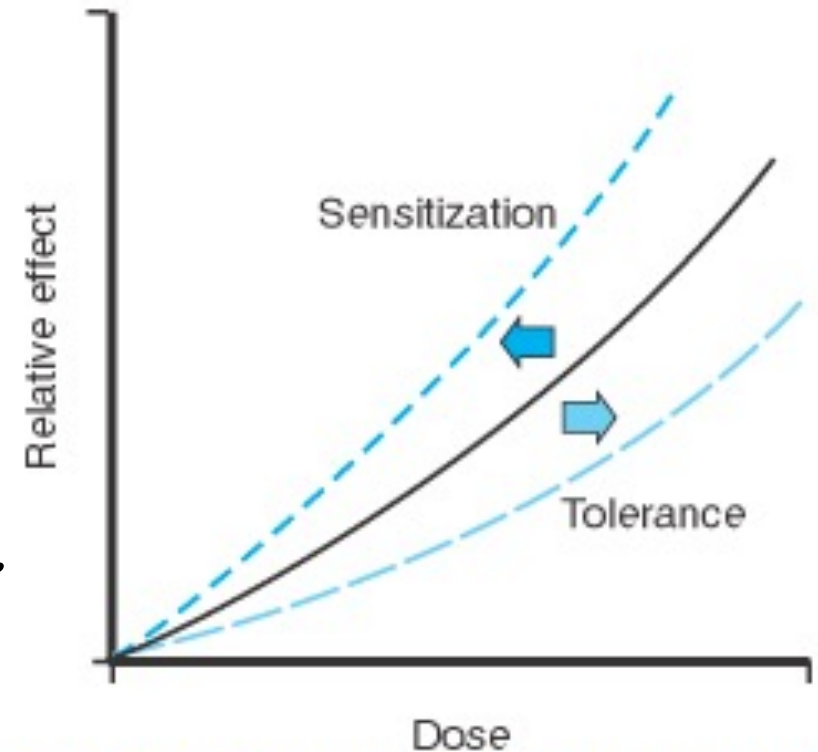


Sostanze d'abuso

Dipendenza da farmaci

- Tolleranza: riduzione della risposta ad un farmaco dopo somministrazioni ripetute

- Farmacocinetica
- Farmacodinamica



- Dipendenza fisica: è il risultato di un processo di assuefazione o adattamento e si manifesta con la sindrome di astinenza.
- Tolleranza e dipendenza fisica sono risposte fisiologiche all'uso ripetuto di un farmaco e non implicano necessariamente abuso.

Dipendenza psicologica (addiction)

- Uso ripetuto, coercitivo di una sostanza per ricavare effetti ripaganti o evitare gli effetti punitivi dell'astinenza dal farmaco
- Desiderio insaziabile (*craving*) che si sviluppa in seguito alla somministrazione ripetuta del farmaco, per cui l'individuo continua ad assumere la sostanza nonostante i problemi che il suo utilizzo comporta.
 - Il desiderio diventa così insistente da dominare lo stile di vita del soggetto e danneggiare la sua qualità di vita
 - L'abitudine stessa causa un danno reale all'individuo e alla comunità

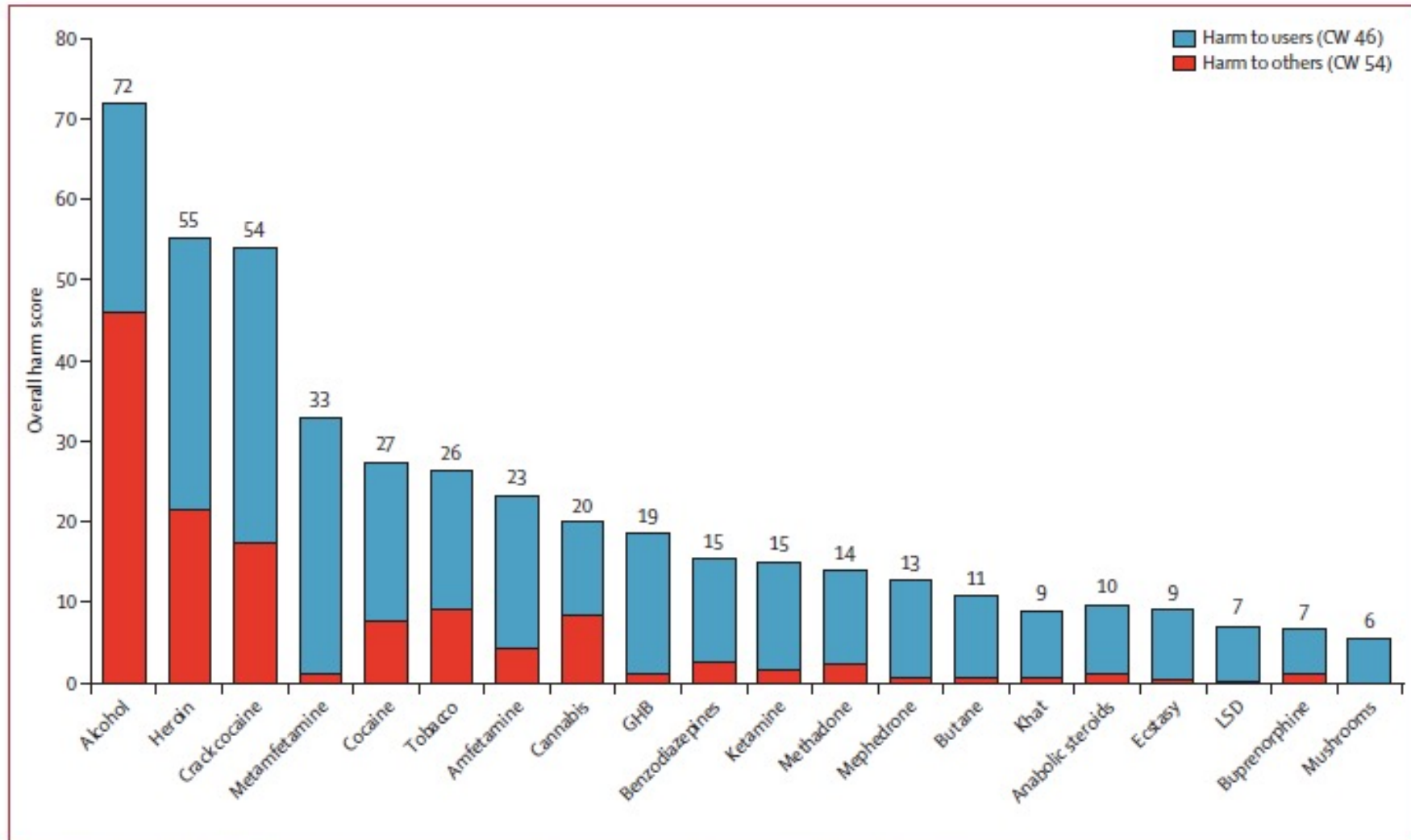
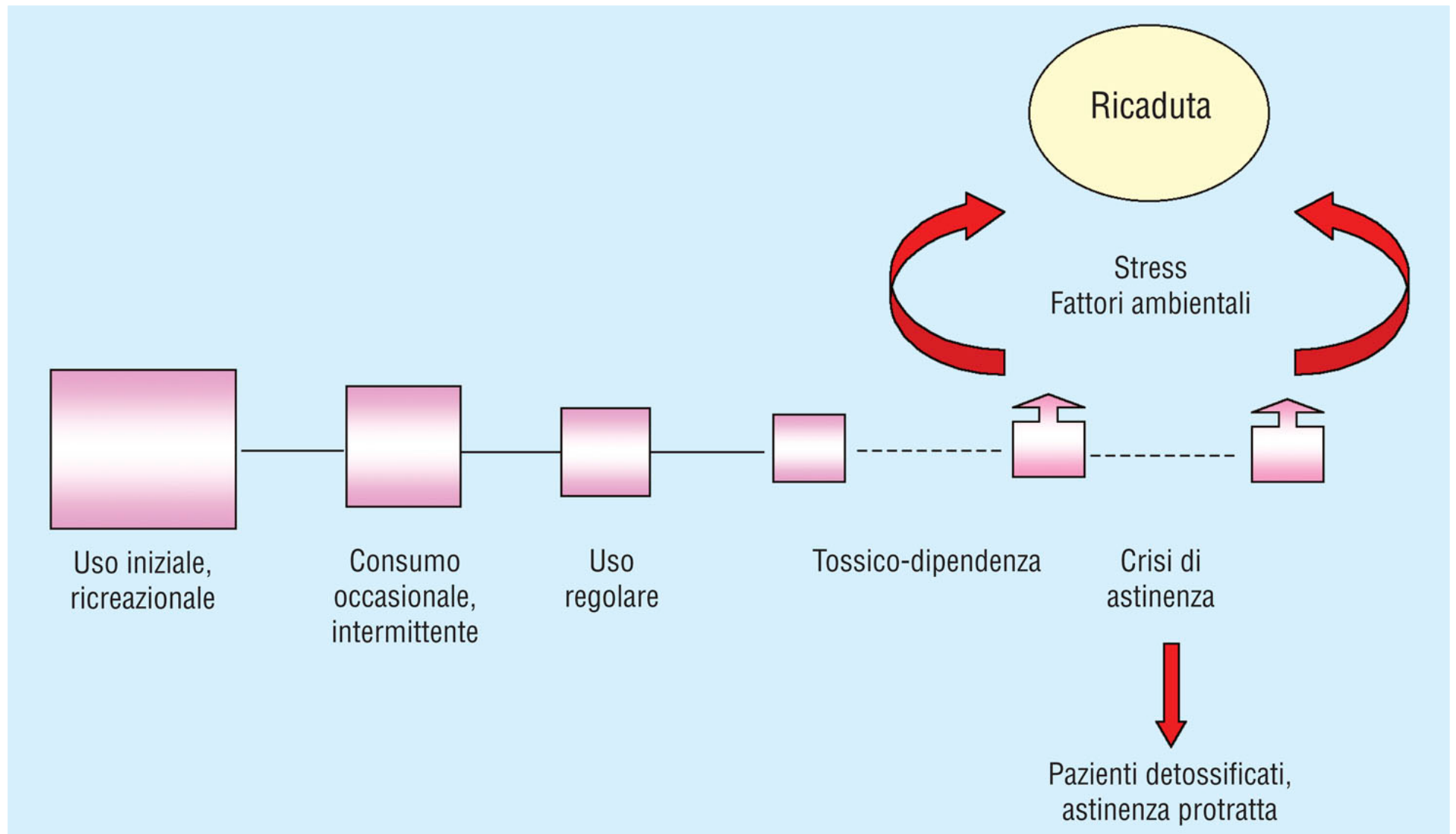


Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others

The weights after normalisation (0-100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW=cumulative weight. GHB= γ hydroxybutyric acid. LSD=lysergic acid diethylamide.

Nutt DJ Lancet 2010



Solo una frazione dei soggetti svilupperà dipendenza psicologica ad un determinato composto

Variabili che modificano l'insorgenza e sostengono l'abuso e la dipendenza da farmaci

- Utilizzatore
- Ambiente
- Sostanza/farmaco

Variabili relative all'utilizzatore

- Ereditarietà
- Malattie psichiatriche
- Esperienza precedente/aspettativa
- Propensione per un comportamento a rischio

Variabili ambientali

- Ambiente sociale
- Attitudini comunitarie
 - Influenza del gruppo
- Disponibilità di altri rinforzi (fonti di piacere o di svago)
- Opportunità lavorative e educative
- Stimoli condizionati (fattori ambientali vengono associati ai farmaci in seguito all'uso ripetuto in quello stesso ambiente)

Variabili relative al farmaco/sostanza

Dipendenza tra i consumatori nel periodo 1990-92 Anthony et al. 1994

Sostanza	Consumo (almeno una volta) %	Dipendenza (%)	Rischio di dipendenza (%)
Tabacco (nicotina)	75,6	24,1	31,9
Alcol	91,5	14,1	15,4
Sostanze illecite	51,0	7,5	14,7
Cannabis	46,3	4,2	9,1
Cocaina	16,2	2,7	16,7
Stimolanti	15,3	1,7	11,2
Ansiolitici	12,7	1,2	9,2
Psichedelici	10,6	0,5	4,9
Eroina	1,5	0,4	23,1
Inalanti	6,8	0,3	3,7



Variabili relative alla sostanza/farmaco

- Disponibilità
- Costo
- Purezza/potenza
- Via di somministrazione
- Velocità di insorgenza e scomparsa degli effetti
- Capacità di produrre rinforzo positivo



Circa 3000 AC
le foglie di coca
vengono
masticate dalle
popolazioni
andine

1859
Il chimico
tedesco Albert
Niemann isola
la cocaina dalle
foglie di coca

Inizi del '900
Si inizia ad
utilizzare la
cocaina cloridrato
per assorbimento
attraverso la
mucosa nasale



Anni '80
Viene introdotto il
crack, cocaina base
libera che può essere
rapidamente
volatizzata mediante
riscaldamento e
fumata

Probabilità di indurre dipendenza

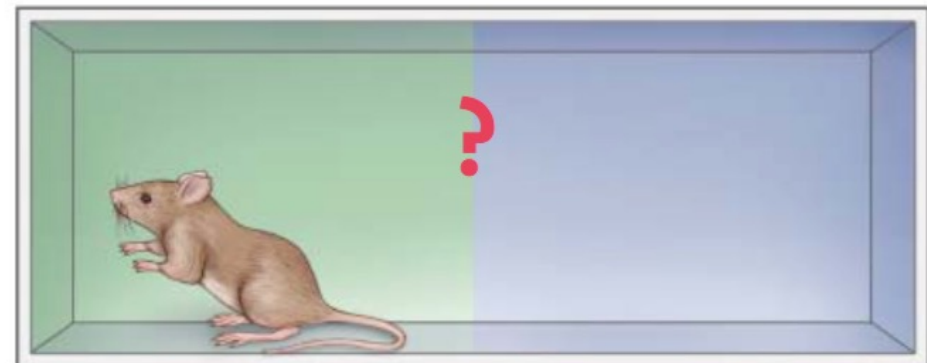
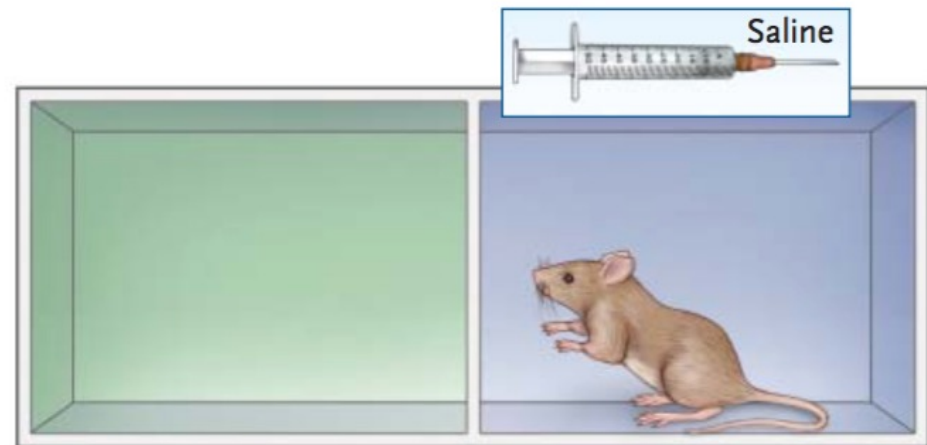
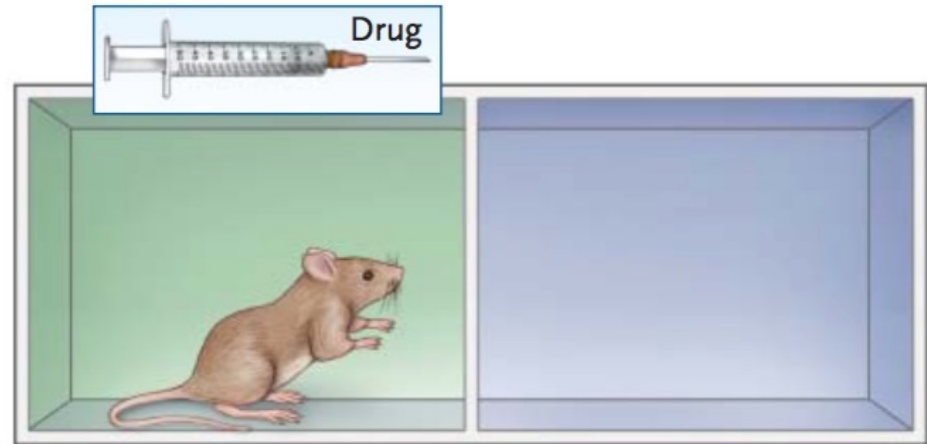
Variabili relative alla sostanza/farmaco

- Disponibilità
- Costo
- Purezza/potenza
- Via di somministrazione
- Velocità di insorgenza e scomparsa degli effetti
- Capacità di produrre rinforzo positivo

- La dipendenza psicologica si manifesta con molti farmaci psicotropici, che agiscono con meccanismi molto diversi tra di loro, ma hanno in comune la capacità di dare forti sensazioni di euforia e gratificazione (rinforzo positivo).

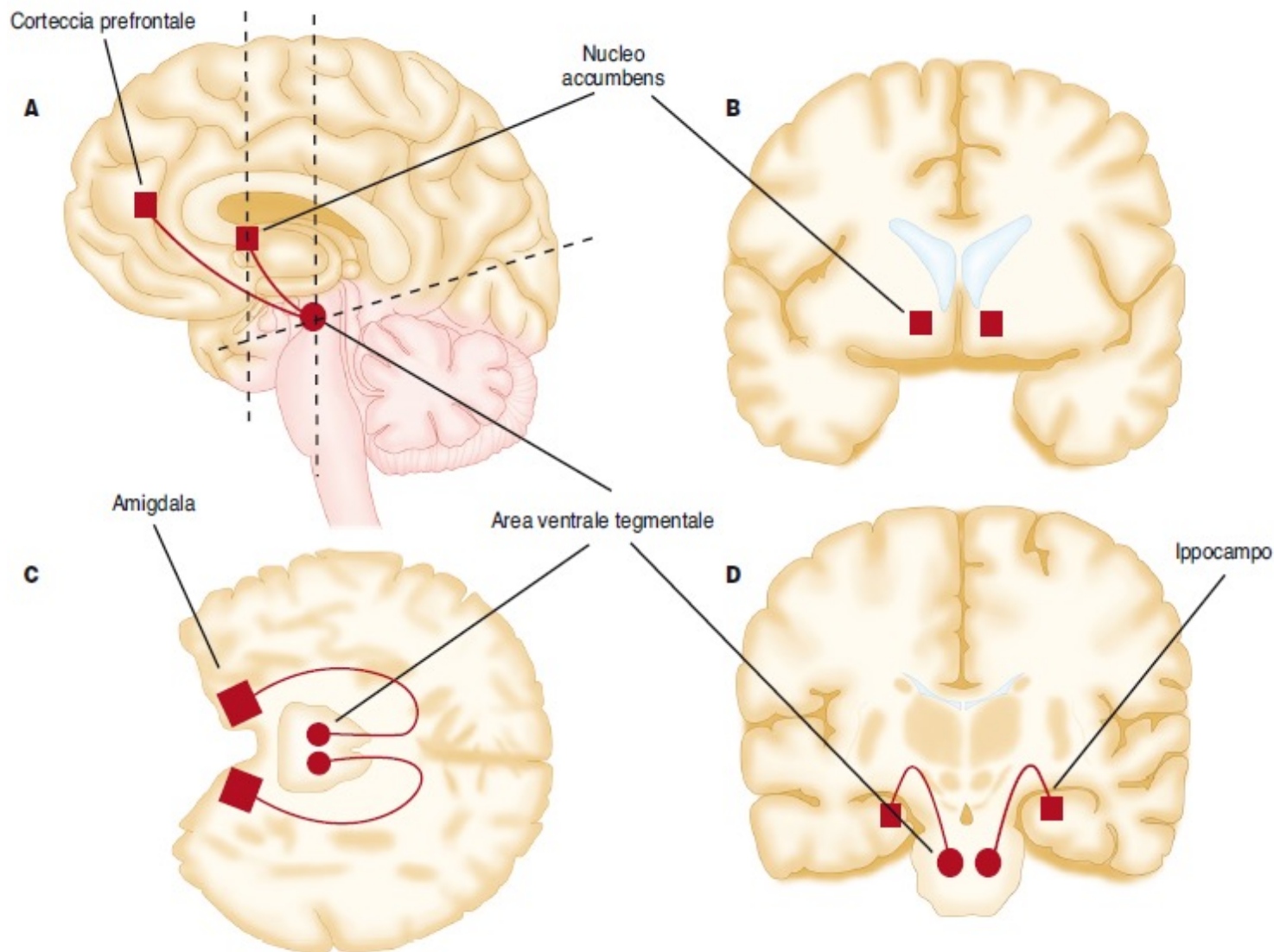
Tipo	Esempi	Probabilità di dipendenza
Oppioidi	Morfina Diamorfina (eroina) Metadone Ossicodone Idrocodone	Molto forte Molto forte Molto forte Molto forte Molto forte
Depressori generali del sistema nervoso centrale	Etanolo Barbiturici Anestetici generali (per esempio, N ₂ O, propofol) Ketamina Solventi organici (per esempio, colla da annusare)	Forte Forte Moderata Moderata Forte
Farmaci ansiolitici e ipnotici	Benzodiazepine GHB (acido γ -idrossibutirrico)	Moderata Probabilmente moderata
Stimolanti psicomotori	Amfetamine Cocaina MDMA ("ecstasy") Catinoni Nicotina	Forte Molto forte Debole o assente Debole o assente Molto forte
Agenti psicotomimetici	Dietilamide dell'acido lisergico (LSD) Mescalina Cannabis e derivati sintetici	Debole o assente Debole o assente Debole

- Nell'animale l'appagamento si manifesta come rinforzo positivo (reward), cioè un aumento delle probabilità che si verifichi un comportamento associato all'assunzione della sostanza

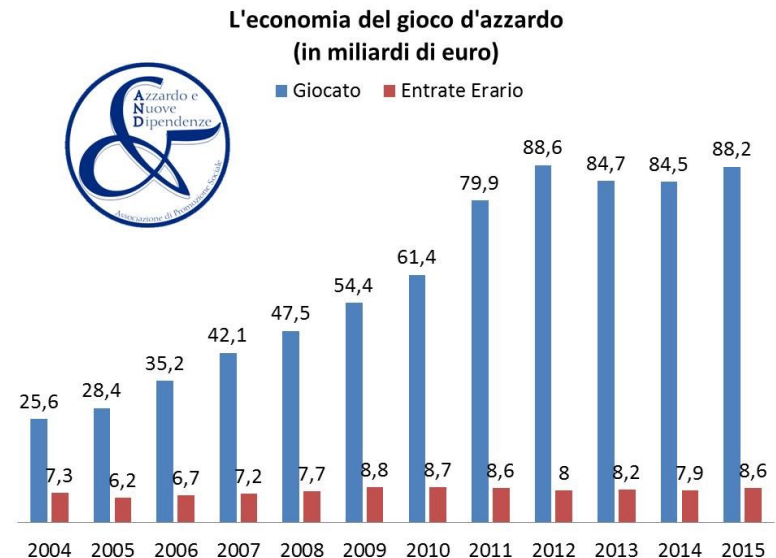


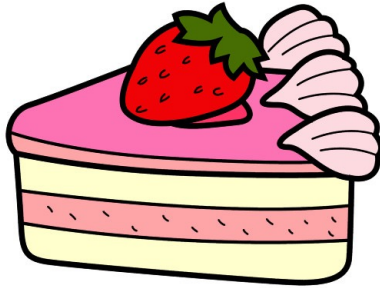
Preferenza condizionata

Le proprietà di rinforzo dei farmaci sono associate alla loro capacità di elevare i livelli di vari neurotrasmettitori in aree cerebrali critiche (attivazione della via dopaminergica mesolimbica, via della gratificazione).



- Il rilascio di dopamina nel nucleus accumbens è aumentato anche da determinati comportamenti, come il gioco d'azzardo.....





- ...ma anche da stimoli gratificanti naturali, indispensabili per la sopravvivenza della specie, come il cibo, l'acqua, il sesso, l'allevamento della prole.



- Le sostanze psicoattive responsabili di dipendenza attivano in maniera molto più intensa i circuiti cerebrali di gratificazione e quindi il naturale sistema del piacere dell'organismo, invogliando a ripetere il consumo della sostanza per percepire gli effetti gratificanti che essa induce, portando ad un uso compulsivo e a tossicomania.

- L'esposizione cronica alle sostanze d'abuso provoca a livello molecolare cambiamenti complessi e pressochè permanenti.
 - Che sono responsabili della impulsività e compulsività della tossicomania
 - Che aumentano la vulnerabilità alle ricadute
 - Che sono responsabili delle alterazioni del controllo dei processi di apprendimento e memorizzazione

Sostanze utilizzate a scopo voluttuario

Tipo	Esempi	Probabilità di dipendenza
Oppioidi	Morfina Diamorfina (eroina) Metadone Ossicodone Idrocodone	Molto forte Molto forte Molto forte Molto forte Molto forte
Depressori generali del sistema nervoso centrale	Etanolo Barbiturici Anestetici generali (per esempio, N ₂ O, propofol) Ketamina Solventi organici (per esempio, colla da annusare)	Forte Forte Moderata Moderata Forte
Farmaci ansiolitici e ipnotici	Benzodiazepine GHB (acido γ -idrossibutirrico)	Moderata Probabilmente moderata
Stimolanti psicomotori	Amfetamine Cocaina MDMA ("ecstasy") Catinoni Nicotina	Forte Molto forte Debole o assente Debole o assente Molto forte
Agenti psicotomimetici	Dietilamide dell'acido lisergico (LSD) Mescalina Cannabis e derivati sintetici	Debole o assente Debole o assente Debole

Etanolo

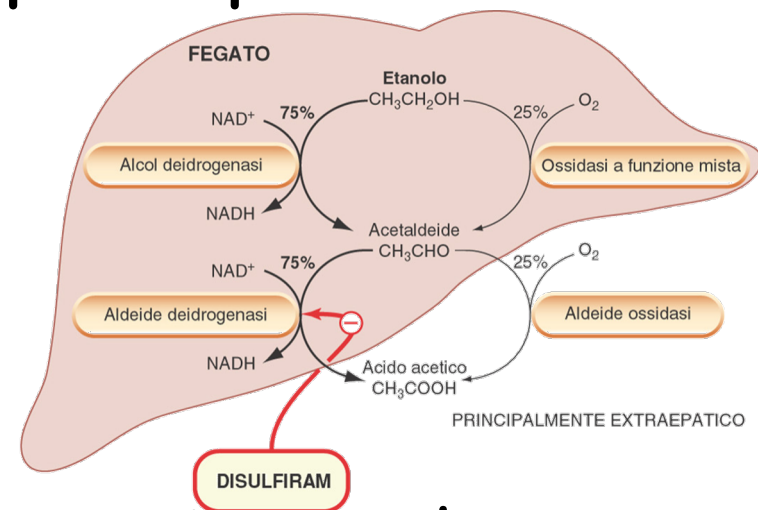
- 1 unità = 8 g di etanolo (0,17 moli)
 - 300 ml di birra
 - Un bicchiere di vino
 - Un bicchierino di superalcolico
- Non si dovrebbero superare:
 - 21 unità/settimana per l'uomo
 - 14 unità/settimana per la donna

Farmacocinetica dell'etanolo

- Assorbimento GI rapido e completo (ritardato dalla presenza di cibo)
- Parziale metabolismo ad opera dell'alcool deidrogenasi gastrica
- Picco ematico entro 30', a parità di dose più elevato nelle donne
- Distribuzione rapida $V_d = 0,5 - 0,7$ l/kg

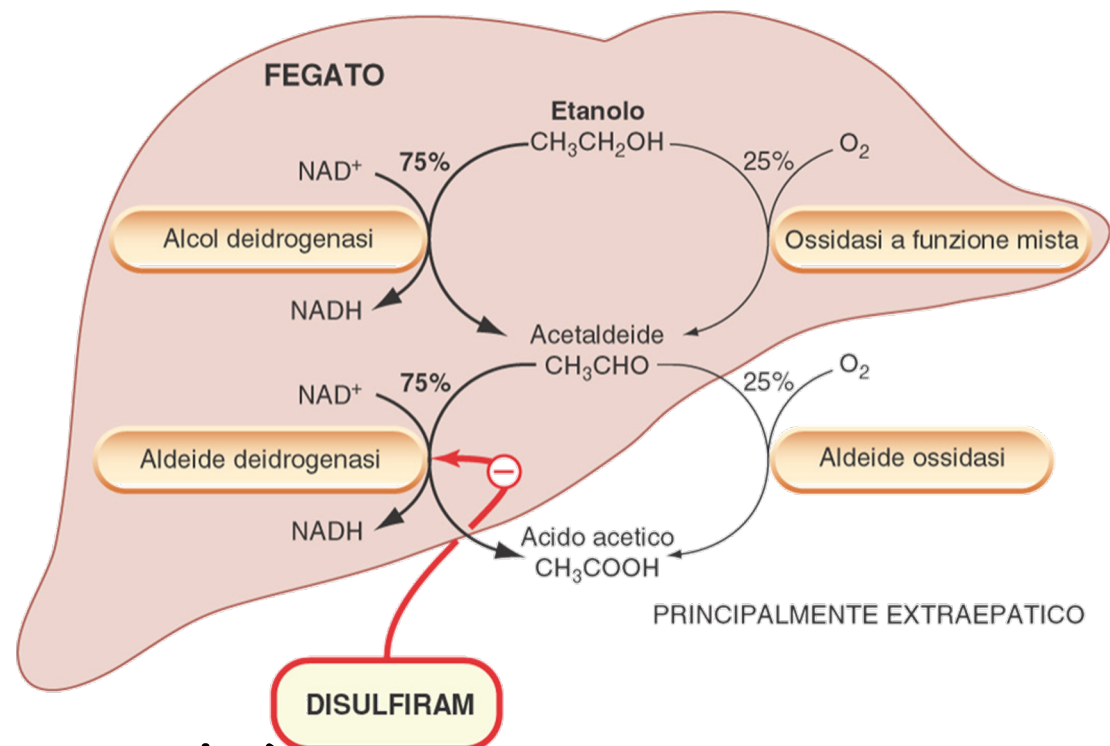
Metabolismo dell'etanolo

- Piccole quantità di etanolo sono escrete nell'urina ed espirate nell'aria.
- Il metabolismo epatico (90%) mostra una cinetica di saturazione, principalmente dovuta a una limitata disponibilità di NAD^+ . La velocità di metabolismo dell'etanolo è di circa 7 - 10 g/ora.
- Polimorfismo dell'ADH associato ad una rapida conversione ad acetaldeide è protettivo contro la dipendenza in gruppi etnici dell'Asia orientale.



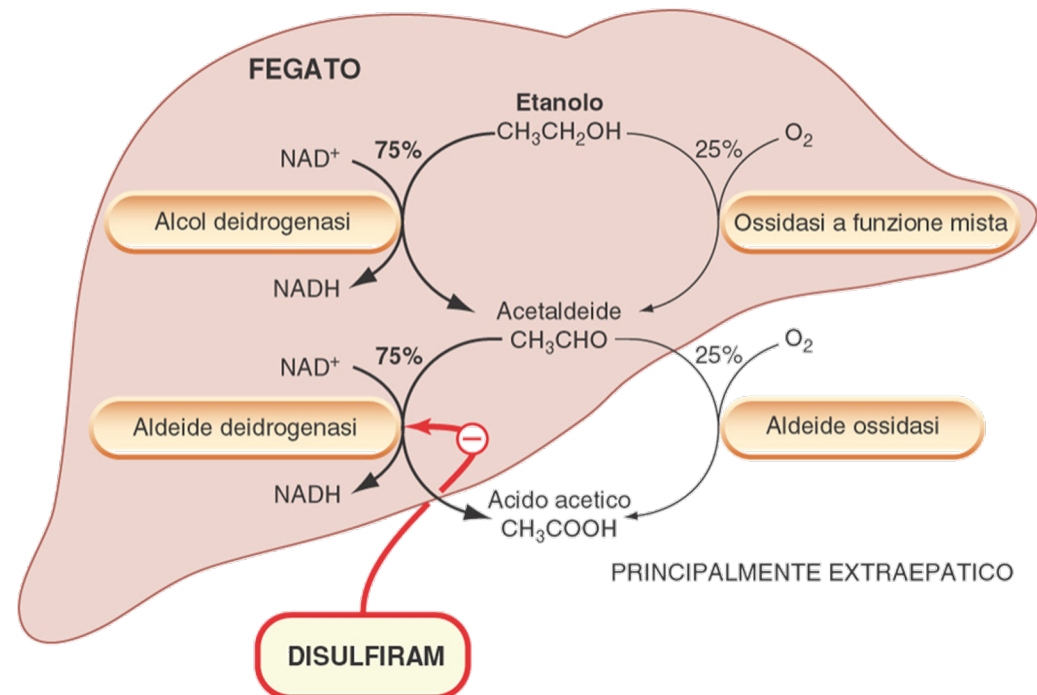
Metabolismo dell'etanolo

- Il sistema delle ossidasi a funzione mista (CYP 1A2, 2E1 e 3A4) è importante con livelli plasmatici > 100 mg/ml
- Durante l'assunzione cronica di etanolo il sistema viene indotto
- Può aumentare il metabolismo di farmaci che vengono metabolizzati dalle stesse isoforme (paracetamolo)

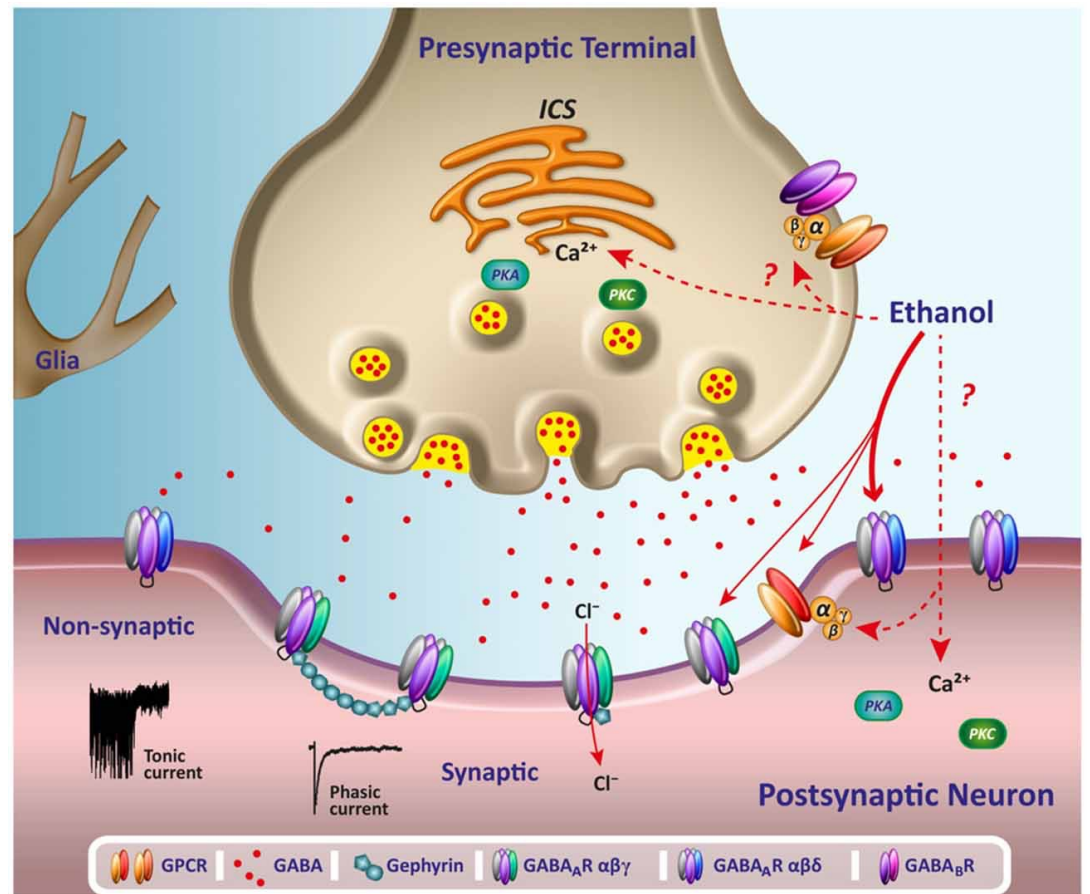


Metabolismo dell'etanolo

- L'aldeide deidrogenasi mitocondriale NAD dipendente ossida l'acetaldeide ad acetato.
- Carenza genetica nell'attività dell'ALDH mitocondriale altamente protettiva contro l'etilismo (Asia orientale)



Etanolo



- Meccanismo d'azione:
 - aumento dell'azione del GABA, sui recettori GABA_A
 - inibizione dei recettori del glutammato tipo NMDA coinvolto in molti aspetti delle funzioni cognitive tra cui apprendimento e memoria.....

Etanolo, effetti acuti

- SNC:
 - L'etanolo agisce da depressivo generale del SNC, in modo simile agli anestetici volatili.

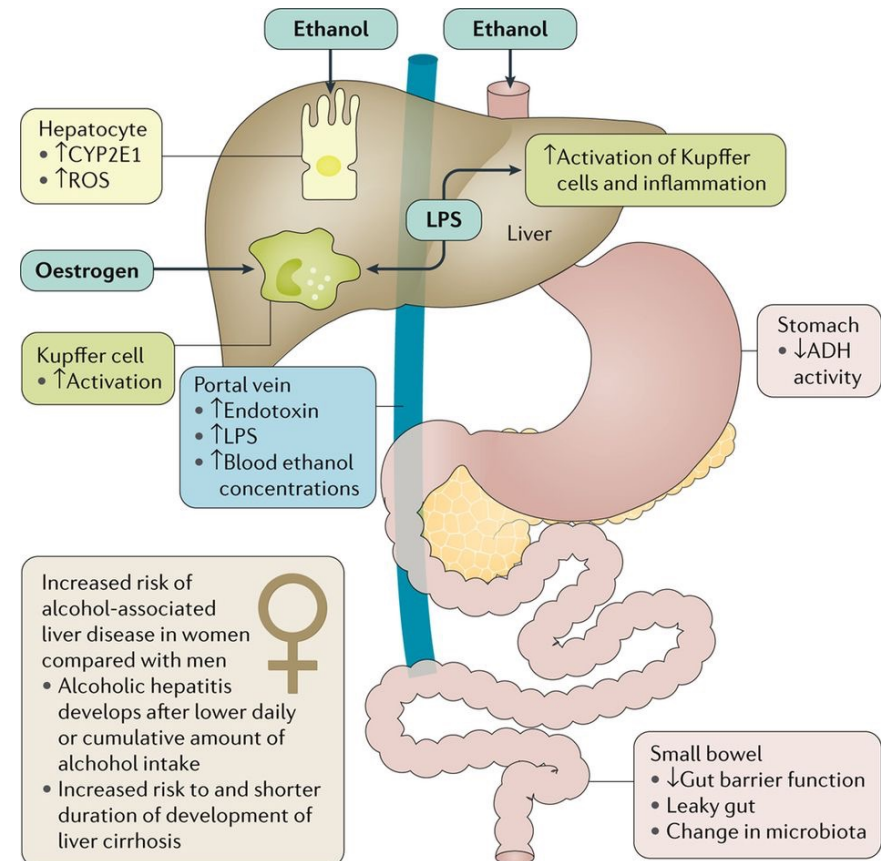
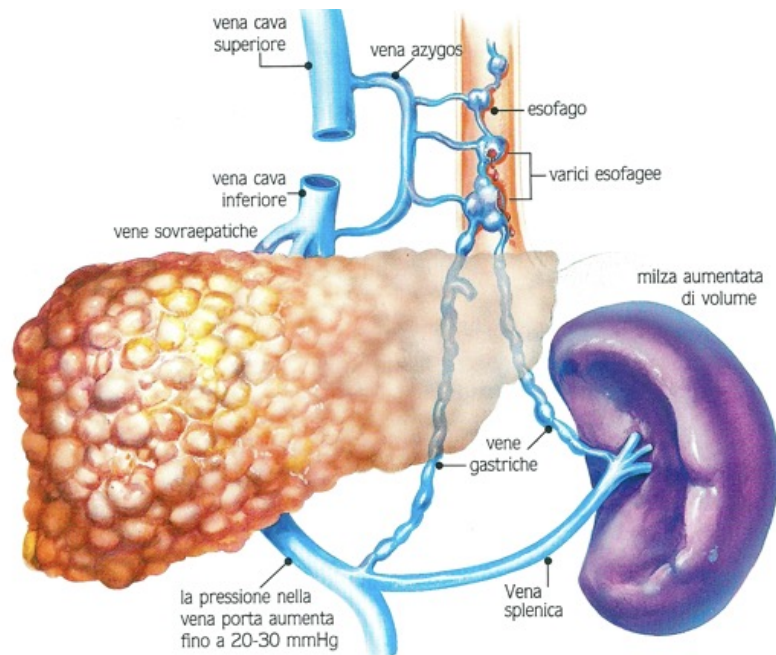
Concentrazione ematica di alcool (mg/dl) ¹	Effetto clinico
50-100	Sedazione, euforia, aumentati tempi di reazione
100-200	Alterata funzione motoria, dislalia, atassia
200-300	Emesi, stupore
300-400	Coma
> 500	Depressione respiratoria, morte

Etanolo, effetti acuti

- Effetti periferici:
 - diuresi autolimitante (ridotta secrezione di ADH),
 - vasodilatazione cutanea,
 - aumentata secrezione gastrica
 - effetto rilassante sull' utero (ridotta secrezione di ossitocina)
 - Riduzione della contrattilità miocardica (per concentrazioni ematiche > 100 mg/dl)

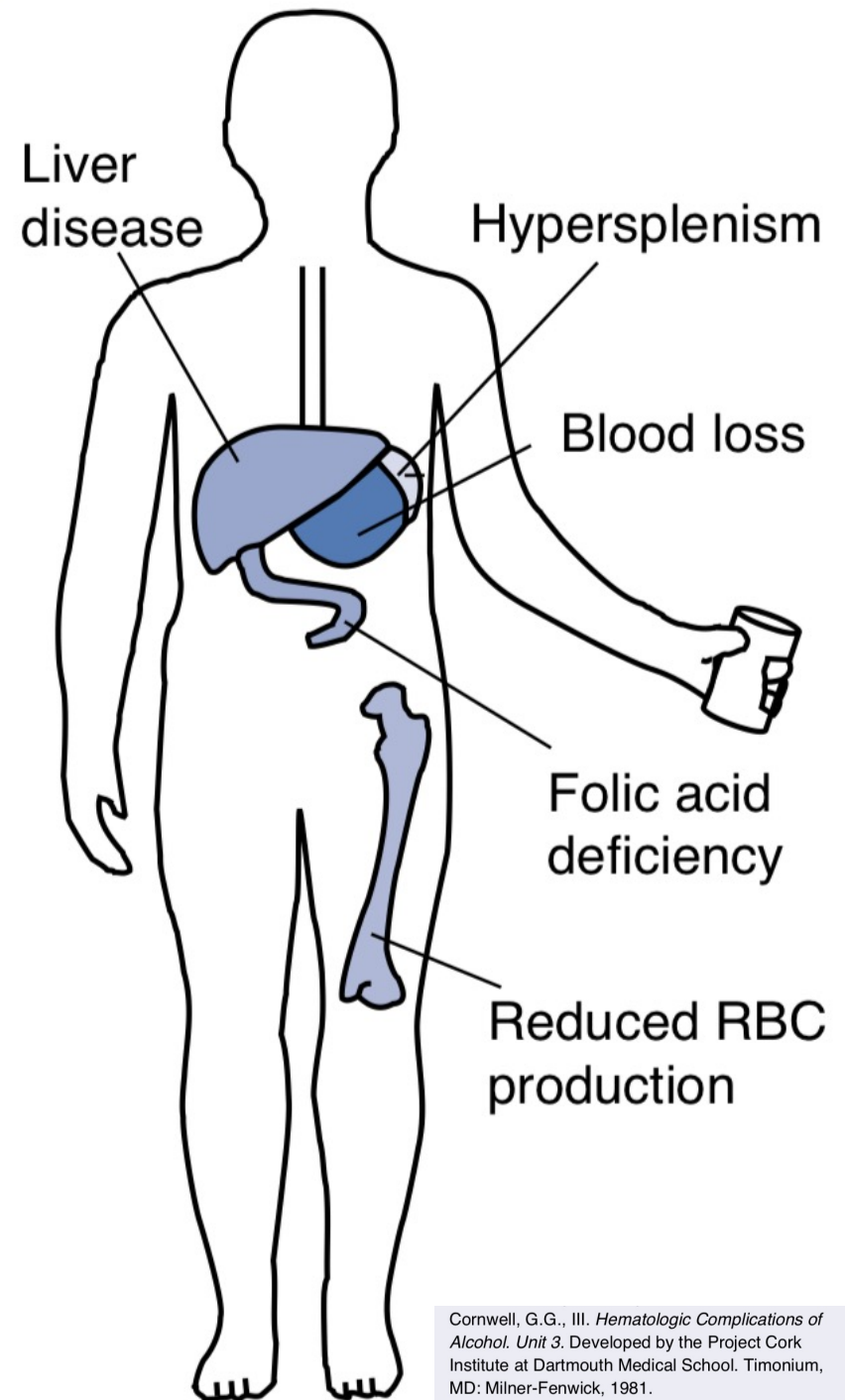
Conseguenze dell'assunzione cronica

- Epatopatia alcolica (15 - 30% dei forti bevitori)
 - Steatosi epatica reversibile
 - Epatite alcolica
 - Cirrosi e insufficienza epatica.



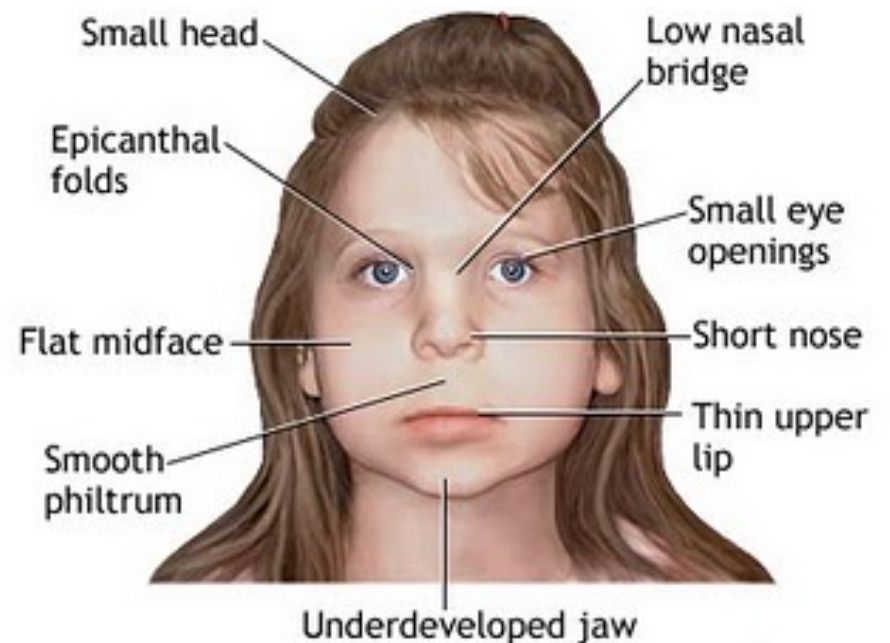
Conseguenze dell'assunzione cronica

- Pancreatite cronica
- Gastrite
- Anemia
- Diarrea, perdita di peso
- Carenza vitaminica e malnutrizione (da insufficiente alimentazione e malassorbimento)



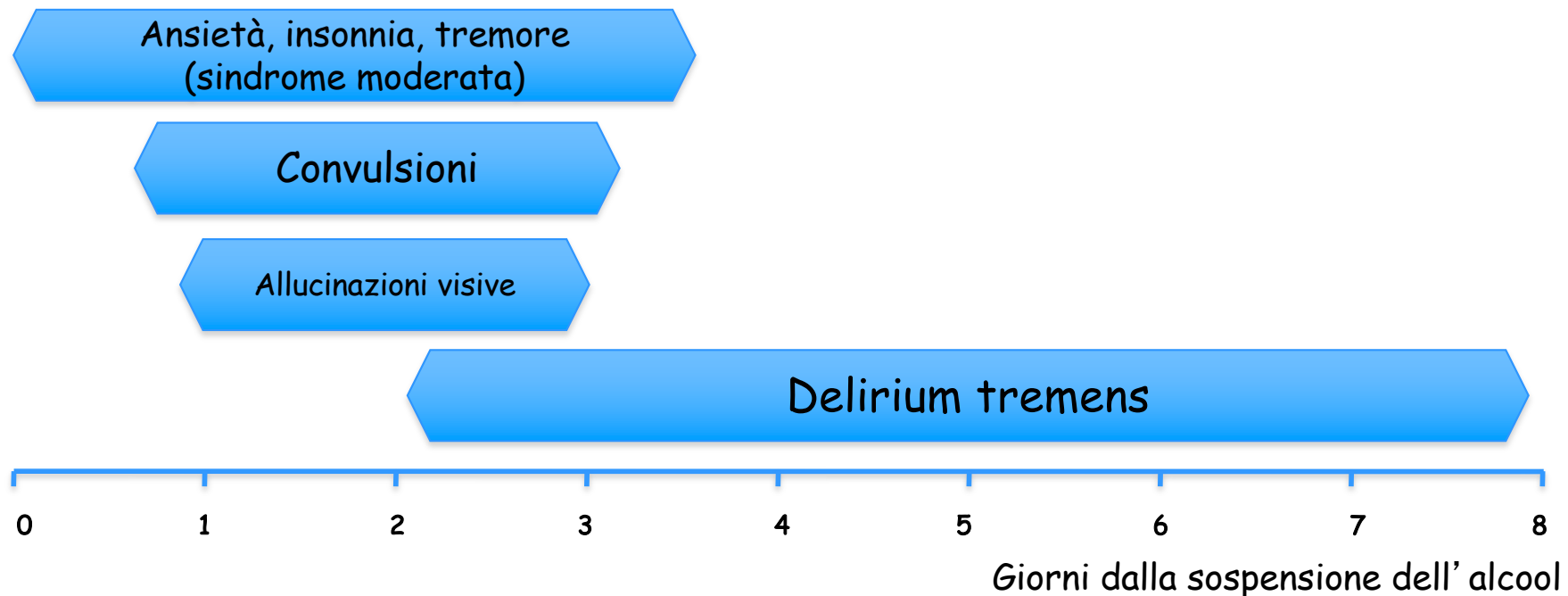
Conseguenze dell'assunzione cronica

- Cardiomiopatia dilatativa con ipertrofia ventricolare e fibrosi
- Aritmie (per assunzioni acute di grandi quantità di etanolo)
- Ipertensione
- Ginecomastia e atrofia testicolare
- Sindrome alcolica fetale
 - Ritardata crescita intrauterina
 - Microcefalia
 - Sviluppo facciale anomalo e anomalie fisiche
 - Ritardo mentale.
- Aumentato rischio di cancro (orofaringeo, laringeo, esofageo, epatico)



Conseguenze dell'assunzione cronica

- Sistema nervoso
 - Neuropatie periferiche
 - Malattie neurologiche di tipo degenerativo (demenza)
- tolleranza,
- dipendenza fisica, sindrome da astinenza



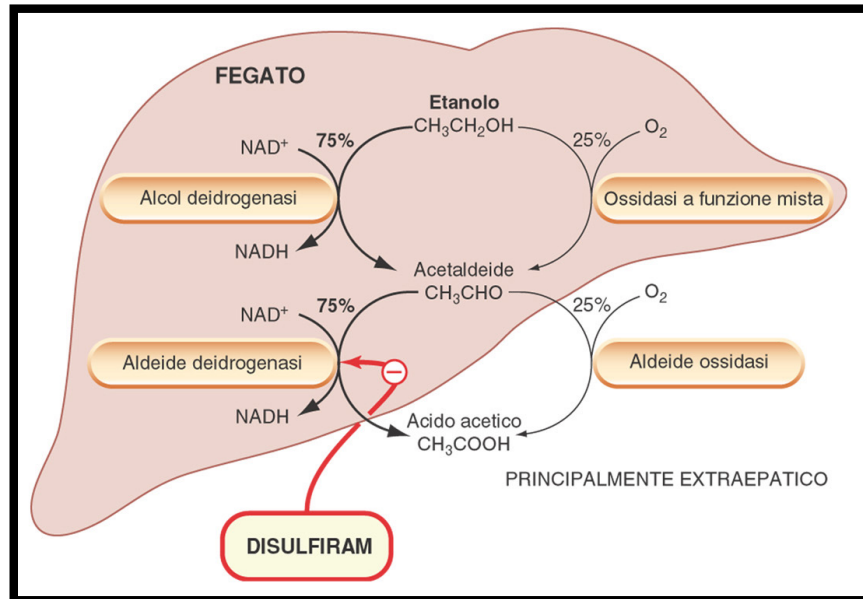
- dipendenza psicologica.

Trattamento della sindrome d'astinenza

- Correzione degli squilibri idroelettrolitici
- benzodiazepine

Trattamento della dipendenza da etanolo

- Disulfiram?
- Naltrexone assunto cronicamente (blocca le proprietà di rinforzo dell'etanolo) associato a programmi di terapia comportamentale



Trattamento della dipendenza da etanolo

- Acamprosato: inibitore competitivo del recettore NMDA del glutammato, normalizza l'alterazione neurotrasmettitoriale associata all'assunzione cronica di etanolo e attenua uno dei meccanismi responsabili delle ricadute

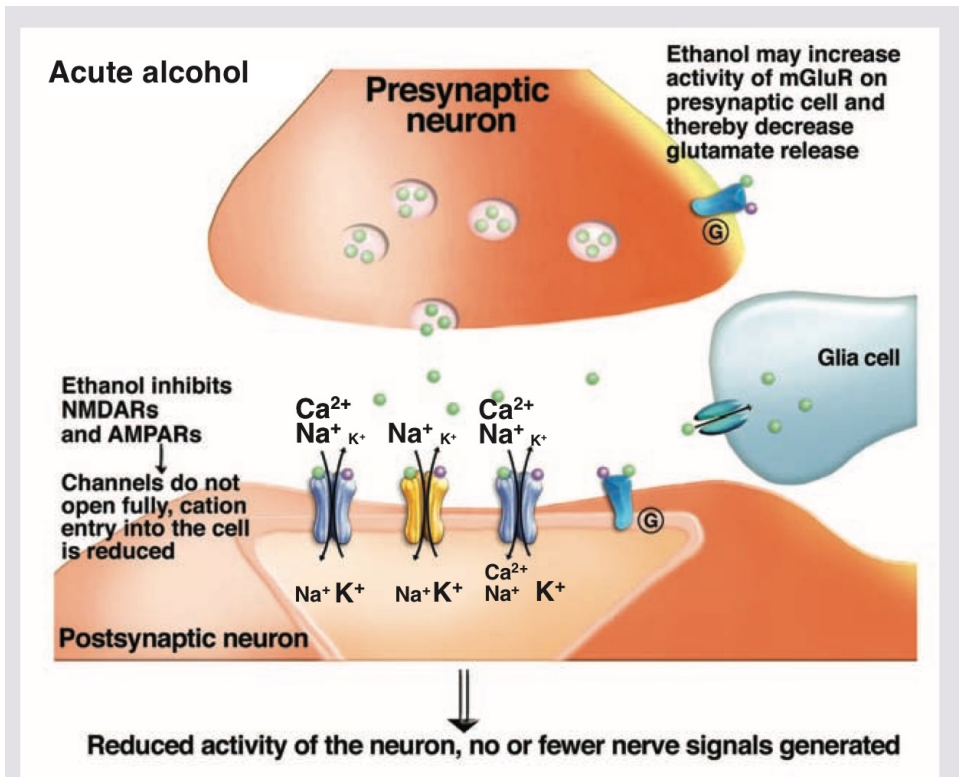
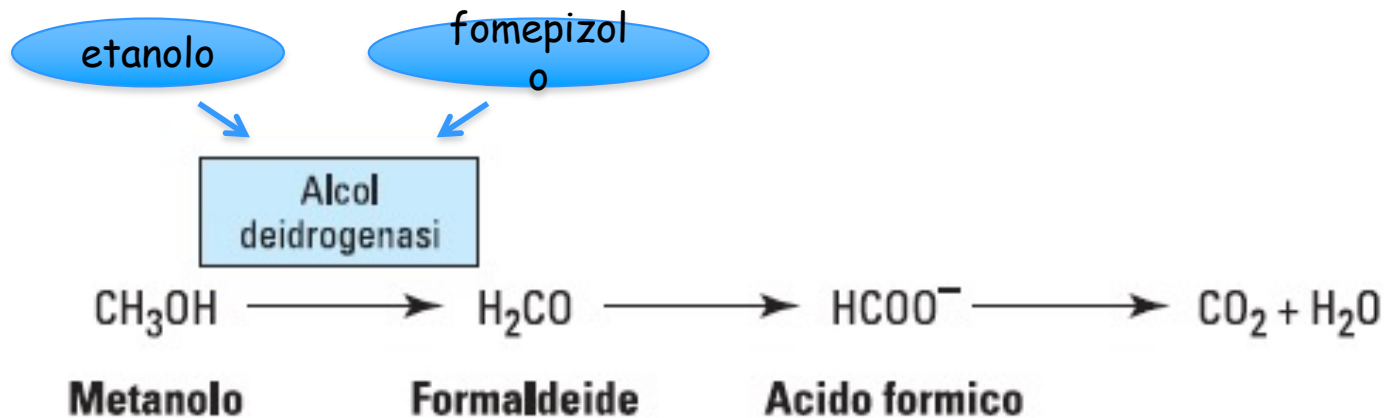


Figure 2B Actions of the brain's glutamate system. In the presence of alcohol (ethanol, purple circles), the activity of the *N*-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) and α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors (AMPA), is inhibited, reducing cation entry into the cell. As a result, the activity of the neuron is reduced and no or fewer nerve signals are generated. For further information, see legend to figure 2A.

- Un moderato consumo di etanolo ha un effetto protettivo contro la malattia ischemica cardiaca.
 - Aumentano i livelli plasmatici di colesterolo HDL
 - Inibizione dell' aggregazione piastrinica?
 - Inibizione di processi infiammatori coinvolti nell' aterosclerosi
 - Presenza in molte bevande alcoliche di composti antiossidanti

- Il metanolo viene metabolizzato in modo analogo ad acido formico, molto neurotossico.

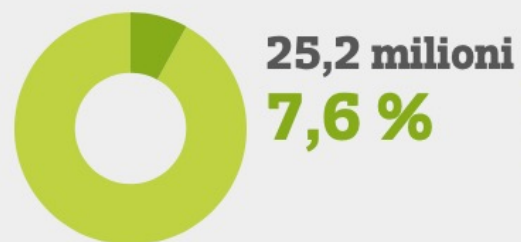


Cannabis

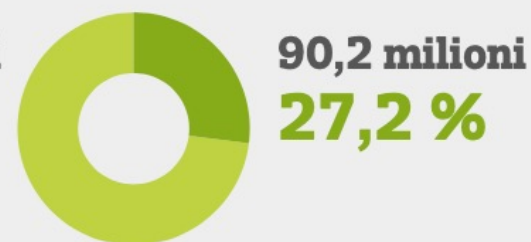


Adulti (15-64 anni)

Consumo nell'ultimo anno:

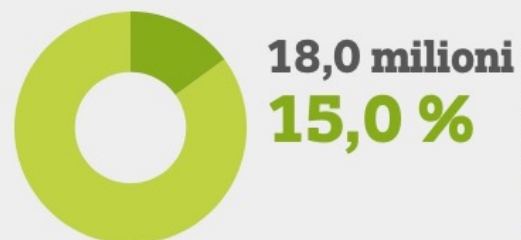


Consumo nell'arco della vita:



Giovani adulti (15-34 anni)

Consumo nell'ultimo anno:

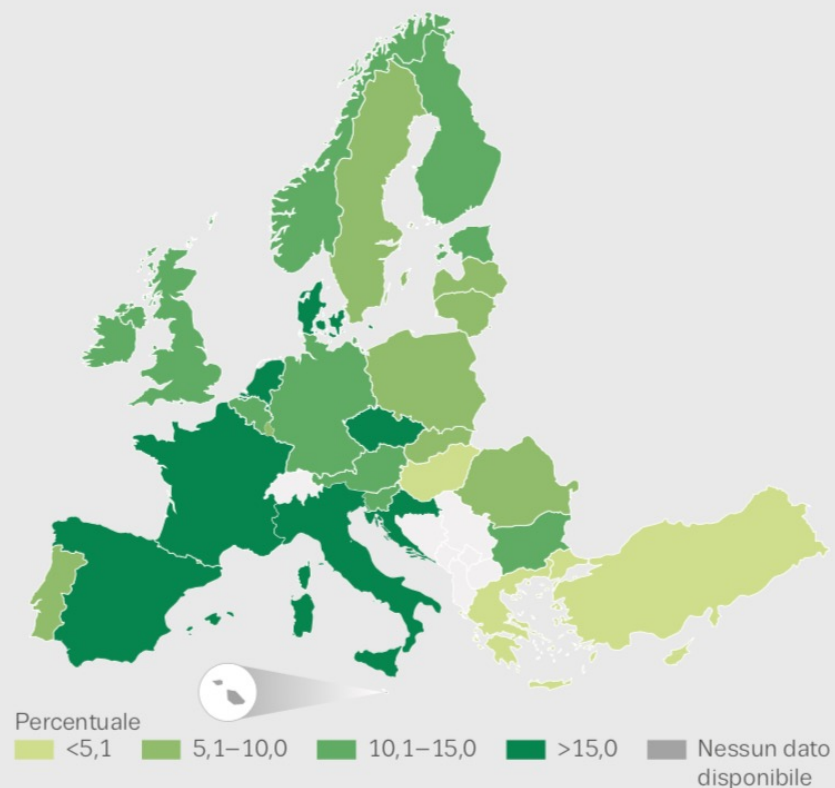
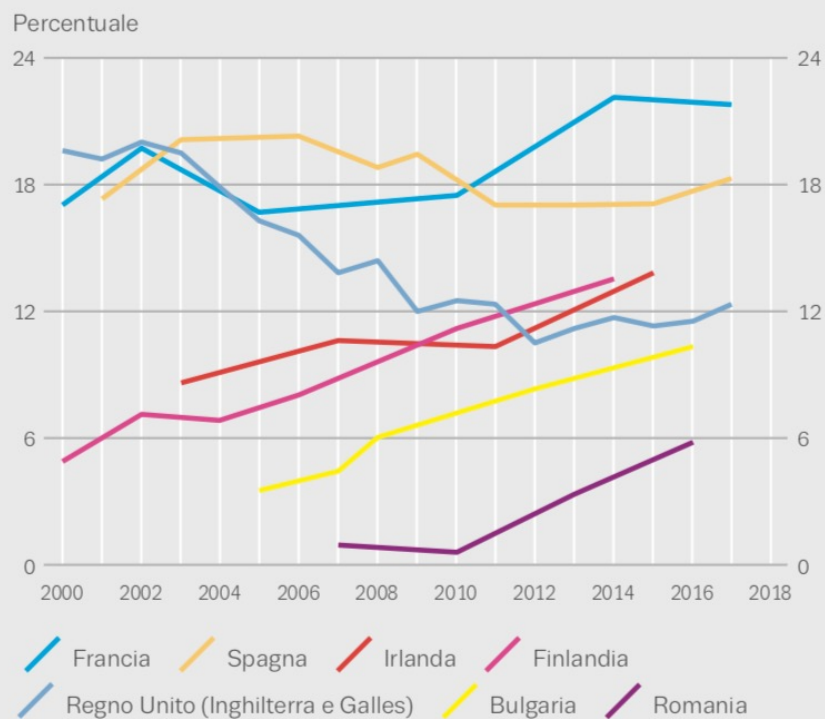


Stime nazionali
dell'uso nell'ultimo anno



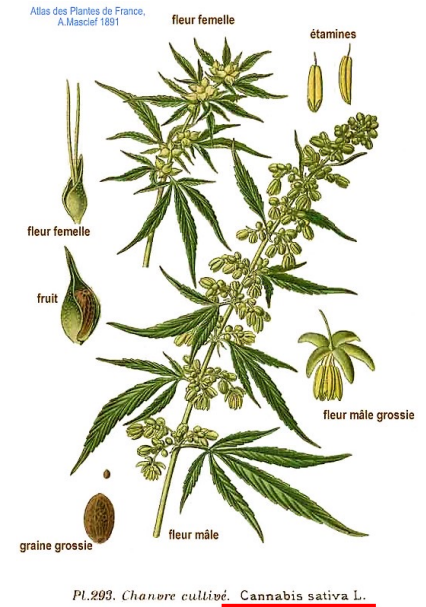
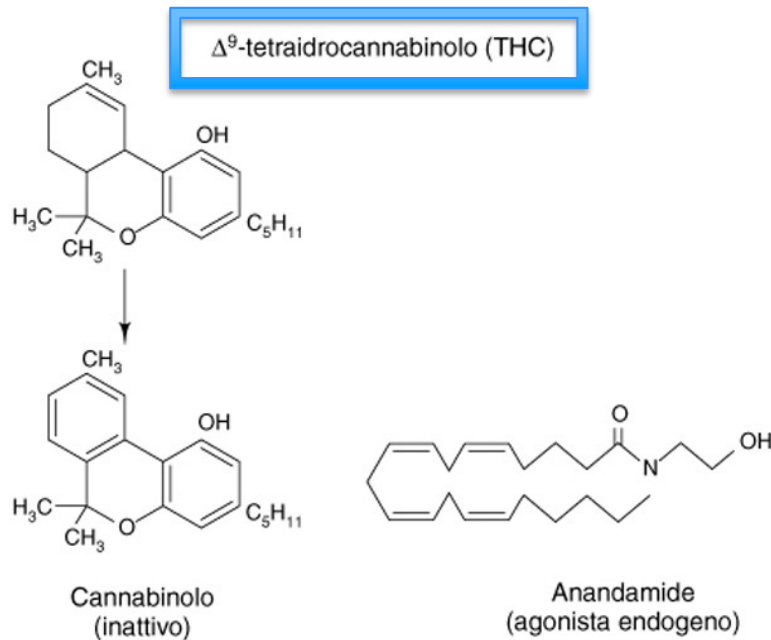
FIGURA 2.1

Prevalenza del consumo di cannabis tra i giovani adulti (15-34) nell'ultimo anno: tendenze e ultimi dati



NB: fasce di età diverse da 15-34 sono riportate da Danimarca, Regno Unito e Norvegia (16-34), Svezia (17-34), Germania, Francia, Grecia e Ungheria (18-34).

Cannabis (hashish, marijuana)



- Hashish
 - Essudato resinoso (fino al 50% di THC)
- Marijuana
 - Fiori e foglie essiccati (1-15% THC)



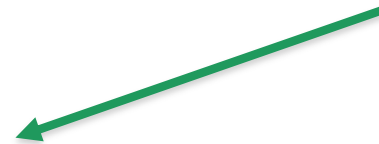
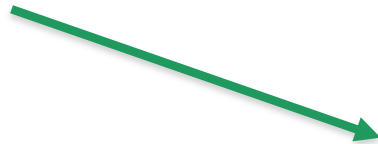
Endocannabinoidi
Anandamide



Fitocannabinoidi
THC

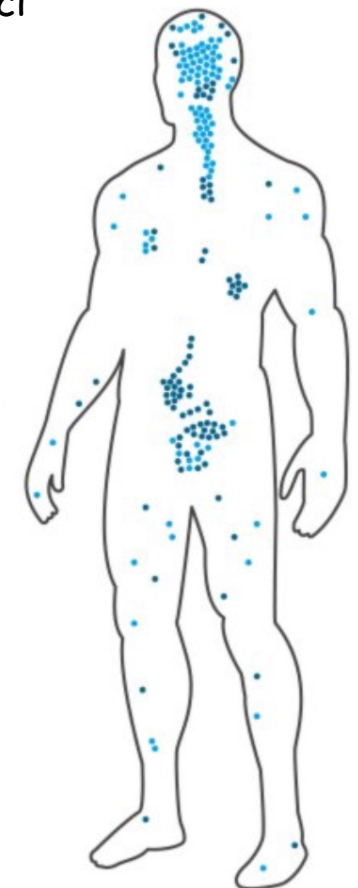
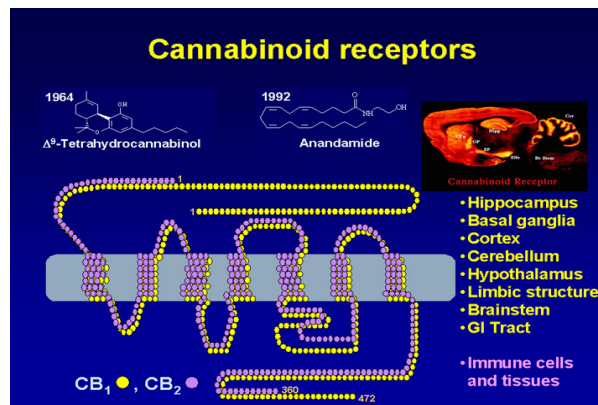


Cannabinoidi sintetici
Ronabinolo



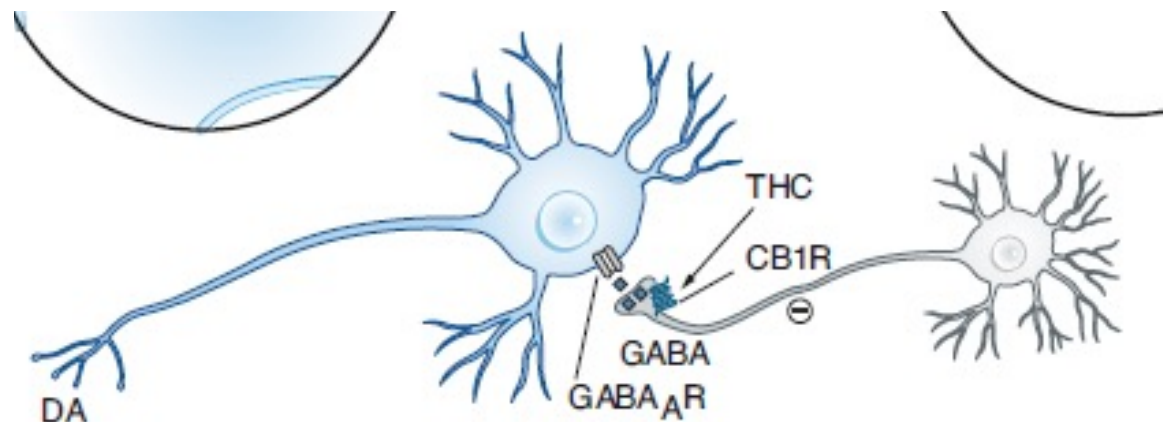
CB1

CB2



Cannabinoidi

- Il principale costituente attivo è il Δ^9 -tetraidrocannabinolo dei cannabinoidi: sono recettori accoppiati alle proteine *G*, inibiscono l'adenilato ciclasi e agiscono sui canali del Ca^{2+} e del K^+ con conseguente inibizione della trasmissione sinaptica *GABA*ergica. CB_1 centrale, CB_2 periferico (sistema linfatico). Il ligando endogeno è l'anandamide.
- I cannabinoidi si legano ai recettori CB_1 presinaptici e inibiscono il rilascio di *GABA* nella VTA provocando disinibizione dei neuroni dopaminergici



Cannabis: modalità di assunzione



- Fumo
 - Spesso miscelata con tabacco (hashish, marijuana) ed inalata
- Via orale
 - Preparati sotto forma di pasta, infusione, olio

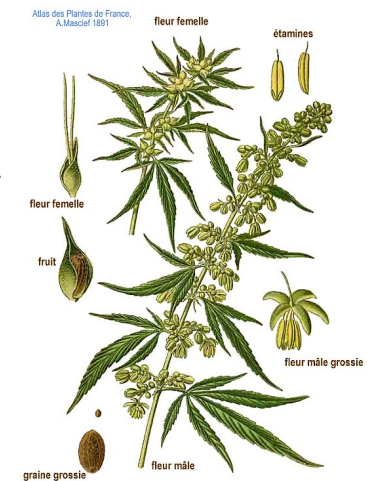
Cannabis: effetti farmacologici



- Euforia (hight) e sensazione di benessere e rilassamento
- Consapevolezza sensoriale acutizzata
 - Visioni e suoni più intensi
 - Rallentamento temporale
- Riduzione delle prestazioni motorie e della coordinazione, sonnolenza.
- Azioni periferiche: vasodilatazione, tachicardia,, irritazione congiuntivale, ptosi palpebrale, riduzione della pressione intraoculare, broncodilatazione.
- Attività analgesica ed antiemetica, aumento dell'appetito.

Cannabis: effetti avversi

- Uso cronico
 - Disturbi psichiatrici
 - Alterazione dei livelli di attenzione e memoria
 - Sindrome amotivazionale (indifferenza al lavoro e allo studio, peggioramento del rendimento scolastico o lavorativo, apatia, temporanea),
 - Alterazioni polmonari e immunologiche
- Interazione con alcol e sedativi ipnotici
- Intossicazione poco frequente
- Effetti teratogeni
- Tolleranza, lieve dipendenza fisica, dipendenza psicologica



MINISTERO DELLA SALUTE

Definizione di livelli massimi di tetraidrocannabinolo (THC) negli alimenti.

Tabella. Limiti massimi di THC totale

Alimenti	Limiti massimi (mg/kg)
Semi (***) di canapa, farina ottenuta dai semi di canapa	2,0
Olio ottenuto dai semi di canapa	5,0
Integratori contenenti alimenti derivati dalla canapa	2,0

(***) inclusi quelli triturati, spezzettati, macinati diversi dalla farina.

Cannabis light

- In Italia il principio THC ammesso è stato fissato al 0,5% come indicato nella legge 242 approvata nel dicembre 2016.

There is sufficient reason to believe that medicinal cannabis can help in cases of:

- pain and muscle spasms or cramps associated with multiple sclerosis or spinal cord damage;
 - nausea, loss of appetite, weight loss and debilitation due to cancer or AIDS;
 - nausea and vomiting associated with chemotherapy or radiotherapy used in the treatment of cancer, hepatitis C or HIV infection and AIDS;
 - chronic pain (mainly pain associated with the nervous system, for example that caused by a damaged nerve, phantom pain, facial neuralgia or chronic pain which remains after the recovery from shingles);
 - Gilles de la Tourette syndrome;
 - therapy-resistant glaucoma.
-
- SATIVEX spray orale

SEZIONE 2: PRESCRIVIBILITA' ED EROGABILITA' DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABIS

INDICAZIONI A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

Il DM 9 novembre 2015, al punto 3 (Appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione) dell'allegato tecnico, stabilisce che la rimborsabilità a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome.

Sulla base delle evidenze scientifiche pubblicate, l'erogazione di medicinali* e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi è posta a carico del SSR in favore di pazienti residenti in Friuli Venezia Giulia per le indicazioni terapeutiche di seguito riportate:

1. riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o mancata risposta ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla o in pazienti con spasticità secondaria a malattie neurodegenerative (es. SLA) resistenti alle terapie convenzionali;
2. trattamento esclusivo dei tics di pazienti adulti affetti da Gilles de la Tourette quando le terapie di prima linea non siano riuscite a migliorarli;
3. analgesia del dolore cronico:
 - riduzione del dolore neuropatico cronico, diagnosticato e quantificato attraverso l'utilizzo di specifiche scale cliniche, in caso di fallimento della terapia convenzionale (anticonvulsivanti, antidepressivi, cortisonici, oppiacei);
 - riduzione del dolore oncologico: non vi sono evidenze rilevanti a supporto dell'efficacia per tale indicazione, pertanto l'erogazione a carico del SSR è ammessa limitatamente al **dolore oncologico terminale**, in caso di fallimento della terapia analgesica convenzionale (antinfiammatori non steroidei, oppiacei, cortisonici).

La Cannabis medica

Lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare produce la **FM2**

- THC = 5-8%
- CBD = 7,5-12%



ott
25
2021

Cannabis terapeutica, Costa: pronti i bandi per coltivazione in Italia. Serve autosufficienza

TAGS: CANNABIS, CANNABACEAE, CANNABIDILOLO, CANNABIS TERAPEUTICA



La produzione italiana di **cannabis terapeutica** non basta a soddisfare la domanda e anche le importazioni dall'Olanda non sono sufficienti, tanto che le farmacie non riescono più a soddisfare le richieste dei pazienti. La svolta potrebbe arrivare con l'annuncio, da parte del sottosegretario alla Salute **Andrea Costa**, che nelle prossime settimane saranno pronti i bandi per la coltivazione della cannabis ad uso medico da parte di aziende pubbliche e private italiane.

ARTICOLI

28-10-2020 | Farmaco Cbd, Lice: importante opzione terapeutica per epilessia

09-09-2021 | Cannabis, arriva il primo sì al testo per la coltivazione in casa

13-10-2020 | Cannabidiolo (Cbd), Lice: dimezza crisi epilettiche in casi farmaco-resistenti

"Stiamo varando dei bandi - ha spiegato Costa - che diano la possibilità di coltivare cannabis ad uso medico anche ad aziende private e pubbliche nel nostro Paese per essere in grado di raggiungere l'obiettivo di essere autosufficienti nell'ambito della produzione. Questo è un tema che stiamo affrontando insieme ai ministeri dell'Agricoltura e dell'Interno, siamo a buon punto del percorso". Che la carenza di cannabis ad uso medico sia ormai un problema cronico lo dicono i numeri e lo denunciano le farmacie. Per il 2021 è stato infatti previsto un consumo di oltre 1400 kg, ma lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (SCFM) - che dal 2016 è stato indicato per la produzione nazionale di cannabis per uso medico - è in grado di produrne circa 300kg. Altri 900 kg sono importati per il 2021 attraverso il ministero della Salute olandese, ed il resto per importazione tramite lo SCFM. A regolare l'approvvigionamento e l'uso in Italia è la legge 172/2017, che ha disposto che le preparazioni magistrali a base di cannabis prescritte dal medico per la terapia contro il dolore, nonché per gli altri impieghi previsti, siano a carico del Servizio

sanitario nazionale. L'impiego terapeutico riguarda, in particolare, dolore cronico e quello associato a sclerosi multipla e a lesioni del midollo spinale; nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV; come stimolante dell'appetito nell'anoressia, in pazienti oncologici o affetti da Aids; effetto ipotensivo nel glaucoma; per la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette. La situazione, al momento, è critica in tutta Italia, avverte il segretario di Federfarma **Roberto Tobia**. Nelle farmacie sul territorio, così come in quelle ospedaliere, "c'è una forte carenza di cannabis terapeutica per la preparazione dei farmaci magistrali da parte dei farmacisti: le forniture non sono sufficienti e le farmacie - afferma - hanno fortissime difficoltà rispetto alla domanda in aumento esponenziale di questi farmaci da parte dei malati. Non siamo in grado di fare fronte alle richieste". La carenza è cioè "cronica" e a ciò si aggiunge un altro problema: "Nonostante sia prevista la rimborsabilità dal Ssn, in varie Regioni le preparazioni non sono rimborsate. Così, il costo per i pazienti può arrivare anche a oltre 500 euro al mese" attualmente, questi farmaci non risultano erogabili in regime di Ssn in Puglia, Molise e Calabria. Da qui l'importanza, sottolinea Federfarma, di avviare una produzione in Italia coinvolgendo aziende pubbliche e private.

Ad un aspetto bisogna però fare estrema attenzione, avvertono Costa e Federfarma. "Faremmo un errore se confondessimo la legalizzazione della cannabis con la cannabis ad uso terapeutico. La liberalizzazione è un altro tema, che rischia di radicalizzare il dibattito e creare contrapposizioni che - ha concluso Costa - non credo siano utili ai pazienti che sono in attesa di cura".

La Cannabis medica

I prodotti

Galenica

La Cannabis medica può essere preparata in vari modi

- La droga come tale, in cartine
 - in infuso (via orale)
 - per suffumigi con vaporizzatore (via polmonare)
- Tinture
 - per spray (via oromucosale)
 - per applicazioni locali (via topica)
- Oleoliti
 - per assunzione orale
 - per applicazioni locali (via topica)



Il farmacista preparatore deve garantire il titolo in CBD e THC





La Cannabis medica

I prodotti

Medicinali

Sativex - Spray orale - Tintura:

- THC 27 mg/mL
- CBD 25 mg/mL

Approvato in Italia per la sclerosi multipla (2013)

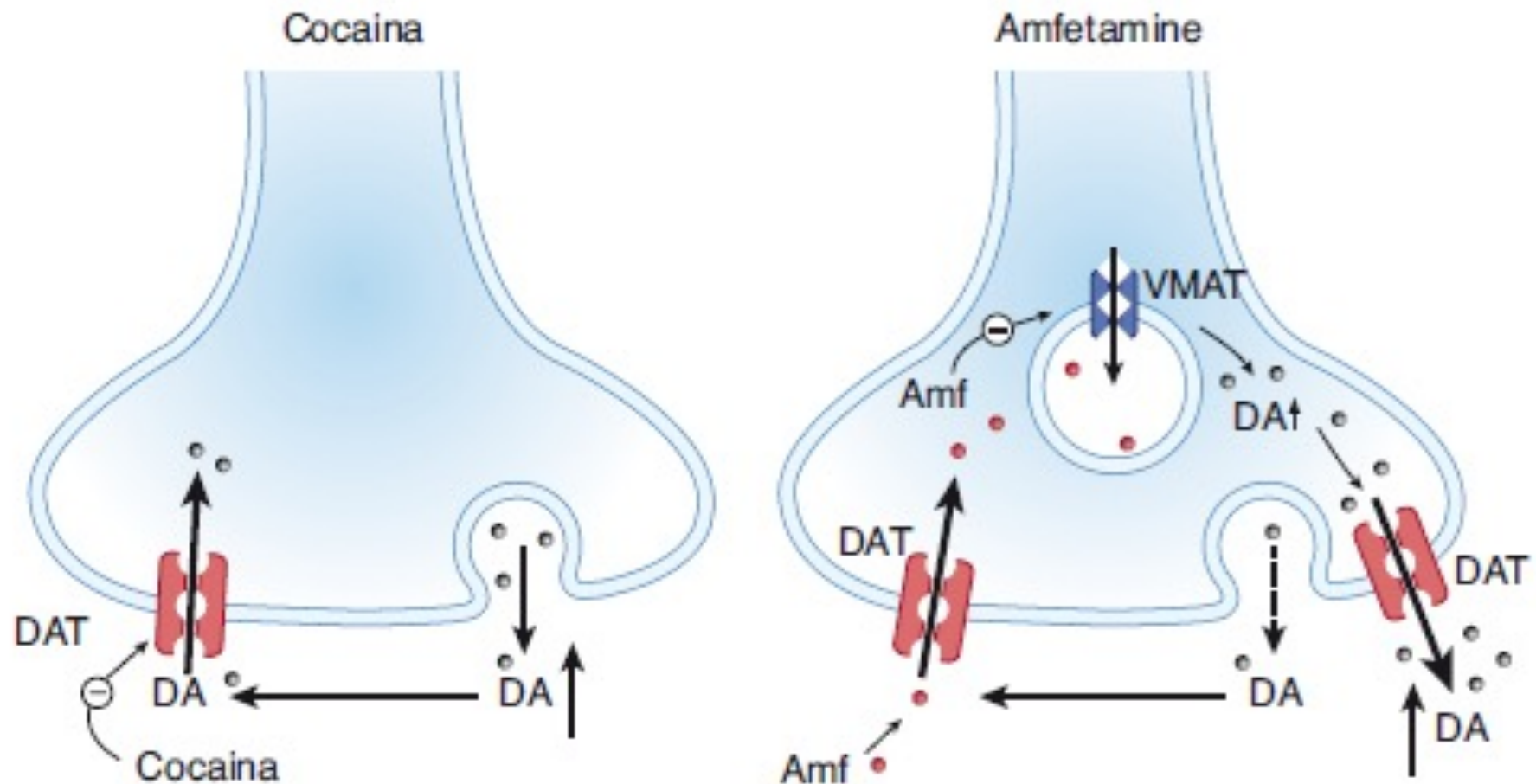
Epidiolex - Soluzione

- CBD da *Cannabis*: 100 mg/mL

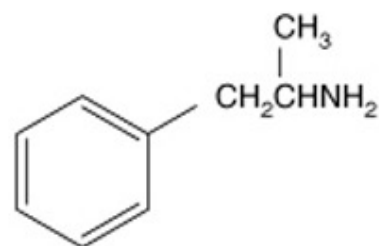
Autorizzato negli Stati Uniti in via sperimentale per l'epilessia infantile.



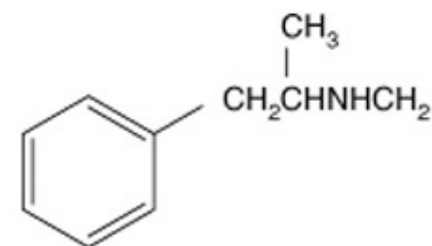
Sostanze che esercitano i loro effetti legandosi ai trasportatori delle amine biogene: cocaina, amfetamine, ecstasy



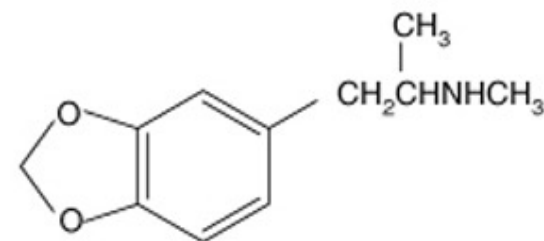
Amfetamino-simili



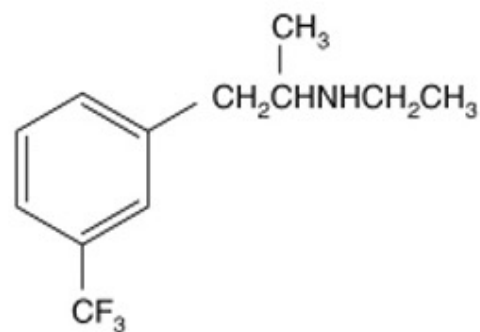
Amfetamina



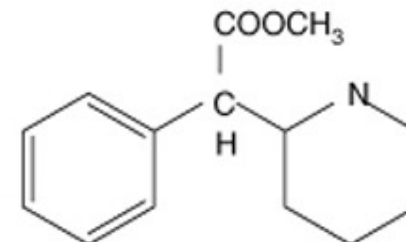
Metamfetamina



Metilendiossimetamfetamina
MDMA, "ecstasy"



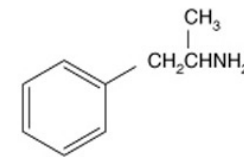
Fenfluramina



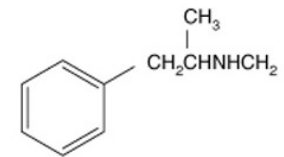
Metilfenidato
Ritalin®

Amfetamine

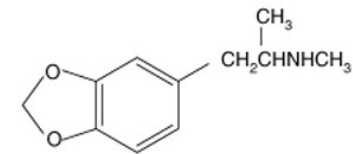
- Amfetamine: amfetamina, metamfetamina
- Designer drugs
 - metilenediossiamfetamina
 - parametossiamfetamina
- Assunzione orale o endovenosa



Amfetamina



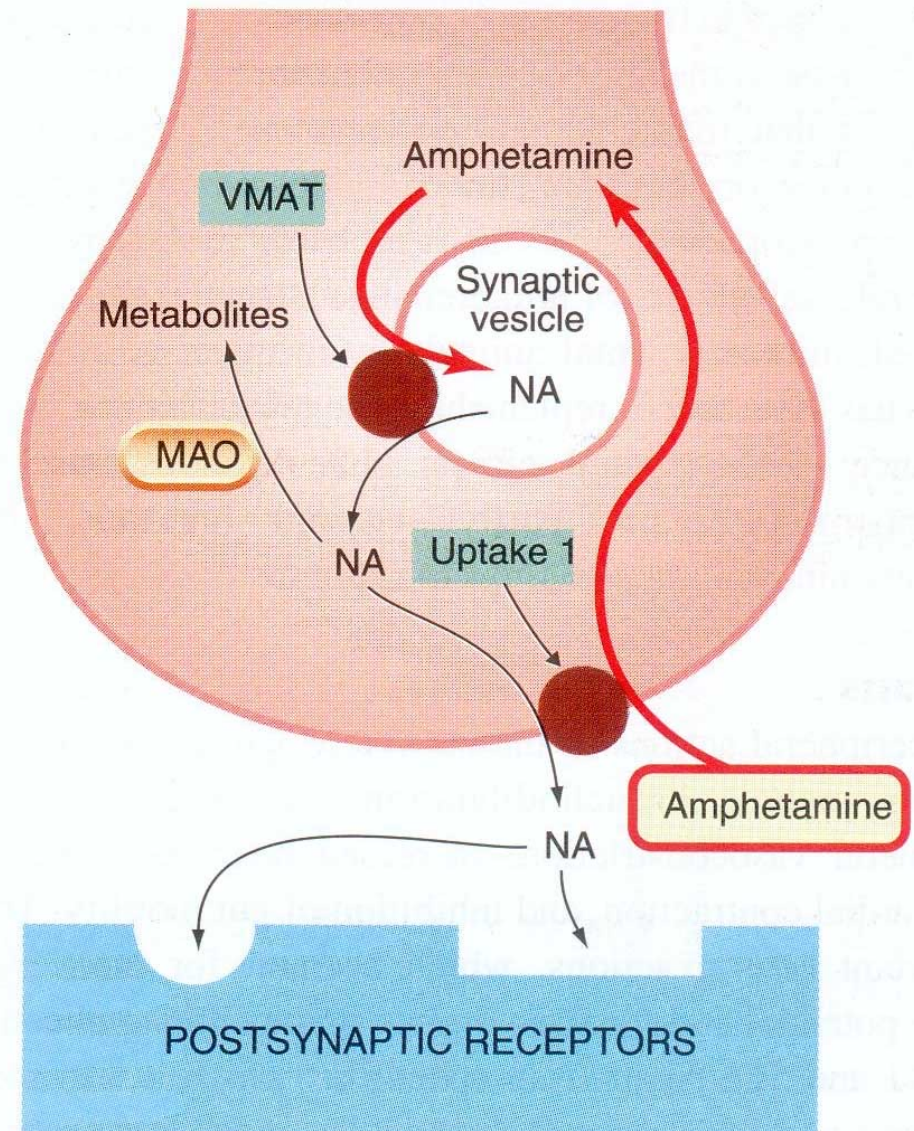
Metamfetamina



Metilendiossimetamfetamina
MDMA, "ecstasy"

Amfetamine

- Gli effetti sono principalmente dovuti ad un aumentato rilascio delle catecolamine, specialmente noradrenalina e dopamina.
- L'uso prolungato ha effetti citotossici probabilmente per un accumulo di metaboliti reattivi



Amfetamine: effetti farmacologici

- Effetti psicostimolanti
 - Euforia, benessere
 - Aumento dell'attività motoria, sensazione di forza
 - Diminuzione del sonno e dell'appetito
- Effetti entattogeni
 - Stato emozionale positivo
 - Empatia
 - Vicinanza con gli altri
- Effetti sulla percezione
 - Esperienze sensoriali piacevoli con aumento della percezione, modifiche della brillantezza e intensità dei colori
 - Maggiore acutezza visiva e uditiva

Amfetamine

- effetti simpaticomimetici periferici (aumento della PA e inibizione della motilità gastrointestinale, tachicardia, secchezza delle fauci)
- L'effetto stimolante dura poche ore, ed è seguito da depressione e ansia.

Amfetamine: effetti avversi



- Colpo di calore (MDMA)
- Emorragie e infarti cerebrali
- Insufficienza multiorgano
- Comportamento stereotipato e psicotico con somministrazione prolungata.
- Neurotossicità?

Amfetamine

- La tolleranza agli effetti simpaticomimetici periferici e anoressizzante si sviluppa rapidamente, più lentamente per gli effetti stimolatori.
- Non c'è una chiara sindrome d'astinenza; si stima che circa il 5% degli utilizzatori progrediscono ad una dipendenza totale → psicosi da amfetamine.
- Nel ratto, inducono degenerazione dei corpi cellulari e degli assoni dei neuroni serotoninergici
- Le amfetamine possono essere utili nel trattamento della narcolessia ed anche (paradossalmente) nel controllo dei bambini ipercinetici (ADHD). La dexfenfluramina viene utilizzata come anoressizzante.

ARCHIVIO DEL CORRIERE DELLA SERA

Sezione: reati droga - Pagina: 021

(18 aprile, 2007) Corriere della Sera

Stampa

Arrestato assieme alla moglie, aveva studi a Milano e Roma. La Finanza ha intercettato un corriere dalla Francia con i farmaci proibiti

Anfetamine per dimagrire, medico in cella

Aveva più di 200 pazienti. Pagavano mille euro a trattamento

MILANO - Calavano di chili e si calavano la droga. Volendolo, nel primo caso. Senza saperlo, nel secondo. E

Cocaina

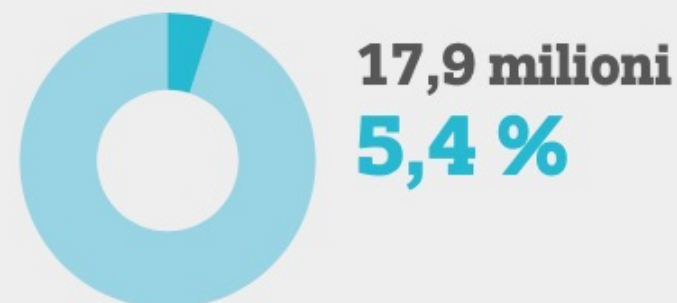


Adulti (15-64 anni)

Consumo nell'ultimo anno:



Consumo nell'arco della vita:



Giovani adulti (15-34 anni)

Consumo nell'ultimo anno:



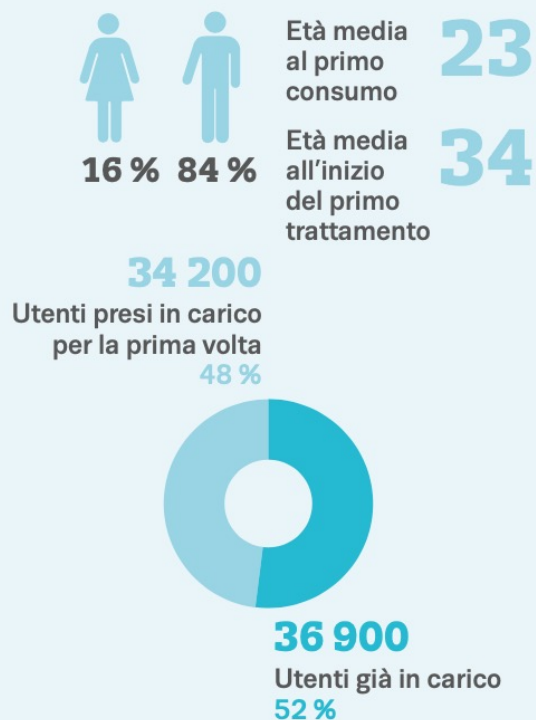
Stime nazionali
dell'uso nell'ultimo anno



COCAINA

Consumatori di cocaina che si sottopongono a trattamento

Caratteristiche

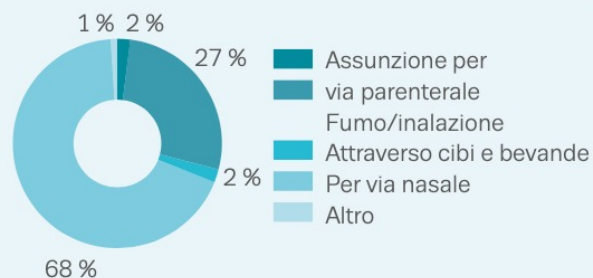


Frequenza di consumo nell'ultimo mese

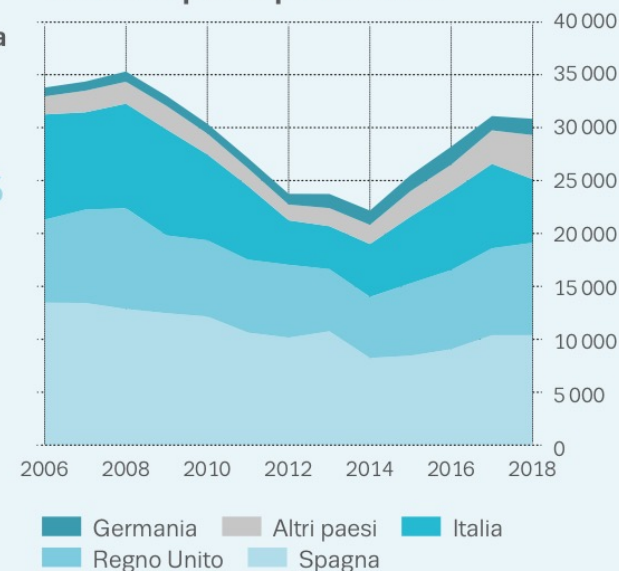
Consumo medio di 4,1 giorni alla settimana



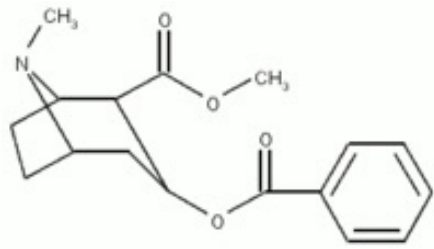
Via di somministrazione



Tendenze relative agli Utenti presi in carico per la prima volta



Oltre alle tendenze, i dati riguardano tutti gli utenti in carico per i quali la cocaina è la droga primaria. Le tendenze relative agli utenti presi in carico per la prima volta si basano su 24 paesi. Solo i paesi che dispongono di dati per almeno 11 dei 13 anni considerati sono inclusi nel grafico delle tendenze. I valori mancanti sono interpolati da anni adiacenti. A causa di cambiamenti nel flusso dei dati a livello nazionale, i dati a partire dal 2014 riferiti all'Italia non sono confrontabili con gli anni precedenti. I dati riferiti al Regno Unito per il 2018 non comprendono l'Irlanda del Nord.



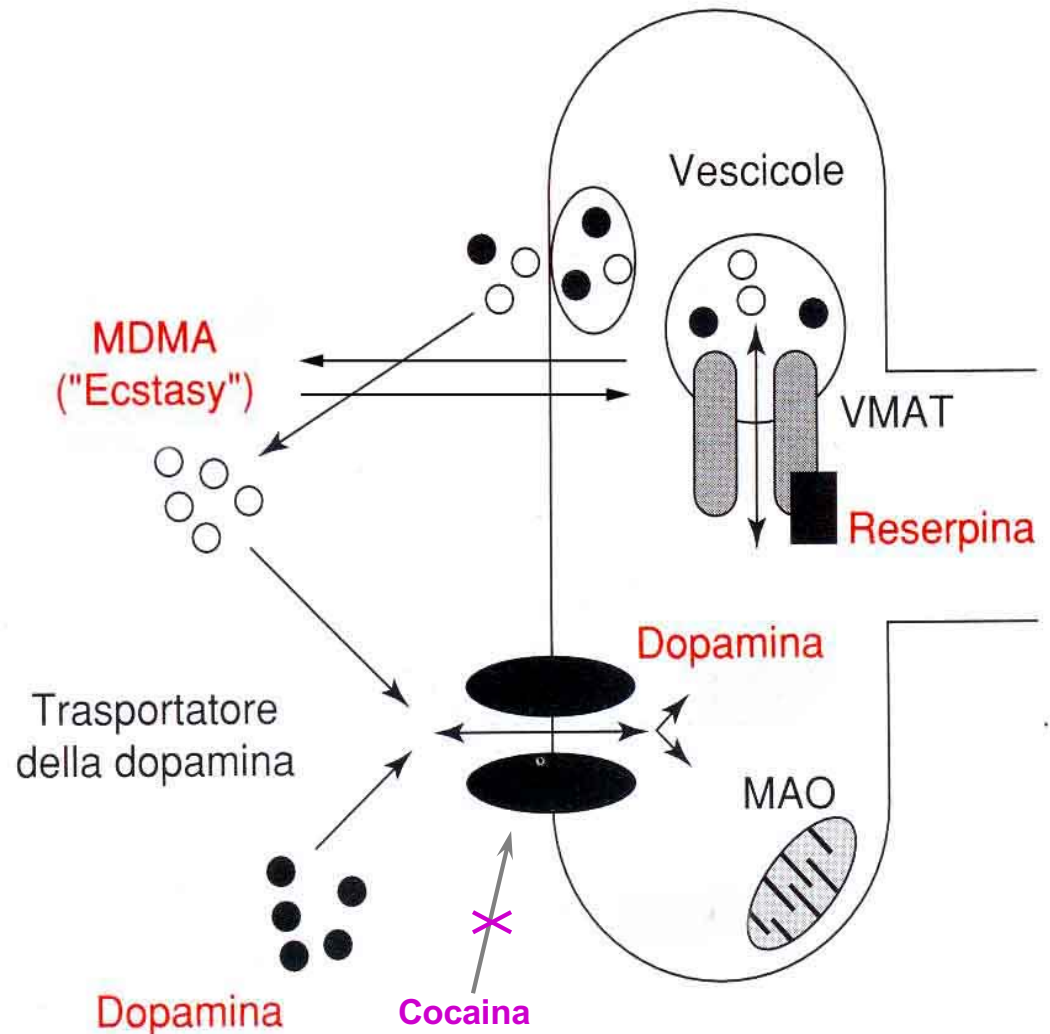
Cocaina: modalità di assunzione

- Foglie di *Erythroxylon coca*
- Cloridrato di cocaina (via orale, intranasale o endovenosa, anche miscelata all'eroina speedball)
- Cocaina base in forma di crack (via inalatoria)



Cocaina

- La cocaina agisce inibendo la captazione delle catecolamine (specialmente dopamina, ma anche noradrenalina e serotonina) dalle terminazioni nervose.



Cocaina: effetti farmacologici



- Effetti comportamentali: euforia, loquacità, aumento dell'attività motoria, aumentata vigilanza e esaltazione delle sensazioni piacevoli
- Effetti psicotomimetici rari.
- Azioni periferiche: tachicardia, vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna, aumento della temperatura corporea, midriasi.
- Inibisce i canali del sodio voltaggio dipendenti nel sistema nervoso periferico, bloccando l'inizio e la propagazione dei potenziali d'azione (azione anestetica locale)
- Durata d'azione breve (30 min).

Cocaina: effetti avversi



- Psichiatrici
 - Comportamento violento, psicosi, ansietà
- Cardiovascolari
 - Angina, infarto, aritmie, ischemia dei vasi periferici, ischemia nasale
- Neurologici
 - Ictus, convulsioni
- Polmonari (nei fumatori di crack)
 - Dispnea, edema polmonare
- Alterazioni fetali
 - Ridotte dimensioni cerebrali, basso peso, parto pretermine
- Dipendenza
 - Psicologica (molto rapida)
 - La cocaina non causa una chiara dipendenza fisica (sì quando fumata: disforia, depressione, sonnolenza, affaticamento, craving, bradicardia)

Farmaci psicotomimetici (psichedelici o allucinogeni)

Influenzano il pensiero, la percezione e l'umore

- Sostanze che agiscono sui trasportatori o recettori della 5-HT
 - LSD
 - Psilocibina e mescalina
- Antagonisti dei recettori del glutammato NMDA
 - Fenciclidina (PCP, angel dust), ketamina (special K)



Vietiamo i funghi magici svolta anti-droga dell' Olanda

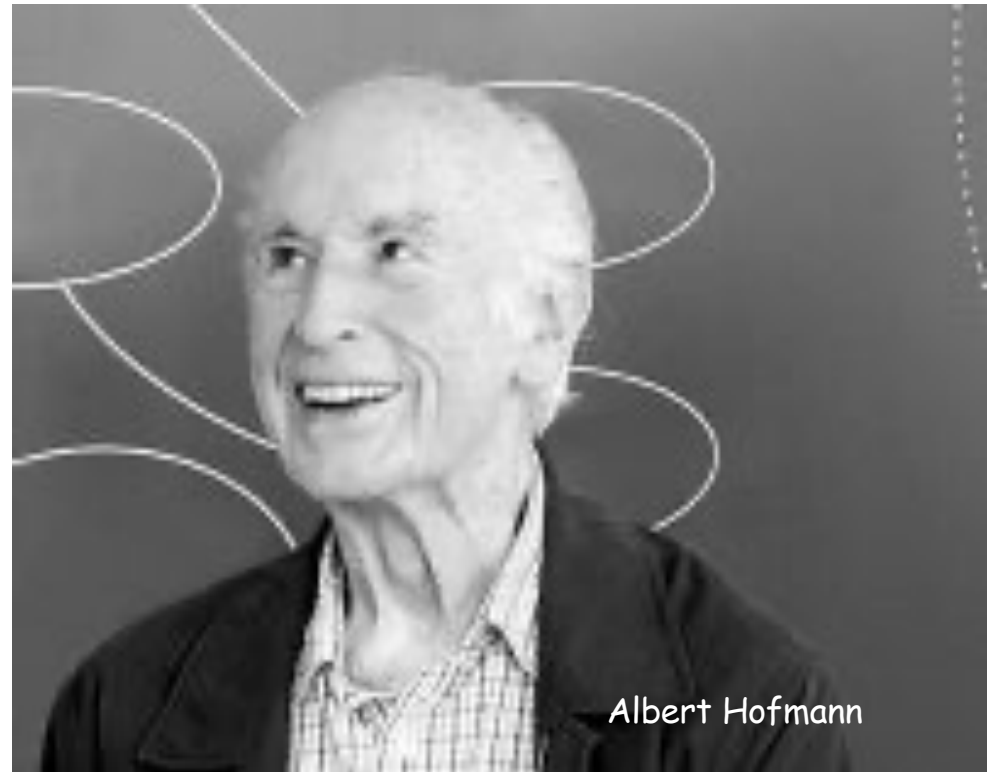
Repubblica — 27 aprile 2008 pagina 16 sezione: POLITICA ESTERA

BRUXELLES - L' Olanda dice basta alla vendita dei funghi allucinogeni, l' attrazione che insieme agli spinelli ogni anno fa sbarcare nel Paese milioni di giovani turisti provenienti da tutto il mondo. La decisione del Governo dovrà ottenere il via libera del Parlamento, orientato a dare il proprio assenso dopo che negli ultimi mesi l' opinione pubblica è stata scossa da una serie di incidenti riconducibili al consumo dei rinomati magic mushrooms. La goccia che ha fatto traboccare il vaso ha visto come tragica protagonista Gaëlle Caroff, una diciassettenne francese in vacanza ad Amsterdam morta dopo essersi gettata da un ponte. Aveva appena mangiato un funghetto. «Il loro consumo può provocare comportamenti estremamente pericolosi», ha spiegato il governo al momento dell' approvazione della legge. Sono rischiosi solo se mischiati ad alcol e altre droghe, è stata la vana replica dei commercianti specializzati nella vendita dei mushrooms: «Se ce la fanno con i funghi, certamente proveranno a proibire anche gli spinelli», hanno avvertito. Tuttavia le statistiche parlano chiaro: nel 2004 i ricoveri d' emergenza legati ai funghetti sono stati 55, mentre nel 2006 sono schizzati a 128. Al contrario dei funghi secchi, proibiti da anni, quelli freschi sono legalmente in vendita nei cosiddetti "smart shop", negozi nei quali è possibile trovare un' abbondanza di sostanze psicotrope naturali. Una pacchia per gli stranieri che ad Amsterdam possono provare allucinazioni e partecipare ai mushrooms party in modo perfettamente legale (gli effetti sono simili a quelli dell' Lsd, ma più leggeri). E sono proprio i turisti ad essere in cima alle statistiche su ricoveri e incidenti, provocando così le maggiori preoccupazioni. Non solo legate ai funghi. A Maastricht, ad esempio, il sindaco ha deciso di spostare fuori dal centro storico i coffee shop che richiamano milioni di viaggiatori dello spinello intasando la città. L' Olanda sta vivendo una sorta di crisi d' identità, stretta tra chi difende le radicate libertà individuali e chi invece preme per stringere le maglie. Come dimostra la scelta di ridurre le dimensioni del quartiere a luci rosse più famoso del globo, quello di Amsterdam. Ma altrove le spinte vanno in senso opposto. Basti pensare alla piccola storia di Terneuzen, cittadina olandese dove il sindaco ha proposto di rendere legale la coltivazione di cannabis per risolvere la storica "ipocrisia" dei coffee shop: se vendere gli spinelli è permesso ma le piantagioni sono illegali, da dove arrivano marijuana e hashish? Dalla criminalità. Ragion per cui ha lanciato l' idea di legalizzare la coltura delle quattro tonnellate all' anno di cannabis necessarie per rifornire i due coffee shop cittadini che ogni giorno richiamano 2200 avventori, il 90% dei quali belgi o francesi. - ALBERTO D' ARGENIO



Farmaci psicotomimetici (psichedelici o allucinogeni)

- “le facce di quelli che mi circondavano sembravano grottesche e colorate come delle maschere....marcata agitazione, alternata a paralisi....sensazione di pesantezza della testa, degli arti e del corpo intero, come se fossero pieni di piombo...percepivo un chiaro riconoscimento della mia condizione, nella quale, con le modalità di un osservatore indipendente, qualche volta osservavo me stesso girare come un folle” “e mi svegliai il mattino successivo sentendomi perfettamente bene”



Farmaci psicotomimetici

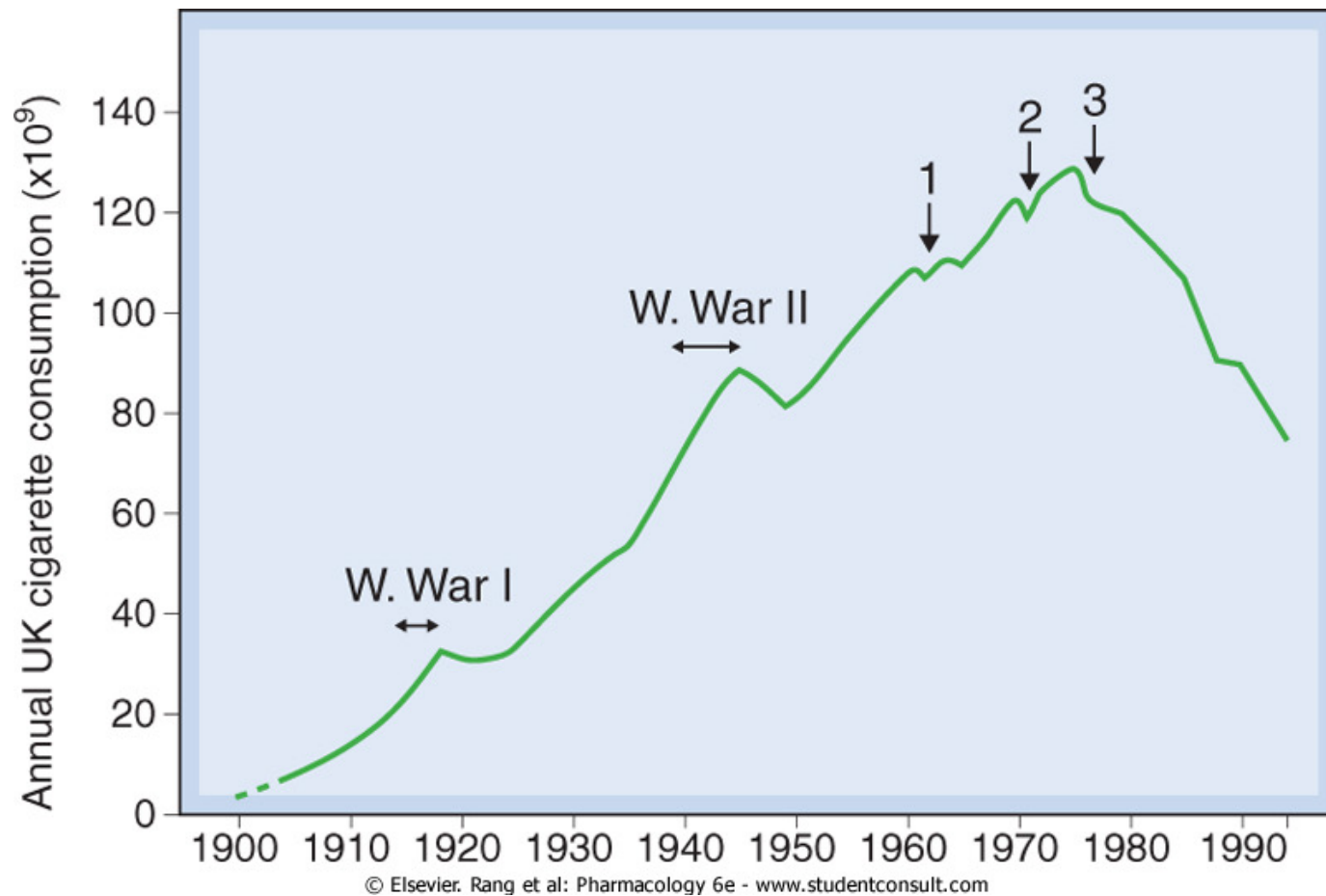
- Determinano cambiamenti sensoriali, in parte simili ai sintomi della schizofrenia acuta, sensazioni durature di dissociazione psichica e pensiero disordinato, qualche volta con allucinazioni spaventose e deliri che possono portare alla violenza (bad trips). Gli episodi allucinatori possono ritornare anche dopo un lungo periodo di tempo (flashback). L'LSD e la fenciclidina precipitano gli attacchi schizofrenici nei pazienti sensibili e l'LSD può causare cambiamenti psicopatologici duraturi. Sono farmaci molto pericolosi.
- Non causano dipendenza fisica né psicologica e nei modelli animali tendono a produrre effetti di tipo avversivo piuttosto che di rinforzo. Non attivano il sistema dopaminergico mesolimbico. La tolleranza si sviluppa rapidamente.

Nicotina e tabacco



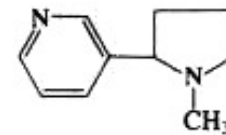
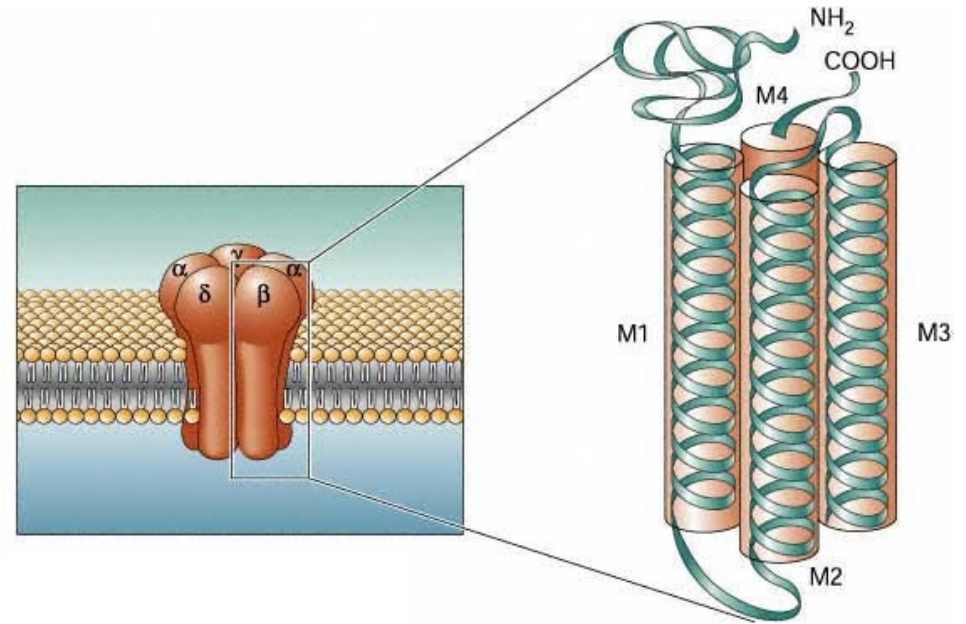
fiore

Consumo di sigarette nel Regno Unito

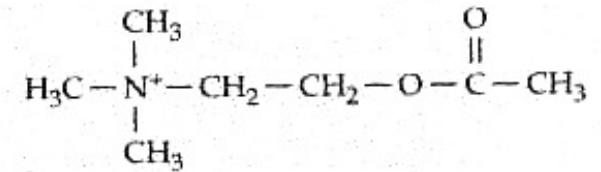


Recettori nicotinici

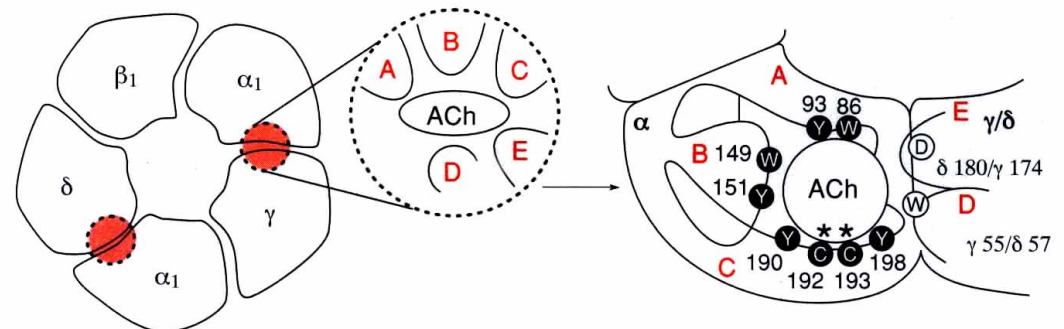
- Sono recettori canale, complessi macroproteici transmembranari che formano un canale ionico la cui possibilità di apertura è fortemente stimolata dal legame con l'agonista
- L'apertura produce una veloce entrata di ioni, spinti dal gradiente elettrochimico, con rapido cambiamento delle concentrazioni ioniche intracellulari e depolarizzazione della membrana postsinaptica ed eccitazione neuronale (mecamilamina è l'antagonista).

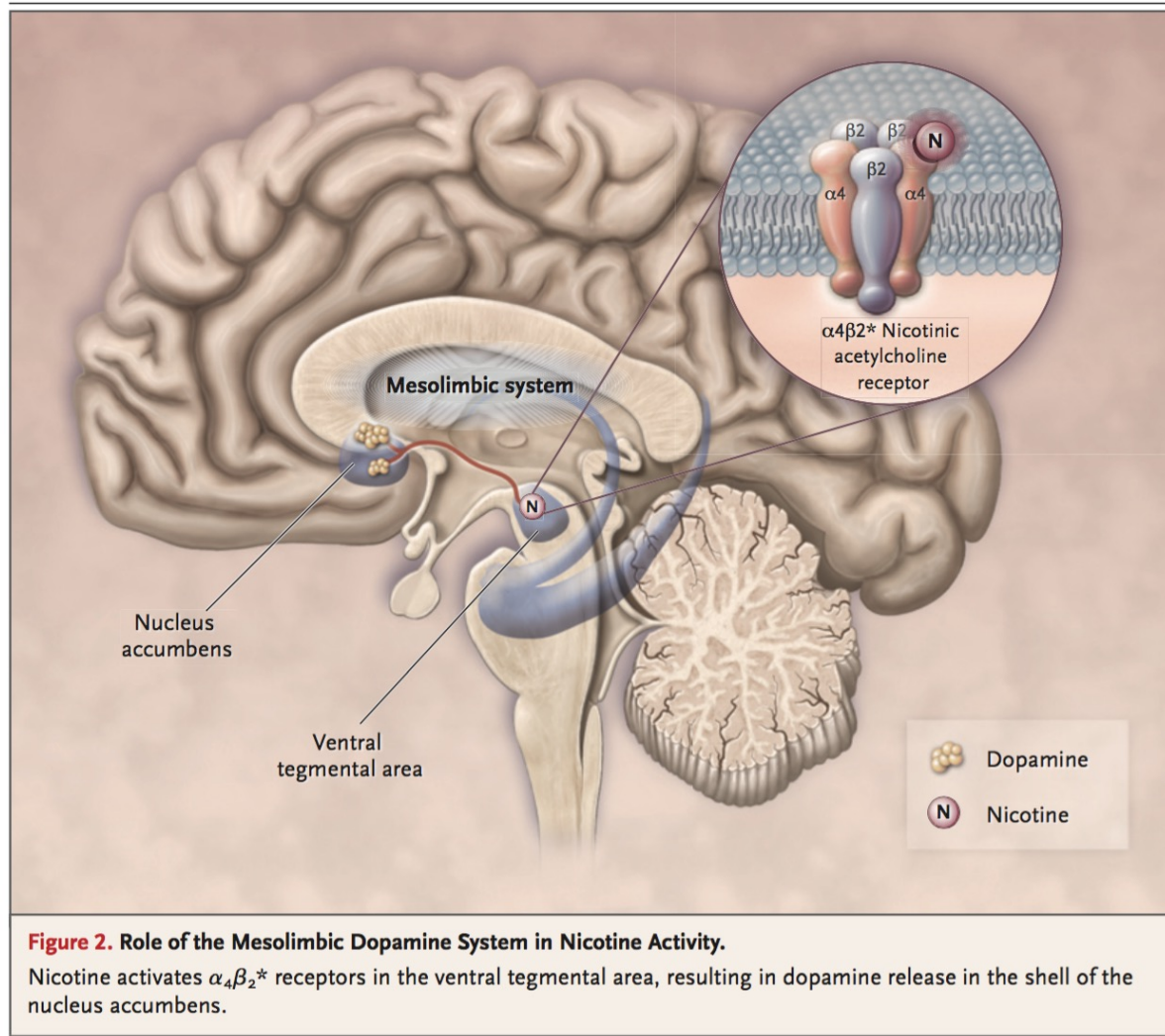
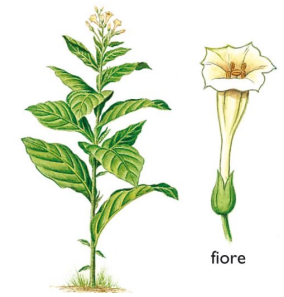


Nicotine

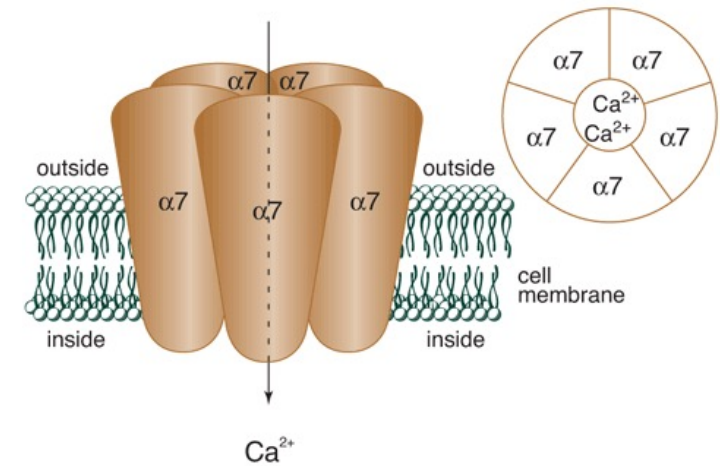


Acetylcholine

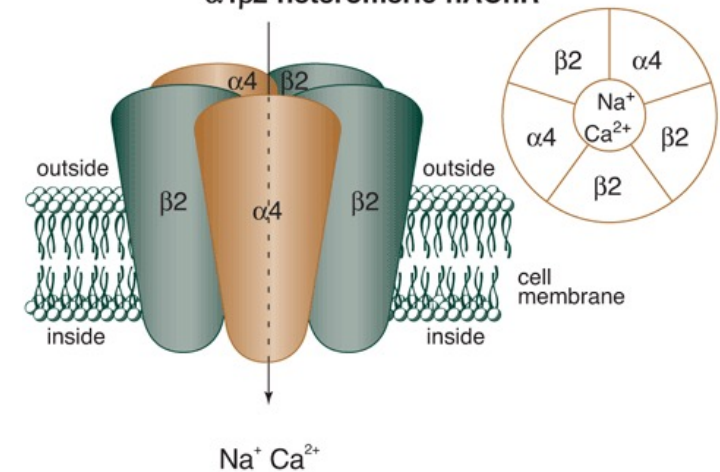




Five $\alpha 7$ subunits form an $\alpha 7$ homo-oligomeric nAChR



Two $\alpha 4$ and three $\beta 2$ subunits form an $\alpha 4\beta 2$ heteromeric nAChR



Benowitz NL, New Engl J Med 2010

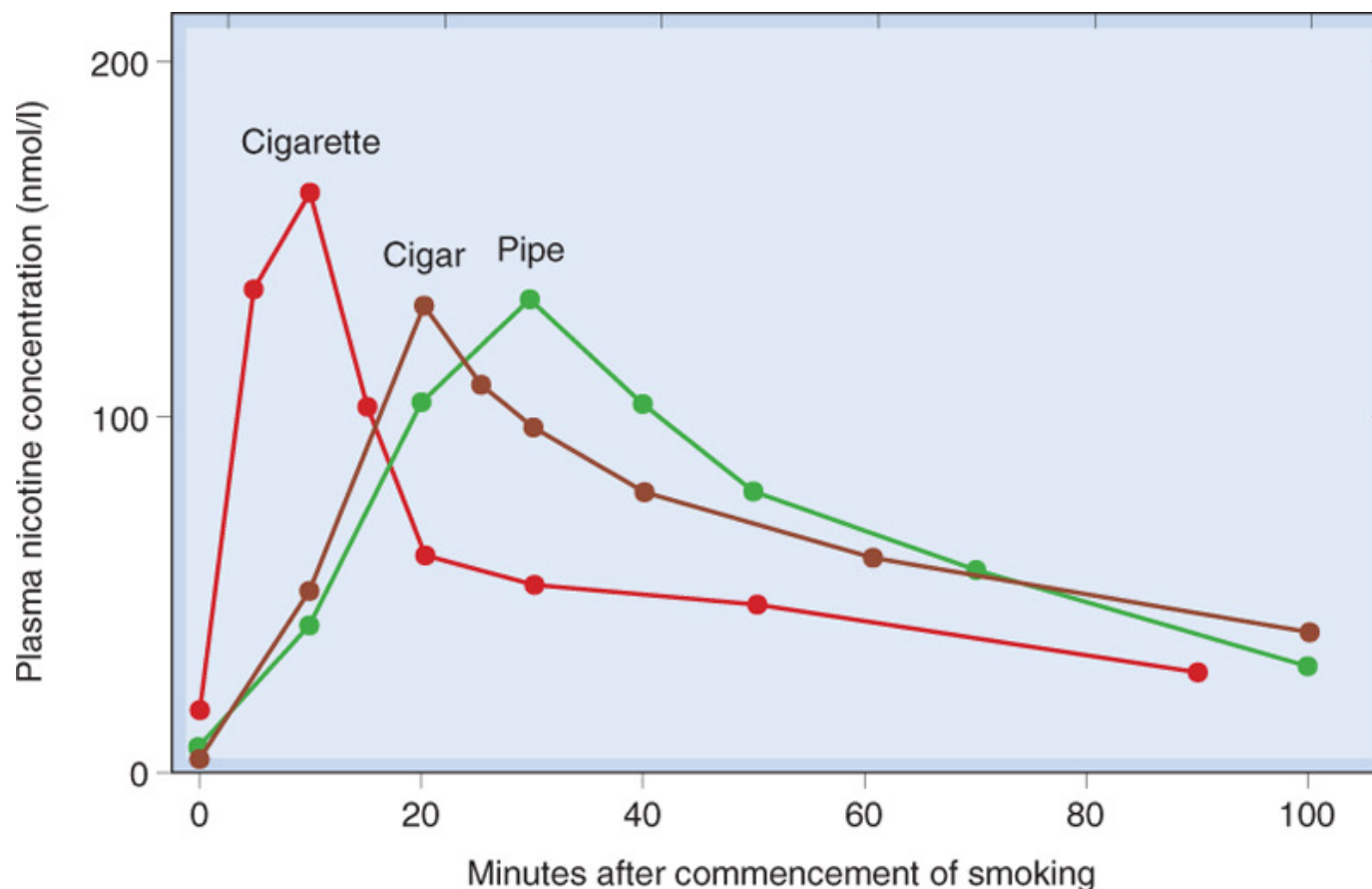
Nicotina: effetti centrali

- Attiva i recettori colinergici centrali ($\alpha_4\beta_2$) localizzati nella corteccia e nell'ippocampo (funzione cognitiva) e nell'area ventrale tegmentale da cui originano le vie dopaminergiche dirette al nucleo accumbens (vie della gratificazione).
- La somministrazione cronica determina un marcato aumento del numero di recettori
- A livello spinale determina un rilasciamento della muscolatura scheletrica
- Le funzioni più alte possono essere influenzate in entrambi i modi dalla nicotina a seconda della dose e delle circostanze

Nicotina

- Effetti periferici: legati alla stimolazione gangliare del sistema nervoso autonomo e all' aumentata secrezione di adrenalina e noradrenalina dalla midollare del surrene:
 - tachicardia, aumento della gittata cardiaca, e della pressione arteriosa, riduzione della motilità GI, sudorazione. Sono effetti che tendono ad andare incontro a tolleranza
 - Aumenta la concentrazione plasmatica di acidi grassi, probabilmente a causa della stimolazione della secrezione di adrenalina.
 - Il peso dei fumatori è mediamente inferiore di 4 kg rispetto a quello dei non fumatori.

Nicotina



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

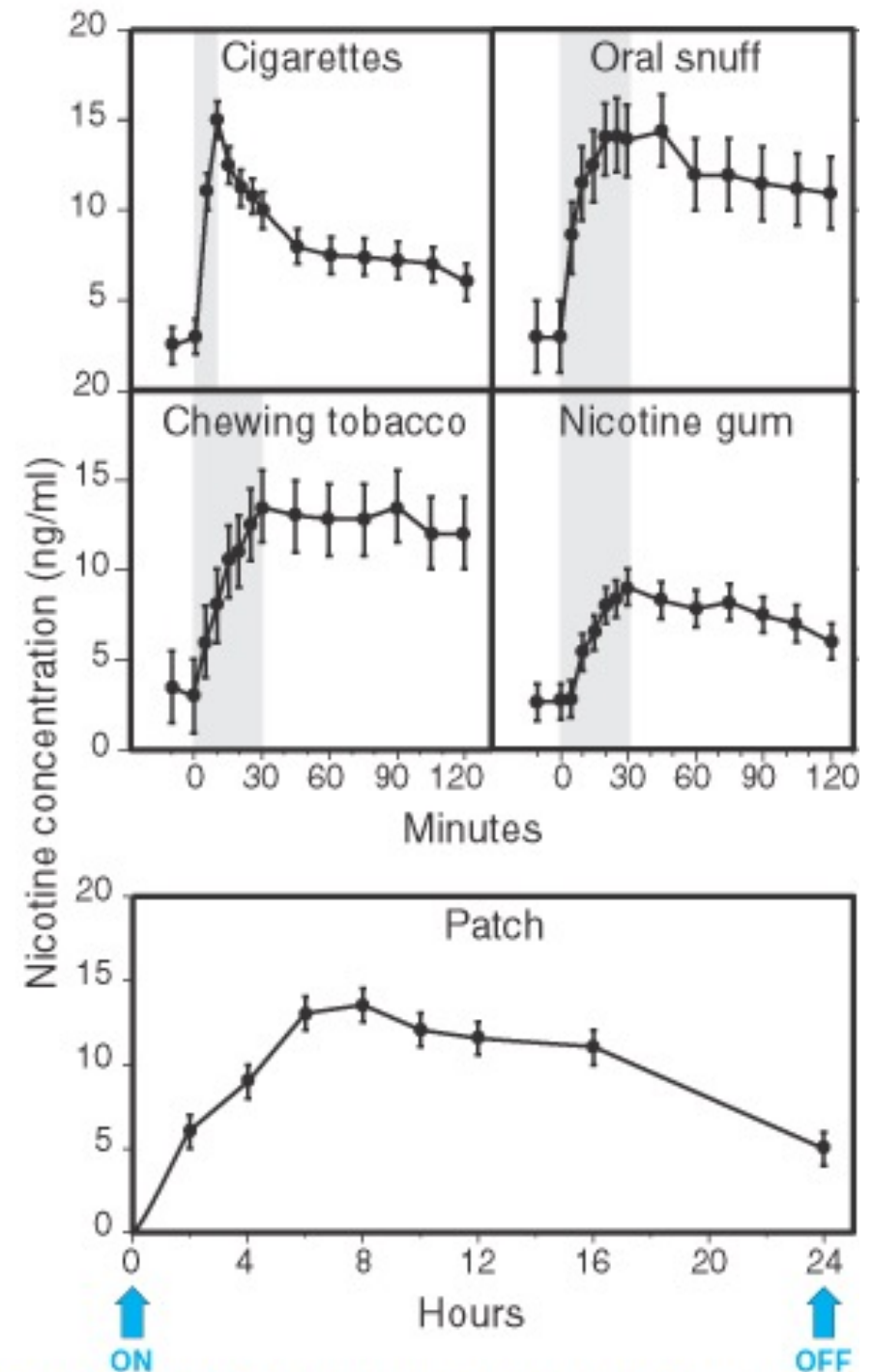
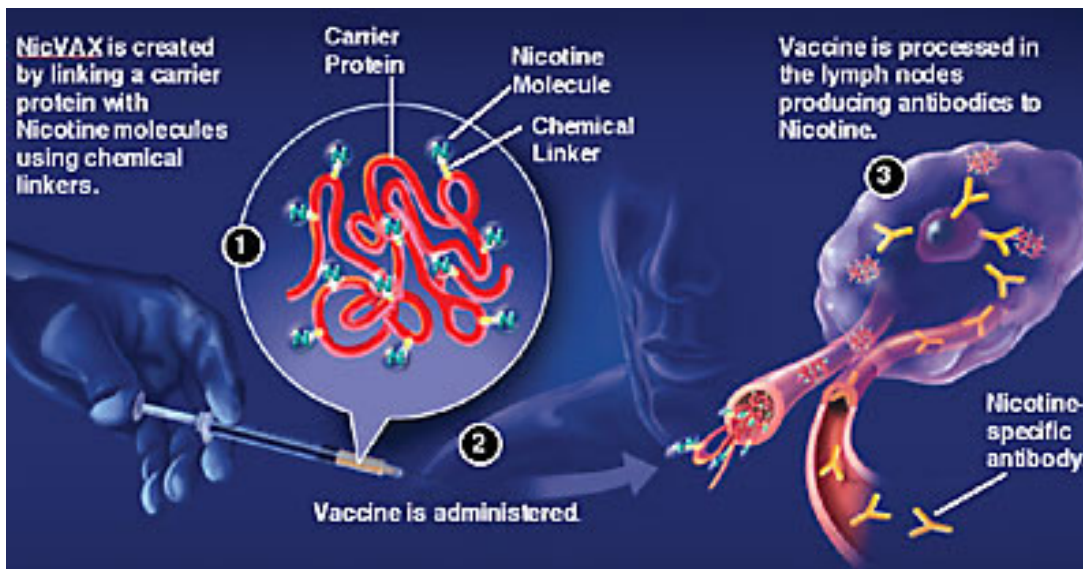
Una sigaretta contiene mediamente 0.8 g di tabacco e 9 - 17 mg di nicotina, di cui circa il 10% viene assorbito.

Nicotina

- È tra i farmaci più potenti nel causare dipendenza psichica (attiva la via della gratificazione mesolimbica)
- L'eliminazione della subunità $\beta 2$ del recettore nicotinico in topi transgenici blocca le proprietà di appagamento e l'aumento di rilascio di dopamina causati da nicotina
- Induce anche tolleranza e dipendenza fisica
- **Sindrome da astinenza da nicotina:**
 - Irritabilità, impazienza, ostilità
 - Ansia
 - Umore disforico o depresso
 - Difficoltà di concentrazione
 - Irrequietezza
 - Riduzione della frequenza cardiaca
 - Aumento di appetito e di peso

Nicotina

- Il tasso di astinenza a 12 mesi è del 20% circa (il peggior risultato rispetto a qualsiasi altra dipendenza)
- Nicotina
- Terapia comportamentale
- Bupropione (formulazione a rilascio controllato)
- Vaccini ?



Effetti dannosi del fumo

- Il fumo è la maggior causa di morte evitabile, responsabile del decesso di almeno una persona su 10, a livello mondiale
- Cancro ai polmoni e tratto respiratorio superiore, esofago, pancreas, vescica...(catrame)
- Malattie coronariche e altre malattie vascolari (nicotina, monossido di carbonio)
- Bronchite cronica
- Effetti dannosi durante la gravidanza

Probabili responsabili degli effetti dannosi del fumo

- Catrame e irritanti, biossido d' azoto, formaldeide, idrocarburi policiclici con attività cancerogena e promotori tumorali (neoplasie)
- Nicotina (ridotto sviluppo fetale, malattie cardiovascolari)
- Monossido di carbonio (ridotto sviluppo fetale, malattie cardiovascolari)
- Aumentato stress ossidativo (aterogenesi, malattia polmonare cronica ostruttiva)

