



Vecchie e nuove sostanze d'abuso

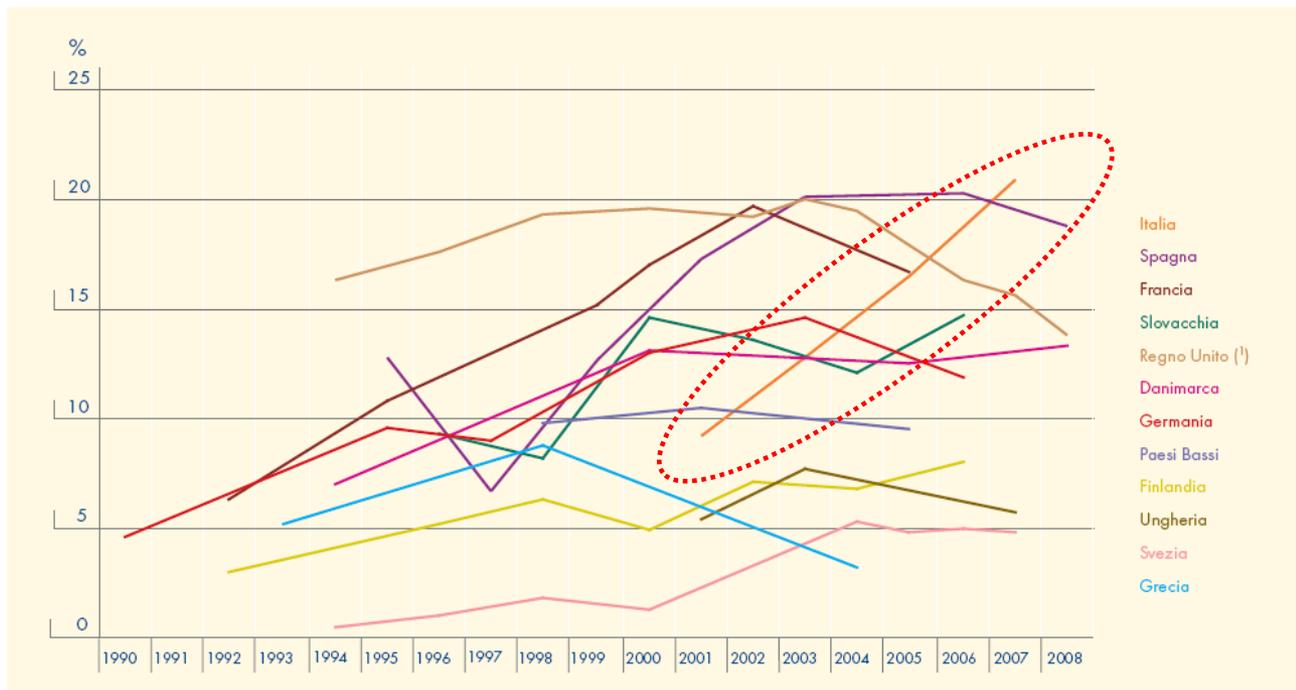
Dott. Guido Faillace

Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

per gentile concessione del Dott. Piergiorgio Zuccaro

Istituto Superiore di Sanità

Grafico 3: andamento della prevalenza nell'ultimo anno del consumo di cannabis tra i giovani adulti (15-34 anni)



(¹) Inghilterra e Galles.

N.B.: Cfr. il grafico GPS-4 nel bollettino statistico 2009 per ulteriori informazioni.

Fonti: relazioni nazionali Reitox (2008) sulla base di indagini sulla popolazione, relazioni o articoli scientifici.

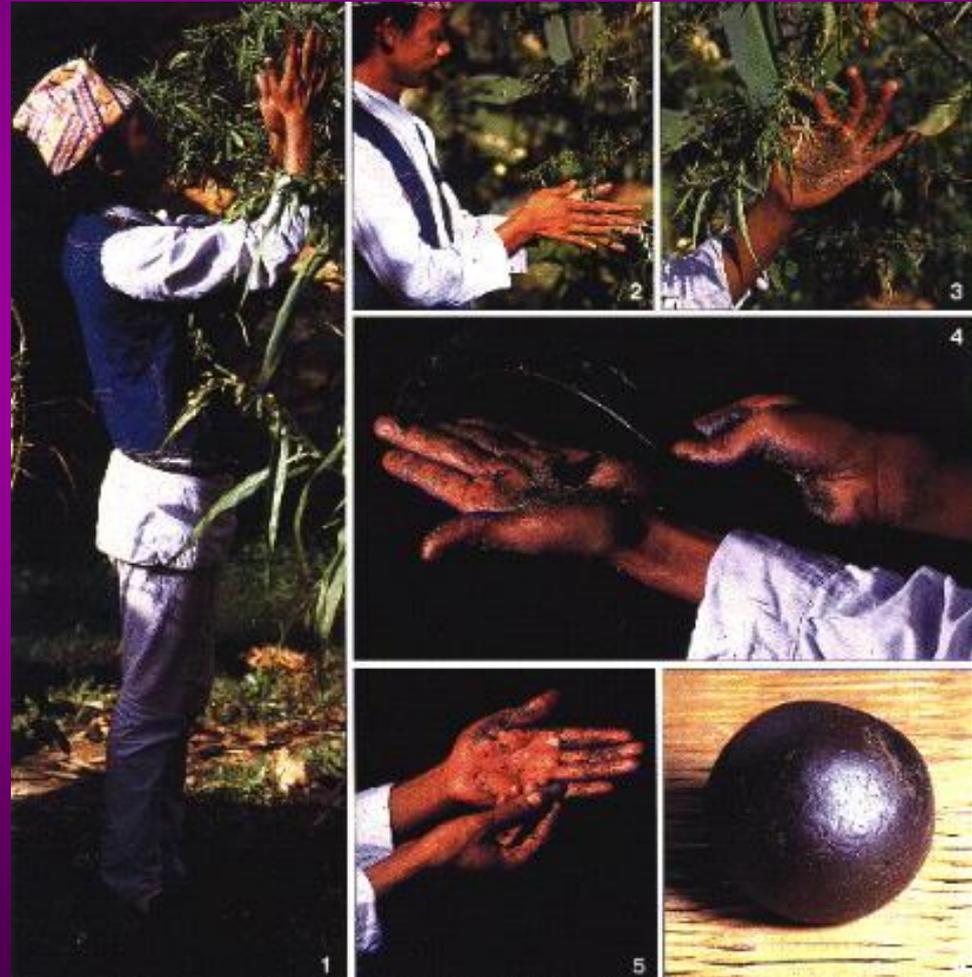


Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze

RELAZIONE
ANNUALE
2009

EVOLUZIONE DEL FENOMENO DELLA DROGA
IN EUROPA

Cannabis: marijuana e hashish



Cannabis (hashishh, marijuana)

- Canapa (*cannabis sativa*):
 - Principi attivi: Tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) e altri non attivi: cannabinolo, cannabidiolo
 - hashish: essudato resinoso della pianta (fino al 50% di THC)
 - Marijuana: essiccato di fiori, foglie e piccoli steli triturati (1-5% [15%] THC)
 - Olio



Prodotti della Cannabis – Contenuto medio di THC

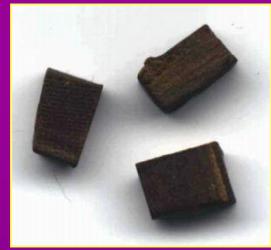
Marijuana

3%



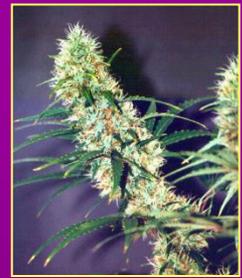
< Hashish

3.6%,
max 30%



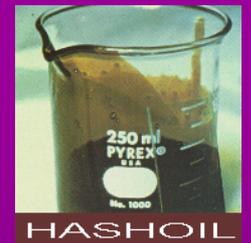
< Semi

7%,
Max 24%



< olio di hashish

>15%,
Max 50%



dronabinolo

100 % THC





Volcano



BY VAPORMED



Modalità di assunzione

- Fumo:
 - miscelata con il tabacco (hashish, marijuana) ed inalata con la pipa o direttamente (vaporizzatore)
- Uso Orale:
 - preparata sottoforma di pasta, infusione, olio
- Preparazioni farmaceutiche
 - Dronabinolo (Marinol®) è un THC sintetico: uso orale, antiemetico
 - Nabilone (derivato sintetico): uso orale, antiemetico



Meccanismo d'azione

- Agonista dei recettori cannabinoidi
- Recettori cannabinoidi: CB-1 e CB-2
 - CB-1 centrale
 - CB-2 periferico (linfociti)
- Influenza i processi cognitivi, la memoria, l'analgesia, l'attività locomotoria
- In associazione con la proteina G: AMPc
- Ligando endogeno: anandamide (ammide dell'acido arachidonico)

Farmacocinetica

- Buona biodisponibilità quando fumata (15-30%)
- Biodisponibilità orale (5-12%)
- Distribuzione elevata ($V_d = 500-2000$ l). Si accumula nel grasso
- THC metabolizzato ad 11-idrossi-THC (attivo) e acido 11-nor- δ^8 -THC-9-carbossilico, che è eliminato nell'urina, indicatore di consumo)
- emivita del THC: eliminazione in 2 giorni
- Rilevabilità nell'urina: 1 settimana o addirittura 1 mese nei consumatori cronici



Effetti farmacologici della cannabis

- Sensazione di rilassatezza e benessere (ilarità)
- Mutamenti percettivi:
 - Visioni e suoni più intensi
 - Rallentamento temporale
- Peggioramento delle funzioni psicomotorie (interazioni).
Sonnolenza
- Iniezione congiuntivale / ptosi palpebrale
- Tachicardia, ipotensione
- Aumento dell' appetito
- Antiemetico, broncodilatatore,
- Miscellanea di effetti depressivi (alcool) e psicotomimetici
- Questi effetti durano 2-3 ore

Effetti farmacologici della cannabis

- Effetti fisiologici
 - Aumento della frequenza cardiaca
 - Irritazione congiuntivale e ptosi palpebrale
 - Aumento del desiderio
 - Secchezza delle fauci
 - Giramenti di testa, instabilità, atassia
- Effetti fisiologici ridotti negli umani per gli antagonisti del recettore CB-1 come il rimonabant (SR141716)

Reazioni avverse

- Tolleranza / dipendenza /intossicazione
 - Non esiste trattamento per la dipendenza. Terapia sintomatica
- Non produce sindrome di astinenza
- Uso cronico:
 - Disturbi psichiatrici: incertezze nelle relazioni dirette (psicosi, ansietà)
 - Alterazione dei livelli di attenzione / memoria
 - sindrome amotivazionale:
 - Indifferenza al lavoro o allo studio, con peggioramento nel rendimento lavorativo o scolastico, apatia, mancanza di energia
 - Non esiste un trattamento specifico. Terapia sintomatica
- Interazione con alcol ed altri sedativi
- Complicazioni del tabacco
- Intossicazione: poco frequente. Ansietà, panico, psicosi. terapia sintomatica
- Effetti fetotossici e alterazioni conduttuali

Dipendenza

- Riconosciuta come un disturbo nel consumo nel DSM-IV-TR
- Dei 7 criteri che definiscono la dipendenza compaiono generalmente (almeno 3):
 - Tolleranza
 - Consumo di notevoli quantità, con impiego di molte ore nell'arco della giornata per il reperimento ed il consumo della sostanza
 - Interferenza con le diverse attività sociali, lavorative o ricreative
 - Persistenza nel consumo anche quando intervengono problemi fisici o psicologici
 - Non si manifesta una sindrome di astinenza riconosciuta dal DSM-IV-TR (dipendenza fisica)

Astinenza

- Non riconosciuta come disturbo indotto dalle sostanze nel DSM-IV-TR
- Nei forti consumatori è possibile definire un insieme di sintomi al momento in cui si interrompe l'assunzione di cannabis, il cui significato clinico non è tuttavia chiaro
- Può manifestarsi irritabilità, ansia, diminuzione del desiderio, difficoltà nel dormire, perdita di peso o calo del tono dell'umore. Desiderio di consumare altre varietà
- Si manifesta entro i primi 10 giorni dal momento in cui si interrompe il consumo e può durare fino ad un mese

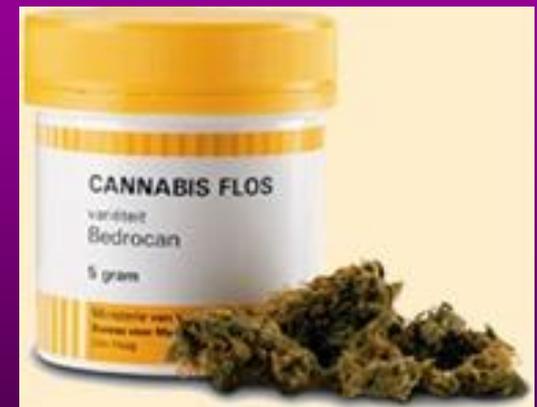
Tolleranza

- Chiaramente dimostrata negli animali
- Sembra che possa manifestarsi nell'uomo a seguito di somministrazioni ripetute o croniche di notevoli quantità

CANNABIS FLOS
variëteit
SIMM 18
13 % dronabinol
0,7 % cannabidiol
5 gram

Teler: SIMM 18
Z-indexnummer: 0000000
Charge:
Niet gebruiken na:
Doorstraald

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bureau voor Medicinale Cannabis
Den Haag



Lungo-termine

- Sindrome amotivazionale
 - Non chiaramente dimostrata
 - Potrebbe dipendere da una condizione d'intossicazione cronica
- Alterazioni della memoria
 - Studi di coorti selezionate
 - Risultati di difficile interpretazione
 - Sembra che siano reversibili: cessano nel momento in cui si interrompe di fumare
- Alterazioni polmonari
- Alterazioni immunologiche

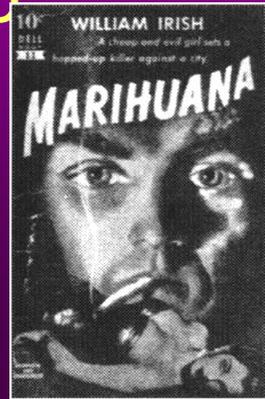


Schizofrenia ed altre alterazioni psichiche

– Schizofrenia

- Oggetto di discussione
- E' possibile che la cannabis scateni la malattia in soggetti vulnerabili? Questione non ancora risolta
- Gli schizofrenici hanno consumato più cannabis negli anni precedenti
- Sembra che il consumo di cannabis durante l'adolescenza incrementi il rischio di sviluppare la schizofrenia (OR 2 –3)

– Depressione



Cannabis. Applicazioni terapeutiche

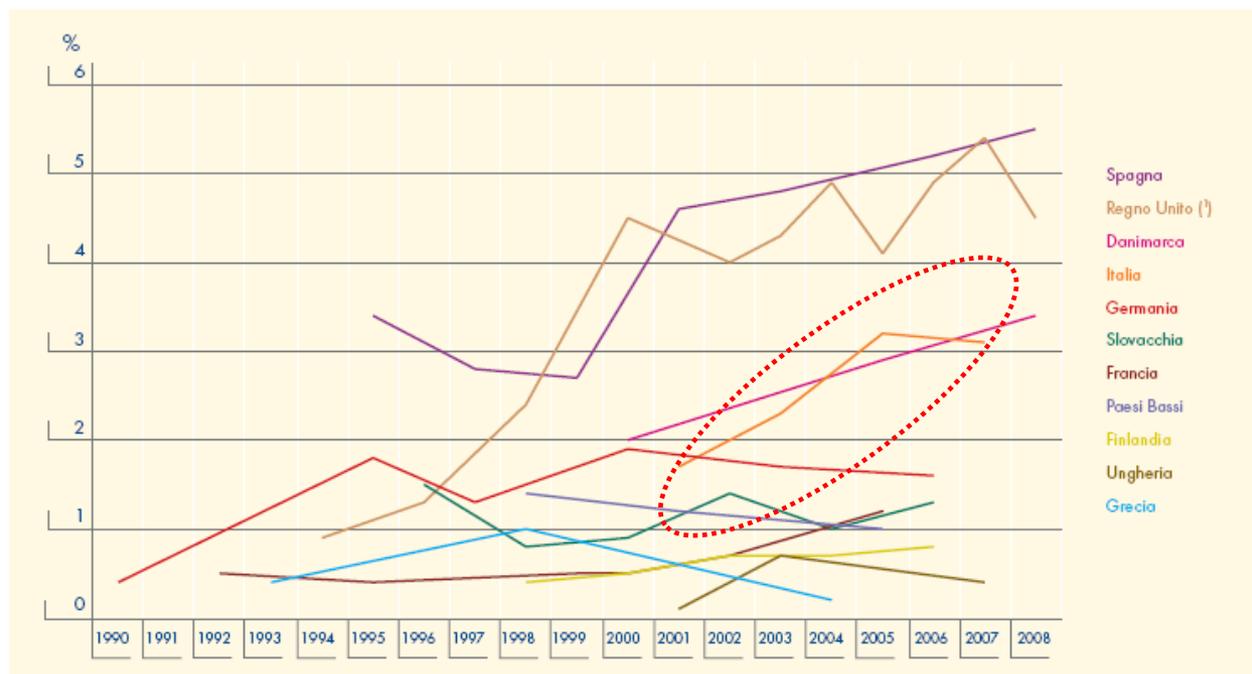
- **Antiemetico: chemioterapia antineoplastica**
 - Prevalgono gli studi su una somministrazione per via orale: THC (5-15 mg/m²), Dronabinol (THC), nabilone
 - Correlazione tra l' "high" e l'intossicazione. Efficacia in pazienti con precedenti d'uso
 - Efficace per il trattamento del vomito lieve-moderato. Non esistono studi comparativi con gli antagonisti 5-HT-3
- **Nelle sindromi anoressiche e nella cachessia: stimolante dell'appetito**
 - pazienti malati di Aids: esistono alcuni RCT
- **Spasticità: sclerosi multipla (?)**
- **Dolore cronico**

Cannabis. Applicazioni terapeutiche

- Altro:

- Glaucoma (?): riduzione pressione endoculare
- Sindrome di Gilles de la Tourette. Alterazioni del movimento
- Asma
- Eemicrania
- Stati d'ansia
- Neuroprotezione
- Antitumorale (glioma)
- Obesità (antagonista)
- Dipendenza dalla nicotina (antagonista)

Grafico 9: andamento della prevalenza nell'ultimo anno del consumo di cocaina tra i giovani adulti (15-34 anni)



(*) Inghilterra e Galles

N.B.: Per ulteriori informazioni cfr. il grafico GPS-14 (parte ii) nel bollettino statistico 2009.

Fonti: relazioni nazionali Reitox (2008), sulla base di indagini sulla popolazione, relazioni o articoli scientifici.

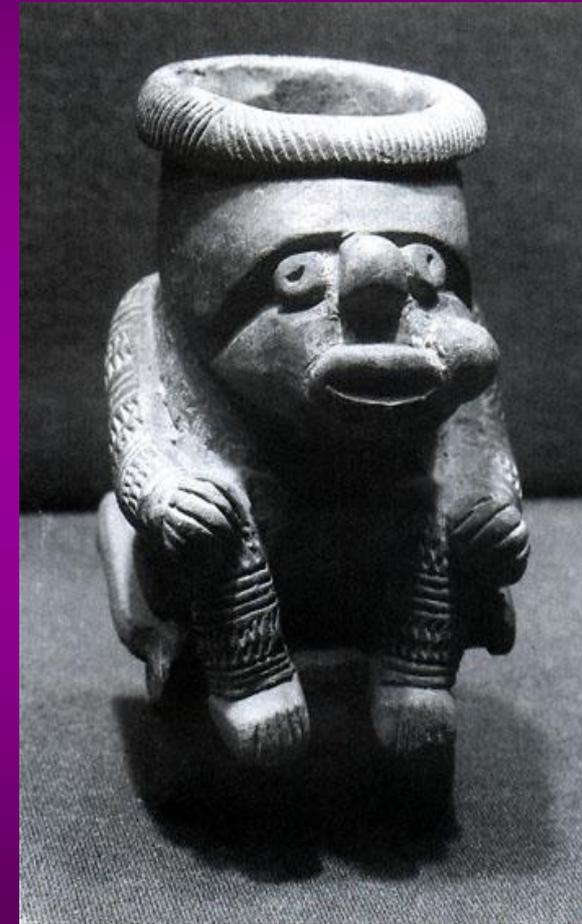
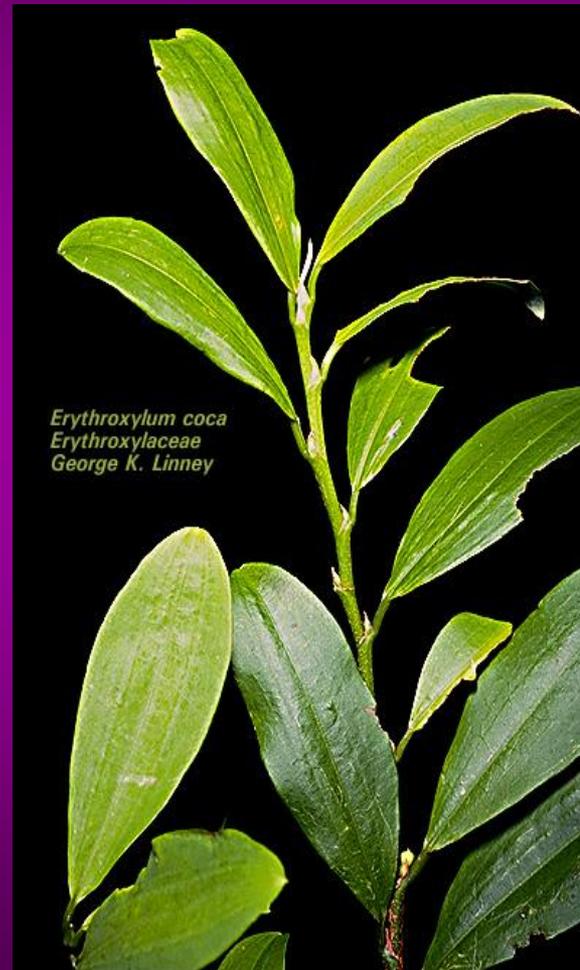


Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze

RELAZIONE
ANNUALE
2009

EVOLUZIONE DEL FENOMENO DELLA DROGA
IN EUROPA

Coca: botanica e antropologia



16th century Tairona pottery jar
showing coca quid in the cheek.



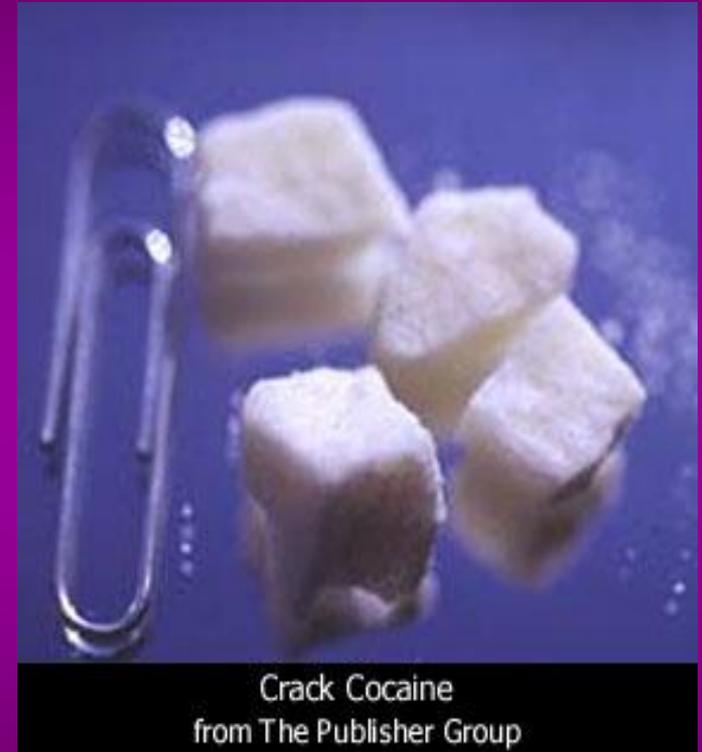
FORME DI CONSUMO 1

- Foglie di coca: masticate con sostanze alcalinizzanti, si tratta della forma tradizionale nei paesi andini, percentuale di principio attivo 1%
- pasta di coca: contiene solfato di cocaina, si fuma ("bazuco"), percentuale di principio attivo 40-85%

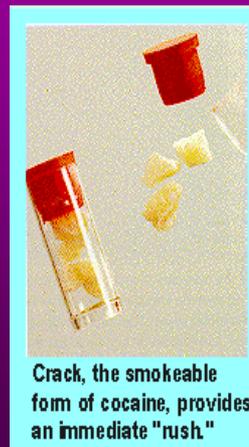
Cocaina HCl (cloridrato) e Crack



Powder Cocaine
image from Drugs in the Workplace



Crack Cocaine
from The Publisher Group



Crack, the smokeable form of cocaine, provides an immediate "rush."

Cocaina nera (cobalto e solfato ferrico)



FORME DI CONSUMO 2

- cloridrato di cocaina: uso per via intranasale o endovenosa, è termolabile, percentuale di principio attivo 12-75%. È possibile incontrarla mescolata ad eroina (*speedball*)
- cocaina base: in forma di base libera (free base) o di crack, entrambe si possono somministrare per inalazione (riscaldamento con accendini) e la seconda fumata (mescolata con tabacco o altre sostanze), percentuale di principio attivo 30-80%
- La via intrapolmonare (fumata) produce effetti più intensi e rapidi

Meccanismo di azione

✓ MECCANISMO DI AZIONE:

– INIBITORE DELLA RICAPTAZIONE DI CATECOLAMINE

- principalmente Dopamina
- Aumenta concentrazione del neurotrasmissore
- Circuito ricompensa: nucleus accumbens

✓ EFFETTI FARMACOLOGICI:

- PSICOSTIMOLANTE
- ANESTETICO LOCALE

Farmacocinetica

- ASSORBIMENTO ATTRAVERSO TUTTE LE VIE (scarso nel caso di quella orale)
- **METABOLISMO:** I principali metaboliti sono la benzoilecgonina (BE) e la ecgonina metil estere (EME), entrambi inattivi.
 - la cocaina si metabolizza a cocaetilene (benzoiletilcocaina) in presenza di alcol. Il cocaetilene possiede attività simile alla cocaina.
- **ELIMINAZIONE**
 - URINARIA (BE ed EME): BE individuabile fino a 72h.
 - Emivita di eliminazione cocaina: 1.5 h

Effetti farmacologici della cocaina

- PSICOSTIMOLAZIONE
 - EUFORIA
 - AUMENTO ATTIVITÀ MOTORIA, BRUXISMO
 - ANORESSIA
 - MINORE APPARIZIONE DI STEREOTIPIE; PSICOSI
 - TACHICARDIA E ↑ PA (VASOCOSTRIZIONE)
 - ↑ TEMPERATURA
 - MIDRIASI
 - \cong AMFETAMINA: PER VIA I.V. NON SI DISTINGUONO
 - MINORE DURATA DELL' EFFETTO RISPETTO ALL' AMFETAMINA

Reazioni avverse

- **CARDIOVASCOLARI:**
 - ANGINA, INFARTO ACUTO MIOCARDIO, ARITMIE, ISCHEMIA VASI NASALI (ed in generale ischemie periferiche)
- **PSICHIATRICHE:**
 - CONDOTTE VIOLENTE, PSICOSI, ANSIETÁ
- **NEUROLOGICHE:**
 - INCIDENTI VASCOLARI CEREBRALI, CONVULSIONI
- **POLMONARI: IN FUMATORI DI CRACK**
 - Dispnea, edema polmonare
- **Body-packers: ostruzione intestinale. Rottura degli involucri**
- **ALT. FETALI (↓ DIMENSIONE CEREBRALE, basso peso)**
- **DIPENDENZA:**
 - DEPRESSIONE ("ASTINENZA")
 - "CRAVING", DESIDERIO DELLA DROGA molto intenso



Cocaina e iloprost



Dipendenza

- Abuso di cocaina
- Disturbi indotti dalla cocaina:
 - Intossicazione acuta
 - Astinenza
 - Delirio
 - D. Psicotico con delirio/allucinazioni
 - D. Umore
 - D. Ansietá
 - Disfunzione sessuale
 - D. del sonno

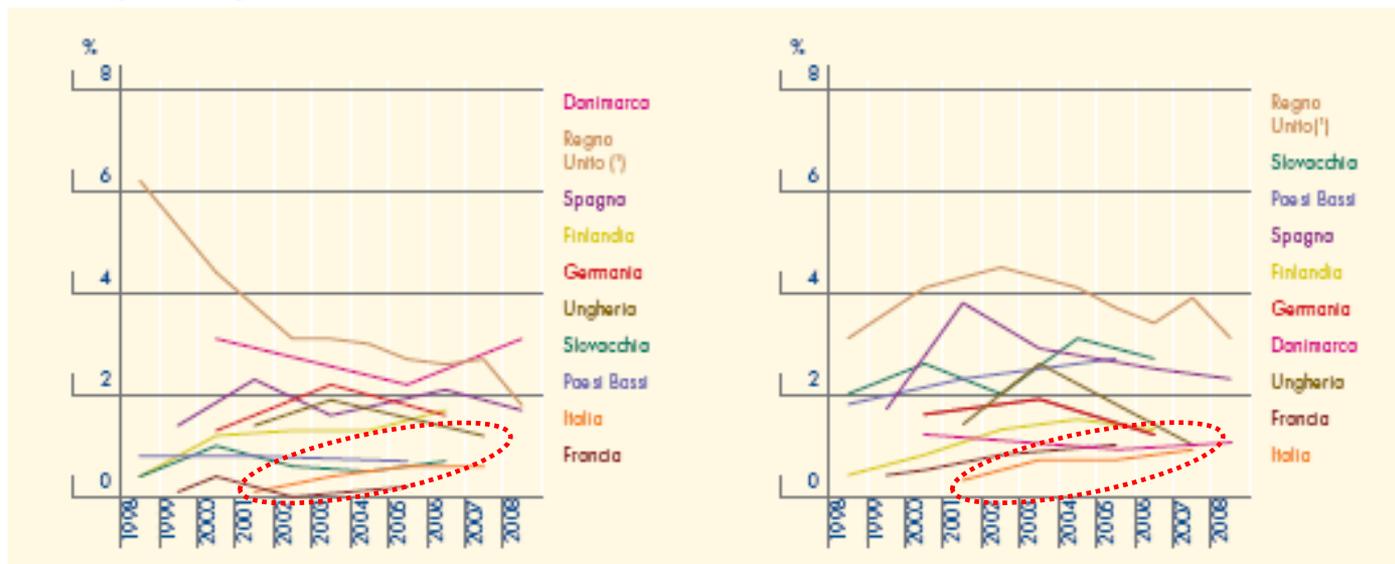
Astinenza da cocaina

Fase	Crash	Astinenza	Scomparsa
Durata	9 ore a 4 giorni	1-10 settimane	indefinita
Clinica	<p><i>Precoce:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- agitazione- depressione- anoressia- craving elevato <p><i>Media:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- fatica- depressione- nocraving- Insonnia con aumento del desiderio di dormire <p><i>Tardiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- stanchezza estrema- ipersonnia- iperfagia- no craving	<p><i>Precoce:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- normalizzazione del sonno- stato d' animo: eutimico-craving: basso- scarsa ansia <p><i>Media e tardiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none">-anedonia-anergia-ansia-craving: elevato	<ul style="list-style-type: none">- risposta edonica: normale- Stato d' animo: eutimico- craving:episodico- stimoli condizionati portano al craving

Trattamento della astinenza-dipendenza da cocaina

- FARMACI PER INVERTIRE LA IPOATTIVITÀ DOPAMINERGICA (diminuzione recettori)
- EFFICACIA LIMITATA
- ANTIDEPRESSIVI: tricyclici (desipramina) ed altri
- STIMULANTI: Metilfenidato, mazindolo
- EUTIMIZZANTI: Litio, Carbamazepina
- AGONISTI DOPAMINERGICI: Bromocriptina, Amantadina, Pergolide, Lisuride, L-dopa/carbidopa
- PRECURSORI DI NEUROTRASMISSORI: l-triptofano, L-tirosina
- AGONISTI ED ANTAGONISTI OPIOIDI: Naltrexone, Buprenorfina,
- ALTRI: antagonisti del calcio, flupentixolo, Disulfiram
- PSICOTERAPIA
- IN UN FUTURO VACCINI

Gráfico 7: andamento della prevalenza nell'ultimo anno del consumo di anfetamine (a sinistra) e di ecstasy (a destra) tra i giovani adulti (15-34 anni)



[1] Inghilterra e Galles.

N.B.: Vengono presentati soltanto i dati per i paesi con almeno tre indagini nel periodo dal 1998 al 2008. Cfr. i grafici GPS-8 e GPS-21 nel bollettino statistico 2009 per ulteriori informazioni.

Fonti: relazioni nazionali Reitox, sulla base di indagini sulla popolazione, relazioni o articoli scientifici.



Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze

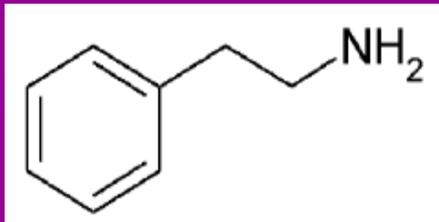
RELAZIONE
ANNUALE
2009

EVOLUZIONE DEL FENOMENO DELLA DROGA
IN EUROPA

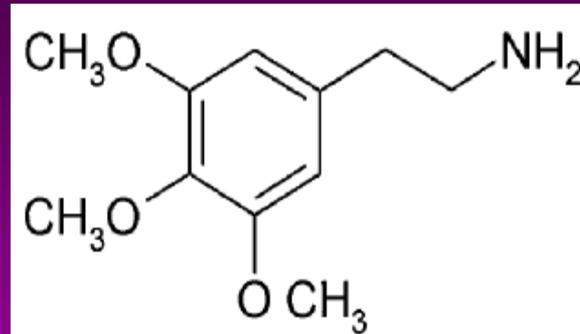
Amfetamine

- La struttura chimica è simile a quella dell' efedrina (*ephedra vulgaris; ma huang*)
- Classificazione:
 - Amfetamine: amfetamina, metanfetamina, efedrina
 - Designer drugs:
 - Entactogene: metilenediossimetamfetamina (MDMA, estasi)
 - Allucinogene: parametossiamfetamina (PMA)

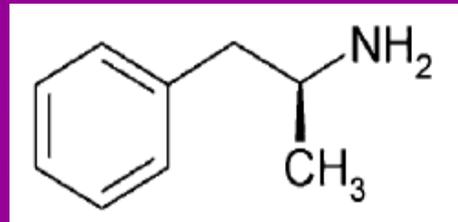
Feniletilamina



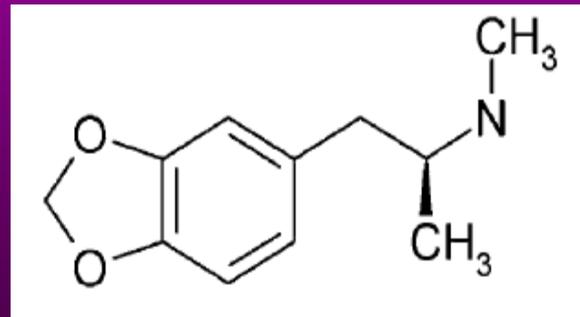
Allucinogene: mescalina



Psicostimulanti: amfetamina



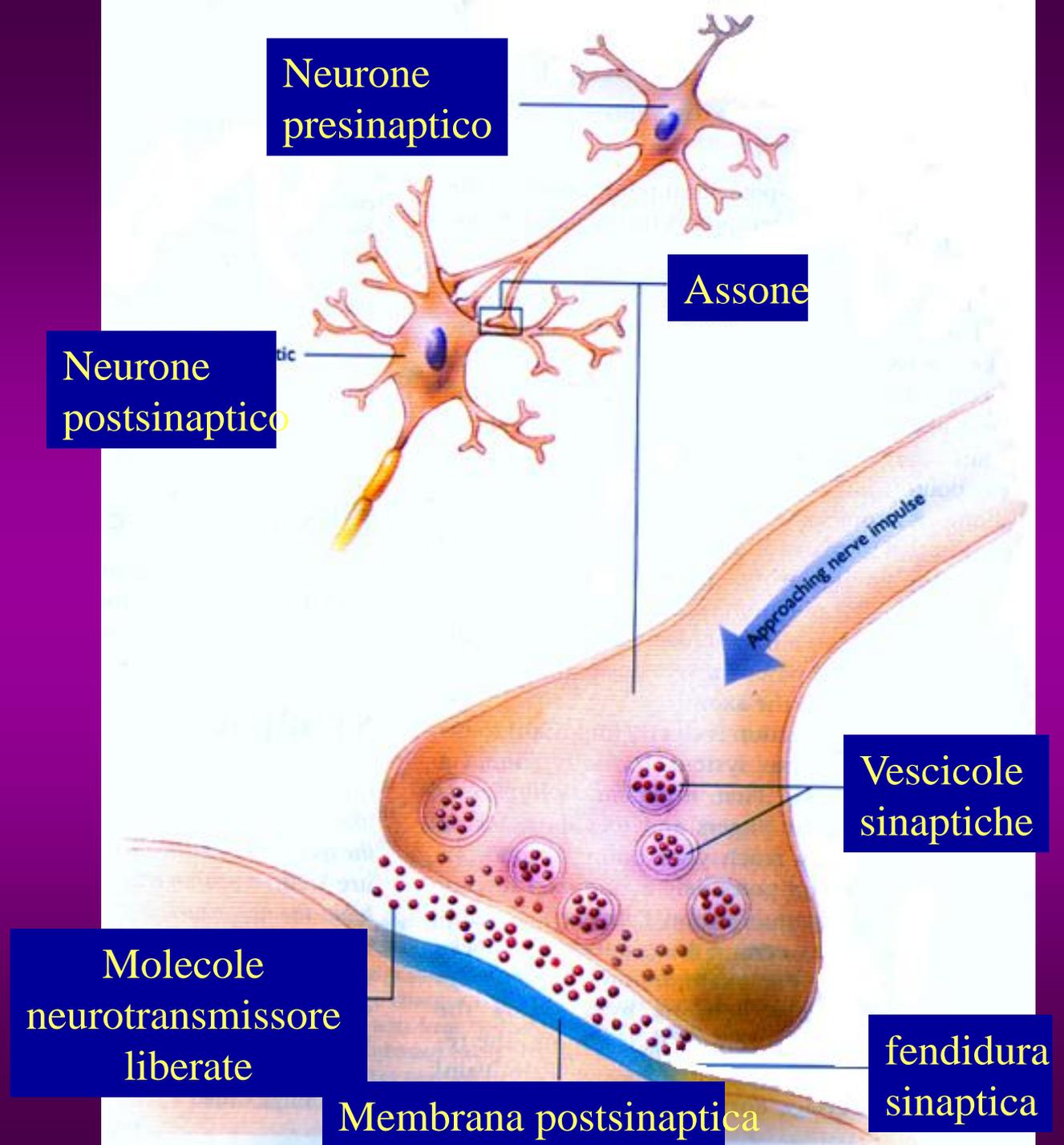
Entattogene: MDMA (estasi)



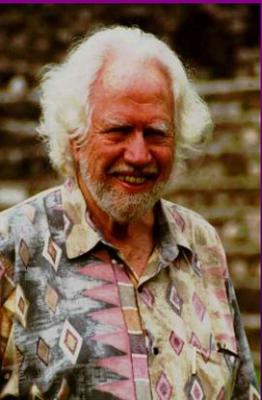
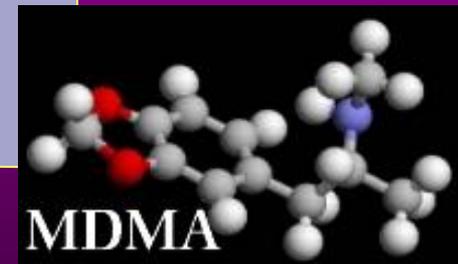
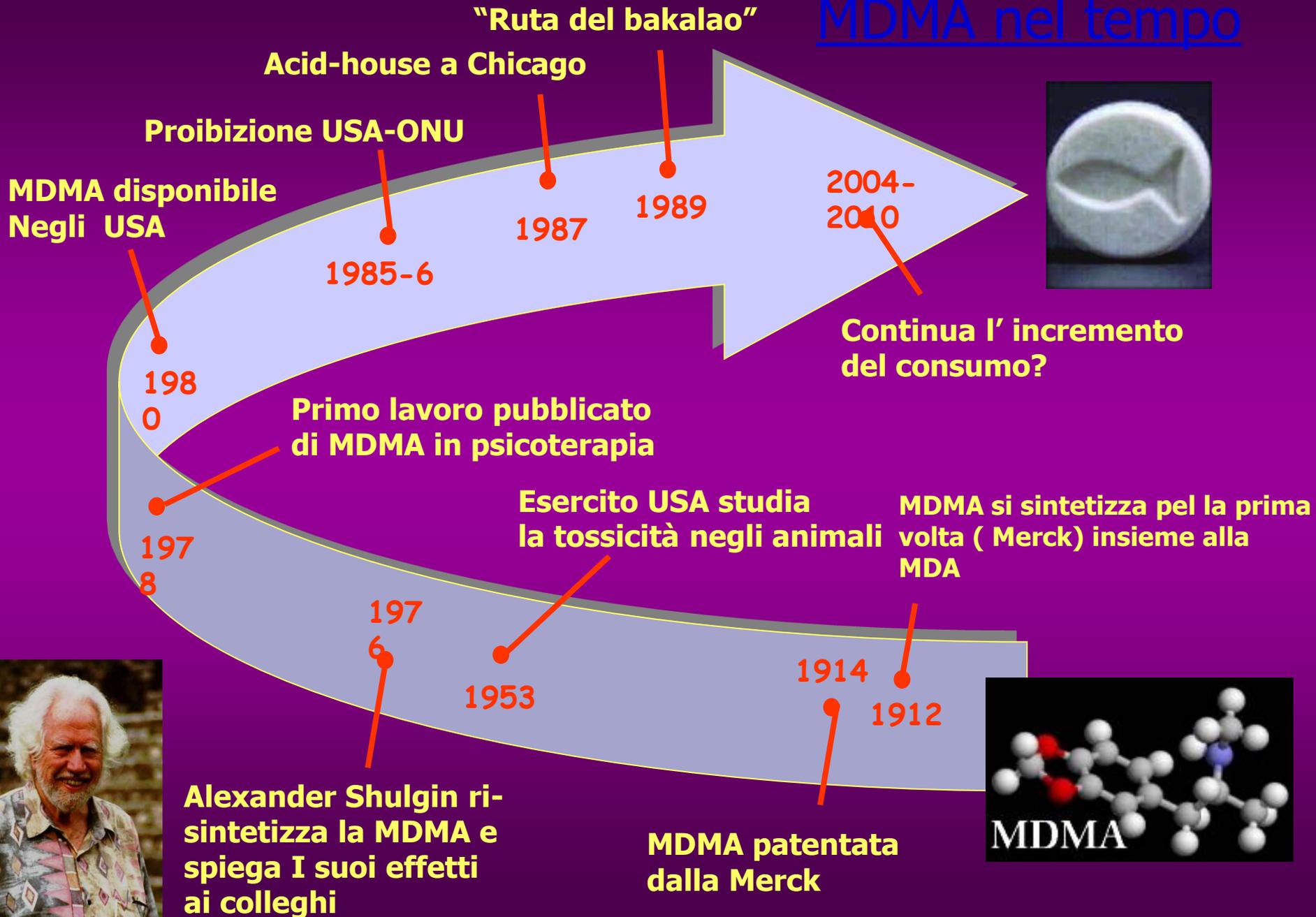


- **Azione farmacologica**
 - facilita la liberazione sinaptica de neurotransmissori come
 - SEROTONINA (5-HT)
 - DOPAMINA (DA)
 - NORADRENALINA (NA)
 - inizialmente si produce una grande stimolazione di recettori postsinaptici
- **Meccanismo**
 - inversione del flusso del trasportatore 5-HT, DA e NA in membrana presinaptica e di vescicole sinaptiche
 - Inibisce la monoaminossidasi (MAO)

Sinapsi

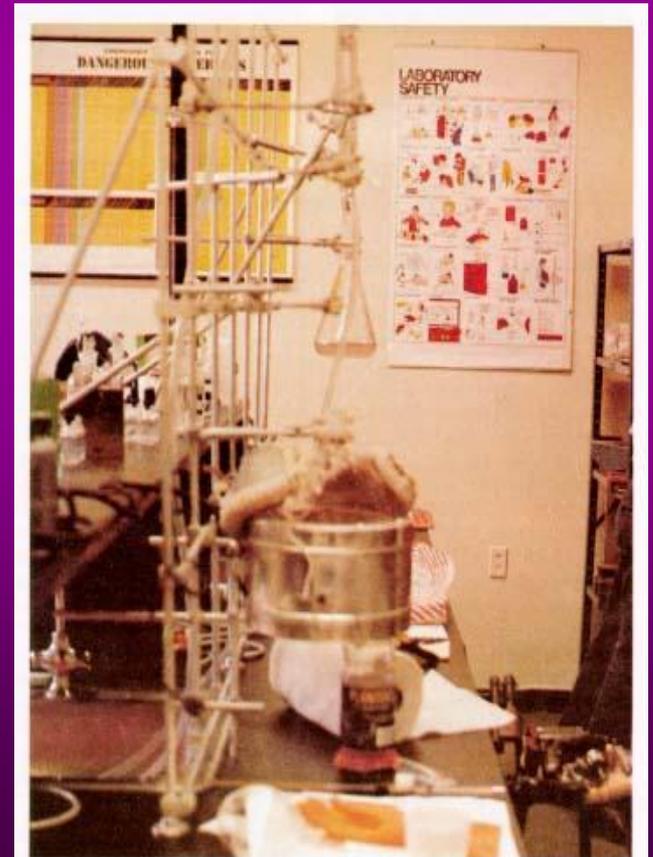
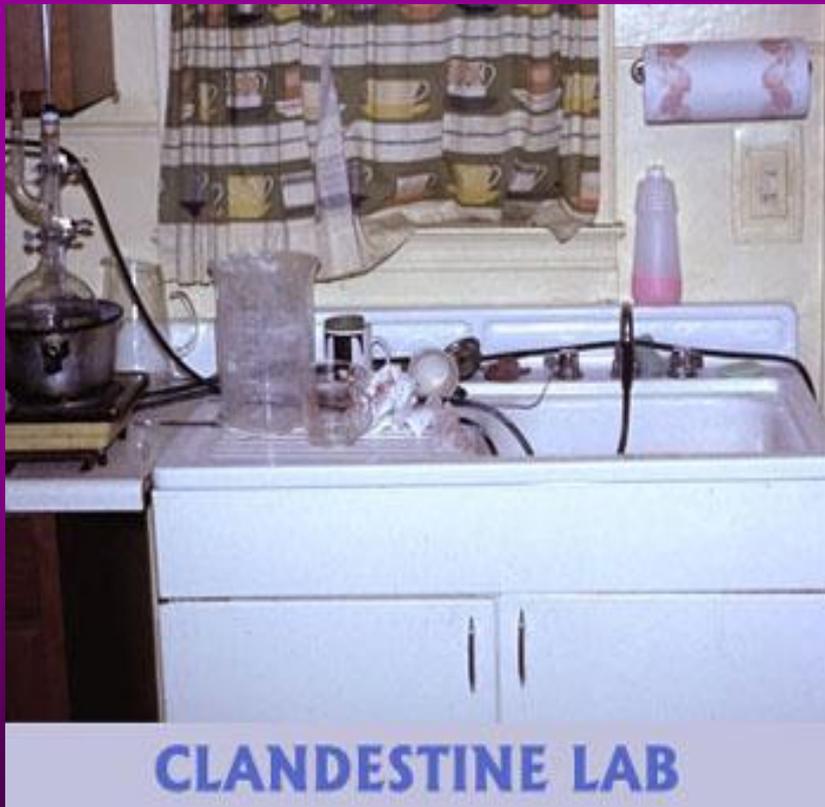


MDMA nel tempo



Chi la consuma e come si consuma?

- Prodotta in laboratori clandestini di paesi Europei (Olanda, Spagna, ...)



Effetti Farmacologici



- Effetti psicostimolanti:
 - euforia, benessere, piacere
 - aumento dell' energia
 - diminuzione del sonno e dell' appetito
 - non migliora il rendimento psicomotore e incluso lo peggiora (non è come l'amfetamina)

Effetti entattogeni:

- stato emozionale positivo
- empatia
- Vicinanza con gli altri
- Effetti sulla percezione
 - cambi nella brillantezza e intensità dei colori
 - maggiore acutezza visuale ed auditiva
 - normalmente non si verificano allucinazioni
 - eccetto a dosi tossiche

- Effetti tossici gravi e potenzialmente mortali

- Colpo di calore (ipertermia).
- Emorragie ed infarti cerebrali
- Epatite acuta
- Insufficienza multiorgano, coagulazione vascolare disseminata
- Rabdomiolisi
- Convulsioni
- Iponatremia (secrezione inadeguata di ADH).
Può causarla un consumo massivo di acqua
- Sindrome serotoninergica



Intossicazione da anfetamine ed MDMA

- **Trattamento**

- Misure generali di supporto
- Non esiste un antidoto
- Se è trascorso poco tempo:
 - Decontaminazione GI: carbone attivato 1 g/kg - lavanda gastrica
- Terapia sintomatica
 - Benzodiazepine per ridurre iperattività simpatica e sintomi psichiatrici lievi - moderati (diazepam 10 mg orale, 5 mg IV)
 - Antipsicotici (aloperidolo)
 - ipertensione elevata: nitroprussiato, captopril
 - ipertermia: raffreddamento, benzodiazepine, dantrolene
 - Non raccomandabile diuresi forzata acida: precipita mioglobina

Qual'è la sua tossicità a lungo termine?

- Disturbi causati dall' uso di sostanze
 - Abuso
 - Dipendenza
 - No è stata descritta in forma chiara
 - Sembra svilupparsi una tolleranza e si abbandona il consumo progressivamente
 - Numero molto basso di consumatori
 - Astinenza
 - No è stata descritta in forma chiara
- Neurotossicità
 - Disturbi psichiatrici e neurologici

- L'uso degli oppioidi è antico quanto la civiltà umana: da tempo immemorabile, infatti, la medicina utilizza il lattice essiccato fuoriuscito dall'incisione delle capsule immature del *Papaver somniferum*. Questo lattice è costituito dal 9-17% di morfina, dallo 0,5-4% di codeina, dal 2-9% di noscapina e da percentuali minori di papaverina e tebaina.
- Sydenham (1680): "Tra tutti i rimedi che Dio ha donato all'uomo per alleviare i propri dolori, nessuno è tanto universale ed efficace come l'oppio."
- Nel 1806 Sertüner isola la morfina dall' oppio (morpheus)
- Nel 1973 vengono descritti i recettori oppioidi

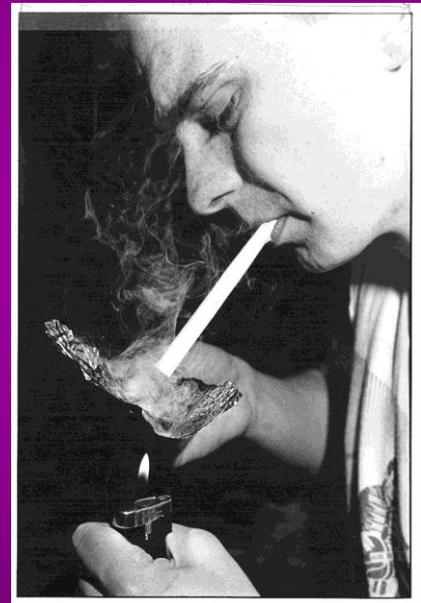
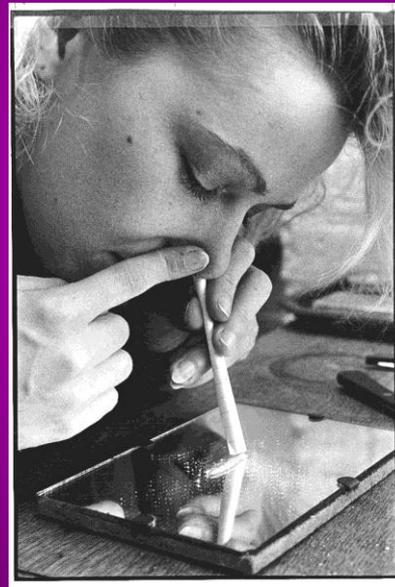


- **Classificazione:**

- Struttura chimica
- Origine:
 - Naturale: morfina, codeina.
 - Semisintetica: eroina
 - Sintetica: metadone, buprenorfina, petidina, pentazocina, fentanil
- Secondo l'affinità ed efficacia (attività intrinseca) della molecola a livello degli specifici recettori oppioidi:
 - Agonista
 - Agonista-antagonista
 - Agonista parziale
 - Antagonista



Eroina: iniettata i.v., fumata, sniffata e cino (*chasing the dragon*)



Meccanismo di azione

- Si uniscono a recettori specifici: recettori oppioidi
- Sono recettori del tipo proteina G
- Localizzazione:
 - cervello (sostanza grigia e midollo spinale) e tessuti periferici (plessi mienterici digestivi, articolazioni)
- Al meno quattro tipi distinti nell'uomo:
 - **mu** (μ , OP3, MOR).
 - **delta** (δ , OP1, DOR).
 - **kappa** (κ , OP2, KOR).
 - **nociceptina**
- Mediano azione inibitrice: riducono l'attività dell'adenililciclastasi (AMPc), aprono i canali di potassio, riducono l'entrata del calcio

Riduzione dell'attivazione neuronale
e della liberazione del neurotrasmissore

Effetti farmacologici degli agonisti mu (morfina e eroina). Effetti a livello del SNC

- Effetti soggettivi: sensazione di benessere, euforia o piacere (nausea e vomito alla 1^a dose). Rush. Sensazione di calore (istamina).
- Effetti soggettivi: Sedazione, sogno. Torpore psicomotorio. Ad alte dosi: stupore e coma
- Analgesia: effetto centrale. Dolore intenso
- Depressione respiratoria
- Nausea e vomito
- Miosi
- Soppressione della tosse

Effetti farmacologici degli agonisti mu (morfina e eroina). Effetti a livello del SNC

- Effetti a livello ormonale: aumento ACTH, prolattina
- Ipotensione ortostatica
- Tolleranza (tipo farmacodinamico)
- Dipendenza e sindrome di astinenza
 - Producono una inibizione dell'attività noradrenergica nel *locus ceruleus*.
 - Nelle sindromi di astinenza compare una iperattività noradrenergica: è possibile somministrare degli alfa-2 agonisti

Reazioni avverse (1)

- Costipazione
- Nausea e vomito
- Sedazione e deterioramento cognitivo: interazione con i sedativi
- Depressione respiratoria
- Miosi
- Ritenzione urinaria
- Miocloni
- Prurito
- A seguito di somministrazioni ripetute compare una certa tolleranza alla depressione respiratoria, alla nausea ed al vomito. Non si manifesta tolleranza alla costipazione
- Altro: Aumento della pressione intracranica. Ipotensione posturale. Disforia

Reazioni avverse (2)

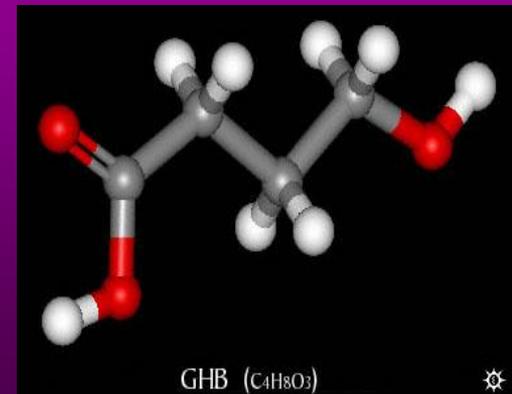
- Overdose
 - Produce stupore e coma accompagnato da depressione respiratoria ed intensa miosi. Triade classica: coma, depressione respiratoria e miosi.
 - Eroina: può essere mortale
- Petidina: può essere neurotossica (inquietudine, tremore, delirio, allucinazioni, convulsioni) e cardiotossica (aritmia ventricolare)
- Effetti indesiderati come conseguenza della tossicodipendenza, per iniezione transdermica non igienica e con agenti infettivi quali:
 - AIDS, epatite B e C
 - Complicazioni organiche: endocarditi, ascessi, sepsi

GHB: ecstasy liquida

- Commercializzato come specialità farmaceutica in diversi paesi europei (Italia, Austria, Germania)
- Acido grasso a catena corta
- Compie i criteri come neurotrasmettitore del SNC
- Struttura molecolare simile all' NT GABA



Biberón



GAMMAIDROSSIBUTIRRATO

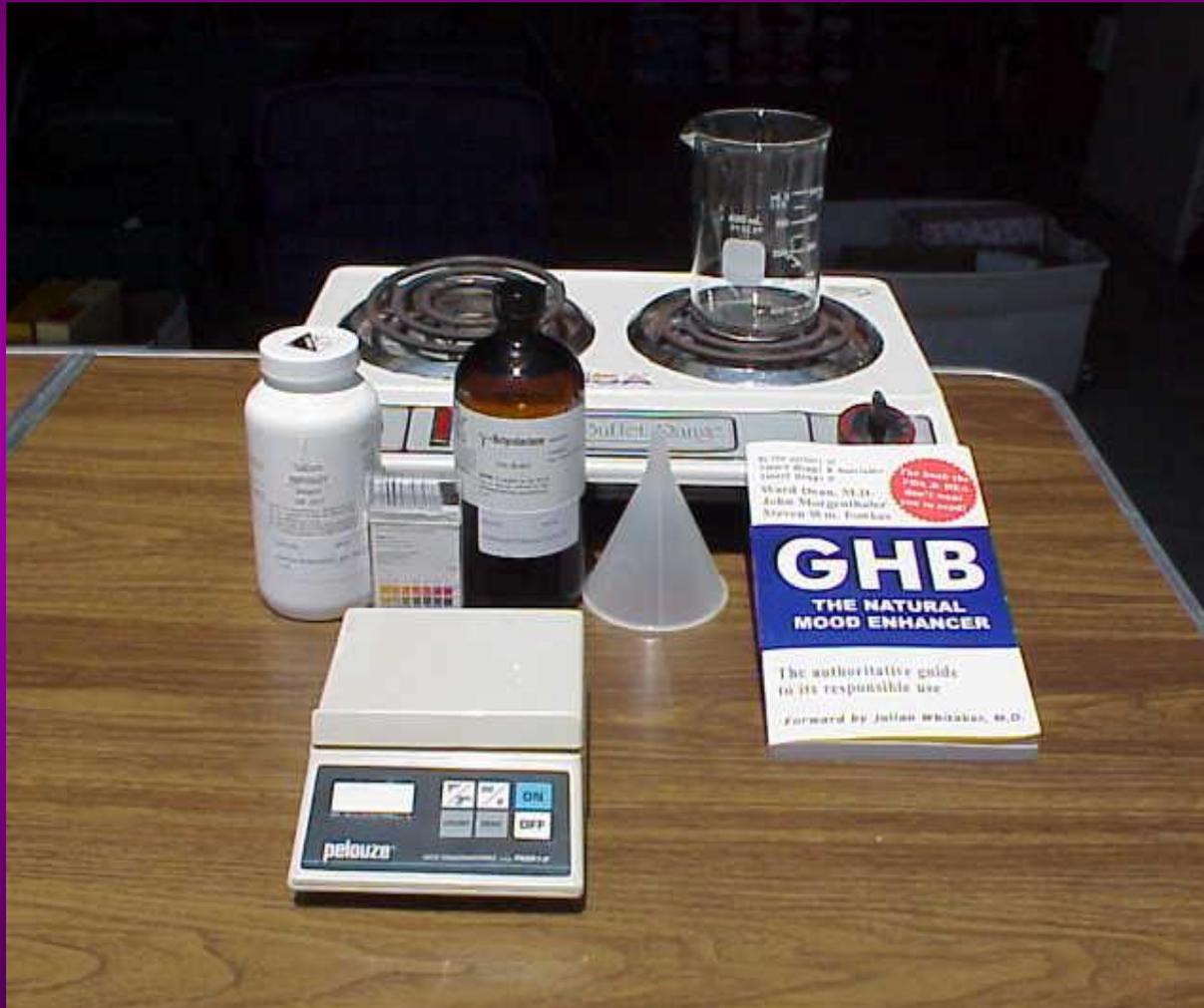


- Ossibato sodico, GHB
- Si presenta in piccole fiale come liquido incolore (biberòn).
- Può ottenersi come tale o da precursori che una volta ingeriti si trasformano in GHB (1,4 butanediolo e gammambutirrolattone, entrambi solventi industriali).
- Si inserisce tra le droghe denominate "club drugs" : consumate nelle feste e durante gli eventi aggreganti.
- Culturisti: lo utilizzano per aumentare la massa muscolare (secretore dell' ormone della crescita)

GAMMAIDROSSIBUTIRATO

- E' naturalmente presente nel cervello dei mammiferi. Può comportarsi come un neurotrasmettitore
- Benchè simile al GABA, del quale è un precursore e un metabolita, non possiede attività a livello del recettore GABA. Non si conosce con esattezza il suo meccanismo d'azione.
- I suoi effetti iniziano 20-60 minuti dopo l'assunzione e durano da una a 5 ore.
- Piacevole sensazione di rilassatezza e tranquillità
- Gli effetti indesiderati più frequenti sono: sonnolenza, vertigini, nausea e vomito.
- E' stata descritta la comparsa di dipendenza da GHB e manifestazioni d'astinenza

KIT per la preparazione del GHB



Meccanismo di azione

- Stimolazione del recettore GHB accoppiato alla proteina G (GHB endogeno)
- Azione sul recettore GABA B (GHB esogeno)
- Inibitore/agonista dopaminergico
- Interazione con il sistema oppioide e colinergico

Farmacocinetica

- Assorbimento rapido per via orale
- Concentrazione massima 20-45 min (t_{max})
- Emivita di eliminazione plasmatica: 20-50 min
- Cinetica non lineare a dosaggi elevati
- Coniugazione con le proteine plasmatiche <1%

Effetti farmacologici

- Sedativo ed ipnotico
- Mantenimento di sonno profondo
- Strimolante la secrezione di GH
- Analgesico debole
- Ansiolitico



Effetti dose-dipendenti

- 10 mg/kg: Amnesia. Ipotonia del muscolo scheletrico
- 20-30 mg/kg: Normale alternanza di sonno REM e non REM
- 40-50 mg/kg: Anestesia
- >50mg/kg: Coma. ↓ del consumo cardiaco.
Depressione respiratoria

Effetti indesiderati

- Sonnolenza. Ipnosi
- Nausea e vomito
- Depressione respiratoria. Apnea
- Bradicardia
- Amnesia
- Atassia e nistagmo
- Movimenti muscolari clonici
- Dipendenza ed astinenza



Intossicazione: quadro clinico tipico

- Diminuzione del livello di coscienza nel paziente giovane
- Depressione respiratoria
- Recupero spontaneo della coscienza in maniera improvvisa “sudden awakening”
- Concomitante consumo di altre droghe d’abuso

Sono stati descritti casi di intossicazione mortale

Trattamento

- Supporti vitali

Posizione di sicurezza, aspirazione delle vie respiratorie, apporto di ossigeno, flebo, stimolazione, monitoraggio

Se si manifesta bradipnea e diminuzione della PO_2 arteriosa:

(Livello sulla scala Glasgow <10, FR <15, FC 40-100 lpm)

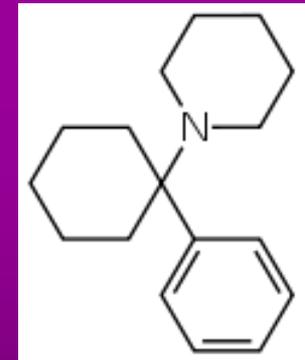
Valutazione della Fisostigmina (sindrome anticolinergica)

1mg (<60kg) 2mg (>60kg) i.v in 3 min.

monitoraggio emodinamico

Ketamina (special K)

- La ketamina è un anestetico dissociativo per uso veterinario ed umano. È commercializzata con i nomi di Ketalar, Ketanest e Ketaset. A dosi sub-anestetiche causa forti dissociazioni psichiche (nonché lieve analgesia), ha trovato perciò largo uso come sostanza stupefacente.



fenciclidina

Meccanismo di azione

- Blocca l'attivazione dei recettori non competitivi del
- activation of non-competitive N-methyl-Daspartate
- (NMDA) receptors → a state of
- “dissociative anaesthesia” → sensory loss,
- analgesia, amnesia but without actual loss
- of consciousness
- Ketamine's S-enantiomer (anesthetic effects) prevents reuptake of Acetylcholine, thus allowing the receptors to remain blocked



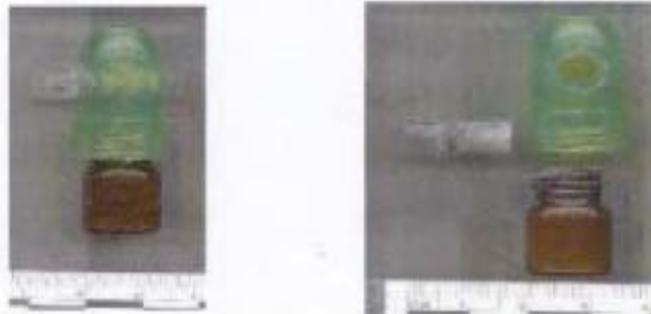
Modalità di assunzione

- Nella forma liquida può essere iniettata (con modalità sia endovenosa che intramuscolare), spruzzata su sostanze da fumare, o consumata nelle bevande. In quest'ultima modalità diventa particolarmente pericolosa perché produce amnesia, ed essendo senza odore né sapore può essere somministrata all'insaputa del consumatore e usata per commettere abusi sessuali.
- La Ketamina viene anche associata alla cocaina (mix definito CK "Calvin-Klein"), per ottenere effetti sinergici e per ridurre i possibili effetti sgradevoli della cocaina. La dipendenza da ketamina è determinata dagli effetti neurobiologici che questa complessa sostanza ha in comune, non solo con la cocaina, ma anche con gli oppiacei, l'alcool e la cannabis, così come per le proprietà psichedeliche.

Ketamine powder in paper packets



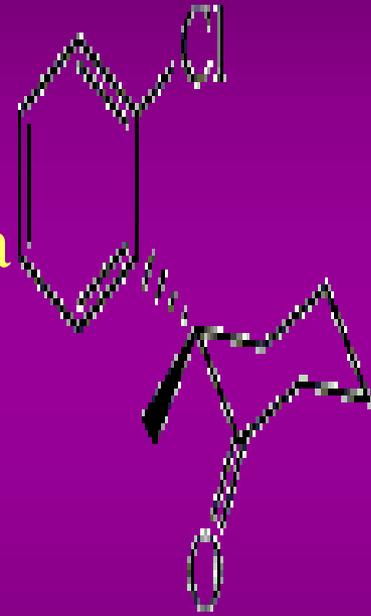
Ketamine Inhaling device



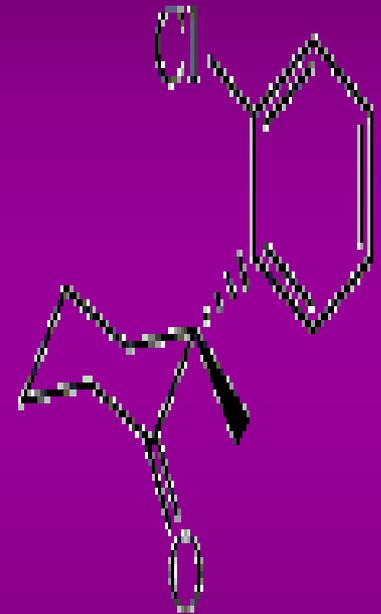
- Forme di consumo: polvere da sniffare, liquido da iniettare
- Spesso utilizzata insieme ad MDMA o a metamfetamina (Ice)
- Dose allucinogena : 30mg po

Struttura della Ketamina

- La doppia natura anestetico/allucinogeno dipende dalla sua chiralità, la chetamina è formata da due enantiomeri con differenti effetti. La S-Ketamina produce effetti anestetici mentre l' enantiomero R-Ketamina produce gli effetti allucinogeni.



(S)-Ketamin
an anesthetic drug



(R)-Ketamin
a hallucinogen

Farmacocinetica

- Inizio degli effetti : IV – secondi, IM – 4 min
- - durata : 15-30 min
- - escrezione : metabolismo epatico ed escrezione urinaria

Esperienza di morte apparente

- La ketamina è stata abusata in questi ultimi anni come una club o party drug
Le EMA è dovuta al blocco dei recettori cerebrali per il glutammato, un neurotrasmettitore.
Condizioni che precipitano la EMA sono: basso tenore di ossigeno, flusso di sangue, lo zucchero del sangue, e l'epilessia del lobo temporale
L'assunzione di ketamina impedisce al glutammato di legarsi ai suoi recettori e conduce ad una sensazione di coscienza alterata.

Effetti indesiderati

- sogni spiacevoli, confusione, allucinazioni e comportamento irrazionale ridotti con la somministrazione preventiva di una benzodiazepina
 - stato "out-of-body" / esperienze di dissociazione psicologica simile all'esperienza della morte apparente"
 - "flashback"

Effetti indesiderati (2)

- Iper- e ipotensione, aritmie, Bradi- o tachicardia
 - soppressione delle vie respiratorie, apnea
 - Effetti a lungo termine: alterazioni della memoria, dei meccanismi di apprendimento e di attenzione;
uso ripetuto compulsivo
 - interazioni farmaco-farmaco: con altri agenti antipsicotici



Smart Drugs



*Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità - Roma*

Smart-drugs, letteralmente “droghe furbe”, sono una serie di composti sia di origine vegetale che sintetica che possono contenere vitamine, sostanze psicoattive, (es. i più diffusi sono l’efedrina, la caffeina, la sinefrina) o con caratteristiche allucinogene.

“droghe furbe”: perché non perseguite o perseguibili dalla legge, in quanto non presenti (come piante o come principi attivi in esse contenuti o come molecole di sintesi) nelle Tabelle legislative delle corrispondenti leggi che proibiscono l’uso di sostanze stupefacenti e psicotrope (DPR 309/90 e sue modifiche G.U. n.48 del 27/02/06)

Negli ultimi anni, alcune piante ed alcuni principi attivi sono stati inseriti in Tabelle legislative italiane ed europee











Salvia divinorum

Famiglia: *Lamiaceae (Labiatae)*

Genere: *Salvia*

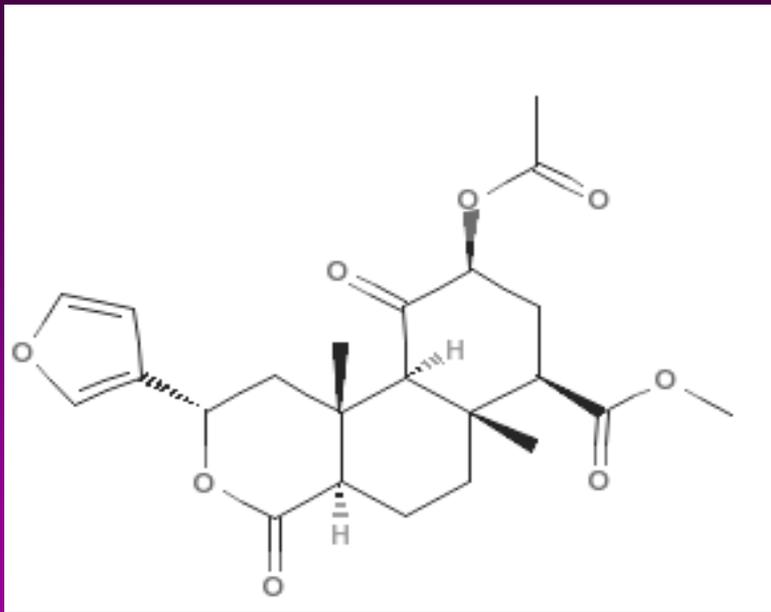
Specie: *Salvia divinorum Epling&Jativa*

Sinonimi: Hierba de la pastora, Hierba Maria, Ska pastora, Ska Maria pastora, Magic mint, Diviner's mint, Diviner's Sage

Provenienza: Messico.

Uso-Effetti: Le foglie, masticate, fumate o usate per via sublinguale. Causa stati confusionali, allucinazioni, attacchi di panico, estraniamento dalla realtà.

Principio attivo: Salvinorina-A



La Salvinorina A:

Peso molecolare: 432.46

Formula molecolare: $C_{23}H_{28}O_8$

•E' un neoclerodano diterpene e sembra essere l'unico terpenoide psicoattivo conosciuto di *S.divinorum*

• alla molecola viene riconosciuta una naturale proprietà allucinogena: essa agisce come un agonista totale dei recettori kappa oppioidi

•profonde allucinazioni si manifestano già 5-10 minuti dopo aver masticato foglie con una concentrazione di salvinorina A variabile tra 0.89 e 3.70 mg/g di peso secco, e 30 sec dopo aver inalato 200-500 µg di sostanza pura



Argyreia nervosa

(Hawaiian baby woodrose)

Famiglia: *Convolvulaceae*

Genere: *Argyreia* Lour.

Specie: *Argyreia nervosa* (Burm.f.) Bojer

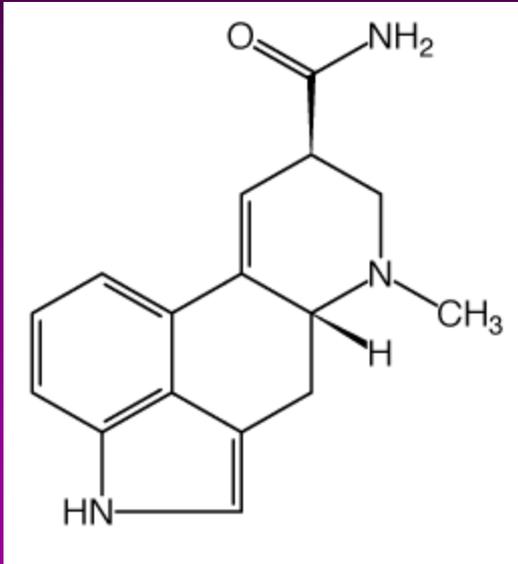
Sinonimi: elephant creeper, wooly morning glory

Principio attivo: LSA (ammina dell'acido D-lisergico)

Provenienza: Montagne Messico meridionale, Guatemala, Indie occidentali, America Subtropicale, Madagascar, Europa

Uso-Effetti: Quattro-otto semi a stomaco vuoto. Possono manifestarsi nausea, vomito e crampi addominali

•Contenuto medio di LSA nei semi di *A.nervosa*: 0.14% (peso secco)

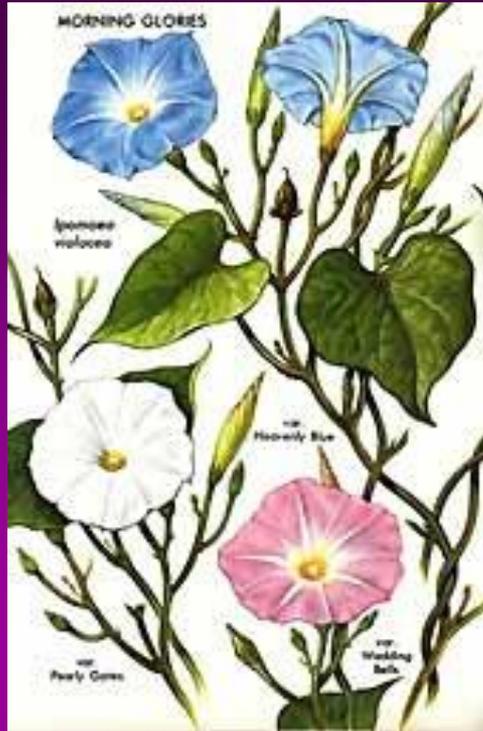


LSA

Peso molecolare: 267.32

Formula molecolare: C₁₆H₁₇N₃O

- L'attività allucinogena dell'LSA si ha dopo l'assunzione di 2-5 mg di principio attivo
- gli effetti, tranquillità, mancanza di euforia, effetti visivi psichedelici, visione di colori accesi, durano 4-8 ore e sono qualitativamente e quantitativamente differenti da quelli ottenuti dopo somministrazione con LSD



Ipomoea violacea

(Morning glory)

Famiglia: *Convolvulaceae*

Genere: *Ipomoea L.*

Specie: *Ipomoea violacea L.*

Sinonimi: heavenlyblue morning glory

Principio attivo: LSA ed ergometrina

Provenienza: Messico

Uso-Effetti: I semi allucinogeni danno alterazioni percettive e sensazioni “acide”. Possono manifestarsi nausea, vomito e crampi addominali

Il contenuto medio di LSA nei semi di *I. violacea* è pari allo 0.02% (peso secco)

27 settembre 2006

**Bari, allarme pianta allucinogena da casa
dopo la morte di un ragazzo volato dal balcone**

**I semi della comune Ipomea violacea contengono
Lsa, sostanza simile all'Lsd**

**Si possono acquistare legalmente su internet o
negli 'smart-shop'**

**Arrestato il titolare del negozio dove il ventenne
aveva fatto acquisti**

**L'incidente la scorsa settimana. A marzo un
17enne ricoverato per overdose**

BETEL NUTS

4.0Z NET (1/4 LB.)

EXPORTERS

NIKAS KENDRA P. O. Box 32, Poona 1
(India)





NOME COMUNE	SPECIE	FAMIGLIA
Fagiolo da spiaggia	<i>Canavalia maritima</i> ; sin. <i>C. rosea</i>	Fabaceae
Honeyweed/Siberian motherwort	<i>Leonurus sibiricus</i>	Lamiaceae
Lion's tail	<i>Leonotis leonurus</i>	Lamiaceae
Loto sacro	<i>Nelumbo nucifera</i>	Nelumbonaceae
loto bianco e loto blu	<i>Nymphaea alba</i> e <i>Nymphaea caerulea</i>	Nymphaeaceae
Indian warrior	<i>Pedicularis densiflora</i>	Orobanchaceae
Dwarf skullcap	<i>Scutellaria nana</i>	Lamiaceae
Maconha brava	<i>Zornia latifolia</i> o <i>Z. diphylla</i>	Fabaceae

Cannabinoidi sintetici

