

Farmacologia delle sostanze d'abuso

Tossicodipendenze

Problema politico

Problema sociale

Problema psicologico

Problema legale

Problema medico-tossicologico

Tossicodipendenze luoghi comuni

- Depravazione morale che colpisce i deboli di carattere
- Conseguenza esclusiva di disagi psicologici dovuti a carenze affettive o frustrazioni in giovane età
- Stati derivanti da ricerca esasperata dal piacere in persone che hanno scarsi valori morali e non hanno regole morali
- Stato di sofferenza dell'anima dovuto a perdita dei valori individuali e della famiglia
- Solo un vizio sottovalutato dalla persona che poi si ritrova in una spirale ed in un tunnel da cui non sa più uscire

Uso di droghe

Il ricorso a sostanze calmanti o eccitanti accompagna da sempre la storia dell'uomo

Per migliaia di anni, nelle epoche e nelle culture più diverse, tali sostanze sono state utilizzate per raggiungere stati alterati di coscienza

Il fenomeno “droghe” entra nello scenario culturale come oggetto di specifica riflessione solo dalla fine del Settecento

DROGA D'ABUSO

Qualsiasi sostanza di origine naturale o sintetica estranea all'organismo, che introdotta nello stesso, è capace di modificarne la funzione, a livello biologico, psicologico e sociale

il termine appartiene ormai a particolari connotazioni legate a problematiche normative, colpevolizzanti e di stigmatizzazione socio-culturale

Le sostanze psicotrope di abuso sono tutte quelle molecole, naturali o sintetiche, capaci di modificare sensibilmente l'attività psichica ed impiegate allo scopo di ottenere un'alterazione dello stato di coscienza, in assenza di un reale intento terapeutico.

Sperimentatore: ha avuto contatti sporadici con la droga o per curiosità o per la pressione del gruppo di appartenenza

Consumatore occasionale: fa uso di droga in modo saltuario, con la possibilità di interromperne l'uso senza problemi di natura psichica o sociale

Consumatore abituale: nonostante abbia sviluppato una certa tolleranza alla droga e subendo più o meno una dipendenza psico-fisica, riesce a mantenere un buon livello di vita sociale

Farmacodipendente: consumatore di sostanze in stato di intossicazione, con una tendenza all'uso continuo in seguito all'instaurarsi della dipendenza, ma riuscendo a mantenere una soddisfacente vita sociale

Tossicomane: persona in stato di intossicazione con un bisogno continuo di assunzione, disponibilità a procurarsi la sostanza con ogni mezzo, assuefazione e unico interesse presente è rivolto alla droga

Variabili – Farmaco/Sostanza

Disponibilità

costo

purezza/potenza

via di somministrazione

masticazione

gastrointestinale

intranasale

sottocutanea ed intramuscolare

endovenosa

inalatoria

velocità di insorgenza/scomparsa effetti (farmacocinetica)

Variabili – Utilizzatore

Ereditarietà

tolleranza innata

velocità di sviluppo di tolleranza acquisita

probabilità di sperimentare l'intossicazione come sensazione
pia cevole

metabolismo del farmaco

sintomi psichiatrici

esperienze precedenti/aspettative

propensione per un comportamento a rischio

Variabili – Ambiente

ambiente sociale

attitudini comunitarie

influenza del gruppo; modelli di ruolo

disponibilità di altri rinforzi (fonti di piacere e di svago)

opportunità lavorative o educative

stimoli condizionati: i fattori ambientali vengono associati ai farmaci inseguito all'uso ripetuto nello stesso ambiente

Christiane F.
Noi i ragazzi dello zoo di Berlino



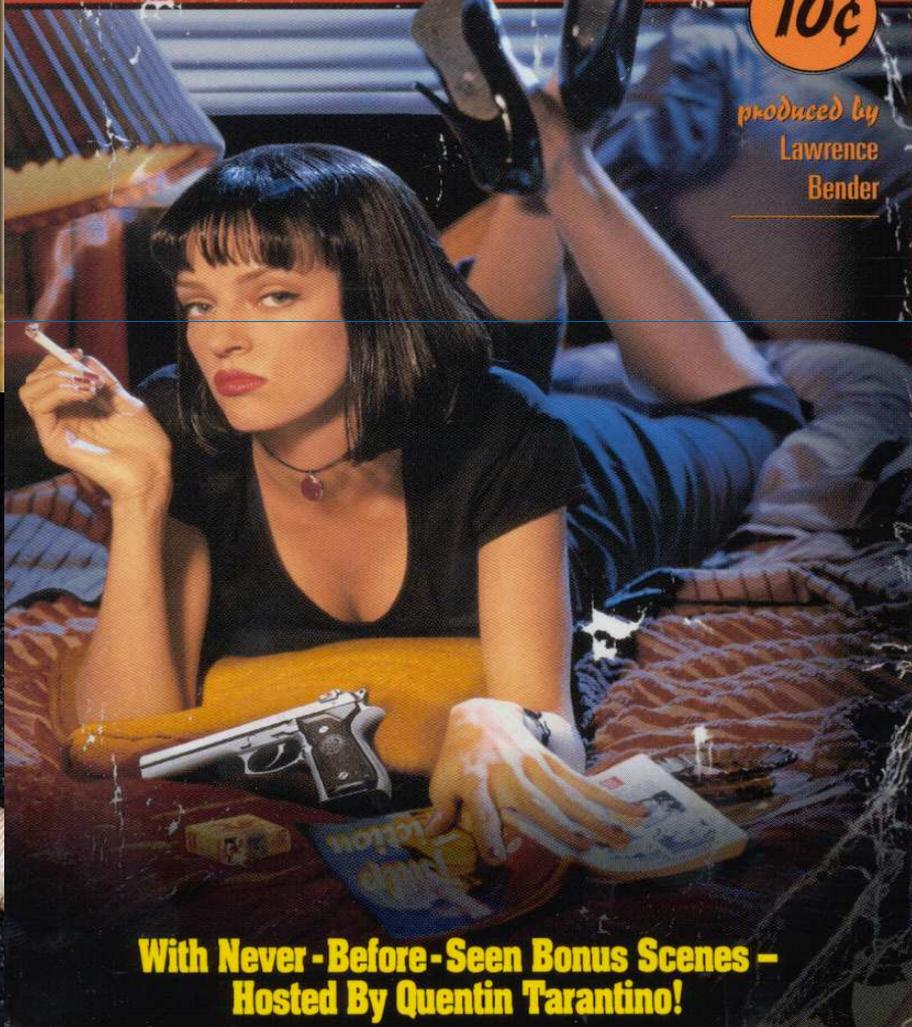
John Travolta • Samuel L. Jackson • Uma Thurman • Harvey Keitel
Tim Roth • Amanda Plummer • Maria de Medeiros • Ving Rhames
Eric Stoltz • Rosanna Arquette • Christopher Walken and Bruce Willis

PULP FICTION

by Quentin Tarantino

10¢

produced by
Lawrence
Bender



**With Never - Before - Seen Bonus Scenes -
Hosted By Quentin Tarantino!**

Relazione annuale sull'evoluzione del fenomeno droga nell'U.E.

Consumo nella popolazione

Cannabis: sost. Illecita più comune

Amfetamina: 1-4%

Ecstasy: 0,5-4%

Cocaina: 0,5-3%

Eroina: <1%

L'epidemiologia delle intossicazioni acute da sostanze d'abuso è difficilmente valutabile per: cocaina, *cannabis* e amfetamine per la loro scarsa medicalizzazione

Più precisi sono i dati per oppiacei

Consumo tra i giovani di età inferiore ai 18 anni

U.E.

Cannabis: più diffusa

Amfetamina: 1-8%

Ecstasy: 1-5%

Cocaina: 1-4%

*Tendenza: incremento del
consumo una tantum delle
droghe*

U.S.A

Cannabis: 41%

Amfetamina: 16%

Ecstasy: 6%

Cocaina: 8%

Decessi correlati agli stupefacenti

Numero di casi:

7000-8000 (U.E. tendenza verso il basso)

Da 13000 a 16000 (U.S.A. tendenza al rialzo)

Nell'U.E. gli oppiacei continuano ad essere presenti

Presenza di altre sostanze: alcool, BDZ, cocaina

Incremento decessi cocaina correlati

Stima dei costi per la società derivanti dall'abuso di sostanze e dalla tossicodipendenza:

Droghe illegali: \$ 181 miliardi/annui

Alcool: \$ 185 miliardi/annui

Tabacco: \$158 miliardi/annui

Totale: \$ 524 miliardi/annui

Spese sanitarie

- Servizi di Alcologia e per le tossicodipendenze
- Conseguenze mediche

Produttività (mancati guadagni)

- Morte prematura
- Prestazione lavorativa compromessa
- Incarcerazione
- Vittimizzazione criminale

Altri impatti sulla società

- Reato
- Interventi socio-sanitari
- Incidenti automobilistici

Tipologia delle dipendenze

CHIMICHE

Oppiacei
Cocaina
Amfetamine
Cannabinoidi
Alcool
Allucinogeni
Nicotina
Caffeina
Psicofarmaci

COMPORTAMENTALI

Gioco d'azzardo
Shopping
Internet
Sesso
Lavoro
.....

Il sistema di gratificazione

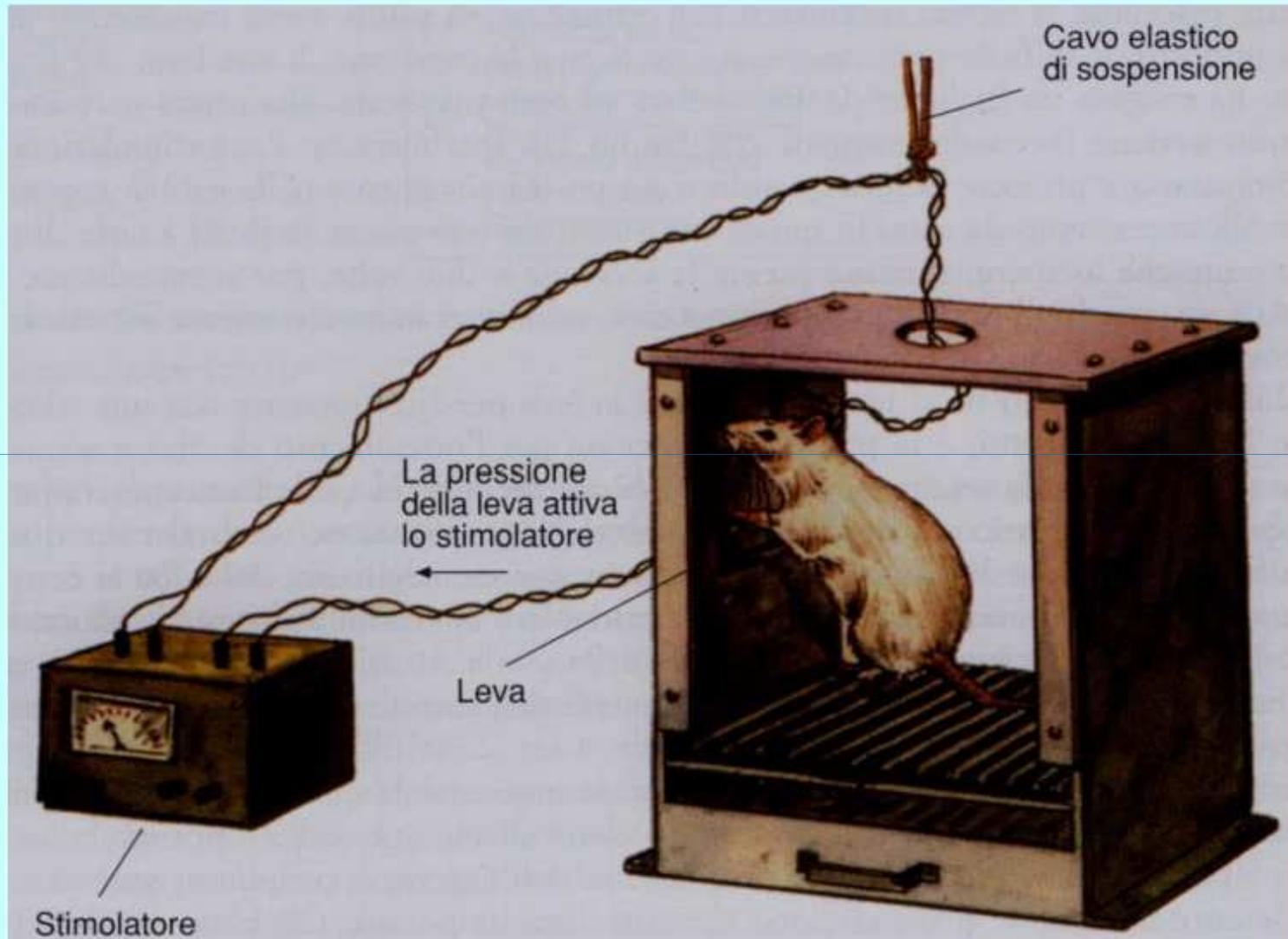
Il piacere:

Insieme di sensazioni conseguenti all'appagamento di bisogni come fame, sete, sesso, allevamento, necessari alla sopravvivenza e conservazione della specie

Elemento indispensabile per la vita e l'evoluzione dell'uomo e degli altri vertebrati

Il raggiungimento di queste finalità è garantito dal sistema di gratificazione cerebrale

La scoperta dei “circuiti della gratificazione”: l'autostimolazione intracranica (Olds and Milner, 1954)



**Un ratto nell'atto di premere una leva per ottenere una
stimolazione cerebrale di ricompensa**

Droghe

Perché una sostanza sia inclusa tra le "droghe" è necessario che:

Sia autosomministrata dalla persona (o da animali)

Provochi la stimolazione del sistema mesolimbico del cervello (circuito di reward)

Sistema Mesolimbico

Il sistema dopaminergico mesolimbico ha un ruolo centrale nei meccanismi di gratificazione/punizione (circuito di reward).

L'attivazione del sistema di reward rende piacevole il nutrirsi, il bere, le interazioni sociali, il comportamento sessuale, quello materno ecc. che sono fondamentali per la sopravvivenza della specie.

Le sostanze d'abuso potenziano la trasmissione dopaminergica mesolimbica ed aumentano la concentrazione di dopamina.

Il sistema limbico e le emozioni

La gratificazione e la motivazione sono controllati dal sistema limbico:

Insieme di aree cerebrali (corteccia prefrontale, ippocampo, ipotalamo e talamo con i nuclei del trigono dell'abenula, amigdala e accumbens) implicate nella genesi delle emozioni e nei processi di apprendimento e della memoria

Attraverso i neurotrasmettitori della dopamina e degli oppioidi

Le emozioni e il comportamento

Il sistema dopaminergico sembra controllare la spinta motivazionale per la ricerca dello stimolo gratificante

Il sistema oppioidi sembra mediare i processi di gratificazione

Le sostanze d'abuso provocano l'attivazione di questi sistemi ed i comportamenti correlati alla loro ricerca, approvvigionamento e consumo

Le basi neurobiologiche del comportamento

Proprietà gratificanti, e le proprietà aversive degli stimoli sgradevoli, sono determinate soprattutto dall'attivazione del nucleo accumbens in relazione alla condizione del soggetto e alla sua passata esperienza (novità)

Proprietà cognitivo-incentive soprattutto dall'amigdala e dalla corteccia prefrontale,

Sembra che l'apprendimento incentivo (l'attenzione) sia controllato dall'amigdala

Mentre la memoria, l'emotività, le capacità decisionali sono controllate dalla corteccia prefrontale

Dipendenza da sostanze

Modalità patologica d'uso della sostanza che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi

tolleranza:

il bisogno di dosi notevolmente più levate per raggiungere l'effetto desiderato

un effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità di sostanza

astinenza:

Sviluppo di una sindrome sostanza specifica conseguente alla cessazione (o riduzione) dell'assunzione di una sostanza precedentemente assunta in modo pesante e prolungato

la sindrome causa disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, ecc

Farmacomania: caratterizzata da abitudine viziosa, un modesto grado di “craving, dipendenza psichica (caffè, nicotina, marijuana)

Tossicomania: caratterizzata da abitudine compulsiva, “craving”, dipendenza psichica ed un certo grado di intossicazione (allucinogeni)

Tossicodipendenza : caratterizzata da abitudine compulsiva forte “craving”, dipendenza completa, tossicità cronica

Dipendenza Fisica

Si instaura quando una sostanza d'abuso è assunta per un congruo periodo con concentrazioni ematiche costanti per giorni, settimane o mesi.

In caso di sospensione brusca dell'assunzione o di somministrazione di un antagonista si manifesta la "sindrome d'astinenza" (variabile a seconda della sostanza).

Alcuni farmaci sono in grado di indurre dipendenza fisica pur non essendo "droghe" (antiipertensivi, glucocorticoidi, ...).

Dipendenza “Psicologica”

Caratterizzata dal “craving” (bramosia irrefrenabile) per la sostanza

E' la causa di:

- comportamento di ricerca compulsiva della sostanza
- ricadute a distanza.

Rinforzo

Processo mediante il quale uno o più stimoli associati alla sostanze aumentano la possibilità di risposta a quella sostanza.

Ad esempio, l'associazione della droga con l'atto "rituale" dell'iniezione è un meccanismo di rinforzo positivo

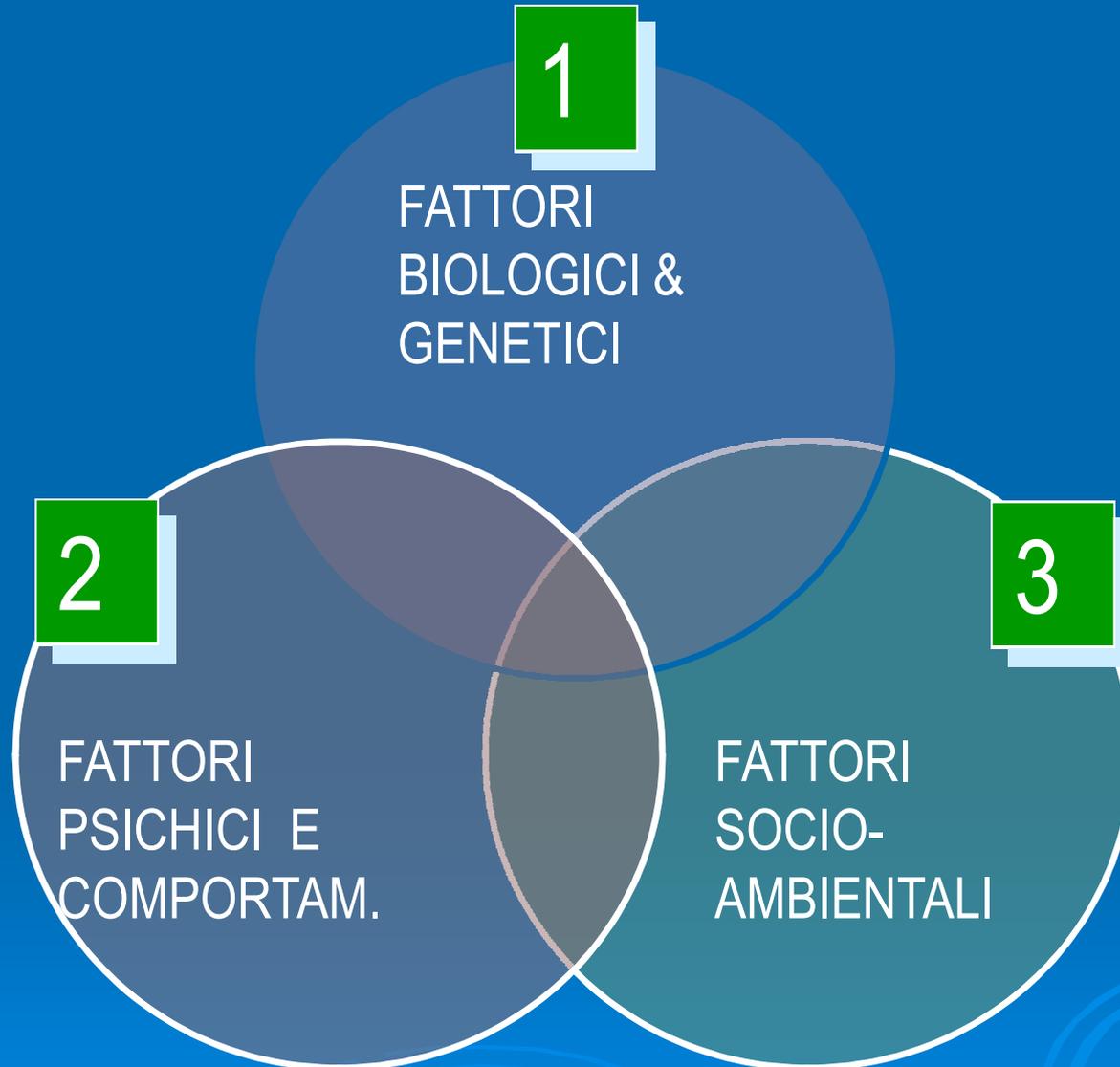
Possono essere presenti anche dei rinforzi negativi, ossia la presenza di uno stimolo per evitare il quale il soggetto assume il farmaco:

sindrome di astinenza

fallimento di un esame dopo che si è smesso di fumare



Cause della Vulnerabilità



Cause della Vulnerabilità

FATTORI BIOLOGICI & GENETICI

Assetto genetico (DRD2, DRD4)
Sistemi endocrini anti stress
Alterazione Sist. Dopamina, serotonina, noradrenalina
Funzionamento metabolico cerebrale (PET) – attività lobo frontale
Sesso (M > rischio)

FATTORI PSICHICI E COMPORTAMENTALI

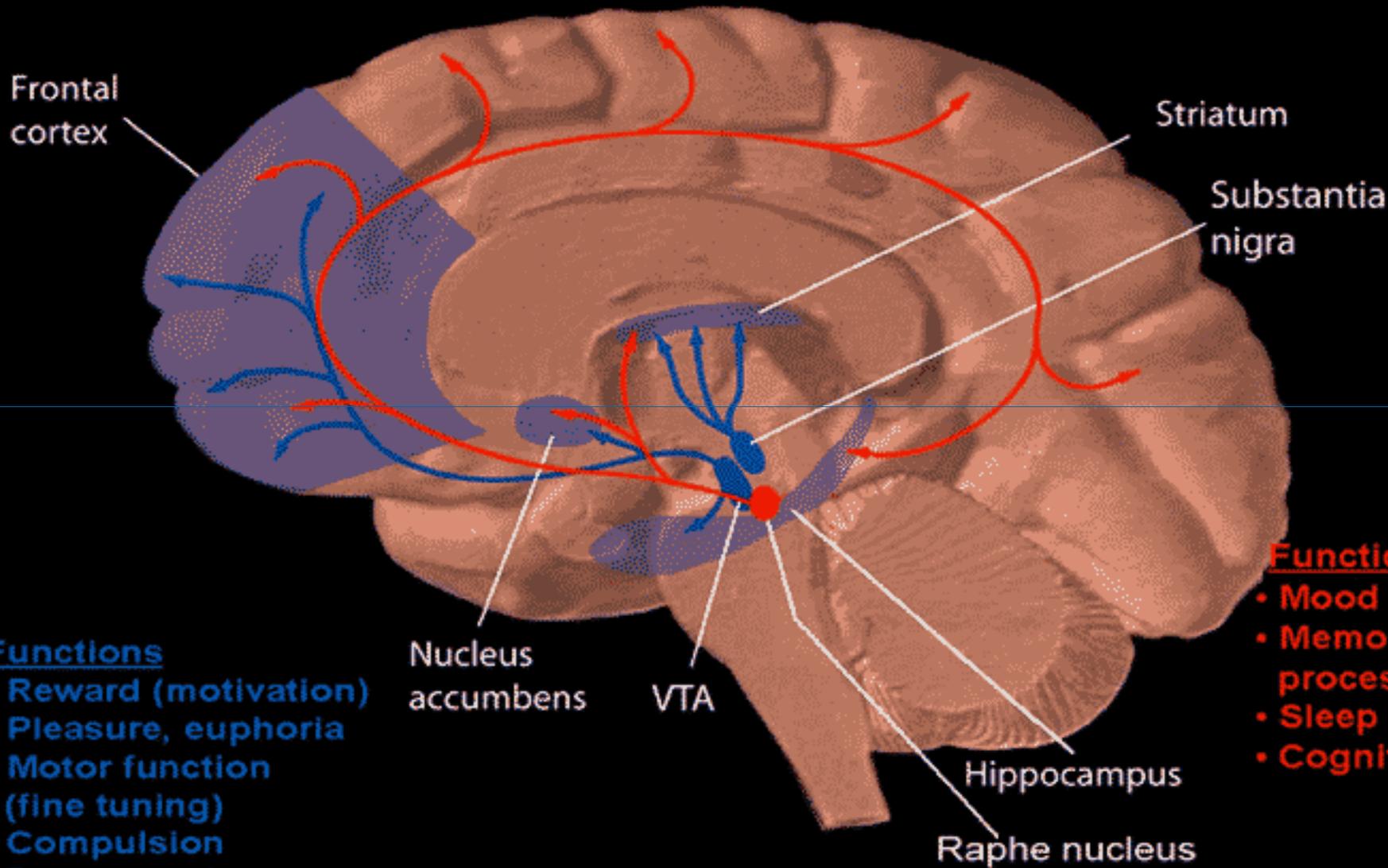
Temperamento
Carattere
Disturbi della condotta
Disturbo anti sociale
Deficit di attenzione/iperattività
Ritardo mentale
Grado di timidezza/assertività
Sistemi di coping e Self efficacy
Autocontrollo (impulsività & compulsività)
Autostima

FATTORI SOCIOAMBIENTALI

Personalità dei genitori (sist. di autocontrollo...)
Stabilità e coesione
Relazioni e conflitti
Modelli educativi e valoriali
Psicopatologie
Uso di sostanze
Gruppo dei pari

Dopamine Pathways

Serotonin Pathways

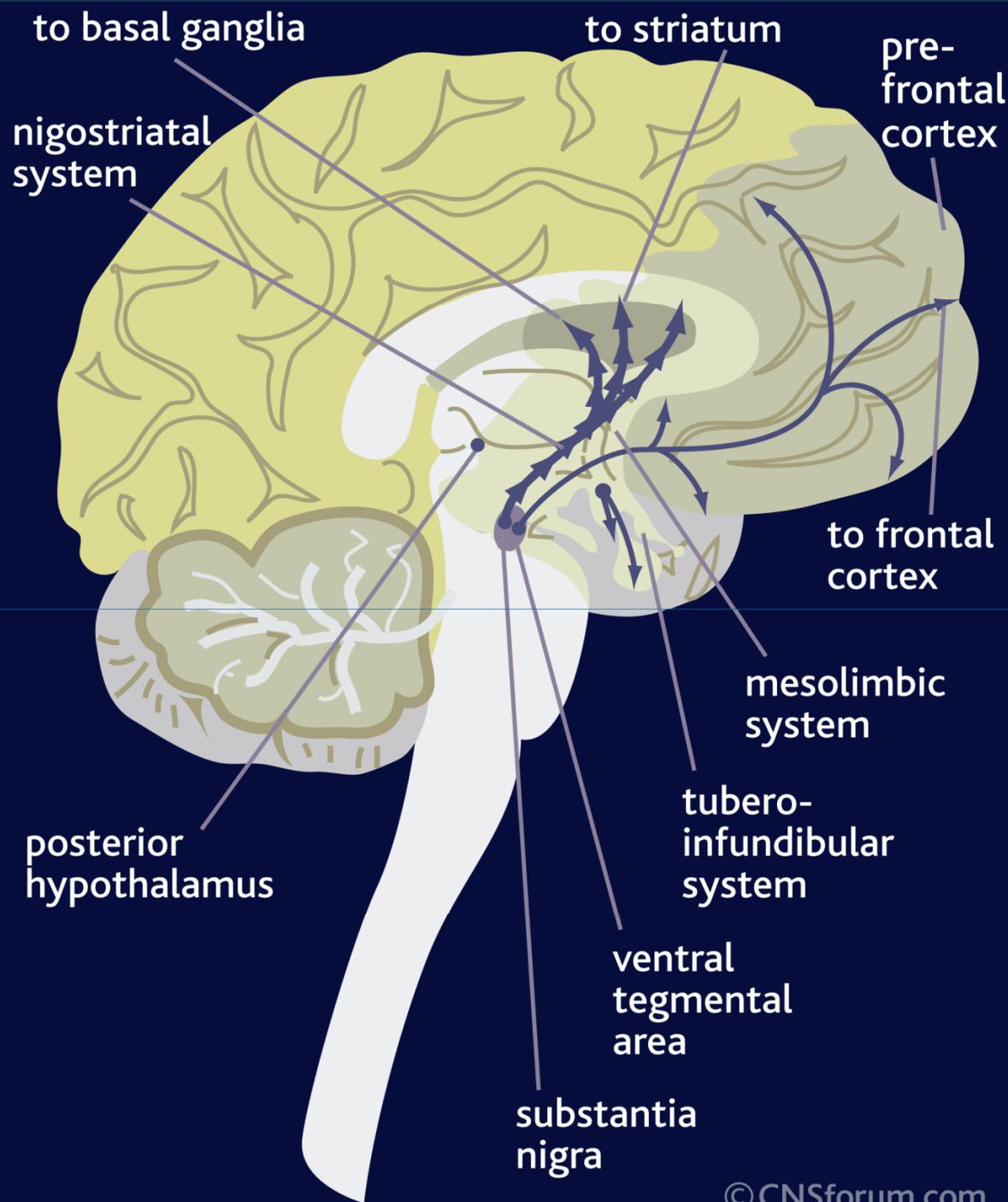


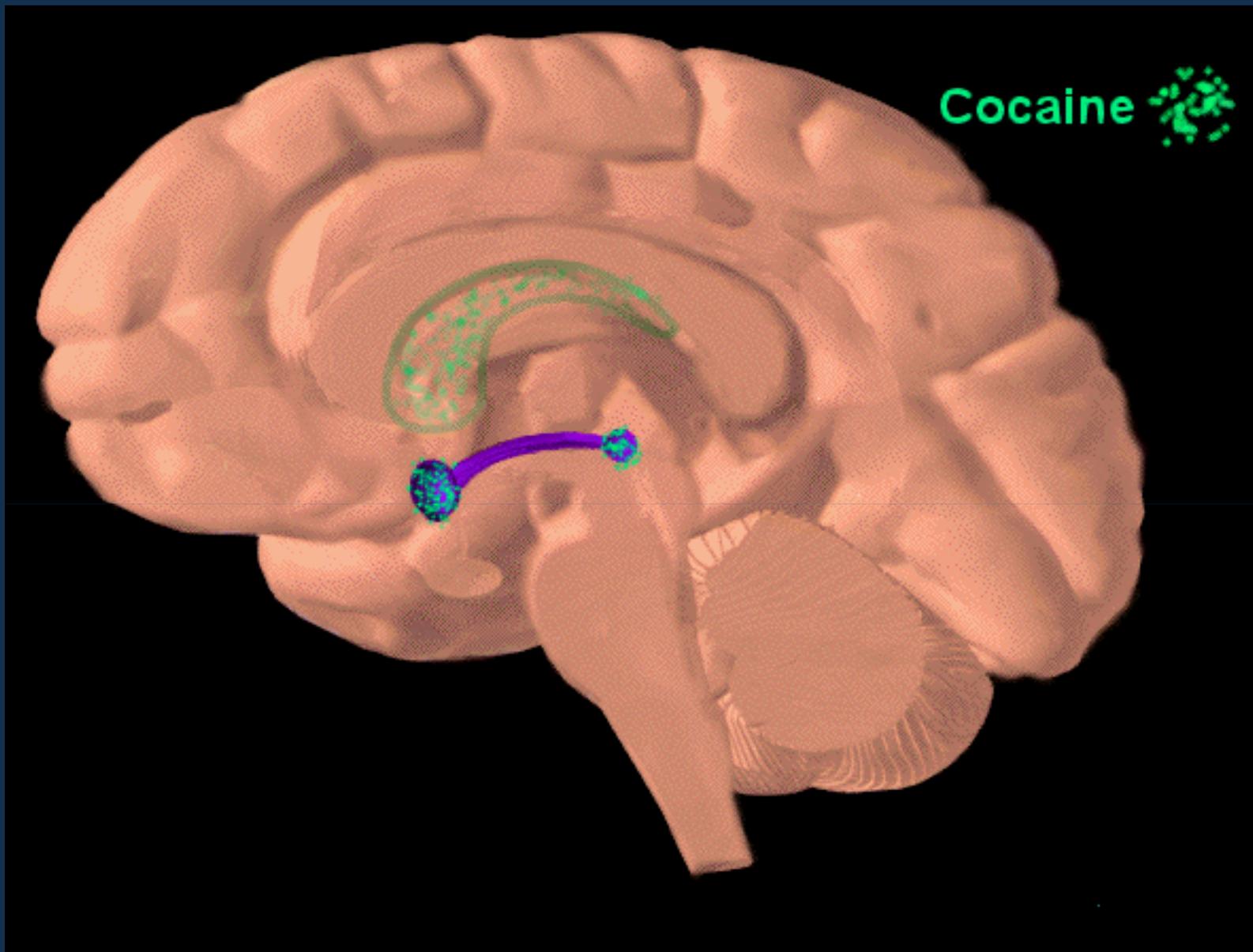
Functions

- Reward (motivation)
- Pleasure, euphoria
- Motor function (fine tuning)
- Compulsion
- Perseveration

Functions

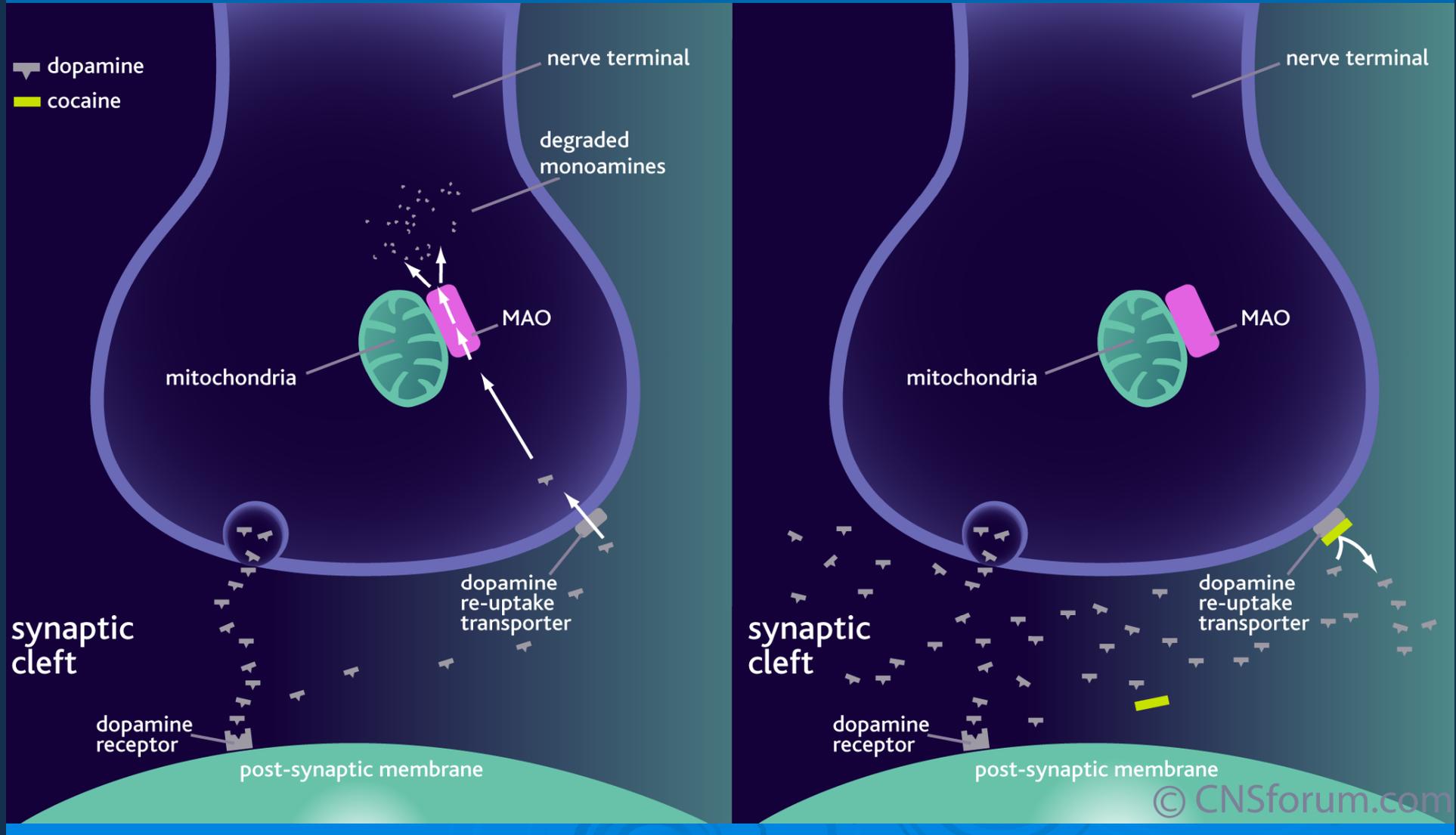
- Mood
- Memory processing
- Sleep
- Cognition

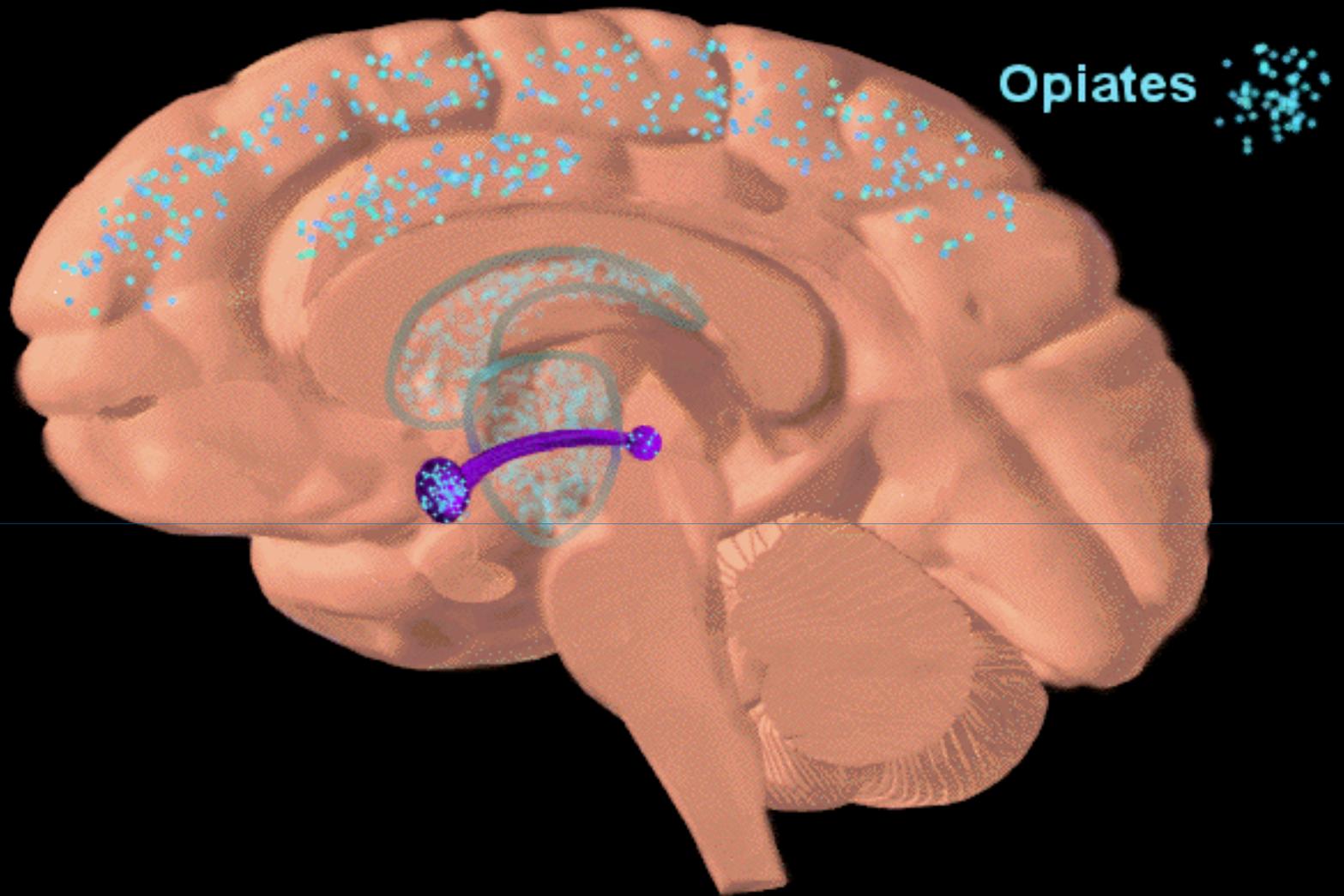




VTA, nucleo accumbens e nucleo caudato

Recettore dopamina



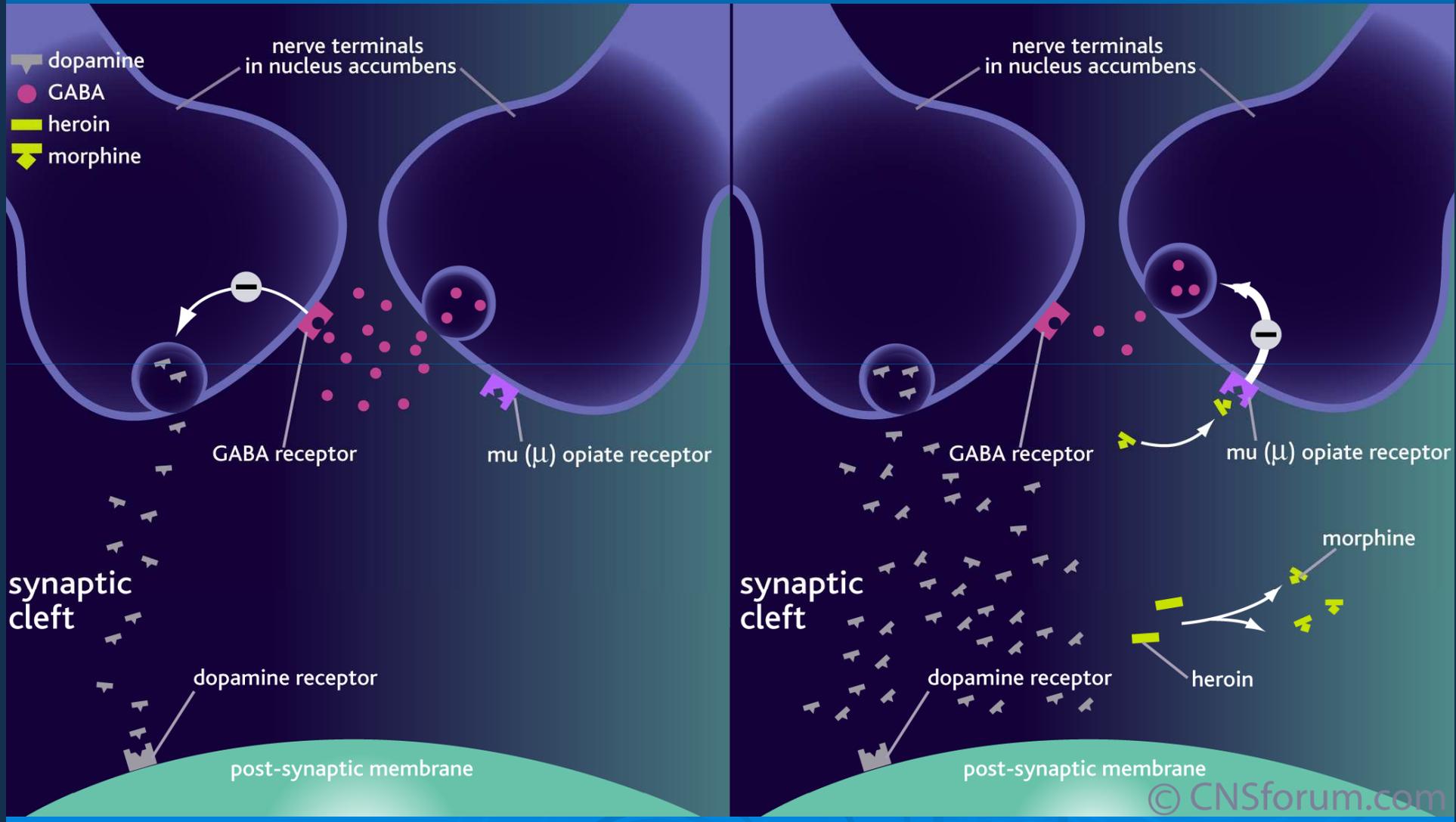


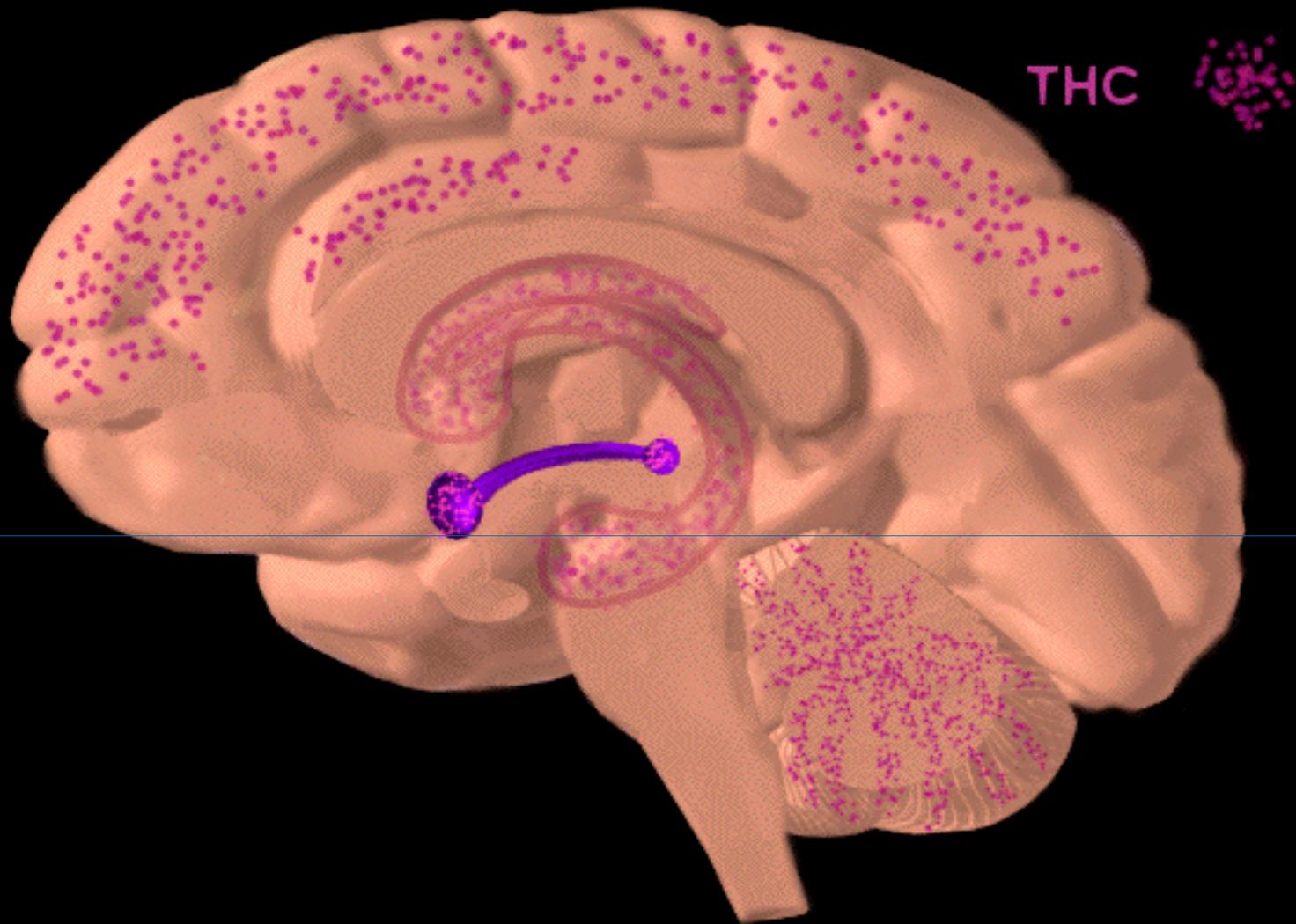
Opiates

Corteccia cerebrale, VTA, nucleo accumbens, talamo, mesencefalo e midollo spinale



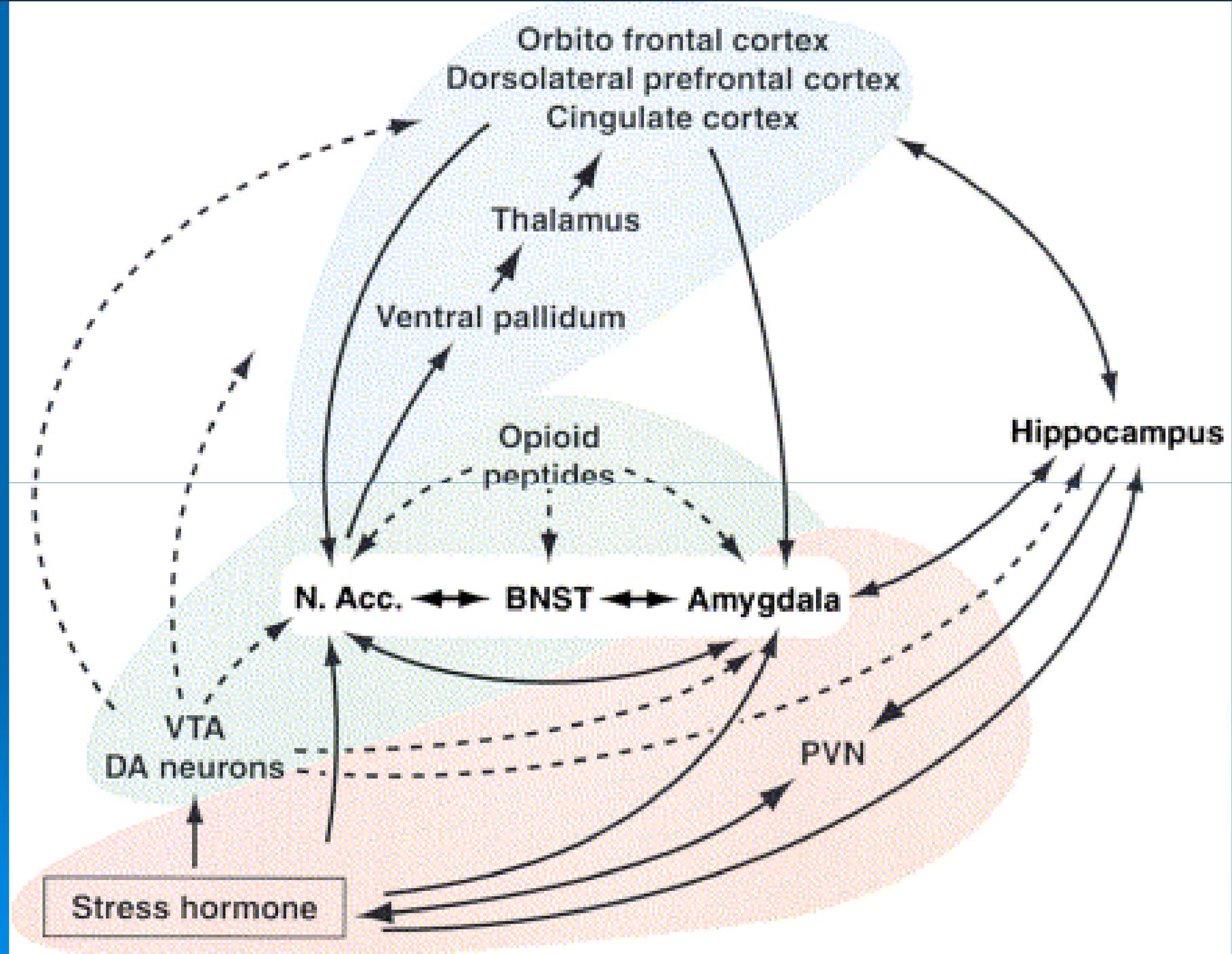
Recettore oppioidi





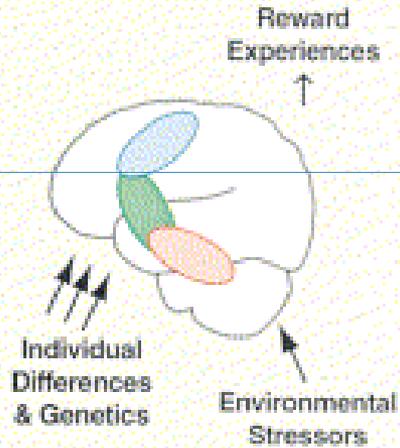
Corteccia cerebrale, VTA, nucleo accumbens, nucleo caudato, ippocampo e cervelletto





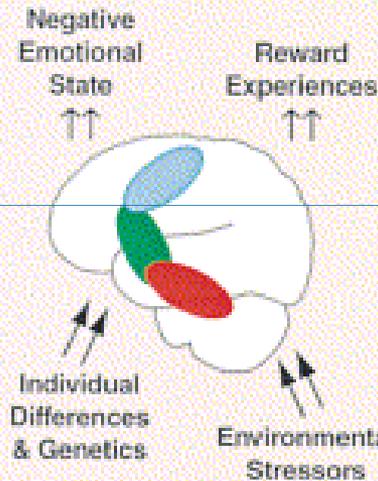
Drug Reward Non-Dependent

- Cort-Thal-Striat loop
- Brain reward system
- Brain stress system



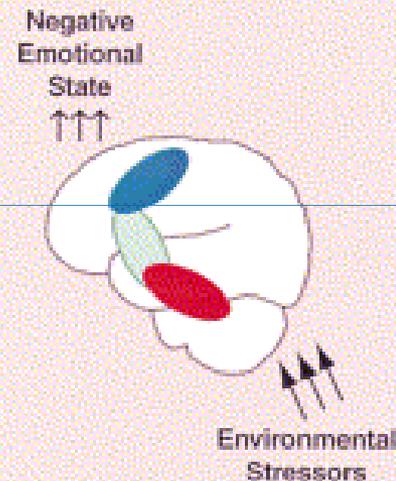
DA ↑
 Glucocorticoids ↑
 GR Sensitivity ↓↓
 CRF ↑

Transition to Dependence



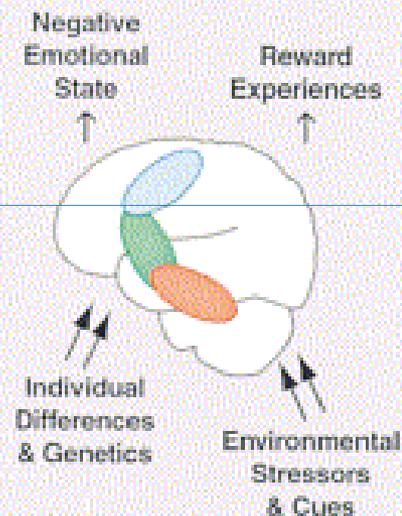
DA ↑↑
 Glucocorticoids ↑↑
 GR Sensitivity ↓
 CRF ↑↑

Addiction



DA ↓↓
 Glucocorticoids ↑↑↑
 GR Sensitivity ↑?
 CRF ↑↑↑

Protracted Abstinence

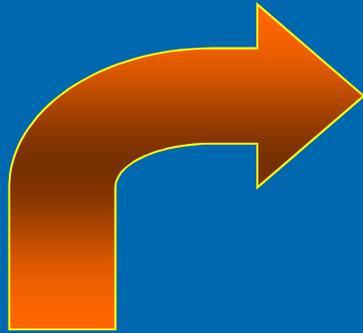


DA ↓
 Glucocorticoids ↑↓
 GR Sensitivity ↑↑
 CRF ↑

Allostasis → Allostatic State → Allostatic Load (Pathology)

Astinenza

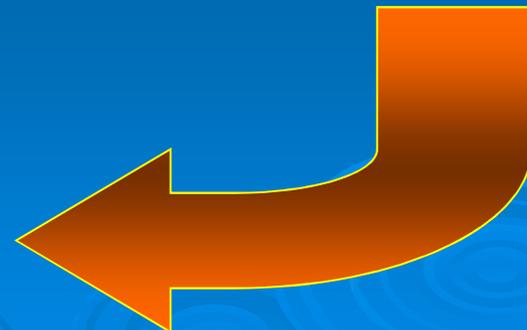
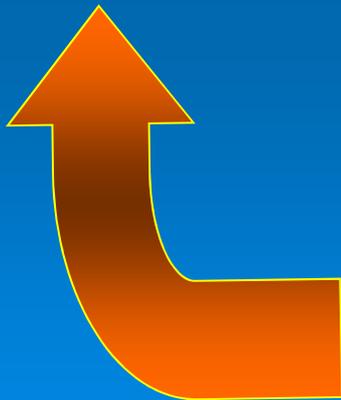
Acquisizione



Sindrome
di
Astinenza

Ricaduta

Assunzione
di droga



Dipendenza

La dipendenza da sostanze: una malattia comportamentale e neurobiologica complessa

Storia

- esperienze precedenti
- aspettative
- apprendimento

Ambiente

- interazioni sociali
- stress
- stimoli condizionati

Droghe

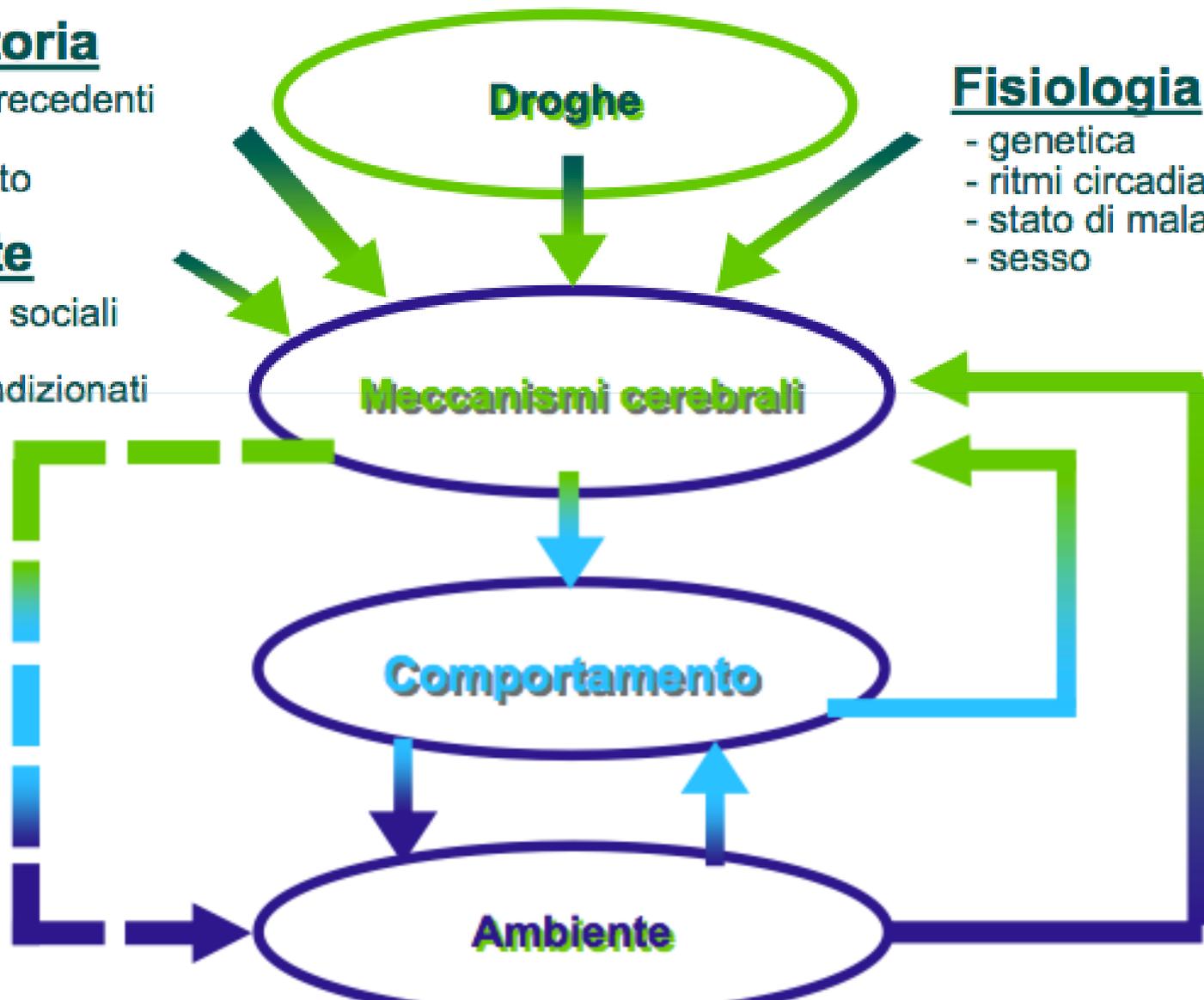
Fisiologia

- genetica
- ritmi circadiani
- stato di malattia
- sesso

Meccanismi cerebrali

Comportamento

Ambiente



CLASSIFICAZIONE

Le sostanze psicotrope di abuso possono essere distinte in:

- *Stupefacenti propriamente detti*: gli oppioidi morfina, eroina, codeina, etc..
- *Sedativi o ipnotici*: benzodiazepine, barbiturici ed altre molecole ad azione neurodeprimente, etc...
- *Inebrianti*: alcool, etere, solventi, GHB, cloroformio, assenzio, etc...
- *Psicostimolanti*: cocaina, nicotina, metilxantine (come la caffeina, la teina e la teobromina), amfetamine e molecole amfetamino-simili a preminente azione psicostimolante, amfetamine metossilate solo a basso dosaggio, etc...
- *Allucinogeni*: LSD, cannabinoidi, mescalina, psilocibina, psilocina, ketamina, amfetamine metossilate quando assunte in alte dosi, etc...

CRITERI DI INCLUSIONE FRA LE DROGHE D'ABUSO

Fra milioni di principi attivi conosciuti, la capacità di funzionare come potenti surrogati dei reward naturali, connota come droghe solo poche, particolari sostanze.

Al momento attuale i criteri di inclusione fra le sostanze di abuso sono fondamentalmente due:

- a) la volontaria autosomministrazione da parte di mammiferi non umani, e
- b) l'acuta stimolazione del sistema mesolimbico, da cui derivano proprietà euforigene comuni a sedativi ed eccitanti.

Modificazioni molecolari acute e croniche dei circuiti di reward, correlati neurochimici del craving a lungo termine e dei processi di apprendimento e memoria e proprietà farmacotossicologiche delle droghe d'abuso costituiscono, nel modello farmacobiologico, i fattori critici della tossicodipendenza.

Droghe illegali Droghe legali

Sostanze stupefacenti e psicotrope il cui uso è punibile, ai sensi e per gli effetti della legge, eccezion fatta per l'impiego in ambito medico

Sostanze che pur alterando alcune funzioni dell'organismo sono disponibili in commercio e socialmente accettate (alcool, caffè, tabacco, cacao ecc..) e per le quali si presume un uso non patologico, senza abuso e/o dipendenza

CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELLE DROGHE D'ABUSO

Le sostanze di abuso possono essere classificate secondo criteri:

- *giuridici (legali ed illegali)*
- *di pericolosità (leggere: derivati della canapa indiana, nicotina, caffeina, solventi volatili; e pesanti: oppiacei, cocaina, amfetamina, barbiturici, alcol etilico)*
- *di preparazione (naturali, semisintetiche e sintetiche)*
- *farmacologici (in base a caratteristiche farmacodinamiche e strutturali)*

La classificazione delle sostanze di abuso secondo *criteri farmacologici* è, nella sua semplicità, la più utile ed accettata. Non risente di differenze legislative o di giudizio sociale ed è l'unica che, prendendo in considerazione le proprietà farmacodinamiche dei singoli principi attivi, ne verifica la rispondenza ai criteri di inclusione. Distinguiamo:

- oppioidi
- psicostimolanti
- deprimenti del SNC
- alcol etilico
- nicotina e tabacco
- cannabinoidi
- allucinogeni
- arilcicloesamine
- inalanti
- designer-drugs

OPPIOIDI

L'oppioide più comunemente abusato è l'eroina (diacetilmorfina), sintetizzata clandestinamente dalla morfina naturale. L'eroina prodotta illecitamente si presenta come polvere finissima bianca, rosa o brunastra, di odore debolmente acetico. Le principali vie di autosomministrazione sono l'endonasale e l'intravenosa e gli effetti sono simili, ma più potenti per la maggior liposolubilità, a quelli della morfina. Essendo profarmaco della morfina, i risultati sperimentali ottenuti con questa sono estensibili all'eroina.

Le proprietà additive degli oppioidi appaiono legate soprattutto alla rispettiva capacità di agonismo col recettore μ che, frenando a livello della VTA la tonica inibizione esercitata da neuroni gabaergici su neuroni dopaminergici, determina cospicuo aumento, dose dipendente, della concentrazione extraneuronale di DA a livello del circuito mesolimbico di reward.

PSICOSTIMOLANTI

Sostanze che agiscono a livello del SNC stimolando la neurotrasmissione cerebrale. Fra le droghe d'abuso, gli psicostimolanti più importanti sono:

- *cocaini* (impedisce che i neuroni del sistema mesolimbico ricatturino e neutralizzino la DA liberata, particolarmente nella VTA e nel NA, stimolando potentemente il sistema di reward)
- *amfetamine eccitanti - metanfetamina-* (potenziano la trasmissione dopaminergica del circuito di reward per aumentato rilascio del neurotrasmettitore, blocco del reuptake presinaptico ed inibizione della distruzione da parte delle MAO).
- *amfetamine allucinogene - mescalina* - (i principali bersagli sono alcuni recettori serotoninergici e, pur conservando azione simpaticomimetica, l'effetto peculiare è allucinogeno).
- *amfetamine entactogene - ecstasy* - (spiccata azione sul sistema serotoninergico aumentando, in acuto, la disponibilità di serotonina (5HT) nello spazio intersinaptico).
- *alcaloidi del Khat* (proprietà tossicomaniogene ed effetti sono simili, benché più moderati, a quelli delle amfetamine eccitanti).
- *caffaina* (Il principale bersaglio è il sistema recettoriale dell'adenosina su quale, agendo da antagonista competitivo, produce eccitazione).

DEPRIMENTI DEL SNC

Attualmente i principali deprimenti del SNC sono:

- *barbiturici*
- *benzodiazepine (BDZ)*
- *metaqualone*

BDZ e barbiturici potenziano l'azione del neurotrasmettitore inibitorio acido γ -aminobutirrico (GABA) che sono mediate dal recettore GABAA. BDZ e barbiturici agiscono su siti di regolazione allosterica separati ed aumentano, rispettivamente, frequenza e durata di apertura del canale del cloro GABA-dipendente. È stato proposto che le BDZ agiscano direttamente su cellule non dopaminergiche nella VTA e producano disinibizione dei neuroni dopaminergici. I *barbiturici* con maggiori proprietà tossicomaniogene sono quelli ipnotici, come pentobarbital e barbital, che provocano cospicuo incremento della concentrazione extracellulare di DA sia nel NA che in altre strutture del sistema mesolimbico.

L'ALCOL ETILICO

L'alcol, che non interagisce con uno specifico recettore, può, a certe dosi, modificare la fluidità di membrana ma, a dosi assai minori, altera in modo selettivo la funzione di canali ionici e recettori, quali il complesso sovramolecolare GABAA-canale del cloro, il recettore NMDA per il glutammato ed recettore 5HT3 per la 5HT. La funzione inibitoria del recettore GABAA-canale del cloro, già considerata a proposito di BDZ e barbiturici, media probabilmente molti degli effetti sedativi dell'etanolo che facilitando il flusso, attraverso il canale associato al recettore, di ioni cloro all'interno dei neuroni li rende meno eccitabili. Il recettore NMDA, che è associato ad un canale ionico per ioni calcio ed altri canali ed al recettore σ , di cui sono agonisti non competitivi fenciclidina e ketamina, è implicato nei processi di apprendimento e memoria, di sviluppo e lesione cerebrale e nella comparsa di convulsioni. L'interazione dell'alcol col recettore NMDA condiziona, con molta probabilità, i disturbi cognitivi tipici dell'alcolismo, le alterazioni psichiche della sindrome fetale e le convulsioni dell'astinenza.

I CANNABINOIDI

- a) *Marijuana*
- b) *Hascish*
- c) *Olio di hascish*

La spiccata lipofilicità suggerisce che il Δ -9-THC, analogamente all'alcol etilico, sia capace di incrementare la fluidità della membrana neuronale interferendo con la funzione di canali ionici e recettori. È dimostrato, comunque, che il Δ -9-THC attiva il sistema mesolimbico di reward aumentando la concentrazione extraneuronale di DA nel NA.

GLI ALLUCINOGENI

a) *feniletilaminici*, analoghi strutturali delle catecolamine - *mescalina*, *miristicina*, *2,5-dimetossi-4-metamfetamina (DOM o STP)*

b) *indolalchilaminici*, analoghi strutturali della 5HT - *dietilamide dell'acido lisergico (LSD)*, *psilocibina*, *dimetiltriptamina (DMT)*

Gli allucinogeni, indipendentemente dalle caratteristiche strutturali, producono il loro effetto caratteristico agendo come agonisti parziali sul recettore $5HT_{2a}$ e probabilmente sul $5HT_{1c}$. Tutti sono dotati inoltre di cospicua azione simpaticomimetica. Provocano rapidamente tolleranza, crociata fra LSD, mescalina e psilocibina, per desensibilizzazione del recettore $5HT_{2a}$.

ARILCICLOESILAMINE

Le più importanti arilcicloesilamine attualmente presenti sul mercato illecito sono *fenciclidina* (PCP "angel dust") e *ketamina*.

PCP e ketamina, che presentano affinità per numerosi neurorecettori, hanno il loro bersaglio principale in un particolare sito recettoriale localizzato nel canale per il calcio, associato al recettore NMDA per gli aminoacidi eccitatori, la cui precisa funzione è ancora oggetto di dibattito.

È ipotizzabile l'impiego di PCP per costruire un modello animale sperimentale di schizofrenia superiore a quello ottenibile con l'anfetamina. Le arilcicloesilamine mostrano effetti di rinforzo positivo in tutte le specie animali studiate e si osserva aumento dei livelli extracellulari di DA nel NA dopo somministrazione sistemica o microiniezione intracranica.

INALANTI

a) *solventi*, per uso industriale o domestico, come diluenti, colle, lacche, vernici, polish per lucidature, smacchiatori e prodotti per la pulizia.

Alcuni di questi preparati possono contenere principi tossici come toluene, benzene o tricloroetilene.

b) *propellenti* per medicinali o prodotti per la casa. Gli aerosol sono stati oggetto di molte attenzioni relativamente al rischio ambientale, ma non alla eventuale potenzialità tossicomane.

e) *sostanze di uso medico* come etere, protossido d'azoto, alotano.

d) *nitriti organici*.

Alcune di queste sostanze sono sospettate di cardiotoxicità, altre producono ben specifiche neuropatie, altre ancora sono cancerogene o epatotossiche. Recentemente è stato segnalato abuso di nitriti organici soprattutto fra gli omosessuali, che sembrano tenerli in gran conto come stimolanti sessuali. Nitrito di amile ed isobutile, preparati in sottili ampole di vetro, chiamate "popper" dal suono che producono quando vengono rotte, procurano, per inalazione, stordimento, vertigini, tachicardia.

DESIGNER-DRUGS

Le *designer-drugs* sono molecole di sintesi, per lo più analoghi derivati di sostanze già note, prodotte illecitamente allo scopo di evitare sanzioni conseguenti a produzione, detenzione e vendita di principi attivi che rientrano nelle Tabelle delle Sostanze Controllate.

L'Ecstasy rappresenta la più importante eccezione a questa regola. Appartengono a questo gruppo l'*N*-metilfeniltetraidropiridina (MPTP), l' α -metilfentanile (*china-white*), altri derivati del fentanile che non hanno mai goduto di particolare notorietà, ma soprattutto l'MDA, l'MDEA, l'MDMA e l'MBDB, già considerate fra le amfetamine entactogene. La classe delle *designer-drugs* non risponde ad un criterio farmacologico, raccogliendo insieme sostanze strutturalmente e farmacodinamicamente molto diverse.

L'MPTP, prodotta nel tentativo di sintetizzare artigianalmente un analogo derivato dalla meperidina, selettivamente neurotossica per il sistema dopaminergico nigro-striatale, provoca parkinsonismo irreversibile ed ha contribuito a mettere in chiaro i meccanismi patogenetici del morbo di Parkinson. La *china-white*, derivato del fentanile, cento volte più potente dell'eroina, popolare negli U.S.A. nei primi anni '80 per il basso costo, è diventata tristemente famosa per l'epidemia di overdose che ha provocato.

Geni e metabolismo



Individui con difetti in queste vie metaboliche hanno una riduzione da 5-10 volte di manifestare alcolismo



Individui con difetti in questa via metabolica fumano meno sigarette

Nicotiana tabacum Tabagismo



Il consumo del tabacco si diffuse in Europa nel XVI secolo

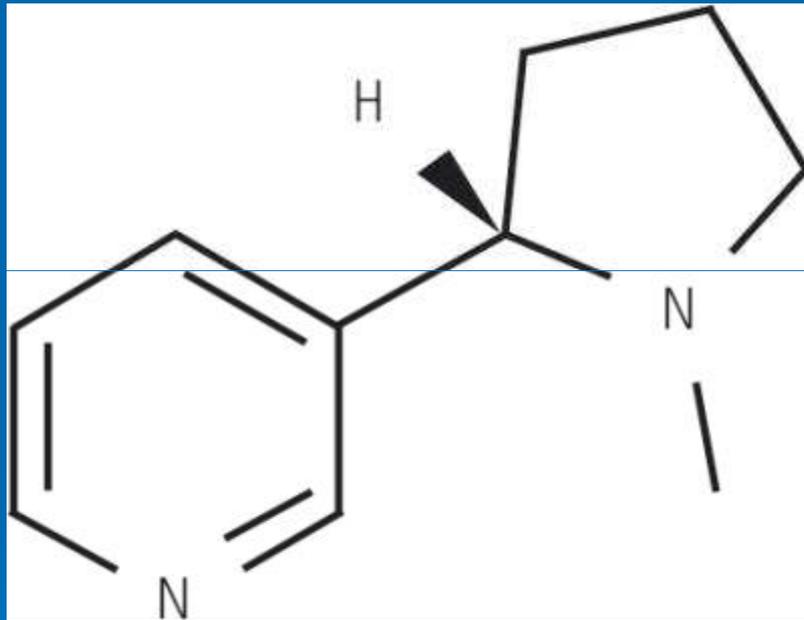
Fino alla metà del XIX secolo, il tabacco veniva fumato solo dagli uomini, con la pipa, ed alla fine del XIX secolo iniziò la

fabbricazione delle sigarette

Attualmente, la prevalenza a livello mondiale dei fumatori è pari circa al 20% della popolazione adulta

La nicotina sembra essere l'unica sostanza psico-attiva nel fumo di tabacco

Nicotiana tabacum



E' il principale composto della pianta del tabacco "NICOTIANA TABACUM", attivo sul SNC, che porta il nome di Jean Nicot, ambasciatore francese in Portogallo che, persuaso del valore medico delle foglie del tabacco dai nativi del Sud America, presentò i suoi semi al re di Francia

Oltre la nicotina il fumo di tabacco contiene composti altamente tossici che sono responsabili della tossicità polmonare (catrame, monossido di carbonio, monossido di azoto, cancerogeni).

La nicotina è una sostanza psicostimolante socialmente accettata...



La sigaretta viene "inventata" probabilmente nel 1832

Artefici, le truppe turche di Ibrahim Pascià, durante l'assedio di S. Giovanni D'Acri nel 1832, utilizzano la cartucce di carta dei fucili ad avancarica che vennero svuotate e riempite con il tabacco

Franco-Anglo-Piemontese durante la guerra di Crimea del 1854-55



A cigarette of the finest Turkish and Domestic tobaccos — blended. And the blend can't be copied. *They "Satisfy!"*

We like to have Chesterfield matched against any cigarette that claims better quality because it's higher priced.

Chesterfield
CIGARETTES

Turkish and Domestic Tobaccos — Blended

La prima guerra mondiale costituì un momento importante nella diffusione universale delle sigaretta: la produzione americana passò infatti dai 18 miliardi di sigarette del 1914 ai 47 miliardi prodotti nel 1918

20,679* Physicians

say "LUCKIES are
less irritating"

"It's toasted"
Your Throat Protection
against irritation against cough

* The figures quoted have been checked and certified to by LYBRAND, ROSS BROS. AND MONTGOMERY, Accountants and Auditors.

© 1935 The American Tobacco Co. Inc.

"You like them **FRESH?** So do I!"

YOU don't have to tell the woman who has switched to Camels the benefits of a *fresh* cigarette.

She knows all about it — that's the reason she stays switched.

She has learned that the fine, fragrant, sun-ripened choice tobaccos in Camels have a perfectly preserved delicate mildness all their own.

She knows by a grateful throat's testimony what a relief this smooth, cool, slow-burning *fresh* cigarette

means to sensitive membrane.

Camels are fresh in the Camel Humidor Pack because they are *made* fresh, fresh with natural moisture and natural flavors—they are never parched or toasted.

If you don't know what the Reynolds method of scientifically applying heat so as to avoid parching or toasting means to the smoker — switch to Camels for just one day, then leave them — if you can.

R. J. REYNOLDS TOBACCO COMPANY, Winston-Salem, N. C.

"Are you Liberal?"

R. J. REYNOLDS TOBACCO COMPANY'S COAST-TO-COAST RADIO PROGRAMS
 CAMEL QUARTER HOUR, Morning Shows, Day Shows, and Grand Orchestra, America's Largest Band, every night except Sundays, California Broadcasting System
 PRINCE ALBERT QUARTER HOUR, Blue Jay, "The Hawk," and Prince Albert Orchestra, every night except Sundays, N. B. C. and Network
 See radio page of local newspaper for time



CAMELS

Made FRESH — Kept FRESH

Don't remove the moisture-proof wrapping from your package of Camels after you open it. The Camel Humidor Pack is protection against perfume and powder odors, dust and germs. In offices and homes, even in the dry atmosphere of artificial heat, the Camel Humidor Pack can be depended upon to deliver fresh Camels every time.



FACE THE FACTS!

When tempted to over-indulge
 "Reach for a Lucky instead"



Be moderate—be moderate in all things, even in smoking. Avoid that future shadow* by avoiding over-indulgence. If you would maintain that modern, over-juicy-but-ful figure, "Reach for a Lucky instead."

Lucky Strike, the finest Cigarette you ever smoked, made of the finest tobacco—The Cream of the Crop—"IT'S TOASTED."
Lucky Strike has an extra, secret heating process. Everyone knows that heat purifies and so 20,679 physicians say that **Luckies** are less irritating to your throat.

"It's toasted"

Your Throat Protection — against irritation — against cough.

*We do not say smoking **Luckies** reduces flesh. We do say when tempted to over-indulge, "Reach for a **Lucky** instead."



Constance Bennett

says: "My throat appreciates Luckies"



"When Americans gather in Paris, Cannes or Elmer, the first question is often, 'What's got a Lucky?' Here and abroad I prefer Luckies because my work demands that my throat be in good condition, and a light smoke helps keep it up to par. I was 'converted' to Luckies five years ago by this flame, but found that my throat appreciates a light smoke."

Constance Bennett

SMOKING IS AN ADDICTIVE HABIT. QUIT NOW.

Not only many professional men and women—actors, doctors, musicians, etc., smoke Luckies, but how many leading actors of motion picture, screen and stage prefer them. Their voices are their fortune. Doesn't it follow that, if Luckies are gentle on their voices when shown, they will be gentle on your throat, and you will appreciate the finest protection of a light smoke free of irritative tars and nicotine?

A Light Smoke

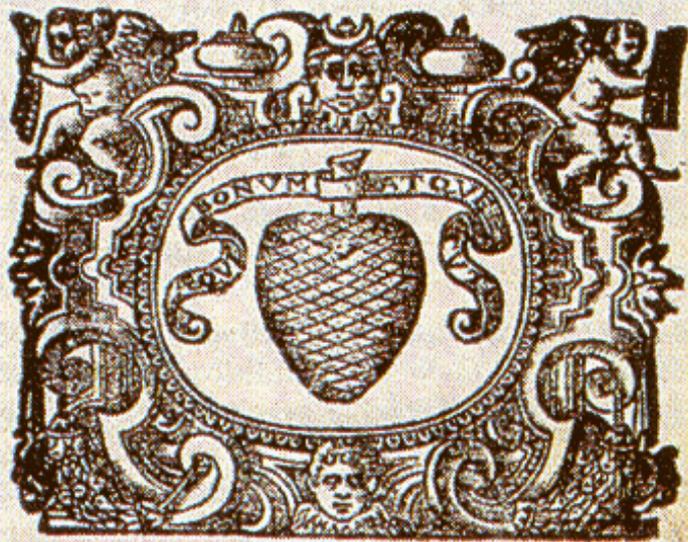
"It's Toasted—Your Throat Protection
 AGAINST IRRITATION—AGAINST COUGH"



The Finest Tobacco—
 "The Cream of the Crop"

DELLA
THERIACA,
Et sue mirabili virtù.

OPERETTA
D'HORATIO GVARGVANTI
DA SONCINO,
MEDICO, ET FILOSOFO,
Nouamente data in luce,
CON PRIVILEGIO.



IN VENETIA, M. DCV.

Appresso Giacomo Vincenti.

Alla fine del '600 il tabacco in polvere entrava nella farmacopea. Fiutare tabacco era considerato una cura per: peste, ulcere, gastriti, polmoniti, piaghe, carie dentarie, epilessia, emicrania capogiri, nausea,...



Nel “De Morbis Artificum Diatriba” Bernardino Ramazzini (1700) denuncia il tabacco come responsabile di affezioni dell’apparato respiratorio

Verità che nuoce
Nel ‘900, pur se a lungo osteggiata dalle industrie del tabacco, si diffonde la consapevolezza della tossicità del Fumo.

La sanità si occupa però solo delle conseguenze, non del fumare

“Se il tabacco fosse stato scoperto oggi, sarebbe
bandito come una droga”

(The Independent, 2004)

“*Make tobacco illegal in UK*”

(The Lancet, 6/12/2003)

“*Il tabacco dovrebbe essere vietato, come l'amianto*”

(Pascal Diethelm, presidente di OxyGenève.ch, 2004)

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta (circa 500 mg/sigaretta) è un aerosol composto di agenti volatili (circa 500) nella fase acquosa (vapore) e semivolatili o non volatili (circa 3500) nella fase particolata

Di questi almeno 60 sono carcinogeni in dose sufficiente ad esercitare il loro effetto nell'animale da esperimento e almeno una ventina anche nell'uomo

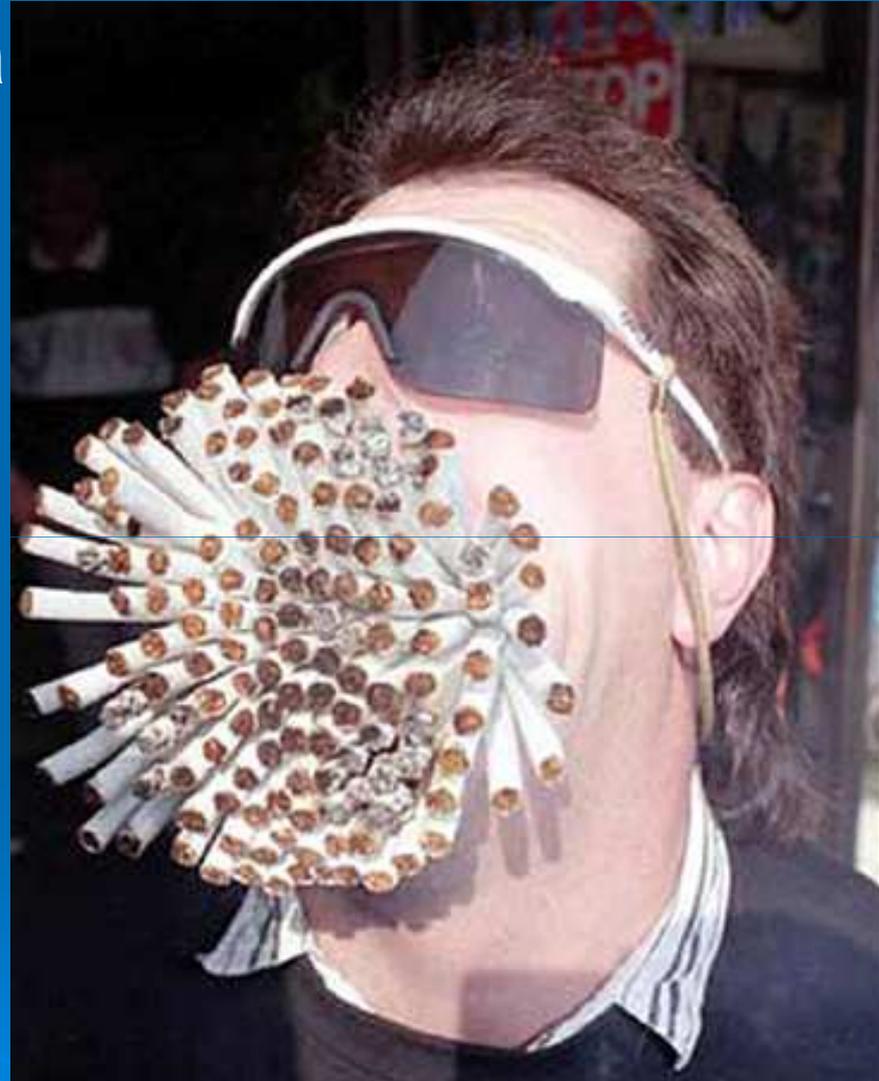
Il tabagismo è la più importante causa evitabile di morte nel mondo occidentale, causando più di 500.000 morti l'anno in UE



Paradosso del tabagismo

Il fumo di sigaretta è la prima causa evitabile di morte nel mondo occidentale

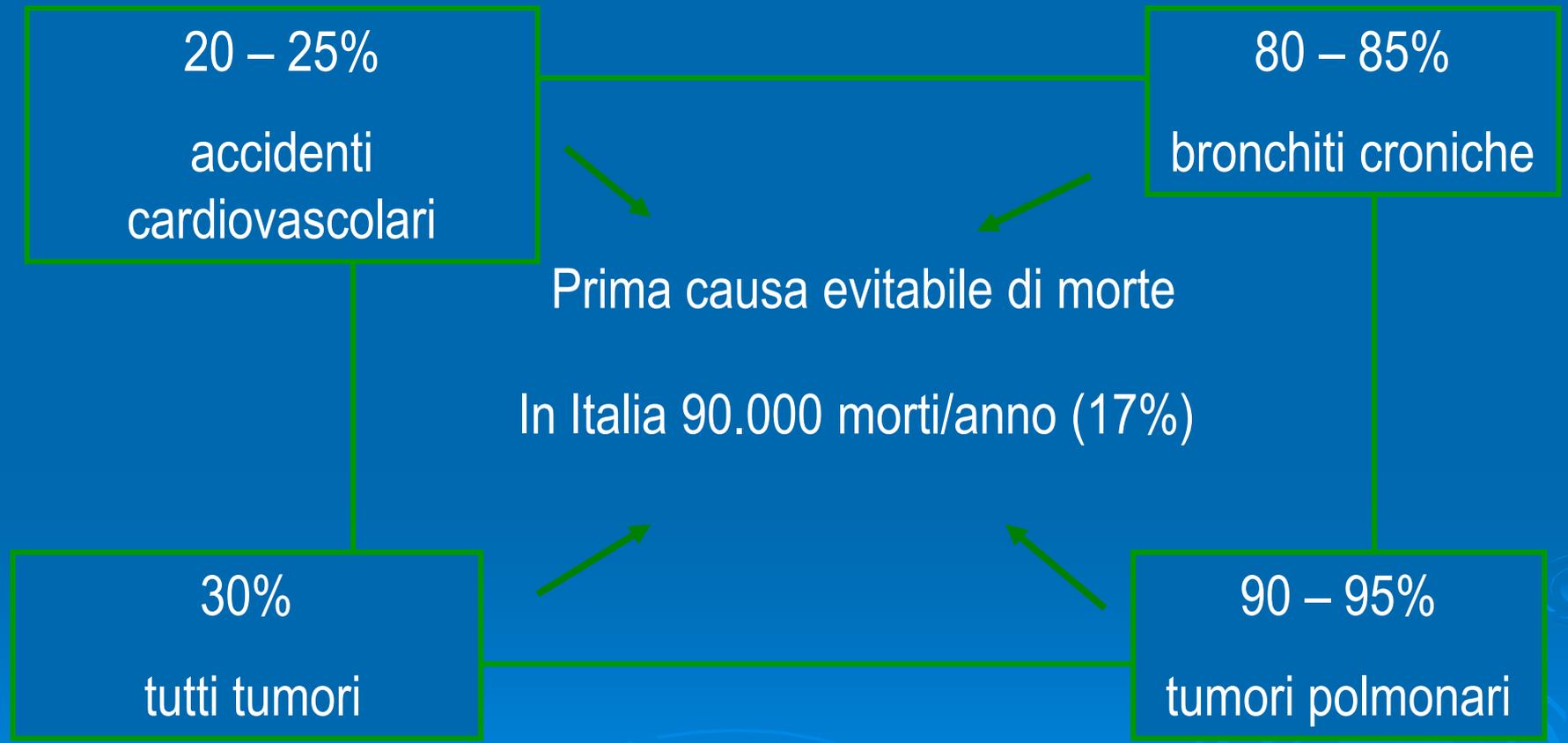
- è fattore causale primario in un vastissimo numero di malattie
- è facilmente verificabile da ogni fumatore, induce reazioni sgradevoli quali l'irritazione delle vie respiratorie, tachicardia e talvolta nausea
- è in maniera crescente oggetto di disapprovazione sociale



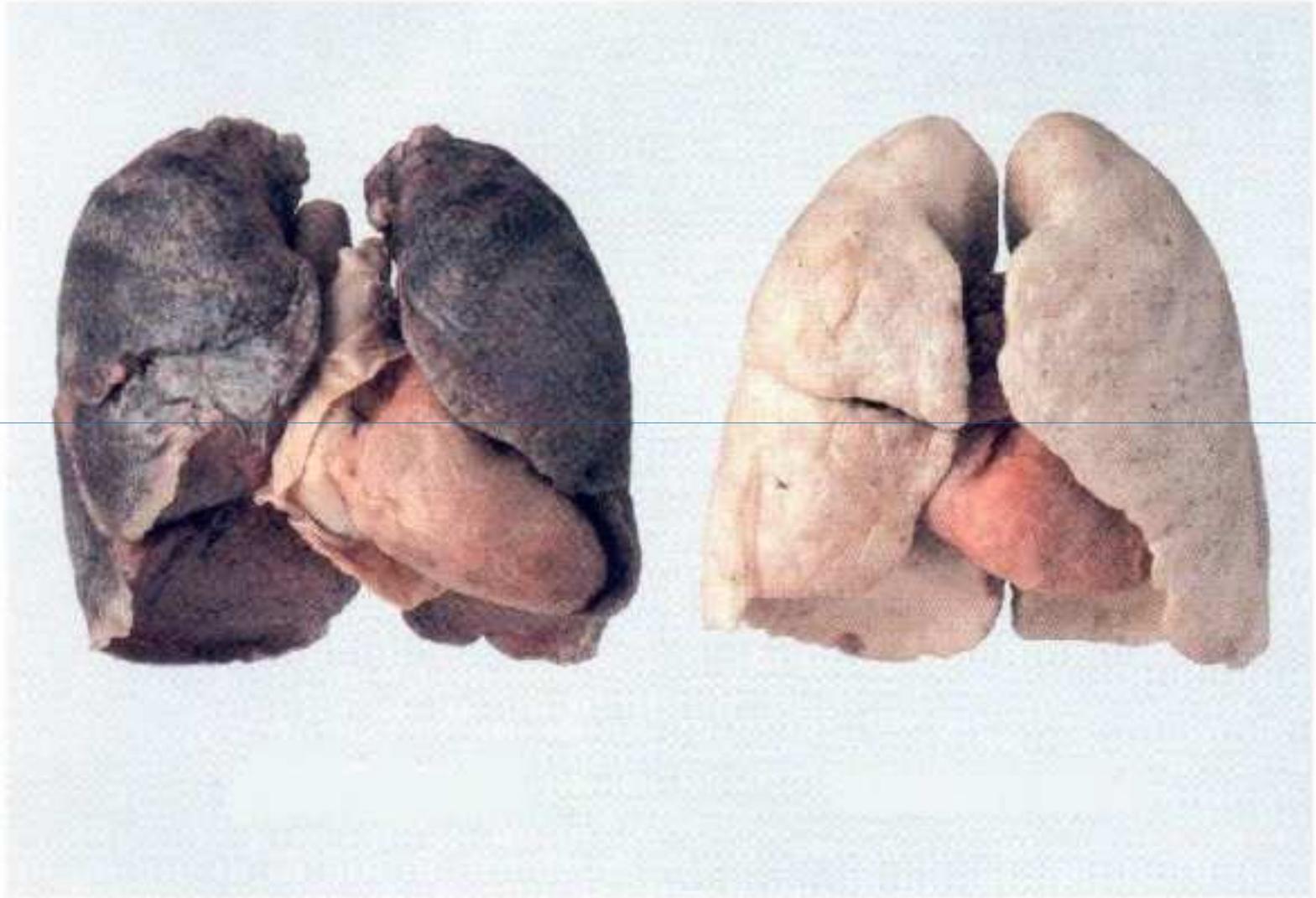
Il problema



DANNI DA FUMO DI SIGARETTA



Fumo e polmoni



DANGERS OF SMOKING

Stroke
Smoking is a major cause of stroke because of hardening of the arteries. The brain depends on a flow of oxygenated blood from the heart. If the arteries of the brain become clogged, the brain is starved of oxygen and dies. Stroke can be fatal or cause permanent disability.

Mouth and Throat Cancer
Cancer-causing chemicals that enter through the mouth are a major cause of cancer of the mouth and throat. The chemicals in tobacco smoke are particularly dangerous.

Heart Disease
Cigarette smoking is a major cause of heart disease. It causes the arteries to harden and narrow, which can lead to heart attacks. It also increases the risk of blood clots, which can block the arteries and cause a heart attack.

Gastric Ulcer
Smoking increases the production of stomach acid, which can irritate the lining of the stomach. It also weakens the stomach's natural defense against bacteria, which can lead to the formation of ulcers.

Chronic Bronchitis
A long-term condition of the lungs, chronic bronchitis is characterized by a persistent cough and mucus production. It is caused by irritation of the lining of the bronchial tubes, which leads to inflammation and narrowing of the airways.

Emphysema
This condition, like chronic bronchitis, is caused by irritation of the lining of the bronchial tubes. It leads to the destruction of the alveoli, the small air sacs in the lungs that allow for the exchange of oxygen and carbon dioxide.

Lung Cancer
Lung cancer is the most common cause of death among smokers. It is caused by the damage to the cells of the lungs that leads to the formation of tumors. The most common type is non-small cell lung cancer, which is often found in the outer part of the lung. Small cell lung cancer is found in the inner part of the lung and is more aggressive.

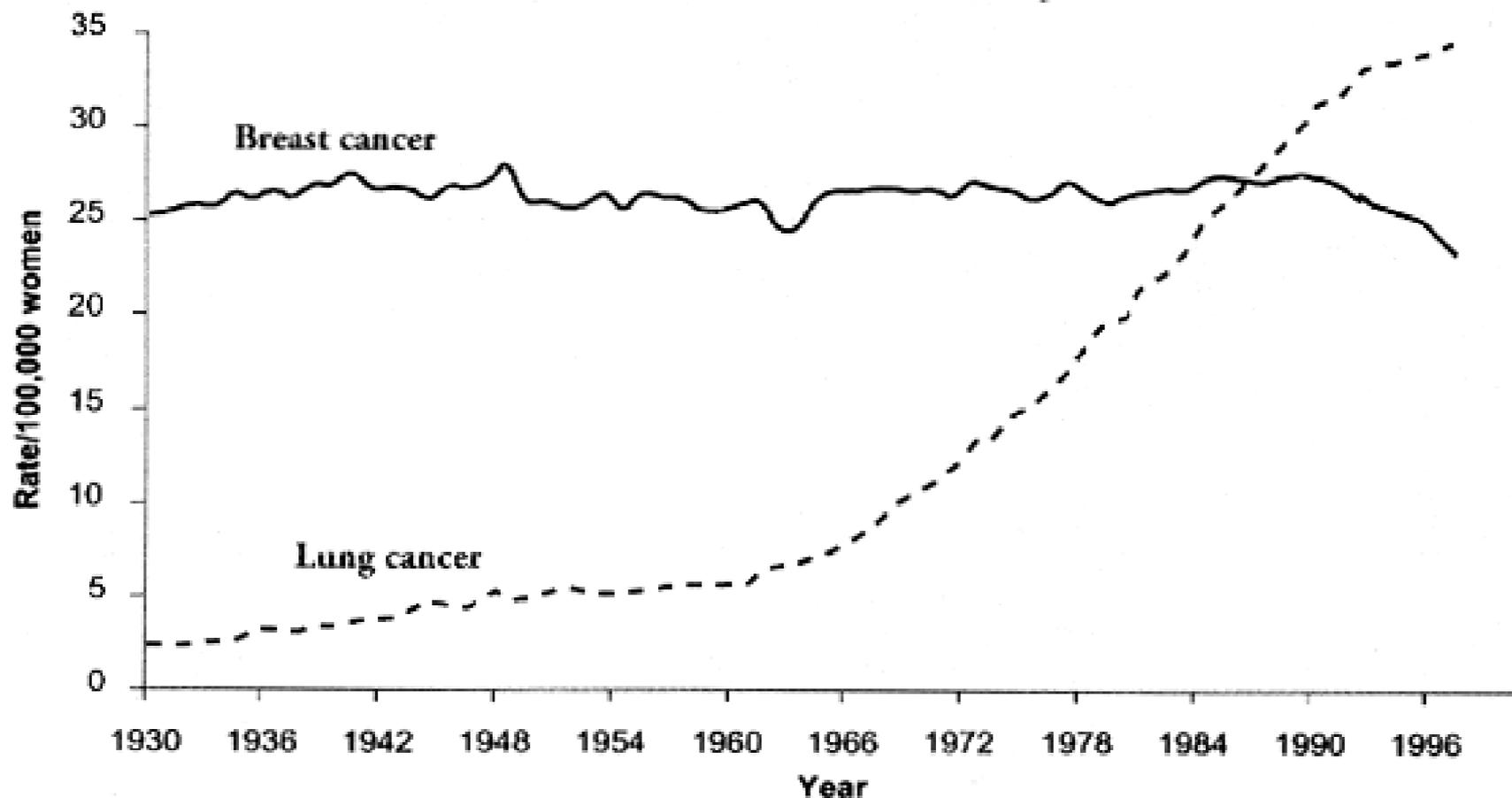
Bladder Cancer
Cigarette smoking is a major cause of bladder cancer. The chemicals in tobacco smoke that enter the bladder through the urine are particularly dangerous. Bladder cancer is often found in the inner part of the bladder and can lead to urinary problems.

Fetal Risk
Cigarette smoking during pregnancy can lead to complications for the fetus. It can cause low birth weight, preterm delivery, and stillbirth. It also increases the risk of SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) in young children.

contiene composti altamente tossici che sono responsabili della tossicità polmonare (catrame, monossido di carbonio, monossido di azoto, cancerogeni)



Age-adjusted death rates for lung cancer and breast cancer among women, United States, 1930–1997

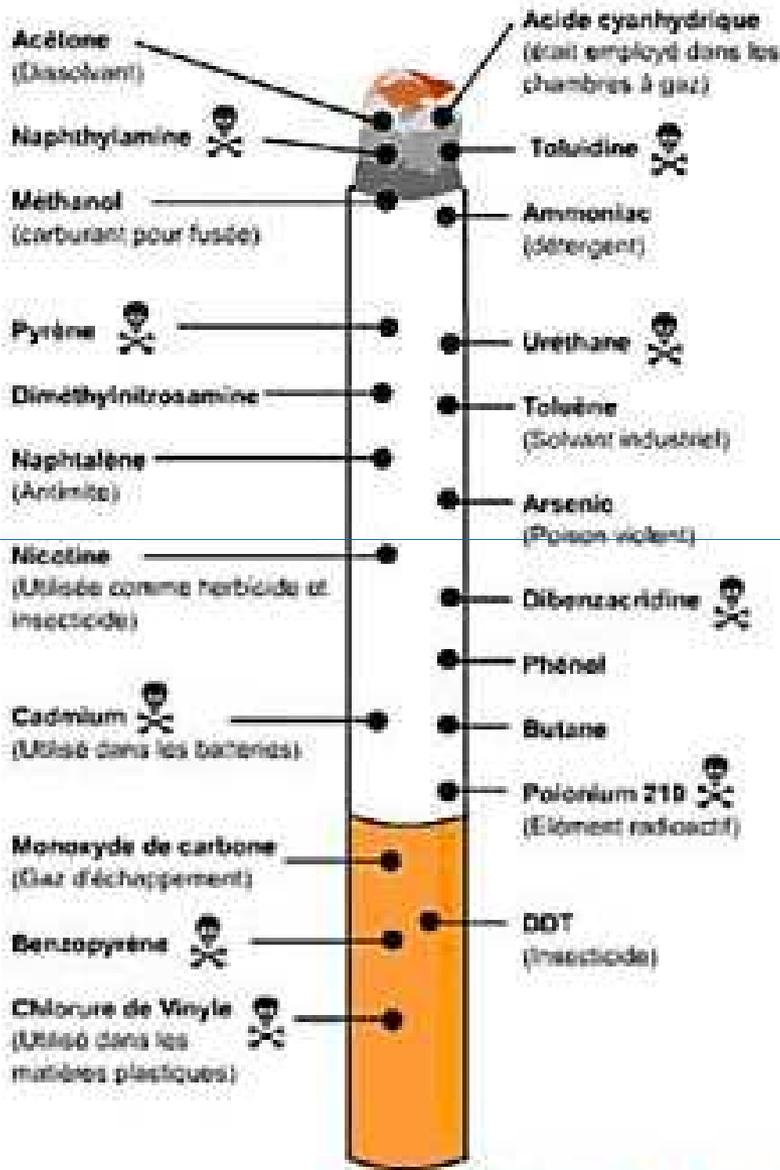


Note: Death rates are age-adjusted to the 1970 population.

Sources: Parker et al. 1996; National Center for Health Statistics 1999; Ries et al. 2000; American Cancer Society, unpublished data.



Contenuto di una normale sigaretta



Sostanze altamente dannose

RISCHIO RELATIVO (NON ESPOSTO =1)

Cancro del polmone	17,2
Cancro vie aeree superiori	15,0
Cancro vescica e vie urinarie	2,7
Cancro pancreas	2,2
Cancro esofago	10,0
Cancro rene	2,2
Cardiopatia ischemica	1,9
Aneurisma aorta	4,4
Ischemia cerebrale	2,0
Arteriopatie periferiche	2,0
Ulcera gastroduodenale	3,8
Morbo di Crohn	2,1
BPCO	10,1

Patologie correlate

Patologie fatali

Neoplasie

polmone ed alte vie
aeree

esofago e stomaco

vescica e rene

pancreas

Leucemia

Ictus

Polmonite BPCO

Cardiopatie ischemiche

Aneurisma aorta

Ecc...

Patologie non fatali

Cataratta

M. Crohn

Ulcera gastrica

Ulcera duodenale

Parodontopatie

Ipertensione

Vasculopatie periferiche

Ecc...

Rischio di sviluppare dipendenza in seguito ad uso di un farmaco

Droga	%
Nicotina	32,0
Eroina	23,0
Cocaina	16,7
Alcool	15,4

Fattori che favoriscono il passaggio dall'abuso alla dipendenza

Disponibilità (quantità e modalità di somministrazione) della droga

Fattori genetici

Consumo durante l'adolescenza

Stress

Storia personale

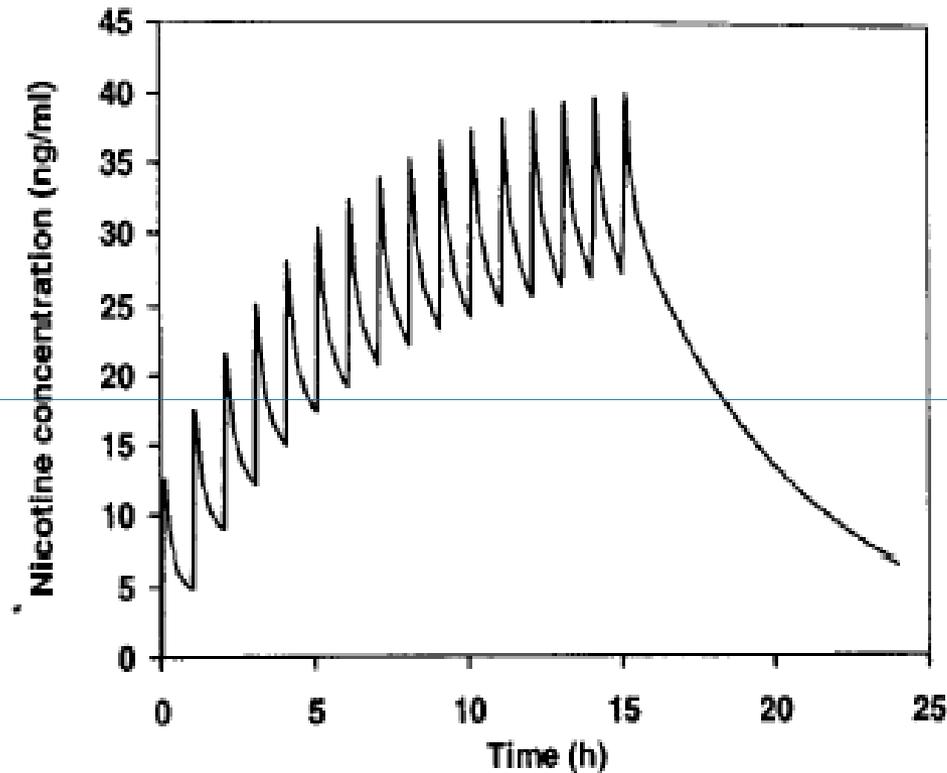


Figure 2 Simulation of plasma nicotine concentrations obtained after smoking a cigarette every hour for 16 h (based on pharmacokinetic parameters).

Assorbita per tutte le vie
 intestino tenue a pH basico
 Biodisponibilità orale 30-40 %
 6-11 mg/sigaretta → 1-3 mg
 assorbiti
 effetto cerebrale dopo 7 secondi
 Vd circa 3 L/Kg
 Cinetica di eliminazione
 primo ordine
 2-5 mg causa nausea e vomito
 40-60 mg fatale
 Emivita circa 2 ore

Effetti Nicotina

Positivi:

Azione ansiolitica

Aumento attività cognitiva

Vasodilatazione cerebrale

Neuroprotezione

Analgesia

Anti-psicotico

Effetto protettivo nella colite
ulcerosa

Negativi:

Distress Gastrointestinale

Ipotermia

Emesi

Ipertensione

Convulsioni

Distress respiratorio

Il fumo produce LDL
ossidate, piccole e dense

Intossicazione da Nicotina

La nicotina si lega ai recettori nicotinici provocando, tramite l'azione gangliare, stimolazione nervosa simpatica

Ad alte dosi si può presentare stimolazione parasimpatica e successivo blocco gangliare e neuromuscolare

Quadro clinico: vertigini, nausea, vomito, pallore e sudorazione
dolore addominale, scialorrea, lacrimazione e diarrea

Intossicazioni gravi: agitazione e confusione, letargia e convulsioni, ipertensione e tachicardia o ipotensione e bradicardia

Potenzialmente fatale la debolezza della muscolatura respiratoria che evolve ad arresto.

Trattamento intossicazione

La sintomatologia si manifesta entro 15' da esposizione a nicotina liquida e si risolve entro 2 ore

Ventilazione assistita

Trattare convulsioni o coma o ipotensione

Mecamilamina antidoto è un antagonista specifico degli effetti della nicotina essendo un antagonista debole del recettore nicotinico

Bradycardia, scialorrea e broncospasmo risponde all'atropina

Geni e metabolismo

Nicotina $\xrightarrow{CYP2A6}$ Cotinine

Individui con difetti in questa via metabolica fumano meno sigarette

Il passaggio limitante è quello della formazione dello "IONE IMMUNIO" ad opera del citocromo P450 2A6 (CYP2A6)

Per alte concentrazioni intervengono altre isoforme CYP come il CYP2B6
Il 16-26% della popolazione è ETEROZIGOTE nel polimorfismo del CYP2A6 e possiede un gene difettoso nella coppia cromosomica

Il CYP2A6 attiva diversi procancerogeni presenti nel fumo di tabacco come le NITROSAMMINE e le AFLATOSSINE e teoricamente gli individui bassi metabolizzatori dovrebbero essere protetti dallo sviluppo del cancro, ma non tutti gli studi sono concordi

La nicotina agisce sui recettori nicotinici (recettori canale) per l'acetilcolina

L'attivazione di questi recettori determina un aumento del flusso di Na^+ , causando una depolarizzazione con facilitazione della liberazione di neurotrasmettitori

- a) nei gangli del sistema nervoso autonomo
- b) nel muscolo striato a livello della giunzione neuromuscolare
- c) a livello cerebrale

Recettori colinergici

Nicotinico

canale ionico Na^+

Ca^{2+}

risposta eccitatoria

rapida

1 millisecondo

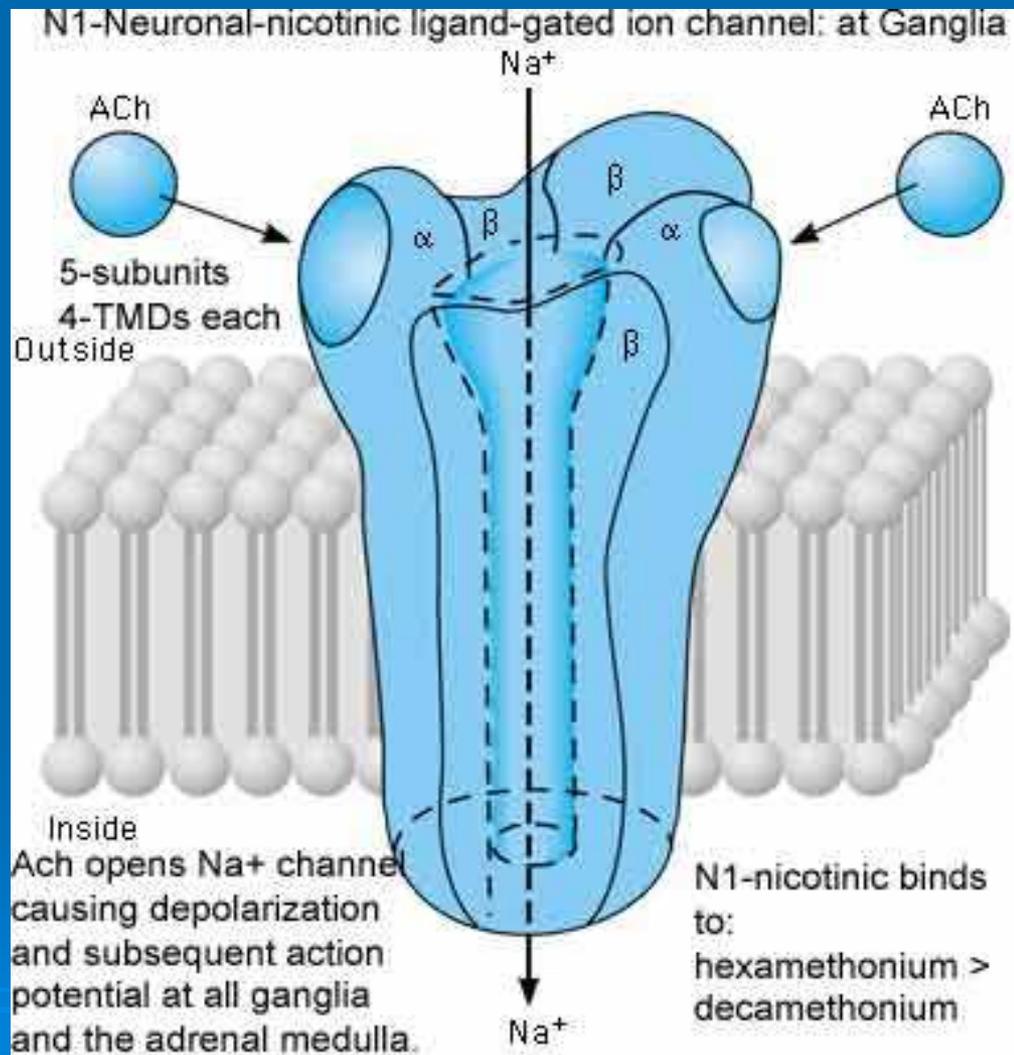
Muscarinico

metabotropo

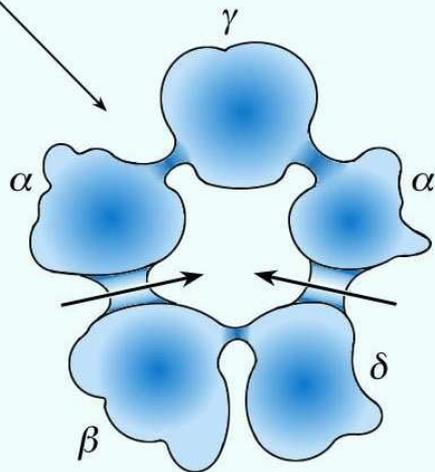
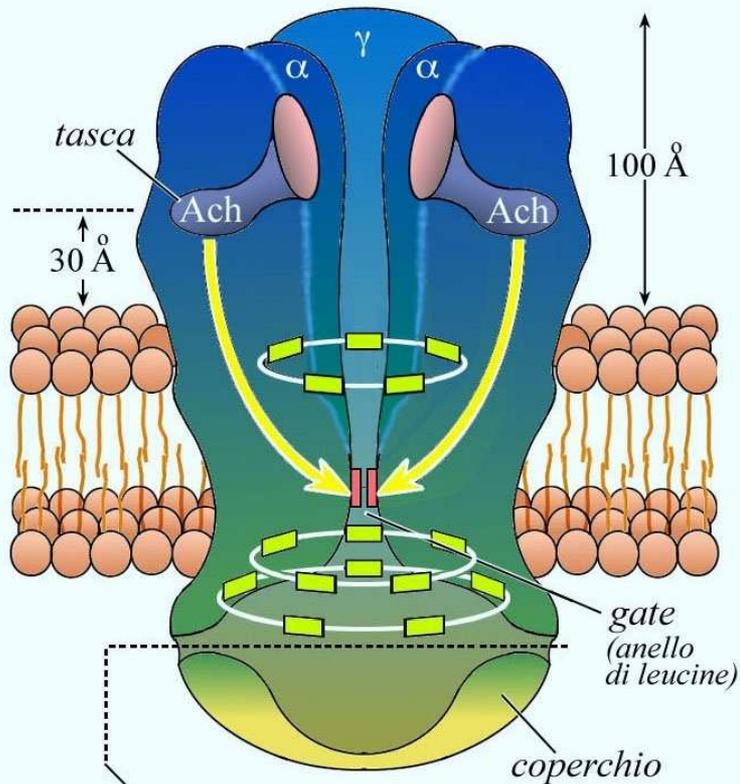
proteine G

risposta eccitatoria o

inibitoria lenta



A



Recettore nicotinic

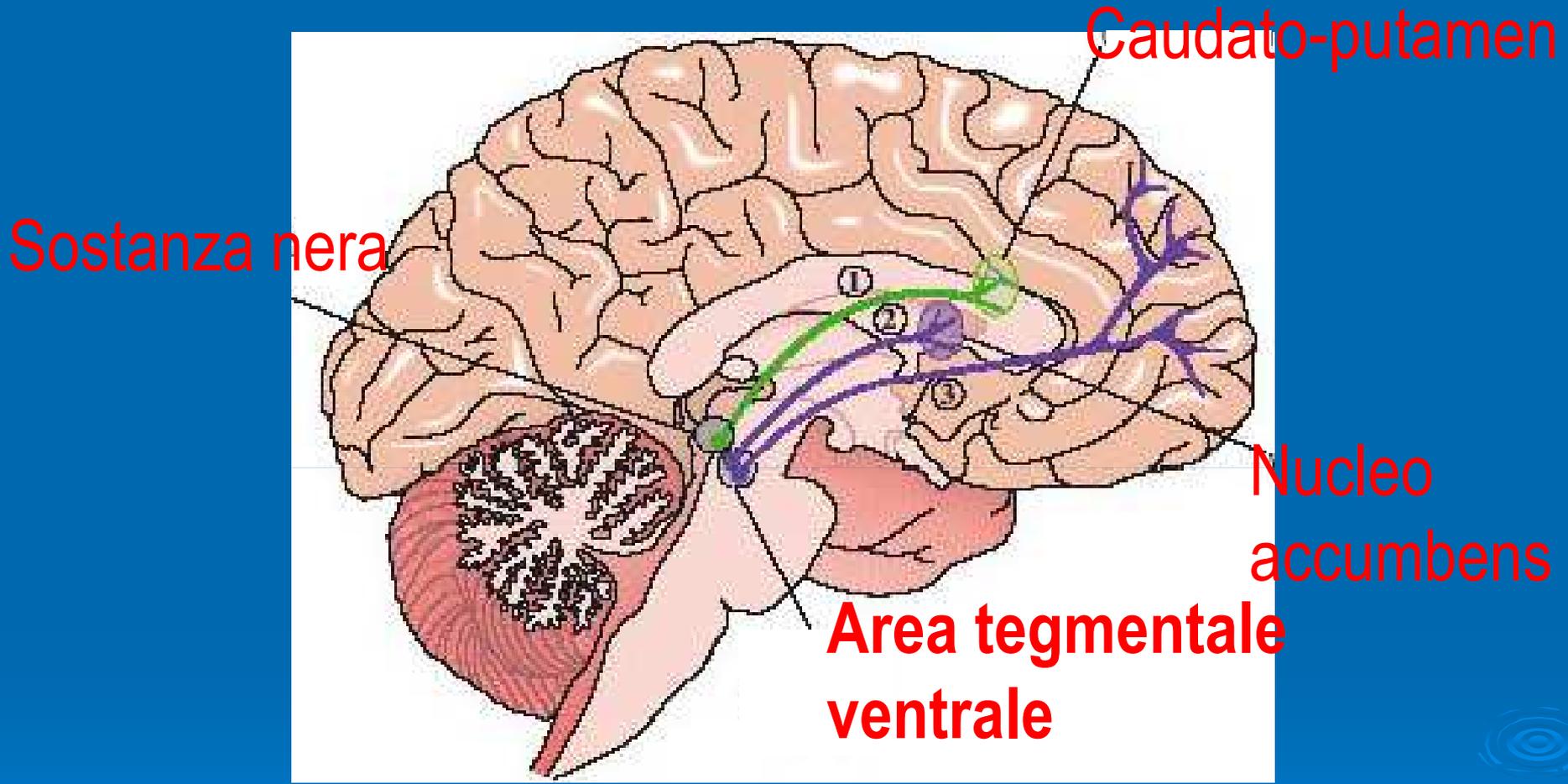
Nei mammiferi $\alpha 4\beta 2$ alta affinità e $\alpha 7$ bassa affinità

L'uscita del canale dal lato intracellulare è in gran parte occlusa da un "coperchio" formato dalle estremità citosoliche delle 5 subunità, che lascia liberi due ampi "pori" (ca. $8 \times 15 \text{ \AA}$).

Recettore estremamente variabile specialmente nel SNC

Canale selettivo per i cationi

Bersaglio tissutale della nicotina



SINDROME DA ASTINENZA

Insorge nel giro di poche ore, con un picco le prime 24 - 36 ore ($T_{1/2}$ della nicotina 2-2,5 h)

I sintomi “fisici” permangono elevati per una decina di giorni, poi si riducono gradualmente nelle successive due settimane

il craving può manifestarsi anche successivamente a causa della dipendenza di tipo psicologico/comportamentale

Dipendenza FISICA

Azione della nicotina

Nucleus Accumbens aumenta il rilascio di Dopamina: senso di benessere ed attivazione dei circuiti di “ricompensa”

nel *Locus coeruleus* aumenta il rilascio di Noradrenalina, e l'attivazione del sistema noradrenergico: aumento della vigilanza, dell'attenzione, tachicardia, vasocostrizione...

I recettori post-sinaptici diventano rapidamente tolleranti e si attivano solo in presenza di elevate concentrazioni di dopamina e noradrenalina

Astinenza

Irritabilità

Ansia

Irrequietezza

Difficoltà di concentrazione

Sonnolenza

Cefalee

Aumento dell'appetito

Insonnia

Crampi addominali, stitichezza

Cosa succede quando smetti di fumare

Dopo 20 minuti	PA e FC si riducono
Dopo 8 ore	CO ematico si riduce e aumenta O ₂
Dopo 24 ore	Capelli, pelle, alito non hanno più odore di fumo
Dopo 48 ore	Migliorano gusto e olfatto
Dopo 72 ore	Migliora il respiro e la capacità polmonare
Tra 2 settimane e 3 mesi	Aumenta la energia, pelle e capelli hanno un aspetto migliore
Dopo 9 mesi	Si riducono tosse, respiro corto e fatica
Dopo 5 anni	Il rischio di decesso per ca al polmone è ridotto del 50%. Si riduce anche il rischio di altri tumori e delle malattie cardiovascolari
Dopo 10 anni	Il rischio di decesso per ca al polmone è paragonabile a quello dei non fumatori

Bersaglio tissutale della nicotina

La nicotina ha come caratteristica fondamentale di attivare la via mesolimbica attraverso la dopamina controllando la motivazione, e più in particolare i cosiddetti processi di rinforzo o ricompensa.

Con rinforzo si intende il processo di stabilizzazione delle associazioni tra stimoli o tra stimoli e risposte motorie.

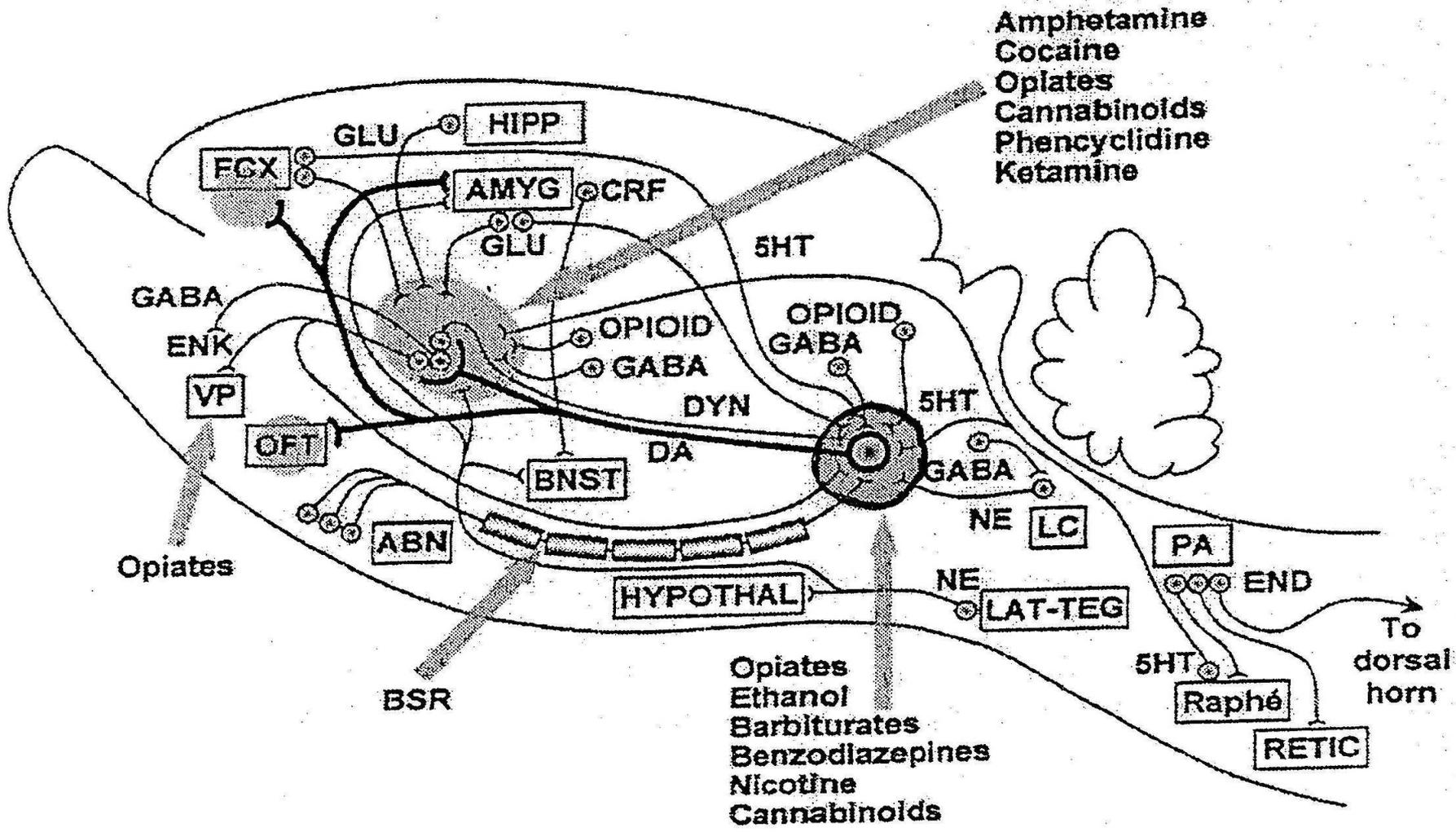
Il rilascio di dopamina costituisca un segnale di rinforzo o predittivo di rinforzo.

Le droghe interferiscono con i processi di rinforzo stabilizzando l'associazione tra le droghe stesse e gli stimoli sensoriali ad esse associati, ed i comportamenti che portano alla loro acquisizione.

Acb



VTA



Amphetamine
 Cocaine
 Opiates
 Cannabinoids
 Phencyclidine
 Ketamine

Opiates

Opiates
 Ethanol
 Barbiturates
 Benzodiazepines
 Nicotine
 Cannabinoids

To dorsal horn

Sostituti nicotinici

Gomme cerotti inalatori spray nasali compresse sublinguali

Glucosio Azione anti craving aspecifica 3g al giorno

Sintomatici, Ansiolitici e Antidepressivi

Bupropione

Rimonabant

Vareniclina

Topiramato

Immunoterapia (IgG prodotte dal coniglio)

CLONIDINA è un agonista del recettore α_2 adrenergico che riduce gli effetti dell'astinenza

PROPANOLOLO, beta bloccante che può proteggere il fumatore dagli effetti nocivi sul cuore

NALTREXONE, antagonista delle beta-endorfine, che inattiva l'efficacia delle endorfine liberate dalla nicotina e responsabili di molti effetti gratificanti

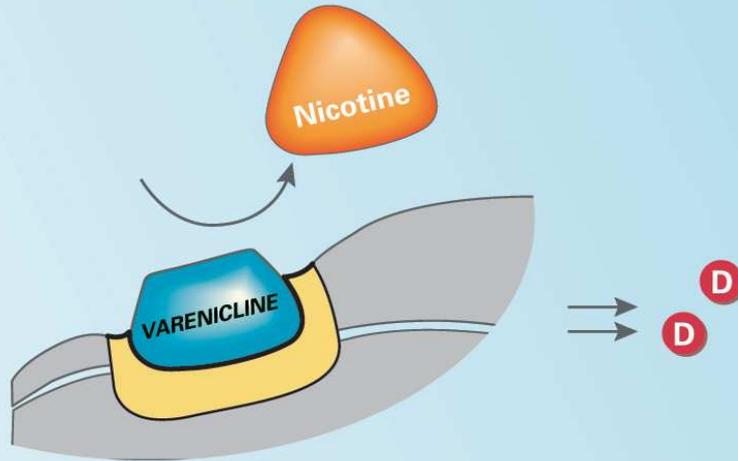
Il rimonabant è un farmaco antagonista dei recettori cannabinoidi CB1 ed è nato come farmaco contro la obesità, dimostrandosi però attivo anche per la disassuefazione

La vareniclina (Champix) è un farmaco specificamente sviluppato per la cessazione del fumo e agisce come agonista parziale di recettori nicotinici $\alpha4\beta2$ nicotinici dell'area mesolimbica

Vareniclina (Champix)

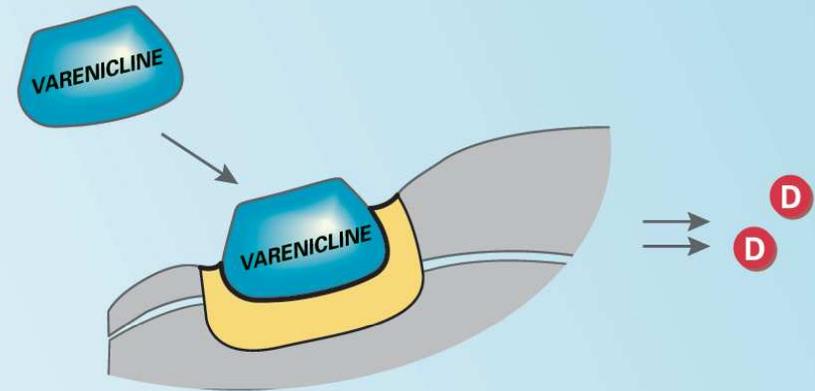
Vareniclina –agonista parziale nicotina

Varenicline with nicotine



$\alpha 4 \beta 2$ receptor in the brain

Varenicline mode of action



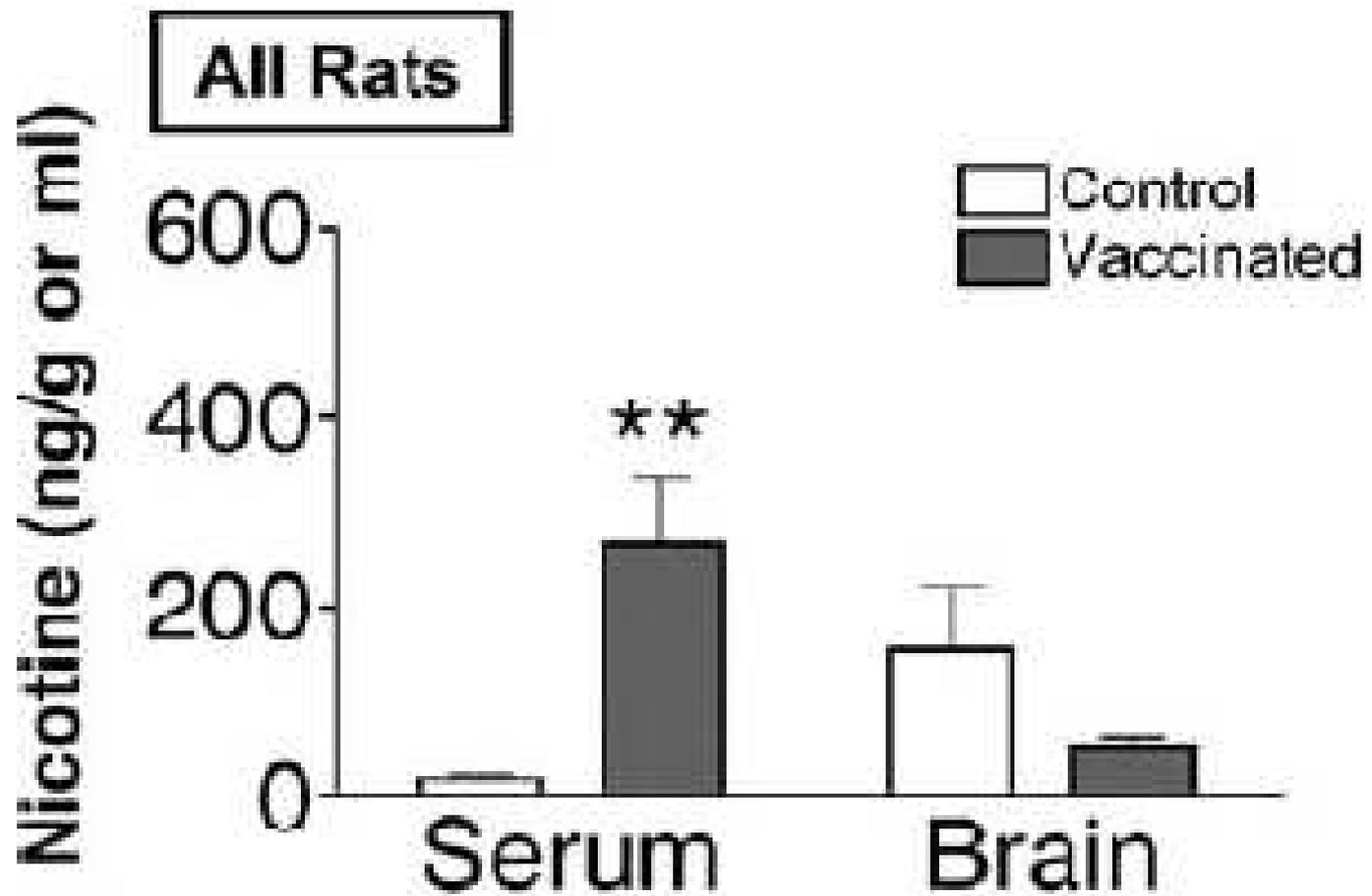
$\alpha 4 \beta 2$ receptor in the brain

Blocco recettoriale determina
diminuzione dell'effetto
piacevole alla nicotina

Stimolazione parziale allevia
craving

1. Coe JW. J Med Chem 2005; 48:3474-3477. 2. Gonzales D et al. JAMA 2006; 296:47-55. 3. Jorenby DE et al. JAMA 2006; 296:56-63.

4. Foulds J. Int J Clin Pract 2006; 60:571-576.



La dipendenza da droga può sovrastare l'istinto di sopravvivenza

