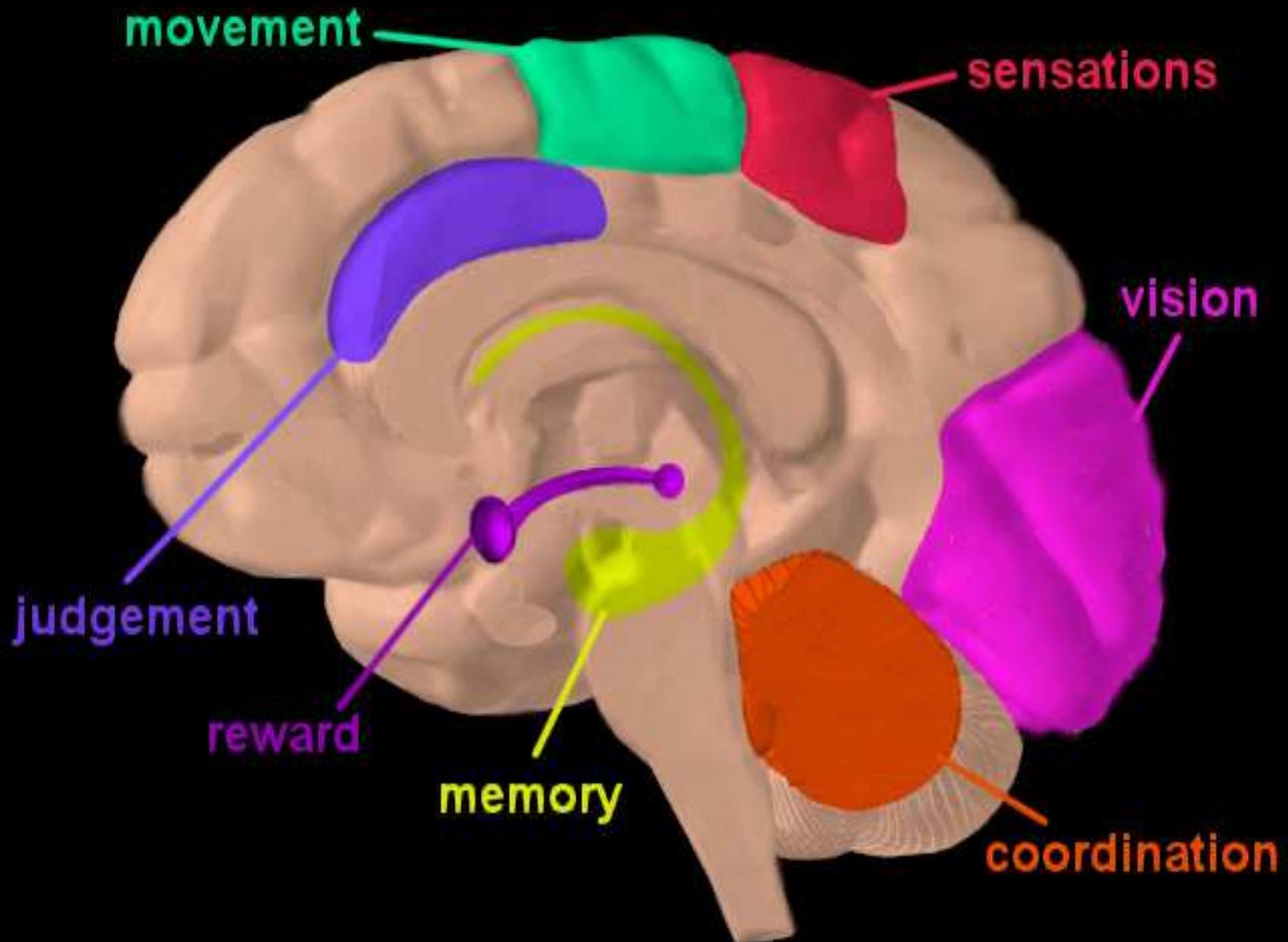
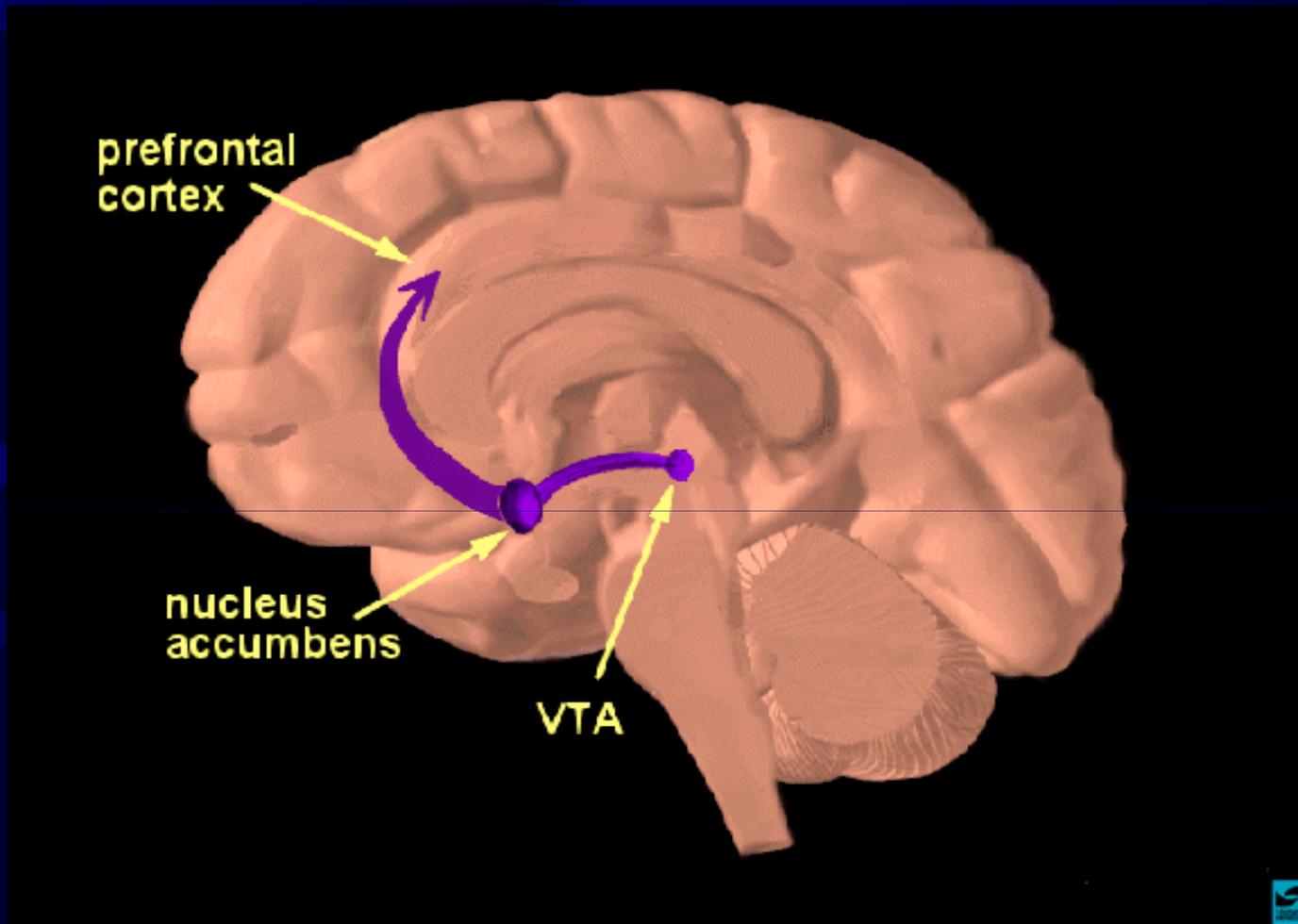


**Facoltà di Scienze Motorie  
Università degli Studi di Verona**

**Corso di  
“Farmacologia”  
Lezione 18-19: Droghe e tossicodipendenza**

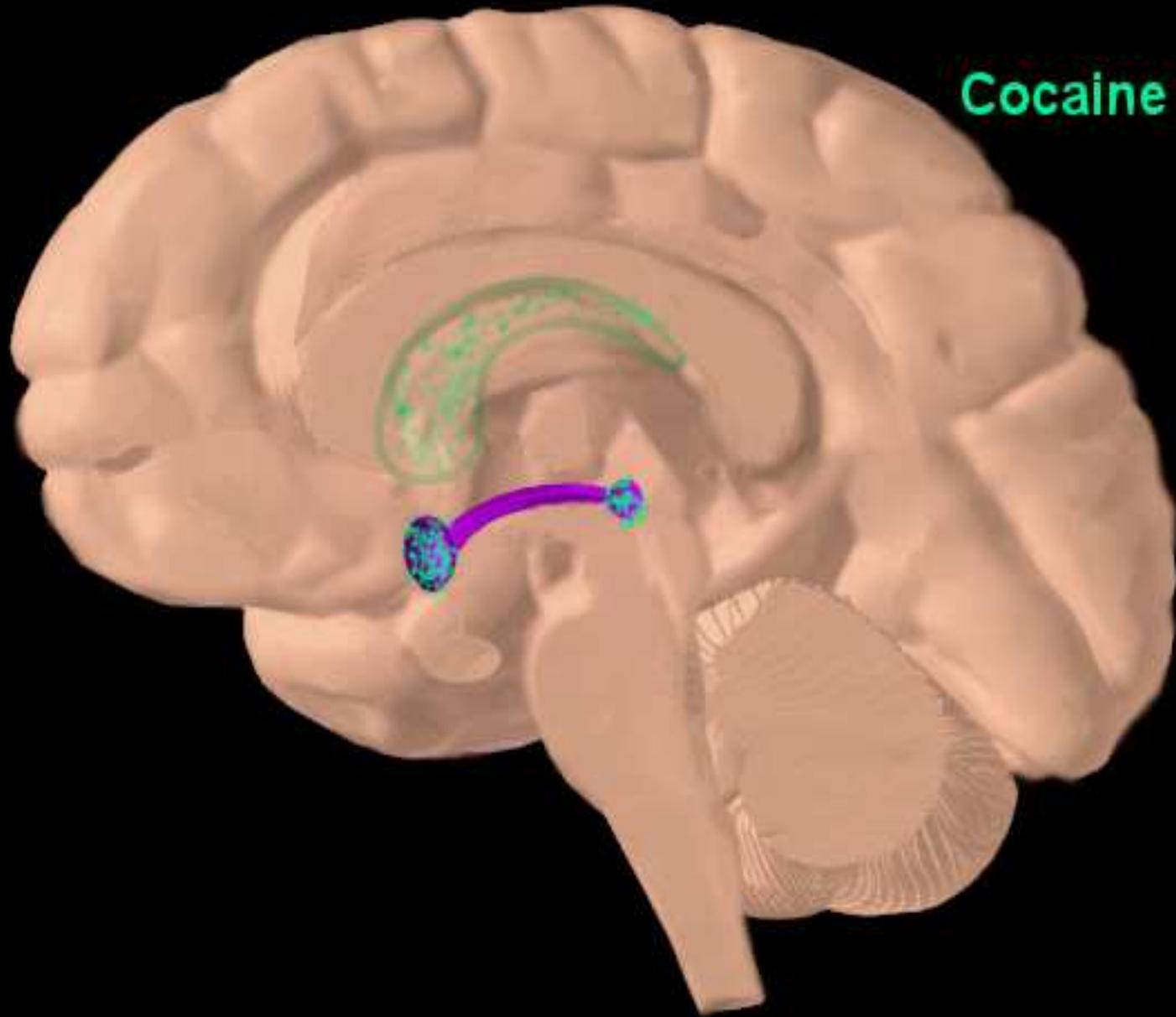


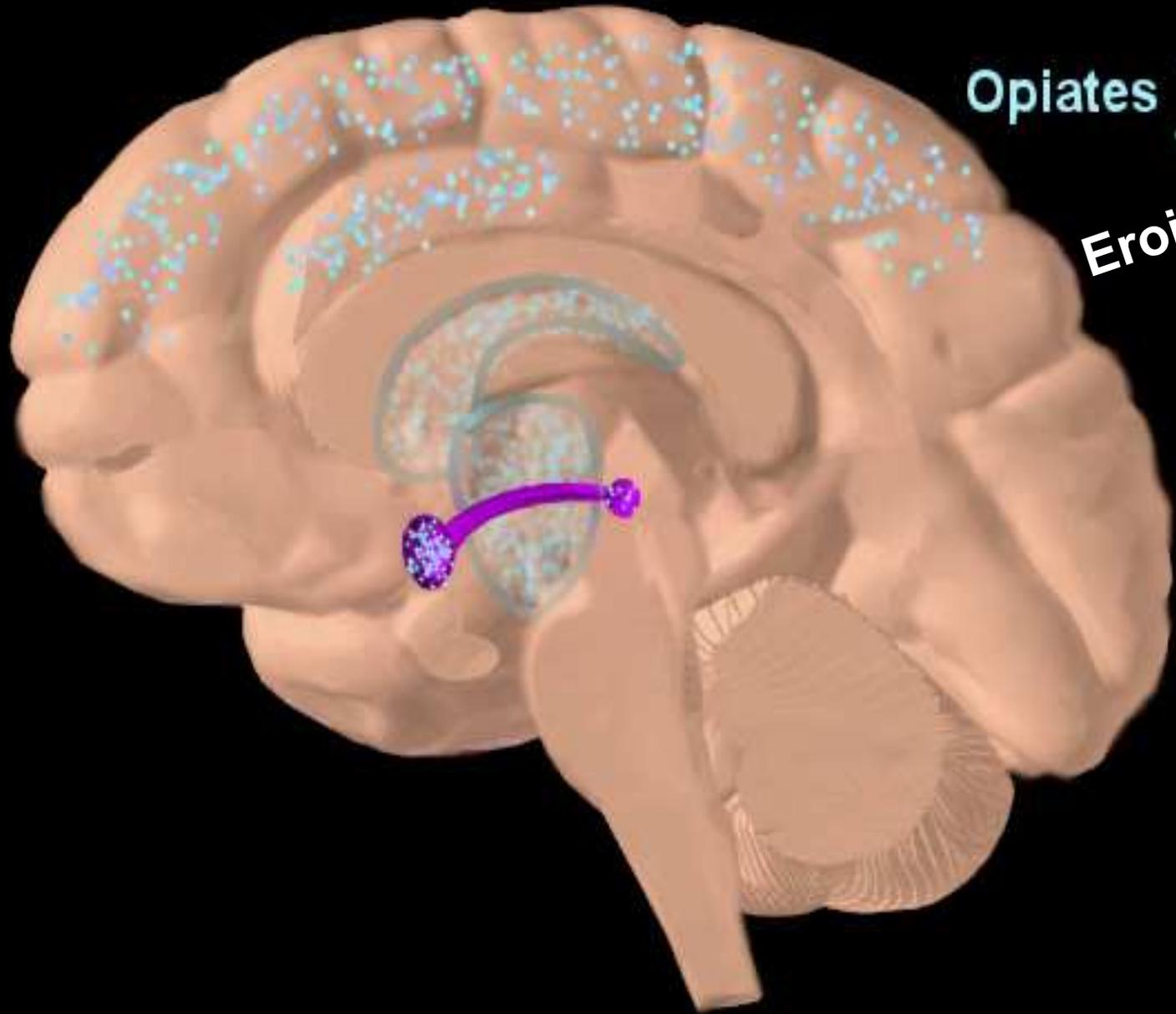
# La via del "piacere"



Gli stimolanti (es. cocaina, oppioidi, amfetamine, cannabinoidi) alterano le aree cerebrali che mediano le sensazioni di motivazione e di piacere

Cocaine

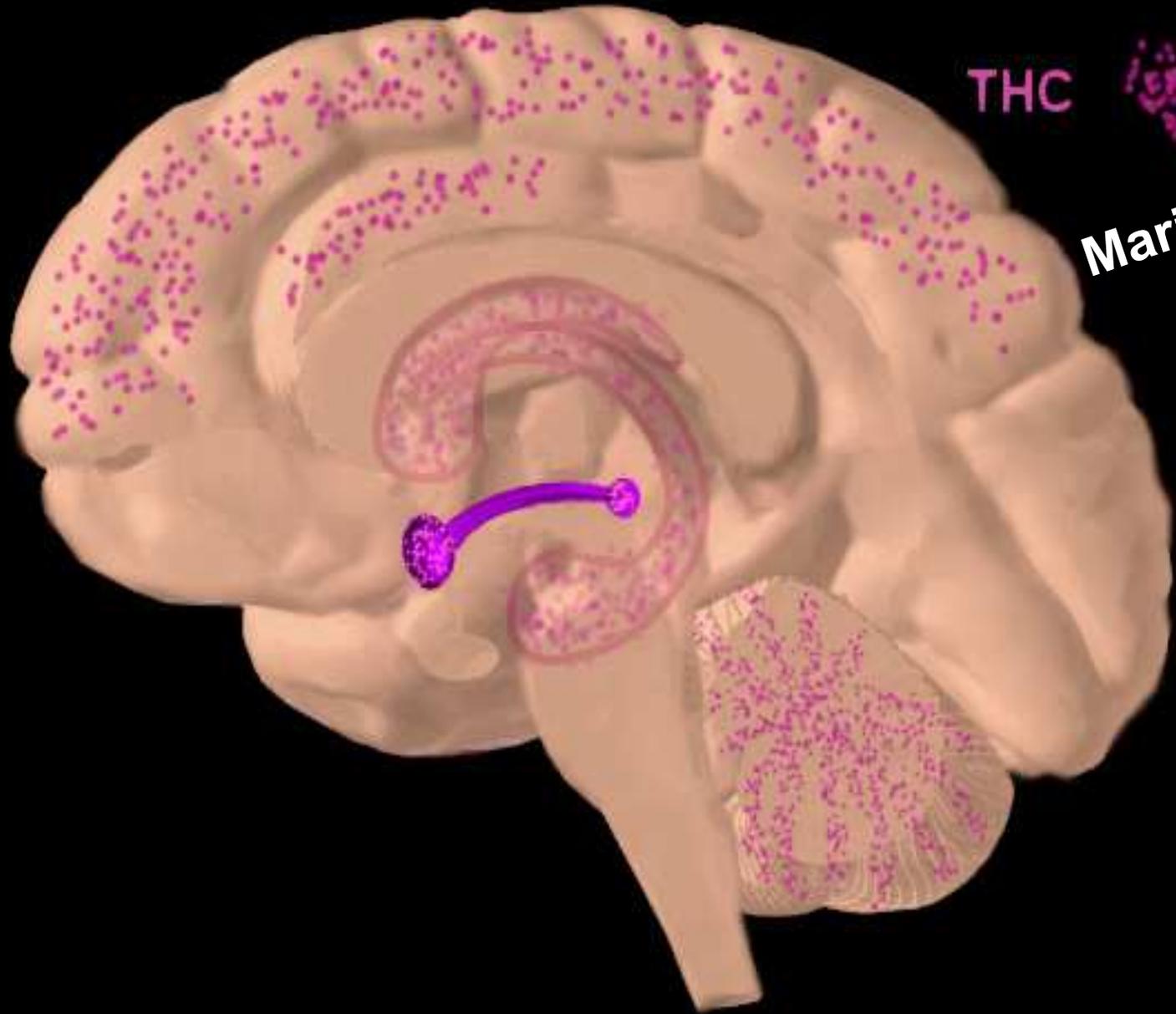




Opiates

Heroína



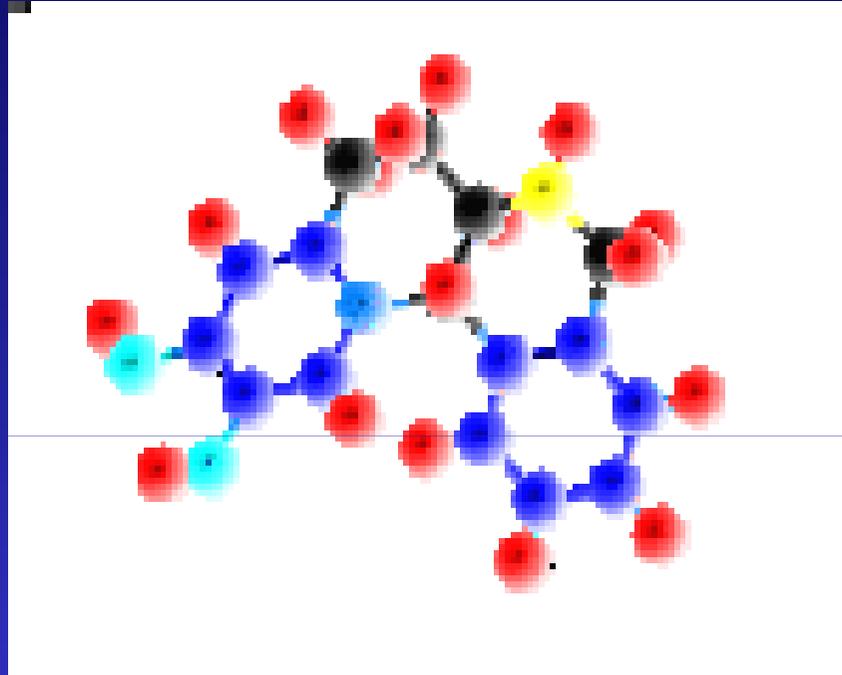


THC

Marijuana



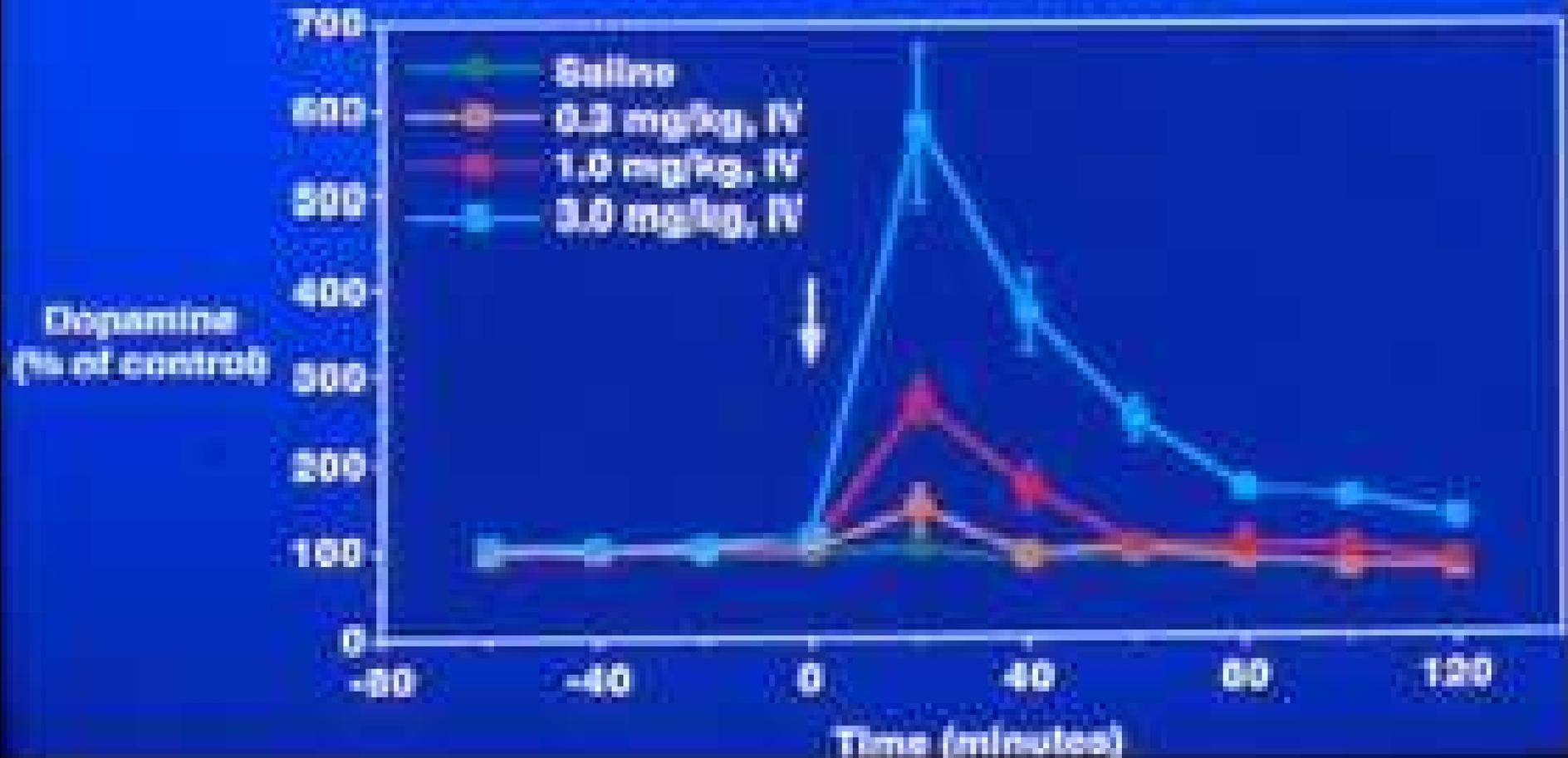
# La dopamina



Alcool, amfetamine, cocaina, eroina, marijuana e nicotina (così come il sesso e la cioccolata), direttamente o indirettamente, aumentano i livelli di dopamina nelle sinapsi della “via del piacere”

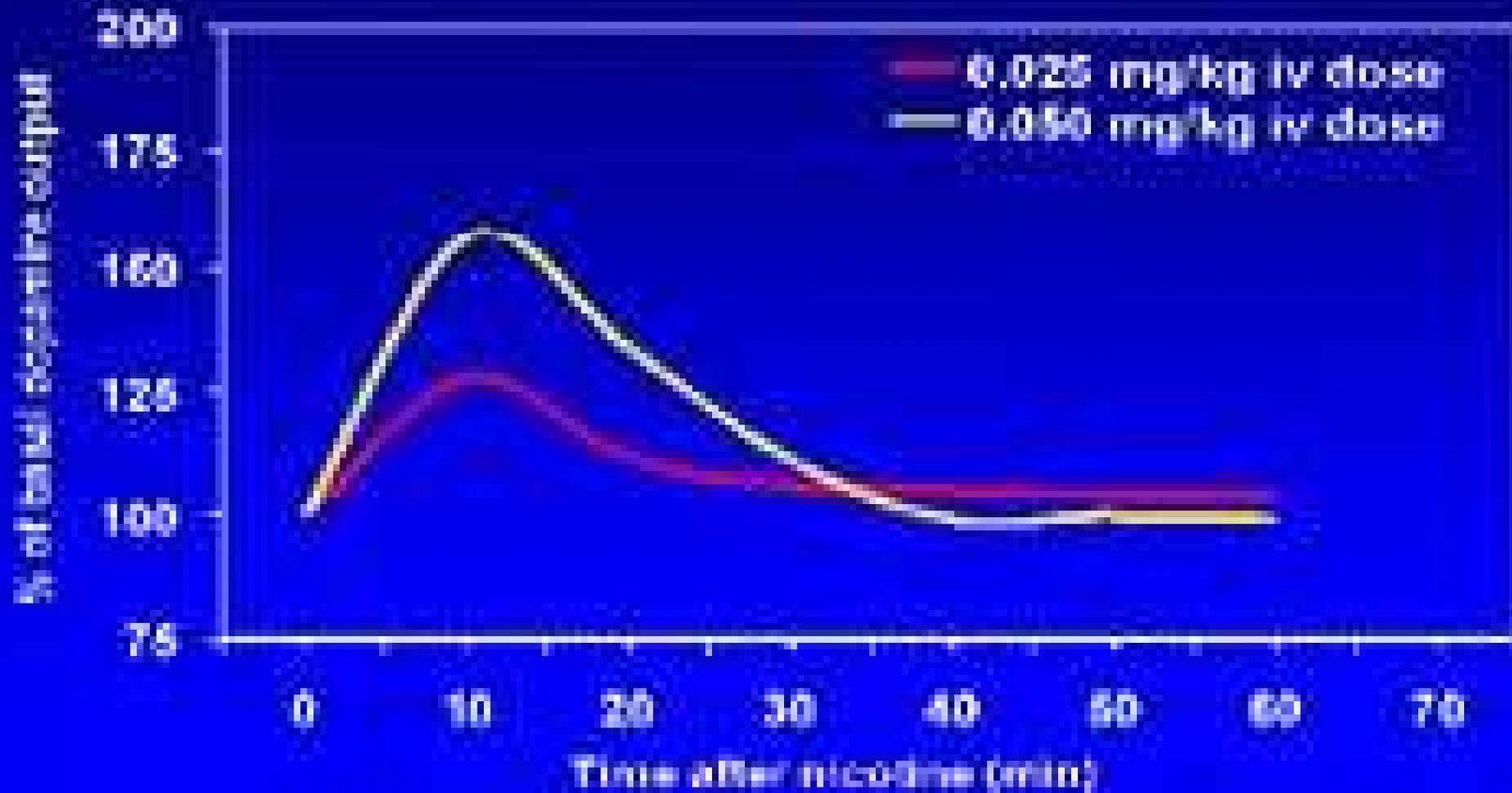
# Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

## Effect of Acute Cocaine on Extracellular Dopamine



# Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

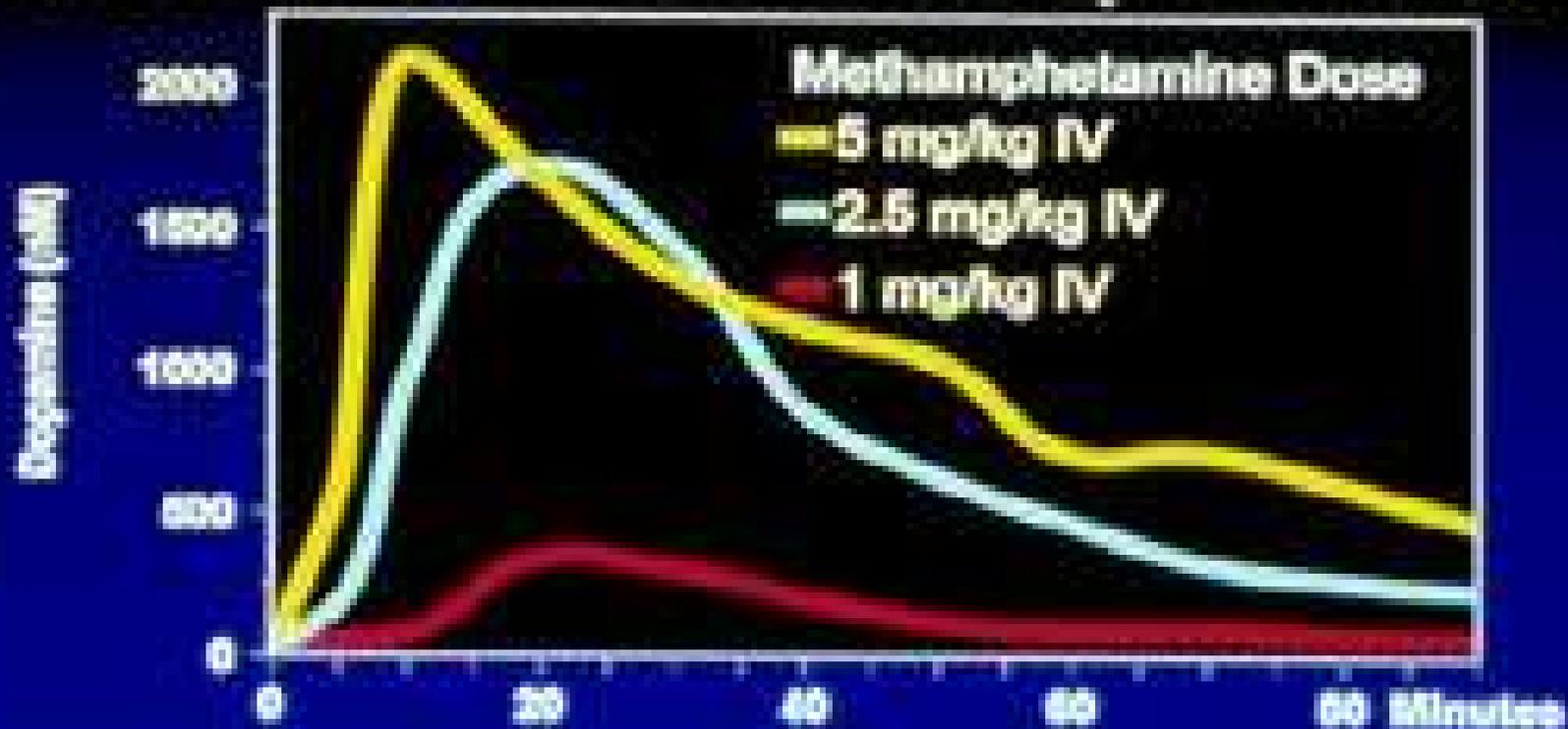
## Effect of Nicotine on Dopamine Release in the Shell of the Nucleus Accumbens



Source: Palmiter, P.E. et al. *Neuron* 38:260-267, 2002.

# Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

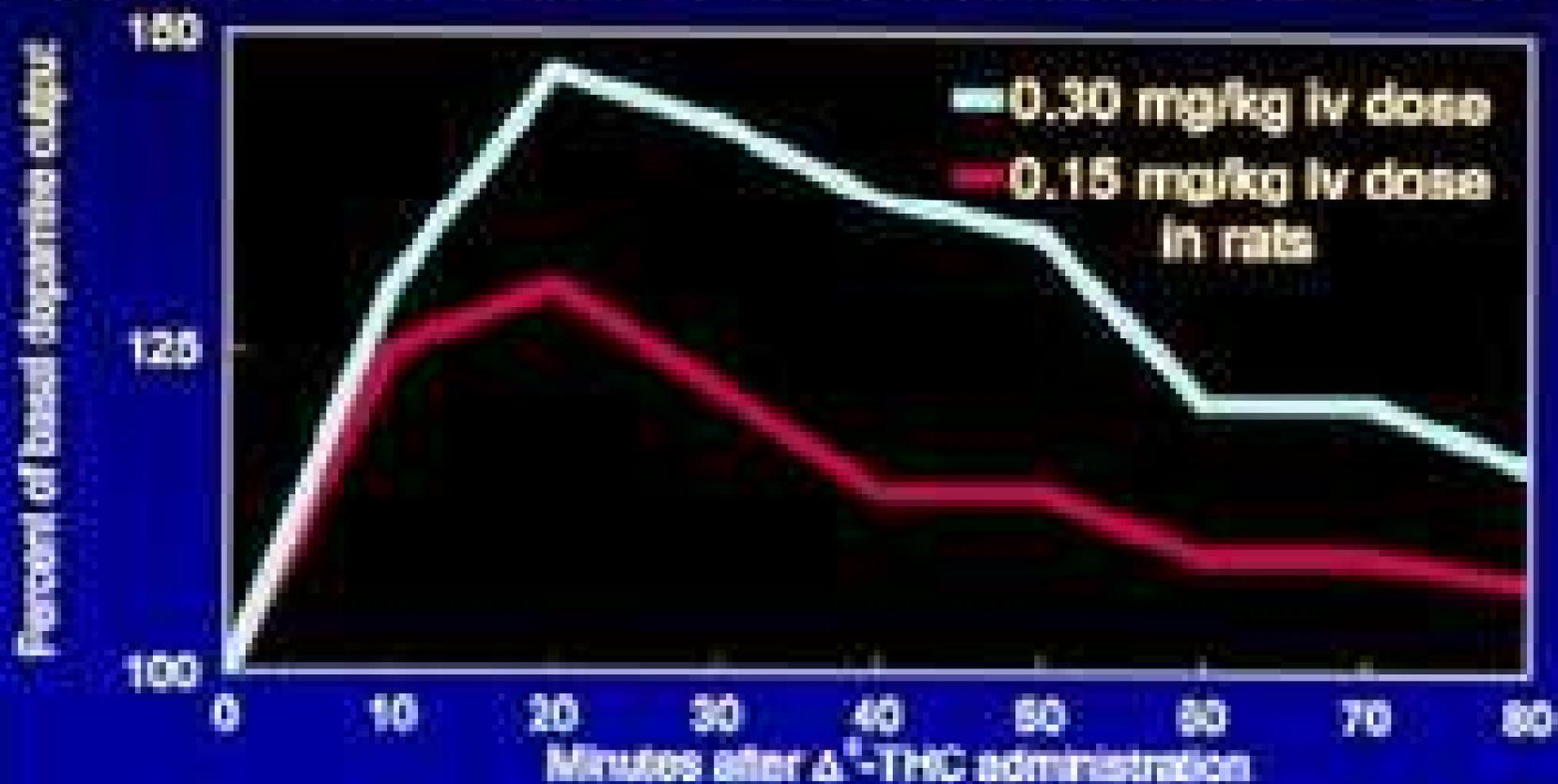
## Extracellular Dopamine in Rat Striatum after Acute IV D-Methamphetamine



Source: Meltzer et al., JPET 274: 90-95, 1995

# Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

## Release of Dopamine by $\Delta^9$ -THC in the Shell of the Nucleus Accumbens



Source: Tanda et al., Science 276: 2048-2050, 1997

# Sostanze la cui assunzione è proibita in occasione delle competizioni



## S6. Stimolanti

Adrenalina<sup>^</sup>, amfetamina, catina\*, cocaina, efedrina\*\*, metilefedrina\*\*, metilfenidato, modafinil, pemolina, selegilina, sibutramina, stricnina, ecc., e altre sostanze con struttura chimica o effetto farmacologico simile

<sup>^</sup>associata ad agenti anestetici o per via topica non è proibita

\*concentrazioni urinarie >5mcg/ml \*\*concentrazioni urinarie >10mcg/ml)

## S7. Narcotici

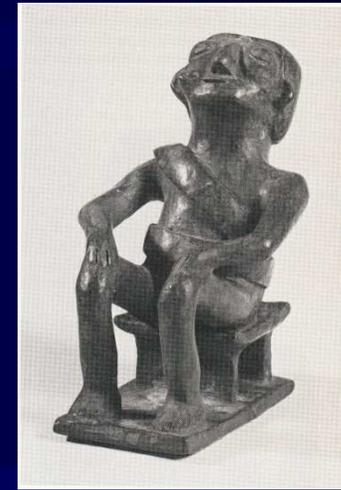
Buprenorfina, destromoramide, eroina, fentanile e derivati, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone, pentazocina, petidina

## S8. Cannabinoidi (es. hashish e marijuana)

## S9. Glucocorticosteroidi

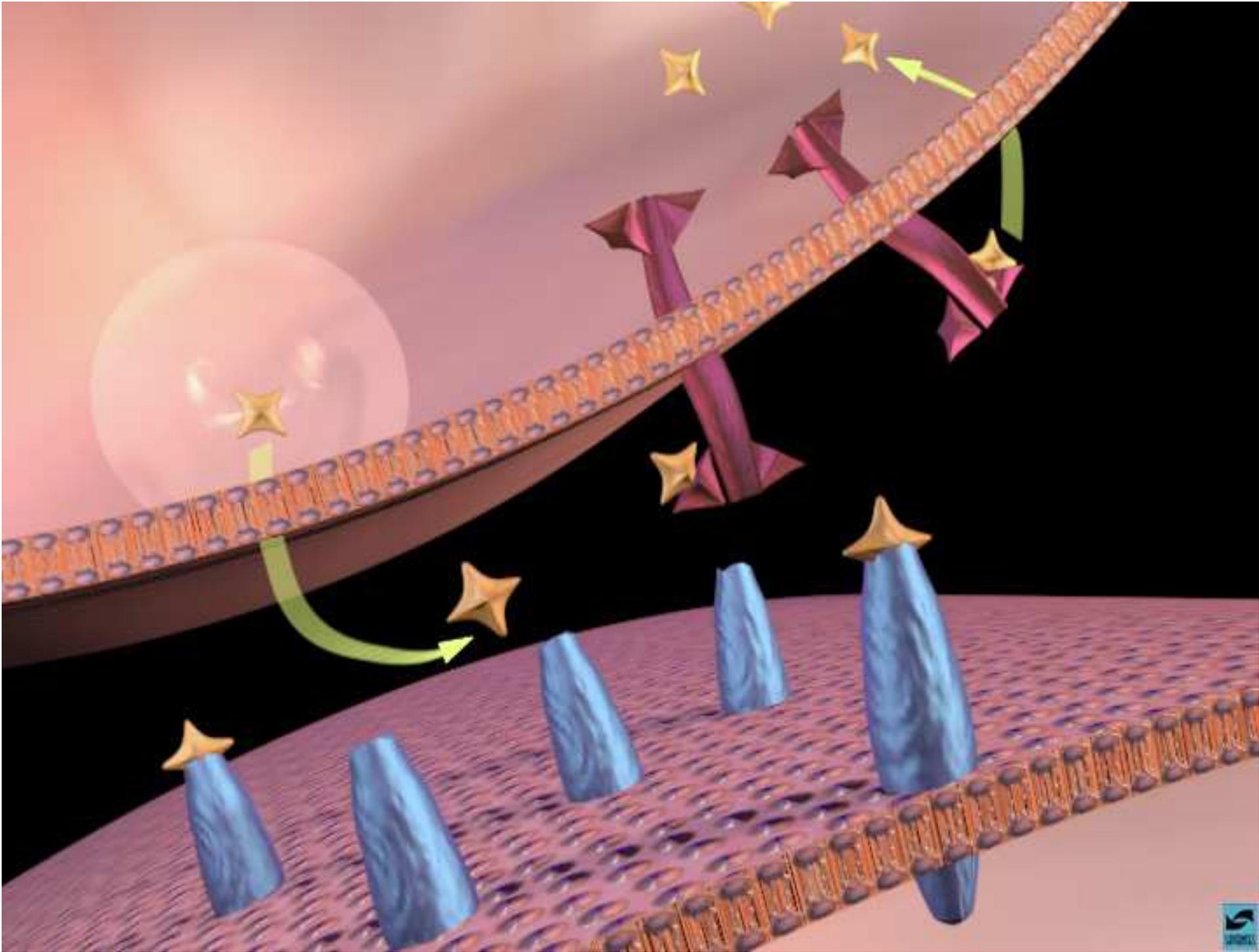
Proibiti per via orale, rettale, e.v. o i.m. a meno di esenzione terapeutica. Per altre vie (es. inalatoria, intra-articolare, ecc.) esenzione terapeutica abbreviata. Preparazioni topiche (dermatologiche, oftalmiche, ecc.) non proibite

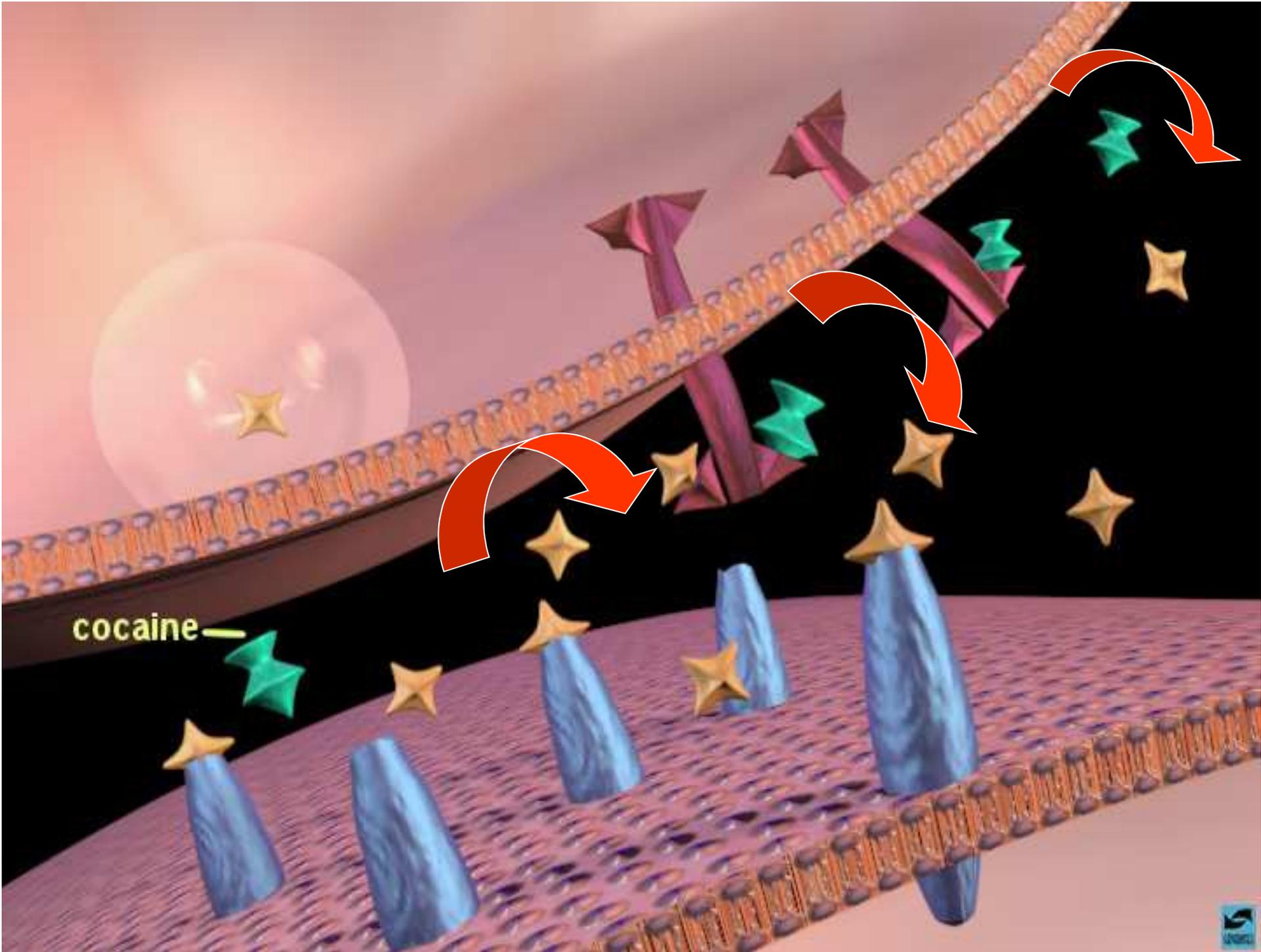
# Stimolanti del SNC



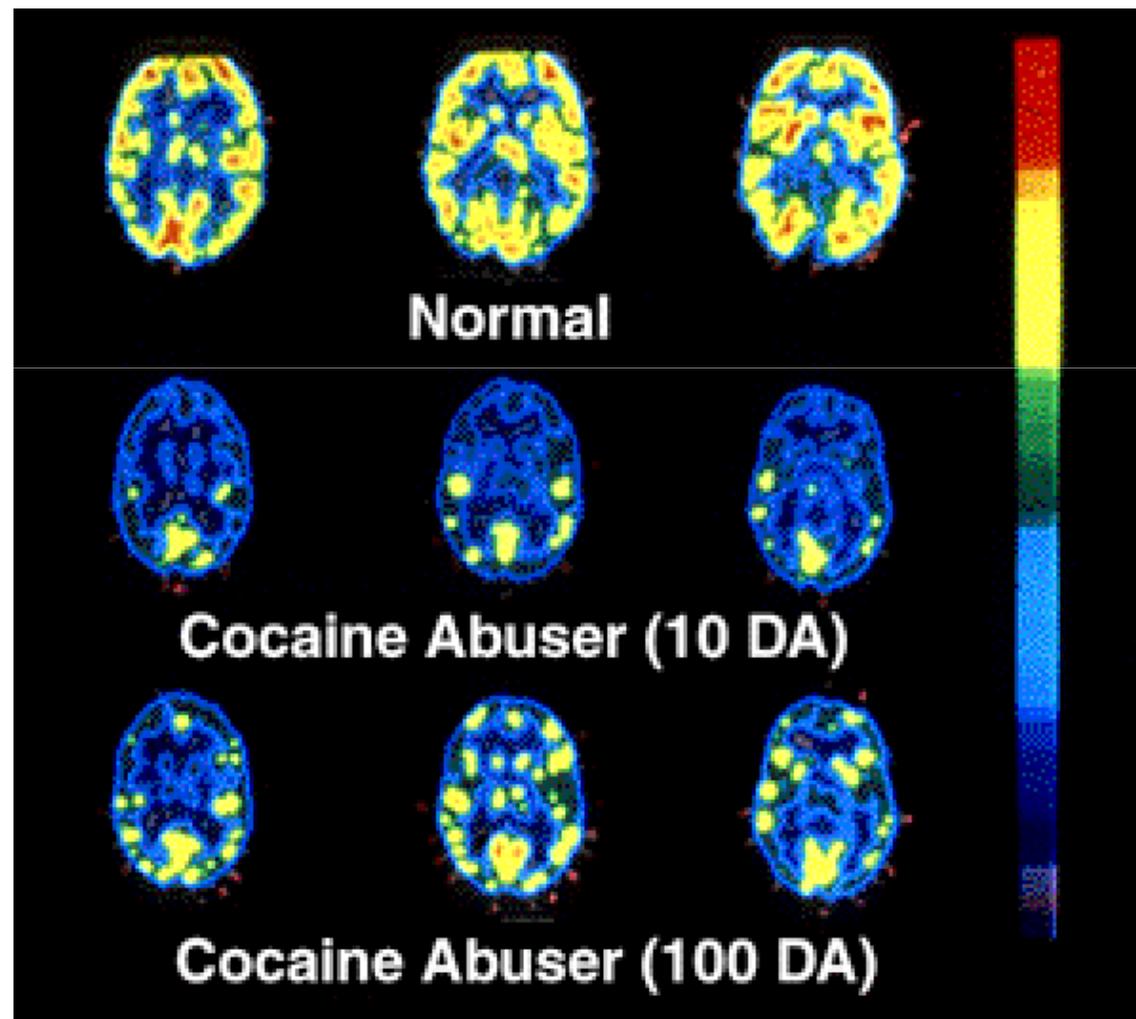
## ➤ Cocaina

- Derivata dalla pianta *Erythroxylon coca* è un potente stimolante del SNC, agisce inibendo il reuptake della dopamina a livello delle sinapsi. Provoca euforia, fiducia in se stessi, potenza sessuale, non fa sentire la fatica, mantiene sveglie aumenta l'attenzione.
- Provoca aritmie cardiache, infarto del miocardio, ipertensione o ipotensione, ansia, depressione, attacchi di panico, aggressività, irritabilità, psicosi tossiche, tremori, convulsioni, alterazione dei riflessi, mancata coordinazione motoria, paralisi muscolare, respirazione irregolare dipendenza, morte





# Modificazioni nell'attività cerebrale dopo cocaina





# Stimolanti del SNC



## ➤ Amfetamine

- La prima amfetamina è stata sintetizzata nel 1887. Consentono un rendimento più elevato e allontanano la soglia della stanchezza. Aumentano la temperatura corporea, il battito cardiaco e la pressione sanguigna. Danno euforia, stimolando alcune aree del cervello, aumentano l'aggressività, la concentrazione e l'attenzione. Diminuiscono l'appetito.
- Vengono utilizzate dagli atleti poco prima della competizione (gli effetti ricercati si evidenziano a breve termine e non con uso cronico)
- Sono probabilmente le sostanze che hanno provocato più morti nella storia del doping a causa delle gravi reazioni avverse (vedi oltre)

## ➤ Efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina

- Farmaci utilizzati nel raffreddore (ma anche illegalmente come anoressizzanti) hanno effetti simili alle amfetamine (anche come reazioni avverse) quando impiegati a dosaggi elevati

# Reazioni avverse da amfetamine

## *Effetti acuti o a rapida insorgenza*

## *Effetti da uso cronico*

### *Moder. gravi*

### *Gravi*

### *Gravi*

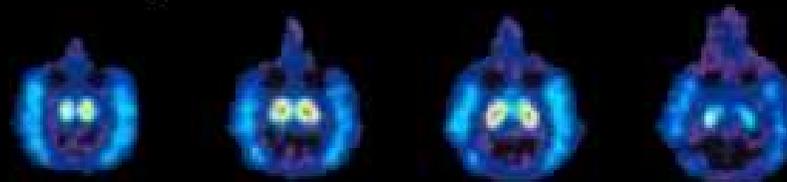
Anoressia  
Cefalea  
Impazienza  
Insonnia  
Irritabilità  
Movimenti inc.  
Nausea  
Palpitazioni  
Tremori  
Vertigini  
Vomito

Allucinazioni  
Aggressività  
Angina pectoris  
Collasso circolatorio  
Confusione  
Convulsioni  
Delirio  
Emorragia cerebrale  
Infarto del miocardio  
Ipertensione arteriosa  
Paranoia

Dipendenza  
Disturbi comportamentali  
Delirio paranoide  
Discinesia  
Neuropatie  
Perdita di peso  
Psicosi

# Modificazioni nell'attività cerebrale dopo amfetamine

*Pre-Amphetamine/Control*



*Post-Chronic Amphetamine (10 days)*

4 weeks



6 months



1 year



years



Superior → Inferior





# Ecstasy

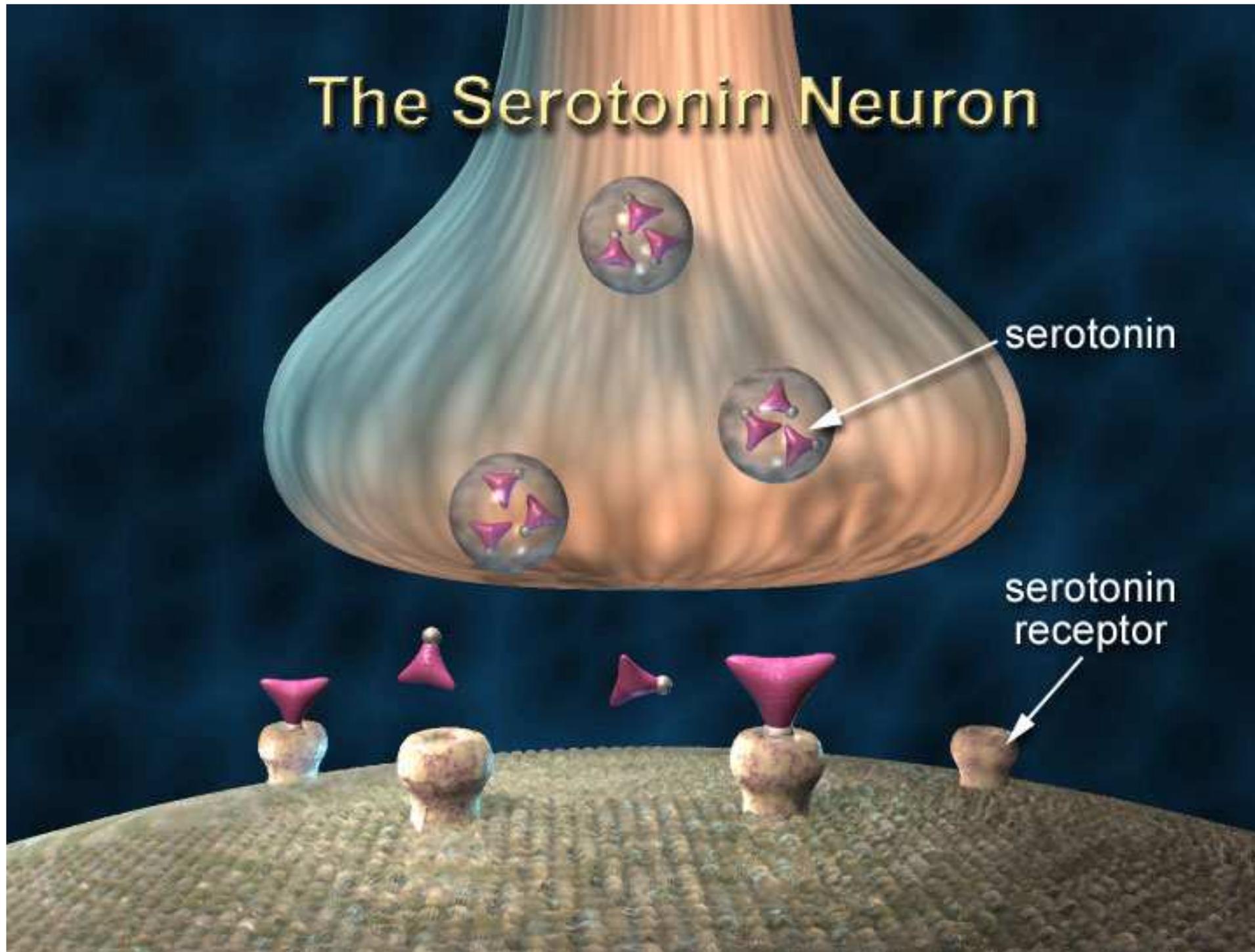
- È il nome dato ad una sostanza amfetaminica allucinogena chiamata MDMA (3,4 metilendirossime-tamfetamina)
- Scoperta nel 1912 in Germania dai ricercatori della Merck, è stata brevettata nel 1914 come anoressizzante.
- La sua sintesi richiede minime conoscenze di chimica, pertanto può essere facilmente prodotta in laboratori clandestini (basso prezzo)
- Nel nostro paese, l'MDMA ha fatto la sua comparsa agli inizi degli anni novanta, diffondendosi molto rapidamente presso i rave party e le discoteche. Si possono trovare tipi diversi di pasticche, con diversi colori e disegni stampati in rilievo da cui prendono il nome. Si chiamano Fish, Californiane, Offman, Colombelle, Bianchine, Playboy, Butterfly



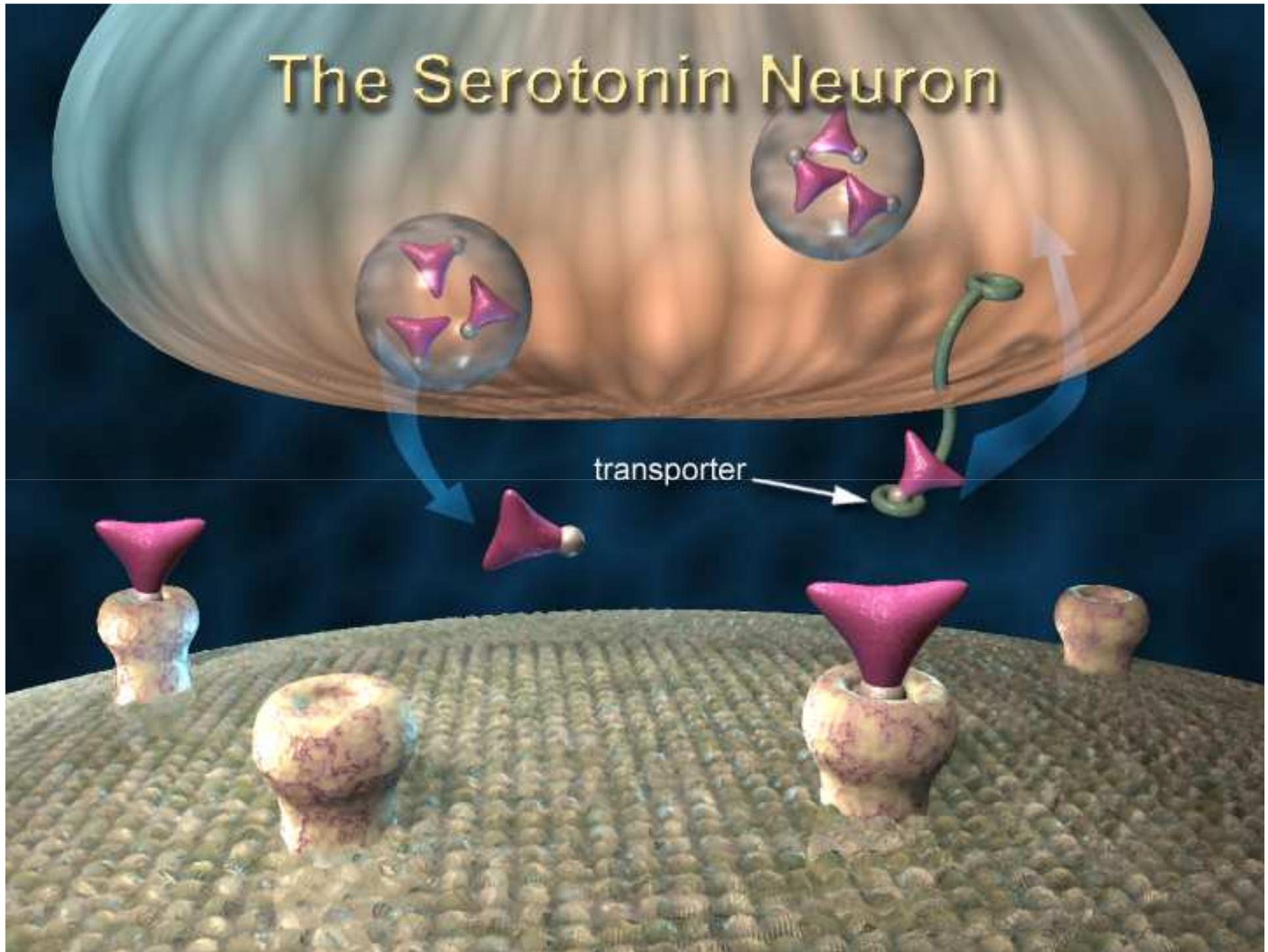
# Ecstasy

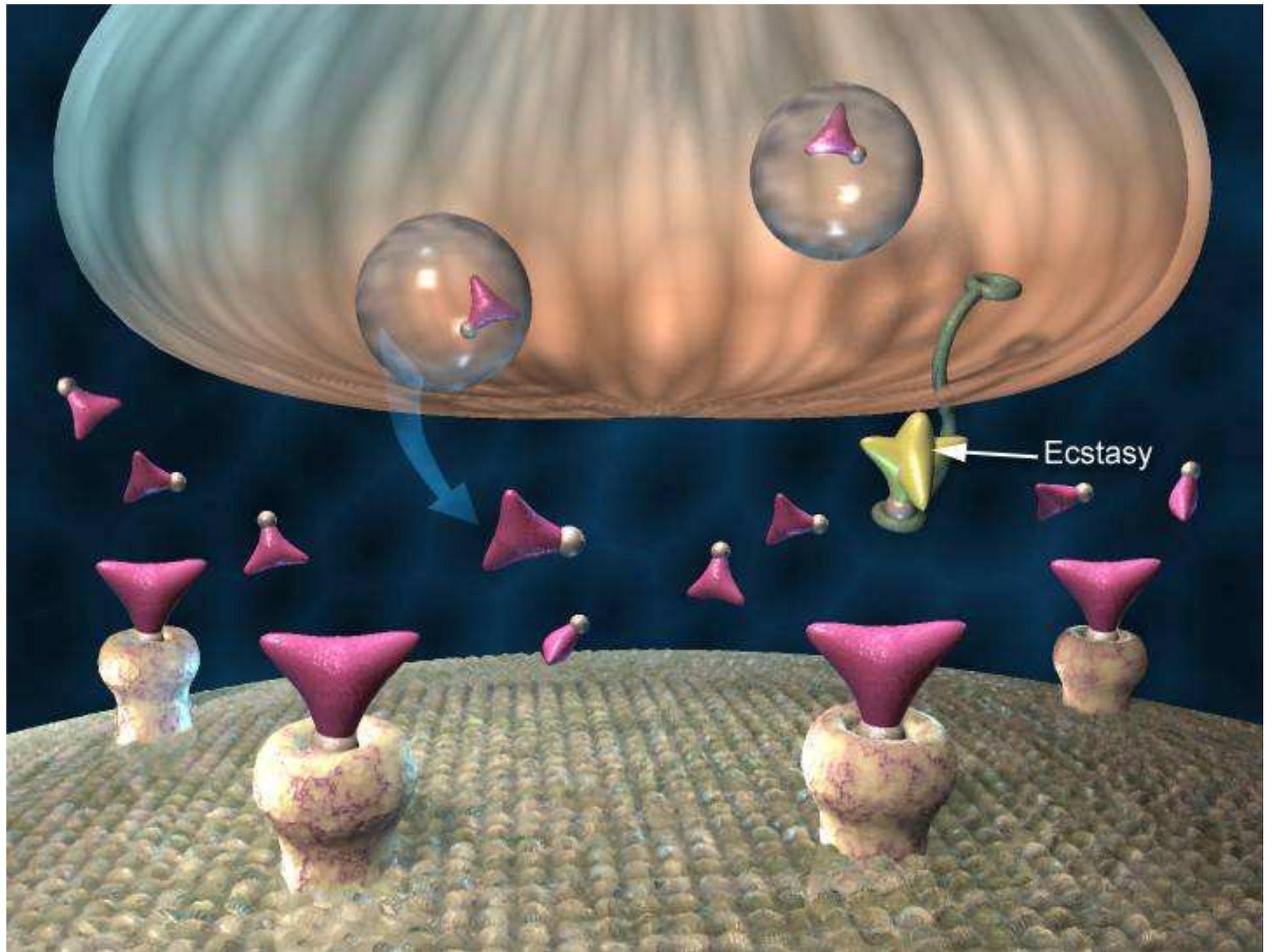
- In Europa dopo la cannabis è la droga più popolare tra i giovani dai 14 ai 25 anni
- Ne esistono più di 200 “tipi” diversi mischiati ad altri farmaci o ad altre sostanze (eroina, steroidi, cocaina, amfetamina, veleno per topi, fibra di vetro, vermifughi, anestetici, insetticidi, pesticidi ecc.). Molte di queste sostanze sono pericolose per l’uomo!
- L’Olanda è uno dei principali produttori. Già nel 1994 fu sequestrato un laboratorio che produceva oltre dodici milioni di pastiglie ogni giorno. Esistono laboratori mobili su container o camper. E’ normale trovare laboratori in grado di produrre più di centomila pastiglie ogni ora

# The Serotonin Neuron



# The Serotonin Neuron





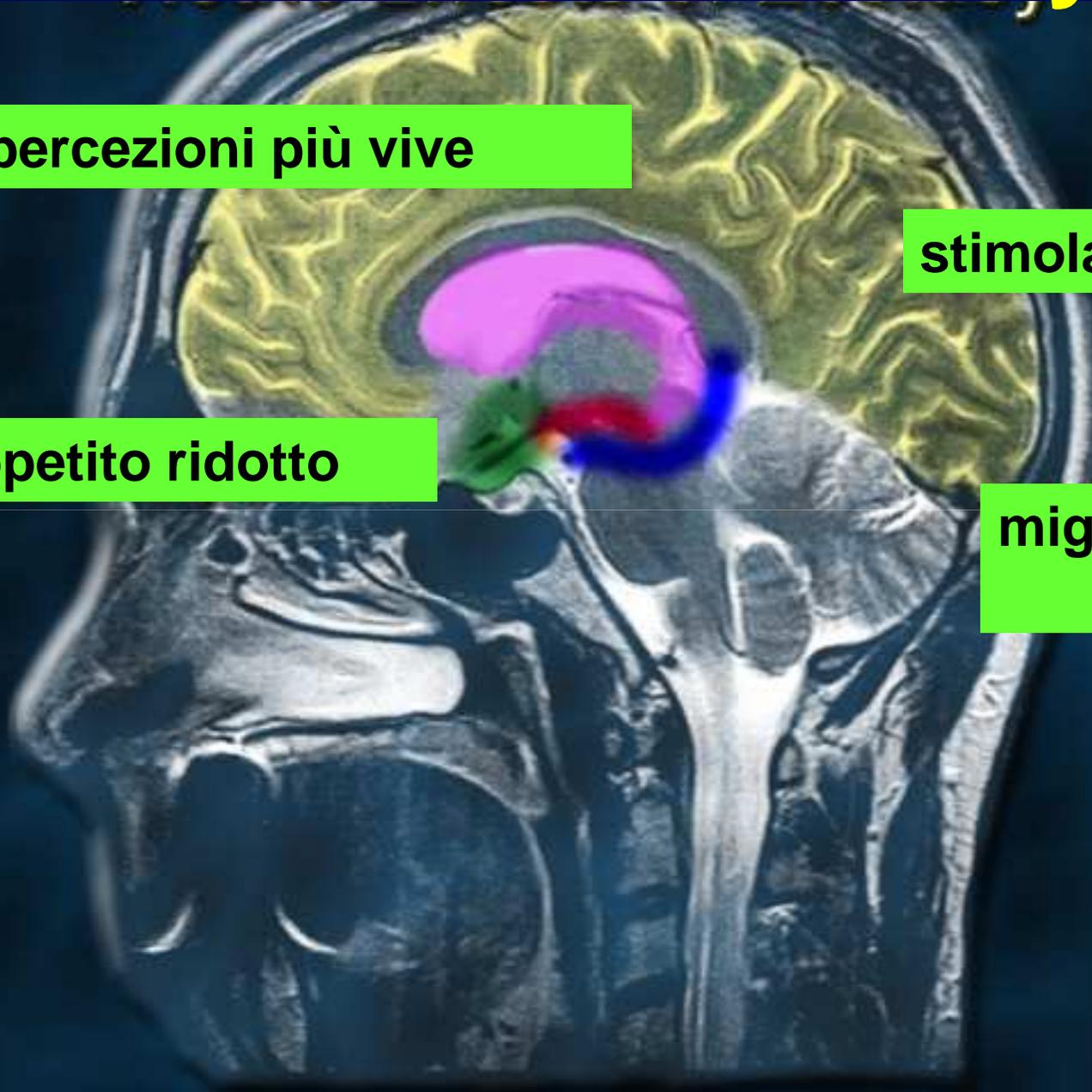
# Effetti acuti ecstasy

percezioni più vive

stimolazione

appetito ridotto

miglioramento  
umore



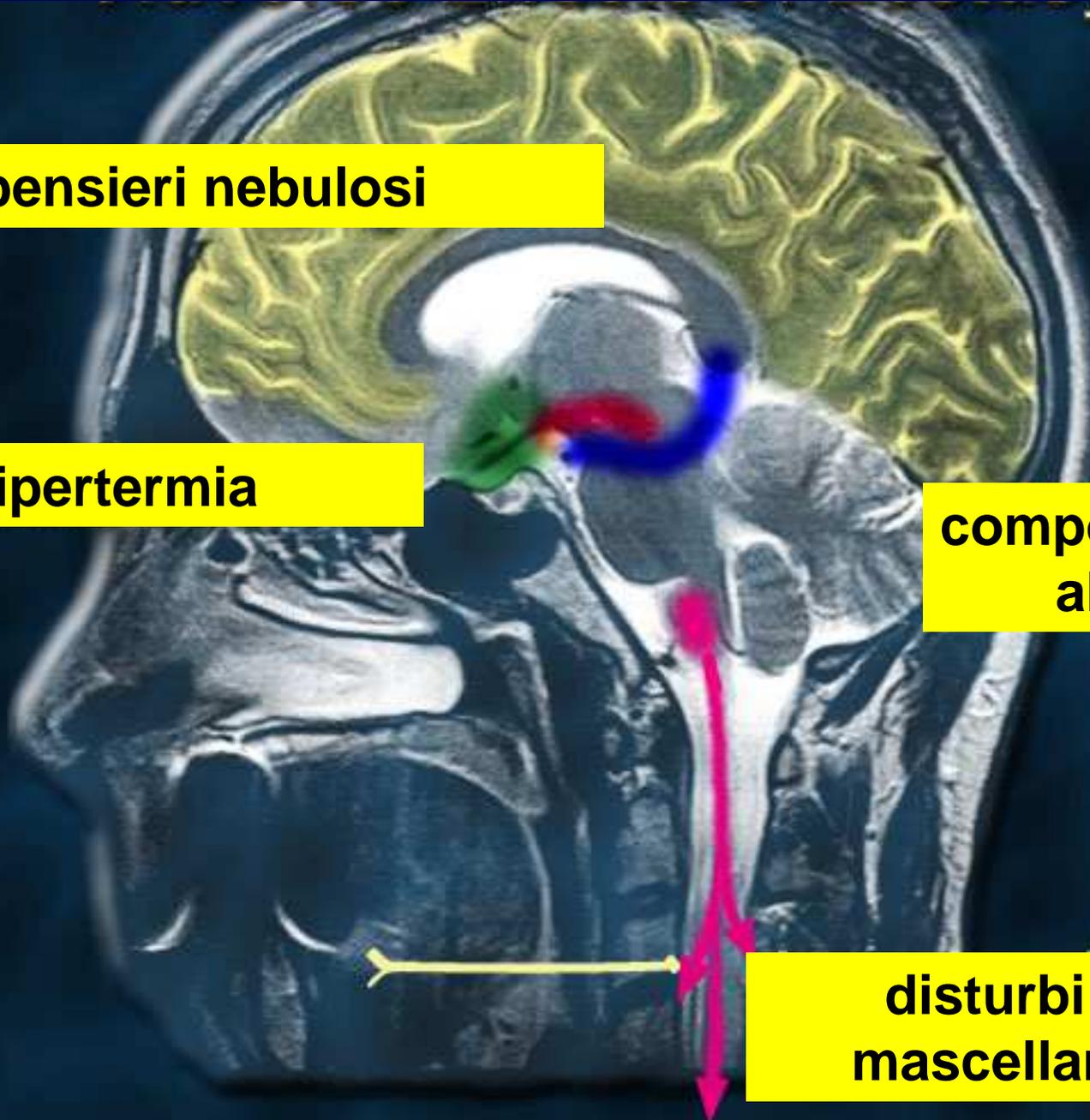
# Effetti avversi ecstasy

**pensieri nebulosi**

**ipertermia**

**comportamento  
alterato**

**disturbi  
mascellari**

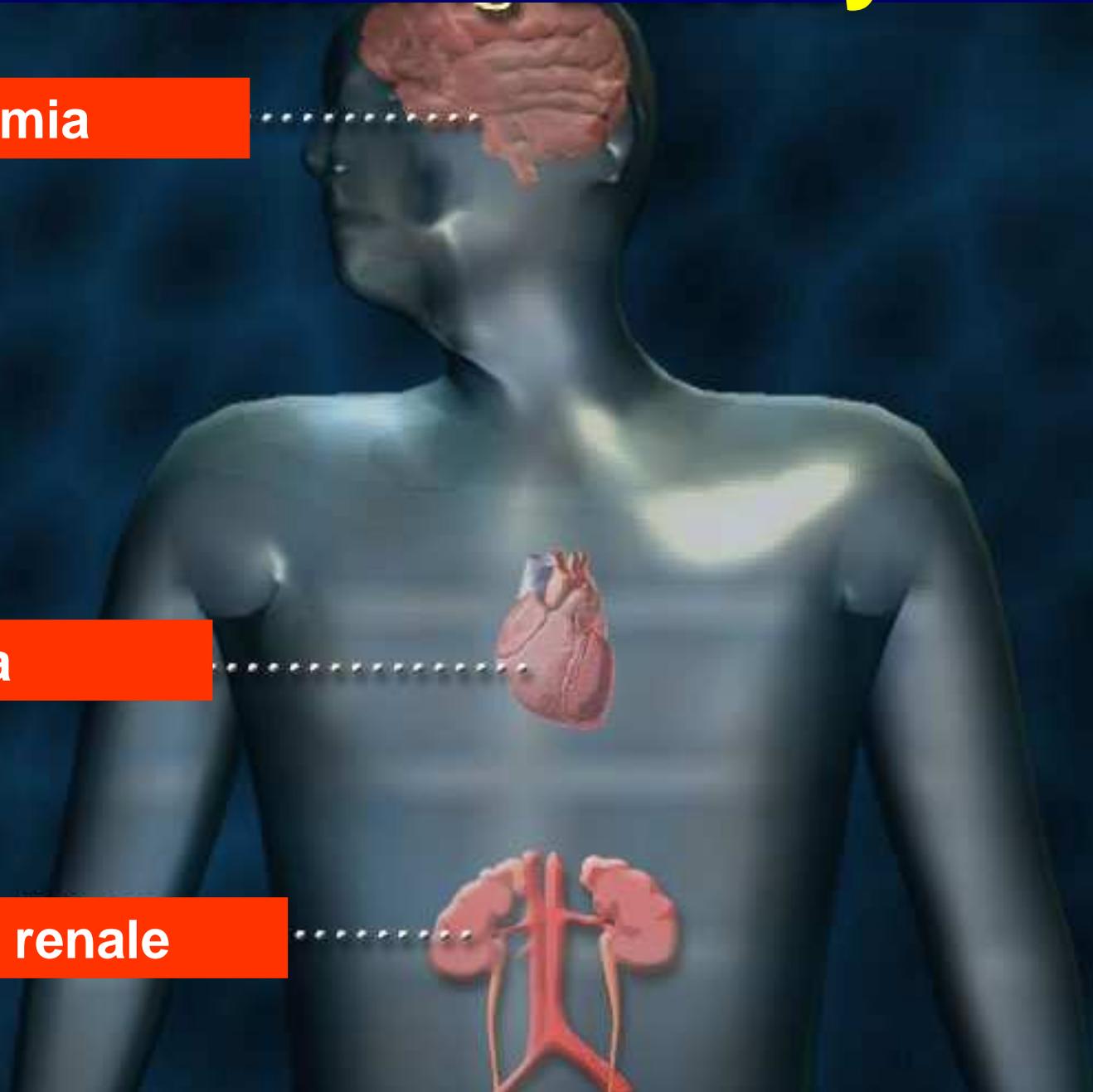


# Effetti mortali ecstasy

ipertermia

aritmia

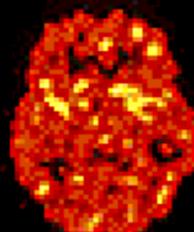
blocco renale



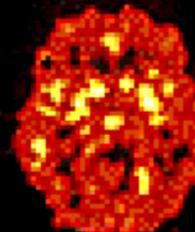
# Durante la droga: Ecstasy



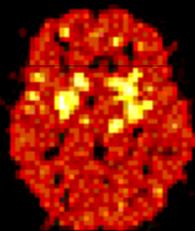
1-2 Min



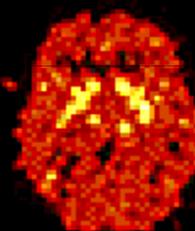
3-4



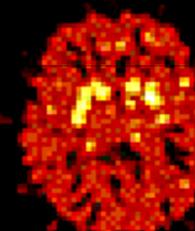
5-6



6-7



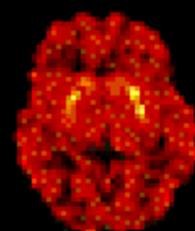
7-8



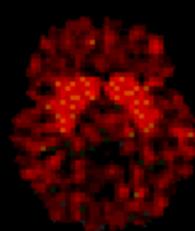
8-9



9-10



10-20



20-30



# Caffeina

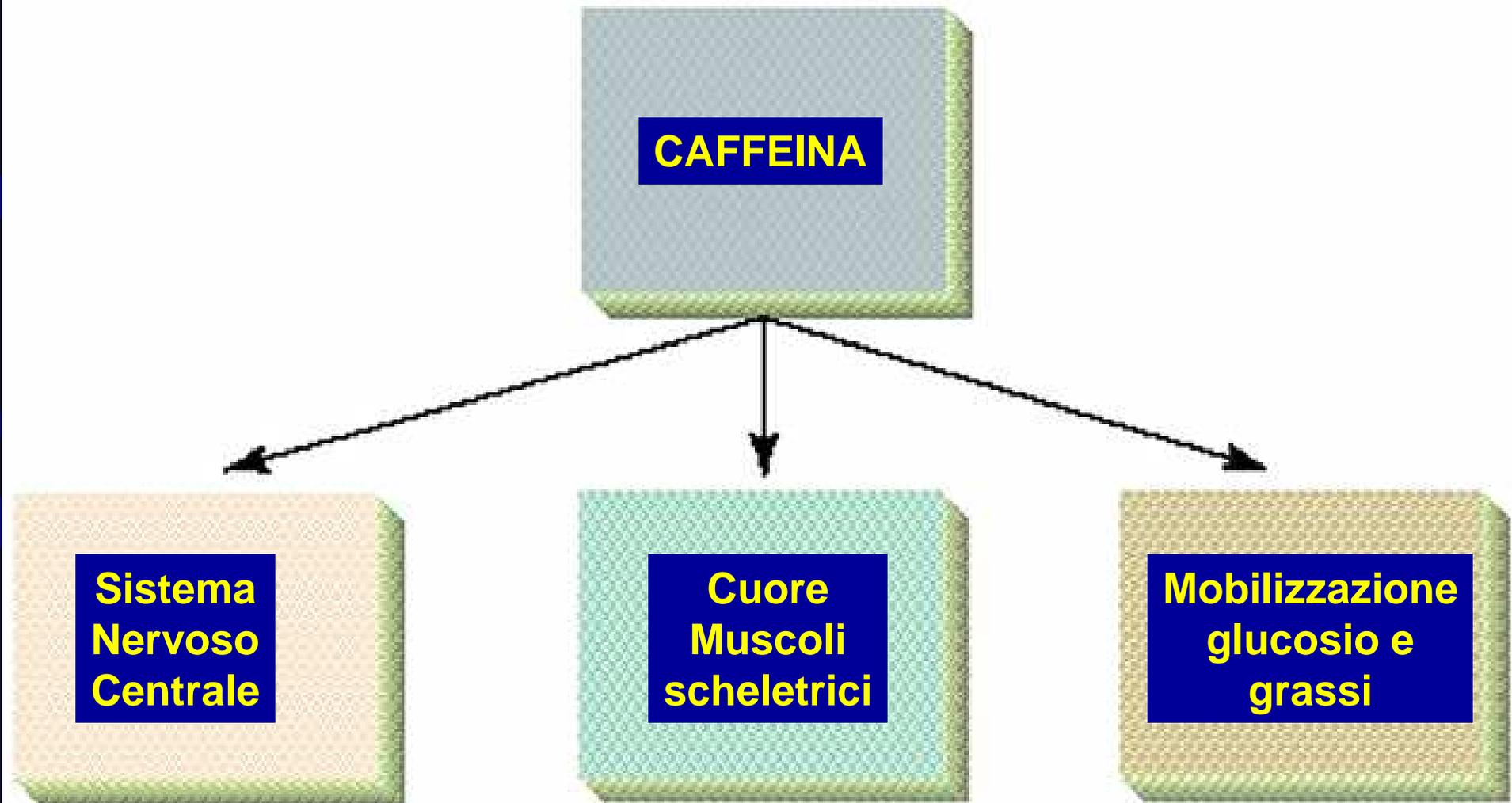
- **Stimolante del SNC**

- Controversi gli effetti sulla performance

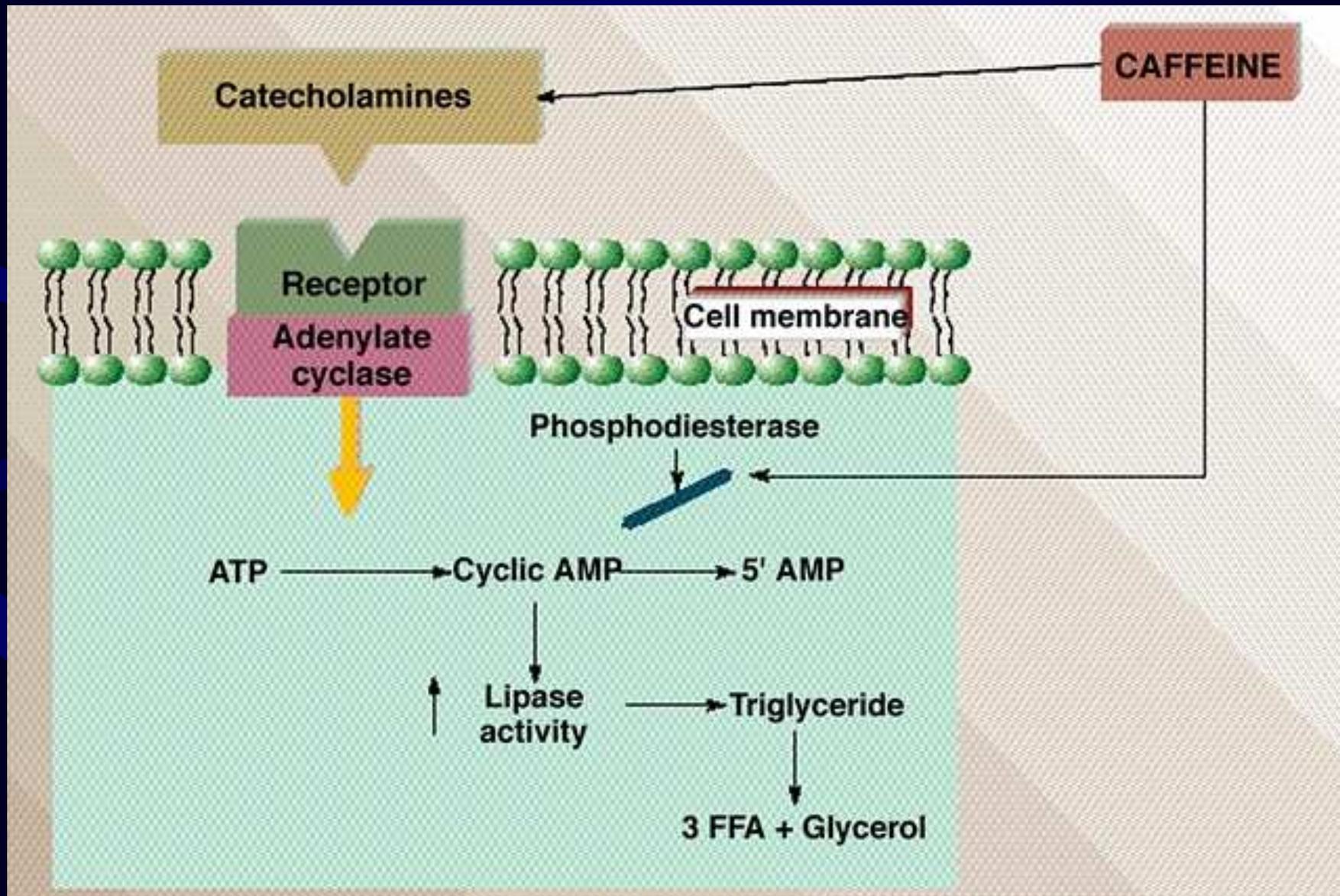
- L'ultima lista WADA non l'inserisce più tra le sostanze vietate (prima lo era per valori urinari superiori a 12 mcg/ml). Uno studio effettuato per verificare se dopo l'eliminazione dalla lista ci fosse un aumento del ricorso alla caffeina da parte degli atleti dimostrerebbe che ciò non si è verificato (Int J Sports Med 2006; 27:745)
- Migliora l'attenzione, accorcia i tempi di reazione  
provoca diuresi, fa sentire meno o ritarda l'affaticamento

- **Provoca dispepsia, danni cardiaci, disidratazione, la combinazione con altri stimolanti SNC può anche essere fatale**

# Influenze della caffeina che possono portare a migliorare la performance, ma anche a danni



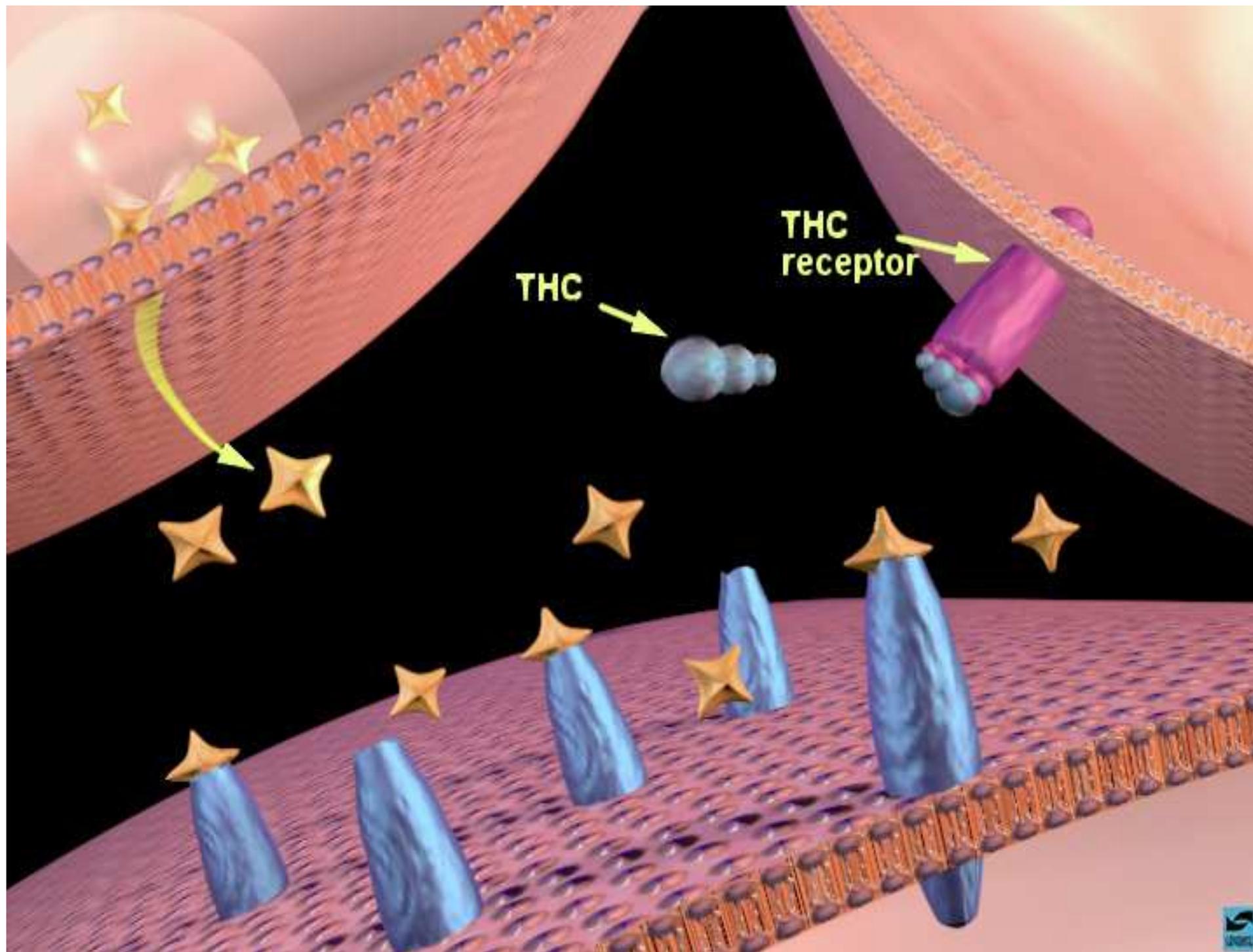
# Meccanismo attraverso cui la caffeina può incrementare la mobilizzazione dei grassi



# Cannabinoidi

- **Marijuana, hashish**

- Presenti nella lista WADA
- Il principale principio attivo è il tetraidrocannabinolo (THC)
- Uso di tipo voluttuario. Molti atleti usano i THC come miorilassanti e ipnoinducenti
- Alcuni studi mostrano un maggior uso negli atleti maschi rispetto ai non atleti, l'inverso per le femmine
- Più che migliorare possono peggiorare la prestazione sportiva
- **Possono provocare percezione distorta, sindromi amotivazionali, paranoia, disturbi psicomotori, tachicardia, cefalea, diminuire il testosterone quando usati a lungo, tipici problemi respiratori da fumo**





# La cannabis indica

La canapa indiana (cannabis indica) è una pianta originaria dell'Asia Centrale, delle zone tropicali e temperate, ma ormai è coltivata in tutto il pianeta. Dalla canapa indiana si estraggono la marijuana e l'hashish.

Si ipotizza che l'uso della canapa indiana è iniziato in età neolitica nei territori dell'attuale Afghanistan. Da qui si sarebbe diffuso verso la Cina, dove il suo uso come sedativo è documentato in un trattato cinese di botanica del 1500 a.C. In India la canapa era ritenuta di origine divina, poiché si pensava provenisse dalla trasformazione dei peli della schiena di Visnù. In tutto il mondo islamico la canapa era tenuta in grandissima considerazione, poiché favoriva l'unione con la divinità.





## I Cannabinoidi (contenuto in THC)

- Marijuana (0,5 – 1,5%)
- Ganja (2 - 4%)
- Hashish (3 - 7%) (nero, afgano, pakistano...)
- Olio di hashish (20 - 40%)
- Sintetici: nabilone, dronabinolo, con potenza superiore ai naturali

# Effetti del THC



- Effetti sedativi ed euforici
  - Effetti allucinogeni (a dosi alte)
  - Sensazione di benessere
  - Rilassamento, calore
  - Aumento dell'appetito
  - Arrossamento tipico degli occhi
  - Percezione alterata del tempo
  - Sollievo dall'ansia
  - Ansia e panico (timore di perdere il controllo)
  - Incoordinazione motoria
  - Difficoltà alla concentrazione
  - Stato confusionale
  - Nausea
- ...paranoia...compromissione delle capacità mnemoniche...**SLATENTIZZAZIONE DI PSICOSI...**
- ...**SINDROME AMOTIVAZIONALE** (apatia, il soggetto appare inerte, perdita di interessi, abulia...)



## Alcune caratteristiche del THC

- Distribuzione ai vari organi, soprattutto in quelli ad elevata concentrazione di adipe
- Eliminazione lenta: rimane nell'organismo per svariati giorni
- L'eliminazione lenta tende a prolungare ed intensificare gli effetti dei cannabinoidi successivamente fumati
- No sindrome astinenziale: tuttavia l'interruzione può determinare nervosismo, irrequietezza, diminuzione dell'appetito con perdita di peso, insonnia, aumento del sonno REM, tremore...
- Dipendenza psicologica soprattutto dovuta al piacere indotto dalla sostanza e al condizionamento del gruppo
- Forte tolleranza

# Discipline sportive in cui l'alcool è vietato in competizione ( $> 0,1$ g/L)

**P1 Alcool:** aeronautica, automobilismo, arco, bocce, bowling, karate, pentatlon moderno per discipline tiro, motociclismo, motonautica

**La presenza dell'alcool viene determinata mediante analisi dell'espriato e/o del sangue. Come paragone si ricorda che in Italia il limite legale per la guida è di 0.5 g/L.**

# L'alcol vietato in alcuni sport ma l'abuso dannoso per tutti

- **Alcol**

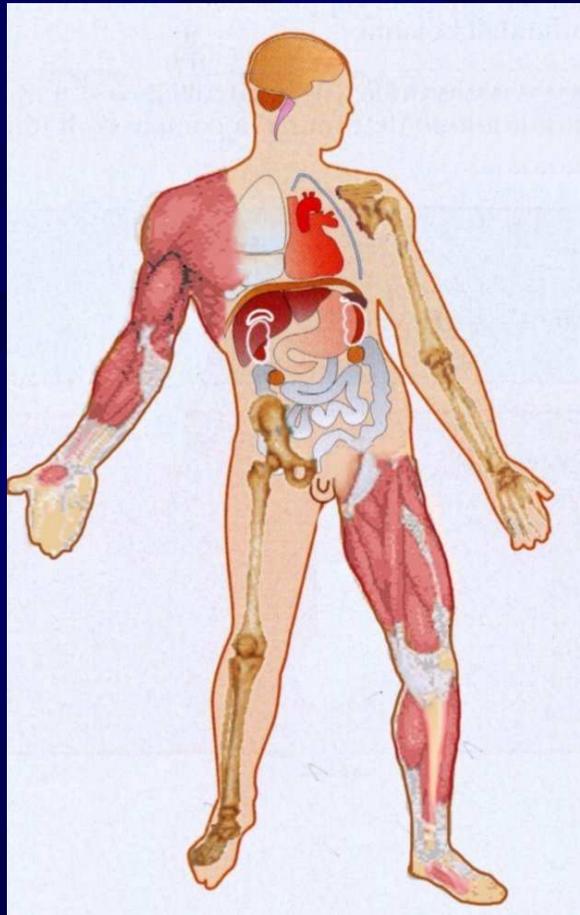
- Uso frequente
- In passato l'uso di liquori (es. brandy) come doping era una pratica diffusa
- Tradizionalmente uno degli sport dove è più frequente l'uso di alcol è il rugby

# L'alcol vietato in alcuni sport ma l'abuso dannoso per tutti

## EFFETTI DOSE DIPENDENTI

Riduzione ansia e tensione nervosa

- Assunto a piccole dosi riduce l'ansia e la tensione nervosa
- Aumento della sicurezza di sé



## EFFETTI INDESIDERATI

Depressione  
Attività riflesse già a piccole dosi

- Alte dosi e ripetute
- Depressione dell'attività del sistema nervoso
- Alterazione della coordinazione
- Danni epatici



# Alcool

- L'ingrediente tossico è l'alcool etilico (incolore e insapore quando è puro). Si misura in grammi.
- 10 grammi di alcool (1 unità) corrispondono a:
  - Una birra piccola (circa 300 ml) (alc. vol. 4-6%)
  - Un bicchiere (piccolo) di vino (100 ml) (alc. vol. 10-14%)
  - Un bicchierino di superalcolici (30 ml) (vodka, rum, whisky, grappa, amari ecc.) (alc. vol. 37-43%)

Un consumo medio prevede non più di 4-5 unità al giorno (in media) comunque non più di 6-7 nello stesso giorno (due-tre in meno per le donne)



# Alcool

- Le donne sono più esposte (hanno minore quantità di un enzima, l'alcol deidrogenasi)
- Intossicazione acuta: la sintomatologia compare con dosi di 1 grammo per kg di peso corporeo. La morte può avvenire per dosi di circa 5-6 grammi per kg di peso corporeo
- L'alcool interagisce con molte sostanze.
- L'alcool aumenta l'effetto di tutte le droghe

# L'alcol vietato in alcuni sport ma l'abuso dannoso per tutti

- **Alcol**

- Impatto negativo sui tempi di reazione, sulla coordinazione occhio-mano e occhio-piede, sull'equilibrio, sulla contrazione muscolare per diminuita produzione di ATP (l'alcol etilico influenza il metabolismo epatico dei glucidi inibendo il processo di sintesi del glucosio, il suo deposito sotto forma di glicogeno e attivando il processo di demolizione del glicogeno, in questo modo tende a esaurire le scorte glicidiche e ostacola la loro reintegrazione)
- Squilibri ormonali (es. inibizione ipotalamica della produzione di GH)
- Eccessiva produzione di calore e disidratazione
- **Reazioni avverse: effetti cardiovascolari e GI, deficit nutrizionali, patologie epatiche (cirrosi) e pancreatiche, osteoporosi (uso cronico), alterazioni SNC (atrofia cerebellare), dipendenza**

# Altri farmaci (non vietati) anti-tremore: gli ansiolitici

- Barbiturici
- Benzodiazepine (BDZ)

I barbiturici nella pratica clinica sono stati sostituiti , per la loro minore tossicità, dalla benzodiazepine (Valium<sup>®</sup>, Halcion<sup>®</sup>, En<sup>®</sup>, Xanax<sup>®</sup>, ecc. ecc.)

E' difficile stimare il ricorso agli ansiolitici da parte di atleti

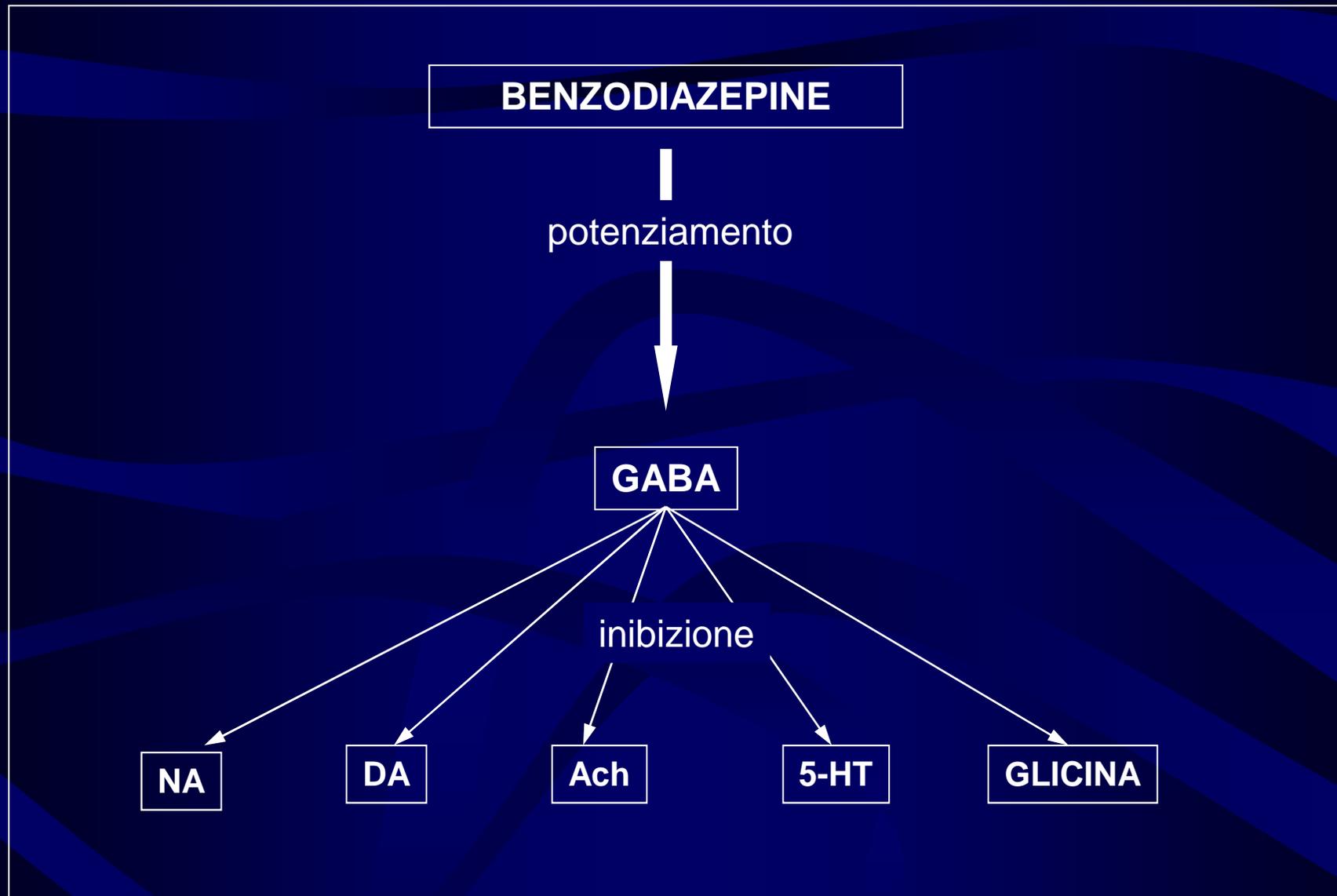
Gli effetti farmacologici delle BDZ sono:

Ansiolitico

Ipnotico

Anticonvulsivante

Miorilassante



Possibile meccanismo d'azione delle benzodiazepine.

NA = noradrenalina; DA = dopamina; Ach = acetilcolina; 5-HT = serotonina

# BENZODIAZEPINE: reazioni avverse

Comuni	Meno comuni	Rare
Eccessiva sedazione Effetti residui dopo l'assunzione serale (hangover) Diminuzione della performance psicomotoria e cognitiva Stanchezza muscolare	Disturbi della memoria (amnesia anterograda) Confusione mentale (soprattutto negli anziani)	Atassia, vertigini Effetti paradossi (stati di irrequietezza, irritabilità depressione) Reazioni cutanee

*Il problema più serio è la possibilità d'insorgenza della dipendenza*