

# ALLUCINOGENI/STIMOLANTI PSICHEDELICI

Elemento clinico comune: la capacità di indurre “stato psichedelico”

- aumento della consapevolezza e della chiarezza delle sensazioni
- diminuzione del controllo (“io spettatore”)
- attenzione all’io interno
- perdita dei confini fra gli oggetti e fra l’io e l’ambiente (“unione con il cosmo”)

**QUINDI**, alterazione della percezione, del pensiero, del sentimento.

# PSICHEDELICI

*Criteria classificativi secondo Martin et al., 1978*

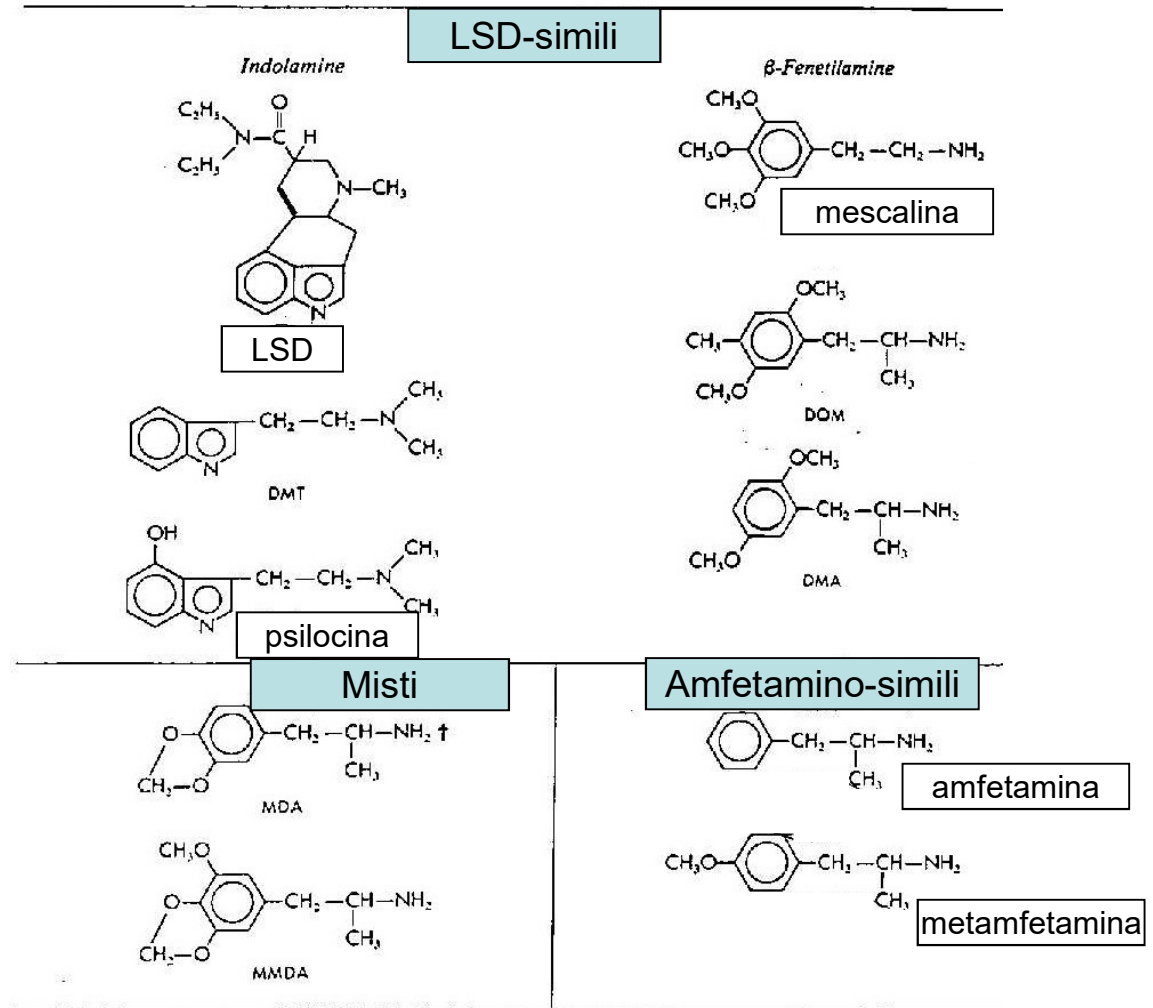
- 1) Effetti soggettivi e neurofisiologici
- 2) Tolleranza crociata
- 3) Risposta ad antagonisti





# CLASSIFICAZIONE

Tabella 22.1. Formule di struttura e di classificazione dei farmaci psichedelici rappresentativi\*



\* Basata sulla classificazione di Martin e collaboratori, 1978.

† LA MDMA differisce dalla MDA soltanto per la presenza di un -CH<sub>3</sub> sull'azoto.

↓  
Ecstasy (3,4-metilendioossimetamfetamina)



**psilocybin mushrooms and peyote cactus**

## CINETICA

### LSD

- Assorbimento:** rapido, completo per OS, nasale, i.v.  
comparsa degli effetti in 5-20 min  
picco plasmatico e dell'effetto a 20-90 min  
scomparsa dell'effetto in 2-12 ore (giorni per gli effetti psichici)
- Distribuzione:** rene, fegato, cervello (aree visive e sistema limbico)  
binding alle proteine plasmatiche: 80%
- Metabolismo:** epatico, completo (idrossilazione, glicuro-coniugazione)
- Eliminazione:** urinaria e biliare, di metaboliti  
emivita: 3-5 ore

### AMFETAMINA (METAMFETAMINA: ice, shaboo)

- Assorbimento:** rapido e completo OS (fumo di metamfetamina)  
picco plasmatico e dell'effetto a 2-3 ore
- Distribuzione:** accumulo in fegato, rene, cervello; molto cervello per la metamfetamina
- Metabolismo:** a composti deaminati (inattivi) e a composti idrossilati (attivi)
- Eliminazione:** renale, pH-dipendente (30-40% immodificata)  
completa in 5-20 ore

## CINETICA

### **DIOSSIAMFETAMINE (ecstasy)**

**Assorbimento:** rapido e completo OS

comparsa degli effetti in 20-60 min

picco plasmatico e dell'effetto a 60-90 min

scomparsa dell'effetto in 4-48 ore (dose-dipendente)

**Distribuzione:** ampia

**Metabolismo:** epatico (sistema microsomiale), a metaboliti attivi e inattivi

**Eliminazione:** renale (65% non metabolizzato)

## MECCANISMO D'AZIONE

### LSD

#### ***Effetti acuti***

- agonista (o agonista parziale?) 5-HT<sub>2A</sub> (forse anche 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>)  
diminuzione della frequenza di scarica dei neuroni 5-HT dei nuclei del rafe  
effetti post-sinaptici 5-HT<sub>2A</sub>
- agonista recettori DA (?)
- siti di legame in ippocampo e corteccia visiva

#### ***Flashback:***

- “visual seizure” o disturbo della memoria?

#### ***Tolleranza:***

- down-regulation recettoriale? (di certo non farmacocinetica)
- tolleranza crociata con mescalina e psilocibina, ma non con amfetamine

⇒ effetto 5-HT-mediato

## MECCANISMO D' AZIONE

### ***Amfetamine***

- *amplificazione del segnale dopaminergico*

- aumento del rilascio
- diminuzione della ricaptazione
- diminuzione dell' immagazzinamento nelle vescicole sinaptiche
- aumento (reattivo) della sintesi (senza ripristino dei livelli vescicolari)

NB: effetto potenziante dei metaboliti (es. alfa-metiltiramina)  
ed effetto deprimente del feedback negativo sul neurone

Per dosi ripetute, QUINDI, prima aumento, poi lento esaurimento del segnale DA

- *amplificazione del segnale noradrenergico*

aumento del rilascio senza aumento della sintesi

Per dosi ripetute, QUINDI, rapido esaurimento del segnale

- *neurotossicità*

morte neuronale (neuroni DA)

da accumulo di tossine (es. 6-OH-DA)? da aumento dei segnali eccitatori?

⇒ effetto DA-mediato



## MECCANISMO D' AZIONE

### **Diossiamfetamine (ecstasy)**

- *amplificazione del segnale serotoninergico*
  - aumento rilascio 5-HT (prolungato)
  - diminuzione delle concentrazioni neuronali di 5-HT (anche per dosi singole, anche per settimane)
  - sospetta degenerazione dei neuroni 5-HT
- *amplificazione del segnale dopaminergico*

NB: siti specifici di legame?

⇒ effetto misto 5-HT- e DA-mediato

## EFFETTI

(f) dose, via di somministrazione, ambiente, fattori individuali

**LSD** (a partire da 20-25 µg)

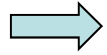
- effetti somatici (0-60 min)
  - midriasi
  - aumento PA, FC
  - aumento ROT, tremore, debolezza, parestesie
  - nausea
  - sudorazione, ipertermia
- effetti centrali (stato psichedelico, “viaggio” o “viaggio cattivo”)
  - percettivi (30-60 min)
    - euforia-disforia
    - illusioni visive, micropsia-macropsia
    - allucinazioni (raramente uditive)
    - sinestesie (udire colori, vedere suoni)
    - alterazione della percezione del tempo (rallentamento)
    - sovrapposizione di immagini passate con le presenti
  - psichici (2-12 ore)
    - perdita dei confini fra gli oggetti
    - emergenza di ricordi vividi, spesso sgradevoli
    - labilità dell'umore (pox. panico)
    - depersonalizzazione

NB: effetti prolungati oltre l'emivita del farmaco

NB: morti da incidenti in corso di intossicazione (non dovuti direttamente all'LSD)

NB: alterazioni psichiatriche a lungo termine (?)





## EFFETTI LSD

- flashback (disordine percettivo persistente)  
scatenati da marijuana, dall'ansia, dalla fatica, dal buio  
osservati nel 15% dei soggetti, anche per anni
- tolleranza (specie agli effetti comportamentali)  
NB: raro il consumo ripetitivo
- dipendenza solo psicologica
- laboratorio  
ricerca LSD in plasma e urine (diagnosi)

# EFFETTI

## Amfetamine

- a dosi basse
  - aumento della fiducia in se stessi
  - euforia
  - diminuzione della percezione della fatica, della fame, del sonno
  - aumento dell'intensità delle percezioni
- a dosi alte (psicosi tossica)
  - più simile a quella da cocaina che a quella da LSD
  - convulsioni, sindrome coreica (in individui predisposti)
  - morte (da accidenti vascolari)
- tolleranza e dipendenza (simile alla cocaina; es. suicidio)
- tossicodipendenza stabilizzata
  - ciclotimia
  - comportamento ossessivo
  - sintomi periferici
- laboratorio
  - ricerca amfetamine in plasma e urine (diagnosi)
  - NB: doping

# EFFETTI

## Ecstasy

### Intossicazione acuta lieve

Effetti simili a quelli di LSD e amfetamine, attenuanti; in genere

- agitazione, ansia, euforia, instabilità emotiva
- possibili effetti psichedelici
- ipertensione, tachicardia, midriasi, sudorazione

### Intossicazione acuta severa

- allucinazioni e reazioni psicotiche, attacchi di panico
- ipertermia, CID, rabdiomiolisi
- aritmie, convulsioni, insufficienza renale acuta

### Tossicità cronica

(probabilmente da neurotossicità sul sistema serotonergico)

- alterazioni comportamentali (sonno, alimentazione, sesso, umore)

## TERAPIA

### **Intossicazione acuta**

- lavanda gastrica, carbone, catartici
- sintomatici
  - ansia e allucinazioni: antipsicotici, diazepam e assistenza psicologica
  - ipertensione: nitroprussiato
  - ipertermia: paracetamolo

### **Astinenza da amfetamina** (primi giorni dopo l'interruzione dell'assunzione)

- antidepressivi?

### **Interruzione dell'abuso**

- terapia di supporto psicologico (v. cocaina)
- farmaci come coadiuvanti (antidepressivi)

# Altri

## NBOMe (N-BOMB)

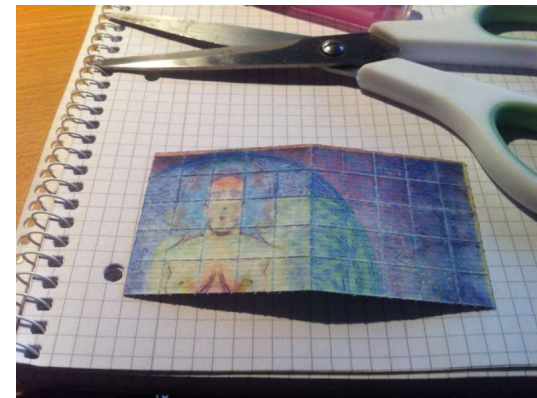
- Una serie di sostanze (gruppo delle fenetilamine) che provocano **effetti allucinogeni** potenti anche a basso dosaggio: 25INBOMe, il 25C-NBOMe e il 25B-NBOMe.
- Sapore molto amaro.
- L'effetto compare rapidamente (15-120 minuti) e perdura 4-16 ore.
- L'intossicazione acuta causa psicosi e ansia. Riportati casi di decessi.
- Non si conoscono gli effetti a lungo termine.



# Altri

## DOx

- Sostituti dell'amfetamina, circa 30 sostanze. Le più diffuse sono il DOM e il DOC.
- **Effetti simili a LSD e mescalina.**
- L'effetto compare lentamente (anche 4 ore) ma perdura a lungo (fino a 30 ore).
- Riportati casi di morte da DOC.
- Non si conoscono gli effetti a lungo termine.





# Altri

## Metilone (bk-MDMA)

- Sviluppato come antidepressivo, provoca **effetti euforici, stimolanti ed empatogeni**.
- Venduto in genere in cristalli, può essere ingerito, ma anche sniffato, fumato o iniettato.
- L'effetto compare rapidamente (15-60 minuti) e dura 2-5 ore.
- Può causare psicosi tossica.
- Non si conoscono gli effetti a lungo termine.



# Altri

## 4FA (Flux o para-fluoro-amfetamina)

- Potente stimolante con **effetti fra amfetamina e MDMA.**
- In genera assunto per via orale. L'effetto compare abbastanza rapidamente (30-60 minuti) e dura 6-12 ore.
- Può causare psicosi tossica.
- Non si conoscono gli effetti a lungo termine.



# Altri

## Fenetillina (Captagon®)

- Derivato dal legame (ponte etile) tra amfetamina e teofillina.
- Profarmaco di amfetamina (25% della dose) e teofillina (15%).
- Meglio tollerato dell'amfetamina (aumento della pressione arteriosa poco significativo).
- Inizialmente commercializzato come farmaco alternativo più blando rispetto all'amfetamina, e utilizzato nel trattamento dell'ADHD, della narcolessia e della depressione.
- **Effetti psicotropi.** Potenzialità di abuso. Insonnia, anoressia.
- Abuso soprattutto nei paesi arabi: Libia, Libano, Siria. Ritrovato nelle case di jihadisti dell'Isis in Siria e dopo gli attentati di Parigi: pastiglie (in associazione con caffeina) e siringhe.





## Altri



### Ketamina (special K)

- Un anestetico generale.
- Disponibile in soluzione o polvere. La soluzione può essere iniettata o ingerita, la polvere può essere sniffata.
- Effetto iniziale simile all'ubriachezza: incoordinazione socievolezza. A dosi più alte, **dissociazione** e grave perdita della coordinazione, sensazione di essere tagliati fuori dalla realtà, esperienze fuori del proprio corpo e di quasi morte. Spesso amnesia e mancato ricordo dell'esperienza. A dosi elevate: **psicosi tossica**.
- L'effetto compare rapidamente (5-30 minuti) e non perdura a lungo (1-3 ore). Possibile binge.
- Meccanismo: blocco NMDA (aumento del rilascio di dopamina); stimolazione AMPA da parte di un metabolita, l'idrossinor-ketamina; ad alte dosi, interazione con recettori oppioidi e muscarinici.
- Non si conoscono gli effetti a lungo termine.