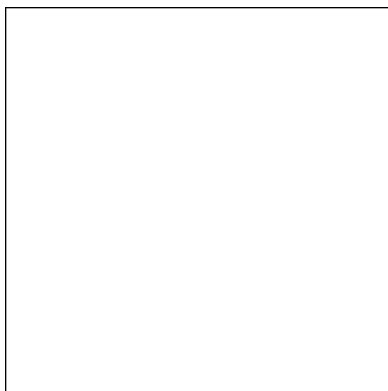


# Caleidoscopio

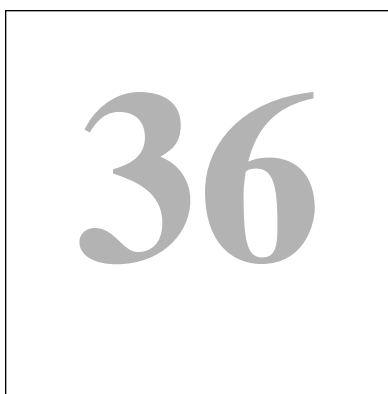
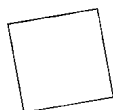
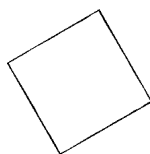
*Italiano*



**Cesare Baccini**

## Le droghe d'abuso (II)

Chimica, biochimica, farmacologia e tossicologia  
(Allucinogeni, amfetamine, barbiturici, alcool etilico,  
benzodiazepine, nicotina, fenciclidina, meprobamato e  
buprenorfina)

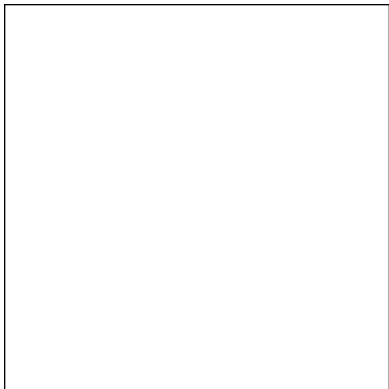


Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**



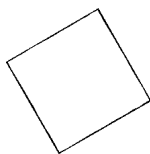
# Caleidoscopio

*Italiano*



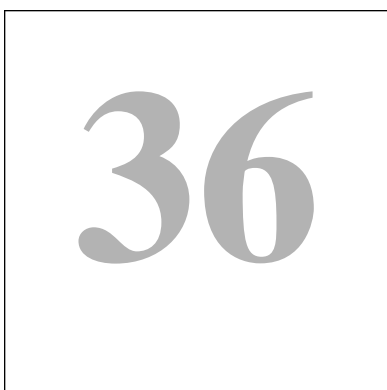
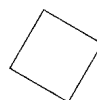
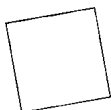
**Cesare Baccini**

*Sezione di ricerche radiochimiche ormonali, farmacologiche  
e tossicologiche del Servizio di Laboratorio Analisi  
Ospedale S. Maria delle Croci  
Via Missiroli, 10 - 48100 Ravenna Tel. 0544 - 409266*



## Le droghe d'abuso (II)

**Chimica, biochimica, farmacologia e tossicologia  
(Allucinogeni, amfetamine, barbiturici, alcool etilico,  
benzodiazepine, nicotina, fenciclidina, meprobamato e  
buprenorfina)**



**Direttore Responsabile  
Sergio Rassu**



---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1988

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassu**  
**Via Pietro Nenni, 6**  
**07100 Sassari**

# Caleidoscopio

*Italiano*

## **Editoriale**

Completiamo con questo secondo volume lo studio delle droghe d'abuso dal punto di vista chimico, biochimico, farmacologico e tossicologico.

L'Autore, anche in questo caso il Professor Cesare Baccini, è un chimico e biochimico, specialista in biochimica e chimica clinica, socio della Società Italiana di Biochimica Clinica all'interno della quale ha ricoperto ruoli di prestigio.

Dopo esser stato ricercatore universitario, per alcuni anni, nel mitico Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pisa, diretto dal Professor Luigi Donato, opera attualmente, come direttore chimico, presso l'Ospedale S. Maria della Croce di Ravenna, con la responsabilità della sezione di Ricerche Radiochimiche, Ormonali, Farmacologiche e Tossicologiche del Servizio di Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche diretto dal Professor Bruno Giuliani.

Autore di oltre cento pubblicazioni scientifiche, di nove volumi di interesse chimico-clinico, endocrinologico, farmacologico e tossicologico, ha svolto oltre centoquaranta relazioni scientifiche a convegni e congressi nazionali ed internaziona/i ed è stato a sua volta promotore di Congressi e Simposi di assoluto valore scientifico.

Dal 1979 collabora con l'Istituto Superiore di Sanità nel settore della diagnostica delle sostanze d'abuso ed ha contribuito alla progettazione ed alla realizzazione del "Progetto Tossicodipendenze" del Ministero della Sanità e del Ministero della Difesa.

Da alcuni anni è stato inoltre incaricato dell'insegnamento di Biochimica Endocrina presso la scuola di Specializzazione di Andrologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa, diretta dal Professor Giuseppe Fabrizio Menchini Fabris.

Questo breve quadro della complessa e sfaccettata figura scientifica e culturale del Professor Baccini ritengo rappresenti un sicuro incentivo a valutare con attenzione questa opera che, negli aspetti che l'Autore ha voluto considerare, è completa.

**Sergio Rasso**

*“Alla memoria di Sergio Ferrari;  
amico indimenticabile, uomo esemplare.*

**Sia sempre il suo ricordo una benedizione ”**

*“Il giusto muore...., ma per sottrarlo ai mali  
che vengono, il giusto viene ritirato dal mondo”*

**( Sapienza Rabbinnica)**

*L'autore ringrazia sentitamente sua moglie, Sig.ra Mara Pertucci, disegnatrice ed illustratrice scientifica ed anatomica, per l'esecuzione dei disegni e delle tabelle e per la preziosa collaborazione.*

## INTRODUZIONE

Nel primo volume abbiamo trattato delle tre principali droghe d'abuso; oppioidi, cocaina, e cannabinoidi, ora prendiamo in esame altri tipi di droghe, generalmente dette "secondarie".

Nella Tabella 1 sono riportate le principali sostanze d'abuso usate cronicamente a scopo non terapeutico suddivise in tre classi: "deprimenti del Sistema Nervoso Centrale (S.N.C.)", "stimolanti del S.N.C." ed "allucinogeni".

SOSTANZA D'ABUSO	DIPENDENZA	DIPENDENZA	TOLLERANZA
	FISICA	PSICOLOGICA	
<b>DEPRIMENTI DEL S.N.C.</b>			
OPPIOIDI (morfina, eroina, ecc.)	++++	++++	++++
BARBITURICI	+++	+++	++
ALTRI IPNOTICO-SEDATIVI	+++	+++	++
ALCOOL ETILICO	+++	+++	++
MEPROBAMATO	+++	+++	+
BENZODIAZEPINE+	+-	+++	+
<b>STIMOLANTI DEL S.N.C.</b>			
AMFETAMINA, METAMFETAMINA, AMFETAMINO SIMILI	+	+++	++++
COCAINA	-/+**	+++	+**
TABACCO (Nicotina)	-/+	+++	+
<b>ALLUCINOGENI</b>			
LSD*	-	++	++
MESCALINA	-	++	+
CANNABINOIDI (bassa dose di THC)	-	++	+
CANNABINOIDI (alta dose di THC)	-	++	?
* LSD = Dietilammide dell'acido lisergico			
** Dose - dipendente, a dosaggi elevati			
° THC = Tetraidrocannabinoidi			
(—) = Assenza di effetti; (+) = Lievi effetti; (-.-.-i-) = Effetti marcati.			

**Tabella 1. Sostanze d'abuso comunemente usate che determinano dipendenza fisica, psicologica e tolleranza.**

Per ogni sostanza d'abuso vengono valutate semi-quantitativamente le tre principali Caratteristiche farmaco-tossicologiche: "dipendenza fisica", "dipendenza psicologica" (o psichica) e "fenomeno della tolleranza".

Altre generalità sulle droghe d'abuso sono riportate nel primo volume. In

questa sede tratteremo degli allucinogeni (con eccezione dei cannabinoidi, già trattati, a parte, nel primo volume), delle amfetamine, dei barbiturici, dell'alcool etilico, delle benzodiazepine, del tabacco (nicotina), del meprobamato, della fenciclidina e della buprenorfina. Come è facile osservare dai dati riportati nella Tab. 1, le diverse sostanze d'abuso mostrano marcate differenze nelle tre caratteristiche farmaco-tossicologiche prese in esame, oltre che nelle caratteristiche chimico-fisiche.

Anche per questo secondo volume viene scelto l'approccio chimico e biochimico al "problema droga", con particolare riferimento alle strutture chimiche delle varie droghe esainmate ed alle correlazioni tra queste strutture e gli effetti farmaco-tossicologici provocati nei soggetti che le assumono.

## ALLUCINOGENI

Sono comunemente dette “allucinogene” alcune sostanze chimiche in grado di determinare nell'uomo del disturbi psichici di varia entità, in gran parte riconducibili a quelli osservati in certe malattie mentali come la psicosi e la schizofrenia.

Gli allucinogeni provocano nell'uomo delle alterazioni psicosensoriali principalmente a carico della sfera visiva e, per questo motivo, ne deriva la denominazione di allucinogeni o psicotomimetici.

Gli allucinogeni rappresentano uno dei più antichi tipi di droga e vengono utilizzati da millenni presso diverse civiltà.

La maggior parte delle sostanze allucinogene è di tipo vegetale, ma sono state prodotte, per via semi-sintetica o sintetica, diverse sostanze chimiche caratterizzate da marcati effetti allucinogeni. Infatti, il più potente agente psicotomimetico conosciuto è l'LSD o dietilammide dell'acido d-lisergico, un prodotto semi-sintetico di cui non si conosce la presenza nelle piante.

RE. Schultes e A. Hofmann hanno stimato che vi sono soltanto 120 specie di allucinogeni per circa 600000 piante, con una forte concentrazione nelle Americhe; solo 20-30 sono le sostanze allucinogene di una certa importanza farmaco-tossicologica.

Le piante impiegate come allucinogeni non sono distribuite in modo uniforme nel mondo vegetale e quelle usate dall'uomo sono soltanto membri delle famiglie dei funghi e delle angiosperme.

Poiché non tutte le sostanze allucinogene sono considerate degli stupefacenti, in questo libro verranno esaminate solo quelle sostanze di origine vegetale, semi-sintetica e sintetica che, allo stato attuale, sono riconosciute come stupefacenti sia a livello nazionale che internazionale.

Nella Tabella 2 sono riportate le principali sostanze allucinogene di origine naturale, semi-sintetica e sintetica.

NATURALI	SEMISINTETICI	SINTETICI
- Mescalina	- LSD (Dietilammide dell'acido d-lisergico)	- D.E.T (N, N Dimetiltriptamina)
- Psilocina	- Ammide dell'acido d-lisergico	- D.O.M. o S.T.P. (Dimetossimetilamfetamina)
- Psilocibina	- Monoetilammide dell'acido d-lisergico	- T.M.A. (Trimetossiamfetamina)
- Bufotenina	- Acetildietilammide dell'acido d-lisergico	- Fenciclidina
- D.MT. (N,N-Dimetiltriptamina)		

**Tabella 2. Principali allucinogeni: classificazione preparativa**



Oggi è noto che il meccanismo d'azione degli allucinogeni è legato alla loro interazione con i "mediatori chimici", ossia con le sostanze chimiche che costituiscono il "mezzo" attraverso il quale si propagano gli impulsi fra le cellule nervose a livello delle sinapsi e le sostanze attive del SNC.: acetilcolina, adrenalina, istamina e 5-idrossitriptamina (o serotonina).

Gli allucinogeni presentano, generalmente, marcate affinità strutturali con questi mediatori chimici (essenzialmente con l'adrenalina e la 5-idrossitriptamina) ed agiscono od imitandone il meccanismo d'azione od antagonizzando l'azione dei mediatori. Sostituendosi alle ammine biogene come substrati per l'enzima "MonoAmmino-Ossidasi" (MAO), gli allucinogeni impedirebbero, indirettamente, la eliminazione di tali ammine e quindi ne determinerebbero un incremento nel tessuto nervoso (soprattutto nel cervello).

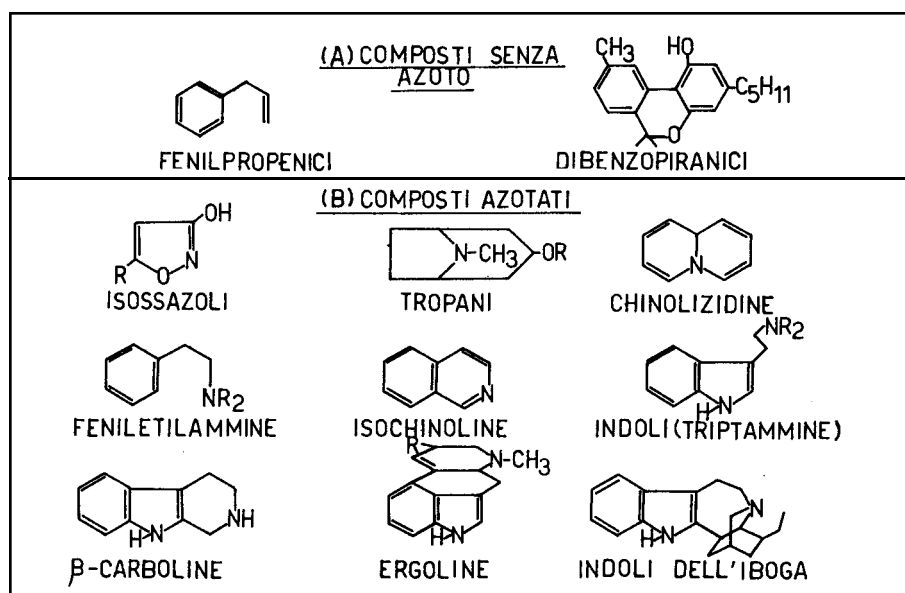


Figura 1. Strutture chimiche dei principali allucinogeni di origine vegetale.

Pertanto, prima di procedere allo studio dei principali allucinogeni, è fondamentale classificarli su una base strutturale.

Limitatamente agli allucinogeni di origine vegetale, la maggioranza di queste sostanze è compresa in pochi modelli strutturali.

Nella Figura 1 sono riportate le strutture chimiche di base dei principali allucinogeni, suddivise in due classi diverse: composti senza azoto (N) e composti azotati.

Nella Tab 3 sono riportati i principali allucinogeni suddivisi in base alla loro struttura chimica in tre classi: derivati della feniletilammina (adrenalinici), derivati indolici (serotonici) e la fenciclidina che deriva dalla piperidina.

FENILETILAMMINICA (o ADRENALINICA)	INDOLICA (o SEROTONINICA)	PIPERIDINICA
- Mescalina - T.M.A.	- LSD e derivati dell'acido d-lisergico (ammide, monoetilammide, acetildietilammide) - D.E.T. - D.MT. - Psilocina - Psilocibina - Bufotenina	- Fenciclidina

**Tabella 3. Principali allucinogeni: classificazione chimico-strutturale.**

## 1. ALLUCINOGENI ADRENALINO-SIMILI

A questo gruppo di allucinogeni appartengono la mescalina, la trimetossiamfetamina (T.M.A.) e la dimetossimetilamfetamina (D.O.M. o S.T.P).

Nella Fig. 2 sono riportate le strutture chimiche di questi tre allucinogeni insieme a quelle della feniletilammina, dell'amminoacido fondamentale fenilalanina, della noradrenalina e delle adrenalina.

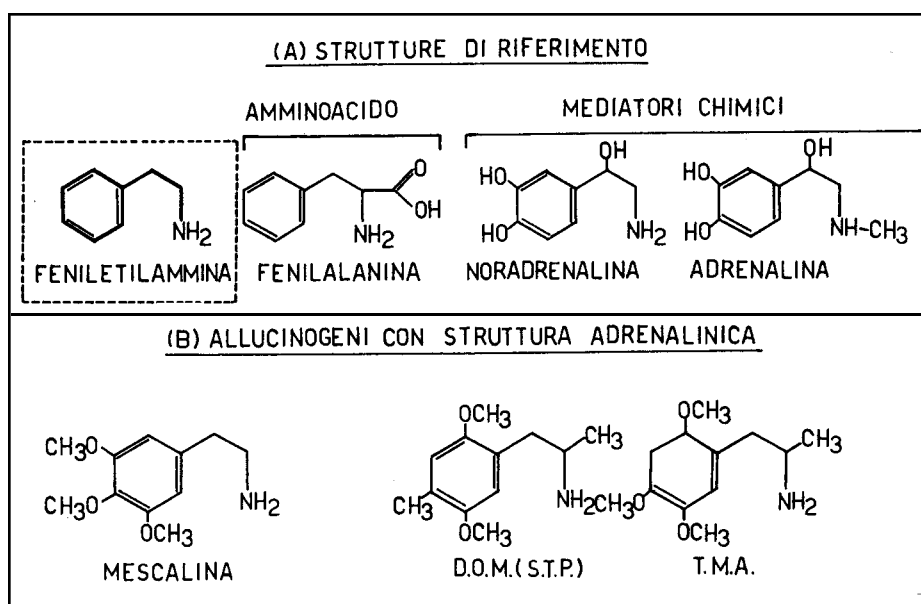
### Mescalina

La mescalina è il principio attivo contenuto in vane specie di cactus non spinosi che crescono nelle alture desertiche del Messico settentrionale e nell'estremo sud degli Stati Uniti, comunemente denominati ("Peyotl" o "Peiote" (*Lophophora Williamsii*, *Anhalonium Lewinii*) ed ha la caratteristica di essere, dal punto di vista stonico, la più conosciuta tra le sostanze allucinogene.

I primi resoconti europei sul peyotl indicano che le popolazioni nomadi del Messico erano al corrente delle sue proprietà già nel 300 aC.

Nel diciassettesimo secolo fu pubblicata una descrizione dettagliata del rito in cui si consumava collettivamente il peyotl fra gli indiani Cora e, nel 1760, un opuscolo cattolico diffuso nel Messico vietava l'uso del peyotl ai credenti.

Sempre nel 1760 il Peyotl veniva usato anche nel Texas dalla popolazione indiana ed a partire dal 1880 si diffuse ampiamente tra la popolazione indiana degli Stati Uniti. Generalmente, il peyotl viene consumato dopo che la pianta è stata essiccata e tagliata in piccoli pezzi; raramente vengono usate le piante fresche o delle bevande inebrianti a base di peyotl



**Figura1. Strutture chimiche dei principali allucinogeni di origine vegetale.**

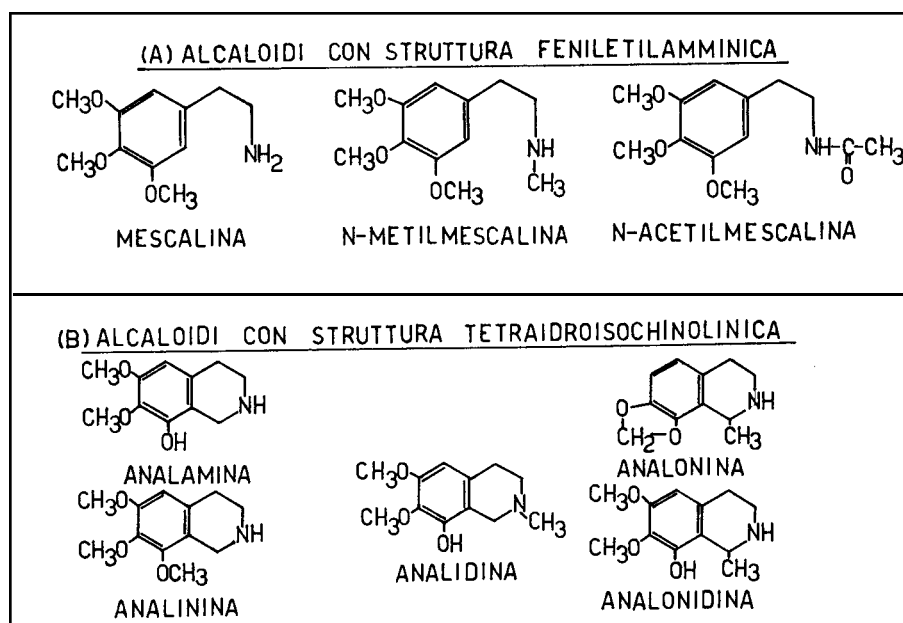
Dopo il processo di essiccamento le piante si disidratano, assumono un colore grigiastro e si formano delle sommità a forma di corona, comunemente denominate "bottoni di mescal" (in lingua inglese "mescal buttons"); questi bottoni vengono messi in bocca dai consumatori, ammorbiti con la saliva ed inghiottiti senza masticazione.

Dal peyotl si possono estrarre, oltre alla mescalina, un'altra ventina di alcaloidi sia con struttura feniletilamminica (N-metil-mescalina e N-acetil-mescalina), sia con struttura tetraidroisochinolinica (analamina, analinina, analidina, analonina).

Nella Fig. 3 sono riportate le strutture chimiche dei principali alcaloidi estratti dal peyotl. Le prime e fondamentali ricerche chimiche e farmacologiche sulla pianta *Lophophora Williamsii* si devono a Heifter e Späth.

Verso la fine del diciannovesimo secolo Heifter isolò dai bottoni di mescal diversi alcaloidi allo stato puro e scoprì che l'alcaloide principale, che chiamò mescalina, presentava le proprietà allucinogene visive caratteristiche del peyotl.

Nei primi anni del ventesimo secolo Ernst Späith dimostrò che la struttura chimica della mescalina è la "3, 4, 5-trimetossifenilettilammina" e, nel 1919, fu anche in grado di produrre l'alcaloide per sintesi chimica.



**Figura 3. Composizione alcaloide del "Peyotl".**

La mescalina ha formula bruta  $C_{11}H_{17}NO_3$  e Peso Molecolare = 211, 25; si presenta come un solido cristallino che fonde a  $35-36^{\circ}C$ , moderatamente solubile in acqua e solubile in alcol etilico, cloroformio e benzene.

Quando è esposta all'aria la mescalina si combina facilmente con l'anidride carbonica, formando un carbonato di tipo cristallino.

La mescalina è escreta nelle urine umane essenzialmente in forma immodificata. Il metabolita più importante è l'acido 3, 4, 5-trimetossifenilacetico ed il (3, 4, 5-trimetossifenol) etanolo.

La mescalina è stato il primo allucinogeno ad essere isolato in forma chimicamente pura ed ha permesso ai farmacologi di produrre e studiare in modo dettagliato, per la prima volta, il fenomeno delle allucinazioni visive.

Oggi sappiamo con certezza che la mescalina è la principale responsabile delle proprietà allucinogene visive della *Lophophora Williamsu*.

La dose orale media per l'uomo è di 200 mg, mentre 600 mg costituiscono una dose relativamente elevata; quando viene assunta per via intramuscolare, la dose media capace di provocare allucinazioni è compresa tra 400 e 700 mg.

La mescalina ha un'attività tossicologica simile a quella prodotta nell'uomo dalle amfetamine, anche se agisce a dosi 20-25 volte superiori.

Generalmente, l'intossicazione di mescalina inizia con nausea, tremore e traspirazione; questi sintomi si attenuano dopo 1-2 ore e sono sostituiti da uno stato allucinatorio simile al sogno, che dura da 5 a 12 ore.

Nell'uomo, l'assunzione di mescalina provoca una sindrome di stimolazione del simpatico centrale simile a quella della psilocibina e dell'LSD, caratterizzata da dilatazione della pupilla, aumento della frequenza del polso, della pressione del sangue e della temperatura corporea.

I principali effetti psichici e fisici provocati dall'assunzione di mescalina sono riportati nella Tab. 4.

EFFETTI PSICHICI	EFFETTI FISICI
- Turbe della percezione visiva (visioni e modificazione dei colori)	- Insonnia
- Amplificazione della coscienza	- Agitazione
- Sensazione di onnipotenza	- Logorrea
	- Anoressia

**Tabella 4. Principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di mescalina.**

Nei consumatori cronici di mescalina si osservano: disturbi epatici, deperimento organico, astenia ed anoressia.

L'attività psicotropa della mescalina ha spinto molti chimici alla preparazione di numerosi derivati sintetici di questo alcaloide naturale.

Al fine di ottenere prodotti dotati di alta attività farmaco-tossicologica, sono state effettuate delle modificazioni strutturali in due parti diverse della molecola mescalina:

- a) nella localizzazione dei gruppi metossi ( $\text{CH}_3\text{-O-}$ ) sull'anello benzenico;
- b) nella catena laterale etilamminica

In genere, i composti farmacologicamente più attivi si sono ottenuti sostituendo la catena laterale etilamminica con quella isopropilamminica; questi nuovi composti hanno la caratteristica di conservare le proprietà della mescalina e di acquisire la struttura chimica delle amfetamine.

Tra gli allucinogeni di sintesi, nelle tabelle relative alla Legge 685/75, sulla disciplina degli stupefacenti, risultano presenti due composti adrenalino-simili: la DOM. (dimetossimetilamfetamina) e la T.M.A. (trimetossiamfetamina).

La D.O.M. è anche denominata S.T.P. dalle iniziali di Serenità, Tranquillità, Pace. La D.O.M. è una delle droghe più potenti che si conoscano, perché unisce, in funzione della sua particolare struttura, le proprietà allucinogene a quelle delle amfetamine.

La D.O.M. è la più attiva tra le metossiamfetamine; ha struttura chimica " -metil-2,5 dimetossi -4-metilfenilettilammina" (Fig. 2), formula bruta  $C_{12}H_{19}NO_2$  e Peso Molecolare = 209,3.

L'assunzione di 3 mg di D.O.M. provoca nell'uomo un effetto che dura circa 8 ore, ed è quantitativamente analogo a quello prodotto da LSD, mescalina e psilocibina.

In dosi inferiori a 3 mg la D.O.M. produce una modesta euforia mentre, dosi superiori a 3 mg possono causare marcati effetti allucinogeni che possono durare circa 8 ore. La DOM. ha un effetto allucinogeno 100 volte superiore a quello osservato per la mescalina ma molto inferiore (circa 1/85) a quello provocato dall'LSD.

La T.M.A. ha struttura chimica "2, 4, 5-trimetossi-fenilettilammina" (Fig. 2) ed è stata sintetizzata in 6 isomeri a seconda della localizzazione dei tre gruppi metossilici ( $CH_3-O-$ ) sull'anello aromatico.

## 2. ALLUCINOGENI SEROTONINO-SIMILI

Nella Fig. 4 sono riportate le strutture chimiche di quattro allucinogeni con struttura simile al mediatore chimico "serotonina" o "5-idrossitriptamina (5 — HT), una molecola indolica (l'indolo è una struttura comune alla maggior parte degli allucinogeni) che viene prodotta negli animali e nelle piante a partire dal triptofano.

La psilocibina, la psilocina e la bufotenina sono allucinogeni di origine vegetale, mentre l'LSD (diethylamide dell'acido d-lisergico) è un prodotto semi-sintetico.

Sembra che gli atomi di carbonio localizzati nelle posizioni 4 e 5 del nucleo indolico occupino una posizione molto importante, poichè la loro idrossilazione è collegata a specifici effetti farmacologici.

Ad esempio, la psilocina dei funghi messicani ha un gruppo ossidrilico (OH —) in posizione 4, mentre la bufotenina lo possiede in posizione 5.

Anche nella molecola dell'LSD e dei derivati dell'acido lisergico il carbonio in posizione 4 è bloccato.

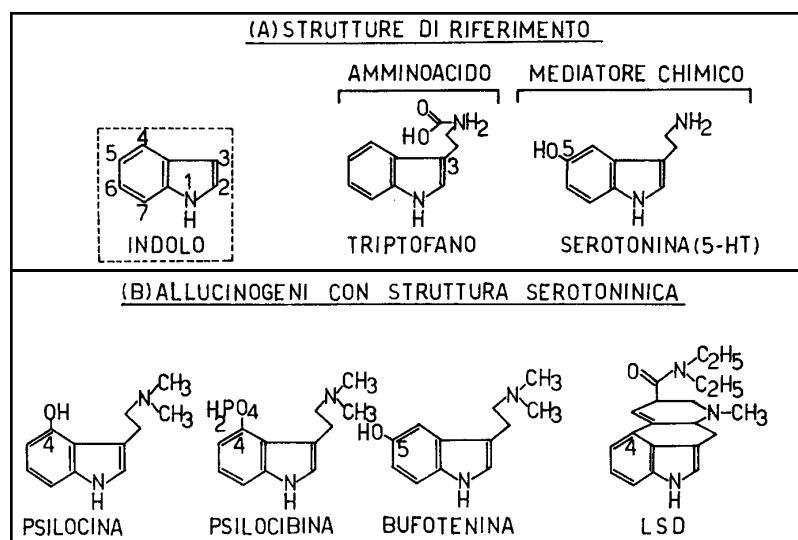
Anche la metilazione sull'atomo di azoto, "N-metilazione", è collegata a specifici effetti allucinogeni.

Infatti, quando si confronta la triptamina (metabolita dell'amminoacido triptofano) con i suoi derivati N-metilati si osserva che:

- a) la triptamina non ha alcun effetto allucinogeno;  
 b) la metiltriptamina, la dimetiltriptamina (DMT), la 5-idrossidimetiltriptamina (o bufotenina) e la 5-metossi-dimetiltriptamina sono notevolmente psicoattive.

Prendendo come modelli le molecole degli allucinogeni naturali di tipo indolico, sono stati sintetizzati diversi composti N-derivati con radicali alchilici più grandi del metile. Si è osservato che i derivati N-etilici ed N-propilici (ad esempio: N, N -dietiltriptamina, DET, e la N, N-dipropiltriptamina, DPT), hanno proprietà allucinogene, anche se i loro effetti sono minori di quelli osservati per la psilocibina (meno di 1 ora), mentre i radicali più grandi del propile rendono inattivi i composti).

Esiste, cioè, una correlazione inversa tra la lunghezza delle catene alchiliche legate all'atomo di azoto, N, e l'attività allucinogena; il radicale metile provoca i più marcati effetti allucinogeni nelle molecole indoliche N-sostituite.



**Figura 4. Strutture chimiche dei principali allucinogeni serotoninici: psilocina, psilocibina, bufotenina e L.S.D.**

#### Psilocibina e psilocina

Gli alcaloidi indolici Psilocibina e Psilocina sono i principi attivi di particolari funghi messicani, i "funghi sacri", generalmente denominati "teonanacatl" (che significa "carne di Dio").

L'uso dei funghi allucinogeni risale all'epoca della civiltà azteca; questi prodotti naturali venivano consumati durante i riti religiosi, soprattutto dagli stregoni aztechi, a scopo divinatorio.

E' documentato che questo tipo di funghi allucinogeni erano conosciuti anche da alcune popolazioni dell'Europa del nord, dalle popolazioni vichinghe, dalle tribù primitive della Siberia ed anche dagli abitanti del sud del Borneo e della Nuova Guinea.

Questi due alcaloidi furono isolati e caratterizzati dal punto di vista chimico-fisico, per la prima volta, da A. Hofmann (1958-1959) dal fungo *Psilocybe mexicana*.

Il componente principale è la psilocibina e quando si procede alla estrazione chimica degli alcaloidi dal fungo essiccato la psilocibina è presente per lo 0,2 - 0,4%, mentre la psilocina si trova solo in tracce. Oltre che dalla *Psilocybe mexicana*, la psilocibina e psilocina si trovano anche in altre specie di *Psilocybe* (*P. caerulescens*, *P. Zapatecorun*, *P. pelliculosa*, *P. cynescens*, *P. baeoeystis*, *P. quebecensis* e *P. stuntzii*) nella *Stropharia cubensis*, nella *Conocybe cyanopus*, nella *Copelandia cyanescens* e nelle specie del genere *Panaeolus* (*P. sphinctrines*, *P. foenisecii* e *P. subbalteatus*).

La psilocibina è l'estere fosforico della 4-idrossi-N, N-dimetiltriptamina ossia la "4-fosforil - ossi - N, N-dimetiltriptamina" (Fig. 4); ha formula bruta  $C_{12} H_{17} N_2 O_4 P$  e Peso Molecolare = 284,3.

La psilocibina è l'unico composto naturale con struttura indolica ad avere un radicale fosforico, cristallizza dall'acqua bollente, è solubile in acqua (20 parti) ed in metanolo bollente (120 parti); praticamente insolubile in cloroformio e benzene.

Studi di metabolismo vegetale impieganti precursori radiomarcati con carbonio radioattivo ( $^{14}C$ ) e tritio ( $^3H$ ), hanno dimostrato che l'amminoacido fondamentale "triptofano", una molecola con struttura indolico-triptaminica (Fig. 4), è il precursore biogenetico della psilocibina.

Quando si impiega il "d,l-triptofano" marcato con  $^{14}C$ , si osserva che il fungo *Psilocybe* *semperviva* ne utilizza il 10-20% per produrre l'alcaloide psilocibina.

Quando viene sottoposta ad idrolisi, la psilocibina, produce quantità equimolecolari di acido fosforico e psilocina.

Quando viene assunta dall'uomo, la psilocibina viene rapidamente trasformata in psilocina.

La psilocina ha struttura "4-idrossi - N, N-dimetiltriptamina", (Fig. 4); ha formula bruta  $C_{12} H_{16} N_2 O$  e Peso Molecolare = 204,3.

Diversamente dalla psilocibina, la psilocina è un composto facilmente ossidabile e difficilmente solubile in acqua.

La psilocibina e la psilocina mostrano proprietà allucinogene qualitativamente simili a quelle provocate dalla mescalina e dall'LSD (la psilocina è circa 1,4 volte più potente della psilocibina), ma gli effetti sono di durata più breve.

La dose orale media di psilocibina per l'uomo è di 4-8 mg. e produce gli stessi sintomi provocati dalla assunzione di circa 2 g. del fungo *Psilocybe mexicana* allo stato secco.

Il manifestarsi di una tolleranza incrociata tra LSD e Psilocibina indica che questi due allucinogeni provocano dei disturbi psichici agendo su alcuni meccanismi molecolari comuni (ad esempio: un effetto inibitorio verso il mediatore chimico serotonina).

Oltre alla psilocibina ed alla psilocina oggi è possibile produrre per via



sintetica molti derivati dei due alcaloidi naturali; sull'uomo sono stati sperimentati due derivati "N, N-dietilici": la "4-fosforil-ossi -N, N-dietiltriptamina" e la "4 idrossi-N, N-dietiltriptamina".

Questi due composti sintetici mostrano effetti simili a quelli prodotti dalla psilocibina e dalla psilocina, eccetto il periodo d'azione che è molto più breve (circa 3-4 ore).

### **Bufotenina**

La bufotenina è un alcaloide contenuto nei semi e nelle foglie della *Anadenanthera peregrina* e dalla *A. macrocarpa*, ma è presente anche nel mondo animale ed in particolare è stata isolata dalle ghiandole della pelle di rospo (sottospecie: *Bufo*), da cui deriva il nome. Questo alcaloide è stato isolato per la prima volta da Stromberg (1954) dai semi della *Anadenanthera peregrina*.

Recentemente, la bufotenina è stata individuata anche nello "yopo" da fiutodell'alto Orinoco (Venezuela), in molte piante superiori ed in diversi animali.

La bufotenina ha struttura "5-idrossi-N, N-dimetiltriptamina", (Fig. 4); ha formula bruta  $C_{12}H_{16}N_2O$  e Peso Molecolare = 204,3.

La molecola della bufotenina è isomerica con quella della psilocina dalla quale si differenzia per avere il gruppo ossidrico (OH-) in posizione 5, invece che 4.

La bufotenina cristallina in grossi prismi dall'acetato di etile; quasi insolubile in acqua ma si scioglie facilmente in alcool etilico e nelle basi ed acidi diluiti, meno solubile in etere dietilico.

Quando viene assunto per via endovenosa l'alcaloide produce degli effetti allucinogeni, mentre risulta inattivo quando viene assunto per via orale, anche in dosi molto elevate.

### **LSD**

L'LSD è la sigla universalmente usata per indicare la "dietilammide dell'acido d-lisergico" (dal tedesco "Lysergic Satire Dietilamid"), acido organico che costituisce il nucleo fondamentale di diversi alcaloidi naturali.

Come già accennato precedentemente, l'LSD è un prodotto "semisintetico", che si ottiene trasformando chimicamente l'acido d-lisergico, nella sua dietilammide. L'LSD è stato prodotto in forma chimicamente pura per la prima volta nel 1938 nei laboratori della ditta farmaceutica Sandoz di Basilea da due illustri chimici, Stall e Hofmann, mentre le sue forti attività allucinogene furono scoperte da Hofmann nel 1943 (ciò avvenne per puro caso, il 16 aprile 1943, dopo che Hofmann, lavorando intensamente alla purificazione del tartarato di LSD, fu preso da visioni colorate e fantastiche, accompagnate da un profondo stato di malessere).

L'LSD deriva dalla "segale cornuta" o "ergot", un fungo parassiva (*Claviceps purpurea*) che cresce prevalentemente sui chicchi di segale, di frumento e di orzo.

La *Claviceps purpurea* appartiene alla famiglia delle Hypocreaceae, composta da cinquantasette generi di parassiti di graminacee, alberi, bruchi, altri insetti ed altri funghi e vive nelle regioni temperate dell'Europa asiatica, in Africa, Nuova Zelanda e nel Sud e Nord America.

Da diversi anni la segale cornuta viene coltivata per scopi commerciali (soprattutto per produrre farmaci) anche in Europa ed in modo particolare in Inghilterra, Svizzera, Ungheria e Polonia. Quando il fungo parassita attacca le spighe di segale, fuoriesce un liquido giallo sciropposo denominato "rugiada di miele" o "mielata".

I filamenti del fungo ricoprono i pistilli della segale di una lanugine bianca formando il "micelia", che si sostituirà all'ovaio, ormai abortito.

Questi filamenti produrranno, quindi, piccole spore che, disperse dalla pioggia e dagli insetti che si nutrono di mielata, trasmetteranno la malattia di spiga in spiga. Quando la segale muore e comincia a seccare, cessa anche la formazione delle spore ed il micelio si indurisce in un fragile "sclerozio", color violaceo o nerastro (internamente bianco) di forma allungata a "cornetto" e leggermente ricurvo alle estremità, lungo da 0,8 a 4,5 cm. e largo da 2,5 a 5 mm.: la segale cornuta.

Gli sclerozi fuoriescono dalle spighe parassitate, poi si staccano e cadono nel terreno, dove trascorreranno l'inverno; all'inizio della primavera ciascuno degli sclerozi germina, producendo un nuovo tipo di spore, le "ascospore" che, infettando la segale, daranno inizio ad un nuovo ciclo vitale.

La composizione chimica dei principi attivi presenti nella segale cornuta è molto complessa e, dopo molti studi infruttuosi, il primo ad evidenziare la presenza in essa degli alcaloidi è stato il chimico francese Charles Tauret che, nel 1875, riuscì ad isolare l'"ergotina", una miscela composta da tre coppie di alcaloidi isomeri.

Molti anni dopo, tra il 1914 ed il 1944, i chimici dei laboratori Sandoz ripresero i lavori di Tauret e definirono la composizione chimica della segale cornuta.

La maggior parte degli alcaloidi della segale cornuta deriva dall'acido lisergico, ma sono stati isolati anche alcaloidi contenenti la struttura dell'acido iso-lisergico che sono biologicamente inattivi.

Dal punto di vista strutturale, gli alcaloidi dell'acido lisergico si dividono in due gruppi:

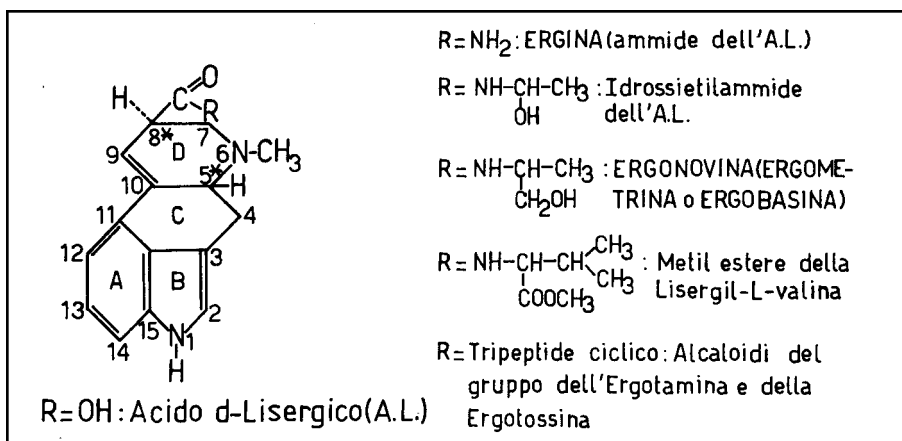
a) nel "tipo semplice", l'ergina, ergovina, idrossietilammide dell'acido lisergico e l'estere metilico della lisergil-L-valina, l'acido lisergico è unito al gruppo ammidico con un radicale debole. Mentre l'ergina (ammide dell'acido lisergico), l'idrossietilammide dell'acido lisergico e l'estere metilico della lisergil-L-valina sono presenti solo in tracce nella segala cornuta, l'ergonovina (detta anche ergometrina e ergobasina), che è il fattore ossitocico specifico della segale cornuta, si trova spesso in grande quantità. L'ergina e l'idrossietilammide dell'acido lisergico sono, invece, i principali componenti di una particolare segale cornuta che cresce su alcune graminacee selvatiche, come il *Paspalum distichum*. Questi ultimi alcaloidi sono anche i principali costituenti della droga rituale messicana "Ololiuqui", contenuti nei semi di alcune specie di Convolvulacee: la *Turbina corymbosa* e la *Ipomora violacea*;

b) nel "tipo complesso", gli alcaloidi del gruppo dell'ergotamina e dell'ergotossina hanno un radicale "R" (Fig. 5) costituito da un tripeptide ciclico. Alcuni di questi alcaloidi-peptidi, ed i loro derivati, costituiscono la base di importanti sostanze farmaceutiche, ma non possiedono attività allucinogena.

Generalmente, la segale cornuta contiene circa lo 0,15% di alcaloidi totali (calcolati come ergotossina) e circa lo 0,01% di alcaloidi solubili in acqua (calcolati come ergometrina).

Sia la natura chimica che la quantità di alcaloidi presenti nella segale cornuta varia notevolmente con la zona geografica di produzione.

Nella Fig. 5 è riportata la formula di struttura dell'acido d-lisergico (A.L.) ed i radicali, R, dei principali alcaloidi presenti nella segale cornuta.



**Figura 5. Struttura chimica dell'acido lisergico e gruppi funzionali dei principali alcaloidi contenuti nella segale cornuta.**

L'acido lisergico è un composto chimico costituito da quattro anelli condensati (A, B, C e D); gli anelli A e B costituiscono la parte "indolica" del composto.

È importante osservare che l'acido lisergico ha due atomi di carbonio asimmetrici in posizione "5" e "8", i quali danno luogo a quattro isomeri otticamente attivi: destro e levo A.L. e destro e levo iso-A.L.

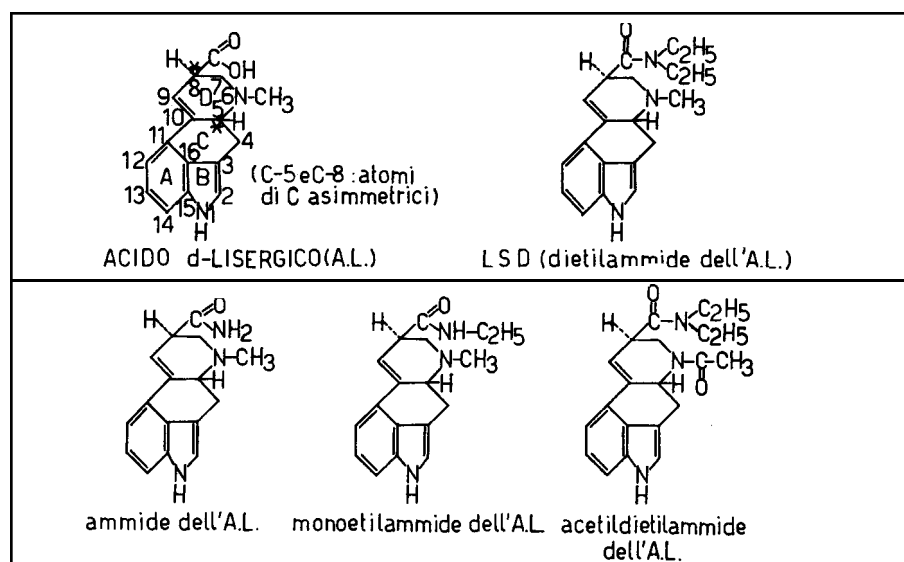
Tra gli alcaloidi naturali della segale cornuta si è osservato che sviluppano una notevole azione allucinogena le ammidi semplici come l'ergina, l'ergonovina e l'idrossietilammide dell'acido lisergico.

Nella Fig. 6 sono riportate, oltre alle formule di struttura dell'acido d-lisergico, della d-LSD e dell'ammide dell'acido lisergico, anche quelle di altri due derivati ad azione allucinogena; la monoetilammide dell'acido lisergico e la acetildietilammide dell'acido lisergico.

Questi tre derivati dell'acido-lisergico, riportati in Fig. 6, sono sostanze illecite contenute, insieme all'LSD, nella tabella 1 relativa alla legge 22/12/1975, n° 685 sulla disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope.

L'LSD ha formula bruta  $C_{20}H_{25}N_3O$  e Peso Molecolare = 323,4; è una sostanza cristallina, inodore ed insapore. Le soluzioni acquose sono stabili per circa una settimana se conservate al buio ed a bassa temperatura, mentre se esposte all'aria ed alla luce solare si deteriorano entro un giorno.

Quando viene assunta per via orale l'LSD viene assorbita rapidamente nel tratto gastrointestinale, si distribuisce abbastanza rapidamente nell'organismo e viene metabolizzata nel fegato, dove viene ossidata a "2-ossi - LSD" e coniugata con acido glicuronico.



**Figura 6. Derivati dell'acido lisergico ad azione stupefacente: LSD, ammine, monoetilammide ed acetildietilammide.**

I metaboliti inattivi dell'LSD vengono eliminati in gran parte nelle urine come glicuronati ed in piccola parte nelle feci. Nell'uomo l'emivita plasmatica dell'LSD è di 3-4 ore.

Utilizzando LSD marcato con carbonio radioattivo ( $^{14}C$ ), è stato studiato in dettaglio il metabolismo del farmaco nel topo e si è osservato che:

- il  $^{14}C$ -LSD si distribuisce rapidamente nei tessuti parenchimosi e nei muscoli,
- la concentrazione encefalica del farmaco risulta più elevata di quella ematica; in particolare la radioattività è localizzata nel talamo e nell'ipocampo,
- anche le ghiandole endocrine presentano elevate concentrazioni di  $^{14}C$ -LSD,

- d) il farmaco supera la barriera placentare,  
 e) l'LSD viene eliminato oltre che nelle urine e nelle feci, anche attraverso le ghiandole salivari e lacrimali.

Dell'LSD sono stati sintetizzati moltissimi derivati e si è osservata una notevole correlazione tra la struttura chimica e l'attività biologica dei vari composti; in particolare è stato osservato che:

- a) l'accorciamento di uno dei due gruppi N-etilici a gruppo metilico o l'allungamento a gruppo propilico comporta una notevole riduzione dell'attività allucinogena.  
 b) la bromurazione in posizione "2" dell'anello B riduce l'attività allucinogena,  
 c) la idrogenazione del doppio legame "9- 10" dell'anello D rende inattiva la molecola.

EFFETTI PSICHICI	EFFETTI FISICI
— Esperienza psichedelica conoscitiva (lucidità di pensiero)	— Tachicardia
— Esperienza mistica e sinestetica (assenza di percezione del tempo ed allucinazioni)	— Secchezza delle fauci
— Alterazione deillo	— Midriasi
	— Tremori
	— Nausea
	— Ipertermia
	— Debolezza muscolare
	— Piloerezione
	— Iperreflessia
	— Iperensione

**Tabella 5. Principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di LSD.**

Come riportato precedentemente, nella Tab. 1, l'LSD non dà dipendenza fisica, ma provoca una forte dipendenza psicologica e sviluppa la tolleranza.

Inoltre, a causa del suo forte effetto allucinatorio (visioni colorate, perdita della sensazione del proprio peso e della nozione del tempo), l'uso continuato di LSD può indurre il consumatore a comportamenti pericolosi per sé e per gli altri.

Nella Tabella 5 sono riportati i principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di LSD.

L'LSD causa effetti somatici di tipo simpaticomimetico come: midriasi, ipertensione, tachicardia, iperreflessia, tremori, nausea, piloerezione, debolezza muscolare ed ipertermia.

La dose attiva è di circa 500 pg per via orale, ma anche in dosi molto piccole, come ad esempio 1 µg/Kg di peso corporeo, l'LSD determina nell'uomo delle alterazioni della psiche riconducibili a stati allucinatori schizofrenici.

Dopo dosi orali di 0,5-2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  di peso corporeo i sintomi somatici iniziano, generalmente, entro pochi minuti e comprendono: confusione, debolezza, vertigini, nausea e parestesia seguiti da un senso di tensione che si evidenzia con pianto e risa.

In questa fase possono coesistere diverse sensazioni anche se tendono a predominare gli effetti euforizzanti.

Dopo 2-3 ore dalla assunzione del farmaco possono comparire illusioni visive e alterazioni percettive che si alternano con sintomi affettivi.

Durante il "viaggio" possono emergere, molto vividamente, pensieri e memorie del consumatore il cui umore risulta molto labile, passando dalla tristezza alla gioia, dal coraggio alla paura. La tensione e l'ansia possono aumentare rapidamente sino a raggiungere il panico.

Dopo 4-5 ore si osserva, generalmente, un senso di rilassatezza abbinato al convincimento di trovarsi in uno stato di controllo quasi magico.

Quando vengono assunte dosi maggiori del farmaco (sino a 16-20  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  di peso), l'intensità degli effetti allucinogeni risulta proporzionale alla dose.

L'intera sindrome, inclusa la midriasi, comincia a risolversi dopo circa 12 ore dalla assunzione del farmaco.

Nel provocare alterazioni degli stati di coscienza l'LSD ha un'azione più prolungata ed è oltre 100 volte più potente della psilocibina e della psilocina a circa 4000 volte più potente della mescalina.

L'LSD viene usato illecitamente come droga d'abuso da circa 30 anni e dai consumatori è generalmente denominato "acido" (meno frequentemente: "D", "zucchero" o "blotten", poiché veniva anche commercializzato illecitamente in forma di pezzetti di carta assorbente impregnata con gocce di soluzione di LSD).

Negli U.S.A., l'uso di LSD e di altri composti psichedelici simili, ha avuto un massimo di popolarità alla fine degli anni 60 e poi è declinato gradatamente per lasciare il posto all'eroina ed alla cocaina.

Nel 1977 circa il 20% della popolazione U.S.A. tra i 18 ed i 25 anni aveva usato allucinogeni per un certo periodo ma solo l'1-2% avevano usato queste droghe durante i 30 giorni successivi.

In generale, sia l'LSD che le altre sostanze psichedeliche non danno luogo ad un uso ripetitivo per periodi prolungati ed il consumatore cronico, o "testa acida" (in inglese "acid head"), è molto raro ed anche tra questo gruppo di tossicodipendenti i "viaggi psichedelici" sono non più che bisettimanali.

I consumatori cronici di LSD mostrano marcate alterazioni della memoria e si caratterizzano per una estrema passività.

Nella "overdose" da LSD si osservano disturbi mentali e deliri da onnipotenza.

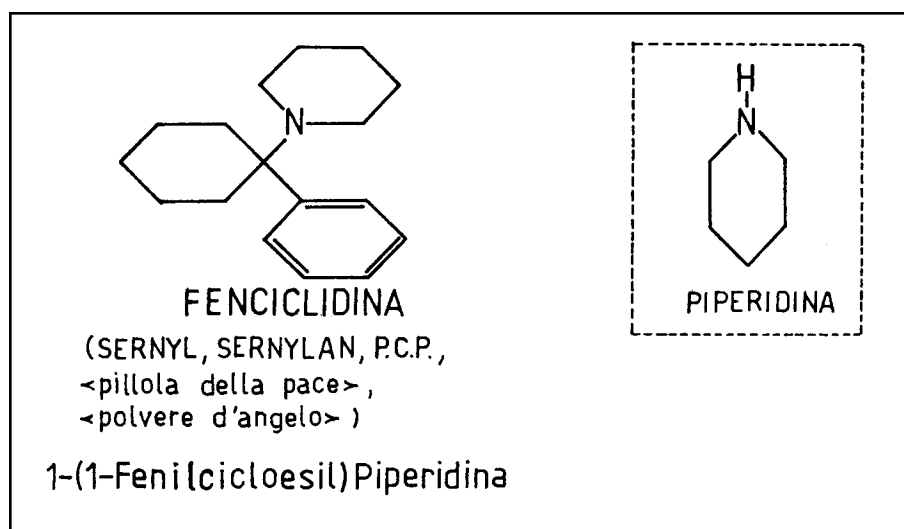
Dal punto di vista farmacologico è stata dimostrata una notevole tolleranza crociata fra LSD, mescalina e psilocibina, mentre è assente quella fra LSD e amfetamine. L'LSD e gli altri composti psichedelici svolgono azioni diverse in differenti sedi del sistema nervoso centrale, dalla corteccia al midollo spinale.

In particolare, è stata evidenziata un'azione agonista sui recettori presinaptici della serotonina del cervello, mentre la stimolazione dei neuroni nei nuclei del rafe dorsale è fortemente ridotta dopo somministrazione sistemica di piccole dosi di LSD.

### 3. FENCICLIDINA

La fenciclidina è un composto sintetico usato inizialmente come anestetico per animali (in campo veterinario è usato come tranquillante col nome di "Sernylan") e, solo per breve tempo, anche come anestetico generale per l'uomo (soprattutto in odontoiatria).

La fenciclidina è un derivato della piperidina, l'1-(1-fenilcicloesil) Piperidina, la cui formula di struttura è riportata a Fig. 7.



**Figura 7. Struttura chimica della fenciclidina (derivato della piperidina).**

Il farmaco ha formula bruta  $C_{17}H_{25}N$  ed un Peso Molecolare = 243,4.

La forma idroclorurata della fenciclidina è una polvere bianca cristallina inodore che fonde a circa 228 °C; è solubile in acqua (1 : 6), in alcool etilico (1:7) ed in cloroformio (1 : 2), mentre è poco solubile in etere dietilico.

Il farmaco è relativamente facile da sintetizzare (si prepara mediante "reazione di Grignard" dal precursore "1-piperidincicloesano carbonitrile" ed è conosciuto tra i consumatori con diversi nomi: "polvere d'angelo" (in inglese "angel dust"), "cristallo", "pillola della pace", "PCP", "6-PCP" e "tranquillante dei cavalli").

Sebbene sia ancora usata dai veterinari come anestetico, la fenciclidina viene in gran parte prodotta nei laboratori chimici clandestini ed è smerciata illecitamente, soprattutto negli U.S.A. Molto spesso la fenciclidina è scambiata con l'LSD, la mescalina ed i cannabinoidi attivi ( <sup>9</sup> - THC).

La fenciclidina è ben assorbita dall'uomo attraverso tutte le vie di somministrazione.

Di solito la droga viene consumata in gruppo mescolandola sia col tabacco che con la marijuana e fumandola in forma di sigarette; ogni sigaretta contiene fenciclidina in quantità compresa tra 1 e 100 mg. Un consumatore cronico di fenciclidina ne può usare sino ad 1 g. al giorno.

Il farmaco subisce un metabolismo ossidativo e si formano vari prodotti idrossilati; nelle urine umane sono stati isolati due metaboliti mono-idrossilati: l'1-(1-fenilcicloesil)-4-idrossi - Piperidina ed il 4-fenil - 4-piperidino - Cicloesano (Fig. 8).

I metaboliti della fenciclidina vengono coniugati a livello epatico con acido glicurónico ed escreti nelle urine sotto forma di glicuronati associati ad una piccola frazione di farmaco immutato.

Seppure in piccole quantità, nelle urine umane sono stati isolati anche dei metaboliti di-idrossilati.

Nell'iperdosaggio, l'emivita biologica della fenciclidina è di circa 3 giorni.

La fenciclidina si è sviluppata negli anni 50, ma ha avuto un massimo di popolarità come droga d'abuso negli U.S.A. solo negli anni 70, quando veniva assunta come sostanza da fumare e/o fiutare.

Un rapporto del 1977 indicava che il 14% dei giovani di 19-25 anni degli U.S.A. aveva usato la fenciclidina almeno una volta. La fenciclidina è una sostanza inolto potente e può indurre nel consumatore una psicosi clinicamente indistinguibile dalla schizofrenia. Per descrivere l'azione farmacologica di questo farmaco e di altri ad esso correlati strutturalmente è

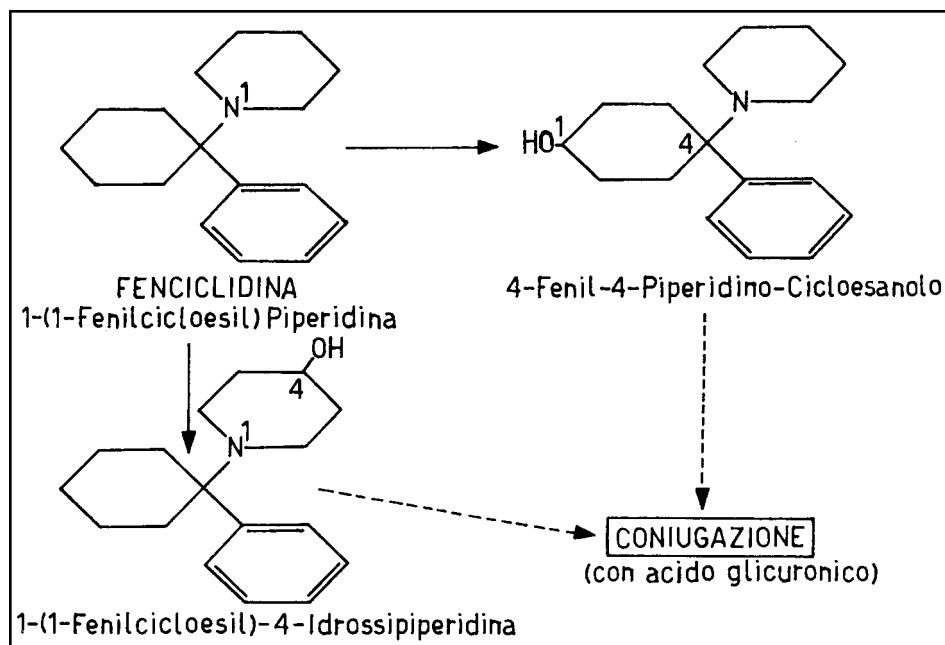


Figura 8. Metabolismo della fenciclidina nell'uomo.



stato proposto il nome di “anestetici dissociativi”, per distinguerli da altri tipi di sostanze anestetiche.

L'effetto farmacologico dipende dalla dose assunta e nei casi più gravi di intossicazione si osserva, oltre al coma profondo ed alla depressione respiratoria, anche uno stato convulsivo e rigidità inuscolare. Nella Tabella 6 sono riportati i principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di fenciclidina.

Oltre alla fenciclidina sono stati sintetizzati e diffusi illecitamente tra i consumatori (soprattutto negli U.S.A.) diversi analoghi; i più importanti sono: la Cicloesamina (PCE), la fenilcicloesilpirrolidina (PHP), la fenilciclopentil-piperidina (PCPP) e la tienilcicloesilpiperidina (TCP). Per quanto riguarda il meccanismo d'azione della fenciclidina e dei suoi

EFFETTI PSICHICI	EFFETTI FISICI
— Induzione di psicosi (clinicamente non distinguibili dalla schizofrenia)	— Ipertensione
— Allucinazioni (si possono avere anche alterazioni dell'immagine del proprio corpo)	— Aumento della frequenza cardiaca
— Disorganizzazione del pensiero	— Depressione respiratoria
— Delirio (simile a quello provocato da alcool etilico) con degenerazione in manifestazioni violente.	— Agitazione
— Mancanza di coordinazione	— Nistagmo
	— Ipsalivazione
	— Vomito
	— Mancanza di movimenti nei movimenti

**Tabella 6. Principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di fenciclidina.**

derivati, sono state descritte diverse interazioni di queste molecole con i principali neuromodulatori cerebrali, ma sono ancora in gran parte da definire le loro azioni fondamentali sia nell'uomo che negli animali da esperimento.

I neuroscienziati sono però convinti che droghe come la fenciclidina, che alterano la mente dell'uomo, esercitano la principale azione sul sistema limbico dove mutamenti biochimici provocati da queste sostanze sviluppano allucinazioni visive e sentimenti di onnipotenza e paranoia. Molto verosimilmente, i marcati effetti provocati dalla assunzione di fenciclidina sono dovuti alle forti connessioni che si stabiliscono tra questo tipo di sostanze chimiche ed i recettori neuronali localizzati nel sistema limbico e negli emisferi cerebrali.

E' stato anche dimostrato che quando il cervello delle scimmie viene esposto alla fenciclidina questa sostanza si fissa stabilmente ai recettori cerebrali e si osservano importanti mutamenti della personalità dell'animale; alcune volte in modo permanente.

## AMFETAMINA E SOSTANZE AMFETAMINO-SIMILI

Le anfetainine (dette anche anfetamine e anfetammine) sono prodotti sintetici che agiscono in senso stimolante sul sistema nervoso centrale, la cui azione sulla corteccia cerebrale è di entità intermedia tra quella della cocaina e quella della caffeina.

Le amfetamine appartengono al gruppo delle ammine simpaticomimetiche e prendono il nome dal primo composto del genere, nonché il più noto, sintetizzato nel 1887; l'“1-fenil - 2-amminopropano” o amfetamina, meglio conosciuto con i nomi commerciali di <Simpamina” o “Benzedrina”.

Insieme all'eroina ed alla cocaina, le amfetamine sono da considerarsi “droghe pesanti”, da evitare assolutamente.

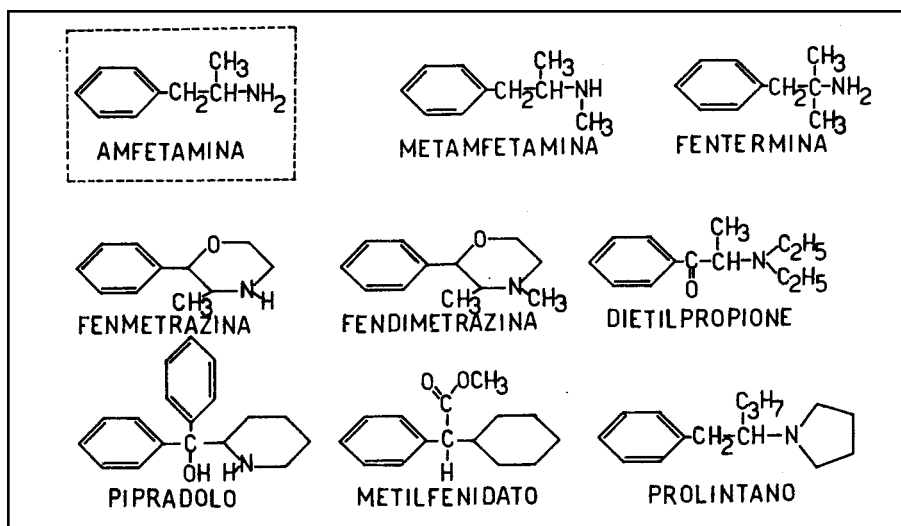


Figura 9. Struttura chimica dell'amfetamina, della metamfetamina e di altre sostanze amfetamino-simili.

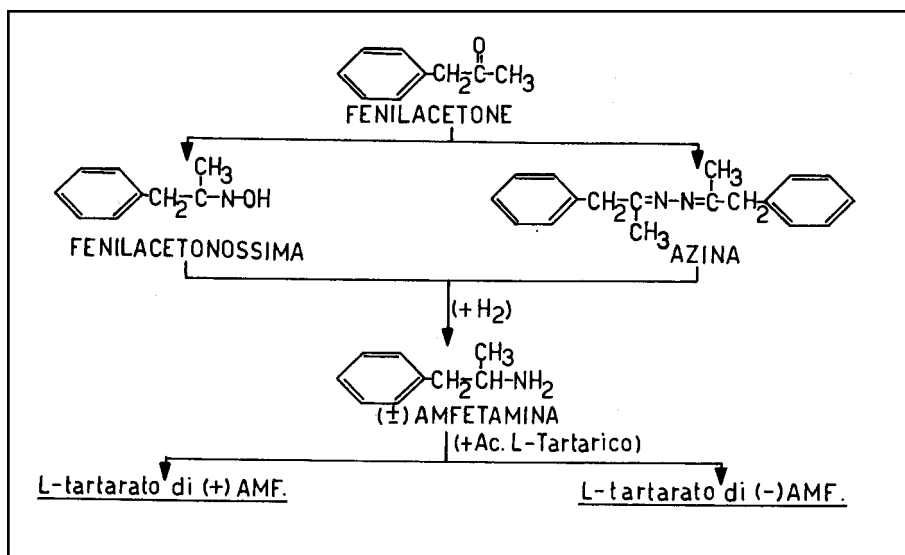
L'amfetamina venne studiata dal punto di vista farmaco-tossicologico solo nel 1935 e molto presto divenne popolare tra gli studenti, gli sportivi ed i militari.

Durante la seconda guerra mondiale l'amfetamina ed alcuni suoi derivati psicoattivi furono usati dalle truppe combattenti (soprattutto ne fecero largo uso i piloti tedeschi, inglesi e giapponesi), per vincere la stanchezza, il sonno e la fame e fu proprio in questo periodo che i tossicomani (soprattutto morfomani), impossibilitati a procurarsi la droga abituale, scoprirono le amfetamine.

Dopo il periodo bellico la moda delle amfetamine si sviluppò negli U.S.A. e, dal 1950, anche nei Paesi Scandinavi ed in Gran Bretagna.

Nella Fig. 9 sono riportate le strutture chimiche dell'amfetamina, della metamfetamina (o metilamfetamina) e di altri composti amfetamino-simili: fentermina, fenmetrazina, fendimetrazina, dietilpropione, pipradolo, metilfenidato e prolintano.

E' importante osservare l'analogia strutturale tra l'amfetamina le catecolammine (adrenalina e noradrenalina; Fig. 2) e la dopamina, sostanze chimiche che mediano il comportamento.



**Figura 10. Sintesi industriale della (±) amfetamina ( amfetamina racemica) e separazione chimica degli antipodi ottici mediante salificazione con acido L-Tartarico.**

Oltre all'effetto psicostimolante, le amfetamine bloccano lo stimolo della fame ("effetto anoressico"), eccitano il centro del respiro ("effetto analettico") ed antagonizzano lo stato di depressione indotto da alcuni tipi di farmaci, quali ad esempio i barbiturici. L'amfetamina racemica, "(±) - metilfenetilammina" o (d, l) - 1-fenil - 2-amminopropano", ha formula bruta C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N e Peso Molecolare = 135,2.

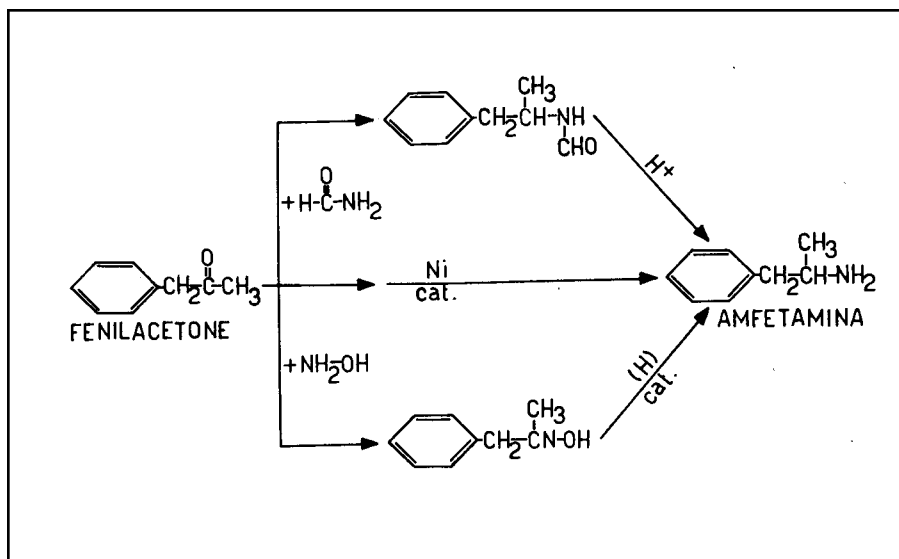
E un liquido incolore, mobile, debolmente volatile, con un caratteristico odore simile a quello delle foglie di geranio; assorbe l'anidride carbonica dall'aria e forma un carbonato volatile.

l'ainfetainina è solubile in acqua (1 : 50), molto solubile in alcool etilico, cloroformio ed etere dietilico; deve essere conservata in ambienti protetti dalla luce.

Come anoressante viene usato l'isoinerone destrogiro dell'amfetamina, essendo quello levogiro sprovvisto di tale attività.

Industrialmente, la sintesi dell'amfetamina (composto raceinico) viene realizzata per riduzione amminativa (con ammoniaca,  $\text{NH}_3$ , o idrazina,  $\text{N}_2\text{H}_4$ ) dal fenilacetone, secondo lo schema riportato in Fig. 10.

Gli antipodi ottici dell'amfetamina, (+) amfetainina e (-) amfetamina, possono essere separati dal composto raceinico attraverso la salificazione con acido L-tartarico (Fig. 10).



**Figura 11. Sintesi della ( $\pm$ ) amfetamina per amminazione di fenilacetone.**

Nella Fig. 11 sono riportate, invece, alcune sintesi chimiche dell'amfetamina che si effettuano nei laboratori clandestini.

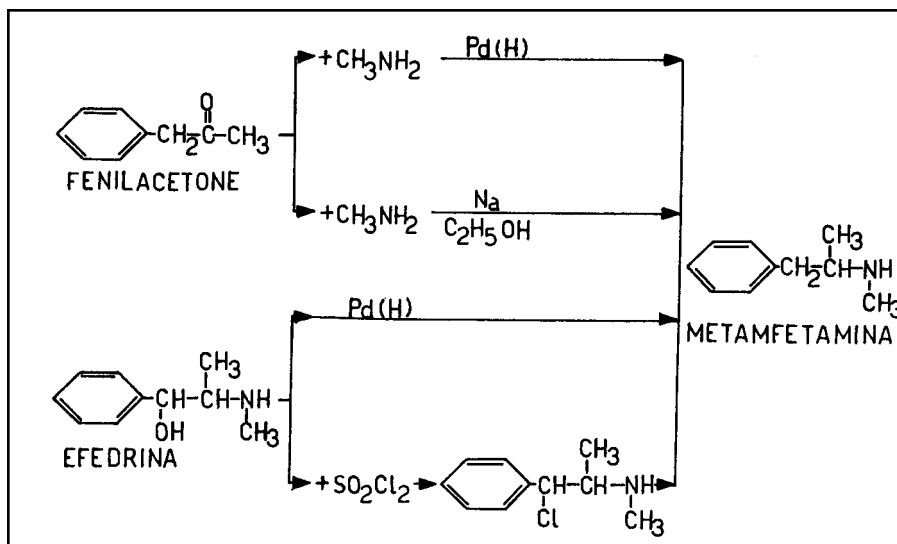
Anche in questo caso l'acido fenilacetico ed il fenilacetone sono i principali precursori nella sintesi dell'amfetainina.

Il ritrovamento in un laboratorio sospetto, di acido fenilacetico, fenilacetone, formammide ed idrossilammmina può fornire agli investigatori un forte indizio che in quel laboratorio si prepara illecitamente l'amfetainina e/o la metilamfetamina.

L'amfetamina è una sostanza che viene facilmente assorbita nel tratto gastro-intestinale ed è resistente all'azione della MAO.

Nell'uomo, la maggior parte dell'amfetamina è escreta nelle urine in forma parzialmente immodificata insieme a metaboliti deaminati ed idrossilati (Fig. 12); una piccola frazione dell'amfetamina assunta viene anche metabolizzata in sede epatica.

L'escrezione urinaria di questa sostanza dipende fortemente dal pH, nel senso che aumenta nelle urine acide (circa il 70% viene escreta nelle prime 24 ore e circa il 90% durante i primi 4 giorni) e diminuisce nelle urine basiche (circa il 45% viene escreto nelle prime 24 ore e circa il 70% durante i primi 5 giorni). Al riguardo, è importante ricordare che il pH urinario, modificando il grado di ionizzazione degli acidi e delle basi deboli, può influenzare i processi di secrezione e di riassorbimento tubulare; in particolare, provocando un'acidificazione delle urine si facilita l'eliminazione di farmaci basici come le amfetamine, mentre una alcalinizzazione provoca l'aumento della secrezione di farmaci acidi come i barbiturici.



**Figura 12. Sintesi della metamfetamina (metilamfetamina) dal fenilacetone e dalla efedrina.**

Quando le urine sono acide la proporzione di amfetamina immodificata è circa quattro volte più grande di quella dei metaboliti deaminati (acido ippurico ed acido benzoico), mentre in condizioni alcaline le proporzioni tra le due forme escrete sono circa eguali. Nelle urine dei soggetti che fanno largo uso di amfetamine, sono state trovate anche piccole quantità di norefedrina e p-idrossi-norefedrina.

Utilizzando amfetamina inarcata con isotopi radioattivi (<sup>14</sup>C o <sup>3</sup>H), dopo somministrazione per via endovenosa in soggetti adulti, si è osservato che anche la emi-vita biologica del composto dipende fortemente dal pH

urinario: in urine acide (pH < 6) la emi-vita ~ di 8-10,5 ore, mentre in urine alcaline (pH > 7,5) aumenta a 16 - 31 ore. Anche la temperatura ambientale è di fondamentale importanza per la tossicità delle amfetamine; quando la temperatura è elevata (circa 30 °C) tutti i fenomeni tossici vengono enormemente potenziati e la percentuale di mortalità osservata in animali da laboratorio, alle stesse dosi di sostanza somministrata, è circa il 50% superiore a quella degli stessi animali mantenuti ad una temperatura di 4 °C.

Tra le varie sostanze amfetamino-simili, la metamfetamina (nota commercialmente come "Pervitin") possiede un effetto centrale maggiore ed un minore effetto periferico dell'amfetamina.

La metamfetamina "(+)-N,N-dimetilfenetilammina" o "(+)-1-fenil-2-metilamminopropano", ha formula bruta  $C_{10}H_{15}N$  e Peso Molecolare = 149,2.

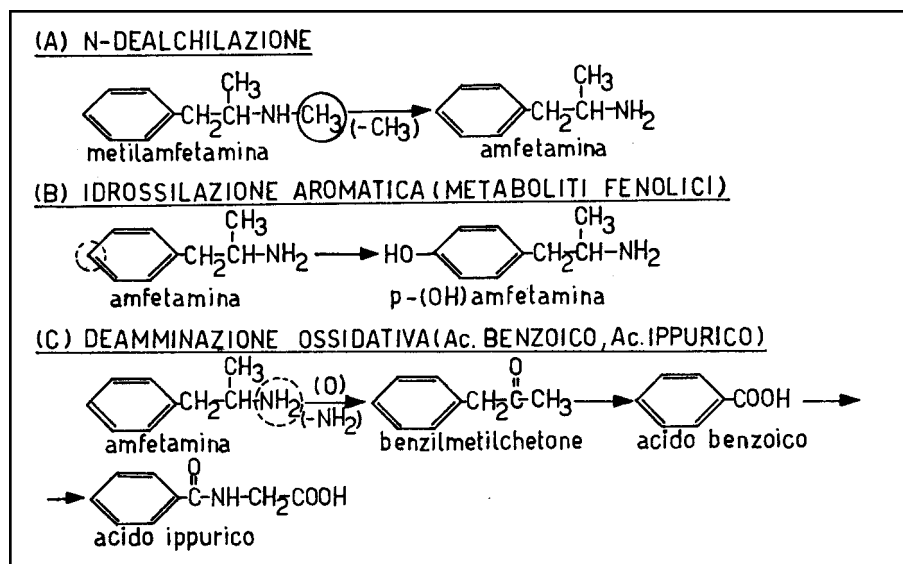


Figura 13. metabolismo delle amfetamine nell'uomo.

Come l'amfetamina, la metamfetamina è un liquido incolore, mobile, debolmente volatile, con un caratteristico odore simile a quello delle foglie di geranio.

La metamfetamina ha un metabolismo del tutto simile all'amfetamina; è resistente all'azione della MAO, è escreta parzialmente immodificata nelle urine e la sua eliminazione è fortemente aumentata quando le urine diventano acide.

Dopo una dose di metilamfetamina somministrata per via endovenosa, nelle prime 16 ore il 55-70% viene escreta invariata in urine acide, insieme al 6-7% di amfetamina, mentre nelle urine alcaline viene escreto solo lo 0,6-2% della dose assunta.

Per preparare la metilamfetamina si usano come precursori sia il fenilacetone che la efedrina (Fig. 13).

La metilamfetamina viene generalmente assunta per via endovenosa e provoca una rapida dipendenza psichica.

I meccanismi d'azione delle amfetamine non sono ancora ben conosciuti ma ci sono molti dati sperimentali che fanno supporre che l'attività di questo tipo di ammine simpaticomimetiche si realizzi attraverso l'intervento di uno o più neuromediatrici chimici ed in modo particolare della noradrenalina (Fig. 2).

Le amfetamine favorirebbero la liberazione di noradrenalina dalle terminazioni nervose e ne inibirebbero la riassunzione ("reuptake") sinaptica.

Questi processi biochimici porterebbero ad un forte accumulo di noradrenalina nello spazio sinaptico che verrebbe metabolizzata dall'enzima "catecol-O-metiltransferasi", con il risultato di veder diminuito il contenuto di noradrenalina cerebrale.

Nel 1931, Hartung e Munch hanno studiato in dettaglio il rapporto "struttura-funzione" dell'amfetamina, della efedrina e di altre sostanze amfetamino-simili ed hanno trovato che:

- a) la struttura chimica ottimale per l'azione pressoria è quella della "fenilettilamina";
- b) la presenza di un gruppo metilico in posizione " ", conferisce alle ammine simpatico-mimetiche una particolare azione eccitante sul sistema nervoso centrale;
- c) il cambiamento della distanza ottimale fra il gruppo benzenico e quello amminico diminuisce fortemente l'attività pressoria;
- d) la sostituzione di un atomo di idrogeno con un gruppo metilico, nella catena laterale delle molecole, conferisce attività per via orale;
- e) la funzione alcoolica secondaria diminuisce la tossicità dei composti.

Le amfetamine provocano ipertensione, vasocostrizione periferica, rilasciamento della muscolatura intestinale, midriasi, diminuiscono il tempo di sonno e l'appetito, aumentano il consumo di ossigeno, la temperatura corporea e la concentrazione di acidi grassi nel sangue.

La risposta psichica all'assunzione delle amfetamine è influenzata da molti fattori soggettivi; stato mentale, personalità e carattere dell'assuntore.

L'assunzione della droga provoca nel soggetto uno stato di eccitazione ed esaltazione e scompare qualsiasi sensazione di fatica, con conseguente aumento della capacità di iniziativa e dell'attività motoria associate a logorrea.

La dose attiva di amfetamina è di 5-10 mg., mentre quella tossica è compresa fra 15 e 120 mg. (varia individualmente), generalmente assunta per via orale.

E' stato anche documentato che alcuni soggetti, in casi eccezionali, hanno

tollerato dosi fino a 500 mg. al giorno.

All'effetto stiinolante fa seguito, specie per dosi elevate, uno stato di ansietà seguito da allucinazioni e disturbi mentali.

I consumatori cronici di amfetamine usano questi prodotti per l'effetto stupefacente che provocano, come ad esempio delle immagini strane di natura sessuale con eccitazioni simili all'orgasmo.

Le amfetamine venivano e vengono quasi sempre associate ad altre droghe: soprattutto all'eroina ed alla canapa indiana, più raramente con altri allucinogeni.

Nella Tabella 7 sono riportati i principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di amfetamine

EFFETTI PSICHICI	EFFETTI FISICI
— Lucidità di pensiero	— Agitazione
— Ipereccitabilità	— Ipertensione
— Senso di petenza e di efficienza fisica	— Logorrea
— Allucinazioni	— Midriasi
— Disturbi di tipo paranoide	— Insonnia
— Delirio di persecuzione (che tende a persistere dopo la cessazione dell'effetto)	— Aumento della temperatura corporea
	— Rilasciamento della muscolatura intestinale

**Tabella 7. Principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di amfetamine.**

L'uso delle amfetamine tra gli sportivi ("doping") può essere molto pericoloso, in quanto, data la diminuita percezione della fatica, l'individuo si sottopone a prestazioni eccessive per le proprie risorse fisiche.

La presenza delle amfetamine e dei loro metaboliti nelle urine degli atleti drogati può essere facilmente rilevata mediante analisi cromatografiche (gas-cromatografo o HPLC); il cosiddetto controllo "anti-doping" degli atleti.

Le amfetamine, secondo la maggioranza dei tossicologi, danno una irrilevante dipendenza fisica e quindi manca una vera e propria sindrome da astinenza, provocano invece una forte dipendenza psicologica ed una elevata tolleranza (Tab. 1)

Attualmente, l'abuso di derivati amfetaminici costituisce un serio problema sociale, provocando nel consumatore cronico disturbi cerebrali e cardiovascolari associati a lesioni epatiche e, nei casi gravi, convulsioni, coma e morte per blocco respiratorio.



## TABACCO E NICOTINA

Il tabacco viene oggi coltivato in ogni parte del mondo ed è considerata dai tossicologi la droga per eccellenza delle civiltà progredite. Anche dal punto di vista quantitativo il tabacco detiene il primato mondiale essendo la produzione annuale di circa 5 milioni di tonnellate (come foglie della pianta di tabacco).

Negli ultimi anni la Cina è diventata la principale produttrice di tabacco con 1 milione di tonnellate annue (circa il 20% della produzione totale) seguita a breve distanza dagli Stati Uniti e dall'India (7%).

Negli ultimi tempi vengono prodotti annualmente circa 3000 miliardi di sigarette (una media di circa 500 sigarette per abitante all'anno), circa 25 miliardi di sigari e circa 400.000 tonnellate di tabacco da pipa, da fiuto o da masticare.

Gli Stati Uniti sono tra i principali consumatori di sigarette, ed ogni americano di età superiore ai 15 anni consuma, in media, oltre 4000 sigarette all'anno; con consumi lievemente più bassi seguono il Canada, la Svizzera, la Gran Bretagna e l'Australia.

Le piante da cui si ricava la maggior parte del tabacco sono erbacee del genere "Nicotiana", appartenenti alla famiglia delle solanacee.

Il nome Nicotiana venne attribuito a queste piante dal botanico Dalechamp in omaggio a Jean Nicot, ambasciatore di Francia in Portogallo, che nel 1560 inviò un campione di foglie di tabacco a Caterina de' Medici.

Sono conosciute molte specie di nicotiana, ma tre in particolare hanno un interesse economico: la "Nicotiana Tabacum", che fornisce circa il 90% del tabacco attualmente coltivato nel mondo, la "Nicotiana Rustica", coltivata soprattutto in Polonia, Russia e nell'Africa del nord (fornisce tabacco forte, ricco di nicotina, ma di mediocre qualità) e la "Nicotiana Petunoides", coltivata nelle Americhe, in Australia e nelle isole del Pacifico meridionale.

Per ciascuna di queste tre specie si conoscono moltissime varietà. Come tutti i prodotti vegetali, il tabacco è composto da glucidi, composti azotati semplici e complessi, minerali, resine, cere, olii, pigmenti, acidi organici, ecc...; specifici ed esclusivi di queste piante sono invece alcuni tipi di "alcaloidi" strutturalmente appartenenti alla classe "piridinopirrolidinico" e di cui il principale è la "nicotina".

La nicotina è, infatti, il costituente chimico del tabacco per eccellenza (il "principio attivo"): essa dà al tabacco il tipico aroma e sapore.

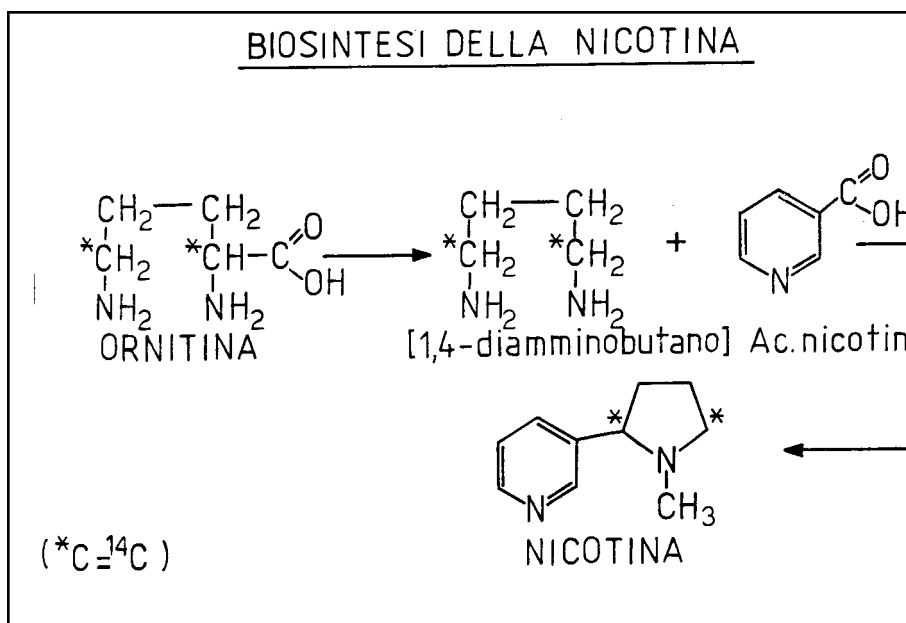
In base al contenuto di nicotina, i tabacchi si dividono in "ricchi" (come quello francese che ne contiene fino al 10% in peso) e "poveri" (come i tabacchi orientali che, mediamente, ne contengono solo lo 0,5%).

Nella maggior parte delle foglie secche del tabacco proveniente dalla Nicotiana Tabacum, il contenuto di nicotina è, mediamente, del 5% in peso (2-8%).

La nicotina si ottiene per estrazione dei cascaini della lavorazione del tabacco; i cascaini vengono lasciati a macerare con latte di calce e sottoposti a distillazione in corrente di vapore.

Il distillato, neutralizzato con acido solforico, viene concentrato fino ad avere una soluzione di solfato di nicotina al 40% in peso. La nicotina è un alcaloide vegetale riconosciuto per la prima volta da M. Vaquelin nel 1809 e isolato da W. Posselt e L. Reimman nel 1828.

La biosintesi della nicotina nelle piante di tabacco avviene per reazione tra l'acido nicotinico e l'ornitina. Infatti, somministrando alle piante di tabacco (attraverso la superficie foliare o per inoculazione negli steli) della ornitina marcata con carbonio radioattivo, C, nelle posizioni indicate nella Fig. 14, si ottiene della nicotina radiomarcata, a dimostrazione che questa molecola viene utilizzata nella biosintesi della nicotina.



**Figura 14. Biosintesi della nicotina nella pianta di tabacco; viene coinvolta l'ornitina e l'acido nicotinico.**

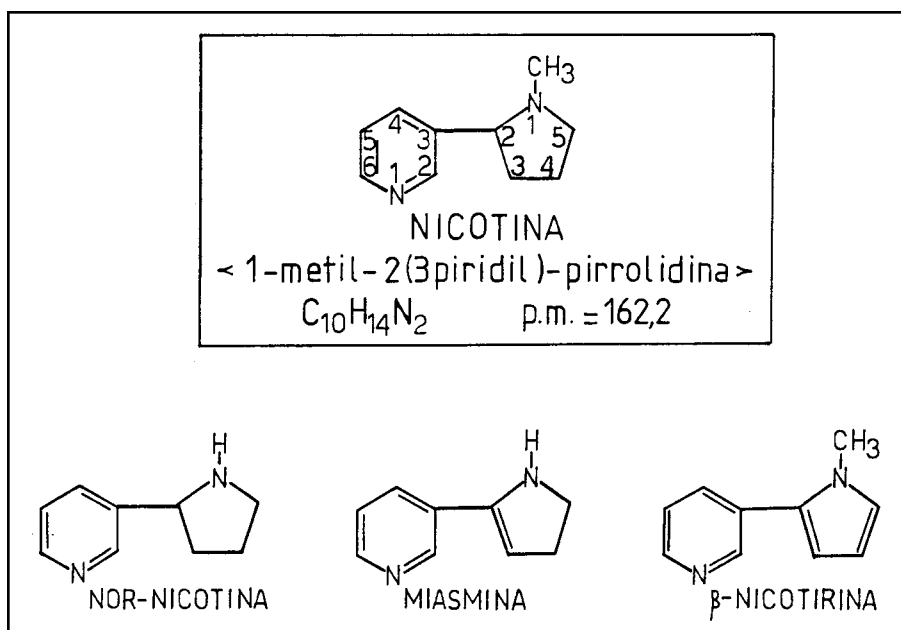
Dalla demolizione chimica della molecola di nicotina radiomarcata e dalla distribuzione della radioattività, risulta che l'ornitina viene utilizzata solo per la sintesi dell'anello pirrolidinico pentaatomico e non di quello esaatomico piridinico; l'anello piridinico deriva invece dall'acido nicotinico.

Oggi la nicotina si può ottenere anche per sintesi chimica partendo dall'acido nicotinico. La nicotina ha formula bruta "C<sub>10</sub> H<sub>14</sub> N<sub>2</sub>" (nota dal 1843) e peso molecolare, p.m. = 162,2, inentre la definizione della struttura chimica si è avuta solo nel 1904 ad opera di A. Pictet e A. Rotschy. La nicotina è una molecola costituita dalla unione di una struttura piridinica (nucleo esaatomico) con una pirrolidinica (nucleo pentaatomico): è la "1-metil-2 (3-piridil)-pirrolidina".

Oltre alla nicotina, ma in minor quantità, le foglie di tabacco contengono altri alcaloidi con struttura simile: la nor-nicotina, la miasmina e la  $\beta$ -nicotirina.

Nella Fig. 15 sono riportate le strutture della nicotina e degli altri tre alcaloidi sopra menzionati.

La nicotina è uno dei rari alcaloidi naturali che si trovano allo stato liquido; si presenta come un liquido oleoso, quasi incolore, che tende a scurire ed ad assumere l'odore caratteristico del tabacco quando viene esposta all'aria.



**Figura 15. Principali alcaloidi contenuti nelle piante di tabacco: nicotina, nor-nicotina, la miasmina e la  $\beta$ -nicotirina.**

Per questa sua sensibilità, la nicotina viene conservata in recipienti isolati dall'aria e dalla luce, oppure sotto forma di derivati salificati (solfato o cloridrato di nicotina). La nicotina è solubile in acqua (sotto i 60 °C), in alcool etilico e nei solventi organici (ad esempio: etere dietilico, cloroformio ed etere di petrolio); ha un punto di ebollizione di 123-125 °C a 17 mm Hg ed un potere rotatorio specifico,  $[\alpha]_D^{20} = 169^\circ$ .

Il sale più comune è il solfato neutro di nicotina  $[(C_{10}H_{14}N_2)_2 \cdot H_2SO_4]$ , un composto molto solubile in acqua, caratterizzato da un p.m. = 423,5 ed  $[\alpha]_D^{20} + 88$ .

La nicotina viene assorbita rapidamente dal tratto respiratorio, dalla mucosa orale e dalla cute. La nicotina è una molecola con caratteristiche basiche

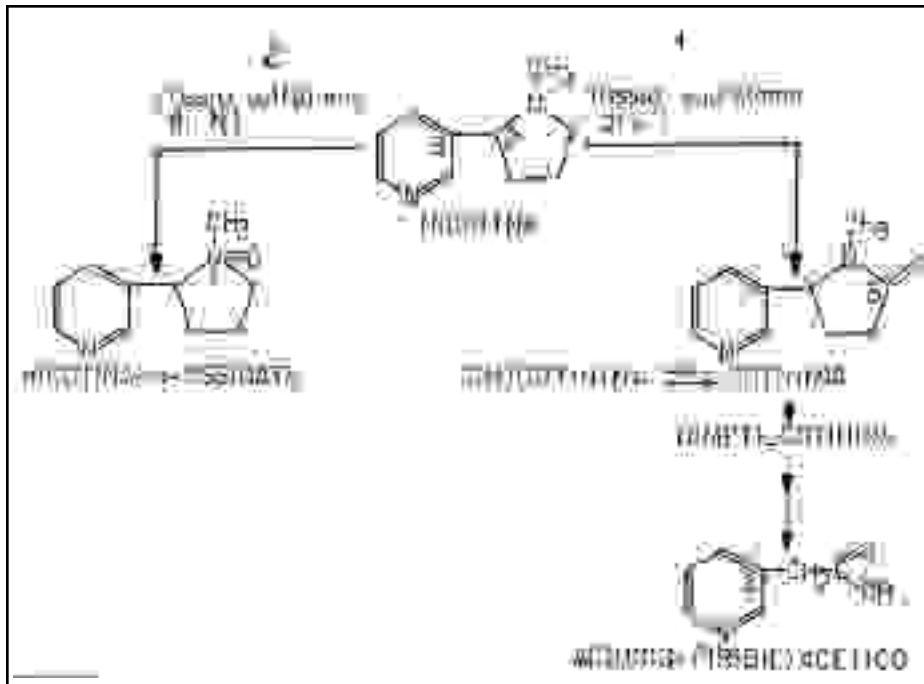
e l'assorbimento gastrico è limitato dal pH acido, mentre l'assorbimento intestinale è più elevato.

La maggior parte della nicotina assorbita (80-90%) viene metabolizzata, prevalentemente nel fegato. L'emivita plasmatica della nicotina è di circa 2 ore; l'alcaloide viene eliminato essenzialmente per via renale, ma piccole quantità di nicotina sono state osservate anche nel latte di donne fumatrici.

Dal punto di vista metabolico i fumatori di tabacco si distinguono in due categorie:

- a) quelli che trasformano la nicotina in una forma ossidata sull'atomo di azoto (N) del nucleo pirrolidinico;
- b) quelli che trasformano la nicotina in una forma ossidata sull'atomo di carbonio, C<sub>5</sub>, del nucleo pirrolidinico, denominata "cotinina".

Ne'll'uomo (in altre specie animali può essere diverso), l'ossidazione della nicotina sull'atomo di carbonio, C<sub>5</sub>, è quella prevalente (Fig. 16). La cotinina può essere escreta direttamente nelle urine (il dosaggio della cotinina urinaria può fornire un utile indice della quantità di nicotina assunta col fumo del tabacco), ma può anche essere soggetta ad ulteriori trasformazioni con produzione di derivati idrossilati (idrossicotinina) ed acidi, sino a formare l'acido (3-piridil) acetico.



**Figura 16. Metabolismo della nicotina nell'uomo: ossidazione sull'atomo di carbonio (via 1) e di azoto (via 2) del nucleo pirrolidinico.**

La nicotina è una sostanza caratterizzata da elevata tossicità e la rapidità della sua azione è paragonata a quella del cianuro.

Nella Tabella 8, sono riportati i principali sintomi clinici provocati da differenti gradi di intossicazione da nicotina.

Si deve osservare che quando modiche quantità di nicotina corrispondenti a 40-60 mg (equivalenti al contenuto in nicotina di un classico pacchetto di sigarette da 20 unità) vengono iniettate endovena ad un uomo adulto, possono provocare la morte, per paralisi respiratoria.

GRADO DI INTOSSICAZIONE	SINTOMI CLINICI
- DEBOLE	-Nausea, salivazione, dolori addominali, vomito, diarrea, vertigini, confusione mentale, disturbi dell'udito e della visione.
- ACUTA	- La morte puo avvenire dopo pochi minuti, per insufficienza respiratoria derivante dalla paralisi dei muscoli della respirazione. Per un uomo adulto, dosi di 40-60 mg. e.v. possono risultare fatali.
- CRONICA (uso continuo ed eccessivo del fumare)	- Irritazione locale del tratto respiratoria, disturbi digestivi e nutrizionali, vasocostrizione periferica ed aumento della pressione sanguigna.

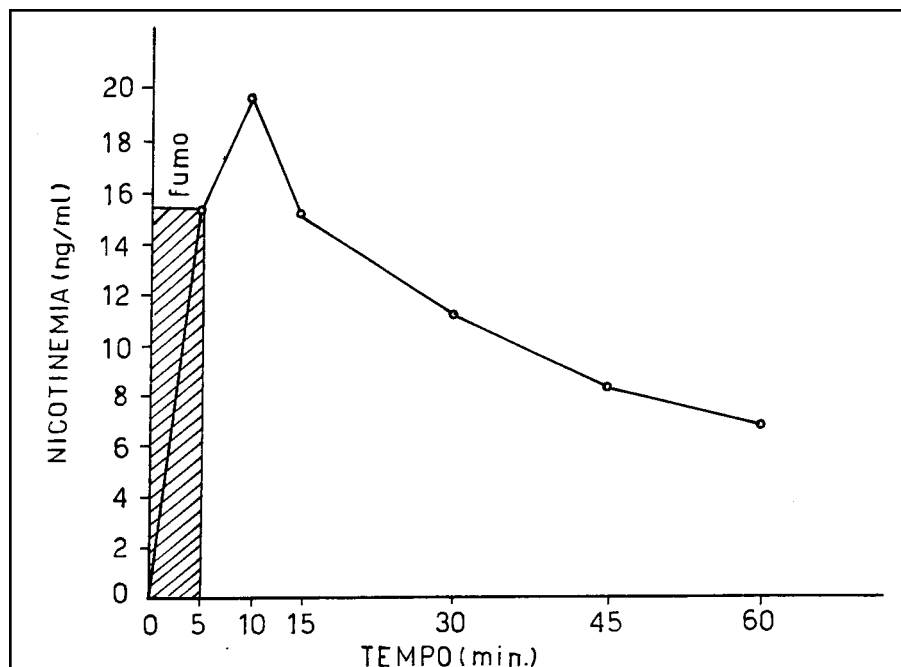
**Tabella 8. Sintomi clinici provocati dalla assunzione di nicotina.**

Per fortuna, quando la nicotina viene assorbita dal fumatore aspirando il fumo del tabacco, la grande rapidità di eliminazione (una parte viene rapidamente degradata nel fegato in composti meno tossici) abbinata al fenomeno della assuefazione (i grandi fumatori sono in grado di tollerare, senza il manifestarsi di segni di intossicazione, quantità doppie o triple di nicotina di quelle che provocherebbero stati di intossicazione in un non-fumatore) rendono complessivamente modesti gli effetti tossici della nicotina.

La nicotina assorbita a livello polmonare con il fumo di sigaretta raggiunge il cervello in circa 8 secondi, mentre la concentrazione plasmatica raggiunge un massimo dopo 5-10 minuti dall'inizio del fumo di sigarette. (Fig. 17).

Nonostante queste caratteristiche, la nicotina ha interesse nella farmacologia sperimentale, soprattutto per quanto concerne il sistema nervoso.

L'impiego terapeutico della nicotina è molto limitato e viene utilizzata o come insetticida o per la sintesi della nicotinammide.



**Figura 17. Andamento delle concentrazioni ematiche di nicotina dopo il fumo di sigaretta di tabacco.**

La sua azione farmacologica principale consiste in una iniziale stimolazione, presto seguita da depressione a livello delle cellule dei gangli sinaptici e di quelli parasinaptici.

La nicotina è uno stimolante del sistema nervoso centrale (Tab. I), anche se dopo questo iniziale effetto si può osservare nell'assuntore uno stato di depressione, mentre agendo sulle cellule muscolari della parete dei vasi sanguigni e di quelli intestinali determina un aumento della vascolarizzazione e della peristalsi.

Per conoscere gli effetti provocati dal fumo di tabacco sull'organismo umano, non basta esaminare la sola nicotina, ma è indispensabile analizzare in dettaglio la composizione chimica del fumo di tabacco delle sigarette distinguendo i componenti gassosi da quelli solidi (Tabella 9). Dalla combustione del tabacco si producono circa 4000 composti. I tipi di sostanze che fanno sorgere le preoccupazioni più serie dal punto di vista medico sono essenzialmente tre:

- a) la nicotina;
- b) il monossido di carbonio;
- c) alcuni idrocarburi condensati (tipico ed ampiamente studiato è il 3-4 benzopirene) che sono risultati dei potenti cancerogeni e che non sono contenuti di per sé nelle sigarette, ma che si formano durante la combustione sia del tabacco, sia della carta che lo avvolge.

COMPONENTI GASSOSI	(mg./sig.)	COMPONENTI SOLIDI	(mg./sig.)
Monossido di carbonjo (CO)	13,4	Nicotina	1,8
Anidride carbonica (CO <sub>2</sub> )	50,6	Fenolo	86,4
Azoto	80,0	0-Cresolo	20,4
Acido cianidrico	240	m-Cresolo e p-Cresolo	49,5
Isoprene	582	2,4-Dimetilfenolo	9,0
Acetaldeide	770	p-Etilfenolo	18,2
Acroleina	84	-Naftilammina	0,028
Toluene	108	N-Nitrosornicotina	0,14
N-Nitrosodimetilammina	0,08	Carbazolo	1,0
N-Nitrosometiletilammina	0,03	N-Metilcarbazolo	0,23
Idrazina	0,03	Indolo	14
Nitrometano	0,5	N Metilindolo	0,42
Nitroetano	1,1	Benzoantracene	0,044
Nitrobenzene	25	3,4-Benzopirene	0,025
Acetone	578	Fluorene	0,42
Benzene	67	Fluorantene	0,26
		Crisene	0,04
		DDD	1,75
		DDT	0,77
		4,4-Diclorostilbene	1,73

(\*) da: ME. Jarvik (1979)

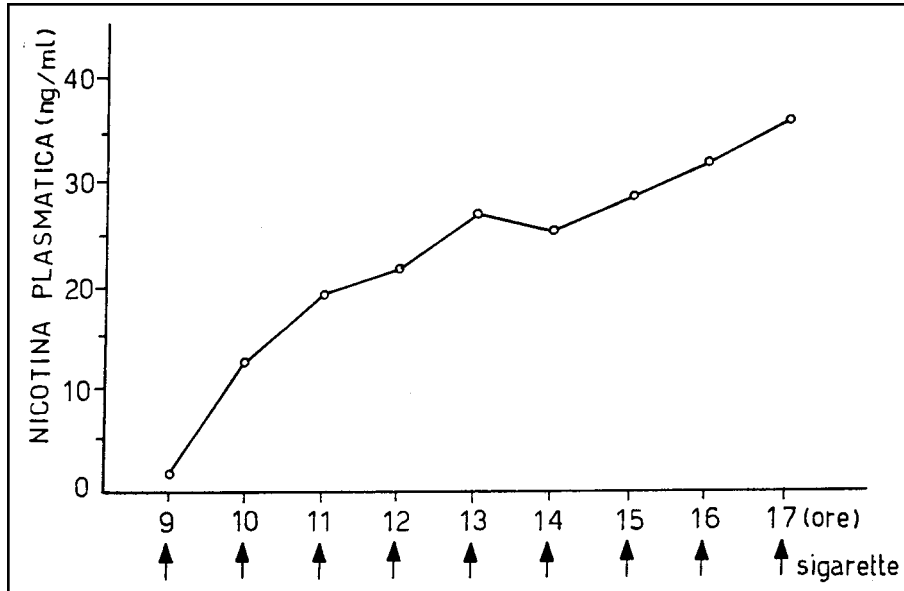
**Tabella 9. Componenti gassosi e solidi presenti nel fumo di tabacco di una sigaretta (\*).**

In genere, nel fumo di una sigaretta è contenuta nicotina in quantità di 3-6 mg. (oggi si producono anche sigarette a basso contenuto di nicotina 1-2 mg. per sigaretta) e ne viene assorbita dal 20% al 40% a seconda che vi sia aspirazione o no da parte del fumatore. La quantità di nicotina che penetra nell'organismo aumenta in relazione alla rapidità con la quale una sigaretta viene fumata (ossia quanto più viva è la brace che si trova all'estremità della sigaretta).

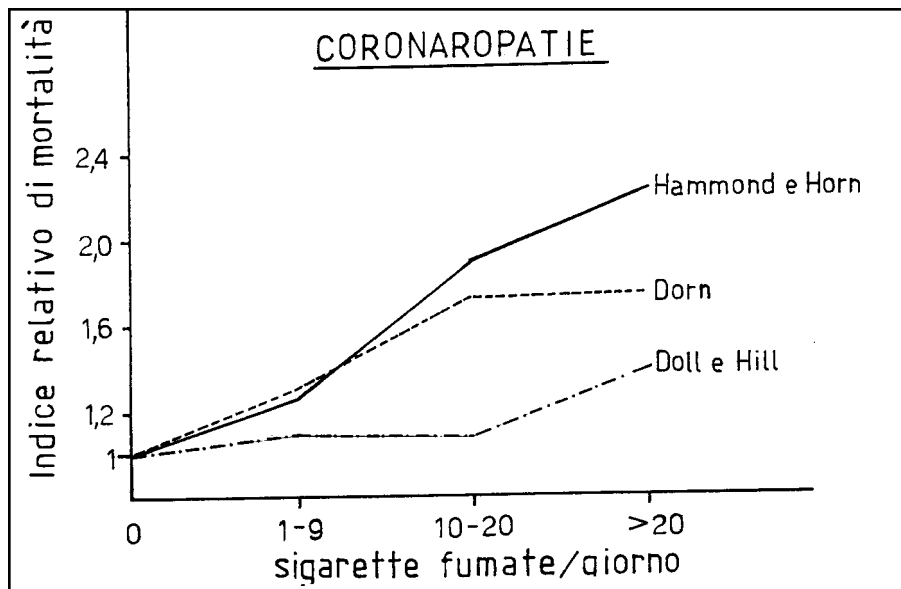
E' stato calcolato che, se si raddoppia la velocità con la quale si fuma una sigaretta, la dose di nicotina assorbita aspirando il fumo aumenta di circa 10 volte.

Un forte fumatore di sigarette ne fuma una ogni circa 30 minuti, per rimpiazzare nel sangue la nicotina metabolizzata assunta con la precedente sigaretta.

Dopo aver fumato una singola sigaretta si raggiunge un picco plasmatico di 15-30 mg/ml (i livelli di nicotina si riducono fortemente dopo 15-30 minuti) e nel fumatore abituale tende a crescere costantemente con il passare del tempo (Fig. 18), registrando un significativo accumulo a fine della giornata.

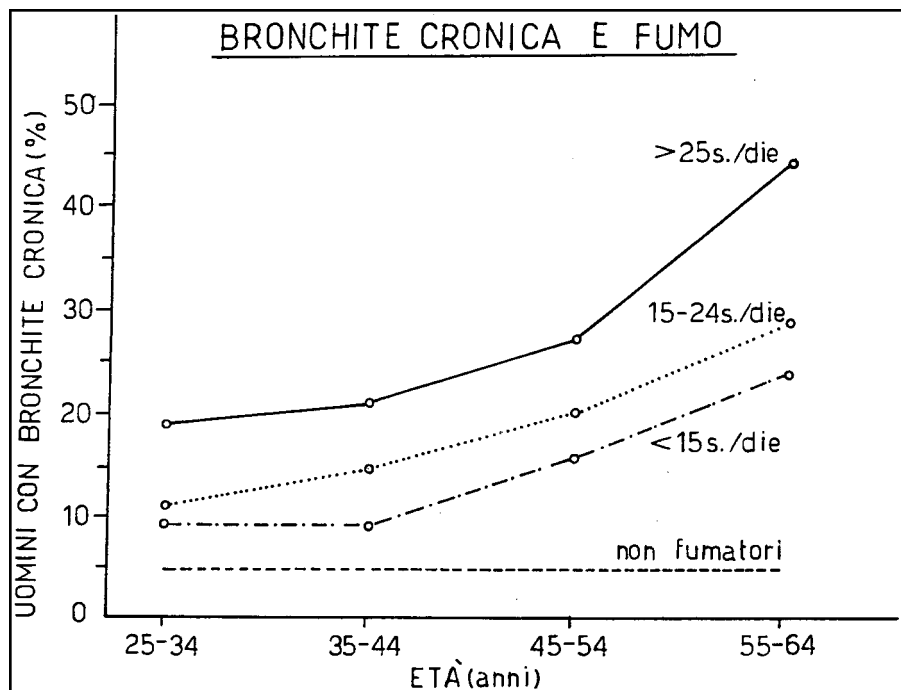


**Figura 18.** Accumulo della nicotina nel plasma dopo il fumo di nove sigarette di tabacco con intervalli di un'ora.



**Figura 19.** Correlazione tra fumo di sigarette di tabacco e mortalità per coronaropatie secondo tre diversi gruppi di studio (Hammond e Horn, Dorn, Doll e Hill).





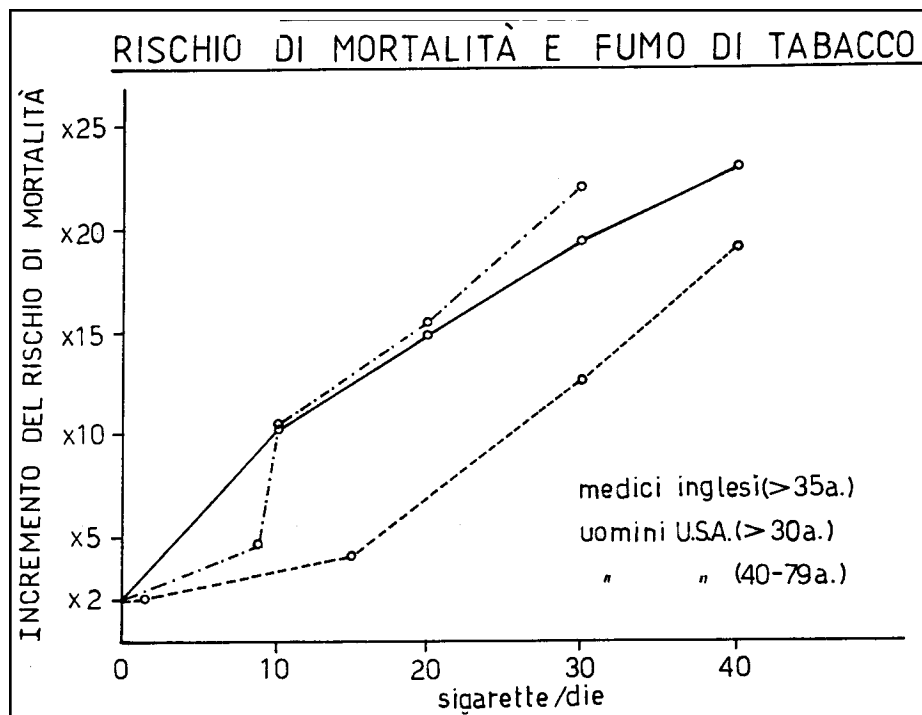
**Figura 20. Correlazione tra il fumo di sigarette di tabacco e bronchite cronica.**

Tra i componenti gassosi del fumo di sigaretta, di sigaro e del tabacco da pipa, il monossido di carbonio, CO, (si forma quando il carbonio, C, viene bruciato in difetto di ossigeno, O) è la sostanza che, dopo la nicotina, mostra una forte azione farmaco-tossicologica. Il fumo di tabacco contiene, nella sua fase gassosa, una percentuale elevata di monossido di carbonio che passa dal 6% nel fumo di sigari al 3-4% nel fumo di sigarette per ridursi al 2% nel fumo del tabacco da pipa (in quest'ultimo caso il tabacco subisce un processo di combustione più completo).

Nei fumatori che aspirano il fumo, la concentrazione ematica del monossido di carbonio può raggiungere valori molto elevati, fino al 13%. Poiché il monossido di carbonio riduce la capacità di trasporto dell'ossigeno ai tessuti, da molti studiosi viene ritenuto un cofattore importante sia nelle patologie cardiovascolari (arteriosclerosi ed infarto del miocardio) sia nelle patologie cerebrovascolari (in particolare l'ictus).

Il monossido di carbonio favorisce anche l'accumulo del colesterolo sulle pareti dei vasi sanguigni con conseguente comparsa di arteriosclerosi delle arterie coronarie.

Nella Fig. 19, viene riportato l'indice relativo di mortalità per patologie coronariche in funzione del numero di sigarette fumate secondo tre diversi gruppi di ricerca (Hammond e Horn, Dorn, Doll e Hill).



**Figura 21.** Correlazione tra il fumo di sigarette di tabacco ed incremento del rischio di mortalità in tre diversi gruppi di uomini.

Oltre che della patologia oncologica il fumo di tabacco è responsabile della insorgenza di bronchiti croniche (Fig. 20), enfisemi ed infezioni polmonari (l'anidride carbonica, i fenoli ed i cresoli contenuti nel fumo di tabacco irritano le vie respiratorie). Il fumo di tabacco è responsabile anche dell'aumento del cancro dell'esofago, dello stomaco e della vescica.

Nella Fig. 21 viene riportato l'andamento del rischio di mortalità in funzione del numero di sigarette fumate per giorno per tre diverse popolazioni di fumatori.

Molti ricercatori hanno attribuito all'azione sinergica della nicotina e del monossido di carbonio la riduzione dell'attività sessuale nei fumatori, mentre nelle donne grandi fumatrici non è stata documentata una diminuzione della libido.

Il fumo di tabacco provoca nelle donne traumi mestruali, aborti e parti difficoltosi e poichè sia la nicotina che il monossido di carbonio attraversano la barriera placentare, anche il feto ne subisce tutti gli effetti nocivi.

Nel "rapporto sulla mortalità perinatale" inglese, Butler e Albermano (nel 1969) hanno osservato che il 41% delle donne fuma prima della gravidanza e che il 27% delle donne continua a fumare ancora dopo il 4° mese di gestazione.

Già nel 1902 Ballantyne aveva osservato che le donne operaie nelle manifatture di tabacco abortivano frequentemente.

Le sostanze contenute nel fumo di tabacco che possono causare danni al feto ed alla gestante sono la nicotina, il monossido di carbonio e l'acido cianidrico (Tab. 10).

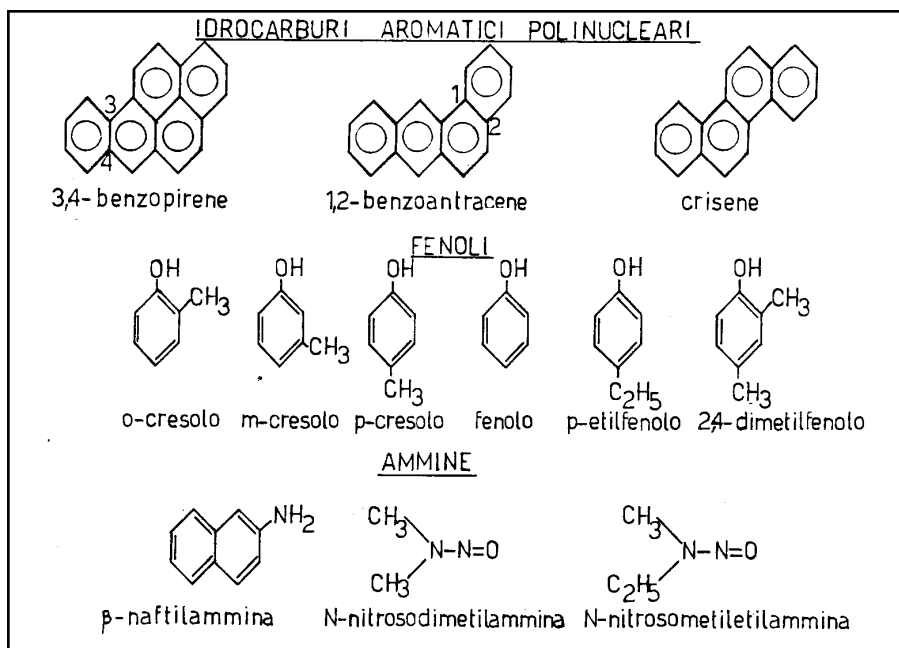
In conseguenza dell'uso del tabacco in gravidanza si possono avere

**(A) NICOTINA** - ha effetti nocivi (1) sul sistema cardiovascolare, determinato alterazioni della frequenza cardiaca fetale e riduzione della perfusione placentare; (2) sul metabolismo, provocando iperglicemia ed aumento dei "NEFA" (Acidi grassi non Esterificati); (3) sull'emo-coagulazione, con tendenza all'ipercoagulabilità ed alle tromboflebiti.

**(B) OSSIDO DI CARBONIO** - ha effetti nocivi in quanto (1) può portare a livelli del 10-15% la carbossiemoglobina nel sangue materno, ne consegue una riduzione del potere ossiforico con ipossia tissutale; (2) interferisce con l'anidrasi carbonica alterando la respirazione cellulare.

**(C) ACIDO CIANIDRICO** - ha effetti nocivi in quanto (1) interferisce con il metabolismo della vitamina B<sub>12</sub>; (2) interferisce con i citocromi da cui deriva ipossia tissutale.

**Tabella 10. Danni provocati dal fumo di tabacco al feto ed alla gestante.**



**Figura 22. Composti organici (idrocarburi aromatici polinucleari, fenoli ed ammine) presenti nel fumo di tabacco.**

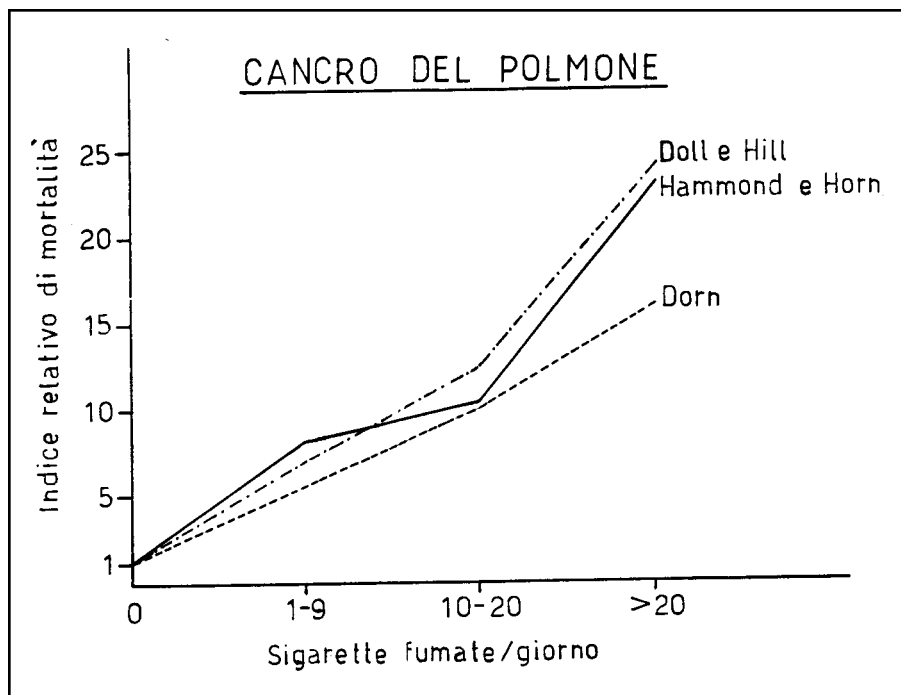
aumento dell'incidenza di abortività spontanea, maggior tendenza alla prematurità, aumento dell'incidenza di mortalità perinatale e riduzione del peso dei figli (circa 170 g. in meno rispetto a quello di madri non fumatrici).

Oggi è noto che il fumo di tabacco è il diretto responsabile dell'enorme aumento di decessi per tumore polmonare negli ultimi trentanni.

La sostanza responsabile di questo drammatico risultato è stata identificata nel 3-4 benzopirene, un idrocarburo notoriamente cancerogeno presente nel fumo in quantità di circa 0,025 mg per ogni sigaretta. Molti ricercatori ritengono che i più potenti cancerogeni derivano dall'idrocarburo "polinucleare" 1,2-benzantracene. Altre sostanze ritenute responsabili dello sviluppo del tumore polmonare nei grandi fumatori sono: 6-naftilammina, le nitrosammine, i fenoli, i cresoli, l'anidride carbonica, il nichel ed alcuni derivati della nicotina (Fig. 22).

Nella Fig. 23 viene riportato l'indice relativo di mortalità per cancro del polmone in funzione del numero di sigarette fumate secondo tre diversi gruppi di ricerca (Hammond e Horn, Dorn, Doll e Hill).

In sintesi, il tabacco rappresenta una delle più potenti concentrazioni di



**Figura 23. Correlazione tra fumo di sigarette di tabacco e mortalità per cancro del polmone secondo tre diversi gruppi di studio (Doll e Hill, Hammond e Horn e Dorn).**

sostanze cancerogene e mutagene che esiste nel nostro ambiente.

Studi epidemiologici effettuati recentemente negli Stati Uniti hanno dimostrato che se la vita media di un non-fumatore americano è di 73 anni, questa si abbassa a 69 anni per quelli che fumano più di 9 sigarette al giorno ed a 65 anni per chi ne fuma più di 40 al giorno per tutta la vita.

Secondo indagini effettuate in altre nazioni del mondo, si è osservato che la mortalità dei fumatori è superiore del 30-80% a quella relativa ai non-fumatori, per le donne si osservano valori simili ma leggermente più bassi.

Per poter comprendere nella sua globalità il fenomeno del consumo di tabacco ed il comportamento del fumatore, bisogna prendere in considerazione anche gli aspetti psicologici e sociali ad esso correlati.

Questi due aspetti sono strettamente connessi tra loro e sono in rapporto all'effetto psicologico e sociale del tabagismo ed alla personalità del fumatore.

Nelle intossicazioni gravi da fumo di tabacco si possono osservare delle dipendenze psicologiche del tutto simili a quelle tipiche provocate dalla assunzione di "droghe pesanti" (eroina, cocaina, anfetamine, allucinogeni) mentre nei casi più frequenti di fumatori "medi" (15-25 sigarette al giorno), la brusca interruzione di questa pratica può provocare, per un intervallo di 2-3 settimane, irritabilità, ansia, difficoltà di concentrazione, agitazione, cefalea, vertigini, disturbi gastrointestinali e, soprattutto, un forte desiderio di fumare.

E' stato osservato che i fumatori abituali tendono ad autoregolare l'assunzione giornaliera di nicotina; infatti, quando usano sigarette a basso contenuto di nicotina ne fumano di più e con stile diverso (maggior velocità e profondità di aspirazione), al fine di mantenere più o meno costanti i livelli abituali di nicotina nel sangue.

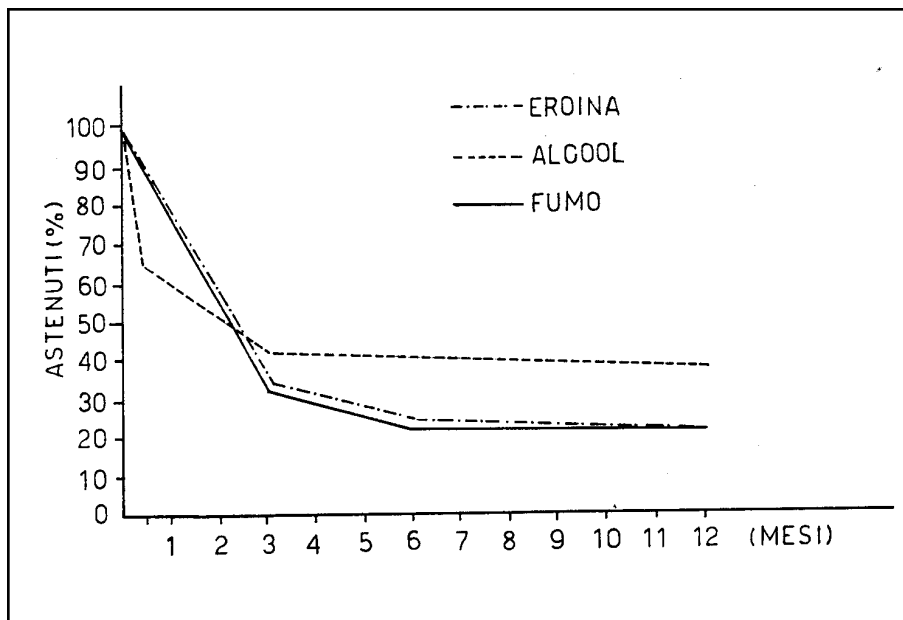
Oltre ad una forte dipendenza psicologica (non è certa la presenza di una debole dipendenza fisica), il tabacco induce anche il fenomeno della tolleranza (Tab. I) e per il fumatore vi è la necessità di incrementare la dose di nicotina (la vera responsabile della dipendenza psicologica e del fenomeno della tolleranza) da assumere giornalmente per ottenere quegli effetti che in precedenza si potevano ottenere con assunzioni ridotte.

E' stato osservato che i forti fumatori tollerano dosi di nicotina più elevate (circa 700 µg) rispetto ai non fumatori (circa 300 µg) quando l'alcaloide viene somministrato per via endovenosa.

Attualmente, circa la metà della popolazione del mondo occidentale è dedita al fumo, ma fino a quando la tossicodipendenza dal tabacco sarà accettata dagli Stati del mondo sarà molto difficile ridurre questa antica pratica dell'uomo che comporta notevoli limitazioni al benessere psicofisico delle popolazioni ed ingenti spese della società per la riabilitazione e cura dei pazienti affetti da patologie correlate all'abitudine del fumo di tabacco.

Per smettere di fumare, il fumatore abituale deve liberarsi da tutte le motivazioni sociopsicologiche e farmacologiche che lo rendono dipendente dalla nicotina.

Sino ad oggi sono stati proposti numerosi metodi di disintossicazione



**Figura 24. Tasso di ricaduta nell'abuso di eroina, alcool e fumo di tabacco in un anno.**

dalla nicotina (farmacologici, psichiatrici, alimentari, ipnotici, ecc...), ma i risultati globali sono stati insoddisfacenti e la percentuale di ricadute in chi desidera smettere di fumare è molto elevata e simile a quella osservata per i dipendenti da alcool etilico ed eroina (Fig. 24).

Per smettere di fumare occorre soprattutto un grande sforzo di volontà e quando i fumatori decidono di rinunciare totalmente ad ogni rapporto col tabacco i risultati sono molto lusinghieri.

La guerra contro il fumo di tabacco è in atto in molti paesi del mondo, ma fino a quando sarà comunque considerata una droga lecita (nella maggior parte degli Stati il fumo è considerata una pratica "sgradita ma non vietata") dalle autorità politiche, sarà molto difficile ridurne l'uso e l'abuso, soprattutto tra i giovani.

## MEPROBAMATO

Il meprobamato è un farmaco relativamente diffuso ed ampiamente studiato e, da oltre 30 anni, viene usato come ansiolitico per le sue evidenti proprietà psicofarmacologiche. Secondo la legge 22/12/1975 n. 685, il meprobamato è posto nella Tabella 6 contenente sostanze stupefacenti e psicotrope. Il meprobamato, "2-metil-2n-propil-1,3-propandiolo-carbammato" (Fig. 25), si presenta come una polvere bianca, poco solubile in acqua e molto solubile nei solventi organici.

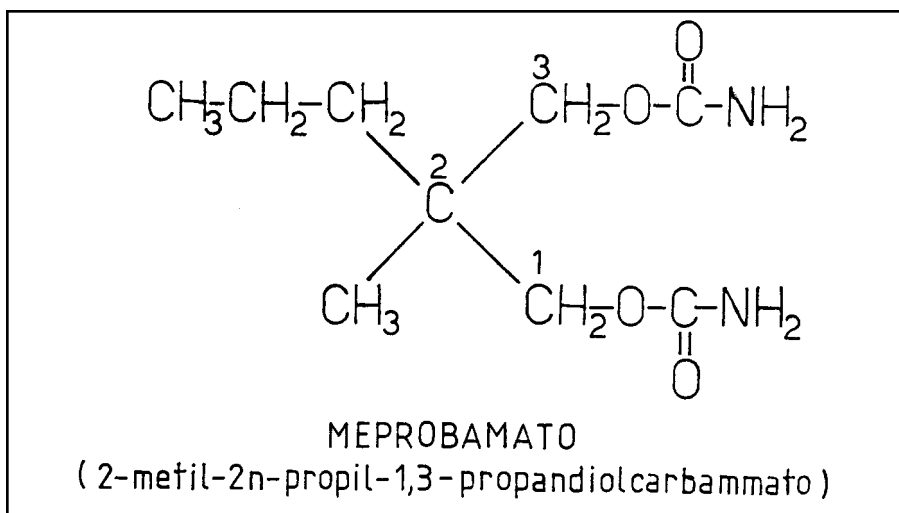


Figura 25. Struttura chimica del meprobamato.

Il meprobamato è ben assorbito nel tratto gastro-intestinale quando viene assunto per via orale.

L'emivita del farmaco è di circa 12 ore (6-17 ore) per dosi singole assunte oralmente, mentre il volume di distribuzione è di circa 0,7 l/kg.

Il farmaco si lega in piccole quantità alle proteine plasmatiche e viene in gran parte metabolizzato nel fegato (80-90%) dove si trasforma in derivanti idrossilati e coniugati, con acido glucuronico; solo il 10% circa della dose assunta si rinviene in forma immodificata nelle urine.

Quando viene assunto oralmente il picco plasmatico del farmaco si osserva dopo 1-3 ore. Circa il 90% viene eliminato nelle urine (gran parte entro le 24 ore) e solo il 10% nelle feci; se ne metabolizza circa l'8,5% all'ora.

Il meprobamato ha proprietà tossicomane molto simili a quelle dei barbiturici e negli assuntori cronici, che lo usano in sovradosaggio, provoca una forte dipendenza psicofisica ed il fenomeno della tolleranza (Tab. 1).

Il meprobamato esercita una azione depressiva sul S.N.C., in particolare sulla formazione reticolare mesencefalica e sul sistema limbico; per dosi tossiche questi effetti si estendono anche al talamo, all'ipotalamo ed alla corteccia.

Una brusca sospensione del farmaco provoca nell'assuntore la comparsa di una sindrome di astinenza caratterizzata da ansietà, insonnia, tremori, turbe gastroenteriche ed allucinazioni. Le dosi terapeutiche di questo ansiolitico sono generalmente comprese tra 400 e 1600 µg al giorno mentre le dosi letali sono generalmente superiori a 30-40 g, corrispondenti a concentrazioni ematiche superiori a 200 µg/ml.

Nella Tab. 12 sono riportati i quadri clinici corrispondenti ai diversi tipi di intossicazione da abuso di meprobamato. Quando il meprobamato è associato all'alcool si osserva una maggiore metabolizzazione del farmaco da parte del fegato; infatti l'alcool etilico attiva i sistemi enzimatici del reticolo endoplasmatico accelerando il metabolismo del meprobamato.

EFFETTI PSICO-FISICI	Concentrazioni ematiche di Meprobamato (ug/ml)
[Dosi Terapeutiche: 400-1600 ggfgiorno]	5 - 15
Lieve intossicazione: vertigini, atassia, Iogorrea, stupore, coma leggero	30 - 100
Ipotensione, depressione respiratoria, shock, edema polmonare, insufficienza cardiaca, coma.	100 - 200
Dosi letali (> 30 g.)	> 200

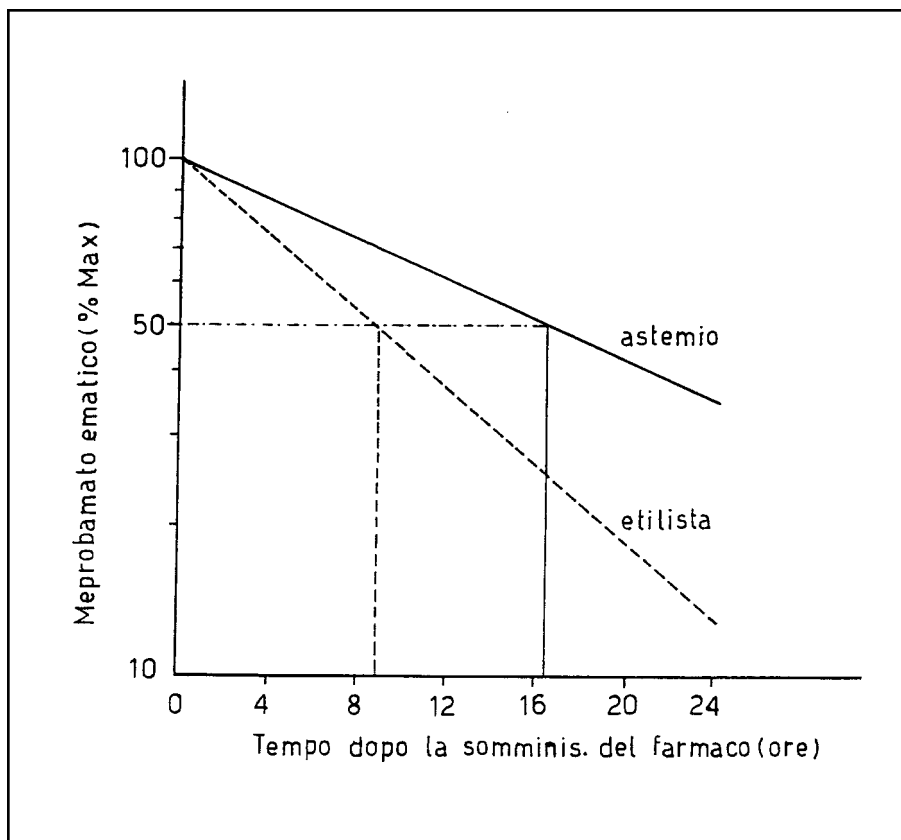
**Tab. 12. Principali effetti psico-fisici provocati da abuso di meprobamato, correlati alle concentrazioni ematiche del farmaco.**

Nella Fig. 26 vengono riportate le cinetiche di scomparsa dal sangue del meprobamato in un soggetto normale astemio ed in un soggetto sottoposto, per un mese, ad ingestione di alcool etilico.



Il tempo di dimezzamento del meprobamato ( $t_{1/2}$ ) passa dalle 16-17 ore del soggetto astemio alle 8-9 ore dell'assuntore di alcool etilico.

Quindi, per ottenere un certo effetto sedativo, un etilista necessita di dosi del meprobamato più alte di quelle sufficienti per un soggetto che non fa uso di bevande alcoliche.



**Figura 26. Meccanismo d'azione delle benzodiazepine: potenziamento del «sistema gabaergico».**

## BENZODIAZEPINE

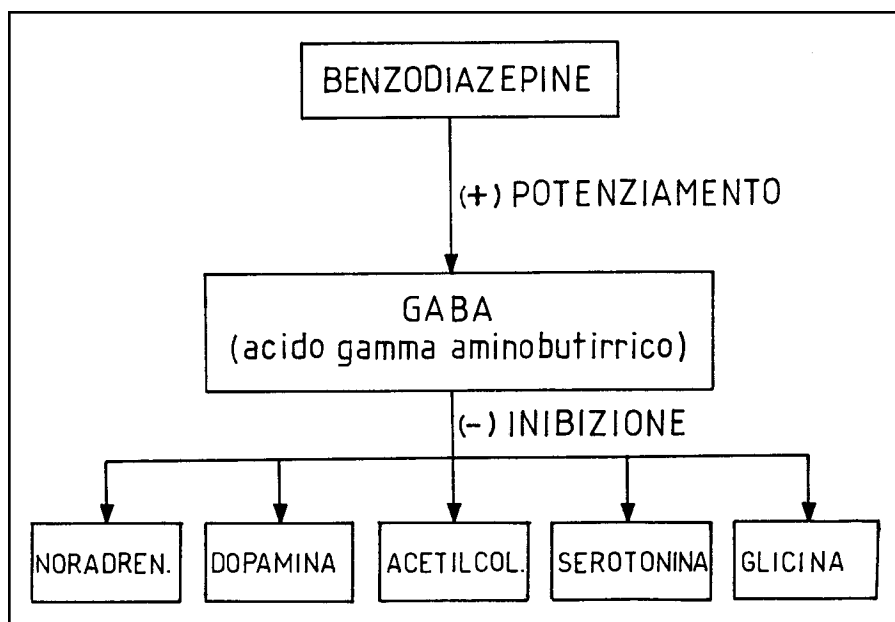
Le benzodiazepine (BDZ) sono un gruppo numerosissimo (ne sono state sintetizzate oltre 2000) ma abbastanza omogeneo di farmaci caratterizzati da attività ansiolitica, ipnotica, miorelassante ed anticonvulsivante.

Le benzodiazepine sono state introdotte nella pratica clinica nel 1961 ed oggi ne vengono usate correntemente una ventina di tipi diversi.

Le benzodiazepine agiscono a tutti i livelli del S.N.C. ed in modo prevalente attraverso una inibizione presinaptica delle vie neuronali a sinapsi multiple ed interferiscono sul metabolismo della serotonina, della noradrenalina, della dopamina, della acetilcolina, della glicina e dell'acido gamma aminobutirrico (GABA), un "neuromediatore inibitore", sia presinaptico che postsinaptico.

Molto verosimilmente, è proprio il GABA il mediatore più importante dell'azione delle benzodiazepine sul S.N.C.

Il GABA è un importantissimo neuromediatore che interviene nella modulazione dei processi neurofisiologici centrali e periferici ed esercita un'azione di tipo inibitorio sulla liberazione di altri neurotrasmettitori (noradrenalina, serotonina, dopamina, acetilcolina, glicina). Come riportato schematicamente nella Fig. 27, le benzodiazepine, nel potenziare l'attività del sistema



**Figura 27. Cinetica di scomparsa dal sangue del meprobamato in un soggetto astemio ( $t_{1/2}$ = 16-17 ore) ed in un soggetto etilista ( $t_{1/2}$ = 8-9 ore).**

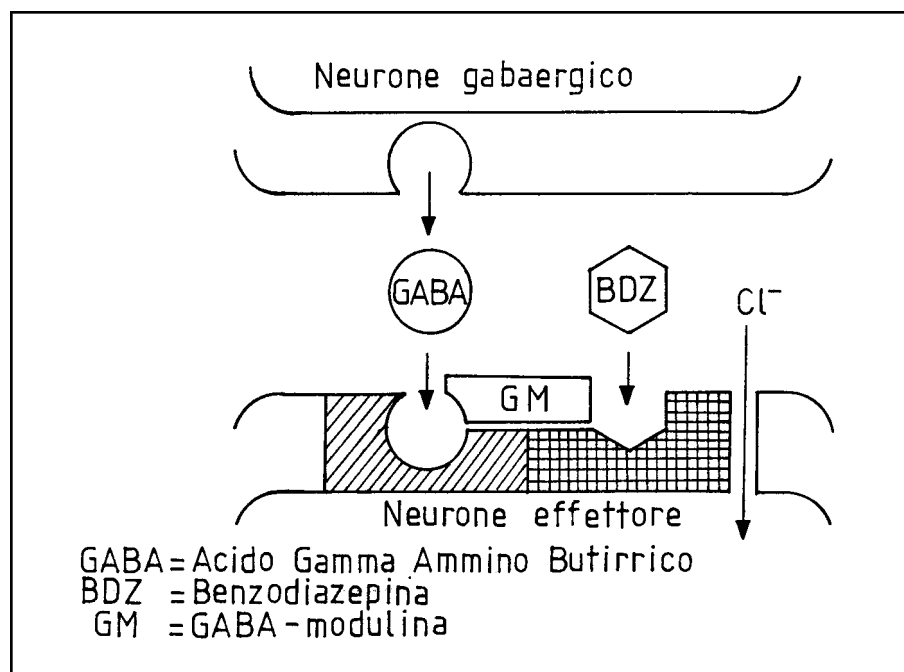
gabaergico”, determinano un’inibizione (più o meno accentuata) della trasmissione di altri neurotrasmettitori.

In sostanza, pur non essendo dei veri e propri “GABA-mimetici” in tutte le sedi d’azione, le benzodiazepine simulano gli effetti del GABA.

L’effetto di potenziamento specifico delle benzodiazepine sull’inibizione sinapica GABAergica è dovuto alla interazione di questi farmaci con recettori di membrana altamente specifici per le benzodiazepine (localizzati in alcune aree cerebrali ed in particolare nelle zone limbiche, corticali e cerebellari).

Le recenti scoperte di antagonisti specifici confermano l’esistenza di recettori centrali per le benzodiazepine; l’affinità delle diverse molecole benzodiazepiniche con i siti leganti del recettore è strettamente correlata con la potenza d’azione delle diverse molecole. Molti ricercatori concordano nel ritenere che il recettore che lega le benzodiazepine sia una parte dello stesso recettore gabaergico, mentre la “GABA-modulina”, una proteina situata sulla membrana neuronale, svolgerebbe il ruolo di regolatrice della interazione tra diversi sistemi recettoriali (Fig. 28).

L’interazione benzodiazepina-recettore, regolata dalla GABA-modulina, porta all’attivazione del neurone effettore attraverso l’apertura dei canali dell’anione cloruro ( $\text{Cl}^-$ ).



**Figura 28. Interazione benzodiazepina - recettore ed attività regolatrice della «GABA-modulina».**

Gli effetti che le benzodiazepine esercitano sulle "monoammine" cerebrali sono strettamente correlati al loro impiego terapeutico: sedazione, induzione e mantenimento del sonno notturno, riduzione dell'ansia, rilasciamento muscolare e controllo delle crisi convulsive.

Le benzodiazepine sono molecole generalmente costituite da tre anelli: due di tipo benzenico (a e c) ed uno eterociclico eptaatomico (b).

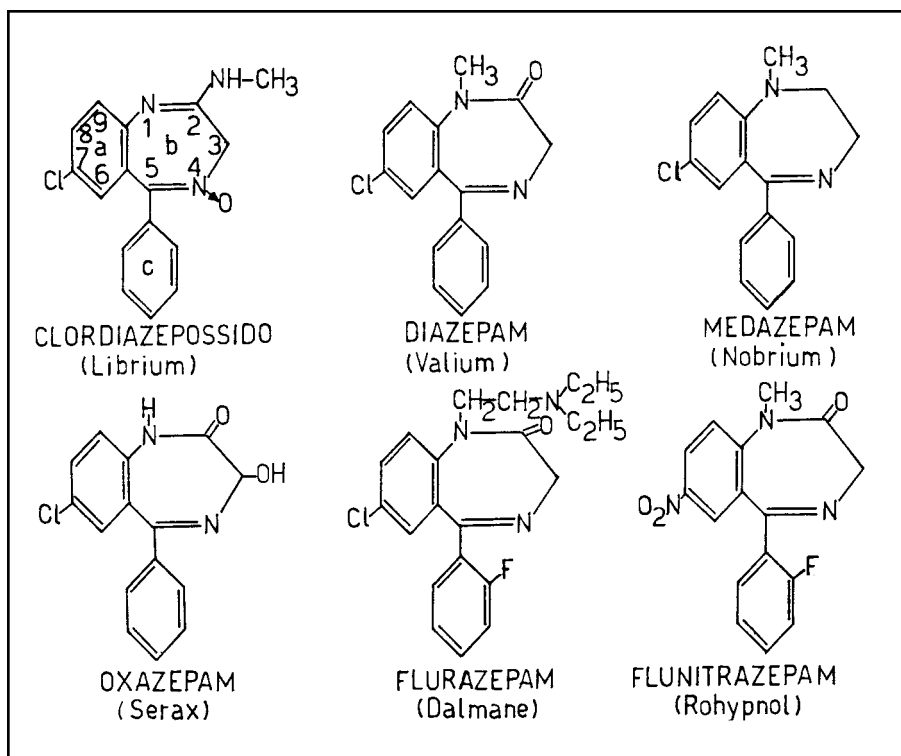
L'anello eterociclico (anello "b") è caratterizzato dalla presenza di due atomi di azoto, N, in posizione "1" e "4", mentre l'anello benzenico "a" ha una sostituzione in posizione "7" (generalmente, cloro, Cl).

Nella Fig. 29 sono riportate le formule di struttura di alcune benzodiazepine di maggior impiego (nome generico e nome commerciale).

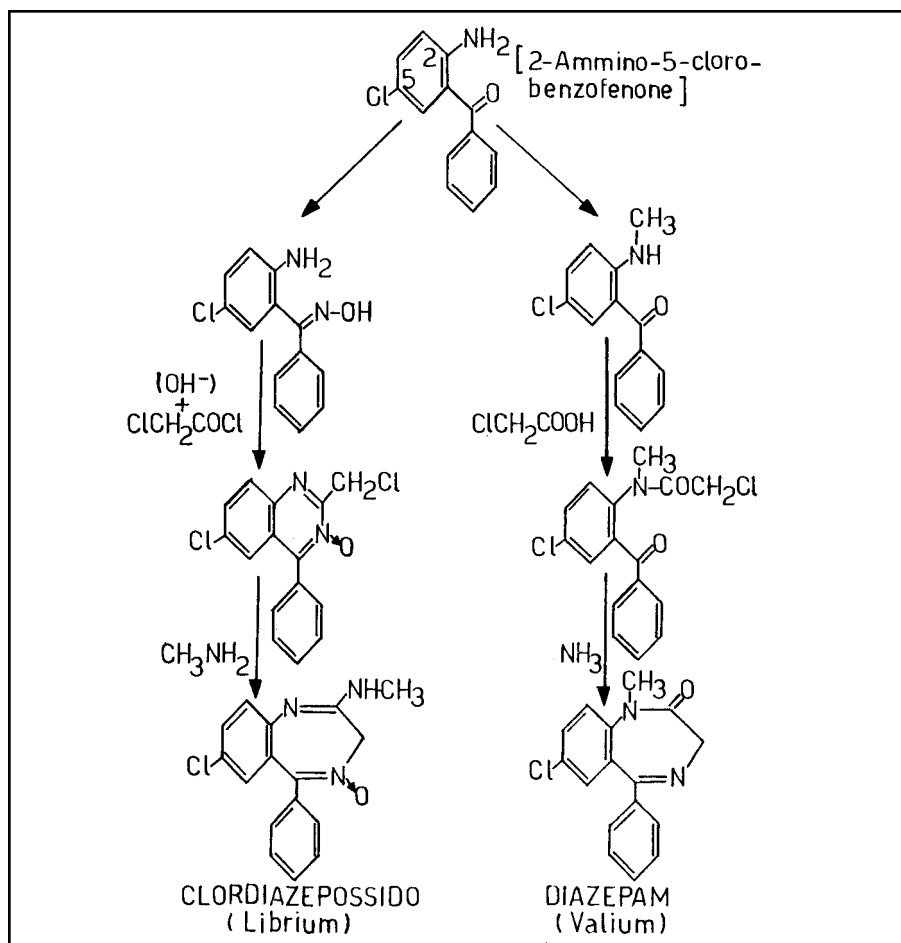
Le benzodiazepine si producono per sintesi chimica partendo, generalmente, da un precursore alogenato: il "2-ammino-5-cloro-benzofenone".

Nella Fig. 30 viene riportata, in modo semplificato, la sintesi chimica del Clordiazepossido (Librium) e del Diazepam (Valium).

Gli atomi di azoto conferiscono alle molecole diazepiniche una debole basicità mentre, grazie alla buona liposolubilità (eccetto il Midazolam che è idrosolubile), penetrano facilmente nei tessuti dell'organismo; soprattutto in



**Figura 29. Formule di struttura delle più comuni benzodiazepine: sono riportati i nomi generici e le denominazioni commerciali.**



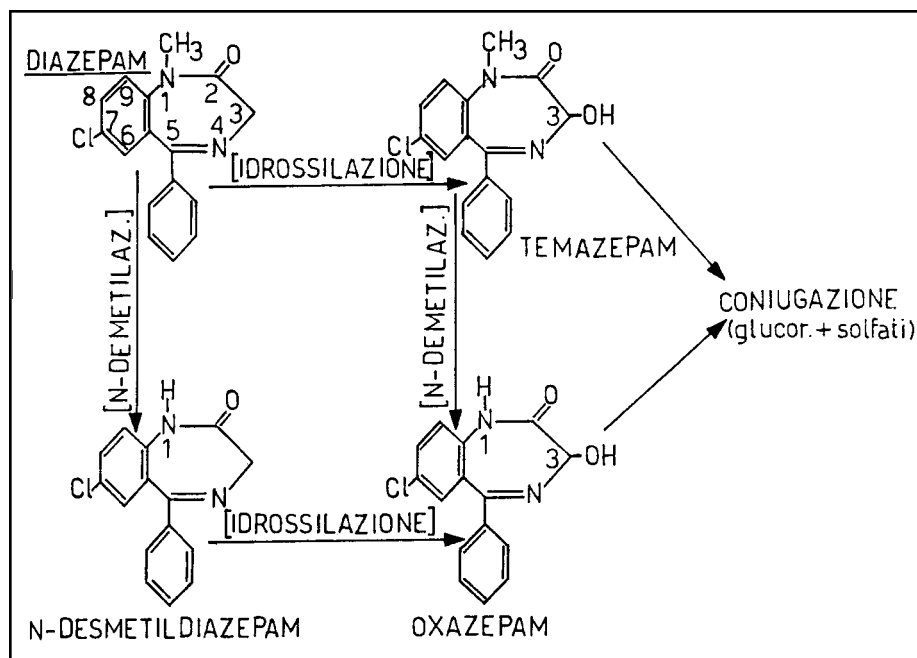
**Figura 30. Sintesi chimica del clordiazepossido (librium) e del diazepam (valium).**

quelli più ricchi di lipidi come il cervello, polmoni ed il tessuto adiposo.

Il volume di distribuzione (Vd), che è un indice della capacità di un farmaco di distribuirsi nei tessuti, è elevato e generalmente è compreso tra 1-2 Litri/Kg.

Le benzodiazepine si legano alle proteine plasmatiche in modo rilevante (80-85%) nella maggior parte dei casi (il Diazepam si lega alle proteine quasi al 100%); fa eccezione il Flurazepam che si lega all'albumina in modo insignificante inferiore all'1%.

Tutte le benzodiazepine vengono ben assorbite entro 1-2 ore dalla somministrazione orale; quando la somministrazione del farmaco avviene per via intramuscolare l'assorbimento è irregolare e poco prevedibile. Per ottenere



**Figura 31. Metabolismo del diazepam; l'*N*-desmetildiazepam è uno dei più comuni intermedi, farmacologicamente attivi, nel metabolismo delle benzodiazepine.**

un effetto rapido e controllabile è preferibile usare la via endovenosa.

Prima di essere eliminate dall'organismo, tutte le benzodiazepine vengono metabolizzate prevalentemente nel sistema microsomiale epatico con produzione di numerosi metaboliti, sia "attivi" che "inattivi". Per alcune diazepine come il nitrazepam (emivita media) e praticamente tutte le benzodiazepine ad "emivita breve", le molecole vengono metabolizzate in "coniugati inattivi" (glucuronati e solfati).

Le benzodiazepine caratterizzate da "emivita lunga" vengono inizialmente trasformate in composti intermedi (spesso altri tipi di diazepine), che hanno lo stesso tipo di attività farmacologica della benzodiazepina originaria. Tra i vari metaboliti attivi, il "N-desmetildiazepam" è uno dei più comuni per molte benzodiazepine.

Nella Fig. 31 vengono riportate le principali vie metaboliche del Diazepam, una importante benzodiazepina ad emivita lunga ( $t_{1/2 \text{ max}} =$  circa 120 ore).

Come si può osservare, in una prima fase si formano intermedi attivi, quali il N-Desmetildiazepam e due benzodiazepine ad emivita breve (Temazepam e Oxazepam) e poi, mediante un processo di "coniugazione", si formano i glucuronati e solfati che vengono eliminati nelle urine, unitamente a piccole quote del farmaco originario.

Nella Tab. 13 sono riportate le principali benzodiazepine in commercio negli U.S.A. ed in Italia (vengono riportati i nomi generici e commerciali dei farmaci) con i valori medi della emivita e delle dosi per ottenere un effetto "sedativo" o "ipnotico" nei soggetti adulti.

Nome generico	Denominazione	Denominazione	Emivita media (ore)	Dose orale (adulti)	
	Comm. U.S.A.	Comm. Italia		µg/die	
				sedativa	ipnotica
CLORDIAZEPOSSIDO	Libritabs		7-28	5-10	25
CLORDIAZEPOSSIDO-HCl	Librium	Librium, Equibril, Reliberan	~28	5-20	25
BROMAZEPAM	Lectopam	Lexotan	8-19	6-12	24
OXAZOLAM	Serenal		4-5	-	-
DIAZEPAM	Valium	Valium, Ansiolin, Noan	20-90	2-10	10
FLUNITRAZEPAM	Rohypnol	Roipnol, Darkens	10-20	—	1-2
LORAZEPAM	Ativan	Tavor, control	10-20	0,5-1	2-4
FLURAZEPAM-HCl	Dalmane	Dalmadorm, Felison, Flunox	24-100	—	15-30
NITRAZEPAM	Mogadon	Mogadon, Noctem	18-24	—	5-10
OXAZEPAM	Serax	Serpax, Quen	3-21	10-15	10-30
TRIAZOLAM	Halcion	—	2,7-4,5	0,25-0,5	0,5- 1
PRAZEPAM	Verstan	Prazene, Trepidant	24-200	10-20	10-20
TEMAZEPAM	Cerepax, Levanzol	Leganzol	—	—	10-30

**Tabella 13. Principali benzodiazepine in commercio negli U.S.A. ed in Italia.**

Ai fini clinici e tossicologici l'emivita della benzodiazepina originaria è di importanza secondaria rispetto a quella degli intermedi attivi e, per questo motivo, si usa caratterizzare le benzodiazepine attraverso la "emivita massima" dei loro metaboliti.

Nella Tab. 14 sono riportate le benzodiazepine ad "emivita lunga" insieme ai principali metaboliti attivi ed alla "emivita massima" ( $t_{1/2 \max}$ ), mentre nella Tab. XV sono riportate le benzodiazepine ad "emivita media" ed "emivita breve".

Attualmente, le benzodiazepine non sono soltanto gli psicofarmaci più usati nella pratica clinica ma sono diventate anche delle "droghe". Negli ultimi anni molti tossicodipendenti da oppiacei hanno usato le benzodiazepine per usi non-terapeutici trasformando dei farmaci in droghe d'abuso. Come riportato nella Tab. 1, le benzodiazepine provocano una notevole farmacodipendenza, soprattutto di tipo psicologico.

BENZODIAZEPINA	METABOLITI ATTIVI (PRINCIPALI)	t 1/2 max (ore)
CLOBAZAM	DEMETILCLOBAZAM	46
CLORAZEPATO	DESMETILDIAZEPAM, OXAZEPAM	120
CLORDESMETILDIAZEPAM	LORAZEPAM	72
CLORDIAZEPOSSIDO	demozepam, desmetildiazepam, oxazepam	120
DESMETILDIAZEPAM	OXAZEPAM	120
DIAZEPAM	DESMETILDIAZEPAM	120
FLURAZEPAM	DESALCHILFLURAZEPAM, IDROSSIETILFLURAZEPAM	100
MEDAZEPAM	DIAZEPAM, DESMETILDIAZEPAM, OXAZEPAM	120
PINAZEPAM	DESMETILDIAZEPAM	120
PRAZEPAM	DESMETILDIAZEPAM	120

**Tabella 14. Benzodiazepine ad emivita (t 1/2) lunga e bra metaboliti attivi.**

BENZODIAZEPINA	METABOLITI ATTIVI (PRINCIPALI)	t 1/2 max (ore)
<b>(A) Emivita media</b>		
CLONAZEPAM	AMINOCLONAZEPAM	42
FLUNITRAZEPAM	DESMETILFLUNITRAZEPAM, 7-AMINO FLUNITRAZEPAM	25
NITRAZEPAM	-	31
<b>(B) Emivita breve</b>		
LORAZEPAM	-	12
MIDAZOLAM	-	1,7
OXAZEPAM	-	13
OZALAM	-	4,5
TEMAZEPAM	OXAZEPAM	8,3
TRIAZOLAM	-	4,5

**Tabella 15. Benzodiazepine ad emivita (t 1/2) media e breve e bra metaboliti attivi.**

In Italia la benzodiazepina maggiormente usata per scopi non terapeutici è il “Flunitrazepam”, commercializzato con i nomi: Roipnol, Darkene, Libelius e Valsera (Fig. 29). Nella Tab. 16 sono riportati i principali effetti psichici e fisici provocati nel consumatore dalla assunzione prolungata ed a dosaggi elevati del flunitrazepam.

La brusca interruzione di dosi anche non elevate di benzodiazepine, può sviluppare nel consumatore una sintomatologia molto simile alla “sindrome di astinenza” da oppiacei che si caratterizza con: tremori, nausea, insonnia, sudorazione, tachicardia, vertigini ed irrequietezza.



EFFETTI PSICHICI	EFFETTI FISICI
— Stato di estrema agitazione	— Ipernatremia
— Scialorrea imponente	— Ipoglicemia
— Aperta ostilità	— Ipoalbuminemia
— Assenza di memoria	— Disidratazione
— Letargia paradossa	— Acetonuria senza acidosi
— Rifiuto dell'alimentazione	

**Tabella 16. Effetti psichici e fisici provocati dalla intossicazione cronica di flunitrazepam (Roipnol, Darkene, Libelius e Valsera).**

Queste reazioni si manifestano dopo 24 ore dalla sospensione del farmaco, con un massimo compreso tra la 70<sup>a</sup> ed 80<sup>a</sup> ora.

Se è vero che la depressione del S.N.C. provocata dalle benzodiazepine (effetto sedativo-ipnotico) raramente procede oltre una sonnolenza risvegliabile, una insufficienza cerebrale grave e potenzialmente letale si può sviluppare quando dosi elevate di benzodiazepine vengono associate con dosi tossiche di altri depressori del S.N.C., quali ad esempio l'alcool etilico ed i barbiturici.

## ALCOOL ETILICO (o ETANOLO)

L'alcool etilico o etanolo è un alcool monoossidrato, caratterizzato dalla formula bruta  $C_2H_5-OH$ , peso molecolare, P.M. = 46,07, densità = 0,789 g/ml, punto di fusione =  $115^{\circ}C$  e punto di ebollizione =  $78,3^{\circ}C$ .

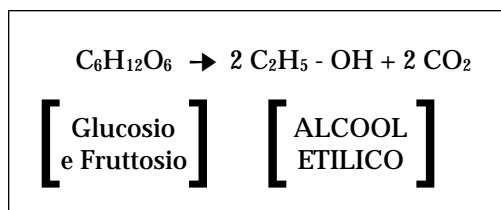
È un liquido incolore e di odore caratteristico presente, in concentrazioni diverse, in numerose bevande alcoliche ottenute per "fermentazione" di vari tipi di "mosti".

Il distillato rettificato costituisce l'alcool etilico "al 95%" o di "95°" (100 ml di soluzione contengono 95 ml di alcool etilico puro e 5 ml di acqua).

Le bevande alcoliche si ottengono dalla fermentazione (vino, birra, sidro) o dalla fermentazione seguita da una distillazione (acquavite e liquori) di vari tipi di mosti (da frutta, semi di cereali e tuberi). Le più comuni bevande alcoliche ottenute per sola fermentazione sono il vino, la birra ed il sidro. Il vino si ottiene dalla fermentazione del mosto (succo) proveniente dalla pigiatura delle uve. La fermentazione è un complesso processo biochimico che avviene grazie a degli enzimi prodotti da particolari microorganismi, detti "lieviti", che si trovano in gran quantità sulla buccia degli acini di uva, sulle foglie e sui tralci.

Il mosto è una soluzione acquosa di zuccheri ed acidi molto complessa, ed è costituito dal 65-80% di acqua, 12-30% da zuccheri (lo zucchero dell'uva è costituito essenzialmente da una miscela in parti quasi uguali di glucosio e fruttosio e da piccole quantità di mannitolo, sorbitolo, inositolo, trealosio, ecc.), 0,5-1,5% da acidi organici e da quantità minori di sostanze azotate, polifenoliche, vitaminiche e minerali.

La fermentazione coinvolge un po' tutti i costituenti del mosto, ma la trasformazione principale è quella che riguarda gli zuccheri che vengono trasformati in alcool etilico secondo la reazione:



La birra si ottiene dalla fermentazione alcolica dei mosti preparati con malto di orzo torrefatto e acqua, amaricati con luppolo in presenza di ceppi selezionati di "Saccharomyces cerevisiac". Alcuni produttori di birra sostituiscono il malto d'orzo con malto di frumento o di altri cereali o con riso. Per fermentazione del succo di mele o di pere si ottiene il sidro. Dalla distillazione (ed eventuali ridistillazioni) di materie prime, liquide o solide, contenenti alcool etilico si ottengono delle "acquaviti", prodotti ad alto contenuto alcolico. Per ottenere i «liquori» si aggiungono sostanze aromatiche e saccarosio alle acquaviti.

La “gradazione alcoolica” (o “tenore alcoolico”) di una data bevanda è la “percentuale in volume di alcool etilico puro contenuto nella bevanda alcoolica”. Ad esempio, un vino di gradazione alcoolica 10 conterrà 10 ml di alcool etilico ogni 100 ml di volume della bevanda.

Nella Tab.17 sono riportate le gradazioni alcooliche della birra, del sidro, del vino (da tavola e liquoroso), dei vermouth e aperitivi e dei superalcoolici (rhum, cognac, whisky ecc...).

Il vino contiene una grande quantità di acqua (75-90%) e molti tipi di alcoli (sia monoossidrilati che poliossidrilati), di cui il maggior costituente è l'alcool etilico (4,5-16%).

BEVANDA	ALCOOL ETILICO (*) (% in volume)
Birra, sidro	3-6
Vino (da tavola)	9- 14
Vini liquorosi, Vermouth, Aperitivi	16 - 20
Superalcoolici (rhum, cognac, whisky, acqueviti ecc.)	30 - 50
Alcool «PURO» (commerciale)	95

(\*) La gradazione alcoolica. (o tenore alcoolico) e la percentuale (%) in volume di alcool etilico contenuto in una bevanda alcoolica.

**Tabella 17. Contenuto di alcool etilico di alcune bevande alcooliche.**

Nella Tabella 18 sono riportati i principali costituenti chimici del vino: acqua, alcoli, esteri, acidi, polifenoli, sostanze azotate, minerali, vitamine e gas.

La birra più comunemente consumata in Italia è caratterizzata da un elevato contenuto di acqua (86-95%), da basse concentrazioni di alcool etilico (2-6%) e di zuccheri (2-6%). Il caratteristico colore della birra, dal biondo pallido al bruno è dovuto, soprattutto, al colore dell'orzo impiegato per la fermentazione ed alle modalità del suo essiccamento.

Le acqueviti debbono avere una gradazione alcoolica non inferiore a 40° nè superiore ad 80°. Per “acquavite di vino” si intende il distillato di vino di qualsiasi gradazione alcoolica, per “grappa” il distillato del mosto fermentato della canna da zucchero o dei melassi della stessa, mentre per “whisky” si intende il prodotto di distillazione dei mosti fermentati di cereali, previa saccarificazione.

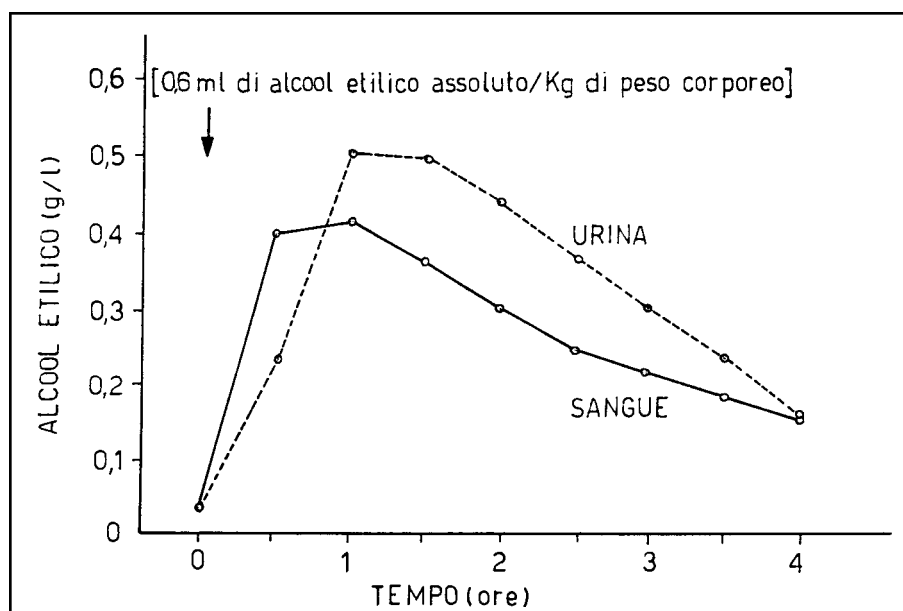
Per comprendere il grave ed allarmante fenomeno dell'alcoolismo in Italia e nel mondo è indispensabile conoscere le caratteristiche chimiche, biochimiche e tossicologiche dell'alcool etilico in quanto “sostanza d'abuso” ed i suoi principali effetti sull'organismo umano. Dopo l'ingestione, l'alcool etilico viene rapidamente assorbito dal tratto gastro-intestinale.

COMPOSTO	g / litro
- ACQUA	750-900
- ALCOOL ETILICO	45-160
- ALCOOL METILICO	0-0,25
- ALCOOLI SUPERIORI (n-propilico, isopropilico, n-butilico, 2-metil - 1 -propanolo, 3-metil - 1 -butanolo)	0,10-1,70
<b>- ALCOOLI POLIOSSIDRILICI</b>	
glicerolo	4-16
2,3 - butandiolo	0,30-1,50
inositolo	0,15-0,80
<b>- ESTERI</b>	
(acetato, isobutirrato e succinato di etile)	0,08-0,50
<b>- ACIDI</b>	
a. formico	0,02-0,09
a. acetico	0,4-1,0
a. tartarico	1,5-5,0
a. succinico	0,2-1,5
a. citrico	0,1-0,5
<b>- POLIFENOLI (acidi fenolici e flavonoidi)</b>	
vini rossi	2-6
vini bianchi	0,01-0,10
<b>- SOSTANZE AZOTATE</b>	
(proteine, polipeptidi, nitrati, amminoacidi, ammidi, ammine, sali ammoniacali)	0,15-0,40
<b>- MINERALI</b>	
potassio	0,6-1,6
sodio	0,02-0,15
magnesio	0,08-0,15
ferro	0,005-0,010
rame	< 0,001
piombo	< 0,0003
zinco	< 0,005
<b>- VITAMINE (A, PP, D e gruppo B)</b>	
	tracce
<b>- GAS (CO<sub>2</sub>)</b>	
vini normali (non spumanti)	5-50 ml/litro

Tabella 18. Composizione chimica del vino.

A causa del suo basso peso molecolare, della sua solubilità tanto in acqua che nei liquidi e della elevata diffusibilità, l'etanolo viene assorbito dalla mucosa gastrica e da quella dell'intestino tenue con grande rapidità, raggiungendo la massima concentrazione ematica fra 1/2 e 2 ore quando l'assunzione viene fatta a digiuno (Fig. 32). In presenza di cibo, o se la bevanda alcolica è molto concentrata, l'assorbimento dell'etanolo subisce un sensibile rallentamento (da 2 a 6 ore o più).

Per il basso coefficiente di ripartizione grasso/acqua, l'etanolo tende a distribuirsi nei tessuti in relazione al loro contenuto in acqua. L'assorbimento nello stomaco avviene per "diffusione passiva", con una velocità che è direttamente proporzionale alla concentrazione dell'etanolo nel contenuto gastrico.

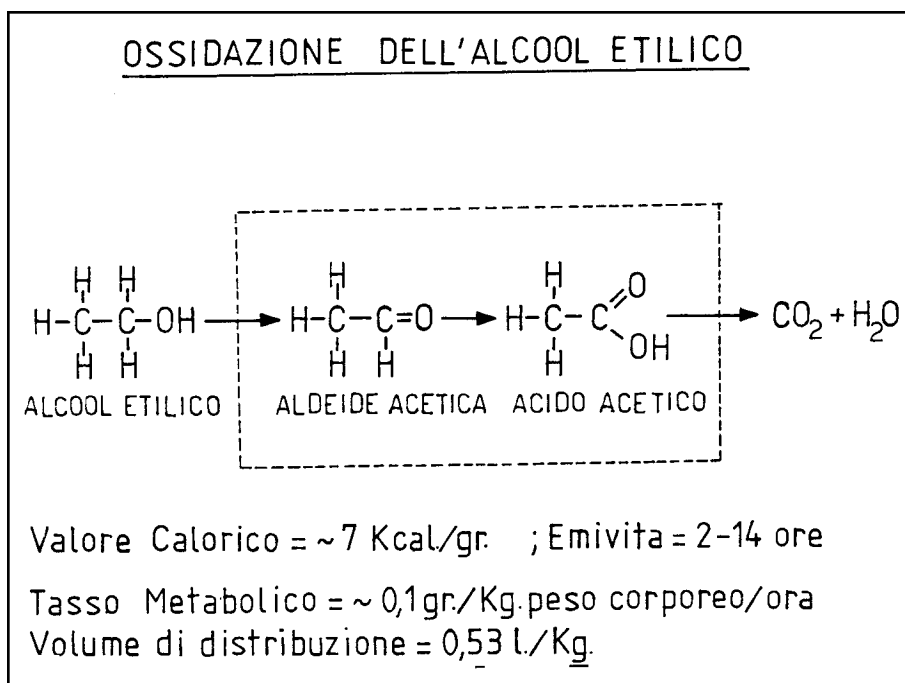


**Figura 32. Livelli di alcool etilico nel sangue e nelle urine dopo un carico di 0,6 ml di alcool etilico assoluto.**

Dopo l'ingresso nella circolazione sanguigna il 10-20% dell'etanolo assunto viene eliminato tal quale attraverso le vie respiratorie e le urine (Fig. 32), mentre il restante 80-90% viene ossidato definitivamente ad anidride carbonica ( $\text{CO}_2$ ) ed acqua ( $\text{H}_2\text{O}$ ).

Come riportato schematicamente nella Fig. 33 l'alcool etilico subisce una prima ossidazione con formazione di "aldeide acetica" ed una successiva ossidazione ad "acido acetico" prima della degradazione finale ad anidride carbonica ed acqua.

L'etanolo ha un valore calorico di circa 7 kcal./gr., che lo pone ad un livello calorico intermedio tra i lipidi (9 kcal/gr.) e quello dei glucidi e proteine (4 kcal/gr.).



**Figura 33.** L'alcool etilico viene ossidato dall'organismo con produzione terminale di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) ed acqua (H<sub>2</sub>O).

Ha una emivita che varia tra 2 e 14 ore ed un volume di distribuzione di 0,53 l/kg. La quantità di etanolo metabolizzabile varia enormemente da individuo ad individuo; il valore medio del "tasso metabolico" è di circa 0,1 gr./kg. di peso corporeo/ora (Range: 0,06-0,20 gr./kg. di peso corporeo/ora). Ciò vuol dire che un uomo adulto del peso di 70 kg. è in grado di metabolizzare circa 7 gr. di etanolo ogni ora (equivalente di circa un bicchierino di whisky puro, o di circa 200 ml di vino o di circa 1/2 litro di birra). L'ossidazione dell'etanolo è favorita dall'abitudine a bere alcoolici, dalla presenza di glucidi nella dieta, e dalla assunzione di insulina, glucosio, fruttosio, piruvato e barbiturici. Deprimono l'ossidazione dell'etanolo il digiuno, la surrenectomia e l'assunzione di adrenalina.

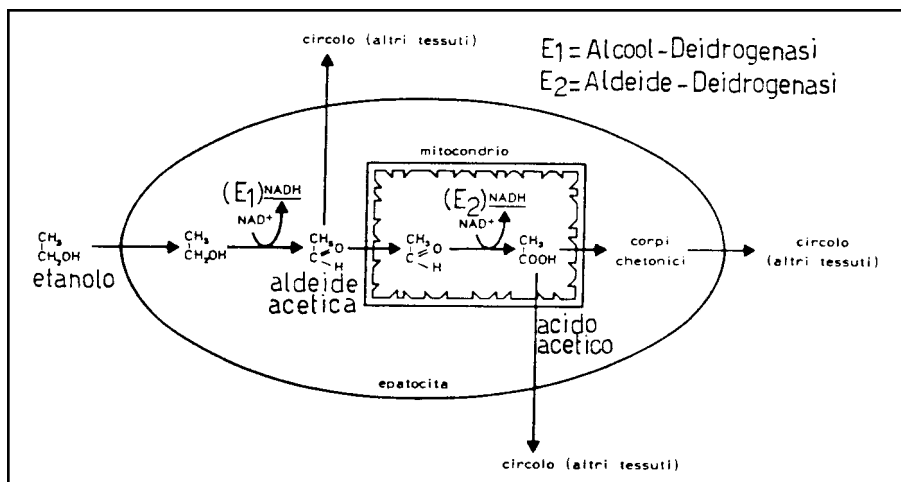
Oggi è noto che l'alcool etilico viene metabolizzato principalmente nel fegato per azione di particolari enzimi presenti nel citosol degli epatociti e denominati "DEIDROGENASI", ivi presenti per altre funzioni fisiologiche, come l'ossidazione del retinolo, farnesolo, idrossisteroidi, ecc.

L'etanolo viene ossidato nell'epatocita ad aldeide acetica per opera dell'enzima "ALCOOL-DEIDROGENASI" (ADH). Gli H<sup>+</sup> provenienti dall'etanolo vengono prima trasferiti sul "NAD<sup>+</sup>" (nicotinadenindinucleotide) e poi ceduti al piruvato, che si riduce a lattato.

E' interessante notare che le alcool-deidrogenasi sono assai scarse nel fegato degli eschimesi e degli indiani dell'America del Nord che, com'è noto, sopportano molto male l'assunzione di alcool etilico. Nella Fig. 34 viene sinteticamente raffigurato il catabolismo dell'alcool etilico nell'epatocita. Circa il 50% dell'aldeide acetica passa nel circolo sanguigno (solo quando la quota di etanob supera nel sangue, il valore di 8 m M) per venire poi ossidata nelle cellule di altri tessuti, mentre l'altro 50% viene ossidata nell'epatocita ad acido acetico per azione dell'enzima "ALDEIDE-DEIDROGENASI" presente nei mitocondri (Fig. 34). Anche il cuore ha un'attività aldeide-deidrogenasica (circa 1/3 di quella osservata nel fegato) ed in misura minore anche il muscolo scheletrico.

Il meccanismo di ossidazione rappresentato nella Fig. 34 (via dell'"ADH") non è l'unico meccanismo di metabolizzazione dell'alcool etilico, poichè esiste anche un "sistema microsomiale" seppure di valore quantitativo minore. Il sistema microsomiale, deputato alla ossidazione dell'etanolo è generalmente denominato "MEOS" (Microsomal Ethanol Oxidizing System) e differisce dalla via dell'ADH perchè al posto del  $\text{NAD}^+$  richiede il NADPH (nicotinadenindinucleotide fosfato ridotto).

Si ritiene che, in condizioni normali, da 2/3 a 3/4 dell'etanolo vengano ossidati per mezzo della "via ADH" e che da 1/3 ad 1/4 siano metabolizzati nel reticolo endoplasmatico attraverso la "via MEOS". La "via MEOS" ha un ruolo importante nell'alcolismo cronico quando si osservano marcati disturbi della funzionalità epatica. La presenza dell'etanolo nell'epatocita influenza anche altri importanti processi metabolici quali la biosintesi del colesterolo, l'esterificazione degli acidi grassi e la produzione e mobilitazione delle lipoproteine. La presenza dell'etanolo nell'intestino causa notevoli alterazioni funzionali e strutturali; si osserva una inibizione del trasporto intestinale di amminoacidi, di glucosio e di tiamina ed una stimolazione della sintesi dei trigliceridi.



**Figura 34.** L'alcool etilico viene metabolizzato essenzialmente nel fegato per azione di specifici enzimi (deidrogenasi) con formazione di aldeide acetica ed acido acetico.

Negli alcoolisti cronici si osservano alterazioni ultrastrutturali nella mucosa del digiuno e dell'ileo ed una riduzione dell'assorbimento della tiamina, vitamina B<sub>12</sub>, acido folico, xilosio, lipidi, vitamine liposolubili ed acido ascorbico.

Cerchiamo ora di dare una definizione di alcoolismo. Nel 1960, E.M. Jellinek definì l'alcoolismo come "qualunque uso di bevande alcooliche che provochi un qualsiasi danno all'individuo o alla società, o ad entrambi". Nel 1975, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (W.H.O.), definisce l'alcoolismo nel seguente modo: "si può affermare che esista una tossicodipendenza di tipo alcoolico quando il consumo di alcool da parte di un individuo supera i limiti accettati dalla sua cultura di appartenenza, nel caso egli consumi alcool in occasioni che sono giudicate inappropriate all'interno di questa cultura, o se questo consumo diventa così consistente da ledere la sua salute o danneggiare le sue relazioni sociali".

Questa definizione colloca l'alcoolismo all'interno delle tossicodipendenze, pur rifacendosi ancora a delle norme culturali per determinare la devianza. Nel 1976, Sheldon Zimberg ha proposto una "Scala dell'abuso alcoolico" (Tab.19), divisa in sei livelli.

Livello	Caratteristiche
<b>1. Nessuno</b>	Bere solo occasionalmente, o non bere affatto.
<b>2. Minima</b>	Il bere non è cospicuo, intossicazioni occasionali (fino a quattro volte l'anno). Nessun problema sociale, familiare, occupazionale, di salute o legale, connesso al bere.
<b>3. Lieve</b>	Le intossicazioni si verificano fino ad una volta al mese, ma di solito sono imitate alla sera o al week-end e/o si riscontra qualche disturbo nelle relazioni sociali e familiari, o nell'attività lavorativa in connessione con il bere. Nessun problema fisico o sociale, legato al bere.
<b>4. Moderato</b>	Intossicazioni frequenti, fino a una o due volte alla settimana e/o significativi disturbi nelle relazioni sociali e familiari e nell'attività lavorativa. Qualche sintomo evidente di disturbo fisico connesso al bere, come tremori, frequenti infortuni, stress epigastrici, a volte perdita di appetito. Nessun riscontro di delirium tremens, cirrosi, carenza nutritiva, ricoveri in ospedale o arresti connessi al bere.
<b>5. Grave</b>	Bere quasi costantemente (praticamente ogni giorno). Riscontri di delirium tremens, cirrosi epatica, sindrome cerebrale cronica, nevrite, carenza nutritiva, gravi rotture nelle relazioni sociali o familiari incapacità di mantenere un posto lavorativo stabile, ma capacità di mantenersi grazie all'assistenza pubblica. Uno o più arresti connessi al bere (per ubriachezza e turbolenza).
<b>6. Estremo</b>	Tutte le caratteristiche del livello precedente, più l'essere senza tetto e l'incapacità di mantenersi neppure facendo ricorso all'assistenza pubblica.

da: S. Zimberg.

**Tabella19 - Scala dell'abuso di alcool etilico.**



Nella scala di Zimberg "l'alcoolismo viene definito sulla base delle conseguenze comportamentali del bere e dei problemi connessi al bere stesso, inclusi i problemi fisici, sociali, occupazionali, familiari e legali". La scala dell'abuso alcolico è un'utile guida per diagnosticare l'alcoolismo e per definire in modo globale la gravità della malattia. L'alcool etilico può agire sul S.N.C. in due modi diversi: stimolante a piccole dosi e deprimente a dosi medio-alte. Dal punto di vista farmaco-tossicologico, l'alcool etilico è strettamente correlato con gli anestetici ed i farmaci ipnotico-sedativi; tra questo tipo di farmaci esiste anche una tolleranza incrociata. Per questo motivo gli alcoolisti hanno bisogno di maggiori dosi di anestesia in chirurgia, mentre si possono impiegare con successo sia i barbiturici che le benzodiazepine per il trattamento disintossicante dall'etanolo.

L'assunzione costante di grandi quantità di alcool etilico deprime l'attività del S.N.C. con modalità simili a quelle osservabili per gli anestetici generali; la fase di deficit neurologici è preceduta da eccitazione e delirio per liberazione corticale da sistemi inibitori. E' importante osservare che l'alcool etilico esalta l'attività farmacologica di numerosi farmaci, spesso pericolosamente, quali i barbiturici, le fenotiazine e le ammine aromatiche. Assunto in grandi quantità ed in modo continuativo, l'alcool etilico provoca una forte dipendenza psico-fisica e sviluppa tolleranza (Tab. 1), si richiede cioè sempre più alcool per produrre i cambiamenti di umore e di comportamento ricercati dagli alcoolisti. Se si abusa delle bevande alcoliche per un tempo abbastanza lungo, si determina nel consumatore una dipendenza psico-fisica che si può esprimere in marcate reazioni da sindrome di astinenza, tali da minacciare la vita stessa del soggetto. Al momento non si conoscono i meccanismi neuroendocrini della dipendenza e tolleranza da etanolo, ma sembra che l'alcool etilico abbia un profondo effetto sui neurotrasmettitori, soprattutto perchè produce un rapido ricambio della noradrenalina del S.N.C. L'intossicazione determinata dall'abuso di alcool etilico può essere di due tipi: acuta e cronica.

L'intossicazione acuta è la ubriachezza episodica, provocata dal consumo occasionale di una eccessiva quantità di bevande alcoliche, che provoca nell'assuntore effetti intensi (secrezione della mucosa gastrica e chiusura della valvola pilorica, con nausea e vomito) ma passeggeri. L'intossicazione cronica si sviluppa sui soggetti che assumono giornalmente quantità di alcool etilico nettamente superiori a quelle che il loro organismo è in grado di metabolizzare, per cui una parte significativa dell'alcool assunto si deposita nei tessuti. Il grado di ebbrezza di un alcoolista è correlabile, almeno approssimativamente (gli effetti dell'abuso di alcool etilico sono in relazione anche alla sensibilità individuale ed alle condizioni generali dell'assuntore), alla concentrazione di alcool etilico nel sangue (alcoolemia).

Nella Tab. 19 sono riportati i quadri clinici corrispondenti a vari gradi di alcoolemia. La concentrazione di alcool etilico nel sangue, necessaria per agire sulla funzionalità cerebrale, è più bassa che in altri tessuti. I primi cambiamenti degni di nota nell'umore e nel comportamento di un assuntore di bevande alcoliche si osservano già per alcoolemie di circa 50 mg/100 ml (corrispondenti al consumo di 2-3 bicchierini di superalcolici in 1 ora).

Quando l'alcoolemia assume valori di 100-200 mg/100 ml (corrispondente al consumo di 40-60 ml di alcool etilico puro) si osserva un impedimento dell'attività motoria volontaria. Per alcoolemie di circa 300 mg/100 ml si può

Quantità assunta (ml)	Alcoolemia (mg/100 ml)	Quadro clinico
30 - 40	50 - 100	Stato di ebbrezza non grave (più notevole in presenza di ipoglicemia)
40 - 60	100 - 200	Loquacità, sonnolenza, deambulazione incerta, discorsi incoerenti
60 - 150	200 - 300	Nausea, vomito, vertigini, salivazione e sudorazione profuse, stato confusionale, ipotermia, midriasi, risposte e movimenti stentati
150 - 250	400 - 500	Coma profondo complicato da acidosi metabolica, insufficienza respiratoria e circolatoria. Se il coma si prolunga si osservano danni epatici, acidosi, dispnea, collasso circolatorio e paralisi respiratoria terminale
	420 - 1770	Concentrazioni ematiche di alcool etilico riscontrate in casi di morte

(\*)La correlazioni hanno un valore approssimato poiché si deve tener conto delle condizioni del soggetto

**Tabella 19. Concentrazione di alcool etilico nel sangue ed intossicazione alcoolica (\*).**

manifestare uno stato di torpore ed incoscienza (stupore alcoolico) caratterizzato da risposte e movimenti stentati, mentre per valori di alcoolemia superiori a 400 mg/100 ml si verifica il coma profondo che può deprimere i centri midollari del cervello con insufficienza circolatoria e respiratoria sino all'arresto respiratorio e conseguente morte. In fase terminale o per terapie incongrue si può avere edema polmonare.

E' noto che altri farmaci ipnotico-sedativi, quali i barbiturici, agiscono sinergicamente con l'alcool etilico e molte morti accidentali sono, appunto, da imputarsi a questo consumo abbinato "farmaco-alcool etilico". L'alcool etilico ha un'azione tossica su tutti i tessuti, ma due sono gli organi più colpiti: il fegato ed il sistema nervoso. Anni di continuo abuso di bevande alcooliche provocano nell'assuntore un ingrossamento del fegato, con sviluppo di epatite alcoolica che poi degenera in cirrosi epatica irreversibile ed il manifestarsi di nevriti (spesso del nervo radiale, dello sciatico e del nervo ottico) polinevriti, areflessia pupillare e tremori agli arti. Per quanto riguarda la psiche, nella intossicazione cronica etilica si ha: diminuzione della memoria, della volontà, dell'attenzione, insorgenza di squilibri mentali che possono degenerare fino a vere e proprie psicosi ed a forme paranoide con deliri di gelosia e di persecuzione. L'associazione di particolari sintomi conduce a sindromi caratteristiche come la "Sindrome di Wernike-Korsakoff" in cui si ha la perdita della memoria (probabilmente da correlare con la carenza di tiamina, connessa con le carenze dietetiche dell'alcolista,

piuttosto che con un effetto tossico diretto dell'alcool etilico sul cervello).

Manifestazioni psicotiche episodiche sono quelle del "delirium tremens" in cui si hanno: crisi confusionali, disorientamento spazio-temporale, tremori ed "allucinazioni zooptiche" (visioni di animali ed in modo particolare di insetti). Di minore importanza clinica appaiono manifestazioni a carico dell'apparato digerente (tipiche gastriti croniche degli etilisti), respiratorio, cardiocircolatorio e renale. Nella Tab. 20 sono riassunte le principali malattie associate all'abuso di alcool etilico. Oltre a colpire il fegato, il sistema nervoso, il sistema emopoietico, il sistema muscolare, il tratto gastro-intestinale, il sistema cardio-circolatorio ed il cervello. l'abuso di bevande alcoliche influisce anche sul sistema endocrino e sulla sessualità.

— Crescita ponderale abnorme in assenza di altre cause note.	arteriosclerosi.
— Epatite da alcool.	— Sindrome di Wernike-Korsakoff.
— Cirrosi di Laennec.	— Ambliopia tossica.
— Pancreatite in assenza di colelitiasi.	— Miopatia da alcool.
— Gastrite cronica.	— Cardiomiopatia da alcool.
— Anemia (ipocromica, normocitica, macrocitica, emolitica con stomatocitosi, carenza di acido folico).	— Neuropatia periferica.
— Disturbi della coagulazione (aumento della protrombina, trombocitopenia).	— Pellagra.
— Degenerazione cerebrale in assenza di morbo di Alzheimer o di	— Ben-ben
	— Morbo di Marchiafava - Bignami. (diagnosi possibile solo post-mortem)
	— Mielinosi centrale pontina (diagnosi possibile solo post-mortem)

**Tabella 20. Malattie principali associate all'alcolismo.**

Come riportato schematicamente nella Tab. 21, l'assunzione acuta o cronica di alcool etilico nell'uomo (ma anche negli animali) provoca un calo significativo dei livelli plasmatici del testosterone, con meccanismi a livello ipotalamico, ipofisario e gonadico, oltre che epatico. Il testosterone riveste nell'uomo un'importanza particolare in quanto, oltre a promuovere nella vita intra-uterina la differenziazione degli organi genitali maschili ed il loro sviluppo in età puberale, esercita un'azione anabolica generale con sviluppo delle masse muscolari e dei segmenti scheletrici. Inoltre, esso influenza l'atteggiamento sessuale degli individui di entrambi i sessi.

Negli etilisti cronici è stata osservata atrofia testicolare, con incremento delle concentrazioni plasmatiche di prolattina e degli estrogeni, associata a ginecomastia, diminuzione della libido ed impotenza. Lo studio del rapporto sessualità-alcool etilico è reso difficile da problemi numerosi e complessi, quali il permanere di tenaci incrostazioni non scientifiche e di stampo moralistico nel senso comune, la politossicomania, il colloquio non

- A lungo termine viene ridotta la quota di attivazione del Testosterone in 5 - Diidrotestosterone (5 -DHT), che rappresenta la forma metabolicamente attiva dell'ormone androgeno a livello cellulare
- Viene ridotta la conversione dell'Androstenedione e Testosterone per azione diretta sulla steroidogenesi gonadica
- Viene soppresso «il feed-back» negativo tra Testosterone ed LH
- L'assunzione prolungata di alcool provoca un danno ultrastrutturale oltre che biochimico del testicolo
- Aumento della conversione di androgeni in estrogeni con fenomeni di femminilizzazione nel maschio (evidenti nella cirrosi)
- Aumento della Prolattina, ACTH, Cortisolo e Corticosterone
- Riduzione dei livelli plasmatici di Triiodotironina, (T3), per diminuita conversione epatica della T4 a T3
- Inibizione della produzione di ormone antidiuretico (ADH)

**Tabella 21. Effetto dell'alcool etilico sul sistema endocriflo.**

facile con l'alcoolista e le attuali scarse conoscenze sulle modificazioni indotte dall'etanolo sui sistemi neuroendocrini. Nella Tab. 22 sono riportati i principali effetti sulla sessualità provocati dalla assunzione di dosi crescenti di alcool etilico.

**DOSI PICCOLE:**

possono favorire i rapporti sessuali, esercitando una azione disinibente centrale.

**DOSI ELEVATE:**

pur potendo indurre nel soggetto un aumento del tono libidinoso, non consentono di realizzare una valida erezione ed una soddisfacente eiaculazione (azione a livello ipotalamico con depressione dei centri nervosi dell'erezione e della eiaculazione) con profonda alterazione del rapporto di coppia.

**ALCOOLISMO CRONICO:**

la diminuzione della vigoria sessuale e la regola, con proiezioni delle proprie insufficienze nel partner (delirio di gelosia).

**Tabella 22. Effetto dell'alcool etilico sulla sessualità.**

L'alcool etilico, assunto in piccole dosi, può stimolare l'attività sessuale ma, in dosi molto elevate, riduce marcatamente le prestazioni sessuali.

Il sovrapporsi dell'età fertile della donna con l'epoca in cui viene fatto un abuso di bevande alcoliche, ha assunto in questi anni una notevole rilevanza sociale, nell'ambito della prevenzione delle patologie materne e fetali che ne possono conseguire.

Sin dall'antichità è stata ipotizzata un'azione teratogena dell'alcool etilico ed è nota la correlazione tra incidenza di malformazioni congenite e la cosiddetta "epidemia da gin" che si verificò in Inghilterra tra il 1720 e il 1750 con la liberalizzazione di tale bevanda alcoolica. Tuttavia, solo nel 1968 con Lemoine e nel 1973 con Jones venne focalizzata l'attenzione della letteratura scientifica internazionale su un quadro clinico fetale correlabile con l'abuso di alcoolici durante la gravidanza, definito "Fetopatia Alcoolica" (Fetal Alcohol Syndrome) e caratterizzato da:

- a) ritardo della crescita pre e post-natale o entrambi (inferiore al 3%) con tessuto adiposo scarsamente rappresentato;
- b) disfunzione del sistema nervoso centrale, quali microcefalia con ritardo mentale che, secondo Clarren, tende ad aggravarsi con l'età, scarsa coordinazione, ipotonia, ritardi della deambulazione e del linguaggio, modificazioni del comportamento;
- c) alterazioni cranio-facciali tipiche, quali rima palpebrale breve, microftalmia, filtro ipoplasico, naso rivolto all'insù, labbro superiore sottile, micrognazia, ipoplasie mascellare superiore, ptosi e strabismo oculare, incompleto sviluppo dell'elica superiore dell'orecchio;
- d) anomalie cardiache, quali anomalie dei grossi vasi, comunicazioni interatriali ed interventricolari;
- e) caratteristiche cliniche minori associate, quali anomalie renali; anomalie genitali (ipoplasia delle grandi labbra, criptorchidismo, ipospadia) anomalie scheletriche (sinostosi radio-ulnare, chinodattilia) muscolari (ernie) e altre.

Non esistono dati epidemiologici che riguardano l'Italia. Nei Paesi Occidentali, l'incidenza della fetopatia alcoolica viene calcolata in 1-2 casi per 1000 nati. Schaene, nel 1977, ha stimato la frequenza della sindrome in 1/312 nascite nella Francia del Nord; Olegard, nel 1979, ha indicato la frequenza di 1/600 nascite in Svezia, mentre statistiche relative agli U.S.A., segnalano 1-2 casi/100 nascite per la forma completa e 3-5 casi/1000 nascite per le forme parziali. L'alcoolismo costituisce una delle principali cause di ritardo mentale ed è responsabile di numerose malformazioni congenite. E' opportuno segnalare un massiccio e generalizzato incremento del consumo di alcool etilico verificatosi in questi ultimi decenni, con un aumento in Italia, nel 1974, del 35% rispetto al 1950, con un valore assoluto, nel 1976, di consumo procapite per anno di ben 12,7 litri di alcool puro (dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, 1980).

Secondo il Rapporto Ispes sull'alcoolismo, le regioni italiane dove sono stati registrati più alti tassi di mortalità per cirrosi alcoolica (è più alto il consumo di vino per abitante) sono la Valle d'Aosta, il Friuli-Venezia Giulia, l'Emilia-Romagna ed il Trentino-Alto Adige. Nel 1985 il consumo medio di vino in Italia è stato di 89 litri per abitante (124,5 litri per abitante in Valle d'Aosta contro i 53 della Sicilia). La letteratura scientifica attualmente disponibile, non ci consente di definire con esattezza né la quantità di alcool etilico da considerarsi eccessiva né quella innocua in gravidanza. Nel 1976, Kaminsky e coll, in uno studio su 9000 gravide, hanno dimostrato che un consumo di 450 ml di vino al giorno comporta un rischio elevato per la gravidanza, con un aumento della abortività e della natimortalità.

Sembra che si possa calcolare l'incidenza della fetopatia alcoolica completa nelle gravidanze di donne etiliste nel 10-35%. Vi sono segnalazioni che sembrano stabilire una correlazione tra durata dell'alcoolismo e patologia fetale; ad un alcoolismo moderato e recente della madre corrisponderebbe una fetopatia limitata; a situazioni materne di alcoolismo grave e di lunga durata, con cirrosi e polinevrite, corrisponderebbero, invece, i casi fetali più gravi. Attualmente, si tende ad attribuire l'effetto teratogenetico ad una tossicità diretta dell'etanolo e dei suoi metaboliti; in particolare l'aldeide acetica, che il feto non può metabolizzare (perchè privo della deidrogenasi specifica), sembra più tossica dello stesso etanolo.

L'azione consisterebbe in una inibizione della replicazione del RNA e dei sistemi di trascrizione citoplasmatica con una diminuzione della sintesi proteica. Oltre alla tossicità diretta possono concorrere: la malnutrizione materna dovuta all'alcoolismo cronico, altri fattori tossici associati, quali il tabagismo e l'uso di tranquillanti e/o oppiacci (eroina, morfina, metadone ecc.) e la carenza di zinco sierico. L'alcool etilico tende quindi a provocare delle malformazioni nel periodo embrionale e delle turbe della crescita nello stadio fetale. Attualmente, l'alcoolismo rappresenta uno dei maggiori problemi clinici e di salute pubblica di molte nazioni del mondo.

Solo negli U.S.A. Si calcola che gli alcolisti siano tra 9 e 10 milioni e che ogni anno alcune migliaia di americani muoiono per complicazioni mediche derivanti dall'abuso di bevande alcooliche (soprattutto per cirrosi epatica). Molti incidenti stradali sono collegati ad un eccesso nel bere bevande alcooliche (negli U.S.A. circa 25.000/anno), mentre una parte importante di omicidi e suicidi è associabile all'alcoolismo. Il rapporto tra alcolisti maschi e femmine negli U.S.A. è di 5: 1 anche se, negli ultimi anni si è osservato un forte incremento dell'alcoolismo tra le donne; nella popolazione negra americana il rapporto tra alcolisti maschi e femmine è di circa 2: 1. Tutte le classi professionali e ceti sociali sono affetti dall'alcoolismo, ma il fenomeno, almeno negli U.S.A., è nettamente più diffuso tra i gruppi più bisognosi dal punto di vista socio-economico ed in particolare tra gli abitanti delle grandi città americane. Studi fatti da M.B. Bailey sulla epidemiologia dell'alcoolismo, in una zona di New York, hanno dimostrato che l'età di punta della prevalenza dell'alcoolismo è quella dai 40 ai 55 con un'altra punta nel gruppo dai 65 ai 74 anni.

Circa 1/3 di ricoveri in unità psichiatriche degli ospedali americani è dovuto ad alcoolismo e ad abuso di droghe ed un numero elevatissimo di alcolisti si riscontra tra i pazienti esterni delle cliniche psichiatriche. In ogni parte degli U.S.A., dal 15 al 50% dei ricoveri nei servizi medici degli ospedali sono dovuti ad alcoolismo e, nella sola New York, l'alcoolismo costituisce la principale diagnosi di dimissione per i pazienti che richiedono assistenza medica presso gli ospedali generali.

L'alcoolismo cronico in Italia è essenzialmente di due tipi:

- a) quasi esclusivamente dovuto ad abuso di vino;
- b) quasi esclusivamente dovuto ad abuso di superalcolici.

Attualmente l'Italia occupa il primo posto in Europa nel consumo medio pro-capite di vini e liquori con 120 litri/anno ed una spesa relativa che costituisce circa il 13% della spesa complessiva destinata all'alimentazione.

Studi epidemiologici recenti (dicembre 1987; Fonte: Labos) stimano in circa 1-1,5 milioni gli alcoolisti italiani.

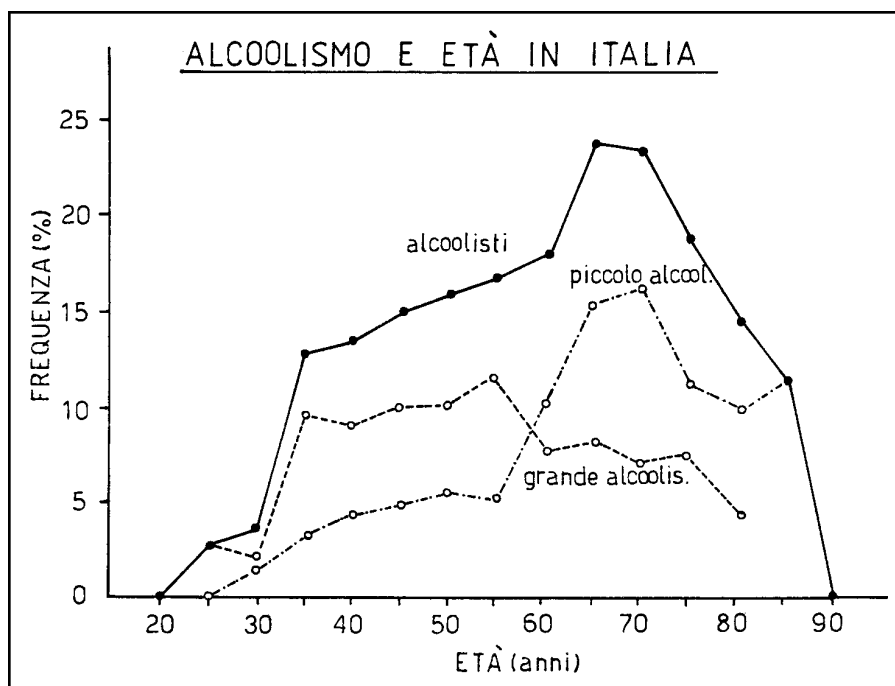
Generalmente, si ritiene che la "dose massima" di alcool etilico che può venire metabolizzata sia da "0,185 ml/kg di peso corporeo/ora", che corrisponde, per un uomo di peso medio a: 1/2 litro di vino (di gradazione non superiore a 13°) oppure a 100 ml di acquavite (whisky, cognac, grappa, ecc., di gradazione non superiore a 40°).

In realtà vengono stabilite, almeno in Europa, delle soglie meno severe e l'Istituto Francese di Igiene stabilisce le seguenti dosi massime di consumo di vino:

- a) 1 litro al giorno per i "lavoratori pesanti";
- b) 3/4 di litro al giorno per i "lavoratori medi" e per i professionisti;
- c) 1/2 litro al giorno per le donne.

Ovviamente, se al vino si aggiungono altri tipi di alcoolici il calcolo complessivo deve tenerne conto, al fine di non superare la quota totale di alcool etilico stabilita come soglia massima tollerabile.

E' importante osservare che il danno provocato dall'abuso di bevande alcoliche non dipende soltanto dalla presenza dell'alcool etilico ma anche di sostanze tossiche, quali: alcool metilico contenuto soprattutto nei vini



**Figura 35. Incidenza dell'alcoolismo (grande e piccolo) nelle varie età in Italia.**

(Tab. 18) e l'assenzio contenuto soprattutto negli aperitivi.

Molto pericoloso ai fini dell'alcoolismo cronico, almeno nel nostro paese, è il cosiddetto "Piccolo Alcoolismo", che si ha "quando si supera di poco, ma costantemente, la dose massima giornaliera tollerabile": in questo caso l'intossicazione non determina segni clinici obiettivi o soggettivi evidenti e si realizza a totale insaputa sia del soggetto che dei medici stessi. Il piccolo alcoolismo è fortemente diffuso in Italia.

Nella Fig. 35 viene riportata l'incidenza dell'alcoolismo (piccolo alcoolismo e grande alcoolismo) nelle varie età (da C. Jandolo e P. Capuano).

Similmente a quanto osservato precedentemente per la popolazione U.S.A., il grande alcoolismo in Italia è praticamente inesistente prima dei 25 anni ed ha un massimo tra i 50 ed i 55 anni, mentre il piccolo alcoolismo ha un massimo netto in età avanzata, tra i 65 ed i 70 anni.

Tra tabagismo ed abuso di alcool etilico esiste anche una stretta correlazione come risulta dai dati relativi a soggetti astemi ed alcoolisti (grandi e piccoli riportati nella Tab. 23).

SIGARETTE FUMATE/GIORNO	Astemi (%)	ALCOOLISTI	
		Piccoli (%)	Grandi (%)
Non fumatori	35,21	14,28	9,63
< 10 sigarette	21,12	35,51	14,45
10 - 20 sigarette	18,16	33,67	22,89
20 - 30 sigarette	8,45	13,26	36,14
> 30 sigarette	5,63	5,10	15,66
(Fumatori di sigaro o pipa)	1,41	8,16	1,20

da: C. Jandolo, e P. Capuano

**Tabella 23- Relazione tra fumo ed alcoolismo maschile.**

Recenti inchieste effettuate negli ospedali italiani indicano che i 2/3 circa dei ricoverati di sesso maschile manifestano delle patologie correlabili ad abuso di bevande alcoliche, nel senso che hanno già segni imputabili ad una intossicazione alcolica e superano costantemente la dose massima tollerabile di alcool etilico nella loro dieta abituale.

Nella Tab. 24, viene riportata la mortalità osservata in un vasto campione di una popolazione ospedaliera di sesso maschile non-alcoolista ed alcoolista; la mortalità complessiva tra gli alcoolisti (14,36%) è risultata quasi doppia di quella relativa agli astemi e bevitori normali (7,85%). L'alcoolismo è, perciò, un problema medico e sociale enorme e solo negli ultimi anni si è cominciato ad impegnarsi con maggior serietà nel curare direttamente il "fenomeno alcoolismo", piuttosto che le sue numerose conseguenze.



TIPO DI MALATI	MALATI ESAMINATI (n°)	MALATI DECEDUTI (n°) (%)	
— Popolazione ospedalie	1187	105	8,84
— Astemi e bevitori normali	1006	79	7,85
— Piccoli alcoolisti	98	10	10,20
— Grandi alcoolisti	83	16	19,27
— Mortalità complessiva tra gli alcoolisti	181	26	14,36

da: C. Jandolo e P. Capuan

**Tabella 24. Mortalità tra pazienti di sesso maschile non-alcoolisti ed alcoolisti.**

L'unica possibilità di combattere l'alcoolismo cronico è la profilassi, basata su una corretta informazione ed educazione sanitaria.

La battaglia contro l'alcoolismo è, però, di difficile realizzazione a causa delle numerose carenze legislative che non scoraggiano l'uso di bevande alcoliche (la diffusa pubblicità alle bevande alcoliche non è regolata da norme limitanti) e dalla scarsa attenzione che la popolazione e la classe medica del nostro Paese dedicano ad un problema così grave per la salute pubblica.

## BARBITURICI

I barbiturici sono farmaci ipnotici di elevata potenza ed hanno anche un effetto anticonvulsivante utilizzato, in modo particolare, nel "grande male" epilettico.

Nel lontano 1863 Adolph von Baeyer sintetizzò l'acido barbiturico mentre, nel 1882, Conrad e Guthzeit sintetizzarono il primo composto della serie, il barbitalo o acido 5,5-dietilbarbiturico successivamente, nel 1903, Emil Fischer e Joseph von Mering ne scoprirono il potere ipnotico; l'acido 5,5-dietilbarbiturico venne denominato "Veronal". Nel 1912 venne sintetizzato l'acido 5,5-fenilettilbarbiturico o fenobarbitale (denominazione: "Luminal").

Sino ad oggi, sono stati sintetizzati phi di 2500 derivati dell'acido barbiturico e, di questi, una ventina sono usati attualmente nella pratica clinica.

I barbiturici si preparano secondo il classico metodo di Fischer e Dilthey, per reazione tra urea (o tiourea nel caso della sintesi dei tiobarbiturici) ed opportuni esteri dell'acido malonico disostituiti, in presenza di etilato sodico ed ambiente acido, come è schematizzato in Fig. 36.

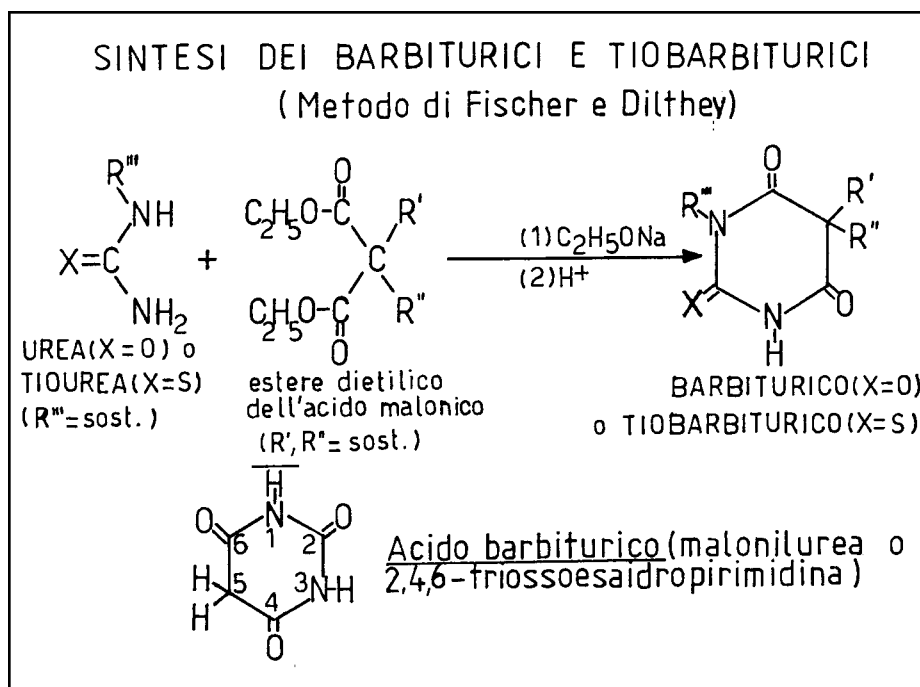
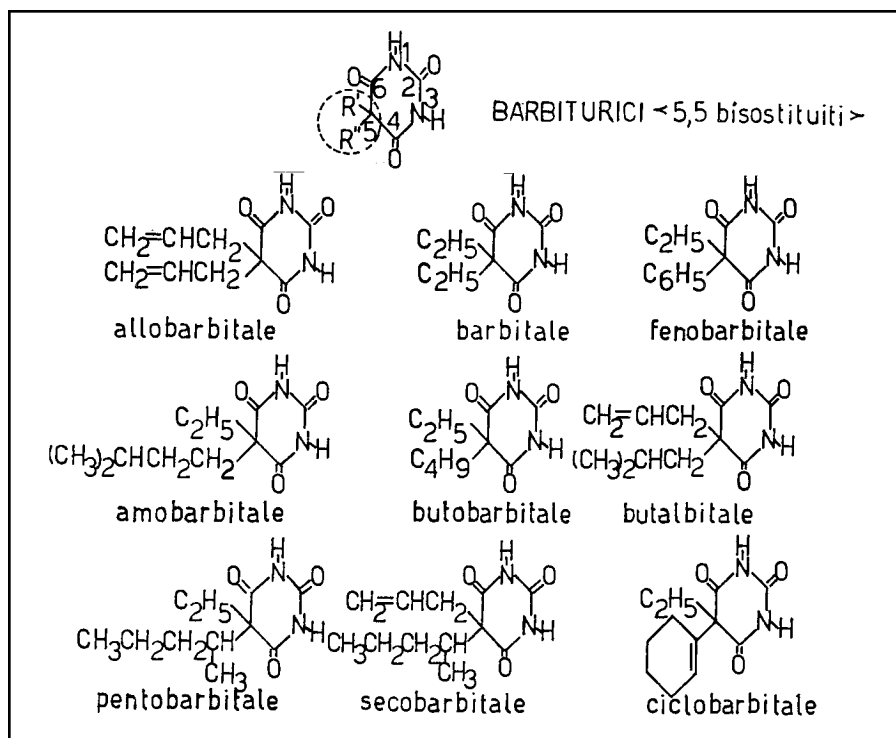


Figura 36. Sintesi chimica dei barbiturici e dei tiobarbiturici secondo il metodo di Fischer e Delthey.



**Figura 37. Principali barbiturici «5,5-bisostituiti»; formule di struttura e nomi generici.**

R', R'' ed R''' rappresentano, a seconda del barbiturico da sintetizzare, un atomo di idrogeno (H), un gruppo arilico, catene alchiliche sature ed insature (lineari o ramificate), oppure un gruppo cicloesilico.

I barbiturici si possono suddividere in base alla struttura chimica ed alla attività farmacologica.

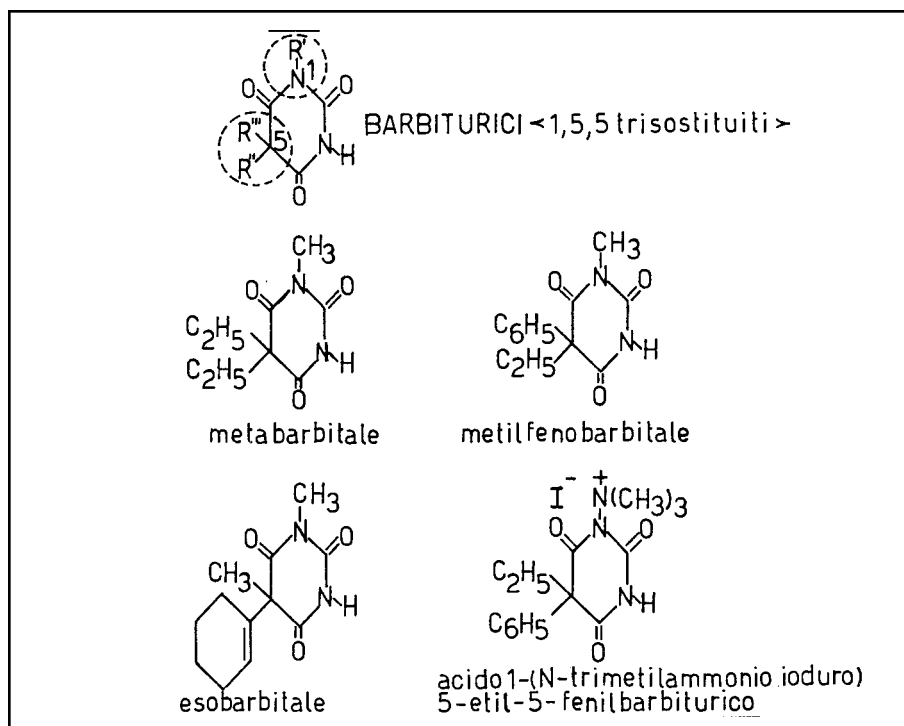
In base alla struttura chimica si possono suddividere in tre classi:

- a) barbiturici 5,5-bisostituiti;
- b) barbiturici 1,5,5-trisostituiti;
- c) tiobarbiturici (5,5-bisostituiti).

Nella Fig. 37 sono riportate le formule di struttura dei principali barbiturici 5,5 bisostituiti: allobarbitale, barbitale, fenobarbitale, amobarbitale, butobarbitale, butalbital, pentobarbitale, secobarbitale e ciclobarbitale.

Nella fig. 38 sono riportate le formule di struttura dei principali barbiturici 1,5, 5-trisostituiti: metabarbitale, metilfenobarbitale, esobarbitale e acido 1-(N-trimetilammonio 10-duro) 5-etil -5-fenilbarbiturico.

Nella Fig. 39 sono riportate le formule di struttura dei due principali 2-tio-

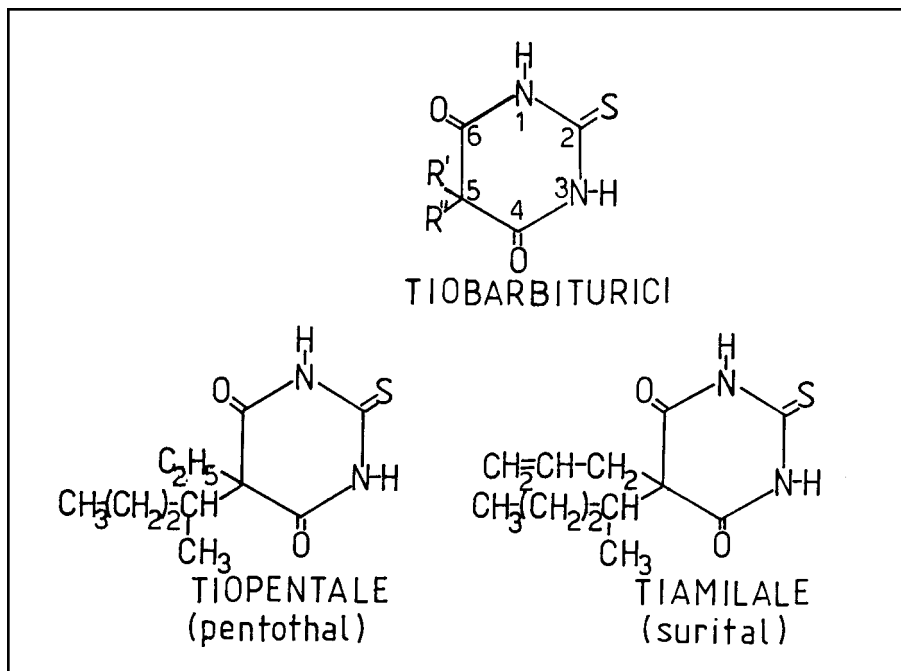


**Figura 38. Principali barbiturici «1,5,5-trisostituiti»; formule di struttura e nomi generici.**

barbiturici: il tiopentale ed il tiamilale.

Dagli studi sulle relazioni tra struttura chimica ed attività farmacologica dei barbiturici sono emerse le seguenti considerazioni:

- a) solo i derivati bisostituiti in C<sub>5</sub> posseggono un'attività ipnotica;
- b) i composti con catene alchiliche ramificate mostrano breve durata d'azione;
- c) la presenza di un radicale cicloesenilico in C<sub>5</sub> fornisce al barbiturico, generalmente, una durata d'azione brevissima;
- d) la presenza di una catena alchilica insatura in C<sub>5</sub> aumenta l'attività deprimente, fino ad un massimo di 5-6 atomi di carbonio;
- e) la presenza di un radicale fenilico in C<sub>5</sub> conferisce al barbiturico una attività anticonvulsivante, (mentre due sostituenti aromatici, come nel caso dell'acido 5,5 -difenilbarbiturico, annullano l'attività farmacologica);
- f) l'attività ipnotica viene esaltata dalla "N-metilazione" (posizione "1" dell'anello pirimidinico);
- g) i tiobarbiturici hanno una durata d'azione minore dei corrispondenti derivati ureidici.



**Figura 39. Tiobarbiturici: Tiopentale (pentothal) e Tiamilale (surital).**

Generalmente, i barbiturici vengono distinti in tre o quattro classi a seconda della loro durata d'azione: "prolungata" (maggiore di 8 ore), "intermedia" (3-8 ore), "breve" (inferiore a 3 ore) ed "ultrabreve".

Nella Tab. 25 sono riportati i principali barbiturici appartenenti a queste quattro classi diverse.

La distinzione tra le varie molecole dei barbiturici è solo di tipo clinico e non riflette tanto la velocità di metabolismo ed escrezione, quanto quella di redistribuzione dell'organo bersaglio ad altri tessuti.

I barbiturici ad azione prolungata (i più noti sono il fenobarbitale, il barbitalo ed i loro sali sodici) sono usati, soprattutto, come anticonvulsivanti (possono dar luogo a fenomeni di accumulo), mentre i barbiturici ad azione intermedia e breve (Tab. 25), sono usati principalmente come ipnotici e sedativi.

I barbiturici sono assorbiti rapidamente dal tratto gastro-intestinale mediante un processo di diffusione passiva. Attraversano la barriera placentare e possono essere escreti nel latte delle nutrici.

Dopo che i barbiturici sono assorbiti e raggiungono il circolo sanguigno, si legano alle proteine plasmatiche in misura determinata dalla liposolubilità, che è anche la caratteristica chimico-fisica che determina la velocità di

NOME GENERICO	Dose terap. singola (mg)	Dose terap. massima/giorno (mg)	Emivita Dosi terap. (ore)
<b>(A) BARBITURICO ADAZIONE PROLUNGATA (bassa liposolubilità)</b>			
- BARBITALE	300-600	1500	> 8
- METABARBITALE	100	800	> 8
- FENOBARBITALE	30- 125	600	> 8
- METILFENOBARBITALE	30 - 100	800	> 8
<b>(B) BARBITURICO ADAZIONE INTERMEDIA (alta liposolubilità)</b>			
- ALLOBARBITALE	100 - 300	300	3 - 8
- AMOBARBITALE	100 - 500	600 - 1000	3 - 8
- BUTOBARBITALE	100- 200	600	3 - 8
<b>(C) BARBITURICI ADAZIONE BREVE (alta liposolubilità)</b>			
- PENTOBARBITALE	100-200	600	< 3
- SECOBARBITALE	100- 200	600	< 3
- CICLOBARBITALE	200 - 400	800	< 3
(*) Barbiturici ad azione ultrabreve (usati sotto forma di sale aodici) per narcosi endovenosa Tiopentale, Tialbarbitala, Esobarbitale a Tiamilale			

**Tabella 25. Barbiturici ad azione prolungata, intermedia e breve.**

passaggio dal sangue al tessuto cerebrale.

Gli organi che presentano le maggiori concentrazioni di barbiturici sono il cervello, il rene ed il fegato, mentre il tessuto adiposo rappresenta un importante centro di accumulo; circa il 65-75% della quantità del farmaco ancora presente nell'organismo dopo 24 ore dall'assunzione è localizzata, infatti, in questo tessuto.

Il fegato è l'organo principale di degradazione dei barbiturici ed in esso avvengono le seguenti biotrasformazioni:

- Ossidazione dei radicali sostituiti al C<sub>5</sub>;
- N-dealchilazione (perdita del gruppo metilico in posizione N<sub>1</sub>);
- 5-demetilazione;
- Desolforazione dei tiobarbiturici (trasformazione dei tiobarbiturici in barbiturici);
- Fissione dell'anello barbiturico (fissione della struttura dell'anello tra C<sub>4</sub> e N<sub>3</sub>);
- Dealchilazione dei sostituenti in C<sub>5</sub>.

L'effetto fondamentale dei barbiturici consiste in una depressione del S.N.C. che, a seconda della dose (ma anche della via di assunzione) può andare da un effetto sedativo fino al coma profondo.

Le strutture più sensibili all'azione dei barbiturici sono la formazione reticolare del tronco e la corteccia.

A dosi tossiche, la depressione si estende all'ipotalamo, al talamo, al sistema limbico, al bulbo ed alle vie mono-sinaptiche e poli-sinaptiche spinali mentre, a basse dosi, i barbiturici mostrano un'azione GABA-simile o facilitano un'azione del GABA, in maniera simile a quanto abbiamo precedentemente osservato per le benzodiazepine.

L'effetto che i tossicomani ricercano nei barbiturici è prevalentemente la sensazione di rilassamento, di calma e di malinconia. I barbiturici inducono nell'assuntore un senso di pigrizia, di lentezza nei movimenti e di sonnolenza.

L'abuso cronico di barbiturici porta alla cosiddetta "tossicomania barbiturica" caratterizzata da una forte dipendenza psico-fisica e dal fenomeno della tolleranza (Tab. 1). I segni clinici della intossicazione sono: depressione respiratoria, ipotensione, ipotermia, depressione dell'attività cardiaca ed oliguria.

La sindrome di astinenza da barbiturici è caratterizzata, nella prima giornata, da: agitazione, cefalea, ansietà, tremori, contratture muscolari, astenia, insonnia ed ipotensione, mentre, in seconda giornata si possono avere convulsioni di tipo epilettico, delirio ed allucinazioni.

Nei casi di coma barbiturico la morte è dovuta, nella grande maggioranza dei casi, a insufficienza od a complicanze respiratorie.

Esiste un rapporto abbastanza preciso tra le concentrazioni ematiche di barbiturici e grado di depressione del S.N.C.

Per il fenobarbitale, oltre 30 µg/ml provocano insufficienza cerebrale progressiva; 50-100 µg/ml provocano coma con riflessi presenti; oltre 100 µg/ml coma areflessico. Nei casi letali si sono osservati livelli ematici di 78-116 µg/ml.

Le dosi letali dei barbiturici sono difficili da quantizzare ma, con buona approssimazione, si possono considerare potenzialmente letali 6-10 g. di fenobarbitale e 2-3 g. di barbiturici ad azione intermedia o breve.

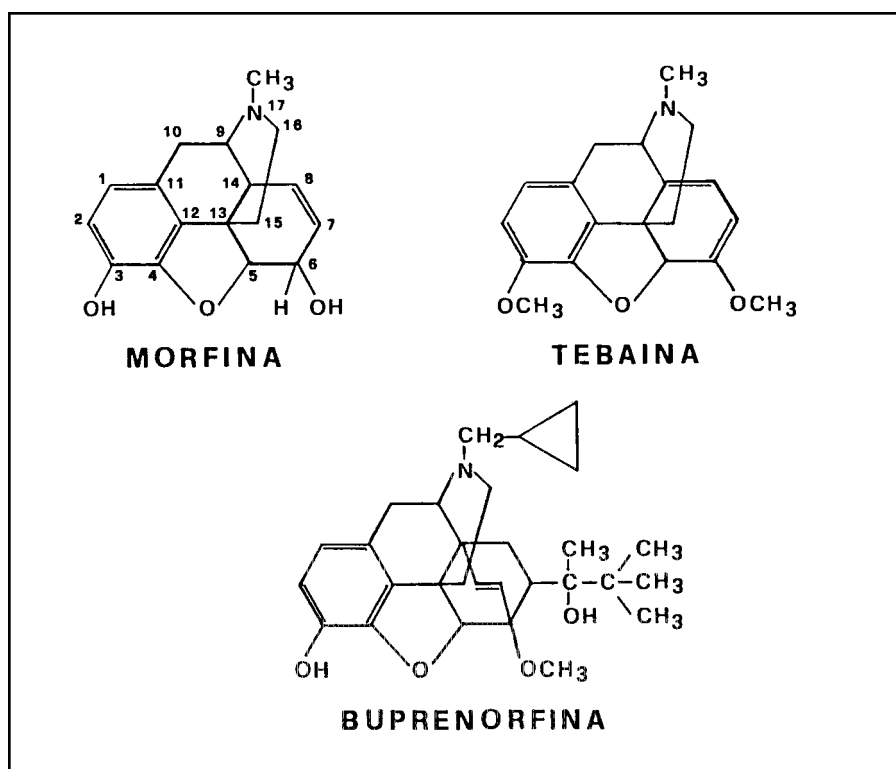
Insieme ad altre sostanze ad azione ipnotica i barbiturici sono stati inclusi nelle tabelle delle sostanze ad azione stupefacente e psicotropa secondo il D.M. del 23/8/1977 ai sensi della legge n. 685 del 22/12/1975.

## BUPRENORFINA

La buprenorfina (denominazione commerciale: Temgesic, Finibron) è un potente analgesico usato per le diverse sindromi dolorose che ha avuto un grande successo nei consumi drogastici ed oggi è uno dei prodotti più richiesti dai tossicodipendenti da oppiacei (eroinomani).

La buprenorfina è un derivato semisintetico della tebaina (Fig. 40); ha un peso molecolare = 467,33, formula bruta,  $C_{29}H_{41}NO_4$ , ed è altamente lipofila.

La buprenorfina è un analgesico centrale del tipo «agonista-antagonista» ed è 25-50 volte più potente della morfina e circa 200 volte più potente della pentazocina. Rispetto alla morfina, la buprenorfina ha un effetto analgesico più duraturo, che si prolunga per 6-8 ore.



**Figura 40. Formula di struttura della buprenorfina, derivato semisintetico della Tebaina.**



Il picco plasmatico del farmaco viene raggiunto dopo circa 6 minuti, quando viene somministrato per via intramuscolare e dopo circa 2 ore dopo somministrazione sublinguale; l'emivita del farmaco ( $t_{1/2}$ ) varia da 1 a 3 ore quando viene somministrato per via intramuscolare o endovenosa.

Studi in vitro, hanno dimostrato che la buprenorfina si lega per circa il 96% alle proteine plasmatiche ed in modo particolare alle frazioni alfa e beta-globuliniche.

La buprenorfina viene metabolizzata mediante due processi principali: la N-dealchilazione e la formazione di glucuronati in posizione "3".

La maggior parte (circa il 70%) della buprenorfina assunta viene escreta nelle feci e solo una piccola quantità nelle urine, principalmente sotto forma dei suoi metaboliti: glucuronato di buprenorfina, glucuronato di N-dealchilbuprenorfina ed N-dealchilbuprenorfina. Alla dose di 5 µg/kg di peso corporeo, per via endovenosa, l'effetto analgesico nell'uomo compare dopo 15-20 minuti e raggiunge il picco massimo dopo circa 60 minuti mentre, con dosi di 400 µg per via sublinguale, l'effetto inizia dopo 15-45 minuti ed è assai variabile.

Quando i tossicodipendenti da oppiacci ne assumono dosi extraterapeutiche, si osservano segni e sintomi di assuefazione e di astinenza.

Molti tossicodipendenti sfruttano la proprietà di "agonista parziale" della buprenorfina per rinforzare gli effetti dell'eroina, che viene assunta contemporaneamente.

Nei tossicodipendenti da eroina o morfina, dosi sottocutanee di buprenorfina comprese tra 0,2 e 2 mg provocano i tipici effetti dell'eroina, quali: euforia, rilassamento emotivo e miosi (che persiste per circa 3 giorni).

E' importante osservare che la overdose da buprenorfina non risente dell'azione del naloxone e si deve intervenire con il doxapram (analettico centrale aspecifico) ed a provvedimenti rianimatori.

## CONCLUSIONI

In questi ultimi mesi, tra la fine del 1987 e l'inizio del 1988 si sta assistendo in Italia, in Europa e negli U.S.A., ad una allarmante impennata della diffusione di droghe d'abuso. Come chiaramente riportava un giornale nazionale ("il Resto del Carlino" del 27/2/1988) in questi ultimi mesi "... è cresciuto il fenomeno droga, è diminuita l'attenzione nei suoi confronti. In questo scarto è aumentata la qualità e la quantità degli stupefacenti in circolazione e, con essi, gli strati sociali coinvolti".

I mezzi di informazione (Radio, Televisione, Giornali ecc.) sempre più spesso riportano, nella loro "prima pagina", il segno inquietante della droga con:

- a) cronaca di arresti e sequestri;
- b) cronaca annunciata di morti per "overdose" da stupefacenti;
- c) cronaca annunciata di un dramma di dimensioni internazionali che sta riprendendo vigore, se mai l'avesse perso davvero;
- d) cronaca di una comunità che, comunque, deve recuperare una nuova consapevolezza del fenomeno droga."

Attualmente gli U.S.A. sono la nazione più drammaticamente coinvolta nel fenomeno droga e studi recenti riportano che ben il 73% della popolazione americana ritiene che la diffusione delle droghe d'abuso sia uno dei più seri problemi di quella società, mentre un altro 25% ritiene che il fenomeno droga sia il più importante problema della società U.S.A.

Nella Tab. 26 sono riportati dati relativi alla diffusione di droghe illegali negli U.S.A., ottenuti nel 1985 dalla "National Household Survey on Drug Abuse".

	INTERVALLO DI TEMPO in cui sono state assunte droghe	PERSONE (milioni)
(A)	Persone che usate droghe d'abuso qualche volta durante la loro vita	70
(B)	Persone che usate droghe d'abuso qualche volta durante l'anno passato	37
(C)	Persone che usate droghe d'abuso qualche volta durante il mese passato	23
(*) Fonte: National Household Survey on Drug Abuse, 1985.		

**Tabella 26. Diffusione delle droghe d'abuso nella popolazione U.S.A. (\*).**

E' impressionante osservare l'alta diffusione di droghe illegali in quella popolazione (soprattutto giovani) ed in modo particolare quei 23 milioni di americani che hanno usato, almeno una volta nel mese precedente all'indagine, una o più droghe illecite, danno un segno della gravità di questo fenomeno.

Nella tabella 27 viene riportato il numero degli utilizzatori di droghe legali (alcol etilico e tabacco) ed illegali (marijuana, cocaina, stimolanti, analgesici, tranquillanti, sedativi, allucinogeni ed eroina) nella popolazione U.S.A. nel 1985; i dati si riferiscono a persone che hanno assunto, nel mese precedente all'indagine, almeno 1 volta, una (o più), droga indicata nella tabella.

TIPO DI DROGA	UTILIZZATORI (milioni)
■ ALCOOL ETILICO	113,1
■ SIGARETTE	60,3
■ MARIJUANA	18,2
■ COCAINA	5,8
■ STIMOLANTI	2,7
■ ANALGESICI (solo uso non-medico)	2,5
■ TRANQUILLANTI (solo uso non-medico)	2,2
■ SEDATIVI (solo uso non-medico)	1,7
■ ALLUCINOGENI	1,0
■ EROINA	0,5

(\*) Persone che hanno usato la droga almeno 1 volta durante il mese precedente alla intervista (Fonte: National Institute on Drug Abuse; National Household Survey on Drug Abuse, 1985)

**Tabella 27. Utilizzatori di droghe d'abuso nella popolazione U.S.A. nel 1985 (\*)**

Come si può vedere da questi dati, l'alcol etilico è la droga più comunemente usata negli U.S.A. ("droga Legale"), con più di 113 milioni di assuntori. Il "National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism", ha calcolato che i grandi alcolisti sono 10,6 milioni e 7,3 milioni le persone che abusano di bevande alcoliche, per un totale di circa 18 milioni di americani con seri problemi socio-sanitari dovuti all'eccessivo consumo di bevande alcoliche.

Più di 60 milioni di americani (con un forte incremento nella popolazione femminile) fuma sigarette di tabacco. Tra le droghe illecite, la marijuana è la droga più comunemente usata, con più di 18 milioni di assuntori abituali.

Nel 1985, gli assuntori di cocaina sono stati stimati in quasi 6 milioni ma, come vedremo successivamente, i dati del 1987 indicano un enorme incremento della diffusione di questa droga d'abuso nella popolazione americana.

Inoltre, circa 3 milioni di individui usano degli stimolanti diversi dalla cocaina per scopi drogastici (non medici), circa 2,5 milioni di individui usano analgesici e circa 500.000 americani usano abitualmente eroina (diversamente dall'Italia dove l'eroina costituisce ancora, la principale droga d'abuso).

L'unica cosa positiva avvenuta recentemente negli U.S.A. è il forte declino nell'uso non-medico di barbiturici dovuto, sia ad una nuova legislazione restrittiva per questi farmaci, sia alla più facile disponibilità delle benzodiazepine. E' importante notare che la maggior parte dei tossicomani usa abitualmente più di un tipo di droghe; molti individui che usano abitualmente cocaina, stimolanti, analgesici, tranquillanti, sedativi o allucinogeni abbinano anche l'uso di marijuana, alcool etilico o tabacco.

Nella Tab. 28 viene riportato l'andamento dell'uso abituale di alcool etilico, sigarette di tabacco, marijuana e cocaina nella popolazione americana dal 1977 al 1985.

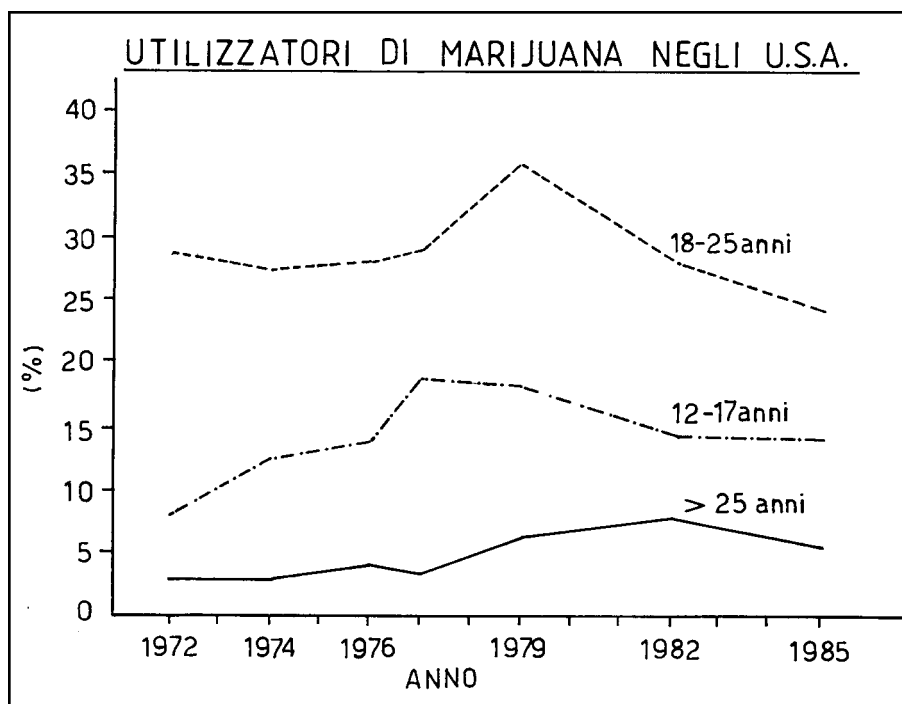
TIPO DI DROGA	UTILIZZATORI (% DEGLI INTERVISTATI)			
	1977	1979	1982	1985
- ALCOOL ETILICO	54,2	60,7	54,9	59,2
- SIGARETTE	37,9	34,7	32,9	31,6
- MARIJUANA	9,5	12,7	10,9	9,6
- COCAINA	1,0	2,5	2,3	3,0

(\*) Persone che hanno usato la droga almeno una volta durante il mese precedente all'intervista. Fonte: National Institute on Drug Abuse, National Household Survey on Drug Abuse, 1985

**Tabella 28. Andamento, dal 1977 al 1985, degli utilizzatori di alcune droghe d'abuso (alcool etilico, sigarette, marijuana e cocaina) nella popolazione U.S.A. (\*).**

In questo periodo di tempo, la percentuale di americani che hanno fatto uso di bevande alcoliche è rimasta pressochè costante, mentre quella concernente i fumatori di sigarette di tabacco mostra un lento ma significativo declino. Per ciò che concerne l'uso della marijuana negli U.S.A., dopo un massimo osservato nel 1979, si è osservato un piccolo ma costante declino negli anni successivi. La cocaina, sebbene sia usata da un numero minore di americani, ha mostrato un forte incremento passando dall'1% nel 1977, al 3%. Analizziamo, ora in maggior dettaglio, la diffusione delle due principali droghe d'abuso: la marijuana e la cocaina, nella popolazione americana. La Fig. 41 mostra le variazioni tra gli utilizzatori di marijuana di tre diversi gruppi di età (12-17 anni, 18-25 anni e per età superiore a 26 anni) che sono avvenute dal 1972 al 1985. Questi dati confermano quelli precedenti (Tab. 28), nel fatto che il picco massimo nella diffusione della marijuana nella popolazione U.S.A. si è avuto nel 1979 e che la maggior prevalenza tra gli assessori di questa droga si osserva nei giovani di età compresa tra 18 e 25 anni.

In questo gruppo di età, l'uso di marijuana ha subito un netto declino dal 1979 (35%) al 1985 (22%). Attualmente, si è certi che almeno 6 milioni di americani fumino marijuana su base giornaliera e che circa il 10% della popolazione totale faccia uso abituale di questa droga.



**Figura 41. Andamento degli assuntori di marijuana, negli U.S.A., dal 1972 al 1985; dati relativi a tre classi di età: 12-17 anni, 18-25 anni e maggiore di 25 anni.**

La stragrande maggioranza dei consumatori di marijuana ha un'età compresa tra 18 e 34 anni ed è più diffusa nella popolazione maschile; tuttavia, nella popolazione giovane, di età compresa tra 12 e 17 anni, non ci sono differenze di sesso nei consumatori di marijuana. Come già riportato [C. Baccini. "Le droghe d'abuso" (I) Caleidoscopio 15] la marijuana provoca una intossicazione acuta che può portare ad incidenti stradali e domestici e l'uso continuato della droga sviluppa gravi alterazioni nel sistema endocrino e nel cervello.

Inoltre, l'abuso di marijuana può essere considerato come un mezzo per promuovere l'uso di altre sostanze illecite più pericolose, quali l'eroina e la cocaina. Ad esempio, il 93% delle persone che hanno usato la cocaina almeno una volta, prima consumavano marijuana (solo il 2% degli utilizzatori di cocaina non aveva mai fatto uso di marijuana) e si può sostenere che, chi ha usato la marijuana molto frequentemente (più di 100 volte) passa, con molta facilità, a consumare cocaina.

Per ciò che concerne la cocaina, si pensa che nel 1985 più di 22 milioni di americani ne abbiano fatto uso almeno una volta (12 milioni di individui hanno ammesso di aver usato cocaina nell'anno precedente e circa 6 milioni nel mese precedente all'indagine della N.I.D.A.).

Quello che è veramente preoccupante è che, attualmente, almeno 1 milione di giovani americani di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, ha usato la cocaina e di questi, almeno 400.000 ne fanno un uso abituale. Nella Tab. 29 viene riportato l'andamento degli utilizzatori di cocaina negli U.S.A. dal 1972 al 1985.

GRUPPI DI ETA'	UTILIZZATORI (% DEGLI INTERVISTATI)						
	1972	1974	1976	1977	1979	1982	1985
(A) 12- 17anni							
- usata nell'anno passato	1,5	2,7	2,3	2,6	4,2	4,1	4,4
- usata nel mese passato	0,6	1,0	1,0	0,8	1,4	1,6	1,8
(B) 18-25 anni							
- usata nell'anno passato	—	8,1	7,0	10,2	19,6	18,8	16,4
- usata nel mese passato	—	3,1	2,0	3,7	9,3	6,8	7,7
(C) > 26 anni							
- usata nell'anno passato	—	—	0,6	0,9	2,0	3,8	4,2
- usata nel mese passato	—	—	—	—	0,9	1,2	2,0

(\*) Fonte: National Institute on Drug Abuse, National Household Survey on Drug Abuse, 1985

**Tabella 29. Andamento, dal 1972 al 1985, degli utilizzatori di cocaina nella popolazione U.S.A. (\*).**

Il maggior incremento nei consumatori di questa droga si è osservato tra il 1977 ed il 1979, mentre il gruppo di età maggiormente coinvolto è quello compreso tra i 18 ed i 25 anni. E' importante osservare che, anche nella categoria di età superiore ai 26 anni, si è osservato un forte incremento nell'uso di cocaina, dal 2% nel 1979 al 4,2% nel 1985 (persone che hanno usato cocaina almeno una volta nell'anno precedente). Negli ultimi anni l'uso della cocaina è diventato più pericoloso per il modo in cui viene assunta dai tossicodipendenti.

Generalmente, la cocaina viene assunta per via inalatoria (snorting) ed assorbita attraverso la mucosa rinofaringea ma, dal 1983-1984, si va diffondendo l'uso del cosiddetto "CRACK", una preparazione a base di cocaina - idrocloruro in forma cristallina (assodata ad altri composti chimici come il bicarbonato di sodio, con lo scopo di rendere disponibile, per l'assorbimento, la cocaina-base, particolarmente attiva sul S.N.C.) che viene fumata con particolari pipe mediante confezionamento semplice e domestico.

Quando viene sniffata, la cocaina produce un senso di euforia e di assoluta padronanza di se e delle cose ("sindrome da onnipotenza"), ma le conseguenze sono devastanti: depressione, perdita di peso, insonnia, paranoia, allucinazioni, distruzione della mucosa nasale e perforazione del setto nasale. Se invece viene assunta per via endovenosa o aspirata da una pipa, la

cocaina è ancora più attiva ed attacca la corteccia cerebrale, l'ipotalamo ed il cervelletto provocando nausea, convulsioni e scompensi respiratori e cardiovascolari. Un'overdose può risultare letale. Tra i soggetti ricoverati negli ospedali U.S.A. per intossicazione da abuso di cocaina, chi usava fumarla erano l'1,3% nel 1981, il 6,1% nel 1984 ed il 16% nel 1985.

I recentissimi dati forniti dalla N.I.D.A. sulla diffusione della cocaina nel mondo, e negli U.S.A. in particolare, sono drammatici ed allarmanti sotto ogni punto di vista. Nella Tab. 30 vengono riassunti i dati più significativi relativi all'uso di questa droga nella popolazione U.S.A. nel 1987.

<b>CHIMICA:</b> C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> ; alcaloide vegetale contenuto nelle foglie della pianta "Erytroxylon Coca (ne contengono lo 0,6 -1,8%)
<b>DENOMINAZIONE COMUNE:</b> Cocalna, Coca, C, Neve, Fiocco, Ghiaccio, Polvere bianca, la Signora
<b>PROVENIENZA:</b> Pendici orientali delle Ande Sudamericane (la capitale della Bolivia, La Paz, e attualmente anche la capitale mondiale della cocaina)
<b>DESTINAZIONE:</b> 80% negli U.S.A. e 20% in Europa.
<b>ASSUNTORI DI COCAINA NEGLI U.S.A.:</b> 18-40 anni
<b>CLASSI SOCIALI:</b> Mondo dell'arte, e dello spettacolo, imprenditori, finanziari, ma, soprattutto, classe "media"
<b>ESPORTAZIONE ILLEGALE DI COCAINA NEGLI U.S.A.:</b> circa 150.000 Kg (137.000 Kg nel 1986)
<b>RICAVATO PER LA VENDITA ILLEGALE DI COCAINA NEGLI U.S.A.:</b> equivalente di 180.000.000.000.000 di lire italiane
<i>(Fonte: NIDA., National Institute on Drug Abuse, U.S.A.)</i>

**Tabella 30. Dimensione del «fenomeno COCAINA» negli U.S.A., nel 1987.**

Si stima che, attualmente, i consumatori abituali di cocaina siano circa 15 milioni e che circa 5 milioni ne facciano un uso saltuario.

La cocaina, prodotta nelle Ande sudamericane, viene confezionata soprattutto in Bolivia e la capitale, La Paz, è attualmente anche la capitale mondiale della cocaina che viene esportata per l'80% (nel 1987 circa 150 tonnellate di cocaina purissima) negli U.S.A. e per il rimanente 20% in Europa (Milano è considerato uno dei principali centri europei di deposito e smercio della cocaina). Per molti anni, il consumo di cocaina era ristretto ad un settore particolare della società americana ed europea (artisti, alta borghesia, grandi imprenditori, finanziari), ma da alcuni anni ha investito

	Austria	Francia	Germania	Italia	Svezia	Ungheria	Grecia
Opiacei	20.000-50.000	80.000	50.000-60.000	150.000-250.000	5.000-7.000	1.500-2.000	3.000-22.000
Alcool	500.000	-	800.000-1.500.000	1.000.000-1.500.000	300.000-500.000	350.000-500.000	15.000-20.000
Cocaina	20.000-50.000	20.000	-	20.000-30.000	160-500	10-20	-
Anfetamina	-	-	-	20.000-50.000	8.000-10.000	1.000-1.500	-
Psicofarmaci	130.000-200.000	-	-	500.000-1.000.000	-	20.000-25.000	5.000-8.000
Lsd	40.000-50.000	-	-	1.000-2.000	-	200-300	-
Marijuana							
e hashish	350.000	1.000.000	-	1.000.000	7.000-10.000	1.000-1.500	8.000-10.000
Solventi	-	-	-	-	500-1.000	10.000-20.000	-

Fonte: Litos 1987

Tabella 31. Diffusione delle droghe d'abuso in alcuni Paesi Europei.



prepotentemente la vasta classe media (dal professionista, allo studente, dal cameriere al poliziotto).

Nonostante il forte calo dei prezzi, dovuto alla enorme crescita della domanda (1 Kg di cocaina pura al 97% si può comprare in Bolivia ed in Colombia per 5000-8000 dollari, mentre il suo valore sul mercato di New York è superiore ai 500.000 dollari) il giro d'affari per la vendita illegale della cocaina sudamericana negli U.S.A. è stato valutato, per il 1987, in 150 miliardi di dollari, equivalente circa a 180.000 miliardi di lire italiane.

Nella Tab. 31 sono riportati i dati aggiornati al 1987 (presentati in un Convegno Internazionale svoltosi a Roma nel dicembre 1987, organizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) relativi al consumo di droghe d'abuso in alcune nazioni europee.

Osservando questi dati emerge una notevole disomogeneità: mentre, per esempio in Francia e Italia si continua a far uso di cannabinoidi (hashish e marijuana) con circa 1 milione di assuntori per ogni nazione e di eroina (in Italia gli eroinomani sono 150.000-250.000), in Ungheria si sniffano i solventi (acetone, benzina, toluolo, trielina ecc.) in Germania Occidentale e Svezia (ma anche in Italia e Ungheria) si ricorre, sempre più facilmente, all'abuso di bevande alcoliche. In una sintesi del rapporto del suddetto Convegno si legge: "... particolarmente preoccupanti sono due forti tendenze:

a) la prepotente accentuazione di modalità non corrette di consumo di alcolici, che pone 'alcolismo come il problema più rilevante, per quantità e danni alle persone dell'universo droga;

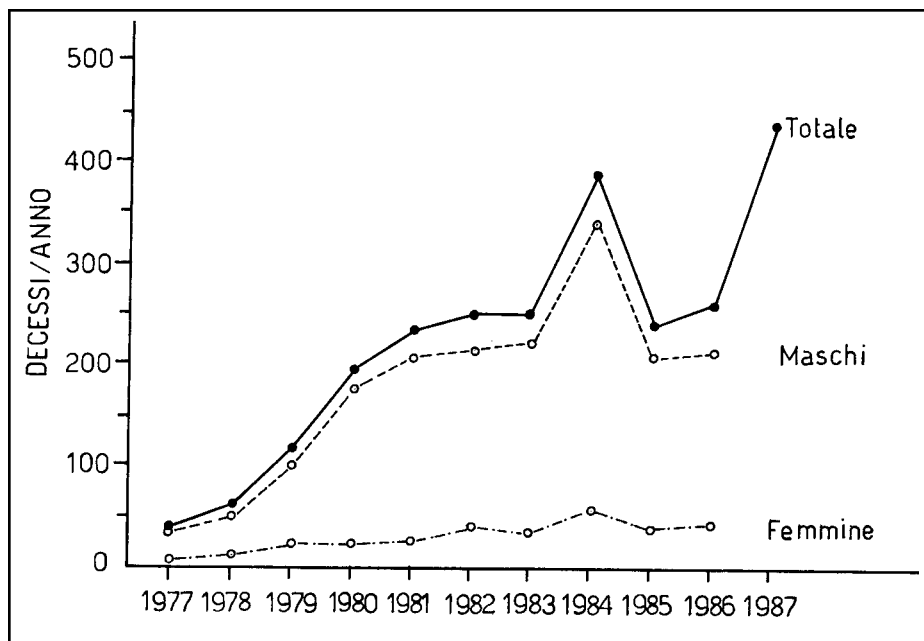


Figura 42. Decessi dovuti ad abuso di sostanze stupefacenti, in Italia, dal 1977 al 1987.

b) l'allarmante decollo di consumo non terapeutico di psicofarmaci che nei paesi considerati (Italia, Germania Occidentale, Polonia, Danimarca, Austria, Francia, Svezia, Grecia, Ungheria, Portogallo, Inghilterra e Svizzera) ha raggiunto livelli allarmanti".

Perciò che concerne l'Italia, il 1987 è stato un "anno nero" per la droga.

Il numero delle vittime per "overdose" da stupefacenti è quasi raddoppiato negli ultimi dodici mesi: 511 nel 1987 contro le 262 del 1986, le 242 del 1985 e le 397 di un altro anno nero, il 1984. La situazione è diventata drammatica con il 1988 e nei primi due mesi si sono registrati 124 decessi per droga.

Secondo gli esperti, i dati relativi ai decessi per droga dovrebbero essere moltiplicati almeno per 2, perchè si dovrebbero aggiungere i decessi indirettamente collegati alla droga, attribuiti, ad esempio, ad epatite virale, embolia gassosa ed altre malattie infettive. Nella Fig. 42 viene riportato il numero dei decessi di assuntori di stupefacenti dal 1977 al 1987 suddivisi per sesso.

L'espansione nella diffusione degli stupefacenti ha raggiunto e superato le "punte" registrate nel 1980-1981. Un bilancio delle operazioni anti-stupefacenti compiute da polizia, carabinieri e guardia di finanza è stato reso noto dal Ministero dell'Interno, da cui dipende l'organismo interforze preposto alla lotta alla droga. Nella Tab. 32 sono riportati i dati relativi al numero delle operazioni antistupefacenti, al numero delle persone denunciate ed arrestate nel 1986 e nel 1987.

Anno	Operazioni anti-stupefacenti (n°)	Persone denunciate (n°)	Persone arrestate (n°)
1986	8.918	18.040	14.844
1987	11.964	22.737	19.202

(\*) Fonte: Ministero dell'Interno

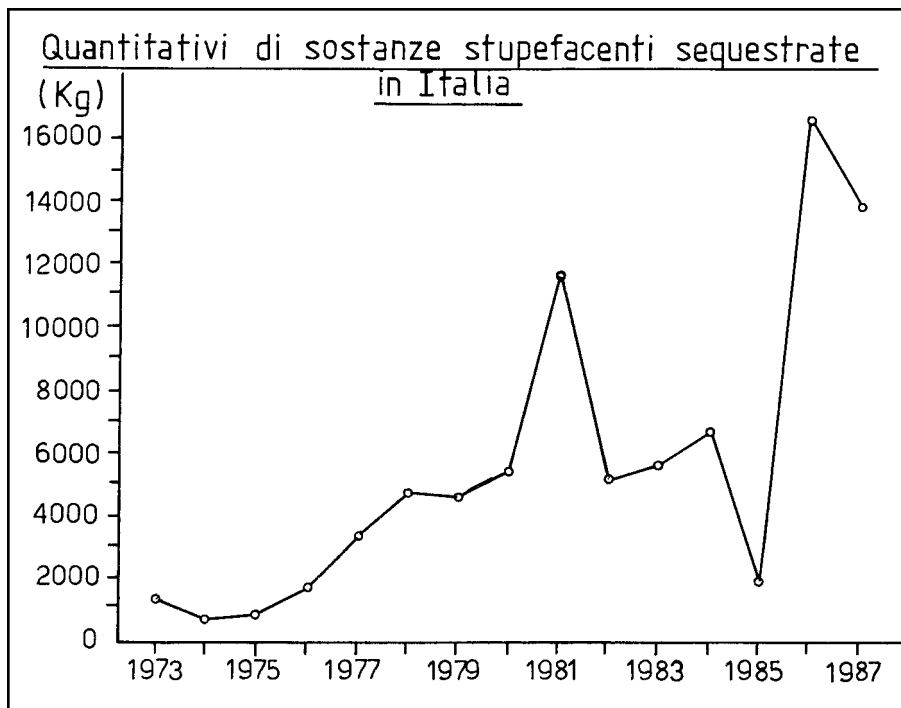
**Tabella 32. Operazioni anti-stupefacenti compiute da polizia, carabinieri e guardia di finanza in Italia nel 1986 e nel 1987 (\*).**

Nella Tab. 33 sono riportati i dati relativi al sequestro effettuato nel 1986 e nel 1987 delle tre principali droghe illegali: eroina, cocaina e derivati della cannabis (marijuana e hashish).

Anno	Eroina (Kg)	Cocaina (Kg)	Cannabis (Kg)
1986	333	136	16.039
1987	323	326	13.022

(\*) Fonte: Ministero dell'Interno

**Tabella 33. Eroina, cocaina e cannabis (e derivati) sequestrati in Italia nel 1986 e nel 1987 (\*).**



**Figura 43. Andamento dei quantitativi di sostanze stupefacenti (eroina, cocaina e derivati della cannabis) sequestrate in Italia, dal 1973 al 1987.**

Rispetto al 1986, nel 1987 si è registrato una sensibile riduzione dei sequestri di derivati della cannabis, una lieve riduzione dei sequestri di eroina ed un forte aumento dei sequestri di cocaina (326 kg nel 1987 e 126 kg nel 1986). Nei primi due mesi del 1988 sono già stati sequestrati 164 kg di eroina.

Nel corso delle varie operazioni anti-droga effettuate nel 1987 sono stati sequestrati anche 50 fucili, 311 pistole, 9764 munizioni, 386 armi improprie, nonché 346 automezzi e 5 natanti ed infine 10,5 miliardi di lire italiane e 680 milioni in valuta straniera. Nella Fig. 43 viene riportato l'andamento dei quantitativi di sostanze stupefacenti sequestrate in Italia dal 1973 al 1987 mentre, nella Fig. 44, viene riportato l'andamento dei furti e delle rapine di sostanze stupefacenti effettuate in Italia dal 1973 al 1987. Per quanto riguarda l'età media delle vittime per droga, l'Osservatorio Permanente Anti-droga (istituito dal Ministero dell'Interno tre anni fa) rivela che essa è salita a 27 anni: in particolare, il 49,2% dei morti per droga nel 1987 aveva tra i 18 ed i 25 anni; il 47% aveva, invece, tra i 26 ed i 40 anni.

Nel 1984 la situazione era molto diversa: alla prima fascia d'età (18-25 anni) apparteneva il 59% delle vittime, mentre alla seconda (26-40 anni) il 37% soltanto.

Secondo gli esperti, l'aumento dell'età media delle vittime è da collegarsi al fenomeno, già individuato negli anni passati, dei consumatori occasionali o "consumatori da weekend", molti dei quali, negli anni successivi sono diventati tossicodipendenti abituali.

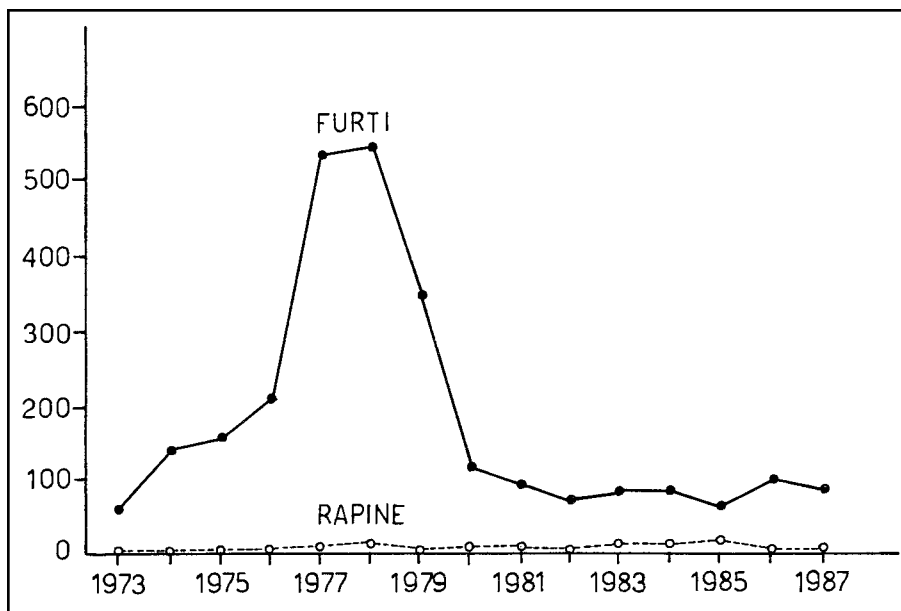
Dai dati forniti dal Ministero dell'Interno emergono altre considerazioni interessanti: l'eroina (spesso associata con alcool etilico e/o psicofarmaci) ha causato l'85% delle morti, mentre le zone di maggior diffusione restano, come negli anni passati, le grandi città del nord.

Nella Fig. 45 sono riportati il numero delle morti per droga che sono avvenute nelle diverse regioni italiane nei primi 6 mesi del 1987. Il maggior numero dei decessi si è verificato in Lombardia (50); seguono il Piemonte (27), il Veneto (22), l'Emilia-Romagna e la Liguria (16 ciascuna), il Lazio (14), la Campania e la Sicilia (10 ciascuna) e la Puglia (8). Nelle Marche, nel Molise ed in Basilicata non si sono registrati casi di morte per droga nel primo semestre del 1987

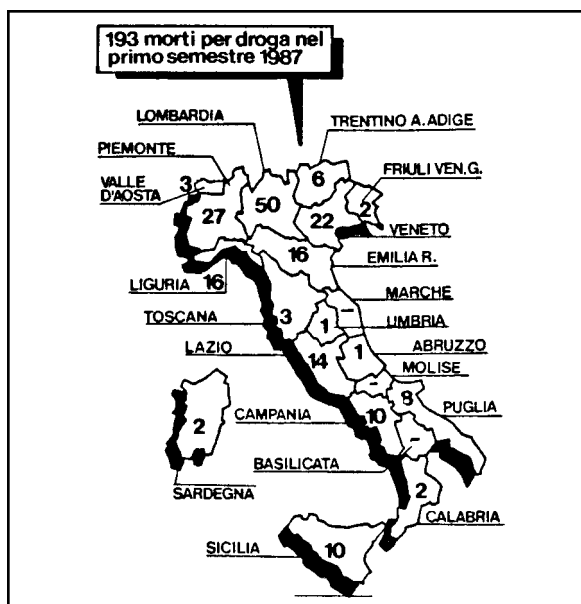
I giorni in cui si muore di più in Italia per abuso di sostanze stupefacenti sono il venerdì, il sabato e la domenica (nel 1987, circa il 50% dei decessi si è registrato nei fine-settimana).

In Italia gli assuntori di sostanze stupefacenti sono in netta maggioranza maschi, circa 85% del totale del tossicodipendenti.

I tossicodipendenti in terapia disintossicante (terapia metadonica, psicoterapia e soggiorno in comunità) al 30/6/1987 erano 28.009 (80,5% maschi e 19,5% femmine) di cui: 21.895 in strutture pubbliche e 6.114 in strutture private (Tab. 34).



**Figura 44. Andamento dei furti e delle rapine di sostanze stupefacenti, in Italia, dal 1973 al 1987.**



**Figura 45. Suddivisione regionale dei morti per droga, in Italia, nel primo semestre del 1987.**

PRESIDI SANITARI	Soggetti in terapia (n°)	Maschi n° (%)	Feminine n° (%)
PUBBLICI	21.895	17.684 (80,77)	4.211 (19,23)
PRIVATI	6.114	4.865 (79,57)	1.249 (20,43)
TOTALE	28.009	22.549 (80,50)	5.460 (19,50)

(\*) 10.866 soggetti vengono sottoposti a terapie farmacologiche sostitutive essenzialmente metadone) effettuate esclusivamente nelle strutture pubbliche

**Tabella 35. Tossicodipendenti sottoposti a terapia disintossicante presso presidi sanitari pubblici e privati (al 30/6/87).**

Di tutti i 28.009 tossicodipendenti in terapia disintossicante, 10.866 (38,8%) vengono sottoposti a terapie farmacologiche sostitutive (essenzialmente a base di metadone) nei presidi sanitari pubblici (gli unici autorizzati a praticare tali tipi di terapie). Nel nostro paese sono i presidi sanitari pubblici delle regioni centrali e del Sud ad utilizzare maggiormente farmaci a base di metadone nella terapia disintossicante dei tossicomani: nel 79,88% dei casi nel Centro e nel 55,72% dei casi nel Sud.

Secondo un'importante ricerca sul "nuovo tossicodipendente", coordinata dal Prof. Alberto Sobrero per conto dell'"Ispes" (Istituto di studi politici, economici e sociali), l'età nella quale si inizia ad avvicinarsi agli stupefacenti è

di solito l'adolescenza (maggiore rischio tra i 16 e i 25 anni), circa il 28% dei tossicodipendenti italiani ha un'età tra i 13 ed i 17 anni, mentre sono rari i casi di iniziazione alla droga dopo i 27 anni.

Nella Tab. 35 e nella Tab. 36 vengono riportati i dati della ricerca Ispes sugli aspetti sociali e lo stato civile del tossicodipendente italiano.

Dipendenza	Disoccupato	Occupato	Studente	Artigiano	Occup. saltuaria
ALCOOLISTA	64,4	34,7	0,8	0,0	0,0
DROGHE LEGGERE	76,1	14,5	9,4	0,0	0,0
EX TOSSICODIPENDENTE	68,3	31,7	0,0	0,0	0,0
FARMACODIPENDENTE	78,6	20,5	0,9	0,0	0,0
TOSSICODIPENDENTE	89,1	10,0	0,6	0,0	0,2
TOSSICOMANE	81,7	16,6	0,8	0,0	0,8
TOTALE %	84,9	13,8	0,9	0,0	0,3

(Fonte: Ispes, marzo 1988)

**Tabella 35. Aspetti sociali del tossicodipendente in Italia.**

Dipendenza	Coniugato	Nubile	Celibe	Separato	Vedovo
ALCOOLISTA	24,0	24,3	39,8	9,1	2,8
EX TOSSICODIPENDENTE	9,7	29,3	56,1	4,9	0,0
FARMACODIPENDENTE	12,5	33,0	47,3	6,3	0,9
DROGHE LEGGERE	2,6	23,9	72,6	0,9	0,0
TOSSICODIPENDENTE	8,1	18,9	71,3	1,6	0,1
TOSSICOMANE	11,8	22,2	62,6	3,3	0,1
TOTALE %	10,0	20,6	66,4	2,7	0,3

(Fonte: Ispes, marzo 1988)

**Tabella 36. Stato civile del tossicodipendente in Italia.**

Chi si buca, osservano gli esperti, spesso, ma non sempre, proviene dalle famiglie meno abbienti e da strati sociali deboli, ma negli ultimi anni si è osservato che la droga colpisce le sue vittime anche dentro le famiglie più protettive ed in assenza di reali problemi familiari.

Tra i tossicodipendenti, la disoccupazione è molto elevata (89,1%), mentre molto bassa è la presenza di studenti (0,6%) e di persone sposate (8,1%).

Un indicatore utile per comprendere quanto tempo fa il fenomeno è esploso è quello costituito dalla durata della tossicodipendenza. I casi più avanzati riportano indietro di circa 10 anni; il 12,6% del tossicodipendenti ha iniziato a drogarsi tra il 1975 ed il 1980. Nel contesto della società italiana, un fenomeno che va assumendo una fisionomia ed una dimensione sempre più drammatica è il fenomeno dell'alcoolismo.

I dati riportati nel secondo rapporto sull'alcoolismo in Italia ultimato nel marzo 1988 dall'Ispes, indicano che circa 5 milioni di italiani abusano di bevande alcoliche e che almeno 1 milione sono da considerarsi dei veri e propri alcoolisti. Negli ultimi anni sono nati circa 3.000 bambini all'anno con sindrome di "fetopatia alcoolica" parziale o totale e oltre 94.000 persone sono morte a causa di abuso di alcool etilico negli ultimi 10 anni. Secondo il rapporto Ispes, solo nel 1985 l'abuso dell'alcool etilico è stato il responsabile di 17.238 decessi, dei quali circa il 50% per cirrosi epatica. Secondo il Prof. Silvio Garattini, direttore dell'Istituto Mario Negri di Milano i morti sarebbero almeno 28.000. Nella Tab. 37 vengono riportati i casi di decesso per abuso di alcool etilico in Italia nel 1985.

CAUSA DELLA MORTE	N°	(%)
- CIRROSI EPATICA	8.504	49,3
- CANCRO DELLA BOCCA E DELL'ESOFAGO	3.602	20,9
- INCIDENTI STRADALI	2.353	13,7
- SUICIDIO	920	5,3
- OMICIDIO	664	3,9
- TUBERCOLOSI DELL'APPARATO RESPIRATORIO	464	2,7
- INCIDENTI DOMESTICI	412	2,4
- NEUROSI	284	1,6
- PSICOSI	35	0,2
TOTALE	17.238	100,0

(Fonte: Ispes)

**Tabella 37. Casi di morte provocati da abuso di alcool etilico in Italia nel 1985.**

Nei 10 anni tra il 1971 ed il 1980 gli incidenti stradali per guida in stato di ubriachezza sono stati ben 566.000, di cui 41.000 mortali; un incidente mortale ogni tre è dovuto ad abuso di bevande alcoliche.

Inoltre è importante osservare che, nei Paesi occidentali, l'alcoolismo è la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori.

Cifre di questo tipo, spesso stimate per difetto, indicano che anche in Italia il diffondersi dell'alcoolismo ha assunto le caratteristiche di una emergenza socio-sanitaria, eppure il nostro Paese è l'unico in Europa, secondo il rapporto Ispes, "a non aver affrontato apertamente la questione dell'alcoolismo, a non disporre di statistiche attendibili, a non essere in grado di diagnosticare l'eventuale intossicazione alcolica dei suoi cittadini con un sistema generalizzato, a non avere leggi di prevenzione e controllo aggiornate". In Italia, quindi, per l'alcoolismo non si fa quasi niente ma, soprattutto, si sa e non si vuole sapere niente.

Anche perché, si sostiene da molte parti, quello delle bevande alcoliche rappresenta una enorme risorsa economica con un giro d'affari di migliaia di miliardi all'anno, una fetta cospicua del prodotto nazionale, e con circa il 10% della superficie coltivabile del nostro paese occupata da vigneti.

Un altro esempio significativo: per pubblicizzare le bevande alcoliche gli industriali del settore hanno speso, in Italia, 375 miliardi nel 1985 e 410 miliardi nel 1986. Attualmente, per 1 milione di alcoolisti e 17 mila morti da abuso di bevande alcoliche in Italia, esistono solo 2 centri di alcoologia, uno a Roma presso l'Ospedale San Filippo Neri ed uno a Udine.

Un altro problema allarmante dal punto di vista socio-sanitario è la enorme diffusione dell'"AIDS", la "Sindrome da Immunodeficienza Acquisita" nuova entità morbosa provocata dal virus "HIV" (Human Deficiency Virus), una malattia strettamente correlata alla tossicodipendenza.

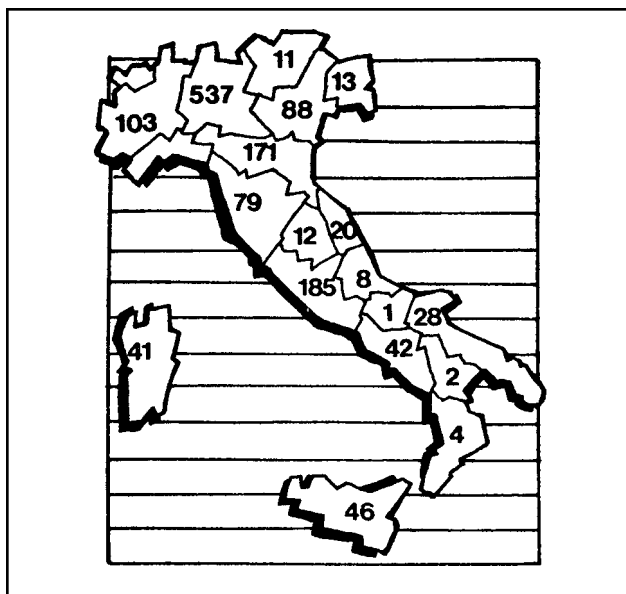


Figura 46. Suddivisione regionale dei casi di «AIDS» registrati in Italia, al 31/12/1987 (totale= 1478 casi).



Infatti, come si può osservare dai dati riportati nella Tab. XXXVIII, dei 1.478 casi di Aids registrati in Italia al 31/12/1987, ben il 64,4% sono tossicodipendenti. Nella Fig. 46 sono riportati i casi di Aids registrati in Italia suddivisi regione per regione.

Gruppo a rischio	Maschio	Femmina	Totale	%
Omosessuale(OM)	301	—	301	21,2
Tossicodipendente (TO)	716	200	916	64,4
OM+TD	52	—	52	3,7
Emofilico	35	—	35	2,5
Trasfuso	14	9	23	1,6
Contatto eterosessuale	24	27	51	3,6
Non determinato	37	7	44	3,1
<b>Totale adulti</b>	<b>1.179</b>	<b>243</b>	<b>1.422</b>	<b>100,0</b>
<b>Figlio di madre:</b>				
—TO	16	24	40	71,4
— Contatto eterosess.	1	3	4	7,1
— Non determinato		3	3	5,4
Emofilico	4	—	4	7,1
Trasfuso	2	3	5	8,9
<b>Totale pediatrici</b>	<b>23</b>	<b>33</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>
<b>Totale casi</b>	<b>1.202</b>	<b>276</b>	<b>1.478</b>	<b>—</b>

**Tabella 38. Distribuzione dei casi di Aids per gruppi a rischio e sesso segnalati in Italia al 31-12-1987.**

Per ciò che riguarda i soggetti “siero positivi” (persone che non sono attualmente ammalate di Aids, ma contagiate dal virus HIV) si sono stimati in circa 200.000, al 31/12/1987, di cui oltre il 40% tossicodipendenti.

Nella Tab. 39, i casi di Aids registrati in Italia dal 1985 al 1987 sono comparati con quelli osservati in varie parti del Mondo dal 1981 al 1987; per quanto riguarda la diffusione della malattia in Europa e nelle Americhe, la maggior parte dei soggetti che ne sono affetti sono tossicodipendenti.

Questo perchè l'Aids è, in buona parte, dovuta alla modalità con la quale viene vissuta la tossicodipendenza in varie parti del mondo (ad esempio lo scambio degli aghi e siringhe infette tra tossicodipendenti che, come gli eroinomani, usano iniettarsi la droga per via endovenosa) e non sarà possibile contenere la sua diffusione senza nidurre il fenomeno della tossicodipendenza.

Anno	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
AFRICA	0	3	17	99	305	2.746	8.693
AMERICHE	357	1.411	4.599	10.866	22.168	39.258	56.890
ASIA	1	2	10	14	43	97	224
EUROPA	20	92	310	888	2.280	4.915	8.767
OCEANIA	0	2	8	53	177	417	742
<b>TOTALE</b>	<b>378</b>	<b>1.510</b>	<b>4.944</b>	<b>11.920</b>	<b>24.973</b>	<b>47.433</b>	<b>75.315</b>
ITALIA	—	—	—	—	208	425	845

(Fonte: Organizzazione Mondiale della Sanità).

**Tabella 39. Casi di "Aids" in Italia e nel Mondo dal 1981 al 1987.**

Il fenomeno droga viene molto spesso descritto in modo settoriale, può essere perciò utile concludere questo lavoro con un quadro sintetico dei principali aspetti e caratteri del fenomeno e delle discipline scientifiche che devono essere coinvolte nelle varie fasi di intervento ai diversi livelli.

Nella Tab. 40 viene rappresentato l'insieme del fenomeno "Abuso di Droga" articolato nei due principali settori: "riduzione dell'offerta" e "riduzione della domanda" (schema proposto dal Prof. Ustik Avico, direttore del Laboratorio Sostanze d'Abuso dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma).

La riduzione dell'offerta si dovrebbe concretizzare nella intercettazione del traffico internazionale, con nuovi strumenti di investigazione e controlli su transazioni finanziarie collegate ai trasferimenti di droga ed estensione delle possibilità di confisca o di sequestro di beni riferibili, direttamente o indirettamente, a soggetti coinvolti nel traffico di droga.

Inoltre, si dovrebbe aumentare il controllo sulle fonti di produzione delle varie droghe d'abuso e sulla vendita di reattivi chimici e precursori usati nella preparazione di alcune droghe (ad esempio l'anidride acetica con la quale si prepara la 3,6-diacetilmorfina o eroina a partire dalla morfina) oltre a reprimere lo spaccio ed il traffico delle droghe in ambiente carcerario.

La riduzione della domanda si dovrebbe concretizzare, soprattutto, con una prevenzione "primaria" diretta ai giovani non-tossicodipendenti. Per ciò che concerne altre forme di prevenzione, "secondaria" e "terziaria" (Tab. 39), sono attualmente disponibili numerose esperienze che consentono la predisposizione di adeguati interventi e strumenti, quali:

- a) l'uso di farmaci "antagonisti" come il Naloxone (Narcan) negli interventi di pronto soccorso;
- b) l'uso, anche combinato, di più strumenti farmacologici (agonisti, antagonisti, altri) nei trattamenti di disintossicazione e di disassuefazione;
- c) l'ampio spettro di esperienze raccolte sul "trattamenti in comunità" (aperte, chiuse, volontariamente chiuse);

Riduzione dell'offerta	Discipline scientifiche	Riduzione della domanda
Materie prime	EPIDEMIOLOGIA	PREVENZIONE PRIMARIA
Intercett. Traffico Internazionale	SOCIOLOGIA PSICOLOGIA STATISTICA	— Diretta a non-tossicodipendenti — Per evitare il ricorso alle altre forme di prevenzione
Transaz. Finanz.	INFORMATICA MARKETING	ALTRE FORME DI PREVENZIONE
Nuovi interventi e/mercato	ECONOMIA	SECONDARIA e TERZIARIA
Fonti produz. illecite	FARMACOLOGIA CLINICA FARMACIA CHIMICA	— Emergenze (Pr. Socc.) — Disintoss./Disassuefaz.
Repressione Intrev. Magistr.	TECNOLOGIA DIRITTO INTERN. PROCED. PENALE	— Riabilitazione — Reinserimento soc. — Patologia indotta o Derivata

**Tabella 39. Temi afferenti allo studio ed agli interventi volti alla riduzione dell'abuso di droga.**

d) adattamento alle situazioni del nostro Paese delle esperienze raccolte con altri programmi (come i Progetti Pilota dell'ONU).

Personalmente, ritengo che una corretta "politica" per combattere il fenomeno droga si debba basare sulle seguenti considerazioni:

- 1) non è possibile arrendersi e convivere con la droga nonostante l'imponenza e la tragicità del fenomeno;
- 2) bisogna "alzare la guardia" ed aumentare l'attenzione verso questo problema per poter contenere la diffusione della droga tra i giovani in una prima fase ed abbatterla in una fase successiva;
- 3) la nostra legislazione è inadeguata (ferma a 12 anni fa, quando la diffusione delle droghe d'abuso nel nostro Paese era appena all'inizio), e si deve procedere rapidamente ad una sua radicale revisione, per evitare che leggi sbagliate provochino più drammi delle droghe e degli spacciatori;
- 4) il "problema droga" non è solo un problema di polizia, ma comporta necessariamente un "momento repressivo" (si esclude completamente la possibilità di pervenire alla liberalizzazione delle droghe) per cui, come si sostiene nel rapporto Ispes, il punto di volta nella politica di

assistenza deve consistere “nello strappare l'individuo alla droga, nel costringerlo a smettere, nel bruciargli intorno ogni possibilità di trovare la roba, di aumentare le sue difficoltà di vita e fame una leva per scardinare il suo mondo”;

- 5) per impedire la diffusione della droga la società deve essere protetta, ma soprattutto educata;
- 6) la prevenzione delle tossicodipendenze è uno tra i doveri primari per i quali ogni individuo deve dare il proprio contributo; è tale l'ampiezza e l'incidenza del fenomeno droga che nessuno può sentirsene sottratto;
- 7) ciascun Paese dovrà impegnarsi in una faticosa opera di sensibilizzazione che dovrà essere svolta tenendo conto delle proprie caratteristiche sociali, culturali e di struttura scolastica; prevenire vuol dire soprattutto educare e, di conseguenza, i modi per combattere la diffusione della droga possono essere diversi, anche se volti allo stesso fine.

## BIBLIOGRAFIA

### OPERE DI CARATTERE GENERALE

- 1) Lewin L.: "Phantastica". Vallardi Editore; Milano, 1930.
- 2) Blan RH.: "Society and Drugs". Jasey-Bass; San Francisco, 1970.
- 3) Brecher E.: "Licit and Illicit Drugs". Consumer Union; Mount Vernon, 1972.
- 4) Cohen S.: "Drug of Hallucination". Granada Publ. Ltd, 1970.
- 5) Laurie P.: "Drugs". Penguin Books; New York, 1967.
- 6) Allevi G.: "Gli stupefacenti". Hoepli; Milano, 1931.
- 7) Gannos F.: "Drugs". Warner Paperback Library; New York, 1972.
- 8) Szasz T.: "Il mito della droga". Feltrinelli; Milano, 1977.
- 9) Stafford P.: "Enciclopedia Psichedelica". Cesco Ciapanna Editore; Roma, 1979.
- 10) Smith A.: "Power of Mind". Ballantine Books; New York, 1975.
- 11) Wells B.: "Psychedelic Drugs". Penguin Books, 1973.
- 12) Goldstein A., Aronow L. e Kalman SM.: "Principles of drug action: the basis of pharmacology". J. Wiley; New York, London, Sydney, Toronto, 1974.
- 13) Martin W.R.: "Drug addiction". Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
- 14) Baccini C.: "Le Droghe d'abuso (I)". Caleidoscopio 15. Medical System Editore Genova, 1985.
- 15) Baccini C.: "èDroghe e Tossicodipendenze". Atti del 1° Convegno Nazionale della Round Table Italia; Ravenna, 1984.
- 16) Pistocchi E. e Baccini C.: "Il laboratorio di chimica-clinica e le tossicodipendenze". Atti del Convegno Nazionale; Cesena, 1982.
- 17) Andreoli V.: "Il medico e la droga". Masson Italiana; Milano, 1979.
- 18) Mannaloni P.F.: "Le Tossicodipendenze". Piccin; Padova, 1980.
- 19) Wesson OR., Carlini AS., Adams KM. e Beschner G.M.: "Polydrug Abuse". Academic Press; New York, 1977.
- 20) Kandel D.: "Epidemiological and Psychosocial perspectives on adolescent drug abuse". J. Am. Acad. Child Psychiatry: 21, 328, 1982.
- 21) Johnston L.D., O'Malley P.M. e Bachman J.G.: "Psychotherapeutic, licit and illicit use of drugs among adolescents. An epidemiological perspective". J. Adolesc. Health Care: 8, 36, 1987.
- 22) Ravets V.H. e Kandel D.B.: "Changes in drug behavior from the middle to the late twenties: initiation, persistence and cessation of use". Am. J. Public. Health: 77, 607, 1987.
- 23) Segal B.: "Age and first experience with psychoactive drugs". Int. J. Addict: 21, 1285, 1986.
- 24) Benson G. e Holmberg MB.: "Drug-related mortality in young people". Acta Psychiatr. Scand.: 70, 525, 1984.
- 25) Marl F.: "Tossicologia Forense: Aspetti chimici e legali". Cedam; Padova, 1986.
- 26) Lodi F., Marozzi E.: "Gli Stupefacenti". Edizioni Libreria Cortina; Milano, 1980.
- 27) Lodi F. e Marozzi E.: "Tossicologia forense e chimica tossicologica". Edizioni Libreria Cortina; Milano, 1982.
- 28) Goodman Gilman A., Goodman L.S. e Gilman A.: "Le basi farmacologiche della terapia". Editoriale Grasso; Bologna, 1982.
- 29) Andreoli V., Mafferi F. e Tamburino G.: "Il ciclo della droga". Edizioni Mondadori; Milano, 1978.
- 30) Andreoli V.: "Droga e scuola". Masson Italia Editori; Milano, 1978.

- 31) Rose S., Lewontin R. e Kamin L.: "Il gene e la sua mente". Edizioni Mondadori; Milano, 1983.
- 32) MuIA S.J., Bastos M.L. e Jukowsky D.: "Evaluation of immunoassay methods for detection, in urine, of drug subject to abuse"; Clin. Chem.: 20, 243, 1974.
- 33) Clarke E.C.G.: "Isolation and Identification of Drug". The Pharmaceutical Press; Londra, 1975.
- 34) Berman.: "Analysis of drugs of abuse". Heyden and Son; London, 1977
- 35) Mulé S.J. Sunshine I., Brande M. e Willette RE.: "Immunoassays for drugs subject to abuse". C.R.C. Press; Cleveland, 1974.
- 36) MulA Si. e Bnill H.: "Chemical and biological aspects of drug dependence". C.R.C. Press; Cleveland, 1972.
- 37) Pradhan SB. e Dutta SN.: "Drug abuse (clinical and basic aspect)". The CV. Mosby Co.; Saint Louis, 1977.
- 38) Arnao G.: "Rapporto sulle droghe". Feltrinelli; Milano, 1976.
- 39) AA.VV.: "Le sostanze proibite". Cesco Ciapanna Editore; Roma, 1982.
- 40) Cancrini L.: "Tossicomanie". Editori Riuniti; Roma, 1980.
- 41) Cancrini L. e Malagoli Toglietti M.: "Droga: chi, come perché e soprattutto che fare". Sansoni; Firenze, 1978.
- 42) De Ropp R.S.: "Le Droghe e la Mente". Cesco Ciapanna Editore; Roma, 1980.

## OPPIACEI

- 43) Gates M. e Tschudi G.: "The synthesis of morphine" J. Am. Chem. Soc.: 74, 1109, 1952.
- 44) Spector S.: "Quantitative determination of morphine in serum by radioimmunoassay". J. Pharmacol. Exp. Then.; 178, 253. 1971.
- 45) Spector S. e Vessel F.: "Disposition of morphine in man. Science; 174, 421. 1971.
- 46) Way E.L., Young J.M., Kemp J.M.: "Metabolism of heroin and its pharmacologic implications". Bull. Mar.; 17, 25. 1965.
- 47) Wright C.J.: "The enzymatic deacetylation of heroin and related morphine derivatives by blood serum". J. Pharmacol. Exp. Then.; 71, 164. 1941.
- 48) Wright C.J.: "The deacetylation of heroin and related compounds by mammalian tissues". J. Pharmacol. Exp. Then; 75, 328. 1942.
- 49) Yeh SY.: "Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects". J. Pharmacol.; 192, 201. 1975.
- 50) Yeh SY., Gorodetzky C.W. e Me Quinn R.L.: "Urinary excretion of heroin and its metabolites in man" J. Pharmacol.; 196, 249. 1976.
- 51) Leshner G.A. e Spratto G.R.: "Brain and plasma concentration of morphine during the development of physical dependence and tolerance". J. Pharm. Pharmacol; 28, 843. 1976.
- 52) D'Orban PT.: "Opiate dependence". The Practitioner; 212, 823. 1974.
- 53) Brunk S.F. e Delle M.: "Morphine metabolism in man". Clin. Pharmacol.; 16, 51. 1974.
- 54) Snyder S.: "Opiate receptors and internal opiates". Sd. Amer.; 236, 44. 1977.
- 55) Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan BA. e Morris HR.: "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity". Nature; 258, 577. 1975.
- 56) Terenius L.: "Characteristic of the "receptors" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain". Acta Pharmacol-Toxicol; 33, 377. 1973.
- 57) Pert C.B. e Snyder S.H.: "Opiate receptors: demonstration in nervous tissue". Science;

- 179,1011.1973.
- 58) Snyder S.H.: "Opiate receptor in the brain". *N. Engl. J. Med.*; 296, 266. 1977.
- 59) Fantozzi R., Ledda F., Masini F., Blandina P. e Mannaioni P.F.: "N-allil-norossimorfone (naloxone): impieghi in tossicologia clinica". *Acta Anesth. Italica*; 29, 335. 1978.
- 60) Catlin D., Cleeland R. e Grumbeng E.: "A sensitive rapid radioimmunoassay for morphine and immunologically related substances in urine and serum". *Clin. Chem.*; 19, 216. 1973.
- 61) Cleeland R.: "Detection of drugs of abuse by radioimmunoassay: a summary of published data and some new information". *Clin. Chem.*; 22, 712. 1976.
- 62) De Angelis G.G.: "Testing and screening for drugs of abuse". Marcel Dekker; New York, 1976.
- 63) Mule S.J., Whitlock E. e Jukovsky D.: "Radioimmunoassay of drugs subject to abuse: critical evaluation of urinary morphine-barbiturate, morphine, barbiturate and amphetamine assays". *Clin. Chem.*; 21, 81. 1975.
- 64) Findlay J.W.A., Butz R.F. e Jones F.: "Relationships between immunogen structure and antisera specificity in the narcotic alkaloid series". *Clin. Chem.*; 27, 1524. 1981.
- 65) Colli A.: "Nozioni elementari di farmacologia degli oppiacei". *Federnazione Medica*; 33, 1980.
- 66) Rossi E.: "L'Enoina". Venducci Editore; Roma, 1980.
- 67) Kang G.I. e Abbott F.S.: "Analysis of methadone and metabolites in biological fluids with gas-chromatography-mass spectrometry". *J. Chromatogr.*; 231, 311. 1982.
- 68) Reddy A.M., Harper R.G. e Stern G.: "Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn". *Pediatrics*; 48, 353. 1971
- 69) Zelson C., Rubio E., Wasserman F.: "Neonatal narcotic addiction: ten-year observation". *Pediatrics*; 48, 178. 1971
- 70) Repent J.F., Quingley M.E., Yen S.S.C.: "Endogenous opiates modulate pulsatile LH release in humans". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 52, 583. 1981.
- 71) Mintz J.H., O' Hare K., O' Brien C.R. e Goldschmidt J.: "Sexual problems of heroin addicts". *Arch. Gen. Psychiatry*; 31, 700. 1974.
- 72) Hollister L.E.: "Human pharmacology of drugs of abuse with emphasis on neuroendocrine effects". *Prog. Brain. Res.*; 39, 373. 1973.
- 73) Stoffer S.S.: "A Gynecologic study of drug addicts". *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 101, 779. 1986.
- 74) Wang C., Chan V. e Yeung R.T.T.: "The effect of heroin addiction on pituitary testicular function". *Clin. Endocrinol*; 9, 455. 1978.
- 75) Maunen D.W. e Vogel W.H.: "Narcotics and narcotic addiction". Charles C. Thomas Pub.; Springfield, 1970.
- 76) Platt J.J. e Labate C.: "Heroin addiction (theory, research and treatment)". Wiley-Interscience Pub.; New York, 1976.
- 77) Blumir G.: "L'Enoina". Feltrinelli; Milano, 1972.
- 78) Virno M.: "Le Tossicodipendenze da oppiacei". Nocchioli; Firenze, 1977.
- 79) Fink M. e Zanks A., Sharoff R., Mora A., Bruner A., Levit S.W. e Freedman A.M.: "Naloxone in heroin dependence". *Clin. Pharmacol.*; 9, 568. 1968.

## COCAINA

- 80) Ashley R.: "Cocaine". Warner Books, 1976.
- 81) Madden J.D., Payne T.F. e Miller S.: "Maternal cocaine abuse and effect on the newborn". *Pediatrics*; 77, 209. 1986.

- 82) Chasnoff I.J., Burns W.J., Schnoll S.H. e Burns K.A.: "Cocaine use in pregnancy". *N. Engl. J. Med.*; 313,666. 1985.
- 83) Van Dyke C. e Byck R.: "Cocaine". *Sci. Am.*; 246, 128. 1982.
- 84) Cneglen L.L. e Mark H.: "Medical complications of cocaine abuse". *N. Engl. J. Med.*; 315, 1495. 1986.
- 85) Van Dyke C., Banash P.G., Jatlow P. e Byck R.: "Cocaine: plasma concentrations after intranasal application in man" *Science*; 191, 859. 1976.
- 86) Fischman M.W., Schuster C.R., Javaid J., Hatano Y. e Davis J.: "Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 235, 677. 1985.
- 87) Van Dyke C., Ungerer J., Jatlow P., Banach P. e Byck R.: "Intranasal cocaine: dose relationships of psychological effects and plasma levels". *Int. J. Psychiatry Med.*; 11, 391. 1982.
- 88) Zablen R., Wachtel P., Jatlow P. e Byck R.: "Kinetics of drug effect by distributed lags analysis: an application to cocaine". *Clin. Pharmacol. Ther.*; 31, 775. (1982).
- 89) Chou M.J., Ambre J.J. e Ruo T.I.: "Kinetics of cocaine distribution, elimination, and chronotropic effects". *Clin. Pharmacol. Ther.*; 38, 318. 1986.
- 90) Wetli C.V., Fischbain D.A.: "Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users". *J. Forensic Sci.*; 30, 873. 1985.
- 91) Freeman R.W. e Harbison R.D.: "Hepatic peripontal necrosis induced by chronic administration of cocaine". *Biochem. Pharmacol.*; 30, 777. 1981.
- 92) Kloss M.N., Rosen G.M. e Rauckman E.J.: "Cocaine mediated hepatotoxicity, a critical review". *Biochem. Pharmacol.*; 33, 169. 1984.
- 93) Itkonen J., Schnoll S. e Glassroth J.: "Pulmonary dysfunction in "freebase" cocaine users". *Arch. Intern. Med.*; 144, 2195. 1984.
- 94) Weiss R.D., Goldenheim P.D., Mirin S.M., Hales C.A. e Mendelson J.H.: "Pulmonary dysfunction in cocaine smokers". *Am. J. Psychiatry*; 139, 1110. 1981.
- 95) Van Dyke C., Jatlow P., Ungene J., Barach P.G. e Byck R.: "Oral cocaine: plasma concentrations and central effects". *Science*; 200,211. 1978.
- 96) Wilkinson P., Van Dyke C., Jatlow P., Banash P. e Byck R.: "Intranasal and oral cocaine kinetics". *Clin. Pharm. Ther.*; 27, 386. 1980.
- 97) Bannett G., Hawks R. e Resnick R.: "Cocaine pharmacokinetics in humans". *J. Ethnopharmacol.*; 3,353. 1981.
- 98) Kogan M.J., Veneby K.G., De Pace A.C., Resnick R.B. e Mulé S.J.: "Quantitative determination of benzoylecgonine and cocaine in human biofluids by gas liquid chromatography". *Anal. Chem.*; 49, 1965. 1977.
- 99) Javaid ii., Fischman M.W., Schuster C.R., Dekirmenjian H. e Davis, J.M.: "Cocaine plasma concentrations: relation to physiological and subjective effects in humans". *Science*; 200, 227. 1978.
- 100) Paly D., Jatlow P., Van Dyke C., Jeni R. e Byck R.: "Plasma cocaine concentrations during cocaine paste smoking". *Life Sci.*; 30, 731. 1982.
- 101) Penez-Reyes M., Di Giuseppe S., Ondrusek G., Jeffcoat A.R. e Cook C.E.: "Free-base cocaine smoking". *Clin. Pharmacol. Ther.*; 32, 459. 1982.
- 102) Jeri F.R., Sauchez C., Del Pozo T. e Fernandez P.: "The syndrome of coca paste". *J. Psychedelic Drugs*; 10, 361. 1978.
- 103) Siegel R. K.: "Cocaine smoking". *J. Psychoactive Drugs*, 14, 277. 1982.
- 104) Fish F. e Wilson W.D.C.: "Excretion of cocaine and its metabolites in man". *J. Pharm. Pharmacol.*; 21, 1355. 1969.
- 105) Ambre J., Fisebman M., Ruo T.I.: "Urinary excretion of ecgonine methyl ester, a major metabolite of cocaine in humans". *J. Anal. Toxicol.*; 8, 23. 1984.



- 106) Ambre J.: "The urinary excretion of cocaine and metabolites in humans: a kinetic analysis of published data". *J. Anal. Toxicol.*; 9,241. 1985.
- 107) Hawks R.L., Kopin I.J., Colburn R.W. e Thoa N.B.: "Bor-cocaine: a pharmacologically active metabolite of cocaine found in brain". *Life Sci.*; 15, 2189. 1974.
- 108) Inaba T., Stewart D.J. e Kalow W.: "Metabolism of cocaine in man". *Clin. Pharmacol. Ther.*; 23, 547. 1978.
- 109) Stewart D.J., Inaba T., Tang B.K. e Kaklow W.: "Hydnolysis of cocaine in human plasma by cholinesthenase". *Life Sd.*; 20, 1557. 1977.
- 110) Stewart D.J., Inaba T., Lucassen M. e Kalow W.: "Cocaine metabolism: cocaine and noncocainehydrolysis by liver and serum estenases". *Clin. Phannacol. Then.*; 25, 464. 1979.
- 111) Wetli C.V. e Wright R.K.: "Death caused by recreational cocaine use". *J. Am. Med. Assoc.*;241,2519. 1981.
- 112) Mittleman RE. e Wetli CV.: "Death caused by recreational cocaine use, an update". *J. Am. Med. Assoc.*; 252, 1889. 1984.
- 113) Jatlow P. e Bailey D.: "Gas chromatognaphic analysis for cocaine in human plasma with use of a nitrogen detector". *Clin. Chem.*; 21, 1918. 1975.
- 114) Javaid J.L, Dekirmenjjan H., Davis J.M. e Schuster C.R.: "Determination of cocaine in human urine, plasma and red blood cell by gas-liquid chromatography". *J. Chnmatogr.*; 152, 105. 1978.
- 115) Wallace J.E., Hamilton HE. e King D.E.: "Gas-liquid chromatographic determination of cocaine and benzoylecgonine in urine". *Anal. Chem.*; 48, 34. 1976.
- 116) Evans M.A. e Monarity .: "Analysis of cocaine and cocaine metabolites by high pressure liquid chromatography". *J. Anal. Toxicol.*; 4, 19. 1980.
- 117) Chinn D.M., Crouch D.J., Peat M.A., Finkle B.S. e Jennison TA.: "Gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry of cocaine and its metabolites in biological fluids". *J. Anal. Toxicol.*; 4, 37. 1980.
- 118) MuIA S.J., Bastos M.L. e Jukofsky D.: "Evaluation of immunoassay methods for detection in urine of drugs subject to abuse". *Clin. Chem.*; 20,243. 1974.
- 119) MuIA S.J. Jukovsky D. e Kogan M.: "Evalutalon of RIA for benzoylectonine (a cocaine metabolite) in human urine". *Clin. Chem.*; 23, 796. 1977
- 120) Wallace J.E., Hamilton H.E. e Schwertnen H.: "They-layer chnmatogrpahic analysis of cocaine and benzoylectonine in urine". *J. Chromatogr.* 114,433. 1975.
- 121) Grispoon L. e BakalarJ.B.: "Cocaine". Basic Books Pub.; New York, 1976.

## CANNABINOIDI

- 122) Grinspoon L.: "Marijuana Reconsidered" Harvard University Press, 1977.
- 123) Brombeng W.: "Manihuane Intoxication: A clinical study of cannabis sativa intoxication". *Al J. Psychiat.*; 91, 308. 1934.
- 124) Mikuriya T.: "Marijuana: Medical Papers". Medi-Comp. Press, 1973.
- 125) Waltan R.P.: "Marijuana: America's New Drug Problem". J.B. Lippncott; Philadelphia, 1938.
- 126) Kimmerns A.C.: "Tales of Hashish". W. Morrow e Co.; New York, 1977.
- 127) Snyder S.H.: "Uses of Marijuana". Oxford University Press; New York, 1971.
- 128) Weil A.: "Clinical and Psychological Effects of Marijuana in Man". *Science*; 162, 1234. 1968.
- 129) Pace M., Davis W. e Bonger L.: "Teratogenesis and manihuane". *Ann. N.Y. Acc. Sd.*; 191, 123.1971

- 130) Klonoff H.: "Marijuana and driving in real life situations". *Science*; 186, 317. 1974.
- 131) Reeve V.C.: "Haemolysed blood and serum level of delta - 9 THC: effects on the performance of roadside sobriety tests". *J. Forensic Sci.*; 28, 963. 1971.
- 132) Yesavage J.A.: "Carry over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report". *Amer. J. Psychiatr.*; 142, 1325. 1985.
- 133) Ellio G.M.: "Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users". *Clin-Pharmacol. Ther.*; 38, 572. 1985.
- 134) Ohlsson A.: "Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking". *Clin. Pharmacol. Ther.*; 28, 409. 1980.
- 135) Copeland K.C., Underwood L.F. e Van Wyk J.J.: "Marijuana smoking and pubertal arrest". *J. Pediatr.*; 96, 1079. 1980.
- 136) Field E. e Tyney L.: "Delayed sexual maturation in the female rat during chronic exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol". *Life Sci.*; 35, 1725. 1984.
- 137) Zimmerman A.M., Bruce W.R. e Zimmerman S.: "Effects of cannabinoids on sperm morphology". *Pharmacology*; 18, 143. 1979.
- 138) Hollisten L.E.: "Health aspects of cannabis". *Pharm. Rev.*; 38, 1. 1986.
- 139) Agunell S.: "Pharmacokinetics and metabolism of delta-9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man". *Pharm. Rev.*; 38, 21. 1986.
- 140) Dewey W.L.: "Cannabinoid pharmacology". *Pharm. Rev.*; 38, 171. 1986.
- 141) Nahas G.: "Marijuana in science and medicine". Raven Press; New York, 1984.
- 142) Martin B.R.: "Cellular effects of cannabinoids". *Pharm. Rev.*; 38, 45. 1986.
- 143) Agunell A., Dewey W.L. e Willette R.E.: "The cannabinoids: chemical, pharmacologic and therapeutic aspects". Academic Press; New York, 1984.
- 144) Mason A.P. e Mc. Bay A.J.: "Cannabis: pharmacology and interpretation of effects". *J. Forensic Sci.*; 30, 615. 1985.
- 145) Law B., Mason P.A., Moffat A.C. e King L.J.: "Confirmation of cannabis use by the analysis of delta-9-tetrahydrocannabinol metabolites in blood and urine by combine HPLC and RIA". *J. Anal. Toxicol.*; 8, 19. 1984.
- 146) Moyer T.P., Palmieri M.A., Johnson P., Charlson JR. e Ellefson P.J.: "Marijuana testing - how good is it?" *Mayo Clin. Proc.*; 62, 413. 1987.
- 147) Frederik DL., Green J. e Fowler M.W.: "Comparison of six cannabinoid metabolic assays". *J. Anal. Toxicol.*; 9, 116. 1985.
- 148) Mula Si. e Gross S.J.: "Significance of urine assay sensitivity in marijuana detection". *Clin. Chem.*; 33, 613. 1987.
- 149) Penez-Reyes M., Owens S.M. e Di Giuseppe S.: "The clinical pharmacology and dynamics of marijuana cigarette smoking". *J. Clin. Pharmacol.*; 21, 201. 1981.
- 150) Hunt C.A. e Jones R.T.: "Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 215, 35. 1980.
- 151) Lembinger L., Tamarkin N.R., Axelrod J. e Koplin I.J.: "Delta-9-tetrahydrocannabinol metabolism and disposition in long term marijuana users". *Science*; 173, 72. 1971.
- 152) Law B., Mason P.A. e Moffat A.C., King Li. e Marks V.: "Passive inhalation of cannabis smoke". *J. Pharm. Pharmacol.*; 36, 578. 1984.
- 153) Moffat A.C.: "Monitoring urine for inhaled cannabinoids". *Arch. Toxicol.*; 9 (suppl), 103. 1986.
- 154) Bannett G., Licko V. e Thompson T.: "Behavioral pharmacokinetics of marijuana". *Psychopharmacology*; 85, 51. 1985.
- 155) Cocchetti D.P., Owens S.M., Penez-Reyes M., Di Giuseppe S. e Miller L.L.: "Relationship between plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and pharmacological effects in man". *Psychopharmacology*; 75, 158. 1981.
- 156) Wall M.E., Sadler B.M., Brine D., Taylor S. e Penez-Reyes M.: "Metabolism, disposition and

- kinetics of delta-9-THC in men and women". *Clin. Pharmacol. Ther.*; 34, 352. 1983
- 157) Mello N.K. e Mendelson i.H.: "Operant acquisition of marijuana by women". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 235, 162. 1985.
- 158) Fannow J.A., Rees J.M. e Worthington-Roberts B.S.: "Health developmental and nutritional states of adolescent alcohol and marijuana abusers". *Pediatrics*; 79, 218. 1987.
- 159) Morgan J.P.: "Carry-over effects of marijuana". *Am. J. Psychiatry*; 144, 259. 1987.
- 160) Benowitz N.L. e Jones R.T.: "Cardiovascular effects of prolonged delta-9 tetrahydrocannabinol ingestion". *Clin Pharmacol. Ther.*; 18, 287. 1975.
- 161) Joanes R.T., Benowitz N.L. e Bachman i.: "Clinical studies of cannabis tolerance and dependence". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 282, 221. 1976.
- 162) Benowitz N.L. e Jones R.T.: "Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man" *J. Clin. Pharmacol.*; 21, 214. 1981.
- 163) Graham J.D.P.: "Cannabis and health". Academic Press; New York, London, 1976.
- 164) Joyce C.R.B. e Curry S.H.: "The botany and chemistry of Cannabis". *J. and 8*

## ALLUCINOGENI

- 168) Fontana A.E.: "Psicotropia con alucinogeni". Buenos Aires, 1965.
- 169) Schultes R.E.: "Hallucinogenic Plants". Golden Press; New York, 1976.
- 170) Dishtsky N.: "LSD and genetic damage". *Science*; 172, 431. 1971.
- 171) Hecht F.: "Lysergic acid diethylamide and cannabis as possible teratogens in man". *Lancet*, II, 1087. 1968.
- 172) Warren R. e Rumoin D.: "LSD exposure in uterus". *Pediatrics*; 45, 466. 1970.
- 173) Mc Glothlin W.: "Effect of LSD on human pregnancy". *J.A. M.A.*; 212, 130. 1970.
- 174) Schultes R.E. e Hoffmann A.: "Botanica e chimica degli allucinogeni". Cesco Ciapanna Editore, Roma. 1983.
- 175) Amoroso H.: "Le monde hallucinant de la drogue". Press de la Cité; Paris, 1970.
- 176) Funst P.: "Allucinogeni e Cultura". Cesco Ciapanna Editore; Roma, 1981.
- 177) Olievenstein C.: "La rivoluzione della droga". Munsia; Milano, 1970.
- 178) Lundstrom J. e Agunell S.: "Peyote alkaloids, J. Chromatog."; 30, 271. 1967.

## AMFETAMINE

- 179) Kalant O.J.: "The amphetamines (toxicity and addiction)". Ed. University of Toronto, 1966.
- 180) Anggand E., Jonsson L.E. Hogmank A.L. e Gunne L.M.: "Amphetamine metabolism in amphetamine psychosis". *Clin. Pharm. Ther.*; 14, 870. 1973.
- 181) Anggand E., Gunne L.M. e Niklasson F.: "Gas-chromatographic determination of amphetamine in blood, tissue and urine". *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*; 26, 137. 1970.
- 182) Smith D.E. e Fisher C.M.: "Acute amphetamine toxicity". *J. Psychedelic Drugs*; 2, 49. 1969.
- 183) E. Costa e S. Garattini: "Amphetamine and related compounds". Raven Press, New York. 1970.
- 184) Beckett A.H. e Rowland M.: "Determination and identification of amphetamine in urine". *J. Pharm. Pharmacol.*; 17, 59. 1965.
- 185) Dning L.G., Smith R.L. e Williams R.T.: "The fate of amphetamine in man and other animals". *J. Pharm. Pharmacol.*; 18, 204. 1966.
- 186) Cheng L.T., Kim S.Y., Chung A. e Castro A.: "Amphetamines: new radioimmunoassay". *FEBS Lett.*; 36, 339. 1973.

- 187) Goodman S.J. e Becker D.P.: "Intracranial humonnhage associated with amphetamine abuse". *J.A.M.A.*; 214, 480. 1961.
- 188) Gninspoon L. e Hedblon P.: "Amphetamine abuse". *Drug. Then.*; 21, 83. 1972.

### FENCICLIDINA

- 189) Strauss A.A., Mondanlou H.D. e Bosu 5K.: "Neonatal manifestations of maternal phencyclidine (PCP) abuse". *Pediatrics*; 68, 550. 1981.
- 190) Golden N.L., Kuhnent B.R., Sokol R.J. Mantien S. e Bagby B.S.: "Phencyclidine use during pregnancy". *Am. J. Abstet. Gynecol.*; 148, 254. 1984.
- 191) Nicholas T.M., Lipshitz G. e Schneiben E.C.: "Phencyclidine: its transfer across the placenta as well as into breast milk". *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 143, 143. 1982.
- 192) Kessler F.G., Demens L., Berlin C. e Brennan R.: 'Phencyclidine and fatal status epilepticus'. *N. Engl. J. Med.*; 281, 979. 1974.
- 193) Smith J.R.: "Congress considers bill to controle Angel dust". *Science*; 200, 1463. 1978.
- 194) Tong T., Benowitz N.L., Becker C., Forni P. e Boenner U.: "Phencyclidine poisoning". *J.A.M.A.*; 234, 512. 1975.
- 195) Eastman J.W. e Choen S.3 "Hypertensive crisis and death associated with phencyclidine poisoning". *J.A.M.A.*; 231, 1270. 1975.

### NICOTINA

- 196) Friedman G.D., Siegelab AB. e Seltzer C.C.: "Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer". *N. Engl. J. Med.*; 290, 469. 1974.
- 197) World Health Organization: "Smoking and its effect on health". Report of a WHO Expert Committee, Geneva, 1975. Technical Report Series No. 568.
- 198) Anonow W.S., Stemmer E.A. e Isbell M.W.: "Effect of carbon monoxide exposute on intermittent claudication". *Circulation*; 49, 415. 1974.
- 199) Kahn H.A.: "The Dorn study of smoking and mortality among U.S. Veterans: report on eight and one-half years of observation". *National Cancer Institute Monograph*; 19, 1. 1966.
- 200) Dali R., Peto R.: "Mortality in relation to smoking: twenty years' osservations on male British doctors". *Br. Med. J.*, 4 1525. 1976.
- 201) Lowe CR.: "Industrial bronchitis". *Br. Med. J.*; 1,463. 1969.
- 202) Hughes JR., Hatsukami D.DK, Pikens R.W., Krahn D., MaIm S. e Luknic A.: "Effect of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome". *Psychopharmacology*; 83, 82. 1984.

### MEPROBAMATO

- 203) Swanson L.A. e Okada T.: "Death after withdrawal of meprobamate". *J.A.M.A.*; 184, 780.1963.
- 204) Misra P.S., Lefevre A., lobli H., Rubin E. e Lieber CS.: "Increase of ethanol, meprobamate and pentobanbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats". *Am. J. Med.*; 51,346. 1971.
- 205) Hynie I., Konig J. e Kaci K.: "Chromatographic detection of meprobamate acid its metabolites in human urine". *J. Chromatog.*; 19, 192. 1965.

- 206) Maddock R.K. e Bloomer HA.: "Gas-chromatography of meprobamate". *Clin. Chem.*; 13,333.1967.
- 207) Jenis E.H., Payne R.J. e Goldbaum L.R.: "Acute meprobamate poisoning". *J.A.M.A.*; 207, 361.1969.
- 208) Ludwig B.J. Douglas J.F. e Powell L.S.: "Structures of major metabolites of meprobamate". *J. Med. Pharm. Chem.*; 3, 53. 1961.
- 209) Felby S.: "Concentrations of meprobamate in blood and liver following fatal meprobamate poisoning". *Acta Pharm. Tox.*; 28, 294. 1970.

### ALCOOL ETILICO

- 210) Lichen CS. e De Canli L.M.: "Hepatic Microsomal Ethanol-Oxidizing Systems: In vitro characteristics and adaptive properties in vivo". *J. Biol. Chem.*; 245, 2505. 1970.
- 211) Gordon G.G., Altman K., Southren A.L. Rubin E. e Lieben CS.: "Effect of alcohol (ethanol) administration on sex hormone metabolism in normal men". *N. Eng. J. Med.*; 295, 792. 1976.
- 212) Lieber CS.: "Hepatic and metabolic effects of alcohol". *Gastroenterology*; 65, 821. 1973.
- 213) Lieber CS.: "Liver disease and alcohol: fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis, and their interrelationships". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 252, 63. 1975.
- 214) Lieber CS.: "The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 181, 279. 1972.
- 215) Pitman D.J.: "Alcoholism around the world: North America". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 273, 5. 1976.
- 216) Israel Y. e Mandones J.: "Biological basis of alcoholism". Wiley Interscience, New York, London, Sidney, Toronto, 1971.
- 217) Murray R.M.: "Alcoholism among male doctors in Scotland". *Lancet*; 2, 729. 1976.
- 218) Blum K.: "Alcohol and opiates". Academic Press Inc.; New York, San Francisco, London, 1977.
- 219) Bounne P.G. e Fox R.: "Alcoholism". Academic Press; New York, London. 1973.
- 220) Koivula T. e Lindons KO.: "Effects of long term ethanol on liver". *Biochem. Pharmacol.*; 24, 1937. 1975.
- 221) Rubin F. e Lieben CS.: "Alcoholism, alcohol and drugs". *Science*; 172, 1087. 1971.
- 222) Rubin F. e Lieben CS.: "Fatty liver alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates". *N. Engl. J. Med.*; 290, 128. 1974.
- 223) Lieben CS.: "The metabolism of alcohol". *Sci. Amer.*; 234, 3. 1976.
- 224) Konsten M.A., Matuzaki S., Feinman L. e Lieben CS.: "High blood acetaldehyde levels after ethanol administration". *N. Engl. J. Med.*; 292, 386. 1975.
- 225) Viteni D.L. e Tangedahl T.M.: "Alcohol and liver disease". *Postgrad. Med.*; 67, 184. 1977.
- 226) Mezey E.: "Intestinal function in chronic alcoholism". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 252, 215. 1975.
- 227) Kissin R. e Begleiter H.: "The biology of alcoholism". Plenum Press, New York, London. 1971.
- 228) Bing R.J., Tillmans H. e Ikeda S.: "Metabolic effects of alcohol on the heart". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 252, 243. 1975.
- 229) Mendelson J.H., Mello H.K. e Ellingboe J.: "Effects of acute alcohol intake on pituitary-gonadal hormones in normal human males". *J. Pharmacol.*; 202, 676. 1977.
- 230) Rubin E. e Lieben CS.: "Prolonged ethanol consumption increases testosterone metabolism in the liver". *Science*; 191, 563. 1976.
- 231) Wratten C.C. e Cleland W.W.: "Kinetic studies with liver alcohol dehydrogenase". *Biochemistry*; 4, 2442. 1965.
- 232) Williamson J.R., Schotz R., Browning E.T., Thurman R.G. e Kukami M.H.: "Metabolic

- effects of ethanol in perfused rat liver". *J. Biol. Chem.*; 244, 5044. 1969.
- 233) Teschke R., Hasumuna Y. e Lieber CS.: "Hepatic microsomal ethanol oxidizing system: affinity for methanol, ethanol, propanol and butanol". *J. Biol. Chem.*; 250, 7397. 1975.
- 234) Tephly T.R., Tinello F. e Watkins W.D.: "Alcohol metabolism: role of microsomal oxidation in vivo". *Science*; 166, 627. 1969.
- 235) Mezey E., Potter J.J. e Reed W.D.: "Ethanol oxidation By a component of liver microsomes rich in cytochrome P-450". *J. Biol. Chem.*; 248, 1183. 1973
- 236) Lundquist F., Tygstrup N., Winklen K., Mellemggaard K. e Munck-Petensen S.: "Ethanol metabolism and production of free-acetate in the human liver". *J. Clin. Invest.*; 41, 955. 1962.
- 237) Larsen J.A.: "Extrahepatic metabolism of ethanol in man", *Nature*; 184, 1236. 1959.
- 238) Hodgson H.J.F. e Thompson R.P.H.: "Cirrhosis in South London". *Lancet*; 11, 118. 1976.
- 239) Hardison W.G. e Lee Fl.: "Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patient". *N. Engl. J. Med.*; 275, 61. 1966.
- 240) Kanagasundaram N. e Leevy CM.: "Hepatic immune complexes in alcoholic hepatitis". *Gastroenterology*; 71, 914. 1976.
- 241) Mason M.F. e Dubowski K.M.: "Alcohol, traffic, and chemical testing in the United States: a resume and some remaining problem". *Clin. Chem.*; 20, 126. 1974
- 242) Wu A., Chanarin I. e Levi A.J.: "Macrocystosis of chronic alcoholism". *Lancet*, 1, 829. 1974.
- 243) Smals A.G., Kloppenbong P.W., Njo K.T., Knobens J.M. e Ruland CM.: "Alcohol-induced Cushingoid syndrome" *Br. Med. J.*; II, 1298. 1976.
- 244) Van Waes L. e Lieben CS.: "Glutamate-dehydrogenase: a reliable marker of liver cell necrosis in the alcoholic". *Br. Med. J. II*, 1508. 1977.
- 245) Robinson A.G. e Loeb J.N.: "Ethanol ingestion - commonest cause of elevated plasma osmolality". *N. Engl. J. Med.*; 284, 1253. 1971.
- 246) Davis V.E. e Walsh M.: "Alcohol, amines and alkaloids: a possible biological basis for alcohol addiction". *Science*; 167, 1005. 1970
- 247) Fox J.H., Ramsey R.G., Huckinan M.S. e Proske A.E.: "Chronic alcoholics examined by computerized tomography". *J.A.M.A.*; 236, 365. 1976
- 248) Sellers F.M. e Kalout H.: "Alcohol intoxication and withdrawal". *N. Engl. J. Med.*; 294, 757. 1976.
- 249) Green J., Mistilis S. e Schiff L.: "Acute alcoholic hepatitis". *Arch. Intern. Med.*; 112, 67. 1963.
- 250) Leibel W.L.: "Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 152, 85. 1975
- 251) Keller O.Z.: "Cirrhosis of the liver, alcoholism and heavy smoking associated with cancer of the mouth and pharynx". *Cancer*; 20, 1015. 1967.
- 252) Krasnen N., Thomson T., Crean G.P. e Mc Neil C.: "Gastric epithelial cell turnover after acute and chronic alcohol intoxication". *Gut*; 15, 336. 1974.
- 253) Mihals A.A., Bull D.M. e Davidson C.S.: "Cell Mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis". *Lancet*; 1, 951. 1975.
- 254) Rubin F. e Lieben CS.: "Ethanol - a hepatotoxic drug". *Gastroenterology*; 54, 642. 1968.
- 255) Martini G.A. e Boadie C.: "Metabolic changes induced by alcohol". Spinger; Berlin, 1971.
- 256) Maickel R.P.: "Biochemical factors in alcoholism". Pergamon; New York, 1967.

#### BENZODIAZEPINE

- 257) Bellantuono C., Reggi V., Tognoni G. e Garattini S.: "Benzodiazepines: clinical pharmacology and therapeutic use". *Drugs*; 19, 195. 1980.
- 258) Bellantuono C., Sebastiani G. e Ganattini S.: "Le benzodiazepine ansiolitiche: farmacologia

- clinica e impiego terapeutico". *Aggiornamento del Medico*; 1,31. 1982.
- 259) Balestrieri A.: "Trattato di psichiatria". Il Pensiero Scientifico, Editone; Roma, 1985.
- 260) Greenblatt D.J. e Shader R.I.: "Benzodiazepines in Clinical Practice". Raven Press; New York, 1974.
- 261) Trimble M.R.: "Benzodiazepines Divided". John Wiley and Sons, Chichester, 1983.
- 262) Squires R.F. e Braestrup C.: "Benzodiazepine receptors in rat brain". *Nature*; 266, 732. 1977.
- 263) Athinayan P., Pienog S.H., Migam S.H. e Glass L.: "Chlondiazepoxide withdrawal in the neonate." *Al. J. Obstet. Gynecol.*; 124, 212. 1976.
- 264) Balter M.B., Levine i. e Manheimen D.I.: "Cross-national study of the extent of the anxiety! sedative drug use". *N. Engl. J. Med.*; 290, 768. 1974.
- 265) Bellantuon C. e Williams P.: "The clinical pharmacology and use of benzodiazepines". *Update*; 15, 447. 1983.
- 266) Greenblatt D.J., Woo F., Allen M.D., Onsulak P. e Shader R.I.: "Rapid recovery from massive diazepam overdose". *J.A.M.A.*; 240, 1872. 1978.
- 267) Hollisten L.F.: "Withdrawal from benzodiazepines therapy". *J.A.M.A.*; 237, 1432. 1977.
- 268) Danragh A., Lambe R., Sculli M. e Briek I.: "Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist". *Lancet II*, 8. 1981.
- 269) Marks J.: "The benzodiazepines: Use, Overuse, Misuse, Abuse". MTP Press, Lancaster. 1978.
- 270) Mattila M.A. e Larni H.M.: "Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use". *Drugs*; 20, 353. 1980.
- 271) Moheler H., Okada T.: "Benzodiazepine receptor: demonstration in the nervous system". *Science*; 198, 849. 1977.
- 272) Petunson H. e Laden M.H.: "Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment". *Br. Med. J.*; 283, 643. 1981.
- 273) Garattini S., Massini F. e Randall L.O.: "Benzodiazepines". Raven Press; New York, 1973.
- 274) Ferrara S.D., Tedeschi L., Mango M. e Castagna F.: "Concentrations of phenobarbital, glurazepam and flurazepam metabolites in autopsy cases". *J. For. Sd.*; 24, 61. 1979.
- 275) Berlin R.M. e Conell L.J.: "Withdrawal symptoms after long-term treatment with therapeutic doses of flunazepam: a case report". *Am. J. Psychiatry*; 140, 448. 1983.
- 276) Bichand A.R. e Little H.I.: "The benzodiazepine antagonist RO 15-1788 prevents the effects of flunazepam on the high pressure neurological syndrome". *Neuropharmacology*; 21, 877. 1982)
- 277) Darraugh A., Lambe R., Scully M., Brick I., OBoyle C. e Downie W.W.: "Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist". RO 15-1788. *Lancet II*; 8. 1981.
- 278) Greenblatt D., Allen M.D., Noel B., Shader R.I.: "Acute overdosage with benzodiazepine derivatives". *Clin. Pharm. Ther.*; 21, 497. 1977
- 279) Haefely W.: "Selective antagonist of benzodiazepines". *Nature*; 290, 514. 1981.
- 280) Puglisi C.V. e Weissman L.: "Blood level profile in man following chronic administration of flurazepam hydrochloride". *i. Pharm. Sci.*; 62, 1932. 1973.
- 281) Mendelson W.B., Cain M., Cook i.M., Paul S.M. e Skolnick P.: "A benzodiazepine receptor antagonist decreases sleep and reverses the hypnotic actions of flurazepam". *Science*; 219, 414. 1983.
- 282) Rosenberg H.C.: "Benzodiazepine specific and non specific tolerance following chronic flunazepam treatment". *Life Sd.*; 32, 279. 1983.
- 283) Swantz M.A. e Postma F.: "Metabolism of flunazepam, a benzodiazepine, in man and dog". *i. Pharm. Sd.*; 59, 1800. 1970.
- 284) Rothstein F., Cobble J.L. e Sampson M.: "Chlondiazepoxide: long-term use in alcoholism". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 273, 381. 1976.
- 285) Preskorn S.H. e Dennen L.J.: "Benzodiazepines and withdrawal psychosis. Report of three

- cases". *i.A.M.A.*; 237, 36. 1977.
- 286) Bowes H.A.: "The role of diazepam (Valium) in emotional illness". *Psychosomatics*; 6, 336.1965.
- 287) Ledda F.: Intossicazione acuta da clondiazepossido in tossicomane seguita da sindrome astinenziale". *Clin. Ten.*; 44, 167. 1968.
- 288) Barnell A. e Fiore i.W.: "Acute tolerance to diazepam in cats and its possible relationship to diazepam metabolism". *Fun. i. Pharmacol.*; 14, 301. 1973.
- 289) Costa F., Guidotti A., Mao C.C. e Sunia A.: "New concepts in the mechanism of action of benzodiazepines". *Life Sd.*; 17, 167. 1975.
- 290) Greenblatt D.i. e Shader R.I.: "Dependence, tolerance and addiction to benzodiazepines: clinical and phanmacokinetic considerations". *Drug Metab. Rev.*; 8, 13. 1978.

### BARBITURICI

- 291) Isbell H.: "Chronic barbiturate intoxication". *Archives of Neurology and Psychiatry*; 64, 8.1950.
- 292) Isbell H. e Fraser H.F.: "Addiction to analgesic and barbiturates". *Phanmacol. Rev.*; 2, 355.1950.
- 293) Ho 1K.: Systematic assessment of tolerance to pentabanbital by pellett implantation". *J. Phanmacol*; 197,479. 1976.
- 294) Ebert A.G., Yim G.K.W. e Miya T.S.: "Distribution and metabolism of barbital <sup>14</sup>C in tolerant and non-tolerant rats". *Biochem. Phanmacol.*; 13, 1267. 1964.
- 295) Mycek M.i. e Brezenoff H.F.: "Tolerance to centrally administred phenobarbital". *Biochem. Phanmacol.*; 25, 501. 1976.
- 296) Park S.K., Brody J.I.: "Suppression of immunity by phenobanbital". *Biochem. Phanmacol.*; 25, 501.1976.
- 297) Rosenberg H., Okamoto M.: Electrophysiology of barbiturate with drawal in the spinal cord". *J. Pharmacol*; 150, 150. 1965.
- 298) Jaffe J.H. e Sharpless 5K.: "The rapid development of physical dependence on barbiturates". *J. Pharmacol*; 150, 150. 1965.
- 299) Smith DE. e Wesson D.R.: Phenobanbital tecnique for treatment of barbiturate dependence". *Arch. Gen Psychiatr.*; 24, 56 197 1.
- 300) Parker K.D. e Kirk P.L.: "Separation and identification of barbiturates by GLC". *Anal. Chem.*;33, 1378 (1961).
- 301) Flynn E.J., Spector S.: Determination of barbiturate derivatives by nadiolminunoassay. i. *Pharm. Fxptl. Then.*; 181, 547. 1972.
- 302) Spector S. e Flynn F.J.: "Barbiturates RIA". *Science*; 174, 1036. 1971.

### BUPRENORFINA

- 303) Downing J.W.: "Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine". *Br. J. Anesth.*; 49, 251. 1977.
- 304) Hancus A.W.: "Methodology of monitored release of a new preparation: Buprenorphine". *Br. Med. J.*; 2, 163. 1979.
- 305) Rossano C.L.: Activity and tolerability of buprenorphine after panantenal and sublingual administration". *Clin Then.*; 5,61. 1982.
- 306) Heel R.C., Bnogden R.M., Spieght T.M. e Avery G.S.: Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy". *Drugs*; 17, 81. 1979.



## Indice

Istruzioni per gli autori .....	pag. 2
Editoriale .....	» 3
Introduzione .....	» 5
Allucinogeni .....	» 7
1. Allucinogeni adrenalino-simili .....	» 9
2. Allucinogeni serotoninico-simili .....	» 13
3. Fenciclidina .....	» 22
Amfetamina e sostanze amfetamino-simili .....	» 25
Tabacco (Nicotina) .....	» 32
Meprobramato .....	» 46
Benzodiazepine .....	» 49
Alcool etilico .....	» 57
Barbiturici .....	» 73
Buprenorfina .....	» 79
Conclusioni .....	» 81
Bibliografia .....	» 100
Indice .....	» 113
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio .....	» 114

# Caleidoscopio

Italiano

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.

**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 6, numero 36

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**Responsabile Ufficio Acquisti**

Giusi Cunietti

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Carmela Tiberti

**Servizio Abbonamenti**

Maria Grazia Papalia  
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>  
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite<sup>®</sup>, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Luglio 1988  
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e  
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento  
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano