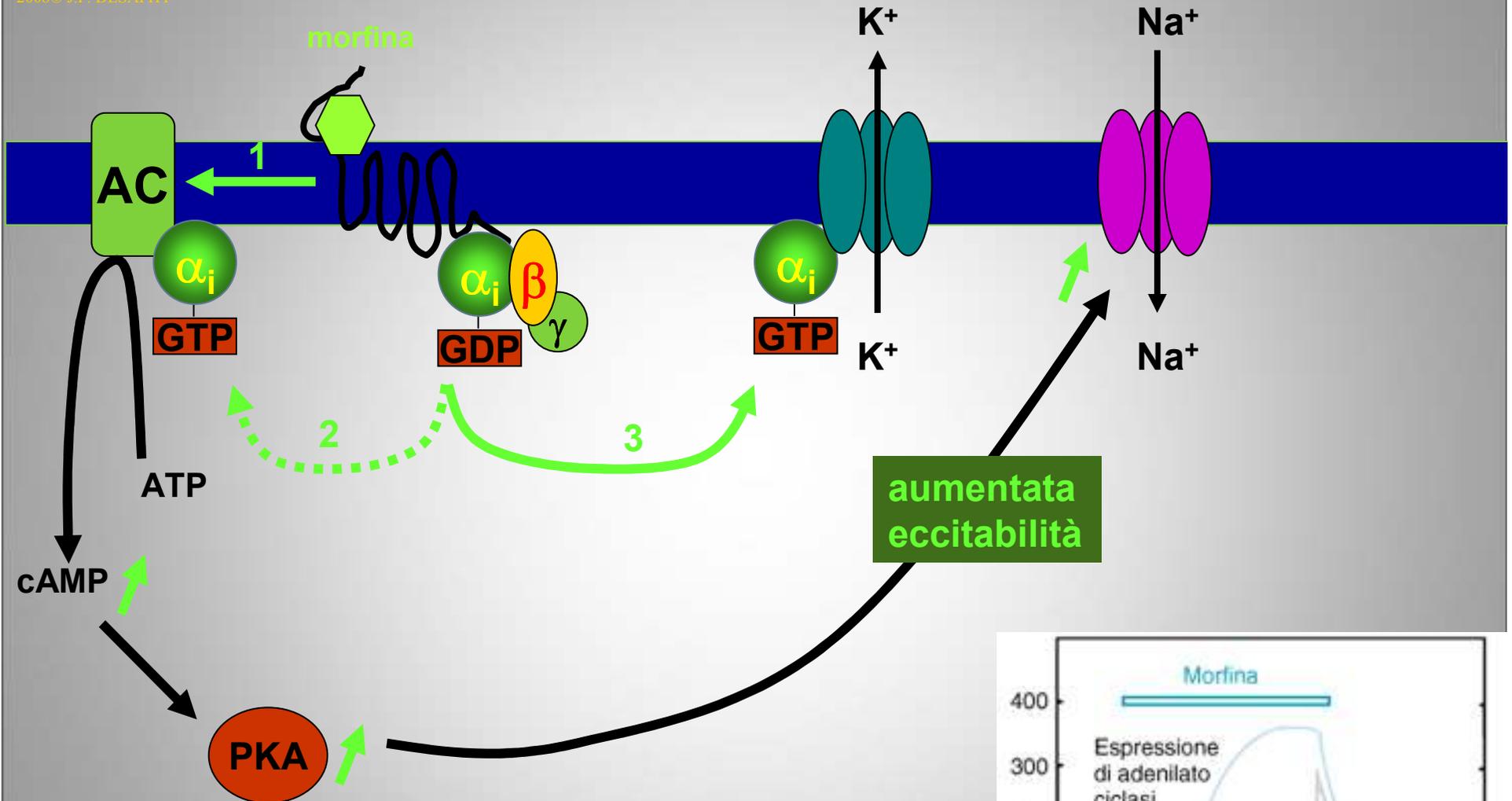
*(Visione semplificata)*

# Effetto acuto della morfina → analgesia

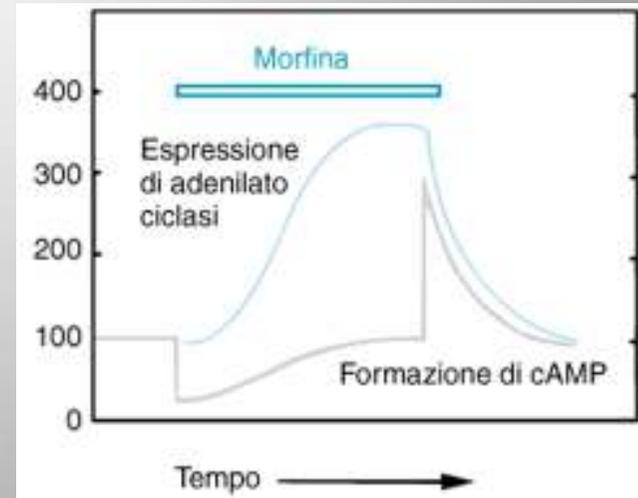


# Effetto cronico della morfina → tolleranza/dipendenza

2008© J.F. DESARTEY

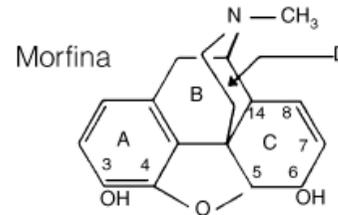


**1: Effetto cronico: aumentata sintesi dell'adenilato-ciclastasi mediante MAPK**  
**2: Effetto acuto: ridotta inibizione AC**



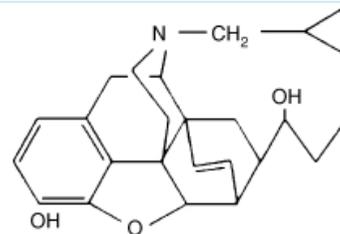
# Opiacei: analoghi strutturali della morfina

## Analoghi della morfina.



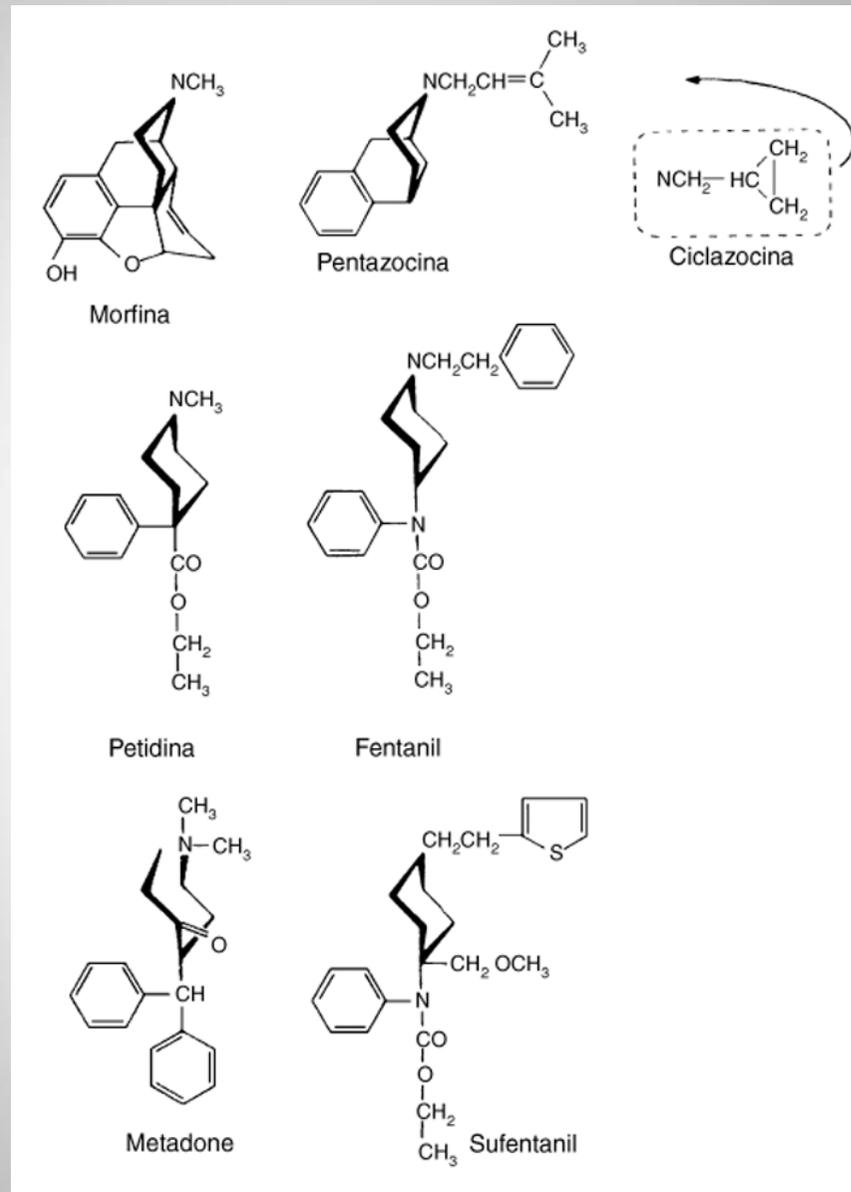
Farmaco	Sostituenti			
	3	6	N	14
Morfina	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
Diamorfina (eroina)	-OCO · CH <sub>3</sub>	-OCO · CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
Codeina	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
Levorfanolo	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>	-H (manca -O- tra C <sub>4</sub> e C <sub>5</sub> )
Diidrocodeina	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H (manca il doppio legame tra C <sub>7</sub> e C <sub>8</sub> )
Nalorfina	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-H
Nalbufina	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub> -ciclobutile	-OH (manca il doppio legame tra C <sub>7</sub> e C <sub>8</sub> )
Butorfanolo	-OH	-H	-CH <sub>2</sub> -ciclobutile	-H (manca -O- tra C <sub>4</sub> e C <sub>5</sub> e il doppio legame tra C <sub>7</sub> e C <sub>8</sub> )
Naloxone	-OH	=O	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-OH (manca il doppio legame tra C <sub>7</sub> e C <sub>8</sub> )

Buprenorfina



Agonista parziale usato per il divezzamento

# Oppioidi non analoghi della morfina



Agonista completa  
con meno effetti euforizzanti  
usato per il divezzamento

# Effetti dell' Eroina

## Effetti della singola iniezione

Pochi secondi	stato percettivo (simile ad orgasmo sessuale) stato emotivo (euforia)
Poche minute ad 1 ora	sedazione (simile al fumo di oppio) miosi ridotta frequenza respiratoria
Per 4-5 ore	riduzione graduale dei sintomi
Dopo 6-8 ore	stato carenziale → crisi di astinenza



## Segni e Sintomi da astinenza

midriasi  
tachicardia, tachipnea  
piloerezione  
sudorazione  
lacrimazione  
sbadigli  
vomito, diarrea



ansia  
irritabilità  
disforia  
insonnia  
dolori osteomuscolari  
iperalgesia  
craving

Pericolo moderato  
se non per  
persone a rischio  
↓  
Sindrome influenzale

## Crisi di Astinenza da oppioidi

Deriva dalla tolleranza sviluppata dopo l'uso continuo del farmaco

In assenza di farmaco, il sistema oppioide è troppo desensibilizzato per poter rispondere in modo adeguato agli oppioidi endogeni. Si verificano effetti generalmente opposti a quelli farmacologici

Sistema nervoso centrale	Sistema muscolare	Sistema simpatico	Sistema parasimpatico
Ansia Irrequietezza Sonnolenza Aggressività Insonnia Strabismo Vomito	Dolori muscolari Rigidità Tremori Ipotonia Posture anomale Sbadiglio	Febbre Iperglicemia Pallore Piloerezione Aumento delle catacolamine urinarie Midriasi	Sudorazione Rinorrea Lacrimazione Salivazione Iperacidità Diarrea Crampi addominali Miosi Tosse

Simile alla sindrome influenzale → pericolo moderato eccetto persone a rischio

Contribuisce tuttavia alla dipendenza fisica  
→ ricerca convulsiva del farmaco, abuso  
→ tossicodipendenza

# Terapia della sindrome d'astinenza da Oppioidi svezzamento

## METADONE

- ✓ Oppiaceo di sintesi che si lega prevalentemente sui recettori  $\mu$  ma induce meno euforia rispetto alla morfina e all'eroina.
- ✓ Somministrazione per via orale
- ✓ Lunga durata d'azione (emivita plasmatica > 24 ore / accumulo tessutale)
- ✓ Sindrome d'astinenza più lieve rispetto agli oppioidi a breve durata d'azione

## CLONIDINA

- ✓ Molti dei sintomi vegetativi della astinenza da oppioidi quali la nausea, il vomito, i crampi, la sudorazione, la tachicardia e l'ipertensione derivano dalla perdita di inibizione da parte degli oppioidi sull'attività adrenergica nel locus coeruleus.
- ✓ La clonidina, agonista dei recettori adrenergici  $\alpha_2$  presinaptici (inibitori del rilascio di NA), innesca dei meccanismi cellulari che possono mimare gli effetti degli oppioidi, alleviando molti dei sintomi d'astinenza da oppioidi.

# Terapia della sindrome d'astinenza da Oppioidi svezzamento

## BUPRENORFINA

- ✓ Agonista parziale (meno effetti euforizzanti – antagonismo dell'eroina)
- ✓ Rischi minori in caso di overdose

## NALTROXONE

- ✓ Antagonista a lunga durata d'azione (#naloxone)
- ✓ Usato per mantenere uno stato di astinenza durante il divezzamento

## LAAM: levo-alfa-acetil-metadolo

- ✓ Forma di metadone ad emivita più lunga dovuta al suo metabolismo in due metaboliti attivi con elevata attività sui recettori  $\mu$ :

**nor-LAAM: emivita plasmatica di 71 ore**

**dinor-LAAM: emivita plasmatica di 143 ore**

**→ somministrazioni meno frequenti (giorni alterni o 3 volte alla settimana)**

# Overdose da Eroina

## Sintomi da overdose

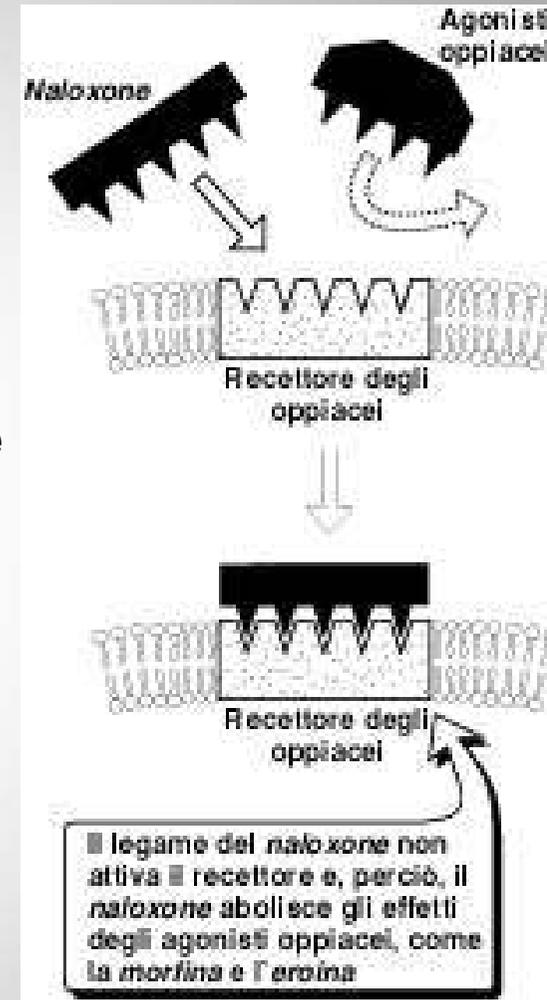
Depressione respiratoria  
Ipotermia  
Flaccidità muscolare  
Ipotensione  
Coma

## Naloxone. Antagonista a breve durata d'azione

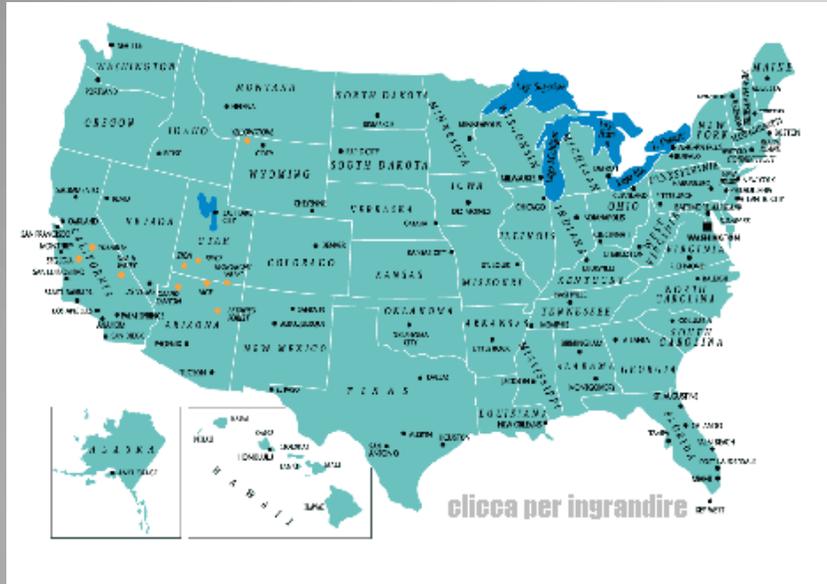
Il farmaco somministrato per via endovenosa spiazza rapidamente tutte le molecole di eroina legate al recettore e pertanto è in grado di contrastare l'effetto di una dose eccessiva di eroina. 

Vengono annullati la depressione respiratoria e il coma caratteristici di alte dosi di eroina cosicché il paziente si rianima e torna cosciente ... con una sindrome di astinenza che scompare dopo 30-45 minuti (emivita del naloxone).

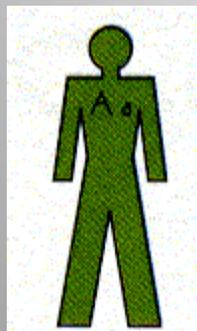
## TRATTAMENTO



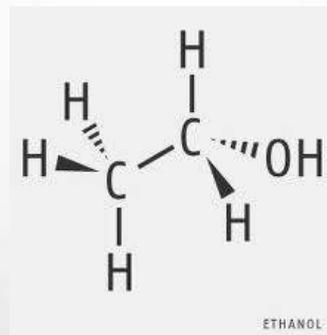
# Etanolo



**14.000.000 casi di abuso ogni anno**



>>



**Ogni anno**

**50.000 nuovi casi di abuso**

**40.000 decessi**

# Farmacocinetica dell' Etanolo

Rapido assorbimento per via orale attraverso stomaco ed intestino tenue

Tmax = 30 min a stomaco vuoto

Per il 90-98 %, metabolismo gastrico/epatico  
(M. gastrico minore nelle donne)

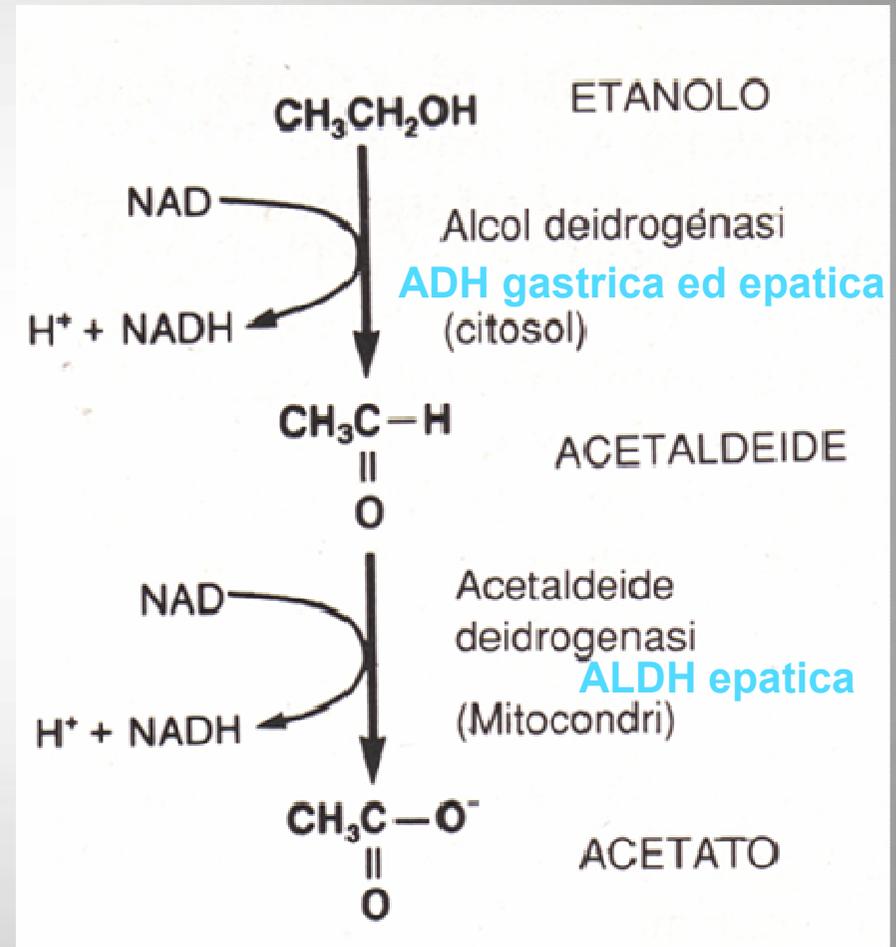
Metabolismo NAD-limitato

Incremento ratio NADH/NAD determina:

- accumulo di triacilgliceridi (steatosi)
- acidosi lattica
- riduzione di glutatione e stress ossidativo

NB:

etanolo antidoto di avvelenamento  
da metanolo  
per competizione metabolica



# Effetti dell' Etanolo

## Effetti sul sistema nervoso centrale

→ L'alcol è un deprimente del SNC

### Meccanismo d'azione:

- Blocco dei canali al calcio voltaggio-dipendenti dei neuroni: minor rilascio NT
- riduzione precoce del rilascio di GABA: desinibizione (tossicodipendenza)
  
- Stimolazione dei recettori GABA: depressione
- Antagonista recettori NMDA: inibizione degli effetti eccitatori del glutammato
  
- modulazione recettori nicotinici (tossicodipendenza) e 5-HT<sub>3</sub> (allucinazioni)
  
- Aumento sintesi di preopiomelanocortina (precursore di encefaline): gratificazione/dipendenza

# Effetti dell' Etanolo

## Effetti sul sistema nervoso centrale

### Effetti acuti

**Effetto ansiolitico**

**Stati di euforia e malinconia**

**Aumento di loquacità, vivacità, libido**

**Discoordinazione muscolare motoria**

**Innalzamento della soglia per il freddo e il dolore**

### Ad elevate dosi

**Gli effetti sedativi si intensificano (forte depressione dei centri respiratorio e vasomotorio) con eventuale coma e morte.**

### Effetti cronici

**demenza, degenerazione cerebellare, neuropatie periferiche e miopatie**

**Tali effetti sono dovuti oltre che all'etanolo, anche ai suoi metaboliti (acetaldeide)**

# Effetti dell' Etanolo

## Effetti periferici

### Effetti acuti

Vasodilatazione cutanea (rossore)

Aumento della secrezione acida → gastrite

Inibizione della secrezione dell'ormone vasopressina → diuresi

### Effetti cronici

Steatosi, epatite, necrosi e fibrosi epatica, cirrosi

### Effetti sullo sviluppo fetale

Ritardo nella crescita

ritardo mentale

Dismorfismi facciali e/o delle orecchie

Anomalie cardiache congenite

# Effetti dell' Etanolo

mg/dl

Consumo occasionale

alcolista

*Sviluppo di tolleranza*

Depressione respiratoria, morte

Letargia, stupore, coma

>500

coma

sonnolenza

300-400

aggressività, incoerenza verbale

modificazioni motorie ed emotive moderate

200-300

sonnolenza, atassia,  
instabilità emotiva, nausea

Incoordinazione motoria

100-200

euforia, loquacità,  
incoordinazione motoria, analgesia

Effetti minimi o nulla

50-100



# Tolleranza all'etanolo

**Tolleranza innata**

**Tolleranza farmacocinetica**

induzione del proprio metabolismo

**Tolleranza farmacodinamica**

L'etanolo riduce il rilascio di neurotrasmettitori riducendo l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso i canali al  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-attivati. Durante l'esposizione cronica l'ingresso di calcio recupera a causa della proliferazione dei canali al calcio

Aumentata sintesi dei recettori NMDA

Ridotta sensibilità dei recettori  $\text{GABA}_A$



**SINDROME D'ASTINENZA (entro alcune ore, dura per 3-5 giorni)**

**Fase 1:**

Tremore, tachicardia, sudorazione, ipertensione, nausea, irritabilità, ansia

**Fase 2:**

disturbi percettivi e uditivi, disturbi del sonno

**Fase 3:**

Convulsioni, status epilepticus

**Fase 4:**

Delirium tremens →

agitazione psicomotoria, confusione,  
allucinazioni visive, febbre, tachicardia,  
nausea, diarrea, pupille dilatate

# Terapia dell'intossicazione da alcol

## Terapia della sindrome di astinenza

- Benzodiazepine a lunga o intermedia durata d'azione  
clordiazepossido, diazepam  
oxazepam, lorazepam
- Anticonvulsivanti: gabapentina, carbamazepina
- $\beta$ -bloccanti o  $\alpha$ 2-agonisti (clonidina) per i sintomi neurovegetativi
- Vitamine, fluidi, e elettroliti per reidratazione

## Terapia per il disassuefazione da alcol

- Disulfiram: inibizione della aldeide-deidrogenasi con accumulo di acetaldeide  
spiacevole sensazione all'assunzione di alcol: nausea, vomito,  
vampate di calore, ipotensione marcata  
problema di mancata *compliance* dal paziente
- Naltrexone: antagonista oppioide, ridotta stimolazione della gratificazione
- Acamprosato (sale calcico di acetilmotaurina)  
inibizione Rc NMDA, attivazione Rc GABA<sub>B</sub> presinaptici
- GHB (acido  $\gamma$ -idrossibutirrico): metabolita del GABA  
lega uno specifico Rc accoppiato a prot G

# Cocaina

*Erythroxylum coca*

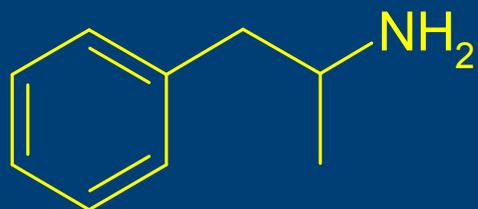


- 2000 ac** le popolazioni sudamericani masticano o fumano le foglie di coca stimolante, acquisisce poteri magici e sacri
- 1860** l'alcaloide cocaina è isolata dalle foglie di coca dal chimico tedesco Albert Niemann
- 1880** Utilizzata come analgesico topico
- 1880s** Descrizione della tossicità: convulsioni, aritmie cardiache, morte
- 1900s** Sviluppo di derivati meno tossici: nasce la classe degli anestetici locali

**Nel frattempo, nasce la tossicomania da cocaina per inalazione o iniezione il crack, la base libera di cocaina, insolubile in acqua, viene fumata**

# Anfetamina e derivati

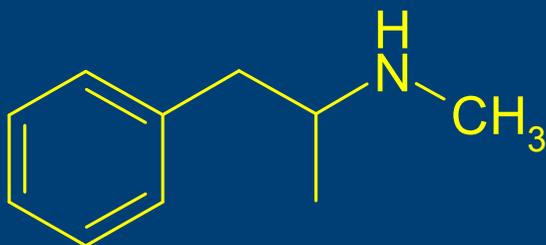
Prodotti di sintesi derivati dalle catecolamine



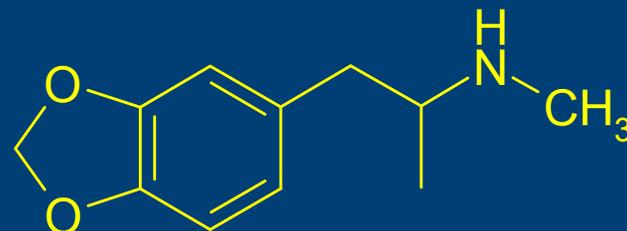
anfetamina



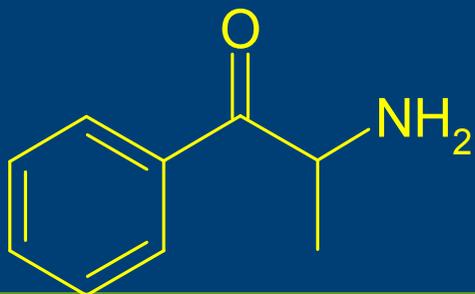
Metilendiossianfetamina (MDA)



metanfetamina  
*Ice, Crystal*



Metilendiossimetanfetamina (MDMA)  
*ecstasy*



Catinone (*khat*)



*Catha edulis*

50 a 80.000 giovani italiani  
fanno uso  
regolare di anfetamina

# Anfetamina e derivati



Destroanfetamina più attiva a livello centrale  
e meno attiva a livello periferico



Solfato di metamfetamina = cranck  
Metamfetamina cloridrato = crystal, ice  
Più economiche – effetti centrali più intensi  
Effetti periferici ridotti

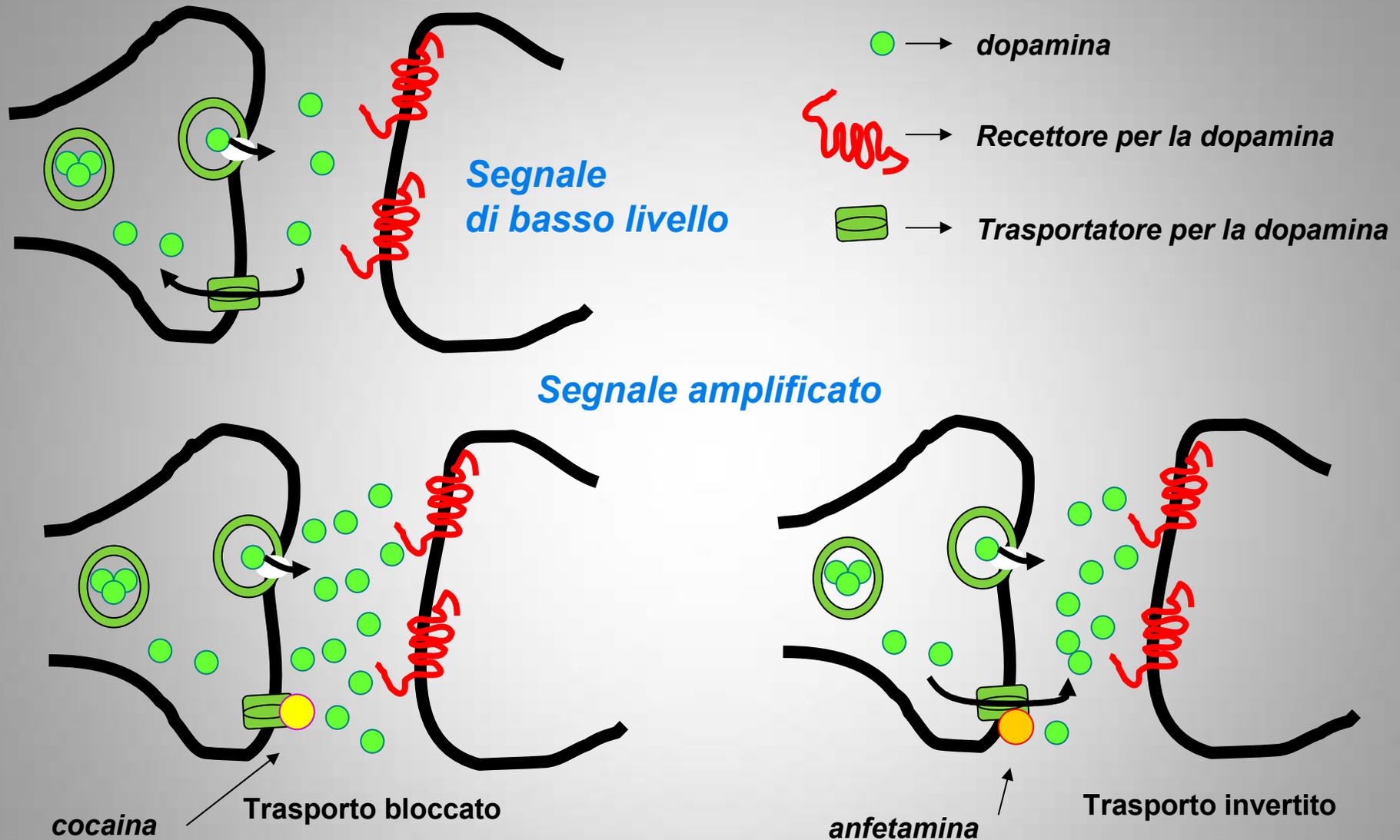
Somministrazione per via orale

per via endovenosa: dolori al punto di iniezione

per via inalatoria: forte irritazione (= cocaina)

cristalli di metamfetamina (Ice) sono fumabili : effetti centrali potenti e duraturi

# Farmacodinamica di cocaina e anfetamina



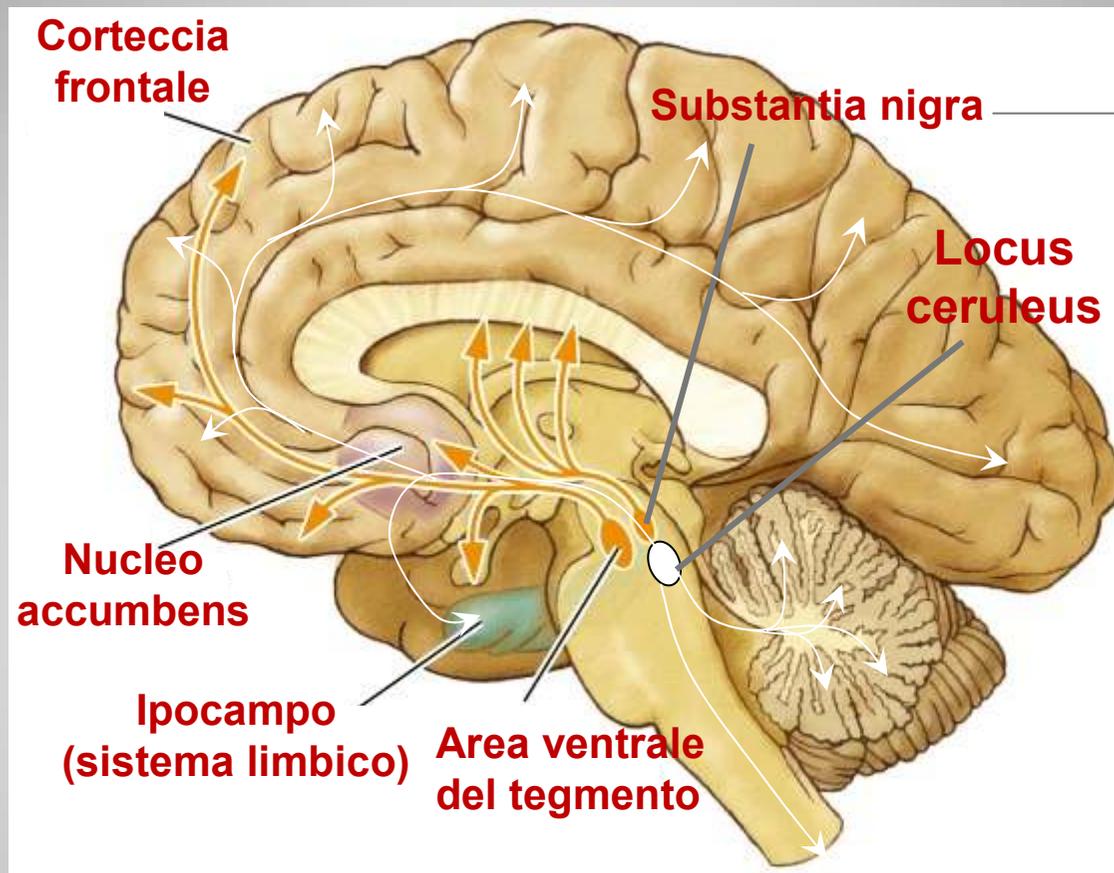
**Effetti anche sulla ricaptazione della noradrenalina e della serotonina  
Meccanismo simile agli antidepressivi TCA e SSRI**

# Effetti centrali della cocaina e anfetamina

**NA**  
*stato di allerta*

**DA**  
*Paranoia  
Delusione  
schizofrenia*

**DA**  
*gratificazione*



**DA**  
*Movimenti involontari*

- Neuroni noradrenergici
- Neuroni dopaminergici

## Effetti periferici

*Aumento frequenza cardiaca  
Ipertensione  
Vasospasmo  
Ictus  
Infarto del miocardio*

# Tossicità della cocaina e anfetamina

## Tolleranza acuta (tachifilassi) dopo singola dose

disforia e malessere seguono lo stato di euforia, anche con livelli di cocaina circolante elevati

insorgenza rapida (dopo 30 min), breve durata (4 ore)

maggior per l'anfetamina

→ down-regulation del recettore per DA.

## Nessun tolleranza progressiva

Non c'è necessità di incrementare la dose

## Tolleranza inversa (sensibilizzazione) dopo uso cronico

stato di tensione, comportamenti intensivi, convulsioni indotte dal farmaco

→ aumentata sintesi di DA e NA

## Sindrome di astinenza

depressione, profonda insoddisfazione, ansia, irrequietezza, irritabilità  
effetti fisici moderati: tremori e dolori muscolari

# Tossicità della cocaina e anfetamina

## Tossicità acuta da overdose

psicosi tossica, confusione, convulsioni, coma, arresto cardiaco, morte  
sindrome serotoninergica acuta per le anfetamine: ipertermia

## Tossicità cronica

schizofrenia (alterazione della percezione, allucinazioni, delirio  
paranoide, aggressività e comportamento violento, riduzione della libido  
ritardo dello sviluppo del feto, aborti, parti prematuri

→ Nessuna terapia di divezzamento

→ Terapia sintomatica:

Antiaritmici: Lidocaina

Antischemici: nitroderivati

Antitrombotici: aspirina

Anticonvulsivanti: benzodiazepine

Ansiolitici, sedativi: benzodiazepine

Antipsicotici: aloperidolo

Ipertermia: dantrolene, idratazione

**Contuina...**