

SOSTANZE PSICOATTIVE

·Somministrazione e assorbimento

- Ingestione orale: semplice, sicura ma imprevedibile
- Iniezione: effetti rapidi marcati e prevedibili
- Inalazione: non dosabile facilmente,danno polmonare
- Assorbimento attraverso mucose

·Meccanismi di azione

Diffusa su membrane di tutto il SNC (es. alcool) o specifica e localizzata

non esistono farmaci del tutto specifici

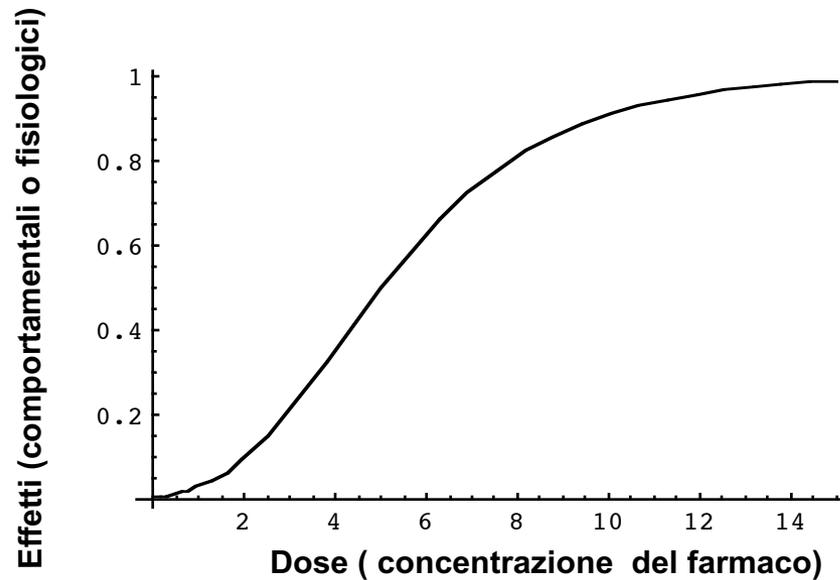
·Metabolismo

Inattivazione prodotta da enzimi del fegato (legami con molecole, distruzione)

SOSTANZE PSICOATTIVE

CURVE DOSE RISPOSTA

- Descrizione quantitativa di relazione tra sostanza e recettore
- Generalmente sigmoidi (soglia e saturazione).



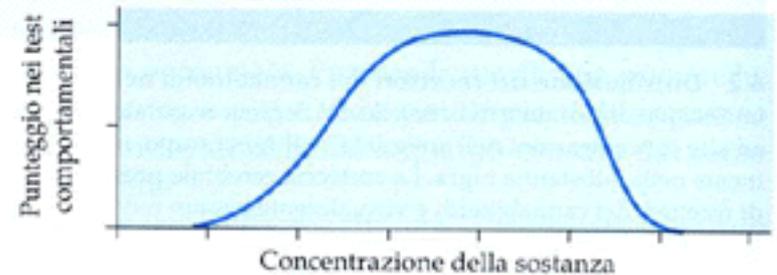
SOSTANZE PSICOATTIVE

CURVE DOSE RISPOSTA

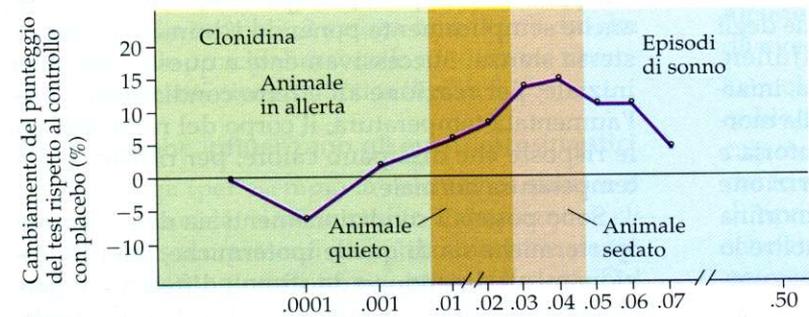
- Sigmoidi
- A campana => due meccanismi

- Bipolari : positive e negative (es. di elementi in tracce: rame, ferro, zinco, selenio, magnesio, calcio)

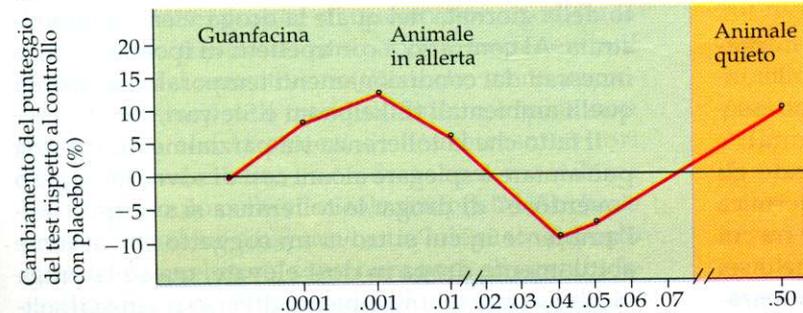
(e) Curva a U-rovesciata



(a)



(b)

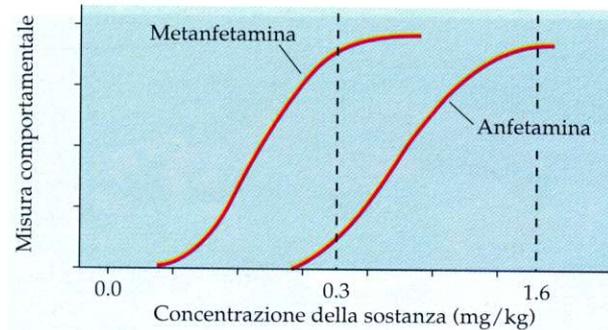


SOSTANZE PSICOATTIVE

CURVE DOSE RISPOSTA- Si possono confrontare sostanze diverse e parametri della sostanza quali

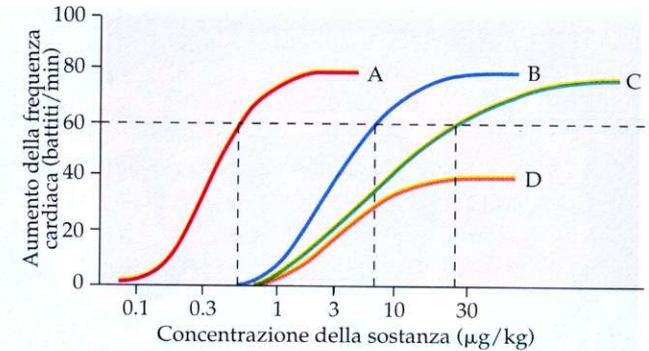
Potenza es. Potenze diverse per effetti diversi (a basso dosaggio ansiolitici, ad alto dosaggio sedativi)

(a) Sostanze che differiscono per la potenza



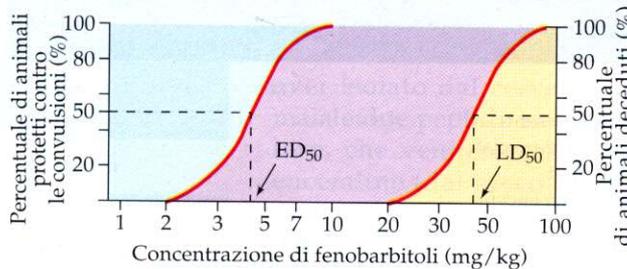
Effetto massimo (efficacia):

(d) Sostanze che differiscono nei loro effetti massimali



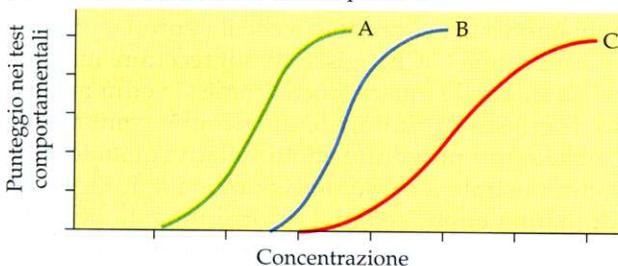
Sicurezza:
Separazione tra **dose efficace** e **dose letale**

(b) Quanto è sicura la sostanza?



Sicurezza:
Pendenza della curva
es. pendenza minore = sostanza più sicura

(c) Diverse sostanze danno diverse pendenze



SOSTANZE PSICOATTIVE

Tolleranza

Diminuzione della sensibilità all'azione della sostanza che si sviluppa in seguito all'assunzione

=> **spostamento verso destra della curva dose-risposta.**

ATTENZIONE la tolleranza rende pericolosa la continua assunzione di sostanze:

con tolleranza indice terapeutico diminuisce (dose letale non si sposta come la dose efficace)

- Fenomeno complesso dovuto a molti fattori fisici e ambientali

SOSTANZE PSICOATTIVE

Problemi legati alla specificita' di tolleranza:

◆ Tolleranza non e' un fenomeno dovuto a un solo meccanismo: si instaurano meccanismi di compenso di tipo diverso

=> **metabolico (farmacocinetica):**

la sostanza viene metabolizzata prima di raggiungere i siti attivi (es. alcool)

=> **funzionale (farmacodinamica)** (adattamento neurale) : ridotta reattivita' dei siti attivi (es. morfina) dovuta a

- riduzione di capacita' di legame con i recettori
- riduzione di effetto, a legame avvenuto
- cambiamenti strutturali di membrana

◆ Tolleranza crociata

◆ Tolleranza verso alcuni aspetti e non altri

SOSTANZE PSICOATTIVE

Tolleranza

- Tolleranza dovuta a esperienza ripetuta di effetti della sostanza
- Effetti ambientali:
 - Specificita' situazionale
 - Stimoli per ottenere droga diventano appaganti
 - Overdose in ambiente non familiare

SOSTANZE PSICOATTIVE

Sensibilizzazione

Fenomeno opposto a tolleranza:

Una dose minore ha lo stesso effetto che inizialmente aveva una dose maggiore (es. Cocaina anfetamine)

SOSTANZE PSICOATTIVE

•Variabilita' di risposta

- ◆Tra specie
- ◆All' interno della specie
- ◆Nell' individuo (ritmi circadiani)

Entrambi variano con il dosaggio

•Interazioni tra farmaci

- ◆**Sinergismi** (alcool + barbiturici)
- ◆**Antagonismo** (naloxone+oppiacei)

SOSTANZE PSICOATTIVE

Astinenza e dipendenza fisica

Prodotta dai mutamenti fisiologici che stanno alla base della tolleranza:

Introduzione di una sostanza induce nell'organismo cambiamenti che controbilanciano il suo effetto. Eliminata la sostanza i cambiamenti non sono piu' controbilanciati e producono l'astinenza

Sintomi opposti agli effetti iniziali della sostanza: es. sospensione di sonniferi da' insonnia

Dipendenza diversa da individuo a individuo: non consumo, consumo moderato, abuso

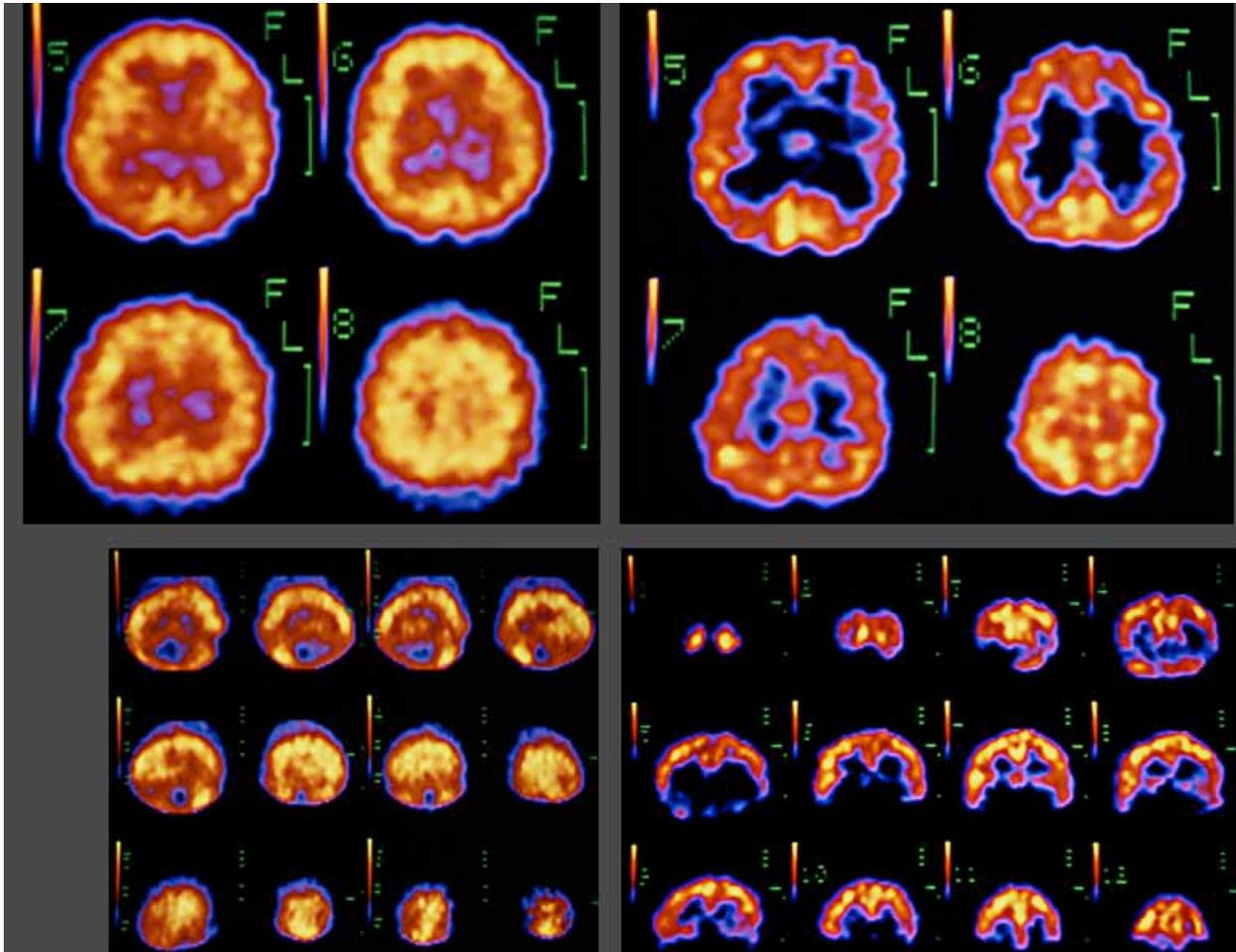
Dipendenza diversa da sostanze diverse

Vari fattori:

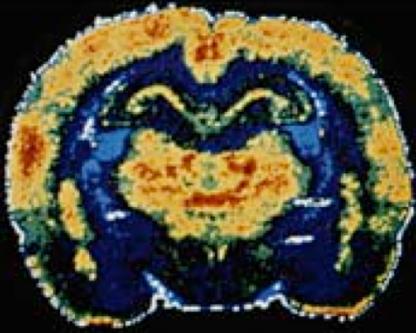
- Fattori biologici (sesso, genetici)
- Caratteristiche personali (aggressivita', emotivita')
- Storia familiare
- Fattori sociali e comunitari

DIPENDENZA DA EROINA

Tomografia ad emissione di singoli fotoni (SPECT) che illustrano il decremento dell'attività metabolica nel cervello in caso di dipendenza all'eroina. Nella colonna a destra SPECT del cervello normale in condizioni normali, nella colonna a sinistra SPECT cervello di eroinomane.

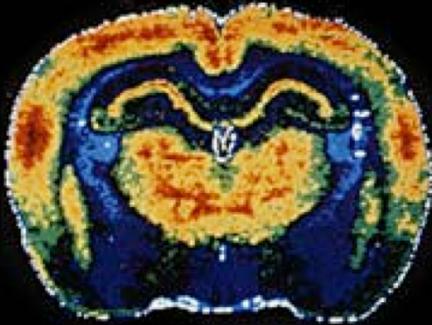


DIPENDENZA E ASTINENZA DA MORFINA



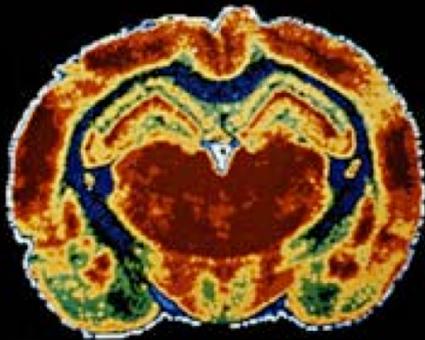
MORFINA Dipendenza (attivazione aree)

Attività cerebrale nel cervello di ratto dipendente alla morfina (PET). Appare evidente un calo di attività metabolica e quindi delle funzioni dei neuroni di tutte le aree del cervello.



CONTROLLO (attivazione aree)

Attività cerebrale nel cervello normale di ratto. Le zone gialle e in misura maggiore quelle rosse indicano più elevati livelli di attività metabolica e quindi funzionale.

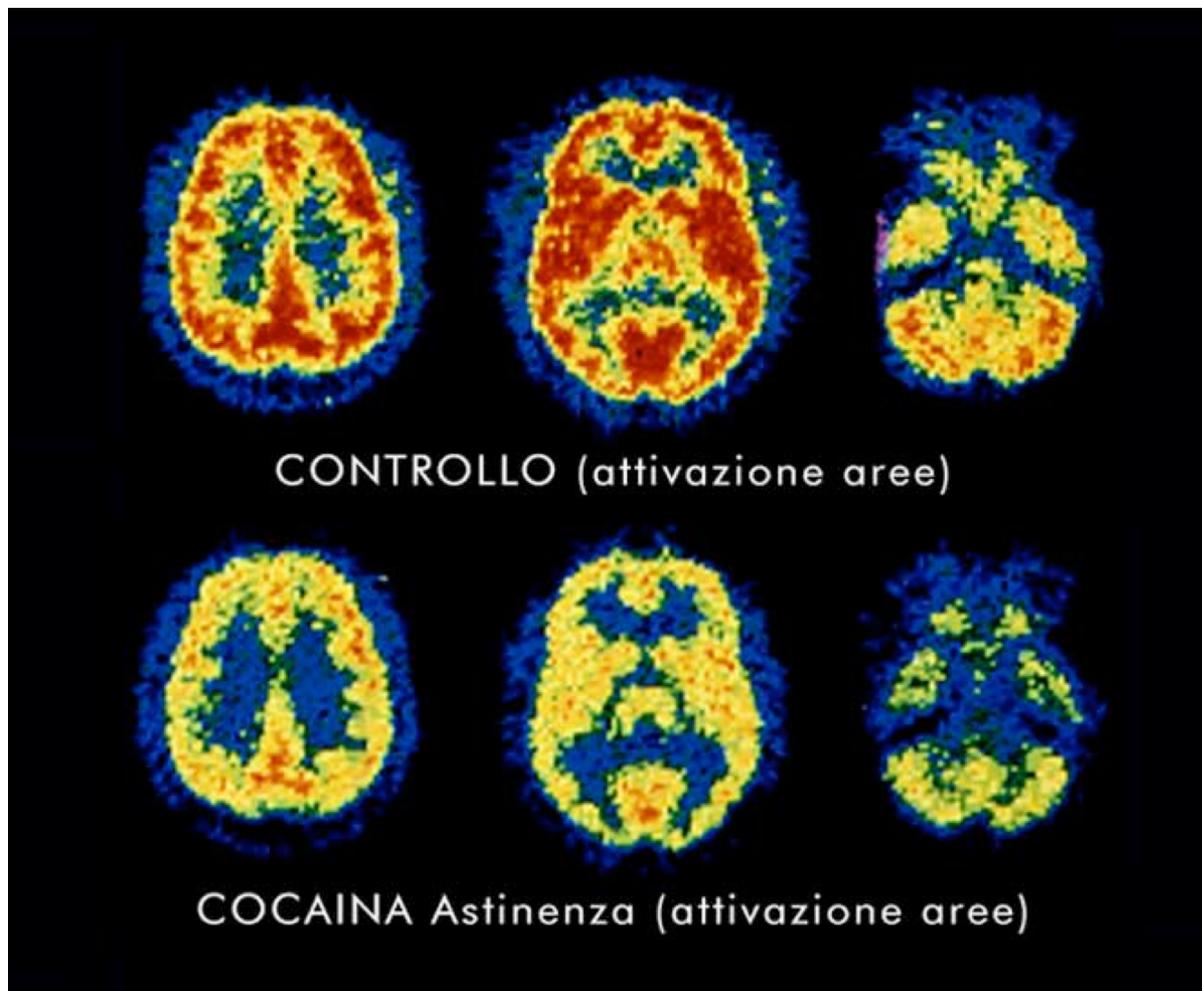


MORFINA Astinenza (attivazione aree)

Attività cerebrale nel cervello di ratto dipendente alla morfina e in crisi d'astinenza. NOTARE lo straordinario livello di attività delle cellule nervose del cervello in crisi d'astinenza. Questa iperattivazione è responsabile dei sintomi tipici della crisi d'astinenza. L'attività parossistica del cervello in crisi d'astinenza è un effetto prodotto dall'eccitazione di rimbalzo dei neuroni che si sono adattati all'esposizione di sostanza che ne inibiscono l'attività.

ASTINENZA DA COCAINA

PET che dimostra la riduzione dell'attività metabolica nel cervello di un cocainomane in astinenza rispetto a un cervello normale (controllo). N.B. forte prevalenza di zone blu e gialle e la scomparsa di zone rosse (queste ultime indice di un'elevata attività funzionale).

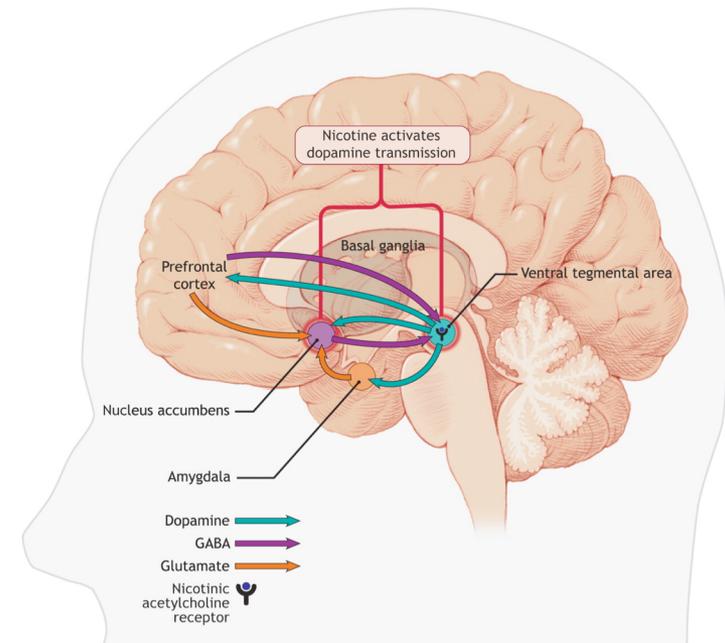
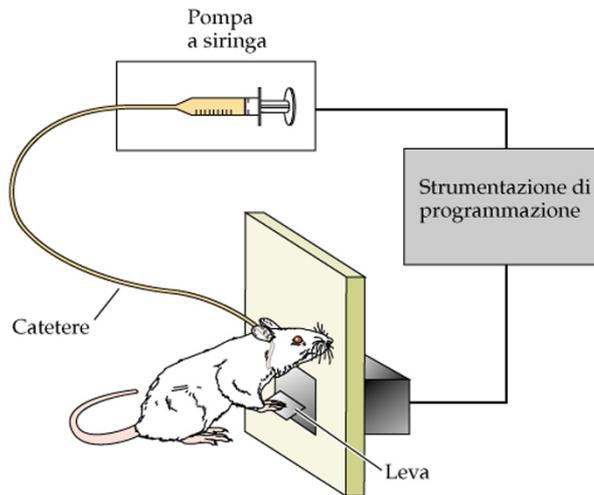


TOSSICODIPENDENZA

Tossicodipendenza (addiction) da comportamento *impulsivo a compulsivo*

Le sostanze stupefacenti inizialmente , nello stadio impulsivo, agiscono su sistemi di ricompensa endogena , hanno proprietà edoniche che stimolano risposte operanti

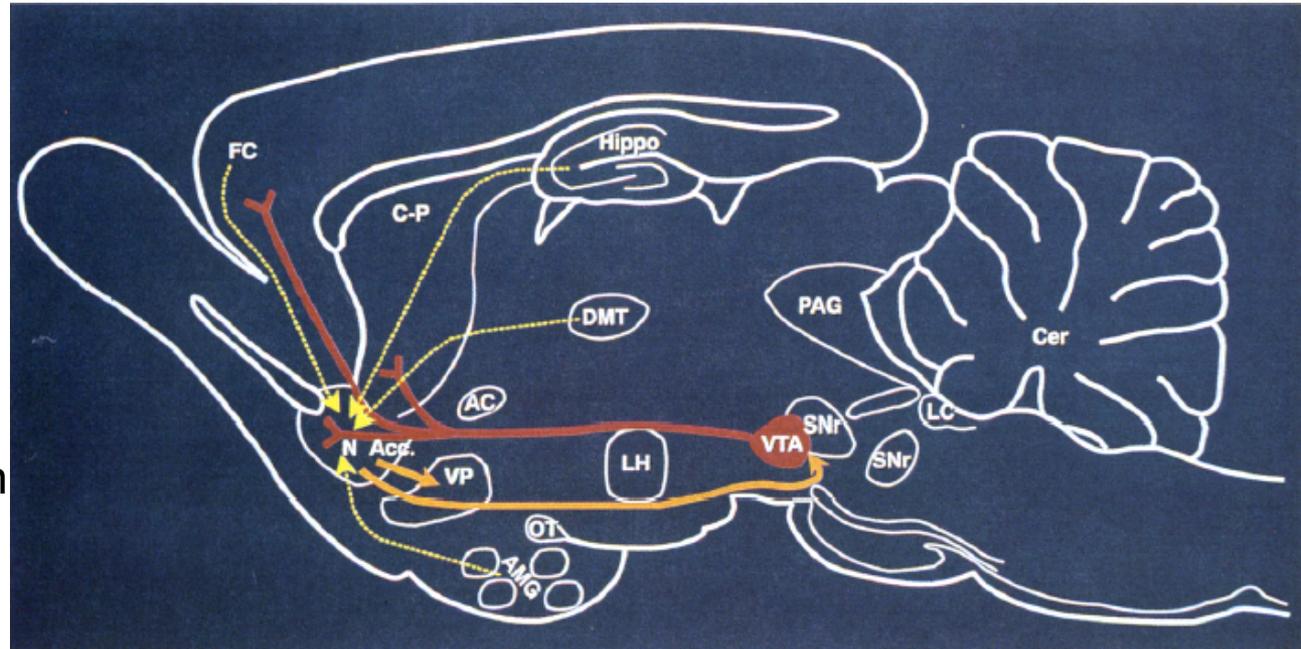
Assunzione per godere di effetti positivi della sostanza



SISTEM DI RICOMPENSA ENDOGENA

SISTEMA MESO-CORTICOLIMBICO DOPAMINERGICO, rilascio endogeno di dopamina,

In assenza di somministrazione di droghe il sistema modula e agisce come filtro e meccanismo di controllo per i segnali provenienti dal sistema limbico che mediano impulsi biologici di base e variabili motivazionali. Questi segnali vengono quindi trasformati in atti motori attraverso il sistema motorio extrapiramidale.

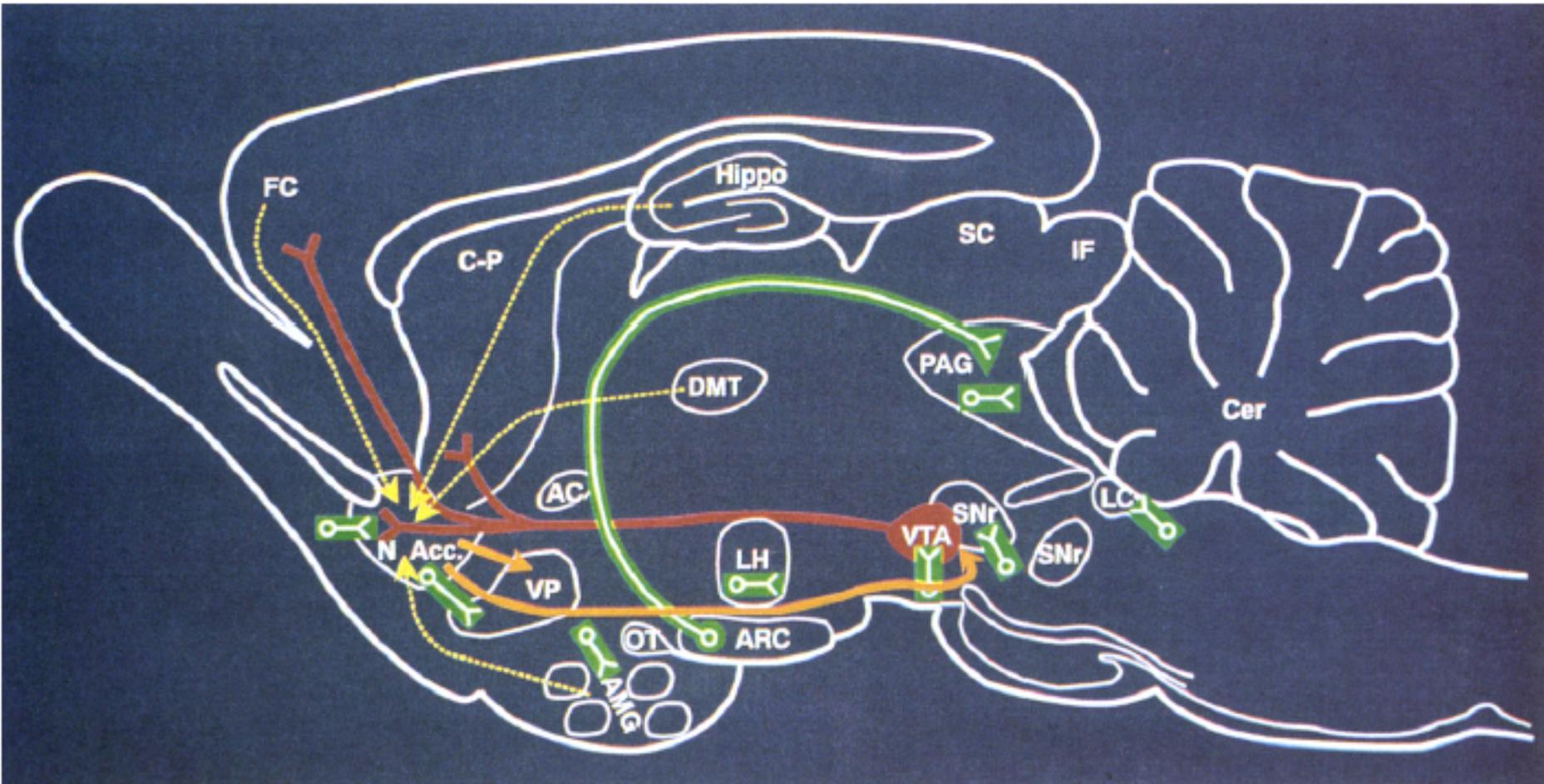


La cocaina agisce direttamente sul circuito dopaminergico: se si bloccano i recettori dopaminergici D1 e D2 si osserva un rinforzo positivo con somministrazione di anfetamine e cocaina.

SISTEM DI RICOMPENSA ENDOGENA

SISTEMA MESO-CORTICOLIMBICO-DOPAMINERGICO e oppiacei

Gli oppiacei legandosi ai recettori promuovono l'attivazione di neuroni che a loro volta attivano il sistema

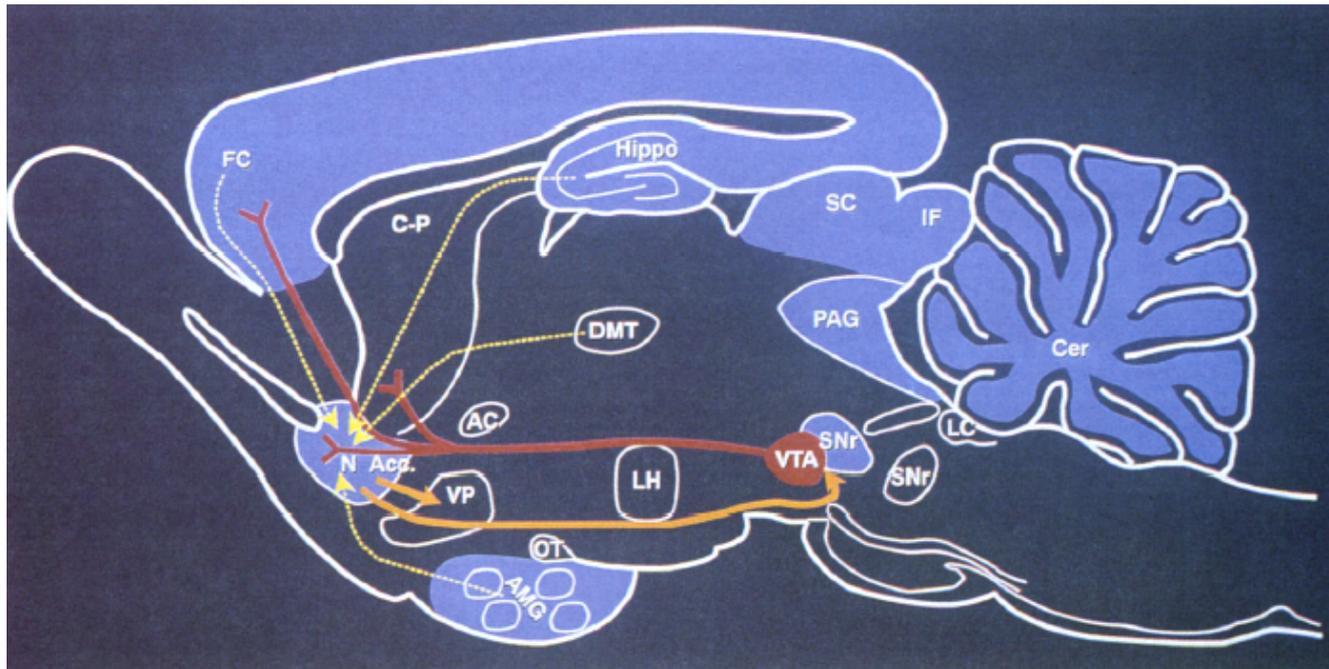


SISTEMI DI RICOMPENSA ENDOGENA

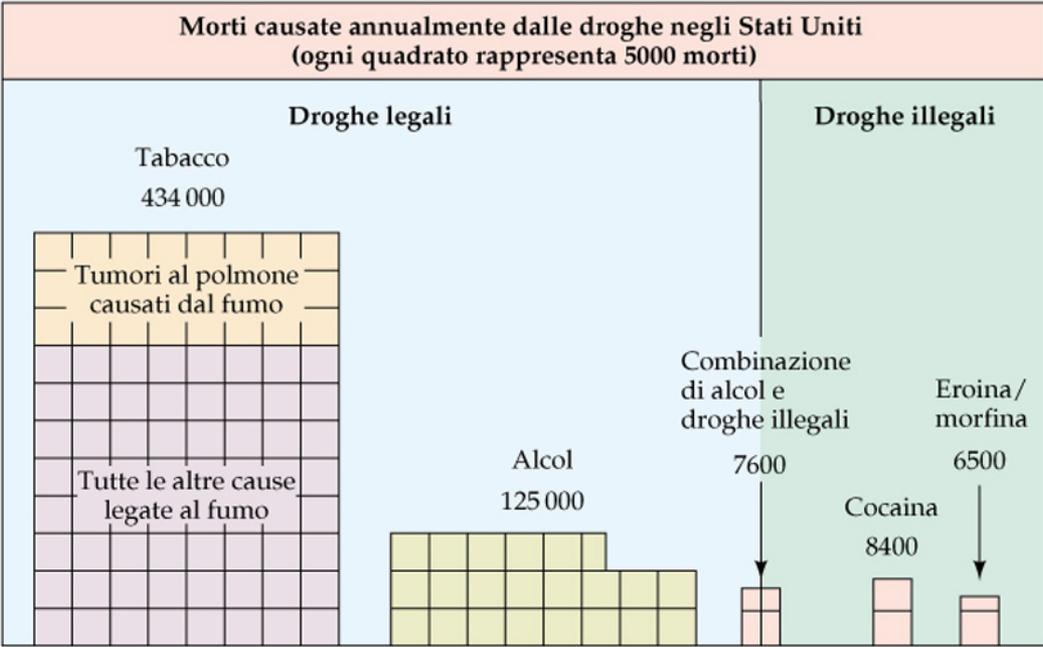
SISTEMA MESO-CORTICOLIMBICO-DOPAMINERGICO e GABA

Il GABA è il neurotrasmettitore inibitorio prevalente nel SNC che agisce promuovendo ingresso di ioni Cl^-

Benzodiazepine, barbiturici ed Etanolo agiscono da agonisti del GABA potenziando questo flusso



USO DI DROGHE



TABACCO

- **Ingrediente psicoattivo:** nicotina

- **Recettori:** Ach nicotinici. Agonista

- **Effetti**

 - ⇒ non-fumatori: nausea, vomito, vertigini, tosse

 - ⇒ fumatori: relax, veglia, calo appetito

- **Dipendenza**

- **Astinenza**

- **Effetti da uso prolungato**

 - ⇒ Infezioni di vie respiratorie

 - ⇒ Tumore

 - ⇒ Malattie cardiovascolari

- **Passa la membrana placentare**

CAFFE' , THE

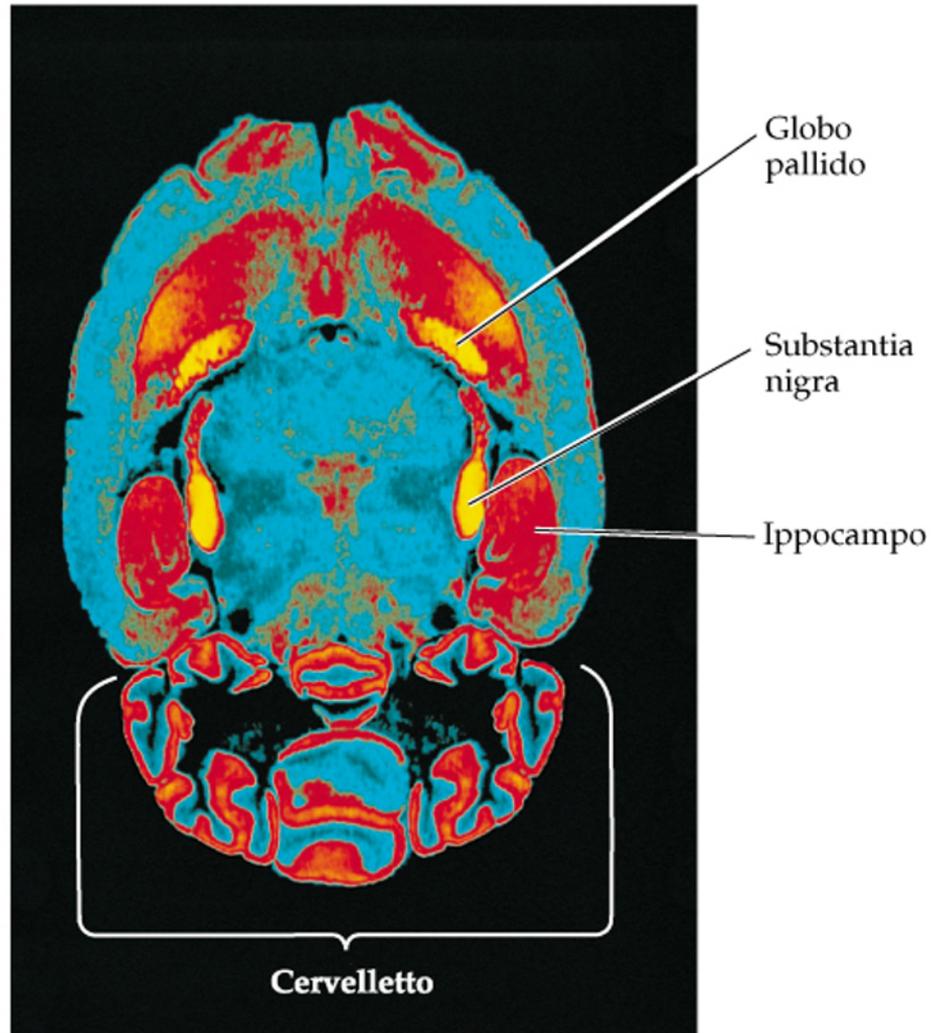
- **Ingrediente psicoattivo:** caffeina
- **Recettori:** Antagonista di adenosina che inibisce il rilascio di catecolamine mediante azione su recettori presinaptici => Caffeina e' agonista di catecolamine
- **Meccanismo di azione sui tessuti** regola ingresso di Ca^{2+} a livello renale, cardiaco, muscolare
- **Effetti** Aumento di attivita' neuronale=> nervosismo irritabilita' , aumento di frequenza cardiaca, iperattivita' muscolare
- **A basse dosi stimolante, a dosi elevate e' un veleno**

MARIJUANA, HASHISH

- **Foglie e fiori di canapa**
- **Ingrediente psicoattivo:** delta-9-tetraidrocannabinolo
- **Recettori:** in amigdala, ippocampo, corteccia cerebellare
- **Effetti:** difficili da misurare perché dipendono dalla situazione:
 - ⇒ benessere, relax, ilarità, alterazione delle percezioni sensoriali
- **Dipendenza:** leggera
- **Astinenza:** moderata
- **Effetti da uso prolungato**
 - ⇒ Infezioni di vie respiratorie
 - ⇒ Tachicardia
- **Rischi:** spesso utilizzata come introduttiva a droghe più pesante (gateway drug theory)



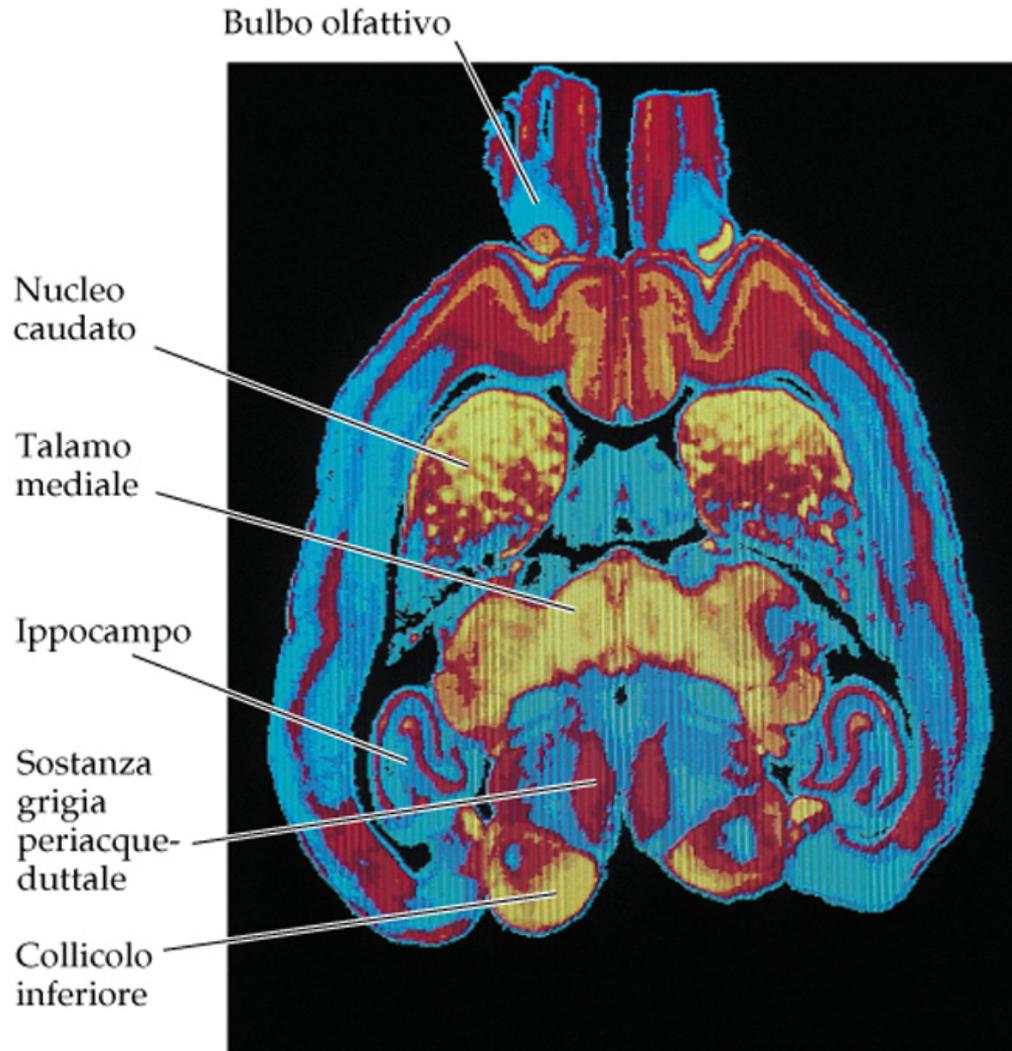
MARIJUANA HASHISH



OPPIACEI

- **Semi di papavero**
- **Morfina, codeina, eroina**
- **Recettori:** Di II Tipo (proteina G).
 - Localizzati nel sistema limbico, tronco encefalico
- **Effetti**
 - analgesici
 - Piacere intenso, euforia
- **Tolleranza:** forte
- **Dipendenza:** forte
- **Astinenza:** Forti crisi; agitazione, sogno irrequieto, brividi, sudorazione, dolori, crampi.
- **Rischi indiretti : sociali:** delinquenza, prostituzione, infezioni da aghi, partite tagliate male

OPPIACEI



ALLUCINOGENI

Distorcono la percezione

- **Mescalina (Peyote)**

Recettori adrenergici

- **LSD** (derivato di acido lisergico: droga di sintesi)

Recettori serotoninergici

- **Psilocibina**

Recettori serotoninergici

- **Fenciclidina (PCP)** (droga di sintesi creata come analgesico)

1) Recettori NMDA (blocco)

2) Aumenta il rilascio di dopamina

Sintomi: a basse dosi :

Combattività

Catatonìa

a dosi elevate

Coma

Confusione

- **Ecstasy MDMA 3-5-metilenediossimetanfetamina**

(droga di sintesi)

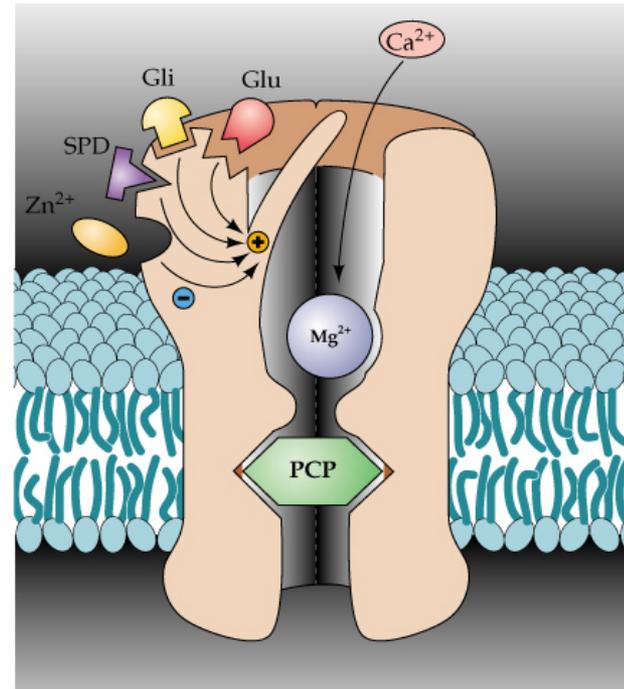
Distrugge assoni di neuroni serotoninergici

PCP

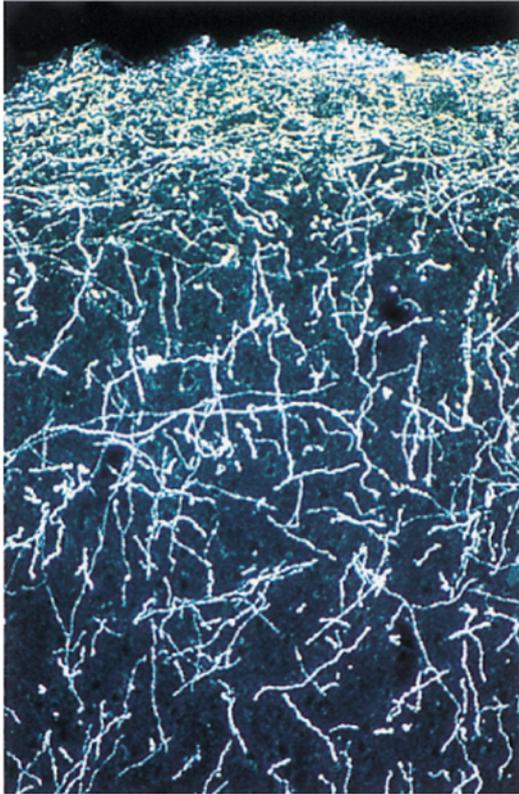
(a) Effetti della PCP su vari recettori

Concentrazione serica di PCP (μM)	Meccanismi influenzati dalla PCP	Effetti clinici
0,01		
0,1	Recettore NMDA	Psicosi
	Riassorbimento NA/DA/5-HT	
1,0	Recettore oppiaceo σ	Anestesia
	Canale K^+	Coma
	Canale Na^+	
10,0	Recettore nicotinico-ACh	
	Recettore oppiaceo μ	
	Recettore muscarinico-ACh	
100,0	Acetilcolinesterasi	
1000,0	Recettori GABA	

(b) Modello dell'azione della PCP sul recettore NMDA



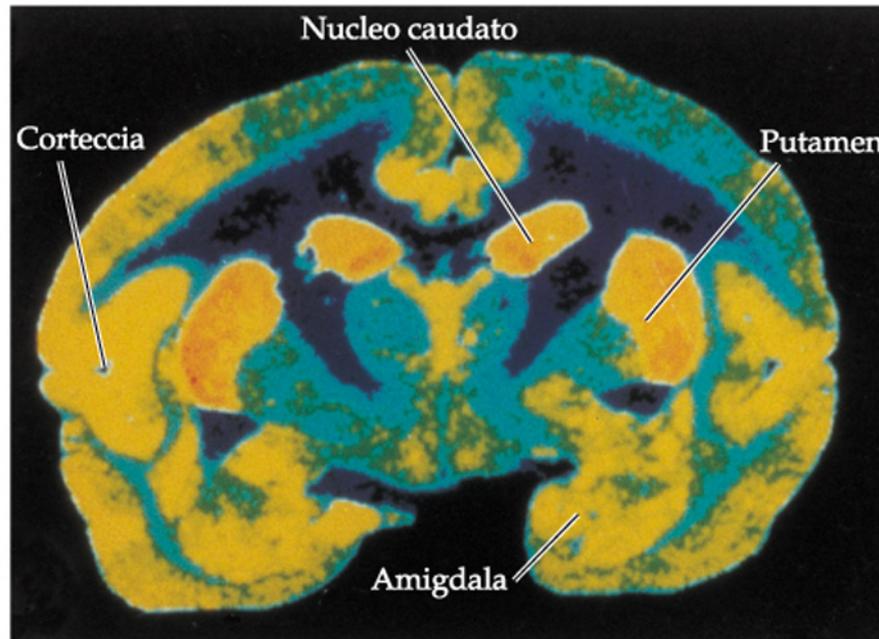
ECSTASI



COCAINA

- **Foglie di Coca**
- **Principio:** Idroclorato di Cocaina
- **Meccanismo:** blocca il riassorbimento di dopamina e noradrenalina
- **Effetti :** stimolante come anfetamina, nicotina e caffeina => produce sensazione di veglia, benessere, energia, eccitazione, loquacità, sazietà
- **Tolleranza inversa:** si ha maggior sensibilità ' per effetti convulsivanti
- **Effetti da uso prolungato**
 - Insonnia, nausea, tremori, comportamenti psicotici
 - **dosi elevate:** convulsioni, perdita di coscienza e morte per arresto respiratorio o ictus
- **Dipendenza:** molta
- **Astinenza:** non evidente
- **Droga sociale**

COCAINA



ANFETAMINA - METANFETAMINA

- **Droga di sintesi** (inizialmente usata per combattere l' asma)
- **Agonista di catecolamine**
 - Blocca il riassorbimento di catecolamine da parte della membrana presinaptica
 - Compete per il legame con la Monoamina ossidasi=> blocca idrolisi di catecolamine

=> recettori non localizzati nel cervello ma **azione in tutto il SNC**

• Effetti

- a breve termine : eccitazione, aumenta attenzione e quindi il rendimento (solo la motivazione e non le capacità cognitive)
- a lungo termine: perdita di peso, gravi alterazioni mentali e cognitive, comportamento schizoide

• **Tolleranza** molta



ALCOOL

- **Molecola altamente diffusibile**

- **Effetti generali**

- Deprime attività neurale
- Vasodilatatore periferico => **quindi** facilita la dispersione di calore e l'abbassamento di temperatura corporea
- Diuretico

- **Effetti:**

- basso dosaggio: relax e benessere
- medio dosaggio: impaccio cognitivo, percettivo, verbale e motorio, perdita di autocontrollo
- alto dosaggio: perdita di coscienza e **se la concentrazione nel sangue è >0.5%** morte per depressione respiratoria

- **Tolleranza:**

- ⇒ metabolica
- ⇒ funzionale

ALCOOL

•**Dipendenza:** molta

•**Astinenza:**

- in forma lieve =>cefalea, nausea, vomito, tremori
- in forma grave=>
 - (5-6 ore) tremori,crampi, sudorazione cefalea, nausea, allucinazioni
 - (15-30 ore) Epilessia
 - (3-4 gg) Delirium tremens: allucinazioni ,deliri, ipertermia, tachicardia e convulsioni

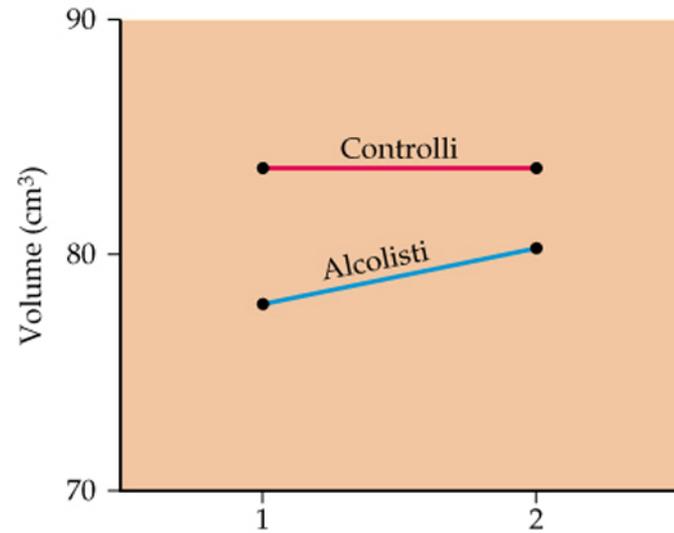
•**Effetti da uso prolungato**

- Estesi danni cerebrali: depressione di attività neurale porta a morte di neuroni
- Cirrosi (causa di morte principale)

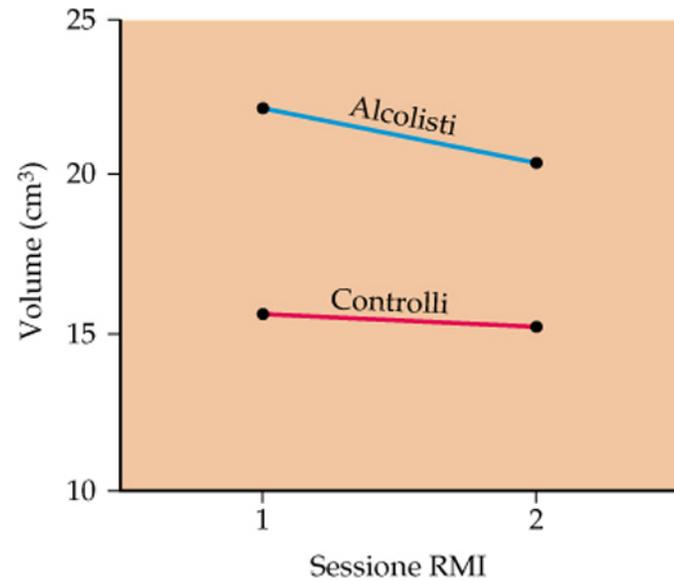
•**Passa la membrana placentare:** (*Sindrome alcolica fetale*)

ALCOOL

Materia grigia corticale anteriore



Ventricoli laterali



TOSSICODIPENDENZA

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA

◆ **Sostanze che abbassano il desiderio**

particolarmente contro l' alcool (in genere antidepressivi)

◆ **Sostanze agoniste**

es. metadone agonista del recettore mi ha effetti più blandi dell' eroina

◆ **Sostanze antagoniste**

es. naltrexone antagonista di oppiacei

◆ **Sostanze che bloccano il metabolismo dell' alcool**

disulfiram favorisce accumulo di metaboliti dell' alcool