

Psicofarmacologia

Inviato da Administrator

Introduzione La farmacoterapia in ambito psichiatrico, è relativamente recente -l'importanza della clorpromazina[1] nel trattamento della schizofrenia non era di fatto rilevata fino agli anni 50 (1954)- ma ha enormemente migliorato la prognosi dei pazienti. Ai medicinali moderni, va riconosciuta la caratteristica, del tutto nuova, di integrarsi con la condotta psicoterapica. Le modificazioni che essi inducono nello stato di coscienza e nel tono dell'umore sono generalmente graduali, e quindi ben governabili in ogni momento. Ne risulta un profondo mutamento nell'atmosfera del ricovero ospedaliero e nei rapporti fra malato ed ambiente, ed inoltre un mutamento non meno rilevante delle manifestazioni morbose, dato che il malato stesso ne risente ben presto l'azione. Compaiono aspetti nuovi, alcuni -persino spiacevoli- riferiti ad "effetti secondari" (in altre parole non ricercati) dei farmaci, altri conseguenti a modificazioni strutturali o sintomatiche della malattia, che può assumere fisionomie un tempo sconosciute: è questa la cosiddetta "rivoluzione chemioterapica". Dopo circa un ventennio di entusiasmo incondizionato, oggi si è persuasi che gli psicofarmaci hanno un'azione più sintomatica che causale, nel senso che l'andamento del disturbo psichico risulta più modificato nelle sue manifestazioni che nelle sue dinamiche profonde. Neurotrasmettitori I neurotrasmettitori (NT) sono sostanze chimiche prodotte nelle terminazioni sinaptiche dei neuroni in seguito a stimolazione nervosa. Il neurotrasmettitore, in genere presente in vescicole, è rilasciato nello spazio intersinaptico e trasmette l'impulso nervoso al neurone successivo attraverso l'attivazione di un recettore specifico, inibendone o eccitandone l'attività. Si ritiene che ogni neurone, sebbene possa formare centinaia o migliaia di sinapsi, possa secernere un solo neurotrasmettitore; esempi di neurotrasmettitore sono l'acetilcolina, mediatore dello stimolo nel sistema parasimpatico e nella giunzione neuromuscolare, l'adrenalina e la noradrenalina, del sistema ortosimpatico. Altri neurotrasmettitore sono la serotonina, la dopamina, l'acido gamma amminobutirrico, la glicina, e le encefaline.. I principali NT

- acetilcolina (Ach) è il principale neurotrasmettitore (NT) dei motoneuroni, delle fibre pregangliari autonome, di quelle postgangliari colinergiche (parasimpatico) e di molti neuroni del SNC
- dopamina (DA) è il NT di alcune fibre periferiche e di molti neuroni centrali come substantia nigra del mesencefalo e dell'ipotalamo
- noradrenalina (Nadr) è il NT della maggior parte delle fibre parasimpatiche postgangliari e di molti neuroni centrali
- serotonina (5-HT) è il NT di gran parte dei neuroni centrali
- acido c-amminobutirrico (GABA) è il NT col maggior effetto di tipo inibitorio del SNC ed è presente in molti neuroni centrali

- b-endorfina (b-End) è un NT polipeptico di molti neuroni centrali

Gli psicofarmaci La classificazione degli psicofarmaci è particolarmente difficile. Molto spesso, l'attività di questi composti è valutata non tanto in base ad effetti farmacologici definiti quanto alla luce di risultanze e impressioni di carattere clinico. D'altra parte, essendo poco noto il meccanismo d'azione, non è possibile raggruppare in modo razionale gli psicofarmaci per categorie definite, anche quando si considerino le affinità d'indicazione terapeutica esistenti tra i vari composti. Per di più, quasi tutti gli psicofarmaci possiedono, accanto all'azione psicotropa, effetti più o meno marcati a livello periferico, cosicché i risultati del loro impiego non riflettono solo le influenze esercitate sui centri nervosi superiori, ma sono la risultante degli effetti a carico della sfera psichica, della sfera neurologica centrale e periferica e dell'azione sui vari organi e apparati extracerebrali. Con diverse riserve deve essere quindi considerata la classificazione che tiene conto sia dei parametri farmacologici sperimentali sia di criteri d'ordine clinico-terapeutico. È da sottolineare che, accanto a farmaci di notevole importanza clinica, come i sedativi, i tranquillanti, gli antidepressivi, vi è la categoria degli psicostimolanti che ha impieghi terapeutici limitati, comprendendo però sostanze di grande interesse tossicologico per la proprietà di provocare assuefazione o per l'impiego voluttuario e incontrollato che di loro viene fatto (v. droghe). Per esigenze pratiche una caratteristica degli psicofarmaci che deve essere definita è quella della selettività d'azione: in questo senso esistono psicofarmaci ad ampio spettro d'azione, come i barbiturici, i quali risultano attivi nel combattere la maggior parte degli stati di tipo eccitatorio; altri psicofarmaci hanno invece uno spettro di attività molto ristretto e selettivo; psicofarmaci es., i derivati triciclici, che possiedono efficacia clinica soltanto nelle sindromi di tipo specificamente depressivo. Sempre nell'ambito degli antidepressivi esistono composti attivi prevalentemente sul tono dell'umore (timolettici) e composti con più intensa attività neuropsicostimolante (timeretici). A loro volta questi farmaci agiscono con differente intensità secondo che nel quadro depressivo predomini uno stato di agitazione ansiosa, o un blocco dell'ideazione, o l'inibizione psicomotoria, ecc. Una certa selettività d'azione si riconosce anche ai tranquillanti maggiori o neurolettici, composti che possiedono una spiccata attività antipsicotica attraverso la quale è possibile controllare stati allucinatori e deliranti e turbe di carattere schizofrenico.

- SEDATIVI che comprendono:

- barbiturici

- nonbarbiturici

- TRANQUILLANTI che comprendono:

- TRANQUILLANTI MAGGIORI (o NEUROLETTICI)

- TRANQUILLANTI MINORI

- ANTIDEPRESSIVI suddivisi in tre tipologie:

- Inibitori delle MAO (Mono Ammino Ossidasi)

- Triciclici

- Altri

- PSICOSTIMOLANTI

- Psicoanaletici
- psicodislettici Fenotiazine ed altri farmaci antipsicotici

Composto organico eterociclico che si ottiene per fusione della difenilammina alla presenza di zolfo. La f. viene adoperata come insetticida e, in medicina, come antisettico delle vie urinarie e come antielmintico. La sua importanza è tuttavia legata alle proprietà farmacologiche di un vasto gruppo di derivati (derivati fenotiazinici o fenotiazine) utilizzati nel trattamento delle psicosi e delle sindromi maniacali, nell'alcolismo, nel vomito di varia origine, nella preanestesia chirurgica. Le f. più usate sono la clorpromazina (Largactil), la levomepromazina (Nozitan), la tioridazina (Melleril), la perfenazina (Trilafon), la promazina (Prazine), la flufenazina (Dapotum).

Aloperidolo Farmaco derivato dal butirrofenone, dotato di intensa attività neuro- e psico-deprimente. In particolare, possedendo effetti antipsicotici, tranquillanti, anti-allucinogeni, adrenolitici, antiemetici, l'aloperidolo trova impiego elettivo negli stati deliranti e maniacali, nella schizofrenia e nelle gravi condizioni di agitazione psichica. Un campo recente di utilizzazione dell'aloperidolo è la cosiddetta neuroleptoanalgesia, medicazione preanestetica attuata in campo operatorio somministrando l'aloperidolo associato a potenti analgesici (in genere derivati dalla morfina). Tale procedura rende più sicura la narcosi nei cardiopatici e permette talora interventi operatori su soggetti in stato cosciente, condizione di grande vantaggio in varie pratiche neurochirurgiche e otorinolaringoiatriche. L'aloperidolo presenta vari effetti collaterali, quali depressione psichica, anoressia, allergie, disturbi extrapiramidali (tremori, irrequietezza, spasmi muscolari). Proprietà farmacologiche generali

La clorpromazina (Largactil) è il prototipo degli antipsicotici; benché abbia un effetto sedativo, soprattutto all'inizio del trattamento sino al raggiungimento della tolleranza, non è usata per questo scopo a causa degli effetti collaterali. Provoca inoltre una perdita dell'iniziativa, disinteresse per l'ambiente, povertà affettiva ed emozionale, sonnolenza, una ridotta risposta agli stimoli. Nei soggetti psicotici calma l'agitazione, eliminando in pochi giorni i sintomi della malattia (allucinazioni, illusioni, disorganizzazioni del pensiero). Possono comparire dei segni neurologici quali bradicinesia, tremore, sintomi parkinsoniani e raramente irrequietezza. Effetti comportamentali e psicofisiologici: diminuzione del comportamento operante ed esplorativo, inibizione dell'alimentazione, blocca il vomito, i riflessi spinali invece rimangono invariati. Effetti sull'attività motoria: solitamente vi è un rallentamento dell'attività motoria (anche se vi può essere come effetto collaterale un aumento dell'attività motoria - acatisia -). La clorpromazina provoca il rilasciamento della muscolatura scheletrica in condizioni spastiche (anche se il diazepam [Valium] è più efficace in questo senso), può dare effetti parkinsoniani. Effetti sul sonno: questi sono consistenti (normalizzano i disturbi del sonno), ma sono più indicate in questo caso le benzodiazepine. Possono potenziare l'azione degli oppioidi, e degli ipnotici (Haldol, Imap e Orap non agiscono sul sonno). Altri effetti comportamentali: danno una diminuzione della vigilanza (nei compiti operativi come ad esempio guidare una macchina), mentre a livello intellettuale non vi sono particolari alterazioni. Effetti su aree specifiche del SNC: i meccanismi d'azione sono sconosciuti, in teoria antagonizzano la dopamina a livello dei gangli della base e del sistema limbico. Soglia delle convulsioni: questi abbassano la soglia delle convulsioni specialmente nei pazienti con precedenti epilettici o che hanno sospeso recentemente l'uso di sostanze depressive del SNC (alcol, droghe, ecc.). Gangli della base: si ritiene che agiscono a livello del nucleo caudato, globo pallido e putamen, influenzando i movimenti posturali e quelli involontari per un possibile effetto antidopaminergico (questo perché aumenta i metaboliti della dopamina misurabile nell'urina), vi sono dunque degli effetti extrapiramidali. Ipotalamo: agiscono a livello endocrino sull'ipotalamo - ipofisi (per probabile effetto della dopamina) aumentando la secrezione di prolattina, che può provocare un'ipertrofia mammaria e galattorrea anche negli uomini. La bromocriptina (Parlodel) invece inibisce la secrezione della prolattina, è usata nei trattamenti del Parkinson. Può provocare anche un effetto poichilothermico (ipotermia) spesso usato a scopo chirurgico. Tronco dell'encefalo: dà una lieve depressione sulla respirazione, del sistema vasomotorio con una conseguente ipotensione (ortostatica) è in ogni caso raro che provochi il coma. Zona chemiosensibile (zona grilletto): a dosi piccole previene il vomito e la nausea agendo sui ricettori dopaminergici del bulbo. Nervi periferici: è un potente anestetico locale ma non viene usato a tale fine (clorpromazina). Sistema nervoso autonomo: hanno un'azione di blocco dell'attività colinergica (stimola il simpatico), ed un'azione adrenergica, l'azione di questi farmaci è resa imprevedibile dal fatto che hanno un effetto antistaminico e antitriptaminergico (antiserotoninergico). Possono causare turbe della visione (midriasi - miosi), stipsi e ritardo dell'attività secretoria e della motilità dello stomaco, diminuiscono la sudorazione e la salivazione e nei maschi con problemi di prostata possono dare una ritenzione urinaria (effetto anticolinergico), inoltre inibiscono l'ejaculazione senza alterare l'erezione. Fa eccezione la clozapina (Leponex). Rene: ha un effetto diuretico, inibendo la secrezione del ormone antidiuretico ADH, e dell'assorbimento dell'acqua e degli elettroliti a livello del tubulo renale. Fegato: per motivi di ipersensibilità al farmaco raramente può dare un ittero biliare, solitamente non influisce sulla funzionalità epatica. Sistema endocrino: come già accennato aumenta la secrezione di prolattina con conseguente galattorrea e ipertrofia mammaria (ginecomastia), in questo senso si pensa che vi possa essere un rischio di carcinoma mammario che però non è mai stato riscontrato. Vi è un aumento dell'appetito e dunque un aumento del peso, inoltre può ridurre la tolleranza al glucosio e diminuire la secrezione dell'insulina. Sistema cardiovascolare: si può notare un'ipotensione (ortostatica) e una tachicardia riflessa che dopo alcune settimane di assunzione del farmaco il problema scompare. Assorbimento, destino ed escrezione L'assorbimento degli antipsicotici è imprevedibile (sia in pastiglie sia in gocce). La somministrazione parenterale I/M può aumentare di 10 volte la biodisponibilità del farmaco che è altamente lipofilo, e che ha un'elevata affinità alle proteine, questi tendono ad accumularsi nel cervello, polmoni e tessuti riccamente vascolarizzati, passano anche nella circolazione fetale. Per quanto riguarda la farmacocinetica hanno un T_{1/2} di eliminazione plasmatica che va dalle 10 alle 20 ore. Gli effetti biologici di una dose permangono per circa 24 ore, teoricamente questo fatto incoraggerebbe a somministrare il farmaco una volta il giorno, ma per mantenere un tasso costante nel plasma è meglio somministrarlo in

diverse dosi. Dopo diversi mesi della sospensione della terapia farmacologica si possono trovare ancora dei metaboliti del farmaco nell'organismo, motivo per il quale si pensa che la riaccutizzazione della malattia avvenga in modo tardivo. Questi farmaci possono mutare il metabolismo a livello epatico: più medicamento si assume, maggiore sarà la quantità eliminata (meccanismo di assuefazione). L'età è un fattore determinante per l'eliminazione del farmaco: nel feto, nel bambino e negli anziani questo avviene molto più lentamente, per una diminuita capacità di metabolizzarlo. Il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo circa 2-4 ore se somministrato per OS, se somministrato IM invece dopo 15-30 minuti si ha il picco massimo. L'assorbimento della clorpromazina viene alterato dal contenuto gastrico, antiacidi, antiparkinsoniani e anticolinergici (perché modificano la peristalsi). Questi farmaci si legano in modo cospicuo alle proteine (95%); la concentrazione nel cervello (ricco di tessuti grassi) può superare di 10 volte quella plasmatica, il volume di distribuzione è molto alto. Non c'è una dose fissa per gli antipsicotici, i dosaggi vanno personalizzati. Il medicamento viene metabolizzato in diversi modi e con diversi metaboliti (per la clorpromazina sono stati individuati 10-12 metaboliti diversi). L'elevata attività anticolinergica del farmaco può influenzare sul riassorbimento del farmaco stesso a livello intestinale. Tolleranza e dipendenza fisica I neurolettici non provocano tossicodipendenza, anche se si può verificare un certo grado di dipendenza fisica. Vi può essere una certa tolleranza ad alcuni effetti come quello del sonno (dopo alcune settimane). Una certa tolleranza può svilupparsi nel corpo per una modificazione dei recettori. Reazioni tossiche ed effetti collaterali Gli antipsicotici hanno un favorevole indice terapeutico e un buon margine di sicurezza, gli eventi di morte per neurolettici sono rari almeno che vi sia una somministrazione contemporanea di altre sostanze quali alcool, benzodiazepine, barbiturici ecc. Effetti collaterali si possono verificare come abbiamo già accennato a carico del SNC, sistema cardiovascolare, sistema nervoso autonomo e delle funzioni endocrine. Come effetti secondari le fenotiazine possono causare cardiopalmo, congestione nasale, secchezza delle mucose, stipsi, astenia, sonnolenza, ipotensione ortostatica, possibilità d'innalzamento della temperatura, ipotermia, arresto cardiocircolatorio e dunque alla morte. Effetti collaterali di tipo neurologico Coinvolgono particolarmente il sistema extrapiramidale specialmente con le fenotiazine più usate (Largactil e Nozinan) e l'aloiperidolo (Haldol), mentre si riscontra un minor effetto di questo tipo con la tioridazina (Melleril), sulpiride (Dogmatil), e la clozapina (Leponex). Alcuni di questi effetti compaiono precocemente: riduzione dei movimenti volontari -acinesia- specie al volto e agli arti, rigidità e tremore alle estremità. Questi effetti collaterali possono essere confusi con una depressione (inespressione del viso, lentezza dei movimenti), incoercibilità di mantenersi in costante movimento -acatisia- questa può essere confusa con l'agitazione psicomotorica al che si verifica spesso per una diagnosi mal posta l'aumento della terapia che provoca l'aumento della sintomatologia, mentre invece l'intervento corretto sarebbe ridurre la terapia (spesso gli antiparkinsoniani non bastano a ridurre questo sintomo). Si possono verificare anche delle reazioni distoniche: smorfie del viso e torcicollo, crisi oculogire (non confondere con una crisi isterica o epilettica!!!) sensibile alla somministrazione di antiparkinsoniani IM.

reazione
caratteristiche tempo di massimo rischio meccanismo ipo-tizzato terapia distonia acuta
spasmo dei muscoli linguiali, facciali e dorsali del collo; la sintomatologia può imitare un quadro convulsivo non iste-rico
1-5 giorni sconosciuto svariati interventi terapeutici: gli anti-parkinsoniani risultano di utilità dia-gno-stica e
curativa parkinsonismo rigidità, tremore, bra-dicinesia, po-vertà espressiva 5-30 giorni
antagonismo della dopamina Antiparkinsoniani Es. biperidene (Akineton) acatisia irrequietezza
moto-ria, assenza di stato an-sioso o agitatorio 5-60 giorni sconosciuto riduzione della dose,
sostituzione del far-maco. Anti-parkinso-niani, ben-zodiaze-pine discinesia tar-diva discinesia oro-facciale;
movimenti coreoatetossici diffusi insorge dopo mesi o anni della terapia e peggiora al mo-mento della
so-sensione del far-maco È ipotizzata un'iperfunzionalità dopaminergica È essenziale la pre-venzione:
la tera-pia è insoddisfa-cente (no Akineton) tremore periorale (sindrome del coniglio) Il tremore periorale
può essere una va-riante tardiva del par-kinsonismo insorge dopo mesi o anni della terapia sconosciuto
spesso sono utili gli antiparkinsoniani La discinesia tardiva appare tardivamente, si riscontra più
frequentemente (10%) negli anziani o cronici specialmente le donne questa è caratterizzata da movimenti involontari
stereotipati (succhiamento, schiocco delle labbra, spostamenti laterali della mandibola e della lingua), che scompaiono
durante il sonno: non c'è una terapia valida. Un altro sintomo tardivo è il tremore periorale (sindrome del coniglio),
che però viene spesso incluso come un sintomo della discinesia tardiva, anche se andrebbe meglio classificata fra le
reazioni coreatotossiche. È importante prevenire le sindrome neurologiche: ad esempio non usando costantemente un
antiparkinsoniano per evitare la comparsa precoce degli effetti extrapiramidali (che si verificano con neurolettici ad alta
potenza - butirrofenoni, piperai derivati-), questo deve essere riservato ai casi conclamati di reazioni extrapiramidali che
di solito si verificano dopo parecchie settimane dal trattamento con antipsicotici, dove vi è già una tolleranza agli effetti
extrapiramidali dunque si riduce la necessità degli antiparkinsoniani. La miglior prevenzione consiste in definitiva
nell'uso di neurolettici a bassi dosaggi. Ittero I casi sono rari e si verificano particolarmente con la
clorpromazina, questo compare precocemente (dalla 2°-4° settimana), provoca un aumento delle fosfatasi alcaline e della
bilirubina nel plasma, mentre nelle urine troviamo delle componenti biliari che possono indurre prurito. L'ittero
dipende dalla sostanza e non dalla quantità. È un ittero di tipo ostruttivo che può derivare da un aumento della viscosità della
bile vi è un aumento dei canali, vi può essere un'epatomegalia. Discrasia ematica (influsso sul sangue) Nel corso
di una terapia con antipsicotici (soprattutto Leponex) è possibile trovare una leucocitosi, leucopenia, eosinofilia,
agranulocitosi; questo avviene quando si utilizzano massicce dosi di farmaco e insorge entro le prime 8-12 settimane, la
comparsa può essere improvvisa per questo ad ogni sintomo d'infezione (specie delle vie aeree superiore) è
necessario eseguire un'accurata analisi ematologica. Infatti per le prime 18 settimane è necessario controllare la
formula leucocitaria. Reazioni cutanee Queste sono frequenti sotto forma di orticaria o dermatite, si presentano nel 5%
dei casi. La forma più frequente è una fotosensibilizzazione (specie per la clorpromazina) che si presenta come
un'ustione solare, che si può prevenire usando delle creme solari ad elevato fattore protettivo evitando

Esposizione al sole. Alterazioni della pigmentazione Fenomeni d'iperpigmentazione con un colorito blugrigiastro in quelle regioni esposte al sole si possono verificare specialmente in quei soggetti che fanno uso di fenotiazine. Inoltre vi possono essere disturbi della vista quali cataratta, offuscamento della vista, malattie della cornea, cecità, questo si riscontra in quelle persone che assumono consistenti dosi di neurolettico (superiori ai 1000 mg pro die), la sospensione del farmaco annulla l'effetto collaterale. Effetti metabolici La clorpromazina aumenta significativamente la concentrazione plasmatica del colesterolo. Interazioni con altri farmaci Le fenotiazine, i butirrofenoni e i tioxanteni, un'altra classe di neurolettici (Clopixol, Fluanxol, Truxal), interferiscono potenziando l'effetto dei sedativi, analgesici, antistaminici, alcool, oppioidi, barbiturici (con questi ultimi due l'effetto potenziato può essere letale). Sindrome maligna da neurolettici La sindrome maligna da neurolettici è una grave complicazione che tutti i neurolettici possono potenzialmente indurre. Dose elevate di fenotiazine, piuttosto che aloperidolo, in modo particolare somministrati per via parenterale, possono indurre questa sindrome; anche neurolettici depôt (Haldol Decanoas, Clopixol Depôt, Fluanxol Depôt, ecc.) possono essere i responsabili di questo. I segni precursori sono costituiti da: rigidità, una sindrome bucco incoercibile linguo masticatoria intensa (sindrome del coniglio), restrizione della gola acinesia assoluta o un'agitazione incoercibile, disturbi della deglutizione, ipersciallorea, traspirazione profusa, tachicardia e mutismo. I segnali d'allerta sono il rialzo termico persistente (febbre centrale) durante le 24 ore senza causa infettiva. Il quadro clinico è costituito da un'ipertermia che supera i 40 gradi centigradi, un'ipertensione con rigidità plastica, acinesia, fenomeni discinetici, disfagia, tachicardia con instabilità pressoria, ipersciallorrea, pallore con sudorazione profusa, polipnea, spasmo bronco polmonare, incontinenza urinaria. Lo stato di coscienza è spesso perturbato, il paziente è stuporoso, obnubilato e può evolvere rapidamente verso il coma; una volta innescata la sindrome si sviluppa in 24 - 72 ore e la morte può sopraggiungere rapidamente con un quadro di tipo sindrome pallore ipertermico sia per collasso cardiovascolare sia per insufficienza respiratoria. Gli esami clinici mostrano in particolare leucocitosi ed un aumento delle CPK muscolari che rappresenta il miglior elemento per una sorveglianza di una sindrome maligna da neurolettici. Attitudine terapeutica: sospensione dei neurolettici, trasferimento del paziente in cure intense con un trattamento sintomatico con correzione dei deficit metabolici ed assistenza cardiorespiratoria; trattamenti con antagonisti dopaminergici come la bromocriptina 15-30 mg/die (Parlodel) sono proposti.

Benzodiazepine Psicofarmaci con proprietà tranquillizzanti. Le benzodiazepine hanno importanti applicazioni in medicina, oltre che come ipnotici e sedativi, come ansiolitici, anticonvulsivanti, miorelassanti, farmaci preanestetici e anestetici. Varie modificazioni strutturali hanno dato origine a numerosi composti, finora 2000, con attività farmacologica simile. Gli effetti più importanti che derivano dall'azione delle benzodiazepine sul sistema nervoso centrale sono: la sedazione, l'ipnosi, la diminuzione dell'ansia e l'attività anticonvulsivante. Una sola benzodiazepina, l'alprazolam (Xanax), sembra avere effetti antidepressivi in alcune situazioni cliniche. Sono solo due le azioni farmacologiche indotte a livello periferico: la vasodilatazione delle coronarie, riscontrata in seguito a somministrazione di dosi terapeutiche di certe benzodiazepine, e il blocco neuromuscolare, riscontrato solo con altissime dosi. Le benzodiazepine provocano meno disturbi collaterali di altri farmaci, p. es. i barbiturici, che agiscono sul sistema nervoso centrale. È da ricordare, tuttavia, che le benzodiazepine possono produrre disturbi (p. es. un aumento del tempo di reazione, disorganizzazione del pensiero, scoordinazione motoria), tali da rendere pericolosa la guida dell'automobile. Sono stati riscontrati anche casi di effetto - paradosso (soprattutto nei bambini e nelle persone anziane), come un incremento dell'incidenza di incubi notturni, ansia, irritabilità, tachicardia, sudorazione e, in alcuni casi, stati depressivi e idee di suicidio. Tra i composti di più largo impiego figurano il diazepam (Valium), l'oxazepam (Seresta), il flurazepam (Dalmadorm), il midazolam (Dormicum), il lorazepam (Temesta), il lormetazepam (Loramet), il flunitrazepam (Rohypnol). Effetti sul SNC: agiscono potenziando gli effetti del GABA e di altri neurotrasmettitori inibitori, l'effetto principale possiamo apprezzarlo sulla riduzione dell'ansia (ansiolitici). Effetti sul sonno: hanno un effetto ipnotico, con modesti effetti sulla componente REM, mentre sopprimono le fasi più profonde del sonno (stadio 4), inoltre aumentano il tempo di sonno. Viene usato particolarmente nella terapia del pavor nocturnus associato allo stadio 4 del sonno. Effetti sul EEG: provocano un aumento dell'attività beta e complessivamente di tutto l'EEG. Tutte le benzodiazepine alzano la soglia delle convulsioni (anticonvulsivi), motivo per il quale vengono indicati per l'epilessia: (clonazepam, commercialmente distribuito come Rivotril). Sistema cardiovascolare e respiratorio: vengono ampiamente usati nei cardiopatici. Il Valium (diazepam) I/V -5/10 mg-provoca una lieve riduzione dell'attività respiratoria, della PA e del lavoro del ventricolo sinistro, gli effetti sono comunque trascurabili specialmente se somministrate per OS alle consuete dosi terapeutiche. Muscolatura scheletrica: viene utilizzato come muscolo-rilassante somministrato I/V, (questa azione si verifica per tutti i depressori del SNC). Assorbimento ed escrezione Le benzodiazepine vengono assorbite in modo lento se somministrate per OS, con un picco massimo che viene raggiunto prima di alcune ore (meno il Diazepam - 1 ora-), nel soggetto adulto. Il legame alle proteine è abbastanza elevato (85-95%), questo limita l'efficacia della dialisi in caso d'intossicazione; l'antidoto specifico è l'Anexate (flumazenil), un farmaco che si fissa sui recettori delle benzodiazepine. Il volume di distribuzione varia da 1-3 l/Kg. Per alcune benzodiazepine si riscontrati dei picchi di concentrazione plasmatica secondari dovuti ad un possibile circolo entero-epatico. È possibile riscontrare la formazione di metaboliti attivi che possono alterare i reali valori di emivita biologica. Con una dose doppia del normale è possibile riscontrare già effetti sedativi spiccati ed indesiderati, motivo per il quale si sconsiglia la presa del farmaco in un'unica dose giornaliera. Nell'anziano e nel neonato (prematuro) il diazepam può avere un'emivita di 3-4 volte superiore alla norma, anche in caso di epatopatia. Tolleranza e dipendenza fisica

Il rischio della comparsa di una sindrome d'astinenza compare in quelli pazienti che ne fanno uso per più di 3 mesi (si sono registrati casi in trattamenti di 4-6 settimane), l'elemento importante per una dipendenza fisica è maggiore per quanto riguarda al tempo che al dosaggio. La miglior cura per evitare la dipendenza è quella di evitare di prendere benzodiazepine per un periodo più lungo di un mese, anche perché a quanto pare esse, non esplicano più

nessun effetto sull'ansia dopo qualche mese (2-3 mesi). Per evitare la comparsa di una sindrome di astinenza in quei pazienti che ne fanno uso da lunga data è di una diminuzione della terapia progressivamente in modo settimanale con una durata minima di 4-6 settimane. Le benzodiazepine a breve tempo di eliminazione inducono più facilmente dipendenza come ad esempio l'Halcion (Triazolam, attualmente fuori commercio), Temesta (Lorazepam). I sintomi apprezzabili dopo una brusca sospensione della posologia possono essere molto gravi:

- Segni neurologici: convulsioni, scoordinamento motorico, atassia, disturbi dell'equilibrio.
- Disturbi psichici: recrudescenza dell'ansia e dell'insonnia, sentimenti di spersonalizzazioni, o di irrealtà, allucinazioni, confusione (anziani).
- Distorsioni sensorie: iperosmia, sensazione di gusto metallico, reazione accresciuta all'udito, iperestesia cutanea, parestesia, fotofobia.
- Segni muscolari: mialgia, crampi, fascicolazioni, tremori.
- Segni digestivi: anoressia, nausea, vomito, dolori addominali.
- Dolori diffusi: cefalee.

Di regola si presentano sintomi diffusi come ansia, tremore, distorsioni sensorie, fascicolazioni muscolari, ma il sintomo più grave è quello della comparsa di convulsioni questi intervengono dopo circa 1-4 giorni dopo la sospensione del farmaco, e possono durare 1-2 settimane più raramente possono arrivare a 6 settimane. Il rischio di un trattamento a lunga durata comprende una diminuzione della resa psicomotoria, rispettivamente di problemi cerebrali. Reazioni tossiche ed effetti collaterali La sonnolenza, e l'atassia sono effetti comuni a tutti i depressori del SNC, inoltre si può presentare una riduzione dell'attività psicomotoria, aumentata ostilità ed irritabilità, incubi. Paradossalmente si può presentare un'accentuazione dello stato ansioso. È uno dei maggiori responsabili dello stato confusionale negli anziani: sono da preferirsi i neurolettici (es il Prazine). Vi possono essere esantemi cutanei, nausea, cefalea, ostacolo della funzione sessuale, vertigini, agranulocitosi, raramente irregolarità mestruali. È rara la morte per benzodiazepine a meno che venga assunta contemporaneamente ad altre sostanze (alcool, barbiturici, ecc.). Il margine di sicurezza è molto ampio. Approfondimento sulla dipendenza dalle benzodiazepine Il primo caso di dipendenza probabile ad una benzodiazepina è stato riportato nel 1961: Si trattava del Libriu (clordiazepossido, attualmente non più commercializzato) m, entrato sul mercato l'anno precedente. E' stato necessario attendere numerosi anni per iniziare ad apprezzare l'importanza di questo fenomeno e la sua frequenza relativa presso gli utilizzatori a lungo termine di benzodiazepine. La dipendenza alle benzodiazepine si esprime con l'apparizione di una sindrome di astinenza al momento dell'interruzione di un trattamento prolungato, a dosi abituali, di una benzodiazepina. Tutte le benzodiazepine sul mercato sono state incriminate a questo riguardo. La dipendenza potrebbe concernere dal 30 al 45% dei pazienti con trattamento a lungo termine (8 o più mesi). I sintomi sono molto variabili, e il quadro è a volte grave. La sindrome di astinenza da benzodiazepine corrisponde ad un quadro clinico abbastanza sfumato che associa, in proporzioni diverse a dipendenza delle osservazioni, sia dei segni somatici, sia dei segni psichici più o meno severi: Il sintomo più grave è rappresentato dalle convulsioni, le quale hanno avuto un ruolo determinante nel riconoscimento di questa sindrome. I sintomi si manifestano 1-4 giorni o più dopo l'interruzione della benzodiazepina o la diminuzione della posologia, e questo intervallo è una caratteristica della sindrome. I sintomi durano in media una o due settimane, a volte di più fino a 6 settimane. La risomministrazione di una benzodiazepina, meglio se la stessa, comporta la scomparsa rapida di tutti i sintomi; ciò rappresenta un criterio diagnostico essenziale in caso di bisogno. È difficile evitare totalmente la sindrome di astinenza. Presso i pazienti dipendenti è difficile prevenire la sindrome di astinenza. Non esiste metodo che permette a colpo sicuro di prevenire la comparsa dei sintomi al momento dell'arresto della benzodiazepina: l'elemento più importante è rappresentato da una riduzione progressiva della posologia: spesso si propone uno schema a riduzione settimanale della durata minima di 4 settimane. Non esiste comunque nessun consenso circa la durata ottimale dello svezzamento, tanto che certi autori propongono di prolungano per diversi mesi per i pazienti che prendevano benzodiazepine da alcuni anni. In definitiva la rapidità della riduzione deve essere adattata individualmente in funzione di eventuali sintomi; i medicamenti associabili sono solo di efficacia limitata. I betabloccanti attenuano solamente certi sintomi, quali il tremore. Si discute l'utilità della clonidina (Catapresan) e dei neurolettici; è evidentemente indispensabile un'adeguata presa a carico psicologica. Molte domande sono senza risposta. La percentuale dei soggetti dipendenti varia molto da uno studio all'altro (dal 5 al 45%); questi scarti sono parzialmente da ricondurre al tipo di criterio diagnostico adottato, ma anche alla variabilità della durata dei trattamenti osservati. Il rischio cresce nettamente in funzione della durata del consumo di benzodiazepine. Gli autori anglosassoni suppongono di solito una percentuale del 30-45% per i trattamenti molto prolungati, che superano gli 8 mesi. Non si conosce con precisione la durata minima del trattamento suscettibile di condurre dipendenza. Si ritiene che il rischio sia apprezzabile a partire dal terzo mese di trattamento. È stato comunque riferito di sindromi di astinenza anche per trattamenti più brevi, di 4-6 settimane. Le posologie elevate potrebbero parimenti avere un ruolo aggravante, ma in generale la dose non sembra avere un influsso determinante se confrontata al significato della durata del trattamento, che può essere considerato il fattore essenziale. Tutte le benzodiazepine sembrano poter indurre una dipendenza, ma forse non con la stessa frequenza: le benzodiazepine a breve tempo di eliminazione come il Triazolam (Halcion) e il Lorazepam (Temesta) potrebbero essere più problematiche. Per quale ragione è stato necessario attendere così tanto tempo prima di riconoscere il problema della dipendenza da benzodiazepine? Non c'è risposta chiara a questa domanda. In molti casi è stato difficile separare chiaramente la ricomparsa dei sintomi legati all'ansia preesistente al trattamento dal semplice rebound di questi sintomi e dalla sindrome di astinenza vera e propria. Verosimilmente c'è anche un numero maggiore di pazienti che prende benzodiazepine in modo cronico (e che quindi sviluppa dipendenza), rispetto al numero di pazienti che smette improvvisamente la somministrazione (e che quindi presenta una crisi di astinenza). In molti casi infine si tratta di pazienti polimedicati, per i quali non è evidente la natura del medicamento che induce i sintomi di astinenza; tanto più che l'intervallo di diversi giorni che separa l'arresto della benzodiazepina dall'apparizione dei sintomi può confondere le

carte. Il rapporto beneficio - rischio di un trattamento per più di 3 mesi è largamente sconosciuto. In effetti, non è stato inequivocabilmente dimostrato che l'effetto ansiolitico persista per più di qualche mese (2 o 3 mesi) e molti autori ritengono che dopo tale termine le benzodiazepine non esplicano più nessun effetto terapeutico; la loro sola azione sarebbe quella di prevenire l'apparizione della sindrome di astinenza, spiegando così la continuazione di numerosi trattamenti. Qual è veramente il beneficio terapeutico delle benzodiazepine a lungo termine sia per l'impiego quale ansiolitico che per l'impiego quale ipnotico? Questa domanda è attualmente senza risposta chiara ed occorre pertanto che nei prossimi anni degli studi clinici se ne occupino. Le benzodiazepine sono le sole sostanze psicotrope che possono indurre dipendenza o sindrome di astinenza fra quelle utilizzate nel trattamento dell'ansia? La risposta è no. Gli effetti malefici dell'ingestione cronica e a forti dosi di etanolo - lo psicotropo a grande diffusione per eccellenza - sono ben conosciuti. I barbiturici, largamente utilizzati prima della messa sul mercato delle benzodiazepine, inducono molta più dipendenza delle benzodiazepine e la relativa crisi di astinenza è generalmente ben più grave. La somministrazione prolungata di meprobamato induce dipendenze nette e frequenti e la sua crisi di astinenza sembra essere più severa di quella dovuta alle benzodiazepine. In definitiva la soluzione al problema "dipendenza da benzodiazepine" non può essere ricercata attualmente nella prescrizione a lungo termine di altri tipi di ansiolitici. Un mezzo per evitare la sindrome di astinenza consiste nel proseguire a lungo termine l'ingestione di benzodiazepine. Qual è dunque il rischio relativo a questa somministrazione continua? A questa domanda non è possibile rispondere in modo chiaro. L'eventuale rischio di un tale trattamento in termini di diminuzione della resa psicomotoria, rispettivamente di problema cerebrale è stato suggerito da certi autori ma non è stato confermato. Il medico si trova confrontato a livello individuale alla necessità di giudicare i vantaggi e gli svantaggi dell'arresto della prescrizione a lungo termine di una benzodiazepina conoscendo la possibilità che si presenti una crisi di astinenza ma senza sapere i rischi che corre proseguendo il trattamento. Questa situazione imbarazzante deve essere valutata caso per caso ma soprattutto occorre cercare di evitarla al massimo prescrivendo le benzodiazepine per periodi il più corto possibili. In pratica si devono ricordare due nozioni. Ogni trattamento continuato con benzodiazepine che duri da più di un mese e che si intende interrompere deve essere smesso progressivamente (al minimo in 4 settimane se l'ingestione dura da 3 a 4 mesi). Bisogna evitare al massimo di prescrivere un benzodiazepina in modo continuato per più di qualche settimana. Ciò implica un chiaro del paziente a questo riguardo a partire dall'inizio del trattamento. Gli antidepressivi Si ritiene che la depressione sia causata da una riduzione del livello di determinate sostanze chimiche presenti nel cervello, i neurotrasmettitori, che influenzano l'umore stimolando le cellule cerebrali. Gli antidepressivi aumentano il livello di questi neurotrasmettitori eccitatori. I farmaci più usati:

- antidepressivi triciclici
- inibitori della monoamminossidasi (I-MAO)
- inibitori della ricaptazione della serotonina
- sali di litio

I triciclici Sono un gruppo di antidepressivi più utilizzati ed è quello che solitamente a cui si fa ricorso per primo. Alcuni di essi tra cui amitriptilina (Saroten, Laroxyl, Tryptizol) sono fortemente sedativi e, nella misura di una dose per sera, vengono prescritti di solito a soggetti con problemi di insonnia. Sebbene di solito si pensi agli antidepressivi come degli attivatori, alcuni triciclici producono sedazione, astenia senso di fatica soprattutto all'inizio del trattamento. L'effetto sul piano motorio è immediato ancora prima che la depressione diminuisca; ciò non deve trarre in inganno i terapeuti come un miglioramento o remissione della patologia depressiva. Altri triciclici come l'imipramina (Tofranil) non hanno questo effetto e vengono prescritti a soggetti apatici. Importante è rilevare che, sul piano chimico molecolare, l'imipramina si differisce dalle fenotiazine per la sostituzione dell'atomo di zolfo. Tolleranza e dipendenza L'uso prolungato dell'imipramina si manifesta con una tendenza allo sviluppo di intolleranza ai suoi effetti anticolinergici, secchezza delle fauci, costipazione, turbe visive, tachicardia. All'inizio si può riscontrare ipotensione ortostatica simile a quella che si osserva con le fenotiazine, ma anche questo effetto va incontro a tolleranza. Solo occasionalmente si osserva dipendenza psichica o fisica. Reazioni tossiche ed effetti collaterali Devono essere adottate precauzioni particolari in soggetti con ipertrofia prostatica. Paradossalmente, si riscontra, con una certa frequenza, sudorazioni profuse, il cui meccanismo è tuttora sconosciuto (circa 20/25 gocce pro die di estratto di salvia può aiutare a risolvere questo problema). Possono insorgere problemi cardiovascolari, ed emerge un'incidenza di morti improvvise quattro volte superiore a pazienti non trattati. Gli effetti cardiotoxici degli antidepressivi triciclici sono particolarmente pericolosi in caso di sovradosaggio. L'avvelenamento acuto con antidepressivi triciclici si riscontra con un frequenza sempre maggiore, al contrario di quanto si verifica con il sovradosaggio di antipsicotici. Monoamminossidasi

Enzima flavoproteico, noto anche con il simbolo MAO, contenuto nei mitocondri delle cellule animali, vegetali e batteriche. È presente in concentrazioni elevate nel fegato e nel rene dei Mammiferi. La monoamminossidasi opera l'ossidazione dei gruppi amminici primari, secondari o terziari di monoammine a catena corta (benzilamina, omosulfanilide, furfurilamina) e inoltre alcune ammine di grande importanza biologica per la loro funzione "autocoidi" (adrenalina, noradrenalina, tiramina, triptamina). Non sono attaccate dalla monoamminossidasi l'istamina e le diammine alifatiche e aromatiche, le quali costituiscono uno specifico substrato delle diamminossidasi. La monoamminossidasi è localizzata nel foglietto esterno della membrana mitocondriale e la sua determinazione è molto utile per il riconoscimento istochimico di tale struttura cellulare. L'attività della monoamminossidasi è inibita da numerose sostanze naturali e sintetiche. I-MAO Questi farmaci vengono in genere somministrati a quei soggetti che non rispondono ai triciclici, o per i quali i triciclici non sono adatti. Gli I-MAO sono in particolare modo efficaci nei soggetti che soffrono sia di ansia che di depressione, o che sono affette da forme fobiche. Gli anti-MAO presentano numerosi effetti collaterali, in quanto disattivano quegli enzimi che normalmente degradano alcune sostanze chimiche alimentari (in particolare la tiramina che rappresenta un'ammina esogena) come il formaggio, carne, estratti di lievito, vino rosso, pesce.

Possono produrre un aumento della pressione sanguigna persino 2 settimane dopo l'interruzione dell'assunzione della terapia; i sintomi di aumentata PA comprendono mal di testa, palpitazioni e vomito. Inibitori della ricaptazione della serotonina

Lo sviluppo del trattamento psicofarmacologico ha collocato la serotonina come un importante neurotrasmettitore in vari disordini psichiatrici. Gli inibitori della ricaptazione della serotonina sembra che siano efficaci in uno spettro di differenti sindromi quali la melanconia, la depressione maggiore, depressioni atipiche, disforia, brevi depressioni ricorrenti, attacchi di panico ed altri ancora. La causa di questo ampio campo di sindromi che è in effetti ampiamente documentato, suggerisce che gli inibitori della ricaptazione della serotonina dovrebbero essere chiamati stabilizzatori emotivi piuttosto che antidepressivi. La questione è se la serotonina gioca un ruolo specifico in queste sindromi o se gli inibitori della ricaptazione della serotonina influenzano il percorso comune fra le sindromi sopra indicate. La cosa importante che comunque ne deriva è che questi tipi di farmaci sono clinicamente efficaci e danno un beneficio ai pazienti. Gli antidepressivi triciclici hanno molte similitudini farmaco dinamiche e farmaco cinetiche, in conseguenza alla loro struttura chimica. Ciononostante differiscono ampiamente in potenza, selettività ed inibizione della ricaptazione della serotonina e norepinefrina. Negli ultimi anni, vari più potenti e selettivi farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina (in inglese la sigla è SSRI), sono stati immessi sul mercato come antidepressivi. Questi includono citalopram (Seropram), fluoxetina (Fluctine, in Italia, USA è conosciuto come Prozac), paroxetina (Deroxate), sertraline (Zoloft, Gladem), fluvoxamina (Floxyfral).

Litio La presenza di piccole quantità di litio (Li) è stata riscontrata in numerose specie di piante, negli animali inferiori, nei tessuti dei Mammiferi, in alcuni organi dei pesci. Il significato biologico di questo elemento è tuttavia sconosciuto. Nei Mammiferi il litio ha una clearance^[3] renale più elevata di quella del sodio, per cui la sua somministrazione facilita l'eliminazione dell'acqua. Il carbonato di litio viene adoperato con apprezzabili risultati nella terapia di alcune affezioni psichiatriche, in particolare nelle fasi maniacali delle psicosi maniaco - depressive. Il litio possiede una forte tossicità a carico del rene; a causa del progressivo accumulo dell'elemento nell'organismo, gli effetti tossici tendono ad aggravarsi con l'uso ripetuto e protratto dei preparati medicinali di litio. In seguito all'introduzione del litio in psichiatria, sono state segnalate frequenti intossicazioni acute (anche mortali) caratterizzate da gravi lesioni a carico del miocardio (tentamen suicidale). I sali di litio nella cura psichiatrica I sali di litio vennero introdotti in psichiatria nel 1949, ma non fu data loro una grande accoglienza sia per la pericolosità del dosaggio terapeutico, che per la non brevettabilità del prodotto; infatti si erano verificati alcuni casi di intossicazione grave con il cloruro di litio utilizzato come sostituto del sodio nelle diete iposodiche. I risultati clinici sinora conseguiti sull'efficacia e la tolleranza dei sali di litio negli stati maniacali e nella psicosi maniaco - depressiva sono ugualmente considerevoli. Proprietà farmacologiche Il meccanismo d'azione del litio come stabilizzatore dell'umore resta ancor oggi sconosciuto, anche se viene ipotizzato un suo effetto a livello delle membrane biologiche. Sistema nervoso centrale Il litio a piccole concentrazioni ha effetti sul metabolismo delle amine biogene, ritenute coinvolte nella fisiopatologia delle turbe dell'umore. Assorbimento, distribuzione e escrezione È importante ricordare che per tutte le molecole di farmaci dopo 5 T/2 c'è equilibrio tra ingestione ed escrezione. Lo ione litio viene riassorbito rapidamente nel tratto gastrointestinale; l'assorbimento si completa in circa 8 ore, con un picco massimo di concentrazione plasmatica da 2 a 4 ore (somministrazione orale). A causa del basso indice terapeutico dello ione litio è necessario procedere a frequenti determinazioni della sua concentrazione plasmatica per garantirsi la sicurezza d'impiego. In definitiva, considerando il basso margine di sicurezza del litio e la breve emivita nella sua fase di distribuzione, è consigliabile la suddivisione nell'arco della giornata delle dosi di litio; attualmente esistono preparati a base di litio a rilascio ritardato (Quilonorm retard) . Antiepilettici o anticomiziali

Farmaci usati nel trattamento delle epilessie. Storicamente i primi antiepilettici furono i bromuri, seguiti, all'inizio del Novecento, dal fenobarbitale (es. Luminal). Successivamente, negli anni Cinquanta, fu scoperta l'attività antiepilettica della fenitoina (Epanutin, Phénytoïn-Gerot). Quasi tutti i farmaci antiepilettici hanno una struttura chimica di base comune, costituita da una porzione arilacetamidocarbonilica che è di solito inglobata in un ciclo a 5 o 6 termini: Tra questi troviamo: barbiturici (fenobarbitale, mefobarbitale) e idantoine (fenitoina, mefenitoina), usati contro il grande male; succinimidi (Pétinimid, Petinutin, Suxinutin) usati contro il piccolo male. Tra i farmaci antiepilettici non riconducibili alla suddetta struttura base ci sono la carbamazepina (Tegretol), l'acido valproico (Depakin Chrono/Enteric) e alcune benzodiazepine (Valium, Rivotril). È da sottolineare che, per lo più gli antiepilettici curano i sintomi della malattia, ma non le cause della stessa e che, per salvaguardare i pazienti dalla loro tossicità, si ricorre sempre più spesso al loro monitoraggio, cioè al controllo della quantità di farmaco presente nel sangue e del tempo necessario alla sua eliminazione. Psicostimolanti Si tratta di farmaci che producono effetti eccitatori sulle strutture cerebrali più elevate e sulle funzioni nervose superiori. I farmaci psicostimolanti vengono generalmente distinti in psicoanalettici e psicodislettici. I farmaci psicoanalettici Hanno la proprietà di elevare il tono dell'umore e il livello delle prestazioni mentali entro limiti tali da non compromettere l'aderenza critica dell'individuo alla realtà circostante e la coerenza delle sue risposte agli stimoli esterni. Rientrano in questa categoria la caffeina, la nicetammide, le amfetamine, il metilfenidato, il pipradolo, la centrofenoxina. Questi farmaci agiscono in senso eccitante su distretti diversi del sistema nervoso centrale e in primo luogo sulla formazione reticolare attivante, dalla quale viene abbassata la soglia di stimolazione da parte degli stimoli sensitivi e sensoriali. Gli psicoanalettici esercitano effetti complessi sul comportamento; aumentano l'attività psicomotoria, esaltano il tono emotivo dell'individuo, risultando per questo antidepressivi oppure ansiogeni, diminuiscono i tempi di reazione agli stimoli e, secondo alcuni, facilitano l'apprendimento. Essi hanno trovato impiego nella terapia degli stati depressivi prima che venissero introdotti i più efficaci e selettivi psicofarmaci antidepressivi triciclici. L'utilizzazione delle amfetamine come dimagranti o come farmaci anti-fatica ha favorito l'abuso e la loro diffusione incontrollata, aggravando il problema delle tossicomanie connesso con l'uso di queste sostanze (doping, tossicomania). I farmaci psicodislettici Grande interesse sotto il profilo tossicologico rivestono oggi i farmaci psicodislettici, che comprendono gli allucinogeni e altri composti capaci di modificare le funzioni nervose superiori e l'essenza stessa della personalità senza produrre effetti extracerebrali di particolare evidenza. Tra gli psicodislettici figurano i principi attivi di numerose droghe vegetali da secoli

conosciute per le loro proprietà inebrianti e tradizionalmente adoperate a fini voluttuari oppure nelle cerimonie mistico-religiose o nei culti orgiastici. A tali composti si sono aggiunte negli ultimi anni numerose sostanze ottenute per sintesi. In rapporto alla struttura chimica i farmaci psicotrofici vengono classificati in quattro categorie: derivati indolici; derivati fenilettilamminici; derivati piperidinici; composti non azotati, tra cui i tetraidrocannabinolici. Il gruppo dei derivati indolici comprende gli allucinogeni più potenti finora conosciuti, come la lisergide o LSD. Essi derivano tutti dal nucleo chimico dell'indolo, lo stesso presente nell'amminoacido triptofano e in altre sostanze di grande interesse fisiologico, come la triptamina e la serotonina. Al gruppo delle fenilettilammine appartengono sostanze la cui struttura ricorda da vicino quella delle catecolammine fisiologiche (adrenalina, noradrenalina, dopamina): l'amfetamina, i suoi derivati metossilati dimetossiamfetamina e trimetossiamfetamina, e la mescalina. Tra i derivati piperidinici sono da annoverare gli alcaloidi presenti in varie Solanacee e in particolare nel giusquiamo, nella belladonna e nello stramonio; i più noti sono l'atropina e la scopolamina; a basse dosi essi esercitano effetti periferici di tipo anticolinergico, mentre a dosi elevate compare l'effetto psicotropo, che si manifesta con psicosi confusionali, atassia[4], disartria[5] accentuata, allucinazioni. Oggi né l'atropina né la scopolamina hanno interesse come psicofarmaci o droghe voluttuarie, anche perché la loro elevata tossicità ne renderebbe molto pericoloso l'impiego. Struttura molto simile a quella dell'atropina ha la cocaina, alcaloide dotato di azione psicostimolante di tipo amfetaminico. I più noti rappresentanti degli allucinogeni non azotati sono i principi attivi della canapa indiana, e in particolare il tetraidrocannabinolo. Diverse altre sostanze naturali non azotate possiedono effetti simili a quelli del tetraidrocannabinolo; tra queste è da annoverare la miristicina, principio attivo dell'olio volatile contenuto nei semi di noce moscata (*Myristica fragrans*). Da citare ancora l'asarina, contenuta nell'olio essenziale di asaro canadese, e la metisticina e la kawaina, principi attivi di una droga ricavata dal *Piper methysticum*. Gli effetti dei farmaci psicotrofici sull'animale e sull'uomo Nell'animale di laboratorio le sostanze psicotrofiche provocano una diminuzione dell'attività motoria spontanea ma, al tempo stesso, un aumento della reattività agli stimoli e aumento dell'aggressività sia difensiva sia offensiva. Nell'uomo vengono elettivamente influenzati il tono affettivo, l'ideazione e la percettività, con conseguenze variabili in rapporto alla dose assunta, a fattori ambientali e circostanziali e alla costituzione mentale dell'individuo. Le manifestazioni psichiche sono spesso anticipate da fenomeni periferici sgradevoli, quali nausea, tremori, crampi addominali, senso generale di malessere. Subentrano quindi gli effetti a carico della sfera affettiva che si concretizzano a volte in uno stato ansioso e a volte in uno stato di esaltazione o di euforia. La compromissione dei processi ideativi interviene con un succedersi vorticoso e inarrestabile di associazioni di pensiero che assumono per il soggetto contenuti del tutto nuovi rispetto ai suoi ordinari interessi. L'azione psicotrofica si completa con fenomeni di disorientamento temporale - spaziale e con la comparsa di alterazioni percettive di tipo allucinatorio che interessano soprattutto la sfera visiva: le dimensioni degli oggetti, le prospettive e le distanze vengono profondamente alterate e cambiano di continuo, così pure i colori, che spesso appaiono più vividi del normale. I suoni sembrano provenire da incommensurabili distanze oppure sembrano moltiplicati nella loro intensità. Estremamente comuni sono le distorsioni dell'immagine corporea, che riguardano non solo il mondo circostante ma anche la propria persona; le figure assumono dimensioni gigantesche o molto ridotte, gli arti appaiono fluttuanti, separati dal corpo, con forme e dimensioni irreali. L'individuo conserva la capacità di apprezzare lo stato particolare della sua coscienza; sa descrivere le sensazioni provate e può vedere se stesso come un'entità dissociata dalla propria persona: questo fenomeno avvicina più di ogni altro la sindrome psicotrofica ai classici processi di depersonalizzazione. La loro importanza clinica è irrilevante, mentre ha assunto un enorme interesse medico e sociale il problema connesso con l'impiego voluttuario di queste sostanze. Le Droghe Premessa ÒOMS definisce droghe tutte quelle sostanze che in piccole quantità provocano alterazioni dello psichismo e tendenza all'assunzione di quantità sempre più elevate. Nella Svizzera la Legge Federale sugli Stupefacenti (LFS) ha determinato l'elenco delle sostanze considerate droghe. Esistono sostanzialmente cinque gruppi di sostanze:

- derivati dell'oppio
- cocaina
- derivati della canapa indiana
- allucinogeni
- amfetamine

Le benzodiazepine: Questa categoria di farmaci, pur non rientrando nella lista citata dalla LFS, rappresenta un gruppo di sostanze molto ricercate dai tossicodipendenti: alcuni pazienti riferiscono di ingestioni di 20 Rohypnol da 2 mg al giorno (molte volte associato ad alcol) o circa 30 Temesta Expidet da 2,5 mg! Lo svezamento da questa categoria di farmaci comporta una farmacoterapia sostitutiva con benzodiazepine di altro tipo a decrescere. L'oppio Droga che si ottiene per condensazione del lattice ricavato per incisione delle capsule immature del *Papaver somniferum*, pianta erbacea annua coltivata nei Paesi balcanici, nell'Asia Minore, in Iran, in Cina e in alcune regioni dell'America Settentrionale e Centrale. Il lattice all'aria si rapprende trasformandosi in una massa gommosa di colore brunastro, la quale viene essiccata e ridotta in polvere o compressa in pani che vengono cosparsi di semi di rumex[6] e avvolti in foglie di papavero. Storia

L'uso dell'oppio ha origini antichissime. Gli antichi Sumeri chiamavano il papavero “pianta della felicità”, il che suggerisce che essi conoscessero il suo effetto. Le proprietà stupefacenti del succo di papavero erano ben note ai medici dell'antica Grecia, come documentato dalla descrizione fatta da Teofrasto nel sec. III a. C. In Europa l'oppio fu inizialmente utilizzato per combattere la dissenteria, come già da tempo in uso presso i popoli arabi; a Paracelso (1490-1540) viene attribuita la formulazione del laudano, tintura di oppio che ancora oggi viene adoperata in medicina. Le ricerche sulla composizione dell'oppio iniziarono alla fine del sec. XVIII in Germania e portarono, dopo alcuni anni, all'isolamento di un alcaloide da parte del farmacista tedesco Sertürner, che lo chiamò morfina. Negli anni successivi furono isolate anche la codeina e la papaverina, e in luogo della droga grezza si cominciarono a usare in medicina i suoi principi attivi puri, di cui nel frattempo si erano studiate le proprietà farmacologiche e tossicologiche. In origine l'uso voluttuario

dell'oppio non costituì un fenomeno preoccupante, benché la droga fosse facilmente reperibile e alla portata di chiunque per il costo modesto. A fini voluttuari l'oppio veniva fumato, o ingerito sotto forma di tintura di laudano, ma tale impiego non sollevò problemi paragonabili a quella grave piaga sociale che già allora era l'uso e l'abuso di bevande alcoliche. La tossicomania da oppiacei divenne un fenomeno grave dopo l'introduzione della tecnica dell'iniezione (verso la metà del sec. XIX) che consentì l'uso parenterale della morfina pura (v. anche tossicomania). La diffusione di questa tossicomania costituì però uno stimolo importante per la ricerca di farmaci dotati di effetti analgesici simili a quelli della morfina ma privi della sua forte tossicità; furono così prodotti numerosi derivati sintetici e semisintetici della morfina (oppiacei). Nell'oppio sono stati isolati 25 alcaloidi, che costituiscono ca. il 25% in peso della droga. I soli che oggi rivestono interesse sotto il profilo farmacologico e terapeutico sono, oltre alla morfina, la papaverina, la codeina e la narcotina. L'oppio medicinale deve contenere ufficialmente il 10% di morfina; la stessa quantità è presente nella tintura di laudano costituita da una soluzione idro-alcolica di oppio. Gli alcaloidi dell'oppio si possono suddividere in due categorie, che differiscono per struttura chimica e proprietà farmacologiche; la prima raggruppa le sostanze derivanti dalla struttura del fenantrene e comprende la morfina, la codeina e la tebaina; la seconda è formata da sostanze con struttura isochinolinica, quali la papaverina e la narcotina. Tutti i composti sopra menzionati sono presenti nella droga combinati con acido solforico o con acido meconico. Morfina

[Dal nome di Morfeo: Dio dei sogni, figlio di Ipno (il Sonno)]. Alcaloide che costituisce il più importante principio attivo dell'oppio, a cui conferisce le peculiari proprietà narcotiche e analgesiche. La struttura della morfina presenta un nucleo fenantrenico nel quale è inserito un anello isochinolinico. I due ossidrili -OH presenti nella molecola hanno grande importanza per l'attività farmacologica. La loro trasformazione in gruppi etere o estere, oppure la sostituzione con radicali alchilici, producono consistenti modificazioni dell'attività, non solo in senso quantitativo ma anche qualitativo. P. es., il prodotto di metilazione dell'ossidrile fenolico della morfina, cioè la codeina, ha modeste proprietà analgesiche, ma possiede una potente azione antitosse; un altro alcaloide naturale dell'oppio, la tebaina, che ha ambedue gli ossidrili metilati, è praticamente sprovvisto di effetti analgesici, mentre possiede effetti convulsivanti già a piccole dosi. Azione ed effetti collaterali

La morfina, che si ricava solo dall'oppio, ha una complessa fisionomia farmacologica: l'azione più importante è quella di esercitare potenti effetti analgesici a carico del sistema nervoso centrale. L'abolizione della sensibilità dolorifica ha carattere altamente specifico, poiché non implica alcuna interferenza con altri meccanismi sensoriali (visivo, uditivo, tattile, ecc.). Un altro aspetto importante dell'azione morfina è quello di abolire il dolore "inteso come sofferenza", cioè l'insieme delle risposte reattive emozionali che il dolore evoca, una volta percepito come sensazione specifica: ansia, insoddisfazione, depressione, paura, ecc. Il soggetto sofferente trattato con morfina riferisce spesso di percepire ugualmente la sensazione dolorosa, ma nel contempo non ha più difficoltà a tollerarla. A dosi appena superiori a quelle analgesiche (10-15 mg) la morfina provoca apatia, ottundimento mentale, difficoltà di ideazione, iporiflessia e quindi il sonno, che è generalmente caratterizzato da una intensa attività onirica. A dosi di 25-30 mg compaiono effetti deprimenti sui centri respiratori, che provocano la diminuzione della frequenza e dell'ampiezza del respiro e l'inibizione dell'automatismo respiratorio. Altri effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale sono l'inibizione del riflesso della tosse, la miosi, la stimolazione dei recettori dell'area postrema del bulbo, che può produrre nausea e vomito. A livello periferico la morfina provoca la disorganizzazione della peristalsi intestinale, da cui stipsi, diminuzione delle secrezioni biliari e pancreatiche, vasodilatazione, aumento del tono della muscolatura liscia delle vie biliari, degli ureteri e della vescica. Applicazioni terapeutiche

Per la complessa fisionomia farmacologica della morfina, il limitato margine esistente tra dosi terapeutiche e dosi tossiche e la facilità con cui il farmaco provoca l'assuefazione e la tossicomania, gli studiosi hanno tentato da molti anni di modificare la struttura della morfina allo scopo di ottenere derivati di sintesi ugualmente efficaci ma sprovvisti di effetti secondari. I numerosi derivati morfinaici sono dotati di apprezzabile azione analgesica, ma nessuno si è rivelato clinicamente migliore della morfina, cosicché ancora oggi l'alcaloide naturale è da considerarsi l'analgesico di efficacia insuperata. L'uso della morfina per gli effetti succitati è riservato a casi ben precisi: in chirurgia, per la preparazione preanestetica all'intervento operatorio, negli interventi diagnostici (broncoscopia, cistoscopia), nelle manovre ortopediche; nel trattamento dei dolori intensi di origine traumatica, nelle scottature estese; in campo medico: nelle coliche renali, per i dolori da occlusione acuta dei vasi periferici, nell'infarto del miocardio, nell'edema polmonare acuto, per i dolori pleurici e pericardici. La morfina è spesso un farmaco insostituibile nel trattamento dei dolori neoplastici in fase terminale. La morfina è controindicata nell'infanzia, per la scarsa capacità del bambino di metabolizzare il farmaco, nei soggetti con ridotta efficienza respiratoria (asma, enfisema), nei traumatizzati cranici e in seguito a emorragie profuse. Nella patologia addominale l'uso della morfina richiede grande cautela data l'azione del farmaco sull'intestino e sulle vie biliari. Eroina

Composto chimico, derivato della morfina, di formula detto anche diacetilmorfina. È una polvere bianca, cristallina, di sapore amaro, che si ottiene per trattamento della morfina con cloruro di acetile; esposta all'aria assume colore scuro e odore di acido acetico; in acqua calda si scinde in acido acetico e morfina. Introdotta in terapia alla fine del secolo scorso come sostituto della morfina perché ritenuta priva di azione stupefacente (tanto che fu usata non solo come analgesico, ma anche per il trattamento disintossicante dei morfinaici), fu abbandonata in medicina quando si constatò che la sua tossicità è notevolmente superiore a quella della morfina. È una sostanza di largo uso tra i tossicomani per la sua azione rapida e intensa. Cocaina

Alcaloide contenuto nelle foglie della coca. È stata isolata da Niemann nel 1860 e ottenuta per la prima volta per sintesi da Willstätter nel 1923. La cocaina è l'estere metilico della benzoilecgonina; nella sua molecola di struttura simile a quella dell'atropina vi sono quattro atomi di carbonio asimmetrici: dei 16 possibili stereoisomeri alcuni si trovano in natura, altri sono stati prodotti per sintesi. Nelle foglie di coca sono presenti la L-cocaina e piccole quantità di D-pseudococaina. Alcaloidi affini alla cocaina, e anch'essi contenuti nelle foglie di coca, sono l'ecgonina, la truxilina e la tropacocaina. La cocaina è considerata un veleno generale del protoplasma perché, a concentrazioni opportune, può alterare le funzioni d'ogni tipo di cellula. In passato, ha avuto interesse nella pratica clinica soprattutto la sua azione anestetica locale, dovuta ad una paralisi reversibile delle fibre e delle terminazioni nervose sensitive; ma, pur essendo un ottimo anestetico di superficie, la cocaina trova oggi un limitato impiego in medicina, sia per l'elevata tossicità sia per la facilità con cui produce fenomeni di tossicomania. È adoperata per l'anestesia superficiale della cornea in colliri all'1-3%, per applicazioni sulla mucosa nasale e rinofaringea, in pomate antipruriginose e in candele uretrali. La cocaina provoca intensa eccitazione del sistema nervoso centrale con interessamento delle aree motorie e della sfera psichica. Il soggetto è in stato di ebbrezza euforica, avverte una sensazione di energia fisica e intellettuale, con conseguente sopravvalutazione delle proprie possibilità. Si hanno inoltre allucinazioni, spesso a contenuto piacevole, e talora manifestazioni deliranti. L'intossicazione acuta da cocaina produce eccitazione, midriasi, respiro irregolare, delirio, convulsioni e morte per paralisi respiratoria; l'intossicazione cronica (una delle più gravi e diffuse tossicomanie) provoca un rapido deterioramento fisico e mentale del soggetto, riduzione del peso corporeo per inappetenza e disturbi digestivi, insonnia, tremori, cachessia progressiva, impotenza sessuale. Del deterioramento psichico sono espressione la perdita del potere critico, l'incapacità di applicazione al lavoro mentale, l'attenuazione della volontà, turbe caratteriali di vario genere. Spesso nelle fasi più avanzate il cocainomane è preda di esasperanti allucinazioni visive, acustiche e tattili, che possono renderlo pericoloso sia per se stesso sia per la società. L'impiego ripetuto della cocaina provoca inoltre uno stato di asservimento, cioè di "bisogno tossico" del farmaco, meno grave, tuttavia, di quello che si ha nella morfomania. Il divezzamento del cocainomane è agevole nelle intossicazioni recenti; diventa però difficile dopo ricadute.

Canapa indiana

È una pianta (*Cannabis sativa* varietà indica) affine alla canapa comune dalla quale si differenzia per alcune caratteristiche morfologiche (colore delle foglie, fusto cilindrico, ecc.) e per il contenuto in resine ad azione stupefacente delle foglie e delle infiorescenze femminili. La droga, detta hashish nei Paesi arabi, bhang o siddhi in hindi, marijuana in America, è costituita da piccole masse resinose appiattite contenenti infiorescenze femminili, brattee, foglie, ecc. Dalla resina e, in minor misura, dai fiori e dalle foglie, si estraggono numerose sostanze farmacologicamente attive, le più importanti delle quali sono i tetraidrocannabinoli (THC) in varie forme isomeriche. Il contenuto di tetraidrocannabinoli nell'hashish, ricco di resina, è mediamente il 5% in peso; è invece più basso nella marijuana, ottenuta prevalentemente dai fiori e dalle foglie. La canapa indiana possiede una notevole azione analgesica, analoga a quella della morfina; non ha tuttavia alcun impiego terapeutico, mentre ha un grande interesse tossicologico. Assunta per via orale, o più spesso fumata, la canapa indiana provoca, dopo 30-60 minuti, una sensazione di secchezza alla gola, sete e midriasi. Tali sintomi precedono di poco una fase di eccitazione sensitiva e motoria i cui aspetti variano soggettivamente, anche in rapporto alle circostanze ambientali. Tipiche manifestazioni sono: ebbrezza, esagerata espansività, euforia, allucinazioni in genere piacevoli e un allungamento della sensazione del tempo, per cui i minuti sembrano ore. In taluni soggetti prevalgono manifestazioni deliranti, con incoordinazione motoria, allucinazioni in genere a sfondo erotico, poi uno stato di dormiveglia che precede un periodo ipno-narcotico. Le alterazioni a carico della sfera psichica sono accompagnate da disturbi vegetativi talora gravi, quali depressione respiratoria, ipotensione, abbassamento della temperatura corporea, bradicardia. In sostanza la canapa indiana produce effetti molto simili a quelli della morfina, ma con una più intensa e durevole azione psicoeccitante. In genere l'uso ripetuto della droga porta alla tossicomania. La cannabinomania costituisce oggi, in tutto il mondo, uno dei più gravi aspetti delle intossicazioni voluttuarie da stupefacenti. Ciò deriva soprattutto dalla dilagante abitudine del fumo di sigarette contenenti la droga e dall'errata opinione che l'intossicazione da canapa indiana sia meno pericolosa di altre forme di asservimento, quali la morfina- o la cocainomania. In effetti il cannabinomane non necessita di quantità crescenti della droga, come avviene in altre tossicomanie, né va incontro a una vera sindrome di astinenza in seguito all'interruzione del trattamento. Tuttavia quasi sempre l'intossicazione provoca nel giro di alcuni anni gravissimi danni a carico del sistema nervoso, con alterazioni a carico della sfera psichica e intellettuale. Allucinogeni

Farmaci capaci di produrre profonde alterazioni del sensorio, del pensiero e dell'umore senza compromettere l'integrità funzionale del sistema nervoso autonomo e di altri apparati dell'organismo. Le allucinazioni rappresentano un aspetto tipico ma non costante dell'azione dei farmaci a., da cui il termine più proprio di psicomimetici. Già in epoca precristiana popolazioni dell'Asia e dell'America Centrale conoscevano gli effetti allucinogeni ed euforizzanti del peyotl, della canapa indiana e di altre piante, ma il carattere rituale, magico e in genere segreto del loro impiego ha ostacolato fino al recente passato l'identificazione delle droghe allucinogene e la caratterizzazione dei principi attivi. In questi ultimi anni gli allucinogeni naturali sono stati studiati e analizzati con rigore scientifico. Ciò ha portato alla sintesi di sostanze psicomimetiche estremamente potenti. La composizione degli allucinogeni è molto varia e risultano oscuri i rapporti tra struttura chimica e azione. Gli allucinogeni bloccano le funzioni inibitorie della corteccia e alterano l'attività di vari circuiti proiettivi e intercorticali, con un'azione specifica sui mediatori della trasmissione nervosa nel sistema nervoso centrale. I più potenti allucinogeni sono la mescalina, l'arsina e l' LSD (lisergildietilammide). Vengono talora impiegati in psicoterapia (nevrosi croniche, alcolismo) e per produrre, a fini di studio, delle psicosi sperimentali. Provocano in genere assuefazione; per impiego iterato risultano attivi solo se si aumenta progressivamente il dosaggio. L'effetto di singole

dosi di allucinogeni, per esempio LSD, è seguito spesso dalla comparsa di psicosi e di serie manifestazioni depressive, da episodi confusionali, panico, ecc. La progressiva disintegrazione della personalità è la conseguenza più frequente e drammatica dell'uso protratto di sostanze allucinogene. Mescalina o mezcailina

Sostanza allucinogena che costituisce il principio attivo del peyotl (*Lophophora williamsii*), piccola cactacea che cresce nel Messico e nelle regioni meridionale degli Stati Uniti. Le parti più ricche di principi attivi sono le estremità apicali della pianta, che essiccate e sminuzzate costituiscono i cosiddetti "bottoni di peyotl". Somministrata per via orale, la mescalina può provocare ansia, eccitazione, aumento della frequenza cardiaca, tremori; tuttavia gli effetti più caratteristici sono le allucinazioni visive, che si presentano sotto forma di disegni geometrici, di luci colorate o di figure animate. La percezione del tempo e dello spazio viene alterata, mentre la coscienza resta sostanzialmente integra. Tali effetti si mantengono per 12 ore circa dopo la somministrazione della droga. Composti allucinogeni più potenti sono stati ottenuti per sintesi apportando modificazioni nella molecola della mescalina (p. es. metil-mescalina). A differenza di quanto si ritiene comunemente, la mescalina non provoca assuefazione o tossicomania e non determina disturbi di astinenza in seguito alla sospensione del suo impiego. La somiglianza della struttura della mescalina con quella di alcuni composti di largo interesse farmacologico o tossicologico (p. es. amfetamine, adrenalina) ha fornito lo spunto per ricerche sui rapporti tra struttura e azione dei composti attivi sul sistema nervoso centrale. L.S.D. Sostanza allucinogena, dietilamide dell'acido lisergico, nota con la sigla LSD. Costituisce il nucleo di base nella struttura degli alcaloidi della segale cornuta, nessuno dei quali possiede tuttavia effetti allucinogeni altrettanto potenti. Assunta per via orale alla dose di 0,05 mg, produce, entro un'ora e per la durata di alcune ore, caratteristiche alterazioni della percezione, dell'affettività e del corso del pensiero. I cambiamenti d'umore consistono inizialmente in uno stato di eccitazione, di ansia, di malessere indefinito, che in seguito si trasforma in uno stato di euforia ilare e incontrollata e quindi di beatitudine estatica. I mutamenti più caratteristici riguardano tuttavia la sfera percettiva: acuita sensibilità ai colori, percezione tridimensionale di immagini bidimensionali, illusioni visive e acustiche. Alterato è anche il senso del tempo, che sembra scorrere o troppo rapidamente o troppo lentamente. Il soggetto non perde la coscienza ma ha illusoria sensazione di essere "fuori" dal proprio corpo e di aver perso ogni contatto fisico con l'ambiente che, d'altra parte, gli appare irreali. Il pensiero è mutevole e acritico anche se sostanzialmente logico. Talora la LSD produce soltanto ansia, agitazione, intensa depressione psichica, deliri di persecuzione o di grandezza, con tentativi inverosimili di camminare sull'acqua, di volare, ecc. Proprio per questo la LSD è uno degli stupefacenti più pericolosi: sotto il suo effetto si può essere indotti ad atti di violenza contro se stessi e gli altri, a lanciarsi nel vuoto, ecc. Non meno gravi sono i danni legati all'uso prolungato: lesioni epatiche, lesioni cromosomiche con ripercussioni sui figli, mutamenti permanenti della personalità. Il meccanismo d'azione della LSD, i cui effetti sulla percezione, sul carattere e sull'affettività ricordano molto da vicino il quadro della schizofrenia, è molto probabilmente connesso con la dimostrata attività del farmaco sui recettori del mediatore 5 idrossitriptamina, che sono stimolati da basse dosi di LSD e inibiti da dosi più alte. Amfetamine Farmaco adrenomimetico, dotato di intensa azione eccitante sul sistema nervoso centrale. È detto anche benzedrina, simpamina o ammina del risveglio. A causa dell'effetto neurostimolante l'azione periferica adrenomimetica può essere sfruttata solo localmente, p. es. nella terapia decongestionante della mucosa nasale. L'amfetamina è impiegata sotto forma di solfato, polvere bianca, inodore, facilmente solubile in acqua. A dosi di 5-10 mg stimola intensamente i centri sensitivi e motori della corteccia cerebrale determinando euforia, eccitazione psichica e psicomotoria, insonnia. Si ritiene che causa di tali effetti sia l'inibizione degli enzimi monoamminossidasi corticali. L'eccitazione amfetaminica è generalmente seguita da depressione psichica e da sensazione di affaticamento. L'uso dell'amfetamina nel doping, cioè nelle pratiche tendenti a migliorare artificiosamente il rendimento fisico, è senza dubbio erroneo e pericoloso. Infatti la riduzione del senso di affaticamento non fa che mascherare i sintomi indicanti l'esaurimento delle disponibilità energetiche; inoltre gli effetti stimolanti dell'amfetamina sul cuore, sul circolo e sul metabolismo sono nettamente sfavorevoli in condizioni di sforzo. L'amfetamina è largamente impiegata come dimagrante in varie forme di obesità. Determinano tale utilizzazione terapeutica l'effetto anoressante di natura psichica, l'aumento dei processi metabolici e l'intensa mobilizzazione dei lipidi dai depositi tissutali (vedi anche capitolo relativo ai farmaci psicoanalitici). Bibliografia: AA. VV., Base di lavoro per il corso di Farmacologia, SCIP, 1992, Mendrisio AA. VV., Base di lavoro per il corso di Farmacoterapia Generale, SCIP, 1992, Mendrisio AA. VV., Manuale di Psichiatria, Masson, 1983, Milano AA. VV., Piani di assistenza in psichiatria, McGraw-Hill, 1996, Milano AA. VV., Compendium Suisse des Médicaments, Documed, 1998, Bâle AA. VV., Grande Enciclopedia GE20, DeAgostini, 1989, Novara AA. VV., Medicina e salute, Edi-Ermes, 1997, Milano AA. VV., International Clinical Psychopharmacology, volume 6, supplement 5, Clinical Neuroscience Publications, 1992 Oxford Galimberti U., Dizionario di Psicologia, UTET, 1992, Torino Tabella di alcuni psicofarmaci NB: Il nome commerciale è riferito ai farmaci distribuiti in Svizzera.

Alcuni potrebbero non essere più attuali.	AD = antidepressivo	TR = tranquillante	IMAO = inibitori del M.A.O. = AD
HYP = sonnifero	NL = neurolettico	Comb. = combinazione	AE = Antiepilettico
Nome generico (DCI)	Dosi giornaliere	orali in mg	tipo
Anxiolit (Oxazepam)	30-60	TR	Atarax (Hydroxyzin)
(Phenobarbital + Febamate)	200-1200	Comb. TR	Aurorix (Moclobemid)
IMAO Chloradurat (Chloralhydrate)	250-2000	HYP	Clopixol (Zuclopenthixol)
80 NL Dalmadorm (Flurazepam)	15-30	HYP	Dapotum (Fluphenazin)
NL Deanxit (Melitracen, Flupenthixol)	—	Comb. (AD)	Demetrin
(Prazepam) 10-30	TR	Deroxat (Paroxetina)	20-40 AD Dipiperon
(Pipamperon) 120-360	NL	Distraneurin (Clomethiazol)	300-1200 NL Dixeran
(Melitracen) 50-150	AD	Dogmatil 200 (Sulpirid)	100-800 NL Dormicum
(Midazolam) 7.5-15	HYP	Entumin (Clotiapin)	20-160 NL Floxyfral

(Fluvoxamin)	100-200	AD	Fluanxol	(Flupentixol)	3-15	NL	Fluctine
(Fluoxetin)	20-60	AD	Gamonil	(Lofepramin)	70-140	AD	Gladem
(Sertralinum)	500-200	AD	Haldol	(Haloperidol)	5-30	NL	Imap[7]
(Fluspirene)	2-12 / sett.	NL	Imovane	(Zopiclone)	3.75-7.5	HYP	Insidon
(Opipramol)	50-150	AD	Largactil	(Chlorpromazin)	75-150	NL	Laroxyl
(Amitriptylin)	50-150	AD	Lendormin	(Brotizolam)	0.125-0.25	HYP	Leponex
(Clozapin)	200-600	NL	Lexotanil	(Bromazepam)	1.5-9	TR	Librium
(Chlordiazepoxid)	20-40	TR	Limbitrol	(Amitriptylin, Chlordiazepoxid)			— Comb.
Lithiofor	(Li sulfuric)	Individuale	AD	Loramet	(Lormetazepam)	1-2	HYP
Lubalix	(Cloxazolam)	2-4	TR	Ludiomil	(Maprotilin)	25-150	AD Luminal
(Phenobarbitale)	0.1-0.4	HYP-AE	Luvatren	(Moperon)	15-40	NL	Melleril
(Thioridazin)	50-300	NL	Moditen	(Fluphenazin)	1-2	NL	Mogadon
(Nitrazepam)	5-10	HYP	Neuleptil	(Periciazin)	15-20	NL	Noctamid
(Lormetazepam)	1-2	HYP	Normison	(Temazepam)	10-30	HYP	Nortrilen
(Nortriptylin)	50-150	AD	Noveril	(Dibenzepin)	480-720	AD	Nozinan
(Levomepromazin)	25-100	NL	Oblivon	(Methylpentynol)	250-1000	TR	Orap
(Pimozid)	2-6	NL	Pertofran	(Desipramin)	100-150	AD	Piportil (Pipotiazin)
10-20	NL	Planum	(Temazepam)	20-40	HYP	Prazine	(Promazin) 50-800
NL	Priadel	(Carbonate di Lithium)	Individuale	AD	Protiaden	(Dosulepin)	75-
100	AD	Quilonorm	(Li acetic)	Individuale	AD	Risperdal	(Risperidone) 2-8
NL	Rohypnol	(Flunitrazepam)	1 - 2	HYP	Saroten	(Amitriptylin)	50-150 AD
Semap	(Penfluridol)	20-60/sett.	NL	Seresta	(Oxazepam)	30-60	TR
Seropram	(Citalopram)	20-60	AD	Sinquan	(Doxepin)	50-150	AD Solatran
(Ketazolam)	15-60	TR	Somnium	(Lorazepam + Chlor.	Difenildramina)	10 (individuale)	
Comb. HYP	Stilnox	(Hemitartrate)	10-20	HYP	Surmontil	(Trimipramin)	50-150
AD	Temesta	(Lorazepam)	2-7.5	TR	Tiapridal[8]	(Tiaprid)	100-400 NL
Tofranil	(Imipramin)	50-100	AD	Tolvon	(Mianserin)	30-90	AD Toquilone
(Methaqualone)	125-400	HYP	Tranxilium	(Chlorazepat)	5-30	TR	Trilafon
(Perphenazin)	6-24	NL	Tript-OH	(Oxiriptan)	100-300	AD	Trittico
(Trazodon)	150-300	AD	Truxal	(Chlorprothixen)	50-300	NL	Tryptizol
(Amitriptylin)	50-150	AD	Urbanyl	(Clobazam)	15-30	TR	Valium (Diazepam)
5-20	TR	Vegeasan	(Nordazepam)	5-10	TR	Vesalium[9]	(Haloperidol,
Isopropamid iodat)	—	Comb.	Xanax	(Alprazolam)	0.5-4	TR	Zoloft
(Sertralinum)	500-200	AD	Zyprexa	(Olanzepina)	5-20	NL	

[1] Il primo neurolettico sintetizzato, deriva da un antistaminico utilizzato in chirurgia, il Phenergan. Durante l'utilizzazione di questo farmaco si notò una notevole diminuzione di fenomeni allucinatori post-anestesia, e modificando leggermente la struttura di tale farmaco, fu sintetizzato il Largactil (J. Delay e P. Deniker). [2] Fenomeno consistente in contrazioni brusche e macroscopicamente visibili di interi gruppi di fibre muscolari provocate, in varie circostanze patologiche, da scariche di impulsi dei nervi motori spinali. Sono i più comuni movimenti involontari, in genere indicano una patologia del motoneurone spinale, ma talora possono essere presenti fisiologicamente, come nelle persone anziane a livello dei polpacci. [3] s. ingl. (propr. depurazione) In medicina, il volume di sangue o di plasma dal quale il rene, nell'unità di tempo, riesce a rimuovere una sostanza contenutavi e normalmente destinata ad essere eliminata. Nella comune diagnostica di laboratorio della funzionalità renale si usa la clearance di una sostanza endogena, la creatinina, che viene normalmente del tutto eliminata dall'organismo. Essa permette di calcolare il valore del filtrato glomerulare e indirettamente di fare una stima quantitativa dei nefroni funzionanti. I valori normali di clearance della creatinina sono intorno ai 120-180 l il giorno. [4] Disturbo della coordinazione dei movimenti sia per quel che riguarda la loro direzione, sia per quanto concerne la successione dei diversi momenti elementari in cui si può scomporre un movimento complesso. [5] Difficoltà nell'effettuare i movimenti necessari all'articolazione della parola. [6] genere di piante erbacee, proprie dei prati e dei luoghi incolti, della fam. Poligonacee, note comunemente come romici. [7] Solo I/M [8] Parkinson(ismo) [9] Stabilizzatore psichico e neurovegetativo