



Abuso di Sostanze

chimica, farmacocinetica,
sintomi e trattamento

Vademecum per il medico di **Emergenza_Urgenza**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova

Dott.ssa Anna Maria Ferrari

Direttore Dipartimento Emergenza Urgenza ASMN Reggio Emilia

presentazione

Questo strumento è stato creato per coadiuvare medici ed infermieri del DEU, nella gestione del paziente con problematiche d'abuso. Il lavoro è strutturato in due parti, la prima teorica, la seconda con schemi relativi alle istruzioni operative di trattamento. Alla realizzazione del progetto hanno collaborato:

Dott.ssa Iulica Boni/Dirigente medico Pronto Soccorso ASMN Reggio Emilia

Valentina Canovi/Infermiera professionale Pronto Soccorso ASMN Reggio Emilia

Dott. Andrea Orlandini/Dirigente medico Pronto Soccorso ASMN Reggio Emilia

Dott. Paolo Basini/Dirigente medico di Psichiatria ASL di Reggio Emilia

Marco Battini/Responsabile Area di Prevenzione Papa Giovanni XXIII

Dott. Roberto Bosi/Direttore SERT Reggio Emilia

sostanze d'abuso

Neurodeprimenti:

Eroina
Benzodiazepine
Antidepressivi
Ketamina (effetto anche allucinogeno)

Neurostimolanti:

Cocaina
Amfetamine
Caffeina

Allucinogeni:

LSD

Sostanze a effetto misto:

Alcool
Ecstasy
Cannabis
Mix
Smart drugs

Body Packers

chimica e cinetica

Oppiaceo di semisintesi ottenuto dalla morfina per mezzo dell'acetilazione di entrambi i gruppi ossidrilici e riconvertito a morfina una volta introdotto nell'organismo. L'eroina può essere iniettata per via venosa, inalata per via nasale ("sniffing") e fumata. Essendo molto più liposolubile della morfina e degli altri oppioidi viene assorbita rapidamente attraverso tutte le vie (picco di assorbimento da 1 a 5 minuti) e attraversa velocemente la barriera emato-encefalica (15-20 secondi) provocando il tipico effetto euforizzante conosciuto come "rush" (eccitazione orgasmica).

meccanismo d'azione

L'eroina agisce come agonista dei recettori μ δ κ del SNC. I recettori oppioidi μ δ κ appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G e agiscono inibendo l'adenilato ciclasi riducendo in tal modo il contenuto cellulare di AMPc. L'eroina può anche determinare direttamente, attraverso un accoppiamento proteina G-canale, l'apertura dei canali del potassio (recettori μ e δ) e inibire l'apertura dei canali del calcio (recettori κ). Questi effetti di membrana riducono sia l'eccitabilità neuronale per aumento dell'iperpolarizzazione della membrana sia la liberazione di trasmettitori a causa del ridotto ingresso di calcio. L'effetto complessivo a livello cellulare è inibitorio. Nonostante ciò gli oppioidi aumentano l'attività in alcune vie neuronali, presumibilmente sopprimendo l'eccitabilità degli interneuroni inibitori.

effetti clinici

Variano a seconda del grado di purezza della sostanza introdotta; infatti le concentrazioni di eroina nella "polvere" possono andare dall'1 all'80% . Gli effetti prodotti dall'eroina iniettata durano circa 4-5 ore mentre se fumata o sniffata durano circa 3-5 ore:

■ **Cardiovascolari**

Vasodilatazione periferica
Ipotensione ortostatica
Bradycardia

■ **Cutanei**

Flushing
Prurito

■ **Endocrinologici**

Ridotta secrezione ADH
Ridotta secrezione gonadotropine

■ **Gastroenterici**

Ipo/α-peristalsi (ileo paralitico)
Ridotta secrezione acida gastrica
Aumento pressione dotti biliari
Aumento tono sfinteriale anale

■ **Neurologici**

Sedazione, coma
Analgesia
Euforia
Antitosse

■ **Oculari**

Miosi

■ **Polmonari**

Depressione respiratoria
(diminuzione sensibilità dei centri del respiro a pCO₂)

Broncospasmo (rilascio istamina)
ALI

overdose

Caratterizzata dalla sindrome tipica:

- (I) alterazione dello stato mentale fino al coma
- (II) bradipnea/depressione respiratoria di vario grado
- (III) ipotono
- (IV) miosi
- (V) ipo/a-peristalsi
- (VI) bradicardia
- (VII) ipotensione

crisi d'astinenza

I sintomi da astinenza da eroina compaiono a distanza di circa 6/8 ore dall'ultima assunzione, raggiungono la loro massima intensità in circa 24 ore e scompaiono quasi totalmente in circa 8 giorni. Craving, nervosismo, ansia, tremori, febbre, sudorazione intensa, crampi muscolari, vomito, diarrea, lacrimazione, midriasi, addominalgia, ipertensione, tachicardia, insonnia, scialorrea, piloerezione e rinorrea sono i sintomi più comuni.

il farmaco

Le benzodiazepine sono i principali agenti oggi impiegati a scopo terapeutico per potenziare la neurotrasmissione GABAergica. Sono utilizzate come ansiolitici, ipnotici, anticonvulsivanti, miorilassanti, sedativi preanestetici e per i sintomi acuti da astinenza da alcool.

farmacocinetica

Dopo somministrazione orale la maggior parte delle BDZ viene assorbita in maniera abbastanza rapida e completa. Il picco delle concentrazioni plasmatiche è raggiunto in genere tra 30 minuti e 8 ore. L'inizio dell'azione clinica si situa dopo 20-30 minuti dall'assunzione. La durata d'azione dipende sia dall'emivita sia dalla presenza o meno di metaboliti attivi e può variare da poche ore a 24 ore o più.

meccanismi d'azione

Le benzodiazepine esplicano la loro azione farmacologica mediante il legame con specifici siti recettoriali centrali in cui i recettori per le bdz formano un complesso recettoriale con il recettore GABAA dell'acido gamma-amino-butyrico e un canale ionoforo per il cloro. Le benzodiazepine sono agonisti del complesso recettoriale BDZ-GABA ed il loro legame con tale complesso induce una modificazione conformazionale del canale ionoforo con conseguente aumento del flusso intracellulare degli ioni cloro e dello stato di inibizione neuronale.

effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati delle BDZ molto spesso non sono altro che un' accentuazione delle loro proprietà farmacologiche. Gli effetti più frequenti sono: sedazione eccessiva, astenia da miorilassamento, diminuzione delle prestazioni psicomotorie e cognitive, effetti residui il mattino successivo all'assunzione di una dose ipnotica (malessere generale, cefalea, senso di stordimento). Meno frequentemente sono stati riportati confusione mentale (soprattutto negli anziani e nei soggetti con deterioramento cognitivo), amnesia anterograda, disturbi gastrointestinali, atassia, vertigini, reazioni cutanee, ipotensione, ed effetti paradossi quali irrequietezza psicomotoria, e stati di ipomaniacalità.

sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto, accidentale o volontario, si manifesta con sedazione marcata, sonnolenza, ipotonia, possibile ipotensione, fino all'atassia e al coma. La tossicità delle bdz è relativamente limitata. Quadri clinici particolarmente gravi sono invece possibili per associazione di alte dosi di bdz con altre sostanze/farmaci neurodepressori o in presenza di particolari fattori di rischio (in pazienti con patologie cardio-respiratorie di base possono verificarsi ipotensione, depressione cardiaca e/o respiratoria; nell'anziano l'effetto miorilassante e depressorio sul SNC sono più marcati e prolungati).

sintomi e segni di sovradosaggio

NEUROLOGICI	miosi insuff cerebrale di media gravità fino al coma con riflesso vestibolo-oculare conservato ipotonia muscolare di grado elevato, non correlata al livello di insufficienza cerebrale
RESPIRATORI	insufficienza respiratoria secondaria all'ipotonia (pazienti anziani/defedati)
CARDIOCIRCOLATORI	bradicardia (flunitrazepam) ipotensione (incostante)
TERMOREGOLAZIONE	ipotermia (possibile)

interazioni farmacologiche

- **Riduzione dell'assorbimento**
Antiacidi
- **Effetto additivo di depressione del SNC**
Alcool
Barbiturici
Antidepressivi Triciclici
Antipsicotici
Antistaminici
Metadone
- **Per aumento del livello sierico delle benzodiazepine**
Cimetidina
Disulfiram
Estrogeni
Isionazide
SSRI
Propranololo
Eritromicina
- **Riduzione dei livelli delle benzodiazepine**
Carbamazepina

abuso, dipendenza, tolleranza

La tolleranza alle BDZ per l'effetto ansiolitico appare minima e sembra dettata prevalentemente da fattori psicologici e "non farmacologici". Nella maggior parte della popolazione, non si rende necessario nel caso di trattamenti prolungati, un aumento della posologia per mantenere gli effetti terapeutici. Si segnala in particolare, il flunitrazepam, che per significativo rischio di abuso è sottoposto a restrizioni prescrittive in Italia ed è stato ritirato dal commercio negli Stati Uniti.

il farmaco

L'azione terapeutica degli AD (triciclici, SSRI, SNRI, NARI, etc.) deriva da un incremento più o meno selettivo della neurotrasmissione, serotoninergica, noradrenergica e dopaminergica, a seconda della classe farmacologica. Può essere inoltre presente in modo variabile un'attività anticolinergica ed antiistaminergica. Esiste una latenza nella risposta clinica dall'inizio della terapia di circa 2-4 settimane. Vengono utilizzati per la cura della depressione e dei disturbi d'ansia (disturbo d'attacco di panico, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo d'ansia generalizzato ecc.).

intossicazione

L'intossicazione da AD triciclici può essere estremamente grave ed in taluni casi fatale . Interessa particolarmente il SNC ed il cuore con possibilità di coma, convulsioni e gravi aritmie. L'intossicazione con AD di nuova generazione (SSRI,SNRI,NARI ecc.) dotati di maggiore selettività d'azione e minore o nulli effetti anticolinergici è meno pericolosa con rari casi di morte. E' possibile peraltro che si manifesti a causa di un eccessivo incremento della trasmissione serotoninergica a livello del SNC, un disturbo denominato "sindrome serotoninergica". Esso è caratterizzato da: confusione mentale, mioclonie, diarrea, agitazione ed eccitamento, iperreflessia, incoordinazione motoria, febbre, diaforesi, tremore, brividi, nausea, vomito, alterazioni pressorie, acidosi metabolica e rabdomiolisi con insufficienza renale.

sospensione del trattamento

Tutti gli antidepressivi possono indurre sintomi da sospensione. Non si dovrebbe mai interrompere la terapia bruscamente, a meno che non si siano verificati effetti collaterali gravi (ad esempio un'aritmia da triciclici). Gli antidepressivi dovrebbero essere interrotti gradatamente, almeno nel corso di 4 settimane, riducendo il dosaggio di settimana in settimana. Qualora si verificano sintomi da sospensione, diminuire la velocità di riduzione del farmaco. Se il farmaco è stato interrotto ed i sintomi da sospensione sono severi e prolungati, può essere necessario riprendere il trattamento. In questo caso è indicato utilizzare un farmaco ad emivita lunga in quanto meno problematico nella sospensione.

chimica del farmaco

La ketamina, 2-O-clorofenil-2metilamino cicloesano, derivato della fenciclidina(PCP) è un anestetico generale, agonista non competitivo dei recettori NMDA con proprietà psicotrope. Viene definita come anestetico dissociativo perché in grado di indurre uno stato di amnesia e perdita di risposta agli stimoli dolorosi in assenza di perdita di coscienza. La ketamina fa parte delle cosiddette "club drugs" usata per le sue capacità di indurre allucinazioni ed esperienze extracorporee. La ketamina è conosciuta con i nomi di: special K, K, vitamina K, superacido.

effetti a lungo termine e dipendenza

Alcuni utilizzatori di ketamina sviluppano una dipendenza dalla sostanza simile alla dipendenza da cocaina, con craving ed elevata tolleranza, ma senza una sindrome d'astinenza fisiologica. Sembra che l'abuso di ketamina, a causa del coinvolgimento del glutammato, possa rappresentare causa di patogenesi della schizofrenia.

farmacocinetica

La ketamina può essere assunta per via endovenosa, intramuscolare, nasale ed orale, a volte viene anche fumata insieme a marijuana o tabacco. La via prevalente è quella nasale ed il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo circa un'ora (anticipato di 22 min se iniettata). La ketamina si distribuisce velocemente all'encefalo e poi agli organi meno perfusi. Il metabolismo epatico produce un metabolita attivo la norketamina che viene escreta per via urinaria e biliare con un'emivita di 2 ore.

Nel SNC :

- agisce come antagonista dei recettori N-metil-D-aspartato
- agisce seppur con legame a bassa affinità con i recettori non NMDA del glutammato*, con i recettori oppioidi, con i siti di trasporto delle amine simpaticomimetiche e con il sistema colinergico

* I recettori non-NMDA del glutammato la cui stimolazione produce ossido nitrico, sono implicati nella percezione del dolore, per tanto l'effetto inibitore della ketamina sembrerebbe contribuire all'effetto analgesico del farmaco.

meccanismo d'azione

A livello periferico, la ketamina, attraverso un'azione inibente del meccanismo di re-uptake delle amine simpaticomimetiche, è responsabile dell'aumento del tono adrenergico ovvero della sintomatologia cardiovascolare attivatoria.

Inoltre tale sostanza presenta proprietà inibitorie sul sistema colinergico con un'azione sia diretta che indiretta**.



Ketamina

** Diretta: antagonismo nicotinico e muscarinico, indiretta: inibizione NMDA mediata del rilascio di acetilcolina)

chimica e meccanismo d'azione

La cocaina si ricava dalle foglie di un arbusto sudamericano, la coca (*Erythroxylon coca*), in cui è presente in concentrazioni di circa 2%. Il principale meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della ricaptazione sinaptica delle catecolamine da parte delle terminazioni nervose noradrenergiche, in grado di provocare un notevole aumento dell'attività simpaticomimetica. La cocaina inoltre agisce come bloccante dei canali del sodio, con conseguente effetto anestetico locale da una parte e cardiottossico/aritmogeno dall'altra. Attivazione piastrinica, eterogenesi, aritmie e coronarospasmo sono alla base dei principali meccanismi di tossicità cardiovascolare in acuto e nell'utilizzatore cronico. In presenza di etanolo contribuisce alla sintesi di un metabolita attivo spiccatamente cardiottossico, il coca etilene.

cinetica

La cocaina può essere assunta per via endovenosa, intramuscolare, mediante inalazione nasale e nella sua forma costituita dalla base libera può essere fumata (crack o free-base). La sua emivita è 30-90 minuti. Se fumata la cocaina raggiunge il SNC in 6-8 secondi, producendo un'intensa euforia; se iniettata per via endovenosa raggiunge il cervello in 12-16 secondi mentre se sniffata produce effetti dopo 3-5 minuti. La cocaina viene prevalentemente metabolizzata dalle colinesterasi epatiche; solo un 1-5% viene escreta imm modificata dalle urine.

EFFETTI ACUTI

SNC

Agitazione psicomotoria fino a convulsioni e coma, stroke, trombosi delle arterie cerebrali, vasculiti cerebrali, possibile rottura di aneurismi, euforia, loquacità, aumento dell'attività motoria ed esaltazione delle sensazioni piacevoli, aumento della temperatura corporea

CUTE

Diaforesi, vasocostrizione periferica

ALTERAZIONI OCULARI

Midriasi usualmente responsiva allo stimolo fotomotore

SISTEMA NEUROMUSCOLARE

Rigidità, rabdomiolisi

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare

Vasocostrizione coronaria e periferica ↑PA.

SCA

Dolore toracico (non sempre presente, con presentazioni atipiche)

Alterazioni ECG a pattern ischemico (non sempre presenti)

Insorgenza ritardata soprattutto in coassunzione con etanolo

SISTEMA RESPIRATORIO

Edema polmonare non cardiogeno, alveolite emorragica, bronchiolite obliterante, pneumotorace e pneumediastino, crack-lung

effetti tossici

EFFETTI DA USO IN GRAVIDANZA

Parto prematuro, aborto spontaneo, distacco di placenta, ritardo di crescita del feto, effetti teratogeni.

EFFETTI DA USO CRONICO

Disturbi della memoria ed una riduzione delle capacità di apprendimento e dei tempi di reazione. Atrofia e necrosi della mucosa nasale e del setto. Insufficienza cardiaca e promozione della trombogenesi. Insufficienza renale per aterosclerosi delle arterie renali. L'incremento di dopamina può causare atassia, discinesie e sindrome di Tourette.

chimica del farmaco

L'amfetamina o β -fenilisopropilamina racemica, è una molecola di sintesi nata nel 1887 ed impiegata verso la fine degli anni 30' per la cura di diverse patologie come: obesità, epilessia, alcolismo, nevrosi, narcolessia ecc.. In Italia tale sostanza è illegale dal 1972 a causa del massiccio abuso a scopo anoressizzante e per il miglioramento del rendimento scolastico/lavorativo. Le forme presenti sul mercato sono diverse e vanno da capsule o compresse di varie dimensioni e colori alla polvere o persino gel e cristalli. Le sostanze utilizzate per il taglio della sostanza sono molte e tra esse troviamo caffeina, efedrina, glucosio, latte in polvere, farina o talco.

farmacodinamica

L'amfetamina agisce favorendo il rilascio a livello presinaptico di catecolamine (noradrenalina e dopamina). Si può quindi ritenere che tale sostanza possieda potenti azioni stimolanti sul SNC oltre alle caratteristiche azioni periferiche α e β dei farmaci simpaticomimetici che agiscono in modo indiretto.

astinenza

Non essendo coinvolte componenti fisiche nello stato di dipendenza da amfetamina si identifica come trattamento di disassuefazione l'approccio psicoterapeutico e interventi di prevenzione verso l'uso. Tuttavia non è esclusa la possibilità di una dipendenza psicologica e dello sviluppo di una tolleranza soprattutto verso l'effetto anoressizzante con un conseguente aumento del dosaggio ingerito. A tale proposito è utile sapere che l'assunzione di amfetamine a lungo termine può causare l'insorgere di una schizofrenia latente.

effetti farmacologici

RISPOSTE CARDIO-VASCOLARI (e altra muscolatura liscia)

Innalzamento della pressione sistolica e diastolica, aumento della frequenza cardiaca. Possibile generazione di aritmie. Effetto contrattile sullo sfintere della vescica urinaria, aumento del tono uterino.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Stimolazione del centro respiratorio bulbare, con effetti stimolanti dovuti presumibilmente alla possibile stimolazione corticale e del sistema attivatore reticolare. Con dosi orali di 10-30 mg si notano insonnia iperattività, diminuzione del senso di fatica, maggior capacità di concentrazione e aumentata intraprendenza. Cefalee agitazione confusione disforia, delirio affaticamento. Aumento della frequenza respiratoria per effetto della stimolazione del centro respiratorio.

DIMINUZIONE DELL'APPETITO

Azione sull'ipotalamo laterale in cui è situato il centro della nutrizione. (probabile causa rilascio di noradrenalina).

effetti collaterali o tossici

■ **effetti centrali:**

vertigini
tremori
riflessi iperattivi
loquacità
tensione
irritabilità
insonnia
febbre
euforia
coma
emorragie cerebrali
convulsioni
midriasi

■ **disturbi comportamentali (frequenti in pazienti con malattie mentali):**

ansietà
delirio
panico
aumento della libido tendenze omicide
allucinazioni paranoide

■ **effetti cardiovascolari**

pallore o arrossamento
cefalee
dolore anginoso
ipotensione o ipertensione
aritmie

■ **effetti a carico dell'apparato gastrointestinale:**

secchezza delle fauci
vomito
gusto metallico
anoressia
diarrea
crampi addominali

■ **altri effetti:**

ipertermia
ipertono muscolare
rabbdomiolisi

Sulla tossicità relativa ai dosaggi, vi è molta variabilità, infatti difficilmente si riscontrano effetti collaterali con dosi inferiori a 15 mg. Già con una dose di 30 mg si possono riscontrare danni gravi anche se, dosi di 400-500 mg non sempre risultano fatali.

chimica della sostanza

La caffeina o 1,3,7-trimetilxantina detta anche teina, è un alcaloide naturale presente nelle piante di caffè, te, cola, guaranà e mate, e nelle bevande derivate. La caffeina è una xantina e si trova a temperatura ambiente nello stato solido come una polvere bianca inodore.

cinetica

La caffeina viene assorbita nel tratto gastrointestinale nei primi 45 min dopo l'ingestione (picco plasmatici 30-45 min). Questa sostanza presenta una capacità di legame con le proteine plasmatiche del 10-30% ed è in grado di passare rapidamente la barriera emato encefalica. La caffeina è metabolizzata dal fegato dal sistema enzimatico citocromo P450 ossidasi dove viene convertita in 3 dimetilxantine con effetti diversi:

- paraxantina(84%): stimola la lipolisi e porta ad una maggiore concentrazione di glicerolo ed acidi grassi nel sangue

- Teobromina(12%): dilata i vasi sanguigni ed è anche il principale alcaloide del cacao
- Teofillina(4%): rilassa la muscolatura liscia bronchiale.

L'emivita della caffeina è di 3-4 ore e l'escrezione è per via renale. La caffeina è inoltre in grado di passare la barriera placentare ed è escreta nel latte. La caffeina aumenta la secrezione di noradrenalina.

Il meccanismo d'azione:

- inibizione delle fosfodiesterasi con conseguente aumento dell'AMPc intracellulare
- aumento della concentrazione intraplasmatica e disponibilità di calcio da inibizione della captazione di ATP calcio dipendente
- iperpolarizzazione di membrana
- compete per il legame sul sito delle benzodiazepine riducendo la conduttanza del Cl^-
- agisce come antagonista dei recettori per l'adenosina

effetti clinici

MUSCOLATURA LISCIA	Rilassamento muscolatura bronchiale.
SNC	Diminuzione della fatica, diminuzione della sonnolenza, con dosi maggiori: ansia, insonnia, nervosismo, tremori iperestesia, a dosi ancora maggiori: convulsioni focali generalizzate. Vasocostrizione cerebrale. Contrazione muscolatura scheletrica.
SISTEMA GASTRO INTESTINALE	Ulcera gastrica, nausea vomito, diarrea.
SISTEMA CARDIOVASCOLARE	Ipertensione tachicardia, aritmie come extrasistole ventricolari, aumento della gittata cardiaca.
MUSCOLATURA LISCIA	Aumenta la capacità di lavoro muscolare, migliora la contrattilità del diaframma e ne riducono l'affaticamento anche in sogg. Con BPCO. Rilasciamento della muscolatura liscia viscerale.
AZIONE DIURETICA	Aumento del filtrato glomerulare e del flusso ematico renale.

chimica della sostanza

Con l'abbreviazione LSD si identifica la dietilamide dell'acido lisergico, derivante da un fungo parassita della segale. L'LSD viene commercializzata tramite cartoncini imbevuti di acido e decorati, francobolli, zollette di zucchero, pillole o micropunte a seconda dei tagli che si aggiungono, (le sostanze più impiegate sono ecstasy, stricnina e amfetamine). Tale sostanza è definita come allucinogeno per i suoi spiccati effetti psichedelici, illusori e di amplificazione sensoriale.

meccanismo d'azione e cinetica

Il meccanismo d'azione preciso dell'LSD non è tuttora chiaro, si ritiene però che agisca su gruppi di recettori per la serotonina detti 5-HT₂. Più precisamente pare che funga da agonista dei recettori 5-HT presenti a livello della corteccia cerebrale (modulazione degli stati umorali cognitivi e percettivi) ed in altre zone del cervello come: locus coeruleus (deputato al riconoscimento e percezione degli stimoli esterni), bulbo e tubercolo olfattorio, nucleo accumbens, nucleo tractus solitarius. L'LSD è il farmaco allucinogeno più potente è infatti già molto attivo a dosi molto basse

come: 25-50 µg. Le dosi solitamente presenti nelle forme commerciali come i francobolli variano da 50 a 300 µg. L'LSD ha un rapido assorbimento infatti impiega circa 40-60 min ad agire raggiungendo l'apice dopo 2-4 ore, per somministrazioni orali, ritornando a livelli basali dopo 6-8 ore e a volte sino a 12 ore. La biotrasformazione avviene a livello epatico per idrolisi e coniugazione con ac. Glicuronico e l'eliminazione avviene per un 25-30% per via renale, il restante 75-85% con le feci. Nel caso in cui, dopo assunzione di LSD, si presentino effetti avversi, non è scontato si tratti di sovradosaggio della sostanza. In molti casi infatti il così detto "bad-trip" è causato dalle molteplici e variabili caratteristiche della molecola ingerita, dal setting (ambiente fisico in cui si consuma la sostanza) inadeguato o dal mix con altre sostanze come l'alcool.

effetti

■ Effetti legati alla sfera PSICOATTIVA (psicosi indotta)

distorsioni percettive
allucinazioni
ebbrezza
paranoia
eccitazione
panico

■ Effetti fisiologici

dilatazione pupillare
aumento della PA
tachicardia
rossore
scialorrea
lacrimazione
midriasi
tremori

astinenza

Non vi sono prove che l'LSD produca sintomi clinici da dipendenza, tuttavia i consumatori abituali di LSD sviluppano un alto livello di tolleranza agli effetti della sostanza stessa e di altri allucinogeni. Proprio per tale motivo, aumentando le dosi di LSD per poterne captare gli effetti, aumentano di pari passo le probabilità di intossicazione acuta ed il presentarsi di sindromi psicotiche o depressione grave a distanza dall'assunzione (FLASH-BACK), che permangono anche per anni. Nel DSM-IV questi flash-back vengono definiti come "disturbo percettivo post-allucinogeno".

chimica della sostanza

L'etanolo o alcol etilico è il tipo di alcol più diffuso e allo stesso tempo è la sostanza più abusata a livello mondiale. L'etanolo si presenta come incolore inodore ed insapore completamente solubile in acqua e si diffonde velocemente attraverso le membrane in quanto altamente liposolubile.

cinetica

L'etanolo è una sostanza che agisce depressando l'SNC. Negli ultimi anni l'attenzione si è focalizzata sugli effetti dell'etanolo sulla funzionalità di canali ionici attivati da aminoacidi di tipo eccitatorio (glutammato) e inibitorio (GABA). L'etanolo interferisce prevalentemente con i recettori per il glutammato NMDA; inoltre condivide con i barbiturici anestetici la capacità di aumentare l'inibizione sinaptica mediata dal GABA e i flussi ionici di cloro ad essa correlati. L'etanolo viene rapidamente assorbito dallo stomaco dall'intestino tenue e dal colon. Il picco di concentrazione dopo l'ingestione arriva dopo 30-90 min. Dopo l'assorbimento l'etanolo si diffonde attraverso tutti i tessuti compresa la placenta

e tra il 90 e 98% dell'etanolo ingerito è ossidato con una velocità media di 120 mg/kg per ora o 30 ml in 3 ore. L'ossidazione dell'etanolo avviene principalmente per via epatica per opera dell'alcol deidrogenasi producendo acetaldeide convertita poi ad acetil CoA, che viene poi ossidato attraverso il ciclo dell'acido citrico o coinvolto in altri meccanismi come la sintesi del colesterolo e degli acidi grassi. L'alcolemia superiore a 50 mg/dl induce segni iniziali di intossicazione, sopra i 150 mg/dl segni neurologici, sopra i 350 mg/dl quadri di grave intossicazione.

effetti acuti e a lungo termine

■ **UBRIACHEZZA SEMPLICE**

Fase di eccitazione psicomotoria:

disinibizione
euforia
loquacità
espansività tristezza o aggressività

Fase di scoordinazione:

accentuazione dei disturbi dl pensiero
sonnolenza
torpore
incoordinazione

Fase comatosa:

con alcolemie superiori a 3 gr

■ **UBRIACHEZZA PATOLOGICA**

Ubriachezza eccitomotoria:

stato di furore parossistico

Ubriachezza delirante:

gelosia
persecuzione

Ubriachezza convulsiva:

crisi comiziale

■ **Apparato cardiovascolare**

aritmie
cardiopatie
"wet" beriberi (deficienza di tiamina)

■ **Apparato endocrino ed altre reazioni metaboliche**

ipopotassiemia
ipocaliemia
ipomagnesiemia
iponatriemia
ipertrigliceridemia
iperuricemia
acidosi metabolica
malnutrizione

■ **Apparato gastrointestinale**

Bocca

cancro della bocca o della laringe

Esofago

sindrome di borhaave
cancro dell'esofago
spasmi esofagei
esofagite
sindrome di mallory-weiss

effetti acuti e a lungo termine

Stomaco e duodeno

gastrite
gastrite ipertrofica
diarrea
ematemesi
malassorbimento
ulcera peptica

Fegato

statosi
epatite
cirrosi

Pancreas

pancreatiti

■ **Apparato genitourinario**

ipogonadismo
impotenza
infertilità

■ **Apparato ematologico**

coagulopatie
folate B12, iron-deficiency anemias
emolisi
leucopenia
trombocitopenia

■ **Apparato Neurologico**

alcol amnestic syndrome
allucinazioni
mielinolisi del ponte centrale
atrofia cerebrale
degenerazione cerebrale
psicosi di korsakoff
intossicazione
sindrome di Marchiafava-Bignami
miopatia
polineuropatia
pellagra

■ **Apparato Oftalmico**

ambliopia

■ **Apparato Psichiatrico**

perdita del controllo delle azioni
sindrome maniaco depressiva
manie suicide e depressione

■ **Apparato Respiratorio**

atelettasia
polmonite
depressione respiratoria
acidosi respiratoria

effetti a lungo termine

L'habitus caratteristico dell' alcolista cronico presenta:

- **Facies rossiccia**
- **Occhi gonfi**
- **Tremore**
- **Edema delle palpebre**
- **Alitosi**
- **Segni di astinenza mattutini**

In caso di astinenza il paziente può presentarsi con:

- **delirium tremens, predelirio, convulsioni**
- **sintomi neuromuscolari:**
tremori delle mani della lingua e parestesie
- **sintomi digestivi:**
nausea e vomito
- **sintomi neurovegetativi:**
sudore tachicardia e ipotensione

- **sintomi psichici:**
ansietà, depressione e irritabilità
- **sintomi psicologici:**
regressione affettiva con tendenze narcisistiche
disinteresse per la famiglia nonostante rivendicazioni teatrali durante l'ubriachezza
gelosia patologica
depressione
devalorizzazione e colpevolezza
modificazioni caratteriali frequenti

I sintomi di astinenza compaiono da 5 a 10 ore dopo l'ultima assunzione.

chimica della sostanza

La sostanza definita con il nome di ecstasy nasce nel 1912 come variante della molecola base ovvero: l'amfetamina(1887). Si caratterizza per un'alta psicotossicità, dovuta alla presenza di un gruppo metilendiossido sul gruppo benzoico. Presenta numerose analogie con la mescalina (principio attivo

del peyotl o cactus messicano)ed i suoi precursori sono la miristicina, la elmicina ed il safrolo, sostanze presenti nelle myristicacee come la noce moscata.

Esistono numerose tipologie di ecstasy, a causa della facilità di sintesi anche in laboratori artigianali:

Sostanza	Chimica	Nickname
MDE Simil ecstasy	N-metilen-diossi-etil-amfetamina	Eve
MDBB Simil ecstasy	N-metilen-1,3-benzodioxol-5-yl-butanamina	
MDA Super ecstasy	3,4-metilen-diossi-amfetamina	Drug of love - Yellow drug of america
DOB Super ecstasy	2,4- dimetossi-4-bromo-amfetamina	Eros - Nexus
4-MTA super ecstasy	4-metil-tioamfetamina	Special - Flatliner
PMA Super ecstasy	Para-metossi-amfetamina	5 volte + potente della mescalina spesso overdose e morte
TMA Super ecstasy	2,4,5-trimetossi-amfetamina	
MMDA Super ecstasy	3-metossi-4,5-metilendiossi-amfetamina	
STP o DOM Super ecstasy	2,5-metossi-4-metil-amfetamina	Peace - Serenity 100 volte + allucinogena della mescalina

meccanismo d'azione

La molecola più diffusa è detta MDMA ovvero 3,4-metilen-diossi-metamfetamina, la quale possiede come le amfetamine, proprietà simpaticomimetiche ma differisce dagli altri agonisti adrenergici non specifici per la maggiore propensione alla liberazione di serotonina rispetto a dopamina e noradrenalina.

In dettaglio agisce modificando l'integrità del sistema serotoninergico, aumentando il rilascio di 5-HT in tal modo:

- **Blocco del carrier vescicolare nel terminale pre-sinaptico**
- **Inversione del trasporto della Serotonina con accumulo Citoplasmatico**
- **Blocco delle mao A**
- **Inibizione dell'enzima che produce 5-HT (da accumulo)**
- **Rapido calo di serotonina a livello corticale**

Le dosi assunte abitualmente variano tra i 50-150 mg di MDMA, con un'emivita plasmatica 4-8 ore, con un tempo di latenza variabile che va dai 60-90 min.

Il DSM-IV sostiene che le capacità delle amfetamine e dell'MDMA, di indurre dipendenza, siano modeste rispetto alle droghe maggiori.

Nell'intossicazione acuta da ecstasy oltre alla molecola assunta sono fondamentali il setting e le condizioni psicologiche dell'individuo nell'indurre eventuali effetti collaterali.

sintomi

DISTORSIONI PERCETTIVE

Loquacità e senso di intimità verso gli altri
Felicità e affabilità
Caduta della barriera inibitoria e aumento della libido
Euforia e spensieratezza
in alcuni casi:
diminuzione della paura
aumento della coscienza delle emozioni
modificazioni nell'espressione verbale
riduzione ansia

EFFETTI COLLATERALI A BREVE TERMINE LEGATI ALL'AZIONE CATECOLAMINERGICA CON ATTIVAZIONE DEL SISTEMA ORTOSIMPATICO

Incremento pressorio (circa 2 ore fino a 90 min dopo l'assunzione)
Modesta tachicardia
Anoressia ed insonnia
Secchezza delle fauci
Midriasi e tachipnea
Bruxismo con eventuale trisma
Sudorazione profusa
Iperglicemia
Crampi, nausea, vomito cefalea e pollachiuria
Aumento dei livelli plasmatici di cortisolo e prolattina

EFFETTI DELL'ABUSO CRONICO

Riduzione livelli 5-HT
Degenerazione terminali nervosi e inibizione triptofano idrossilasi
Ansia e panico
Irritabilità e fenomeni di flash-back
Depressione e turbe della memoria

chimica

Il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) è considerato il cannabinoide farmacologicamente più attivo della pianta di Cannabis e dei suoi derivati, marijuana (infiorescenze) e hashish (resina). La maggior parte degli effetti del THC sono mediati da azione agonista sui recettori cannabinoidi. E' stato proposto di utilizzare il termine fitocannabinoidi (idrocarburi aromatici contenenti ossigeno) per i composti naturali vegetali ed endocannabinoidi per i composti naturali umani, i ligandi endogeni dei recettori cannabinoidi. Oltre 60 cannabinoidi sono stati individuati nella cannabis, la maggior parte di quali appartenenti ad una delle 10 sottoclassi del tipo [3], di cui il tipo cannabigerolo (CBG), il tipo cannabichromene (CBC), il tipo cannabidiolo (CBD), il tipo Δ^9 -THC ed il tipo cannabinolo (CBN) sono i più rappresentati. Il Δ^9 -THC è in larga parte responsabile degli effetti farmacologici della cannabis, incluse le sue proprietà psicoattive, sebbene altri composti della pianta contribuiscano a taluno di questi effetti, in particolar modo il CBD, un fitocannabinoide non psicoattivo, comune in alcuni ceppi di cannabis, che ha effetti anti-infiammatori, analgesici, ansiolitici e antipsicotici.

meccanismo d'azione

A tutt'oggi sono stati identificati due tipi di recettori cannabinoidi, recettori CB1 e CB2. Hanno differenti meccanismi di signaling e distribuzione tissutale. La attivazione dei recettori cannabinoidi causa inibizione dell'adenilciclasa e quindi inibizione della conversione di ATP ad AMP ciclico (cAMP). Sono stati osservati anche altri meccanismi, p.es. interazione con alcuni canali ionici. I recettori cannabinoidi CB1 sono tra i più abbondanti e più ampiamente distribuiti GPCR nell'encefalo. L'attivazione dei recettori CB1 produce effetti sulla circolazione e la psiche simili a quelli causati dalla ingestione di cannabis, cosa che non avviene con la stimolazione dei recettori CB2. I recettori CB1 si trovano principalmente sulle cellule nervose di encefalo, midollo spinale e sistema nervoso periferico ma sono presenti anche in alcuni organi e tessuti periferici tra cui ghiandole endocrine, ghiandole salivari, leucociti, milza, cuore e parte dell'apparato riproduttivo, urinario e gastrointestinale. Molti recettori CB1 sono espressi sulle terminazioni nervose centrali e periferiche ed inibiscono il rilascio di altri neurotrasmettitori.

meccanismo d'azione

I recettori CB1 sono espressi particolarmente nelle regioni dell'encefalo che sono responsabili del movimento (gangli basali, cervelletto), dei processi mnestici (ippocampo, corteccia cerebrale) e della modulazione del dolore (alcune zone del midollo spinale, la sostanza grigia periacquiduttale) mentre la loro espressione a livello del tronco encefalico è bassa, il che può spiegare la mancanza di mortalità acuta cannabis-correlata. I recettori CB2 sono presenti principalmente nelle cellule immunocompetenti, tra cui i leucociti, la milza e le tonsille. Una delle funzioni dei recettori CB nel sistema immunitario è la modulazione del rilascio di citochine. I cannabinoidi mostrano differente attività per i recettori CB1 e CB2. Sono stati sviluppati cannabinoidi sintetici che agiscono come agonisti o antagonisti altamente selettivi per l'uno o l'altro di questi tipi di recettori. Il $\Delta 9$ -THC ha approssivamente eguale affinità per i recettori CB1 e CB2.

Gli effetti clinici del $\Delta 9$ -THC:

- Stato di euforia definito **high**
- Senso di allegria definito **mellowing out**
- Aumento del piacere sessuale
- Panico
- Allucinazioni
- Psicosi acuta
- Ansia
- Tachicardia (già dopo soli 15 min dall'inizio del consumo di fumo di marijuana)
- Diminuzione delle resistenze vascolari
- Arrossamento delle congiuntive
- Caduta della pressione oculare
- Letargia
- Sedazione
- Ipotensione posturale
- Incapacità di concentrazione
- Eloquio impastato
- Disforia
- Nausea vomito
- Xerostomia
- Dolori addominali

effetti a lungo termine

- **Sistema immunitario**
abbassamento delle difese immunitarie
- **Sistema respiratorio**
Cancro delle vie aeree
- **Sistema riproduttivo**
oligospermia
dismenorrea
scarsa ovulazione
diminuzione del peso fetale alla nascita
- **Sistema neurovegetativo**
demotivazione
psicosi
diminuzione dell'attenzione
turbe del linguaggio

combinazioni di sostanze

La combinazione di sostanze è una delle modalità di assunzione caratteristica di questo periodo storico. All'interno della stessa serata le persone che si avvicinano a sostanze psicoattive tendono a mescolare tali sostanze. Tale mix può essere legato a motivazioni diverse e variegate. I consumatori occasionali o abituali tendono a mescolare i loro consumi al fine di ottimizzare e amplificare gli effetti ricercati. In questo senso gli effetti che si esprimono da un consumo combinato di sostanze sono difficili da prevedere e non sono, nella maggior parte dei casi, la somma degli effetti e dei rischi delle singole sostanze. Il poliabuso di sostanze, tendenzialmente, espone l'organismo a sollecitazioni diverse e contemporanee il cui effetto è imprevedibile e difficile da definire a priori. Alcuni mix di sostanze sono ormai conosciuti e all'interno dei percorsi di consumo che le persone fanno (alcol + cannabis, alcol + ecstasy, alcol + cocaina, cocaina + eroina ecc.) altre combinazioni, soprattutto riguardanti le droghe sintetiche, sono sconosciute ed estremamente variabili. L'alcol è la sostanza più mixata e presente, quasi sempre, nei comportamenti di poliabuso.

Di seguito segnaleremo i mix di sostanze più conosciuti e utilizzati dai consumatori.

Cocaina + Amfetamina (speed)

La combinazione di cocaina e speed aumenta l'eccitazione e l'effetto stimolante della cocaina. Il sistema nervoso centrale produce una concentrazione maggiore di dopamina con ripercussioni sulla respirazione e sulla circolazione cardiaca.

Cocaina + Alcol

Questo mix di sostanze è tra i più utilizzati nel panorama di consumo. Tendenzialmente l'alcol (quando la coca viene inalata) abbrevia i tempi di salita dello stimolante. Questo mix di sostanze in alcune personalità aumenta l'aggressività. La combinazione tra le due sostanze può produrre una molecola, detta cocaetilene, che può dare dipendenza fisica e che acuisce il desiderio di bere. La coca assommata ad alcol aumentano il pericolo alla guida in quanto la percezione di pericolo viene sottovalutata. Il metabolita ha una spiccata attività cardiottossica.

combinazioni di sostanze

Ecstasy + Alcol

La combinazione di queste due sostanze, estremamente frequente, aumenta ancora di più il pericolo di disidratazione.

Eroina + Cocaina (Speed Ball)

Si trova nel mercato già al momento dell'acquisto. Oltre ad aumentare il rischio di overdose, si sono riscontrati casi di violenza e aggressività.

Alcol + Cannabis

Notevoli quantità di entrambi possono dare nausea e vomito.

Eroina + Ketamina

Aumenta la depressione del sistema cardiocircolatorio.

Popper + stimolanti

Il popper (nitrito di amile e di isobutile) di solito viene utilizzato per abbreviare il tempo della salita di altri stimolanti (ecstasy, cocaina, amfetamina, ecc.). Si assume per inalazione determinando vasodilatazione,

rilascio del tono muscolare sfinteriale, cardiopalmo ed ipotensione; ha potere sulfon-meta-emoglobinizante ed emolizzante (soprattutto nei soggetti affetti da favismo). Questa combinazione agisce soprattutto a livello di sistema cardiocircolatorio aumentando il rischio di crisi cardiache.

Ecstasy (e eccitanti in genere) + Eroina

L'utilizzo di questa combinazione non è simultanea e si esprime all'interno della stessa serata ma in tempi differenti. Le persone assumono inizialmente ecstasy o altri eccitanti. In un secondo tempo per sedare l'eccitazione utilizzano oppiacei. Le problematiche maggiori di questo mix si sono riscontrate quando la discesa dell'effetto eccitante si incrocia con la salita dell'effetto deprimente.

cosa sono?

Nel corso degli ultimi anni si è assistito in Italia al progressivo incremento dei cosiddetti "smart-shops", negozi presenti in diverse nazioni europee da una quindicina d'anni e specializzati nella vendita di particolari prodotti erboristici diversi per origine o formulazione, chiamati genericamente "smart drugs". Con il termine smart-drugs, il cui nome significa letteralmente "droghe furbe", si intendono tutta una serie di composti sia di origine naturale (vegetale) che sintetica che contengono vitamine, principi attivi di estratti vegetali, tra cui i più diffusi sono l'efedrina, la caffeina, la taurina ma anche sostanze con caratteristiche allucinogene. In realtà, sembrerebbe che l'espressione prenda origine dal fatto che le smart drugs sono le "droghe furbe" perché non perseguite o perseguibili dalla legge, in quanto non presenti come tali o come principi attivi in esse contenuti nelle Tabelle legislative delle corrispondenti leggi che proibiscono l'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope. Una classificazione dei prodotti "smart" oggi in circolazione è difficoltosa: alcuni autori le suddividono per modalità di consumo, altri per classi chimico-fisiche (prodotti caffeinici,

prodotti efedrinici, afrodisiaci etc.), o per scopi d'uso (curiosità, miglioramento delle prestazioni, ricerca di effetti psicoattivi, "uso universitario").

tipologie

Stimolanti xantini (caffeinici)

Questi composti sono presenti in numerose piante, le cui più utilizzate nelle smart-pill sono: caffè, tè, cola, guaranà, mate, maytenus. L'abuso di questi prodotti comporta irrequietezza, insonnia, tremolio; sintomi che scompaiono in breve dal momento in cui si interrompe l'assunzione di caffeinici.

Stimolanti sinefrinici

Negli stimolanti sinefrinici, alla coppia caffeina-aurina viene aggiunta la sinefrina. Questa è estratta dalla buccia dell'arancio amaro ed è una sostanza che viene proposta nel mondo smart come sostituto all'efedrina, sebbene in maniera deludente. Pur essendo un termogeno come l'efedrina, si distingue da quest'ultima per la mancanza di effetti sul battito cardiaco e sulla pressione sanguigna.

Stimolanti efedrinici (Herbal Exstasy)

L'efedrina è un'amfetamina vegetale (nome cinese Ma Huang), dagli effetti stimolanti potenti, presente principalmente in diverse specie del genere Ephedra e del genere Sida. L'efedrina è stata usata in passato per

le sue proprietà termogene nella cura dell'obesità e in ambito sportivo e della pornografia ma dal 1° aprile 2004 ne è stata vietata la vendita e la produzione non farmaceutica in tutta l'Unione Europea. L'eccesso di efedrina può comportare quei sintomi tipici di tutte le amfetamine, cioè nervosismo, irrequietezza, tremori, insonnia, nausea, palpitazioni, perdita dell'appetito, con eventuali eventi psicotici. Studi farmacologici hanno dimostrato che l'accoppiamento della caffeina con l'efedrina incrementa la tossicità di quest'ultima sul cuore.

Stimolanti afrodisiaci vegetali

Sono estratti di piante, per lo più esotiche, utilizzate tradizionalmente come "afrodisiaci" che spaziano da quelli che abbassano le barriere libidiche, a quelli utili per prolungare la durata dell'atto sessuale, da quelli per aumentare la sensibilità dell'atto sessuale a quelli che ritardano o favoriscono l'orgasmo, sia maschile che femminile. Gli afrodisiaci del gruppo della Sex-e possono indurre aritmie e stati d'ansia, che generalmente si dileguano in breve tempo.

tipologie

Stimolanti a sinergismo xantinico-aminoacidico (Energy Drinks)

Sono stimolanti a sinergismo xantino-aminoacidico fra cui il comune è quello della coppia caffeina-aurina della Red Bull.

Rilassanti a base vegetale

Fiore della passione, valeriana, escholtzia californica, luppolo, lactuca virosa.

Popper

Il loro uso storico è nell'ambiente degli omosessuali maschili in quanto inducono un immediato rilassamento degli sfinteri. Si tratta di solventi appartenenti alla classe dei nitriti alchilici. Gli attuali prodotti italiani contengono nitrito di isobutile. Sono in forma liquida, di color giallastro, con un odore dolciastro fruttoso. L'assunzione viene praticata mediante inalazione nasale. L'effetto di un'inalazione è immediato, breve e intenso, caratterizzato da una sensazione di euforia e di stordimento, con eventuali vertigini e perdita di equilibrio. Il picco degli effetti principali dura solamente alcuni secondi. I popper sono dei

potenti vasodilatatori, aumentano la frequenza cardiaca e la pressione intraoculare. L'intossicazione acuta si manifesta con arrossamenti dermici, vomito, diminuzione significativa della pressione arteriosa e paralisi respiratoria. In cronico i popper abbassano le difese immunitarie, possono produrre anemie, danneggiano i polmoni e hanno effetti mutageni.

Liquori d'Assenzio

Sono liquori con gradazione alcolica fino a 70° che possono dare forme di violento alcolismo con improvvise ed ingestibili reazioni.

Gas esilarante

È protossido d'azoto, N_2O . Gli effetti di una "boccata" di gas esilarante sono di breve durata (il picco è di 30-60 minuti), con un "contenuto" generalmente considerato più profondo di quello dei popper, che attinge nella sfera onirica e del subconscio dello sperimentatore. I problemi si presentano nell'uso cronico, con neuropatia periferica, impotenza, indebolimento della memoria, riduzione della capacità del midollo osseo nel produrre globuli.

tipologie

Eco-drugs o “prodotti per etnobotanica”

Le eco-drugs al momento più diffuse in Europa sono: Salvia divinorum (illegale in Italia e Svezia), kratom (*Mitragyna speciosa*), semini hawaiani (*Argyreia nervosa*), Loto blu (*Nymphaea coerulea*), khanna (*Sceletium*), sinicuichi (*Heimia salicifolia*), dream herb (*Calea zacatechichi*). Le eco-drugs devono essere solitamente lavorate per l'uso, mediante macinazione, preparazione di infusi o decotti, filtrazione, ecc.

bibliografia

C. Brugess, A. O'Donohoe and M.Gill (2000)

Agony end ecstasy: a rewiw of MDMA effectand toxicity.

European Psichiatry 15 (5): 287-294.

A. P. Hall and J. A. Henry (2006)

Acute toxic effects of "ecstasy" (MDMA) and related compounds: overview of patophysiology and clinical menagement.

The board of Menagement and Trustees of the British Journal of Anesthesia 2006. 96(6): 678-685.

A. Ghuran, J Nolan (2000)

Recreational drug misuse: issue for the cardiologist.

Heart 2000, 83: 627-633.

S. Ben, MBBS, BSc, MRSC Psych (2005)

Can psychedelics have a role in psychiatry once again?

The British Journal of Psychiatry 186: 457-458.

K. Blaho, K. Merigian, S.Winbery, SA. Geraci, C. Smartt. (1977)

Clinical pharmacology of lisergic acid diethylamide: case rewiw of the treatment of intoxication.

Am J Ther. 1997 May-Jun; 4 (5-6): 211- 21.

J.M.Stone, L.S.Pilwsky(2006)

Psychopatological consequences of ketamine.

The British journal of Psychiatry 2006 189: 565-566.

bibliografia/2

Jason W. Daniels, Paul A. Molè, James D. Shaffrath, Charles L. Strebbins (1998)

Effects of caffeine on blood pressure, heart rate and forearm blood flow during dynamic leg exercise.
J Appl Physiol 85: 154-159.

Kuwayama K. Inoue H., Kanamori T. Tsujikawa K, Miyaguchi H, Iwata Y, Miyaguchi S. (2007)

Interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, ketamine, and caffeine in human intestinal cells and in oral administration to rats.

Forensic Sci Int. 6: 170(2-3): 183-8.

Bolignano D, Coppolino G, Barillà A., Campo S.,Cristo M., Tripodo D., Buemi M.(2007)

Caffeine and the Kidney: what evidence right now?

J Ren Nutr.2007 17(4):225-34.

Nurminen ML., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H.

Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review.

(1999) Eur J Clin Nutr. 53(11): 831-9.

Batting K.

Cardiovascular effect of everyday coffee consumption.

(1992) Schweiz Med Wochenschr. 10: 122(41).

Whitsett TL., Manion CV., Christensen HD.(1984)

Cardiovascular effects of coffee and caffeine.

Am J Cardiol, 15:53(7): 918-22.

bibliografia/3

Peeling P., Dawson B. (2007)

Influence of caffeine ingestion on perceived mood states, concentration, and arousal levels during a 75- min university lecture.

Advan. Physiol. Edu. 31: 332-335.

David Taylor, Harry McConnell, Denise McConnell, Robert Kerwin.

Le linee guida per la terapia psicofarmacologica.

Martin Dunitz Editore 2002.

A cura di Paolo Pancheri

Farmacoterapia Psichiatrica.

Masson Editore 2003.

Cesario Bellantuono, Matteo Balestrieri

Trattato di Psicofarmacologia Clinica.

Il Pensiero Scientifico Editore 2003.

Sporer K. A.

Acute Heroin Overdose.

Annals of internal medicine 2007, vol 130, n°7;585-590.

Nelson L.

Opioids.

Chap 38 in Goldfrank's Toxicologic Emergencies 8° edition.

documenti Web

A. Pignataro. (2002)

Intossicazioni da sostanze eccitanti e trattamento.

Documento accessibile via Word Wide Web : < http://anestetit.unipa.it/esiait/0602_02.htm >

Università di Chiavari, Dipartimento di Farmacia.

Farmaci allucinogeni o psichedelici.

Documento accessibile via Word Wide Web: < <http://www.farmacia.unich.it/farmacologia/didattica/tox/allucinogeni.pdf> >

libri

Hardman Joel G., Limbird Lee E., Molinoff P.B., Ruddon R. W., Gilman A. G.

Le Basi Farmacologiche della Terapia.

Milano Mc Grow- Hill Libri Italia srl. (1997)

David Taylor, Harry McConnell, Denise McConnell, Robert Kerwin.

Le linee guida per la terapia psicofarmacologica.

Martin Dunitz Editore 2002

A cura di Paolo Pancheri

Farmacoterapia Psichiatrica.

Masson Editore 2003

Cesario Bellantuono, Matteo Balestrieri

Trattato di Psicofarmacologia Clinica.

Il Pensiero Scientifico Editore 2003

trattamenti

Neurodeprimenti:

Eroina
Benzodiazepine
Antidepressivi
Ketamina (effetto anche allucinogeno)

Neurostimolanti:

Cocaina
Amfetamine
Caffeina

Allucinogeni:

LSD

Sostanze a effetto misto:

Alcool
Ecstasy
Cannabis
Mix
Smart drugs

Body Packers

Sintomatologia di Intossicazione Acuta

DEPRESSIONE RESPIRATORIA

(diminuzione della sensibilità del centro respiratorio alla pressione parziale di CO₂).

NAUSEA E VOMITO

MIOSI

(azione sul nervo nucleo-motore)

IPOTENSIONE

BRONCOCOSTRIZIONE

(rilascio di istamina da parte di mastociti)

SEDAZIONE, DEPRESSIONE SNC, COMA

VERTIGINI

DIMINUZIONE DELLA MOTILITÀ INTESTINALE CON CONSEGUENTE COSTIPAZIONE (fino a ileo paralitico)

Terapie ed Interventi Assistenziali

NALOXONE (NARCAN)*

Nel bambino e adulto 0,4 mg - 2 mg i.m o e.v ripetibile se necessario ogni 3 min sino ad un massimo di 10 mg con esaurimento dell'effetto dopo 2-3 ore. Considerare somministrazione endonasale in caso di accesso e.v. difficoltoso.

OSSIGENO

EVENTUALE IOT

OSSERVAZIONE CLINICA

per 24 ore se overdose da eroina mentre 72 ore se da metadone o mix di farmaci.

In caso di intossicazione acuta controllo ed eventuale trattamento sintomatico inoltre di ipoglicemia ed ipotermia.

*Il Naloxone è un antagonista competitivo dei recettori degli oppiacei e può essere utilizzato anche nell'intossicazione da clonidina con una remissione dei sintomi del 50%. Il Naloxone per via e.v. ha una durata d'azione di 40 minuti e quindi occorre monitorare l'eventuale ricomparsa dei sintomi al termine dell'effetto antagonista.

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Sindrome da sospensione
SEDAZIONE MARCATA SONNOLENZA IPOTONIA POSSIBILE IPOTENSIONE ATASSIA E COMA MIOSI	Tempo di comparsa: da 1 a 7 giorni Durata: mediamente da 1 a 4 settimane Sintomi: insonnia, ansia diffusa, irritabilità, ipersensibilità sensoriale, parestesie, palpitazioni, cefalea, dolori muscolari, sensazioni di caldo e di freddo, tremori Condotta terapeutica: riduzione graduale del dosaggio (da alcune settimane ad alcuni mesi), eventuale temporanea sostituzione con dosi inferiori e con altre BDZ con emivita più lunga

FLUMAZENIL (ANEXATE)*:

Il trattamento con Flumazenil non abbrevia il decorso dell'intossicazione ma ne modifica favorevolmente l'espressione clinica

Posologia:

bolo > inizialmente 0,5 mg e.v. in 15-30 secondi ripetibile dopo 30 secondi fino al risveglio. La dose efficace è usualmente 1-10 mg

mantenimento > (indicato soprattutto nell'anziano o nelle intossicazioni volontarie dell'adulto):

- boli ripetuti: 0,5-2 mg e.v. ogni 20 minuti

- infusione: $\frac{1}{2}$ dose bolo efficace/ora (usualmente 0,2-2 mg/ora)

Controindicazioni:

assolute > epilettici in terapia con bdz

relative > intossicazioni miste

Effetti collaterali:

agitazione, ansia, paura, sindrome da astinenza (pazienti in trattamento cronico) specialmente in seguito a somministrazione troppo rapida del Flumazenil. I sintomi spesso regrediscono spontaneamente, a volte può essere utile reintrodurre gradatamente benzodiazepine.

GASTROLISI, CARBONE ATTIVATO E CATARSI SALINA

Trovano indicazione nei casi a maggior rischio di complicanze (pazienti defedati, anziani, sovradosaggi massivi) o in cui il flumazenil può essere controindicato

*Il Flumazenil è un antagonista del recettore benzodiazepinico. Ha una durata d'azione variabile da 15 minuti a 5 ore. Nel bambino solitamente è sufficiente una singola somministrazione a dosi di 0.1 mg/kg in boli ripetibili. In caso di non-risposta ad anexate sospettare co-assunzione di altre sostanze/farmaci neurodepressori.

trattamento

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Terapie ed Interventi Assistenziali	Sindrome da sospensione
COMA CONVULSIONI GRAVI ARITMIE SINDROME SEROTONINERGICA (SSRI-SNRI) confusione mentale, mioclonie, diarrea, agitazione ed eccitamento, iperreflessia, incoordinazione motoria, febbre, diaforesi, tremore, brividi, nausea, vomito ed alterazioni pressorie. SINDROME ANTICOLINERGICA CENTRALE (SAC) (intossicazione da triciclici) allucinazioni, delirio, iperemia del viso, cute secca, midriasi, secchezza delle fauci, aumento TC, blocco della peristalsi e contrazione della diuresi.	GASTROLUSI, CARBONE ATTIVATO E CATARSI SALINA EVENTUALE IOT MONITORAGGIO DEI PARAMETRI VITALI MONITOR ECG Per sindrome serotoninergica: Ciproheptadina (Periactin) 4 mg x os per 2/3 volte die Clorpromazina (Largactil) 1/2 - 1 fl ev in 1 ora in 100 cc di fisiologica Per allucinazioni e delirio da SAC: Fisostigmina 1 mg in bolo lento (1 fl tirata a 10 infondere 0,1 cc ogni 20 sec) Per effetti cardiotossici da triciclici (tachiaritmie, tachicardia a QRS larga e QT lungo): Bicarbonato di sodio alla dose: bolo di 2-3 meq/kg in 15-20 min e mantenimento 0,5-1 meq/kg ora da correggere su pH (ottenendo pH ematico tra 7,5 e 7,55) e risposta ECG	Durata: mediamente 1-2 settimane Sintomi: vertigini, sensazioni tipo scossa elettrica, ansia, agitazione, insonnia, nausea, sintomi simil-influenzali, diarrea e spasmi addominali, parestesie, cambiamenti dell'umore

Sintomatologia di Intossicazione Acuta

A BASSI DOSAGGI (0,2 MG/KG)

elevazione del tono dell'umore
sogni piacevoli o spiacevoli
deficit delle funzioni cognitive della memoria e dell'attenzione

AD ALTE DOSI (>2 MG/KG)

Esperienze di premorte
Assenza di percezione del tempo
Depersonalizzazione
Derealizzazione*
Tachicardia
Convulsioni
Vomito
Aumento della gittata e della pressione arteriosa
Broncodilatazione
Depressione respiratoria (nei casi più gravi)
Perdita del riflesso faringeo fino ad apnea
Aumento della pressione liquorale
Rabdomiolisi

NDES (NERA DEATH EXPERIENCE)

si presenta con dosi di 50-100 mg

5 FASI**

sensazione di pace e gioia
distacco dal proprio corpo
rapido movimento verso un tunnel scuro
visione della luce in fondo al tunnel
immersione nella luce

SINTOMATOLOGIA CLINICA del NDE

ipossiemia
ipotensione cerebrale
ipoglicemia
epilessia del lobo temporale.

*Tale esperienza è definita K-hole e consiste nella distorsione nella percezione del proprio corpo, esperienze extracorporee, sensazione di avere parti del corpo di gomma o di fondersi con altri corpi o oggetti. **Ring K. Life at Death: a scientific investigation of near death experience. Cowar McCann, Goeghegan; New York.

Terapie ed Interventi Assistenziali

MONITORAGGIO DELLE FUNZIONI VITALI

RIDUZIONE DEGLI STIMOLI ESTERNI

UTILIZZO DI BENZODIAZEPINE

Diazepam 10 mg ev ogni 5-10 min sino al controllo dell'agitazione

SOMMINISTRAZIONE DI FLUIDI EV E CONTROLLO DI CPK CREATININEMIA POTASSIEMIA

GASTROLUSI, CARBONE ATTIVATO E CATARSI SALINA

in caso di ingestione

EVENTUALE ALCALINIZZAZIONE URINARIA (diuresi alcalina)

in caso di rabdomiolisi massiva

OSSERVAZIONE DEI COMPORTAMENTI DEL PZ.

sino regressione dei sintomi

trattamento

Sintomatologia di Intossicazione Acuta

CONVULSIONI

DEPRESSIONE RESPIRATORIA E VASOMOTORIA

ALLUCINAZIONI

DELIRI E PARANOIA

ARITMIE CARDIACHE E TROMBOSI CORONARICHE E CEREBRALI

IPERTERMIA

IPERTENSIONE

TACHICARDIA

MIDRIASI

IRA

RABDOMIOLISI

Terapie ed Interventi Assistenziali

BENZODIAZEPINE

Diazepam 10 mg EV ogni 5-10 minuti. Farmaco di prima scelta per trattamento dell'ipertono muscolare (ipertensione, tachicardia, agitazione psicomotoria, convulsioni)

NITRATI

in caso di ipertensione. Nitroglicerina sub-linguale 2 puff o se non efficace Nitroglicerina 5-10 μ g/min incrementabile di 5 μ g/Kg ogni 5 min in base alla risposta

CALCIO-ANTAGONISTI

Verapamil o Diltiazem in caso di tachicardia

DIURESI ALCALINA

bicarbonato di sodio 2-3 meq/Kg in 15-20 min e mantenimento 0,5-1 meq/Kg/ora da correggere su ph urine tra 8 e 9

NEL CASO DI SCA:

benzodiazepine, nitroderivati, calcio-antagonisti.
No diidropiridinici (Verapamil), oppioidi e salicilati.
No betabloccanti, monitoraggio dei cardioenzimi.
Eventuale IOT in caso di depressione respiratoria.
Osservazione di 12 ore anche in assenza di sintomi per possibile insorgenza tardiva degli effetti cardiotossici

MONITORAGGIO PARAMETRI VITALI

LAVAGGIO DELLE NARICI CON FISIOLÓGICA SE PRESENTI RESIDUI

Sintomatologia di Intossicazione Acuta

EFFETTI CENTRALI

vertigini
tremori
riflessi iperattivi
loquacità
iperpiressia
euforia
coma
emorragie cerebrali
convulsioni

DISTURBI COMPORTAMENTALI

ansietà
delirio
panico
aumento della libido
tendenze omicide
allucinazioni paranoidi

EFFETTI CARDIOVASCOLARI

dolore anginoso
ipotensione o ipertensione
aritmie
tachipnea

EFFETTI A CARICO DELL'APPARATO MUSCOLO SCHELETRICO

rigidità muscolare
rabbdomiolisi

EFFETTI A CARICO DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

secchezza delle fauci
vomito
gusto metallico
anoressia
diarrea
crampi addominali

EFFETTI SU ESAMI DI LABORATORIO

leucocitosi
iperglicemia
iponatremia
innalzamento delle cpk
innalzamento alti ast
mioglobinuria

Terapie ed Interventi Assistenziali

GASTROLUSI, CARBONE ATTIVATO E CATARSI SALINA

se indicato

IDRATAZIONE

(attenzione durante la somm.ne di elettroliti a iponatriemia e edema cerebrale)

TRATTAMENTO DELL' IPERTERMIA

Benzodiazepine

in caso di agitazione psicomotoria, Diazepam 10 mg ripetibili sino a tranquillizzazione del pz. sino ad una dose cumulatoria di 100 mg

Mezzi fisici

Somministrazione di Dantrolene

1/4 mg/kg sopra i 40°C di TC

EVENTUALE IOT

TRATTAMENTO GRAVE IPERTENSIONE

Nitroprussiato di sodio (fotosensibile)

50-100 mg in Fis 250 (0,1-10 $\mu\text{g/Kg/min}$)
incrementabile ogni 5 min 0,15 $\mu\text{g/Kg/min}$

Antagonisti alfa-adrenergici

Doxazosina (2-4 mg per OS)

Nitroglicerina

5-10 $\mu\text{g/min}$ incrementabile ogni 5 minuti
di 5 $\mu\text{g/min}$ a seconda della risposta

ALCALINIZZAZIONE DELLE URINE

in caso di innalzamento delle CPK.

Bicarbonato di sodio alla dose: bolo di 2-3 meq/Kg
in 15-20 min e mantenimento 0,5-1 meq/Kg/ora
da correggere su ph (ottenendo ph urine tra 8 e 9)

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Terapie ed Interventi Assistenziali	Astinenza
IRREQUIETEZZA ECCITAMENTO INSONNIA VOMITO TACHICARDIA E TACHIPNEA POLIURIA TURBE GASTRO-INTESTINALI NERVOSISMO CONTRATTURA MUSCOLARE CONVULSIONI DELIRIO FLUSSO INCOERENTE DEL PENSIERO INSENSIBILITÀ ALLA FATICA	MONITORAGGIO DEI PARAMETRI VITALI BENZODIAZEPINE Diazepam 10 mg EV ripetibili ogni 5-10 min	CEFALEA GENERALIZZATA PULSANTE SONNOLEZZA ANSIE E DEPRESSIONE IRRITABILITÀ, NERVOSISMO, TREMORE, IRREQUIETEZZA CONFUSIONE E VISIONE INDISTINTA STANCHEZZA SINTOMI SIMIL-INFLUENZALI E STITICHEZZA

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Terapie ed Interventi Assistenziali
IPERtermia GRAVE CRISI IPERTENSIVA TACHIARITMIE sopra ventricolari MIDRIASI MARCATA IPEREMIA CONGIUNTIVALE TREMORI VERTIGINI SECCHENZA DELLE FAUCI SUDORAZIONE VOMITO STATO CONFUSIONALE (ANSIA) ALLUCINAZIONI DISORIENTAMENTO TEMPORO-SPAZIALE STATI ONIRICI IDEAZIONE PARANOIDE EPISODI PSICOTICI ALTERAZIONE DELLA CAPACITA' DI GIUDIZIO	BENZODIAZEPINE nella disforia Diazepam 10 mg EV ripetibile ogni 5-10 min (controindicati gli antidopaminergici - es: Aloperidolo) CLORPROMAZINA in caso di stato psicotico persistente blocca l'azione dell'LSD nei pz. che non rispondono alle benzodiazepine Largactil 50 mg 1 fl IM o ½ fl EV VERAPAMIL o ADENOSINA o PROPANOLOLO per il trattamento delle tachiaritmie con le modalità definite dall' ACLS EVENTUALE INTERVENTO DI CONSULENZA PSICHIATRICA CLISTERE EVACUANTE AMBIENTE TRANQUILLO

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Astinenza
SONNOLEZZA ALTERAZIONI PSICOMOTORIE DISINIBIZIONE DISARTRIA ATASSIA NISTAGMO ENCEFALOPATIA ALCOLICA PATOLOGIE CARDIACHE EPATICHE IMMUNOLOGICHE ENDORINE (vedi tab "effetti dell'etanolo")	DELIRIUM TREMENS, PREDELIRIO, CONVULSIONI SINTOMI NEUROMUSCOLARI tremori delle mani della lingua e parestesie SINTOMI DIGESTIVI nausea e vomito SINTOMI NEUROVEGETATIVI sudore tachicardia e ipotensione SINTOMI PSICHICI ansietà, depressione e irritabilità SINTOMI PSICOLOGICI regressione affettiva con tendenze narcisistiche DISINTERESSE PER LA FAMIGLIA nonostante rivendicazioni teatrali durante l'ubriachezza GELOSIA PATOLOGICA DEPRESSIONE DEVALORIZZAZIONE E COLPEVOLEZZA modificazioni caratteriali frequenti

Terapie ed Interventi Assistenziali

GASTROLUSI

EVENTUALE IOT

se presente stato comatoso

OSSIGENOTERAPIA

se presente ipossia

BENZODIAZEPINE

in caso di agitazione psicomotoria con attenzione agli effetti
crociati di depressione respiratoria.
Diazepam 10 mg (dose max. 100 mg)

ELETTROLITI IN INFUSIONE

bilanciata 1500 cc nelle 24h

OSSERVAZIONE PROLUNGATA

nei pz. in cui vi sia il sospetto o la certezza di assunzione di
più sostanze contemporaneamente.

DESTROSIO (0,5-1.0 g/Kg)+TIAMINA 100 mg

con folati, tiamina e magnesio

COMPLESSO MULTIVITAMINICO

con folati, tiamina e magnesio

Terapie ed interventi in caso di astinenza:

BENZODIAZEPINE

Diazepam 10 mg EV ripetibili ogni 5-10 minuti

trattamento

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Terapie ed Interventi Assistenziali
SINDROME SEROTONINERGICA confusione mentale diaforesi diarrea tachiaritmie aumento del tono muscolare con contrazioni bruxismo e dolori muscolari IPERTERMIA FULMINANTE RABDOMIOLISI (necrosi muscolare permanente) IRA IPONATRIEMIA E EDEMA CEREBRALE CID NECROSI EPATICA ANSIA E PANICO MOFS (SOFFERENZA MULTIORGANO)	GASTROLUSI, CARBONE ATTIVATO E CATARSI SALINA IDRATAZIONE preferibilmente con soluzione fisiologica (attenzione durante la somm.ne di elettroliti a iponatremia e edema cerebrale) CONTROLLO IPERTERMIA Benzodiazepine Diazepam 10 mg ogni 5-10 min (anche in caso di agitazione psicomotoria*) Mezzi fisici di raffreddamento IN CASO DI SINDROME SEROTONINERGICA Clorpromazina (Largactil) 1 fl 50 mg IM o ½ fl 50 mg EV o Ciproheptadina (Periactin) IN CASO DI GRAVE IPERTENSIONE Nitroprussiato di sodio (fotosensibile) 50-100 mg in fisiologica 250 ml (0,1-10 µg/Kg/min) incrementabile di 0,15 µg/Kg/min ogni 5 min Antagonisti alfa-adrenergici Doxazosina 2-4 mg per OS Nitroglicerina 5-10 µg/min incrementabile ogni 5 min di 5 µg/min in base alla risposta EVENTUALE IOT

*evitare fenotiazine e butirrofenoni per il pericolo di convulsioni, ipotensione, reazioni diafoniche e aggravamento della sindrome anticolinergica centrale.

trattamento

Sintomatologia di Intossicazione Acuta	Terapie ed Interventi Assistenziali
PANICO ALLUCINAZIONI PSICOSI ACUTA ANSIA TACHICARDIA (già dopo soli 15 min dall'inizio del consumo di fumo di marijuana) DIMINUZIONE DELLE RESISTENZE VASCOLARI ARROSSAMENTO DELLE CONGIUNTIVE CADUTA DELLA PRESSIONE OCULARE LETARGIA SEDAZIONE IPOTENSIONE POSTURALE INCAPACITÀ DI CONCENTRAZIONE ELOQUIO IMPASTATO CIANOSI APNEA IPOTONIA E OPISTOTONO DISFORIA NAUSEA VOMITO XEROSTOMIA DOLORI ADDOMINALI	BENZODIAZEPINE (Lorazepam 1-2 mg im o diazepam 5-10mg ev) MONITORAGGIO DEI PARAMETRI VITALI

Terapie ed Interventi Assistenziali

Se il paziente è asintomatico:

RADIOGRAFIA O TAC

per valutazione sede e numero degli ovuli

LAVAGGIO INTESTINALE

con SELG (1 busta/1l) 1l/h sino a completa evacuazione

GASTROLUSI, CARBONE ATTIVATO E CATARSI SALINA

in casi particolari da concordare con CAV

EVITARE MANOVRE DI RIMOZIONE FORZATA

se non specificatamente indicate in accordo con il CAV

Se il paziente è sintomatico:

VEDERE TAB. INTOSSICAZIONE ACUTA IN RELAZIONE ALLA SOSTANZA

VALUTARE TERAPIA FARMACOLOGICA SPECIFICA

quando possibile (es: Naloxone)

TERAPIA CHIRURGICA

quando necessaria (es: rottura massiva di ovulo di cocaina
o occlusione intestinale)

Le sostanze più comunemente trasportate sono cocaina ed eroina.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

Arcispedale S. Maria Nuova

Abuso di Sostanze

ARCISPEDALE S. MARIA NUOVA - AZIENDA OSPEDALIERA DI REGGIO EMILIA
V.le Risorgimento, 80 - 42100 Reggio Emilia - Centralino 0522/296111

Ufficio Informazioni: tel. 0522/296677 - email: informazioni@asmn.re.it
Ufficio Comunicazione: e-mail ufficio.comunicazione@asmn.re.it