

PSICOSTIMOLANTI e PSICOTOMIMETICI

Psicostimolanti: farmaci che producono stato d'allerta, aumentano il tono dell'umore e migliorano quelle prestazioni che dipendono da attenzione e applicazione

Principali composti:

cocaina, amfetamina, cannabinoidi

Psicotomimetici: farmaci che causano gravi modificazioni percettive simili a quelle riscontrabili in malattie psichiatriche maggiori

Principali composti:

Derivati indolaminici: LSD, dimetiltriptamina e psiclocina

Derivati feniletilaminici: Mescalina

Derivati fenilisopropilaminici DOM, MDA, MDMA (ectasy)

Derivati arilcicloesilaminici: fenciclidina (allucinogeno inizialmente usato in neurolepto)

PSICOSTIMOLANTI

COCAINA

Da foglie di coca masticate dai sacerdoti e dai nobili; dopo l'invasione spagnola grosso uso nelle classi inferiori per lenire fatica e fame

Riconosciute proprietà farmacologiche nella seconda metà del XIX secolo (P Mantegazza)

Diffusione commerciale: Vin Mariani e Coca Cola (60 mg/200ml!!!; dal 1903 non contiene cocaina)

Uso clinico: nessuno; alcuni derivati sono anestetici locali

Preparazione a partire da pasta di coca; formulazioni idrosolubili per ev o inalazione nasale; la base libera è assorbibile per via inalatoria (crack)

Meccanismo d'azione: potenzia gli effetti di neurotrasmettitori generalmente coinvolti nelle reazioni di allerta, lotta e fuga (vasocostrizione: ulcerazione del setto nasale)

L'effetto è dovuto ad inibizione del recupero (mediante trasportatore) di amine neurotransmittitoriali da parte del terminale nervoso che le ha rilasciate

Il recupero (reuptake) costituisce il principale meccanismo di spegnimento del segnale sinaptico. Solo nel caso delle sinapsi che funzionano con acetilcolina il principale meccanismo di spegnimento del segnale è rappresentato dalla distruzione enzimatica del neurotrasmettitore (da parte delle acetilcolinesterasi)

La cocaina inibisce il trasportatore delle catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e della serotonina

Si ritiene che gli effetti "di allerta" e gli effetti somatici (periferici) siano dovuti alla maggior persistenza nello spazio sinaptico dei neurotrasmettitori catecolaminergici, mentre molti degli effetti sulla psiche sembrerebbero essere collegabili all'alterato funzionamento delle sinapsi serotoninergiche

tors, in italics. The final step occurs only in the adrenal medulla and in a few epinephrine-containing neuronal pathways in the brainstem.

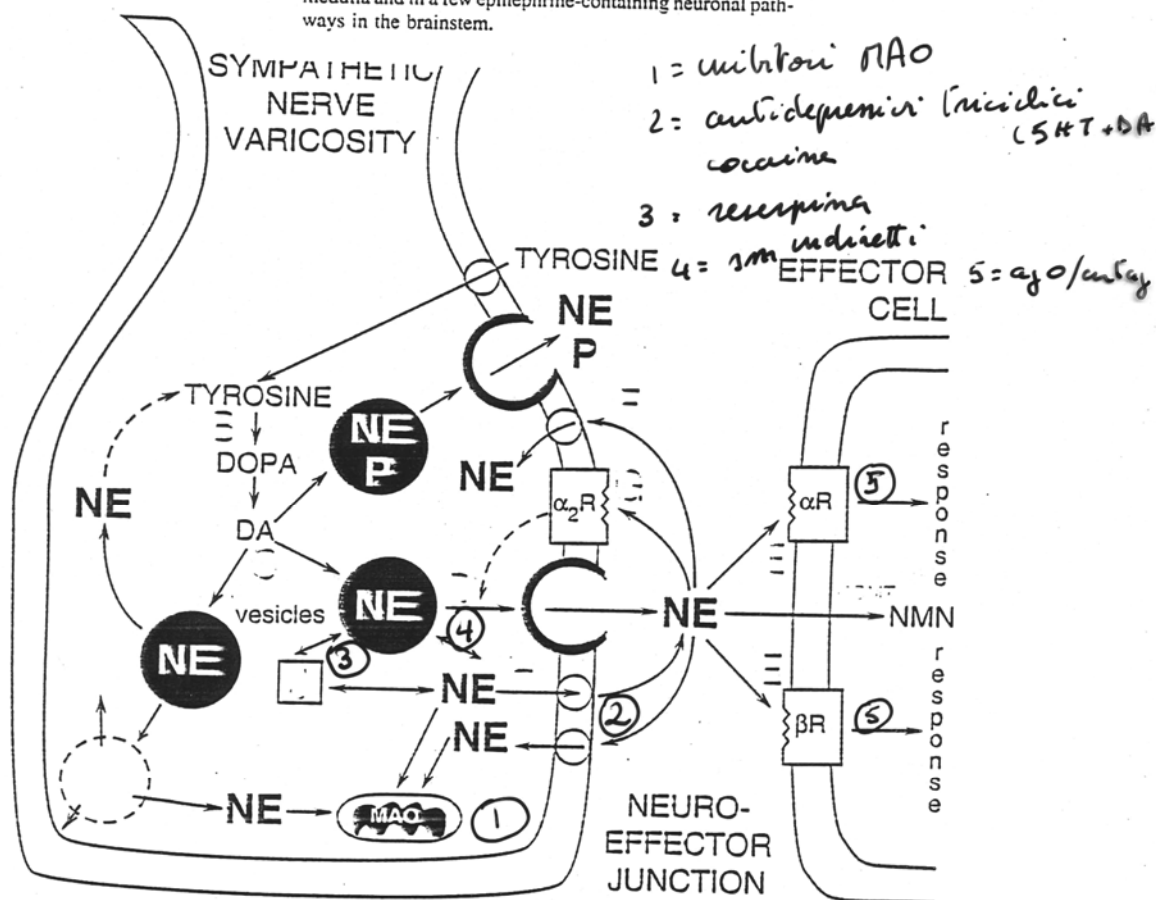


Figure 6-4. Proposed sites of action of drugs on the synthesis, action, and fate of norepinephrine at sympathetic neuroeffector junctions.

The events proposed to occur in this model of a sympathetic neuroeffector junction are as follows. Tyrosine is transported actively into the axoplasm (A) and is converted to DOPA and then to dopamine (DA) by cytoplasmic enzymes (B). Dopamine is transported into the vesicles of the varicosity, where the synthesis and the storage of norepinephrine (NE) take place (C). An action potential causes an influx of Ca^{2+} into the nerve terminal (not shown), with subsequent fusion of the vesicle with the plasma membrane and exocytosis of NE (D). The transmitter then activates α - and β -adrenergic receptors in the membrane of the postsynaptic cell (E). NE that penetrates into these cells (uptake-2) probably is rapidly inactivated by catechol-O-methyltransferase (COMT) to normetanephrine (NMN). The most important mechanism for termination of the action of NE in the junctional space is active reuptake into the nerve (uptake-1) and the storage vesicles (F). Norepinephrine in the synaptic cleft can also activate presynaptic α_2 -adrenergic receptors (G), and further inhibit exocytotic release of norepinephrine (dashed line). Other potential neurotransmitters [(e.g., ATP and peptides (P))] may be stored in the same or a different population of vesicles.

Sintomatologia euforica (dipende da dose, via di somministrazione, fattori individuali; robusta alla prima dose poi "irripetibile"), senso di sicurezza seguito da stato "ansioso" (binge ottenibile con somministrazioni piccole intervallate), perdita appetito, riduzione percezione fatica; a bassi dosaggi aumento libido e performance; tachicardia, ipertensione

All'aumentare della dose: deliri, paura, depressione, perdita controllo intellettuale, panico, allucinazioni visive e uditive, aritmie, cardiopatie, riduzione libido

Tossicità cronica: disturbi affettivi, della personalità e sintomatologia schizofrenica

AMFETAMINA

Inizialmente sviluppata come medicina; ora utilizzato solo per bambini ipercinetici; alcuni analoghi privi (?) di attività centrale sono usati come decongestionanti nasali

Storia: ma huang corrispondente a Ephedra Vulgaris estratta per broncodilatazione

Sintomatologia: azione pronunciata contro sonnolenza, fatica fisica e intellettuale

Abuso: compare nei piloti della RAF durante la II WW

Situazione drammatica nella comunità hippy di S Francisco negli anni '60: assunta ogni 2 ore per 6 giorni (rush) seguita da 4 giorni di depressione/sonno

Recente nuovo abuso di metamfetamina (ice, cristalli fumabili)

Sintomatologia

Comportamento stereotipato, aggressivo, anoressia

Le amfetamine sono classificate come “Farmaci simpaticomimetici indiretti”

Esse inducono un massiccio rilascio di catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina) dalle vescicole sinaptiche in cui sono immagazzinate. Le catecolamine che si riversano nel citoplasma sono poi rilasciate dal terminale nervoso (in modo non dipendente dall'attività)

Come conseguenza si ha stimolazione dei recettori per le catecolamine (da qui il termine di simpaticomimetico indiretto).

Se la dose è eccessiva, lo svuotamento delle vescicole è così massiccio che non vi sono più catecolamine nei terminali. Alla successiva somministrazione non è più possibile produrre un effetto (fenomeno detto: tachifilassi).

Molti farmaci usati come vasocostrittori nasali sono dotati di attività simpaticomimetica indiretta. Gli effetti psichici sono inferiori a quelli delle amfetamine sia perchè diversa è la via di somministrazione che per inferiore capacità di superare la barriera ematoencefalica.

Da notare che non tutti i vasocostrittori nasali sono simpaticomimetici indiretti; alcuni di questi stimolano direttamente i recettori adrenergici (es efedrina), altri sono dotati sia di attività diretta che di attività indiretta

CANNABINOIDI

Composti estratti da *Cannabis sativa* (canapa indiana); composto purificato: tetraidrocannabinolo (THC)

Descritti in libro medico cinese del 2000 AC

Conosciute le proprietà euforizzanti (demoniache) da greci e arabi

Principi attivi (circa 400) contenuti in tutte le parti della pianta, ma soprattutto in resina che ricopre inflorescenza matura

Bhang: resina meno arricchita da piante selvatiche

Ganja: più resina estraibile da foglie/inflorescenze di coltivazioni selezionate

Charas o hasish: estratto come sopra ma di alta purezza

Nuove canape di Thailandia, Hawaii e California hanno contenuto elevatissimo di THC

Agiscono su recettori specifici presenti nel corpo (sia nel SNC che in periferia); sono recettori accoppiati a proteine G; l'agonista naturale è un lipide rilasciato dalla membrana plasmatica (il modo di funzionare di questo sistema ricorda quello dell'acido arachidonico)

Sintomatologia variabile in funzione di dose, via di somministrazione, soggetto, occasione, aspettativa

Euforia con benessere e felicità (30 min); modificazione percezione tempo, vista e udito (rare allucinazioni) seguita da sonnolenza (o ilarità se in compagnia): divieto di guida

Alterazione memoria a breve termine con perdita senso del tempo (disintegrazione, per 6-8 ore)

Iperemia congiuntivale, tachicardia

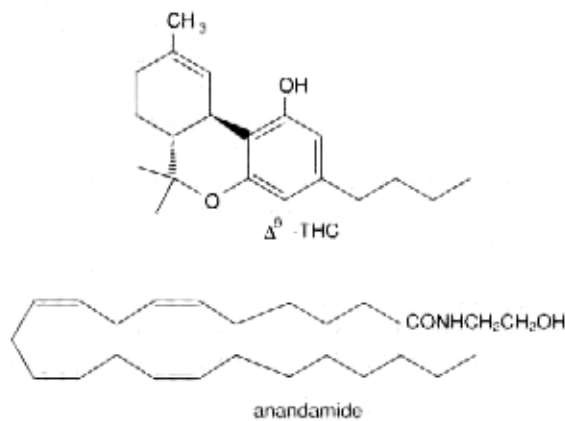
Alti dosaggi: delirio, panico, ipotensione ortostatica

No overdose letale

Uso terapeutico: antiemetico (AIDS, cancro)

BOX 1: Cannabinoidi

La **marijuana** (mistura da fumo preparata con le foglie della canapa - *cannabis sativa* -) e l'**hashish** (la resina estratta), da secoli sono utilizzate sia come sostanze voluttuarie, sia per scopi medicinali. Il costituente attivo della cannabis, il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) è stato isolato ed identificato nel 1964 e recentemente la Food and Drug Administration ha approvato la commercializzazione negli USA di una preparazione farmaceutica di Δ^9 -THC di sintesi. La disponibilità di agonisti cannabinoidi ha permesso di dimostrare l'esistenza, nel SNC ed a livello periferico, di recettori specifici appartenenti alla classe dei recettori accoppiati alle proteine G. Ne sono stati clonati due sottotipi CB1 e CB2 e sono stati recentemente prodotti topi carenti dei geni sia per il recettore CB1 che per il CB2.



Il recettore CB1 è abbondantemente distribuito nel SNC e periferico. È stato identificato nell'ippocampo, nelle regioni corticali associative, nel cervelletto e nei gangli della base (aree considerate responsabili degli effetti dei cannabinoidi su memoria, percezione e controllo dei movimenti). La mancanza di gravi effetti collaterali associati all'abuso di marijuana è spiegabile con la quasi totale assenza di tali recettori nel talamo, nel mesencefalo e nel midollo allungato.

Perifericamente, CB1 è un recettore presinaptico localizzato su terminali simpatici. Il recettore CB2, che ha solo il 44% di omologia con CB1, sembra essere esclusivo del sistema immune (milza, linfonodi, linfociti B, T, monociti). La maggior parte degli effetti dei cannabinoidi è mediata dall'attivazione della subunità α delle G proteine che inibisce l'adenilil-ciclastasi. La attivazione di CB1 inibisce i canali del Ca²⁺ (N e Q) ed attiva i canali del K⁺; l'inibizione dei canali N per il Ca²⁺ riduce la liberazione dei neu-

rotrasmettitori (acetilcolina, noradrenalina, glutammato) sia a livello centrale che periferico.

L'attivazione di CB2 inibisce la funzione immune riducendo la produzione di ossido nitrico (NO) attraverso la inibizione dell'adenilil-ciclastasi. Sono stati osservati anche effetti recettore-indipendenti: ad alta concentrazione, "in vitro", gli agonisti cannabinoidi, attraverso un meccanismo di perturbazione della membrana, stimolano la liberazione di acido arachidonico e la mobilitazione del Ca²⁺ dai pool citoplasmatici.

Nel 1992 è stato isolato dal cervello di maiale il primo endocannabinoide: l'*anandamide* (N-arachidonic-etanolamina, AEA) che è un eicosanoide costituito da un acido grasso a 20 atomi di carbonio, l'acido arachidonico, legato con legame amidico all'etanolamina. Un altro candidato ad agonista endogeno è stato successivamente isolato dall'intestino di cane e identificato in *2-arachidonilglicerolo* (2-AG). Anandamide è il prototipo di una famiglia di N-aciletanolamine (NAE) che hanno moderata affinità per CB1 e CB2. AEA è presente in alte concentrazioni nell'ippocampo, nello striato, nel cervelletto e nella corteccia, zone ricche di recettori CB1, e nella milza, sede dei recettori CB2. È presente anche nel plasma. Quando iniettata nel cervello, produce effetti cannabinoidi-simili di breve durata. AEA, essendo un composto lipofilo, non viene immagazzinata in vescicole sinaptiche, ma è presente nella membrana cellulare in un precursore fosfolipidico da cui viene, "a richiesta", liberata in seguito all'attivazione di una opportuna fosfolipasi quando il contenuto intracellulare di Ca²⁺ è elevato. Riguardo alla inattivazione, è stato dimostrato che gli endocannabinoidi vengono attivamente riassorbiti attraverso un carrier selettivo per essere poi degradati da una amidoidrolasi endocellulare.

Il Δ^9 -THC produce nell'uomo una sensazione di benessere e rilassamento non diversa da quella prodotta dall'etanolo. Aumenta l'appetito, induce bradicardia, vasodilatazione (particolarmente marcata sui vasi della sclera e della congiuntiva, producendo i caratteristici occhi arrossati), riduce la pressione intraoculare; provoca broncodilatazione. Δ^9 -THC per via orale, a basse dosi può controllare la nausea indotta dai chemioterapici antineoplastici (inibisce direttamente i recettori 5-HT₃) e stimolare l'appetito senza significativi effetti psicotropi. I cannabinoidi sono stati utilizzati anche nella sclerosi multipla e nelle sindromi spastiche. L'elevata densità di recettori CB1 nei centri deputati al controllo del movimento (cervelletto, gangli della base) indica un ruolo per i

segue Box 1: Cannabinoidi

cannabinoidi nel controllo dei disordini motori. Nella corea di Huntington c'è una precoce riduzione dei recettori per i cannabinoidi.

Un altro potenziale uso terapeutico della cannabis è come agente antipertensivo: AEA ha effetto vasodilatatore, soprattutto sui vasi di resistenza. È stato recentemente dimostrato che viene prodotta anche dalle cellule endoteliali. Il potente effetto analgesico dei cannabinoidi, nei roditori, e la presenza di recettori CB1 in aree del cervello e del midollo spinale deputate alla elaborazione degli stimoli nocicettivi indicano un ruolo degli endocannabinoidi nel controllo della trasmissione del dolore. La somministrazione dell'antagonista CB1, SR 141716A, o la somministrazione di oligonucleotidi antisense diretti contro i CB-recettori induce iperalgesia (NMDA-dipendente, in quanto antagonizzata da antagonisti dei recettori NMDA) indicando che in condizioni normali c'è una attivazione tonica del sistema cannabinoide. La presenza nel tessuto cutaneo di recettori CB1- e CB2-simili, tonicamente attivati da AEA ed altre NAEs ivi prodotte, tende a dimostrare che gli endocannabinoidi endogeni contribuirebbero anche a tamponare i

segnali dolorosi emergenti dai tessuti lesi partecipando così al controllo intrinseco nella fase iniziale del dolore. La maggiore riserva all'uso terapeutico di Δ^9 -THC o marijuana riguarda il potenziale abuso e la convinzione che possa essere la porta di ingresso per le droghe pesanti.

Farmacologia dei recettori cannabinoidi.

| Composto | Recettori | |
|--------------------------|-------------|-------------|
| | CB1 (k, nM) | CB2 (k, nM) |
| <i>Agonisti endogeni</i> | | |
| AEA | 400 | 1760 |
| 2-AG | 470 | 1400 |
| <i>Agonisti</i> | | |
| HU210 | 0,06 | 0,5 |
| CP55.940 | 3,7 | 2,55 |
| Δ^9 -THC | 53 | 75 |
| WIN55212-2 | 62 | 3,3 |
| <i>Antagonisti</i> | | |
| SR141716A | 12 | 0,6 |
| SR144528 | 400 | 0,6 |

PSICOTOMIMETICI

Producono distorsioni della percezione simili a quelli osservati in paziente psicotici

Nessun uso terapeutico significativo

Derivati indolaminici: LSD, dimetiltriptamina e psilocina

Derivati feniletilaminici: Mescalina

Derivati fenilisopropilaminici DOM, MDA, MDMA (ecstasy)

Derivati arilcicloesilaminici: fenciclidina (allucinogeno inizialmente usato in neurolepto)

TOSSICITÀ CRONICA COMUNE:

- Psicosi, reazioni depressive, stati paranoici
- Flash backs (più frequenti per LSD, psilocibina, THC) sono effetti comportamentali da sostanza che compaiono anche senza assumere la sostanza; provocano stato ansioso per incapacità di controllo (hallucinogen persisting perception disorder)
- Lesioni sistema serotoninergico

LSD

Derivato dell'acido lisergico, componente strutturale dell'ergot estratta da *Claviceps purpurea*, parassita del grano

SINTOMATOLOGIA ACUTA

- Compare in 1 ora e dura 6-8 ore
- Effetti somatici (debolezza, tremore, vertigini, incoordinazione motoria) compaiono subito e sono seguiti da effetti percettivi entro la I ora (fenomeni sinestetici, alterazioni della vista, dell'udito, della percezione delle dimensioni del proprio corpo e degli oggetti circostanti) a cui fanno seguito effetti psichici (cambiamento dell'umore sensazioni smorzate e incontrollabili, sensazione di disintegrazione corpo-mente): trip (possono essere anche bad trips)
- Alterazioni misurabili dell'attenzione, della concentrazione e delle motivazioni
- Midriasi e alterazioni (simpatiche) periferiche compreso ipertermia, nausea, ansia

EFFETTI CRONICI

- Tolleranza rapida; perdita di tolleranza altrettanto rapida alla sospensione

- Tolleranza crociata con mescalina, psilocibina; no con amfetamine, THC
- Comparsa di stati psicotici

PSILOCINA

- Dal fungo magico del Centro America
- Il principio attivo è molto simile alla serotonina, un neurotrasmettitore molto importante in quei circuiti neuronali deputati alle attività psichiche
- Effetti simili a LSD (ma effetti di stimolazione comportamentali meno marcati)

DMT

- Effetti psichedelici simili a LSD ma più brevi e rapidi
- LSD dell'uomo d'affari

MESCALINA

- Estratto dal cactus Pejote dagli Atzechi che però induce sintomatologia diversa dal principio attivo purificato

FENILISOPROPILAMINE

TMA, DOM, MDA, DMDA: differiscono per proprietà farmacocinetiche e potenza

MDMA: Ecstasy

- Popolare perchè a basse dosi induce euforia, aumento del senso di autoconsapevolezza senza indurre effetti psicotici o distorsioni visive
- E' simile ad amfetamine e quindi ha azioni psicostimolanti e, a differenza con altri psicotomimetici, è frequente la comparsa di autosomministrazione-dipendenza fisica e ha effetti periferici marcati
- Frequenti: nausea, appannamento visivo, panico
- Sintomatologia da astinenza: insonnia, dolore muscolare, affaticamento, sonnolenza
- Meccanismo d'azione: in parte simile a quello della cocaina (inibizione reuptake di serotonina)