UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in

Farmacologia e Tossicologia Socio-Ambientale

Coordinatore: Prof. N. D'Alessandro

Settore scientifico disciplinare: MED/44

IL FENOMENO DELLE DIPENDENZE PATOLOGICHE: ALCOL E DROGHE ILLECITE. PROTOCOLLO DI ANALISI DELLE SOSTANZE DI ABUSO NEI LIQUIDI BIOLOGICI CON FINALITA' DI SORVEGLIANZA SANITARA E TUTELA DEI SOGGETTI A RISCHIO.

Dottorando:

Dott. Valerio Vegna

Tutor

Chiar.mo Prof. D. Picciotto

INDICE

Introduzione **pag. 3**

Cosa si intende per Droga **pag. 6**

Tipi di Droga **pag. 16**

- **I. Oppioidi** **pag. 16**
- **II. Cocaina** **pag. 22**
- **III. Derivati Amfetaminici** **pag. 28**
- **IV. Metilendiossimetamfetamina (MDMA)** **pag. 29**
- **V. Allucinogeni** **pag. 32**
- **VI. Cannabinoidi** **pag. 37**

Droghe e Lavoro **pag. 43**

Alcol e Lavoro **pag. 49**

Approccio tossicologico alla clinica delle dipendenze patologiche **pag. 56**

Obiettivo dello studio **pag. 64**

Materiale e Metodi per test di verifica di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti **pag. 66**

Risultati e Conclusioni **pag. 69**

Materiale e Metodi per test indiretti di assenza di condizioni di abuso cronico di alcol **pag. 71**

Risultati e Conclusioni **pag. 73**

Bibliografia **pag. 75**

INTRODUZIONE

L'attuale scenario relativo alle dipendente patologiche, ha negli ultimi anni, assunto forme e caratteristiche imprevedibili che hanno modificato la cornice teorica e la complessità del fenomeno.

L'immissione di nuove sostanze, l'abbassamento dell'età (numero crescente di giovanissimi) in cui si inizia ad assumere, forme di consumo sempre più mutevoli e differenti tipologie d'utenza rappresentano alcune variabili che rendono necessario un costante monitoraggio del fenomeno.

Dai dati provenienti da enti nazionali (ISS) ed internazionali (UNODC) si evince che l'Italia è ai primi posti per l'utilizzo di droghe nell'Europa occidentale. Il mercato italiano degli stupefacenti, infatti, è al primo posto per la cannabis, al secondo posto, dopo la Gran Bretagna, per l'eroina ed al terzo per cocaina [10,12,13].

Ogni anno il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali presenta, in Parlamento, una relazione sullo stato delle tossicodipendenze in Italia. I dati sui quali tale relazione si fonda sono forniti dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Interno che, a loro volta, rilevano le attività di diversi organismi [10,12,13].

Secondo i dati presentati nella relazione del 2009 in Italia le regioni con maggior numero assoluto di utenti in carico per uso primario di eroina

sono nell'ordine: Lombardia, Campania, Veneto, Toscana e Piemonte. Le regioni con maggior numero assoluto di utenti in carico per uso primario di cocaina sono nell'ordine: Lombardia, Campania, Piemonte, Lazio, Emilia Romagna e Veneto [10,12,13].

Nell'ambito della tossicodipendenza a partire dalla seconda metà degli anni settanta, si è volutamente messo da parte la questione del lavoro, sostanzialmente per due motivi:

1. L'attenzione veniva fortemente centrata sul percorso clinico di trattamento che ha la primaria finalità di **riabilitare da un punto di vista socio-sanitario** la persona con problemi di tossicodipendenza.

2. La persona tossicodipendente era percepita come un paziente con una patologia e non come una persona che per tanti e diversi motivi poteva avere uno stile di vita **conciliabile con l'attività lavorativa**.

Queste premesse, con il passare degli anni sono venute meno e sempre di più si è posta l'esigenza di ripensare al lavoro come uno degli strumenti da impiegare per sostenere il percorso riabilitativo ma anche come ambito di osservazione. Inoltre queste persone oltre ad avere problemi con la tossicodipendenza, e/o alcoldipendenza, riportano frequentemente altri disagi, che sono poi i cosiddetti ***problemi alcol o***

tossicocorrelati che hanno una ricaduta sull'ambito del funzionamento personale, familiare, sociale, lavorativo.

Negli ultimi anni compare e si diffonde la figura del ***"tossicodipendente integrato"*** cioè colui che fa uso di sostanze, ma che conduce una vita ***"normale"*** che include anche un'attività lavorativa.

La letteratura scientifica (seppur limitata) evidenzia che lo "stato di dipendenza" non crea di per sé incompatibilità con la possibilità di re-inserirsi nel mondo del lavoro e/o mantenere un'attività lavorativa [1,5,11,15,21].

COSA SI INTENDE PER DROGA

Per ***droga*** di intende una sostanza psicoattiva che ha un effetto sul sistema nervoso centrale e altera l'equilibrio psicofisico dell'organismo. Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della Sanità sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui all'art. 14, D.P.R. n.309/90, in sei tabelle che contengono l'elenco di tutte le sostanze e i preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sottoposte a continuo aggiornamento. Alcune di queste sostanze, come ad es. gli psicofarmaci, possono essere usate a scopo curativo sotto stretto controllo medico.

Quando si parla di consumo di droga, solitamente ci si riferisce all'***abuso,*** cioè ad un uso voluttuario e non terapeutico delle sostanze psicoattive, che porta a menomazione o a disagio clinicamente significativi e al manifestarsi, entro un periodo di 12 mesi, di almeno una delle condizioni seguenti:

– uso ricorrente della sostanza risultante in una incapacità di adempiere ai principali compiti connessi con il ruolo sul lavoro, a scuola o a casa;

– uso della sostanza in situazioni fisicamente rischiose (es. alla guida dell'auto);

– ricorrenti problemi legali correlati all'uso della sostanza;

– persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza [1].

Con il termine di ***tossicodipendenza*** si intende invece l'incapacità di mantenere uno stato accettabile di benessere fisico e mentale senza il ricorso alla droga [20]. È necessario precisare che il termine si riferisce all'uso compulsivo di una sostanza e indica nel suo insieme la completa sindrome da dipendenza come definita nel DSM IV; essa pertanto non va confusa con la sola dipendenza fisica. Peraltro la ***dipendenza fisica*** e la ***tolleranza***, che rientrano tra i criteri diagnostici del DSM IV, non sono fenomeni esclusivi della tossicodipendenza; infatti anche l'uso corretto di farmaci per il dolore, per l'ansia o per l'ipertensione può indurre tolleranza e dipendenza fisica, che costituiscono meccanismi di normale adattamento fisiologico all'uso ripetuto di una sostanza; essa può essere una sostanza di uso farmacologico, appartenente a diverse categorie, oppure una sostanza d'abuso [1,21].

L'organismo pertanto in risposta all'assunzione di una droga, mette in atto una serie di meccanismi di compenso e di adattamento allo scopo di controbilanciare gli effetti della sostanza assunta; gli effetti di tali meccanismi di compenso non vengono avvertiti finché la droga è presente nell'organismo. Tuttavia l'esistenza di tali meccanismi è dimostrata dal fatto che, con il ripetersi delle assunzioni, l'organismo diventa sempre più

resistente alla droga, in quanto quest'ultima per esercitare i propri effetti deve superare i fenomeni di compenso posti in atto dall'organismo.

Le droghe, pertanto, se assunte più volte e per un periodo di tempo sufficiente, possono indurre tolleranza che si traduce nella necessità di aumentare le dosi per raggiungere l'effetto desiderato. Inoltre attraverso tali meccanismi di adattamento l'organismo raggiunge un nuovo stato di equilibrio, diverso da quello iniziale, che per essere mantenuto richiede la presenza della droga. La mancata assunzione di questa induce la comparsa di una ***sindrome da astinenza,*** dovuta all'esistenza di meccanismi di compenso non più bilanciati dall'assunzione della sostanza.

La sindrome da astinenza può essere pertanto definita come una sindrome specifica per quella determinata sostanza conseguente alla cessazione o riduzione dell'assunzione di una sostanza prima assunta, in modo consistente e prolungato. L'eroina causa uno stato di ipereccitabilità ed iperalgesia, mentre la sindrome di astinenza indotta dalla cocaina è caratterizzata da prostrazione.

Le misure difensive e di compenso paradossalmente finiscono pertanto col generare uno stato di dipendenza a quello stesso agente contro il quale esse si attivano.

L'intensità della risposta di adattamento che genera la tossicodipendenza è diversa da droga a droga. È massima per gli oppiacei,

è intermedia per gli psicostimolanti ed è praticamente assente per gli allucinogeni. Ne deriva che la dipendenza fisica non solo non è un fenomeno esclusivo delle droghe, ma non è una connotazione costante di tutte le sostanze d'abuso; non si osserva, ad esempio, in caso di assunzione di cocaina, che si caratterizza invece per una forte dipendenza psichica.

Il termine "***tossicomania***" o "tossicofilia", può essere attribuito a tutte le forme di pulsione all'assunzione di droghe, incluse quelle che non comportano dipendenza**,** il termine "tossicodipendenza" invece dovrebbe essere usato solo in riferimento ad una particolare forma di pulsione come definito dal DSM IV [1,20].

Tabelle sostanze stupefacenti o psicotrope

Nella **Tabella I** sono contenuti:

1. l'oppio e i suoi derivati;

2. le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili e le sostanze ad azione analoga ottenute dagli alcaloidi;

3. le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante;

4. ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ad abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o superiore alle precedenti;

5. gli indolici;

6. i tetraidrocannabinoli ed analoghi;

7. ogni altra sostanza che possa provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali;

8. le preparazioni contenenti le sostanze di cui sopra.

Nella **tabella II** sono contenute:

1. la cannabis indica (foglie e infiorescenze);

2. le preparazioni contenenti questa sostanza (oli, resine, ecc).

Nella **tabella III** sono contenute:

1. le sostanze di tipo barbiturico ad effetto ipnotico-sedativo nonché ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica;

2. le preparazioni contenenti le sostanze di cui sopra.

Nella **tabella IV** sono contenute:

1. le sostanze di corrente impiego terapeutico, per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica e psichica di intensità e gravità minori

rispetto a quelli prodotti dalle sostanze contenute nelle tabelle I e III;

2. le preparazioni contenenti le sostanze di cui sopra.

Nella **tabella V** sono elencate le preparazioni contenenti le sostanze indicate nelle tabelle I, II, III, IV quando, per la loro composizione

qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, non presentino rischi di abuso e, pertanto, non siano assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione.

Nella **tabella VI** sono indicati i prodotti ad azione ansiolitica, antidepressiva o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e alla possibilità di farmacodipendenza.

Criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze psicoattive

La ***dipendenza da sostanze***, come definita dal DSM IV, si estrinseca clinicamente in una menomazione o in un disagio significativo che si manifesta per l'espressione di tre o più delle seguenti condizioni:

– Sostanza assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto;

– Desiderio persistente, oppure uno o più tentativi infruttuosi di sospendere o controllare l'uso della sostanza;

– Una grande quantità di tempo spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad assumerla, o a riprendersi dagli effetti;

– Interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza;

– Uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema, persistente o ricorrente, di natura sociale, psichica o fisica causato o esacerbato dall'uso della sostanza;

– Tolleranza marcata, ossia bisogno di quantità notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'effetto desiderato e con effetti notevolmente diminuiti con l'uso continuativo della stessa quantità di sostanza;

– Caratteristici sintomi di astinenza.

Abuso e Tossicodipendenza

La tossicodipendenza è il risultato della convergenza delle proprietà farmacologiche delle sostanze d'abuso, della vulnerabilità psico-biologica del paziente e dell'influenza di numerosi fattori ambientali.

Le ***variabili relative alla sostanza,*** essenzialmente sono:

– disponibilità/costo

– proprietà gratificanti (rinforzo positivo)

– proprietà motivazionali dell'astinenza (rinforzo negativo)

– velocità insorgenza effetti

– via somministrazione

I composti che inducono intense sensazioni di piacere (euforia) sono più soggetti a un uso continuato. Con il termine rinforzo si indica la

capacità di alcune sostanze di provocare effetti che inducono il consumatore ad assumerli in modo continuativo. Le proprietà di rinforzo sono associate alla capacità delle sostanze di aumentare i livelli di alcuni neurotrasmettitori in aree cerebrali critiche.

Il tipo di sostanze e la ***via di somministrazione*** possono in modo variabile indurre o meno abuso e dipendenza della sostanza stessa; l'esempio più rappresentativo è quello della cocaina. Le foglie di coca possono essere masticate e l'alcaloide viene assorbito lentamente attraverso le mucose orali. Questa via di somministrazione produce bassi livelli ematici di cocaina e, conseguentemente, bassi livelli cerebrali. I blandi effetti stimolanti indotti dalla masticazione delle foglie di coca, usanza diffusa tra i nativi delle Ande, hanno una insorgenza graduale e tale somministrazione ha prodotto scarsi fenomeni d'abuso o dipendenza.

L'estrazione della cocaina in forma pura, ha di fatto permesso l'assunzione di dosi elevate della sostanza per ingestione orale o per assorbimento attraverso la mucosa nasale. In tal modo vengono raggiunti elevati livelli ematici con insorgenza più rapida dell'effetto stimolante, cosa che induce il consumatore a ripetere l'assunzione.

L'inalazione di vapori di cocaina (crak) induce livelli ematici paragonabili a quelli risultanti dalla somministrazione e.v., dovuti alla notevole area di assorbimento a livello della circolazione polmonare.

L’inalazione della cocaina crack ha una maggiore probabilità di indurre tossicodipendenza rispetto alla somministrazione della cocaina per masticazione, per ingestione o per aspirazione intranasale.

Sebbene le variabili relative alla sostanza siano importanti, queste non spiegano completamente l’instaurarsi dell’abuso e della tossicodipendenza.

La tossicodipendenza è influenzata anche da ***variabili relative al consumatore***, in particolare:

– ereditarietà, dalla quale può dipendere sia la rapidità con cui si instaura il fenomeno della tolleranza, che induce il consumatore ad aumentare le dosi e la frequenza di assunzione, sia la probabilità di sperimentare l’intossicazione come sensazione piacevole;

– presenza di un disturbo mentale.

Gli effetti delle sostanze sono diversi da un individuo all’altro, in quanto dipendenti dai livelli ematici raggiunti che mostrano ampie variazioni quando una determinata dose viene assunta da diversi individui.

Polimorfismi dei geni che codificano enzimi coinvolti nell’assorbimento, nel metabolismo e nell’escrezione, come pure differenze nelle risposte mediate da recettori (diverso numero e distribuzione dei recettori), possono contribuire ai diversi gradi di rinforzo ed euforia riscontrabili nei vari soggetti [(21)].

Le malattie psichiatriche costituiscono un’altra categoria di variabili individuali. Soggetti ansiosi, depressi, insonni possono osservare, intenzionalmente o casualmente, come certe sostanze determinano una riduzione temporanea dei disturbi lamentati; tali sostanze verrebbero pertanto assunte successivamente quale automedicazione, allo scopo di ridurre i disturbi d’ansia o le alterazione dell’umore legate alla patologia psichiatrica di base.

TIPI DI DROGHE

Le droghe possono essere classificate in base agli effetti che producono a livello del sistema nervoso centrale. Esistono agenti ***deprimenti del SNC*** (oppioidi naturali e sintetici), ***eccitanti del SNC (psicostimolanti)*** (ad es. cocaina e derivati anfetaminici) e ***allucinogeni*** (ad es Dietilamide dell'acido lisergico, Fenilciclidina e Cannabinoidi). Alcune sostanze come ad esempio l'ecstasy" (nome di fantasia) presentano sia proprietà stimolanti amfetaminosimili, sia proprietà di tipo allucinogeno.

I. Oppioidi

Il termine ***oppioide*** deriva dalla scoperta di specifici recettori cerebrali, detti appunto oppioidi, che sono il normale sito di azione di un particolare gruppo di neuro modulatori di tipo polipeptidico: le *endorfine* e le *encefaline*. I recettori oppioidi sono presenti in tutto il sistema nervoso centrale, ma si trovano in concentrazioni elevate soprattutto nel sistema limbico, nel talamo, nello striato, nell'ipotalamo, nel mesencefalo e nel midollo spinale. Molte sostanze naturali e di sintesi possono interagire in modo specifico con i recettori oppioidi, a livello dei quali agiscono come agonisti (riproducendo gli effetti dei neuromediatori cerebrali) o come antagonisti (bloccando gli effetti dei peptidi oppioidi endogeni e degli oppioidi agonisti esogeni).

– ***Oppioidi endogeni agonisti*** (ß-endorfine, encefaline, dinorfine)

– ***Oppioidi esogeni agonisti:*** o *Oppiacei stupefacenti* o narcotici (derivati naturali dell'Oppio): morfina, codeina, eroina, laudano o Analgesici semisintetici (ad es. metadone, fentanyl)

– ***Oppioidi esogeni antagonisti*** (naloxone)

Gli oppioidi agonisti, sia endogeni che esogeni, hanno come effetto principale e selettivo l'analgesia, che deriva da una modificazione della sensazione del dolore e della sua componente emotiva. Il meccanismo per il quale gli oppioidi producono l'analgesia e gli altri effetti centrali implica interferenze anche con la liberazione di altri neuro modulatori centrali, quali l'acetilcolina, la noradrenalina, la sostanza P e la dopamina.

Gli oppioidi agonisti esogeni hanno la caratteristica di dare tolleranza, assuefazione e dipendenza**.**

La sindrome tipica da sovradosaggio da oppiodi esogeni è caratterizzata dalla comparsa di **miosi puntiforme, bradipnea** (2-4 atti al minuto), **coma areattivo e flaccido** [4].

Figura 1. ***Papavero da oppio***

Eroina

L'eroina, o diacetilmorfina, è un *alcaloide* che si prepara per acetilazione della ***morfina*** in posizione 3 e 6. La diacetilazione della molecola della morfina rende l'eroina particolarmente adatta al superamento della barriera ematoencefalica.

La morfina è l'alcaloide principale dell'oppio e presenta la struttura di base del fenantrene.

Tossicocinetica

Per quanto riguarda le vie di assunzione, l'eroina viene assunta per via endonasale e per via endovenosa. La metabolizzazione avviene prevalentemente a livello epatico. In particolare l'eroina viene rapidamente idrolizzata a monoacetil morfina (emivita 9 minuti), e questa a sua volta a morfina (emivita 38 minuti). Sia l'eroina che la mono-acetil morfina, più liposolubili della morfina, passano rapidamente la barriera ematoencefalica; presentano tuttavia scarsa affinità per i recettori oppioidi; gli effetti farmacologici centrali sono dovuti pertanto alla formazione metabolica in loco di morfina. La morfina è in grado di legarsi a determinati recettori presenti nelle membrane delle cellule nervose sensibili comportandosi da neurotrasmettitore. L'eliminazione avviene

prevalentemente mediante escrezione urinaria di morfina-glicuronato (90%) e morfina libera (10%).

Tossicodinamica

I recettori stimolati dall'eroina (morfina) sono presenti nelle membrane plasmatiche dei neuroni sensibili del SNC e del Sistema Immunitario (ad es i linfociti). Tali recettori vengono naturalmente stimolati dai cosiddetti oppioidi endogeni.

In particolare l'interazione con i recettori **μ**, δ determinano analgesia, depressione respiratoria, miosi, ipocinesia gastrointestinale e attivazione delle ***vie dopaminergiche mesolimbiche,*** responsabile degli effetti rinforzanti della morfina (euforia). I recettori κ supportano l'analgesia e provocano disforia oltre che alterazioni delle secrezioni ormonali.

Gli effetti dovuti all'assunzione dell'eroina dipendono dalla dose assunta, dal tempo di assunzione, da variabili individuali legate alla cinetica di assorbimento, alla metabolizzazione della sostanze e al diverso profilo recettoriale (numero e distribuzione dei recettori). I quadri clinici indotti dall'assunzione di eroina sono essenzialmente i seguenti:

– effetti acuti della sostanza ("flash")

– intossicazione acuta da eroina

– assunzione cronica di eroina

– sindrome da astinenza

Effetti acuti

L'assunzione di circa ***10 mg*** di eroina induce potente euforia (***flash***) che ha una durata variabile da 45 secondi a parecchi minuti. Subentra quindi una fase di rilassamento e benessere intenso avente una durata di circa 1 ora. La durata complessiva degli effetti è di 3-5 ore.

Le sensazioni piacevoli sperimentate inducono il consumatore a ripetere l'assunzione, cosa che nel caso dell'eroina induce rapidamente a tolleranza e dipendenza. Nei tossicodipendenti l'assunzione può avvenire 2-4 volte/die.

Intossicazione acuta da eroina

Un quadro di intossicazione acuta può comparire per assunzione di ***20-30 mg*** di eroina per e.v. e comprende ridotta motilità gastrointestinale, ritenzione urinaria, nausea, anoressia, vomito, ipotensione e bradicardia, miosi puntiforme serrata, sonnolenza fino al coma profondo, depressione respiratoria con bradipnea o respiro periodico fino all'apnea, collasso circolatorio, ipertensione arteriosa ipossico-asfittica (overdose), miosi, possibile midriasi da anossia.

L’intossicazione acuta da eroina, per il resto sovrapponibile a quella da morfina, è spesso complicata da edema polmonare acuto di eziologia incerta, ma che comunque non sembra dovuto a impurità della droga o a sostanze da taglio. L’edema può essere solo interstiziale e riconoscibile all’esame radiologico del torace, o anche alveolare con quadro clinico conclamato tipico (cianosi, dispnea, inondamento delle vie aeree ed emissione di schiuma rosea).

Il sovradosaggio di eroina tagliata con amfetamine o con stricnina può essere complicato da tremori, convulsioni e gravi crisi di ipertono.

La ***DL*** (dose letale) è stimata attorno a ***20-60 mg*.**

Sindrome da astinenza

All’inizio gli effetti dell’eroina si manifestano a seguito dell’assunzione di 4-6 mg di sostanza, ma con il passare del tempo si instaura rapidamente ***tolleranza*** e la comparsa degli effetti euforizzanti richiede quantità fino a 100 volte più elevate.

Nei soggetti assuefatti agli oppioidi la sindrome da astinenza si può manifestare sia per interruzione brusca delle abituali somministrazioni, sia per lo spiazzamento degli oppioidi agonisti (soprattutto eroina, morfina, metadone) dai recettori specifici a seguito della somministrazione di oppioidi antagonisti come, ad esempio, il naloxone o il naltrexone.

La ***dipendenza fisica*** si instaura rapidamente, dopo 2 settimane; talvolta dopo alcuni giorni. La sindrome da astinenza si manifesta gradualmente dopo 6-12 ore dall'interruzione dell'uso continuativo; l'intervallo è molto più lungo per il metadone (24-48 ore). I primi segni obiettivi di astinenza sono: sbadigli, ansia, rinorrea, sudorazione, lacrimazione e ***craving***. Dopo 10-20 ore si osservano brividi con percezioni caldo, freddo, piloerezione, fascicolazioni e crampi addominali e muscolari, midriasi e irritabilità.

Dopo 36-72 ore compaiono insonnia, nausea, vomito e diarrea, aumento pressione sanguigna, febbre, tachicardia e iperpnea. Molti di questi segni sono associati all'aumento delle catecolamine circolanti e all'aumento delle creatinfosfochinasi [(21)].

II. Cocaina

La cocaina è l'alcaloide contenuto in natura nelle foglie di piante indigene del Perù e della Bolivia (*Erythroxylon coca)* usate da secoli dagli indigeni per aumentare la resistenza alla fatica, alla fame e ottenere un senso di benessere. La sua struttura chimica (estere dell'acido benzoico con una base azotata) è la stessa degli anestetici locali sintetici, quali, ad esempio, procaina, lidocaina, bupivacaina e tetracaina.

Figura 2. ***Foglie di Erythroxylon coca***

L'azione della cocaina sulle terminazioni e sulle fibre nervose, che induce anestesia a livello locale, non ha importanza tossicologica. Sono invece di particolare rilievo i suoi effetti sistemici, fra i quali predomina la stimolazione del sistema nervoso centrale [(4)].

Tossicocinetica

Per quanto riguarda le vie di assunzione**,** la cocaina può essere assorbita per tutte le vie:

– via endonasale (sniffing)

– masticazione

– ingestione per os

– iniezione e.v. di cloridrato di cocaina

– via inalatoria: fumo di una pasta di coca contenente il 60-80% di solfato di cocaina (crack). A seguito di assunzione per via endovenosa il picco

plasmatico si realizza in 5 min; la cinetica dell'assunzione per via inalatoria è simile all'assunzione per via e.v., sia per quanto riguarda la rapidità con cui viene raggiunto il picco plasmatici, che per gli effetti che ne conseguono.

Nell'assunzione per ingestione e per via endonasale il picco plasmatico compare dopo 50-60 min.

La maggior parte della cocaina assorbita viene rapidamente inattivata per idrolisi dei due gruppi esterei con conseguente formazione di ***benzoilecgonina***, il principale metabolita inattivo rintracciabile nelle urine da 48-120 ore fino a circa 10 giorni dopo l'assunzione [(4)]. Una piccola frazione della cocaina assorbita viene escreta immodificata con le urine.

Tossicodinamica

Gli ***effetti stimolanti centrali*** della cocaina**,** come quelli delle amfetamine, sembrano dovuti a potenziamento degli effetti delle catecolamine endocerebrali, soprattutto della dopamina:

1. azione simpaticomimetica centrale e periferica, riconducibile ad un blocco della captazione di catecolamine, serotonina e noradrenalina;

2. attivazione di vie dopaminergiche mesolimbocorticali, riconducibile ad un'aumentata increzione di dopamina nella corteccia frontale e ad un

blocco nella ricaptazione della dopamina stessa. Quest'ultimo effetto giustifica l'estrema potenza della sostanza (gratificazione).

Tale stimolazione è diffusa a tutto il SNC e coinvolge anche i centri della termoregolazione, quelli vasomotori e quelli del vomito.

Anche gli ***effetti cardiovascolari*** sono riconducibili all'azione simpaticomimetica, sia centrale che periferica; a dosi elevate per e.v. la cocaina ha un'azione cardiotossica diretta. Alla periferia la cocaina potenzia gli effetti sia della stimolazione adrenergica sia delle catecolamine circolanti; ciò spiega la vasocostrizione, la midriasi, la cardioaccelerazione [(4)].

Le dosi assunte per via endonasale, endovenosa, inalatoria o mediante masticazione di foglie di coca essiccate variano tra 10-120 mg. L'uso ripetuto porta ad assuefazione e alla tolleranza di dosi elevate giornaliere non tanto per aumento delle dosi singole, come per gli oppioidi, quanto per la progressiva riduzione degli intervalli tra le dosi. Sembra che le somministrazioni ripetute portino ad un aumento della sensibilità del SNC agli effetti della cocaina.

A differenza degli oppioidi e soprattutto dei barbiturici, l'assunzione abituale di cocaina può essere troncata bruscamente senza pericoli, in quanto la sindrome di astinenza è caratterizzata da segni psichici (stanchezza, depressione, iperfagia e ipersonnia) ma non porta alterazioni

somatiche preoccupanti [4].

L'assunzione di cocaina è caratterizzata da una forte dipendenza psichica**.**

Le dosi tossiche sono difficilmente identificabili. La dose letale nell'adulto non assuefatto è di circa 1 g. In letteratura sono riportati casi di decessi avvenuti dopo assunzione di dosi variabili tra 160 mg (e.v.) e 26 g (per os). I livelli ematici nei 18 casi letali erano in media di 5 mcg/ml e un livello simile (5.2 mcg/ml) era stato riscontrato in un soggetto comunque sopravvissuto dopo assunzione di 5 g per os. Altri casi osservati mostrano che i livelli ematici sono in media più bassi (3-4.4 mcg/ml) nei soggetti venuti a morte dopo iniezioni e.v. o inalazione endonasale, e più alti (9.2 mcg/ml) in quelli deceduti per sovradosaggio per os [4].

Effetti acuti

L'assunzione di cocaina determina un aumento dose dipendente della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca; aumento della vigilanza, iperattività, aumento della performance in test di attenzione, senso di benessere ed euforia (di breve durata e accompagnata da desiderio di ulteriore assunzione).

Dopo assunzione di dosi ripetute si può verificare comparsa di ansia, irritabilità, aggressività, agitazione psicomotoria e automatismi; si possono presentare inoltre sintomi psico/comportamentali quali indebolimento del

giudizio, disinibizione, grandiosità e impulsività. La **durata** degli effetti è di circa ’30 minuti.

Reazione tossica

Si osserva più frequentemente per dosi elevate di cocaina assunte per ***via e.v.*** o nei ***fumatori di crack.*** La sindrome tossica acuta da cocaina è praticamente identica a quella da amfetamina ed è caratterizzata dalla comparsa di ansia, attacchi di panico, aggressività, irritabilità, allucinazioni spesso con zoopsie terrificanti, sudorazione, ipertermia preceduta da brivido, midriasi, tremori, iperiflessività tendinea, tachicardia, ipertensione, dolore precordiale, convulsioni con gravi ***aritmie*** che possono portare a morte per arresto cardiaco irreversibile.

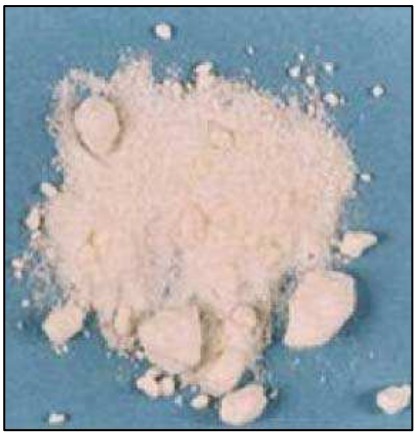

Figura 3. ***Cocaina cloridrato***

Alterazioni ultrastrutturali a carico degli epatociti sono state osservate in consumatori cronici di cocaina con alterazioni della funzionalità epatica anche in assenza di chiare manifestazioni cliniche [23].

Sindrome da astinenza da cocaina

È caratterizzata dalla comparsa di agitazione psicomotoria, disforia, depressione, insonnia, inappetenza, astenia, craving, bradicardia **(*crash*).** Tale quadro clinico può comparire anche 45 minuti dopo l'ultima assunzione e avere una durata di 2-4 giorni. Il ***craving*** invece, può avere una durata di 5 settimane ed è caratterizzato da desiderio intenso di assumere cocaina, sudorazione, tachicardia. Possono essere presenti anedonia, anergia, ***sintomi depressivi*** con ideazione suicidaria.

III. Derivati Amfetaminici

Sono sostanze omogenee dal punto di vista tossicologico; alcune sono state escluse dalla farmacopea italiana per prevenirne la diffusione come droghe d'abuso.

Cinetica e tossicità

I derivati anfetaminici determinano un aumento del tono simpatico centrale e periferico. L'assorbimento per via gastrica è rapido, con picco

ematico entro 1-2 ore. Queste sostanze vengono in parte metabolizzate, in parte eliminate con le urine. La frazione eliminata per via urinaria è più alta se le urine sono acide e l'acidificazione delle urine è utile per accelerare la detossificazione.

Le amfetamine portano rapidamente ad assuefazione, tolleranza e dipendenza; i soggetti assuefatti possono tollerare dosi anche cento volte superiori alle terapeutiche. Alcuni derivati come la *metilendiossiamfetamina* e la 2,5-*dimetossi-4-metilamfetamina* non hanno usi terapeutici, ma sono assunte solo come droghe di abuso (MDA, STP, allucinogeni) [(4)].

IV. Metilendiossimetamfetamina (MDMA)

L'"***ecstasy***" (nome di fantasia; ***MDMA***: sigla del nome chimico) è un derivato sintetico dell'amfetamina, caratterizzato dal possedere sul nucleo benzenico un gruppo metilendiossilico, responsabile di psicotossicità. La struttura è correlata sia all'***amfetamina*** (simpaticomimetico) che alla ***mescalina*** (allucinogeno) e pertanto presenta dal punto di vista tossicologico proprietà intermedie, sia stimolanti che allucinogene. La molecola, scoperta nei laboratori Merk in Germania nel 1912, è stata successivamente brevettata come anoressizzante. Dalla metà degli anni '80 è divenuta la terza sostanza stupefacente in Italia per diffusione. È stata

inserita nel 1988 nella tabella 1 (droghe “pesanti”) delle sostanze stupefacenti o psicotrope.

Figura 4. ***Designer drugs***

Tossicocinetica

Per quanto riguarda la via di assunzione**,** l’”ecstasy” può essere assunta per via orale (capsule/pastiglie di 80-160 mg; il picco ematico viene raggiunto entro 2-4 ore; l’emivita è di 5-10 ore), per via inalatoria/endonasale (polvere), per via respiratoria (fumo) o per via endovenosa.

La sostanza viene metabolizzata a livello epatico. La eliminazione avviene mediante escrezione urinaria di ***amfetamina*** in quanto tale e di un metabolita (***metamfetamina***). Il tempo di ritenzione è di circa 2-4 giorni.

Effetti acuti e cronici

Gli ***effetti acuti*** indotti dall'assunzione di MDMA determinano nel soggetto che sperimenta l'assunzione una "sensazione di benessere e miglioramento della comunicazione intrapsichica"; in particolare si osserva miglioramento del tono dell'umore, riduzione dell'ansia, resistenza alla fatica, senso di potenza, eccitazione, euforia intensa, aumento della vigilanza, allucinazioni (visive/uditive). In alcuni soggetti possono comparire ***effetti collaterali,*** non desiderati**:** cefalea, insonnia, iperattività motoria, ipertono muscolare, tremori, irrequietezza, trisma, bruxismo, sudorazione, midriasi con riflesso fotomotore conservato, disturbi dell'umore (depressione, ansietà, attacchi di panico). Raramente si osservano casi di ***intossicazione acuta,*** riconducibili non tanto alla dose assunta quanto piuttosto a variabili individuali. Il quadro clinico si caratterizza per la possibile comparsa di**:** aritmie ipercinetiche, crisi ipertensive, angina pectoris, emorragie cerebrali, convulsioni, ipertermia maligna (43°), necrosi epatica, CID, rabdomiolisi, IRA, tachi-iperpnea (possibile arresto respiratorio). ***Effetti subacuti*** possono persistere per una periodo massimo di 1 mese: insonnia, sonnolenza, anoressia, depressione (crash al termine dell'effetto), ansia e irritabilità. Si osserva una fase di neurotossicità per somministrazioni elevate o ripetute. Alcuni effetti possono permanere definitivamente (***effetti cronici*** o terziari), in particolare

alterazioni dell'umore, danni subclinici a livello delle funzioni cognitive (turbe della memoria, difficoltà concentrazione e di apprendimento), flash psicotici acuti (psicosi cronica atipica verosimilmente per alterazioni della 5-HT).

V. Allucinogeni

Le sostanze allucinogene danno alterazioni mentali, soprattutto della coscienza e percezione, tali da simulare malattie psicotiche.

È alterata soprattutto la percezione visiva ma sono descritti anche cambi nella personalità, nel tono dell'umore e alterazioni nel senso del tempo. Le sostanze allucinogene più diffuse nel mercato illecito delle "droghe" sono:

– ***dietilamide dell'acido lisergico (LSD)***

– psilocibina e la psilocina

– mescalina

– 3,4.metilendiossiamfetamina (MDA)

– 2,5- dimetossi-4-metilamfetamina (STP)

– dimetiltriptamina (DMT)

– ***fenciclidina (PCP)***

È opportuno sottolineare che i prodotti offerti dal mercato clandestino o quelle preparate artigianalmente dagli stessi consumatori sono spesso miscugli di varie sostanze; ad es. droghe smerciate come LSD,

mescalina o tetraidrocannabinolo sono risultate per lo più costituite da fenciclidina, che data la facilità di sintesi e il basso costo, è divenuta una delle più diffuse “droghe” allucinogene. Sono così possibili intossicazioni di cui il paziente non conosce la causa e la cui diagnosi può essere difficile [(4)].

Le caratteristiche tossiche e cliniche comuni a tutto il gruppo degli allucinogeni sono verosimilmente riconducibili all’***ipertono adrenergico centrale e periferico*** (ad eccezione della cannabis):

– ***Alterazioni psichiche***. Ideazione paranoide, alterazioni affettivo-emotive variabili da profonda depressione a eccitamento ed euforia estremi; fenomeni di ritorno o allucinazioni persistenti a lunga distanza.

– ***Alterazioni sensoriali***. Distorsioni della percezione fino ad allucinazioni soprattutto visive.

– ***Alterazioni neurologiche e neurovegetative***. Iperreflessia osteotendinea, ipertono muscolare, atassia; nausea e vomito; tachipnea, tachicardia, ipertensione arteriosa.

Figura 5. ***Funghi del genere Psilocybe***

Le differenze tra le varie sostanze presenti sul mercato clandestino sono dovute non tanto agli effetti che tali sostanze inducono, spesso sostanzialmente sovrapponibili, quanto piuttosto al rapporto dose-effetto, cioè alla dose alla quale si assiste alla comparsa di un determinato effetto. Inoltre poiché spesso si tratta di assunzione di droghe miste, distinguere una droga dall'altra in base alla sintomatologia e ai segni clinici diventa molto difficile.

Anche i cannabinoidi sono considerati sostanze allucinogene e psichedeliche anche se i loro effetti sono con ogni probabilità dovuti ad un meccanismo diverso da quelli dell'LSD e delle sostanze sopra elencate.

LSD (dietilamide dell'acido lisergico)

È l'allucinogeno più diffuso in Italia e nel mondo ed è la sostanza allucinogena più ***potente***, essendo capace di indurre effetti psichedelici significativi a una dose totale di soli 25-50 mcg. Questo composto è 3000 volte più potente della mescalina [(4)]. I soggetti più sensibili possono rispondere già a 20-25 mcg della sostanza e 0.5-2 mcg/Kg causano sintomi in pochi minuti. A tanto elevata potenza si associa una bassissima tossicità acuta, con un rapporto tra dose efficace e dose tossica di circa 1:1000 (non si conoscono casi letali). È stato segnalato un caso di guarigione senza esiti

dopo ingestione di 10 mg della sostanza (500 volte la dose minima efficace).

La LSD viene assunta più spesso in soluzione per os o aspirata come polvere per via nasale. Il picco ematico, dopo iniezione e.v. si ha dopo 1h, dopo ingestione dopo 5h. Gli effetti psichici però compaiono nel giro di pochi minuti anche dopo ingestione. Nell'animale viene biotrasformata in massima parte a metaboliti inattivi. L'emivita è di 3-4 h. L'eliminazione della piccola frazione immodificata e dei metaboliti avviene per via renale; nelle urine tracce si possono ritrovare fino a 200 ore dopo una singola dose. Vi è una rapido sviluppo di tolleranza (3-4 dosi/die) diretta e crociata con mescalina e psilocibina, non con altri allucinogeni o amfetamine. Non vi sono segni di astinenza e la tolleranza scompare entro 4-5 gg dalla sospensione dell'assunzione.

Gli effetti allucinatori compaiono dopo 40-60 minuti; raggiungono la massima intensità tra le 2- 4h e ritornando ai livelli basali dopo 6-8 h.
Sintomi indicativi di assunzione sono la midriasi, l'aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, il rossore in volto, l'aumento della salivazione e della lacrimazione, l'aumento dei riflessi; possono comparire vomito e diarrea.

La sindrome centrale da LSD è caratterizzata principalmente da scoordinamento del pensiero, cambiamenti dell'umore (depressione),

ebbrezza, eccitazione intensa, ***alterazioni allucinatorie delle percezioni visive/uditive;*** si può osservare inoltre una alterazione dei contenuti della coscienza simile al quadro della schizofrenia (stato psicotico acuto con attacchi di panico), reazioni di aggressività talvolta associate ad autolesionismo.

Figura 6. ***Dosi di LSD***

Nei casi di minore gravità, oltre ad allucinazioni soprattutto visive, si osserva eccitamento psicomotorio, attacchi di ansia, comportamento isteroide fino a crisi di panico. Nei casi più gravi si osserva una progressiva evoluzione al delirio, stati catatonici fino al coma con arresto respiratorio e ipertermia e acidosi metabolica. Talvolta si osserva la comparsa di coagulopatia con tendenza emorragica. Il quadro è a rapida risoluzione, con

recupero completo in 12 ore; talvolta il quadro allucinatorio può persistere per 48 ore e lo stato psicotico può durare 3-4 giorni [(4)].

Una caratteristica particolare e non spiegabile della tossicità, che contrasta con la brevità dell'emivita, è la possibile e imprevedibile comparsa di ***reazioni psicotiche*** a distanza di settimane o mesi dall'ultima o eventualmente anche unica assunzione, con ***flash-back*** e false percezioni fugaci nei distretti periferici, lampi di colori, pseudo allucinazioni **(*disordine percettivo persistente da allucinogeni*).**

Tale quadro può portare alla comparsa di depressione.

VI. Cannabinoidi

La canapa indiana o cannabis indica è una pianta originaria del subcontinente indiano e dell'Asia centro-meridionale. Prevale allo stato selvaggio nelle zone tropicali e temperate. Dalla canapa indiana si producono la marijuana, l'hashish e l'olio di hashish, che hanno effetti sul sistema nervoso centrale, blandamente euforizzanti ed allucinogeni (Manna, '01). Il principio attivo è il ***tetraidrocannabinolo* o *THC*.**

La ***Marijuana*:** deriva da foglie essiccate e fiori di una pianta della quali sono presenti in natura diverse qualità: *cannabis indica*, (India e Medio Oriente), *cannabis americana* (America Centrale e Meridionale), *cannabis sativa* o comune (Europa), coltivata illegalmente anche in Italia.

La concentrazione di THC può, a seconda della pianta e della sua provenienza, variare dall'1 al 4%. L'***Hashish*** è, invece, la resina di colore bruno essiccata tratta dalle infiorescenze della cannabis e può contenere 5-15% di THC.

L'***Olio di hashish*:**: è derivato dalla resina della cannabis e può contenere fino al 20% di THC. Sebbene inclusi nelle classificazioni di sostanze allucinogene e psichedeliche, il THC e parecchi derivati sintetici hanno alcuni effetti non dissimili da quelli dei barbiturici, cioè hanno un'azione anticonvulsiva e deprimono i riflessi polisinaptici; tuttavia possono prolungare l'azione stimolante delle amfetamine. Il THC ha meccanismo d'azione non conosciuto ma che sembra differire da quello della LSD e di altre sostanze del gruppo; elementi differenziali sono la prevalenza dell'effetto sedativo, l'assenza di attività simpaticomimetica e la scarsa tolleranza. Può indurre, nei forti fumatori cronici, una dipendenza psichica: i segni di astinenza osservati sono esclusivamente psichici.

Tossicocinetica

Con l'assunzione per via inalatoria (fumo) il picco plasmatico di THC viene raggiunto entro 10 minuti; dopo ingestione il picco plasmatico è sempre più basso e ritardato (1-3 ore); l'emivita è di 14-38 ore.

Per quanto riguarda il metabolismo, il THC viene quasi totalmente biotrasformato in numerosi metaboliti ed eliminato in proporzione quasi uguale con le feci e con le urine. I metaboliti urinari sono rintracciabili per diverse settimane dopo una singola assunzione.

Tossicodinamica ed effetti acuti

Gli effetti della canapa indiana nell'uomo sono in larga misura variabili secondo la personalità e la condizione psicologica di chi la assume, le dosi, la via di somministrazione, l'età dell'assuntore, il metabolismo, la contemporanea assunzione di altre sostanze psicotrope. I sintomi hanno diverso tempo di latenza a seconda della via di introduzione. Poco è noto sull'eccezionale uso per via e.v. che nei casi noti ha portato a collasso, leucopenia ed insufficienza renale acuta. Se la sostanza viene assunta per inalazione di fumo, i segni compaiono entro pochi minuti grazie alla relativa liposolubilità del tetraidrocannabinolo, e persistono circa un'ora e mezza. In caso di ingestione la latenza è di circa un'ora e gli effetti possono persistere per 3-6 ore. Per assunzione per via inalatoria di fumo contenente 5-10 mg di THC, o ingestione di 20 mg possono comparire ***segni tossici psichici*** quali euforia-loquace con aumentata socialità, depersonalizzazione, ansia e stati di panico (per dosi più elevate), disforia, stati psicotici acuti di tipo paranoide o schizofrenico (in soggetti

predisposti), ***alterazioni percettive***, disorientamento spazio/tempo (alterata percezione della profondità), alterata percezione degli stimoli ambientali, allucinazioni (dispercezioni uditive e visive), ***alterazioni delle funzioni cognitive*** (deficit dell'attenzione, difficoltà di concentrazione e apprendimento, riduzione della memoria a breve termine, disturbi del giudizio). Possono inoltre comparire ***segni tossici fisici*** quali ***incoordinazione motoria, rallentamento dei riflessi*** e ***riduzione dei tempi di reazione,*** tremori, atassia con andatura barcollante, ***congestione congiuntivale,*** vasodilatazione periferica, secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, pollachiuria, parestesie alle estremità con ipotermia, tachicardia (dose-dipendente) e aumento della pressione arteriosa.

Mentre la maggior parte degli altri alluncinogeni, la cocaina e le amfetamine danno midriasi, nella intossicazione da canapa o da THC le pupille hanno un diametro normale finché non subentra grave ipossia/ischemia cerebrale.

Figura7. ***Foglie di cannabis***

Nei casi gravi può comparire uno stato soporoso con evoluzione progressiva verso il coma e possibile depressione respiratoria; talvolta si osserva ipoglicemia, cheto acidosi di tipo diabetico.

La tolleranza, ovvero la necessità di aumentare le dosi, è scarsa o nulla, e se l'uso viene sospeso, i segni di astinenza sono esclusivamente psichici; non si osservano segni fisici di astinenza come per i morfinici.

Effetti a lungo termine

Gli effetti prodotti dai cannabinoidi a lungo termine e osservati in forti consumatori cronici comprendono: scialorrea, disturbi del ritmo sonno-veglia, faringo-tracheiti, bronchiti, deficit immunologici. Effetti psicologici a lungo termine che possono essere osservati in alcuni casi sono rappresentati da anedonia, astenia, abulia, instabilità dell'umore, trascuratezza, mancanza di motivazione e interesse, apatia, bassa produttività, lentezza nei movimenti, deficit di memoria e attenzione, irritabilità, manie di persecuzione con disturbi deliranti del pensiero, attacchi di panico, fobie, disorientamento spazio-temporale, allucinazioni visive (solo in soggetti predisposti), disturbi deliranti del pensiero (a volte indistinguibili dai più classici sintomi schizofrenici), psicosi tossica. Non è chiaro se la marijuana sia direttamente responsabile di quadri

psicopatologici così gravi oppure se svolga solo un'azione di causa precipitante, di fattore slatentizzante di quadri patologici preesistenti in fase sub-clinica. Le opinioni in letteratura sono a questo proposito piuttosto contrastanti e molto poco si conosce sugli eventuali meccanismi coinvolti.

Le più recenti conoscenze sugli effetti cerebrali dei cannabinoidi rilevano il coinvolgimento di una specifica popolazione di recettori e di alcune sostanze quali l'anandamide.

L'*anandamide* è una sostanza naturalmente presente nel nostro cervello, è coinvolta nella percezione dell'euforia e nella modulazione dello stress emozionale. L'uso cronico di cannabinoidi produce insensibiltà dei suoi recettori, con gli effetti sulla sfera psichica prima descritti.

Tra le condizioni biologiche associate all'insorgere di una psicosi schizofrenica una in particolare coinvolge una disregolazione dei recettori cerebrali sui quali agiscono i cannabinoidi. I soggetti predisposti geneticamente e neuro-biologicamente, nei quali quest'importante sistema di regolazione neuro-trasmettitoriale sarebbe carente, rischierebbero maggiormente lo sviluppo di una patologia schizofrenica indotta dall'uso di cannabinoidi. È necessario pertanto sottolineare la potenziale pericolosità, in soggetti predisposti, dell'utilizzo in età giovanile di queste sostanze psicoattive, da molti sottovalutate nella loro dannosità e ritenute impropriamente "leggere" [(24)].

DROGHE E LAVORO

Il fenomeno dell'uso di droghe nei luoghi di lavoro risulta essere un problema spesso sottovalutato e sottostimato. Di fatto la maggior parte dei soggetti dediti al consumo di sostanze d'abuso sono soggetti in età lavorativa, pertanto è importante verificare quali siano le problematiche lavorative che in qualche modo sono connesse all'assunzione di tali sostanze. È necessario a tale proposito distinguere la condizione di tossicodipendenza dall'assunzione di sostanze d'abuso a scopo "ricreativo". Per quanto riguarda la condizione di tossicodipendenza secondo un'indagine condotta su 12 mila pazienti in cura con terapie sostitutive presso 200 SerT di 13 regioni, il 32% è occupato stabilmente, il 32% occasionalmente, mentre solo il 35% risulta disoccupato.

Nella dipendenza da eroina la realtà più frequentemente osservata è quella di una compromissione della qualità della prestazione lavorativa ed è caratterizzata da una notevole difficoltà non tanto nel reperimento del lavoro, quanto piuttosto nel mantenimento dell'attività lavorativa stessa.

Tale difficoltà è collegata agli effetti dell'eroina (o del metadone per i soggetti in trattamento con sostanze sostitutive) a livello del sistema nervoso centrale e periferico e a livello del sistema muscolare, con conseguente deficit dell'attenzione, della memoria e rallentamento

psicomotorio. A ciò si sommano gli effetti sul piano mentale, con difficoltà/incapacità di costruire relazioni e riduzione della tolleranza alle frustrazioni.

Per quanto riguarda il consumo di altre sostanze psicoattive, da uno studio americano emerge che il 70-77% dei consumatori è stabilmente occupato in attività lavorative; il 6.9% di tutta la popolazione lavorativa riferisce un consumo di droghe [(25)].Negli Stati Uniti, una serie di studi sono stati effettuati allo scopo di valutare il consumo di sostanze illecite in alcune categorie professionali, in particolare tra gli operatori sanitari; emerge che il tasso di consumo di cocaina e marijuana tra il personale infermieristico è simile a quello della popolazione generale, con tuttavia differenze significative in relazione al reparto di appartenenza; è emerso in particolare un maggiore consumo di marijuana o cocaina tra il personale medico e infermieristico dei reparti di terapia intensiva e di emergenza, mentre la pediatria e la medicina della comunità sono i reparti in cui, sulla base dei dati anamnestici, sono stati registrati i livelli più bassi di consumo di sostanze psicoattive tra gli operatori sanitari [(26)].

Il problema principale che ci si trova ad affrontare in merito al consumo di sostanze psicoattive, è che si tratta nella maggior parte dei casi di droghe usate a scopo “ricreativo” e la cui assunzione spesso è limitata al

fine settimana. È pertanto lecito chiedersi quali possono essere le conseguenze sull'attività lavorativa legate all'assunzione di droghe al di fuori dei giorni lavorativi. I principali aspetti discussi in letteratura sono sostanzialmente i seguenti:

1) *riduzione della performance lavorativa*, riconducibile a condizione di stanchezza diffusa, apatia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione, bruciore agli occhi. Molti studi hanno confermato la riduzione della capacità di giudizio e della performance in soggetti che hanno fumato cannabis rispetto a soggetti trattati con placebo (es. riduzione performance osservata in piloti di volo mediante test di simulazione). Una singola sigaretta di marijuana può causare una significativa perdita di abilità evidenziabile per più di 10 ore (riduzione della capacità di seguire una traccia, riduzione dei tempi di reazione, alterazione dei test di attenzione e memoria). Studi di performance effettuati in un gruppo di addetti alla manutenzione di veicoli a motori e di conducenti automobilistici ha evidenziato un'alterazione della performance in soggetti con consumo recente di marijuana paragonabile a quella indotta dall'assunzione di alcol [(27)].

2) *aumento del rischio di infortuni* nelle attività lavorative pericolose e che richiedono attenzione (es. guida di veicoli). L'uso di droghe può

essere collocato tra i fattori soggettivi (umani) causa di infortuni sul lavoro, perché riducono l'integrità psicofisica con conseguente alterazione dei tempi di reazione e riduzione della percezione del pericolo in ambito lavorativo. In particolare per quanto riguarda l'ecstasy", oltre al notevole affaticamento fisico, sono possibili flash psicotici anche a mesi di distanza dall'ultima assunzione. Alcune studi hanno evidenziato che non solo gli eroinomani sono maggiormente esposti agli infortuni, ma anche soggetti dediti all'uso di cannabinoidi e cocaina, con un rischio relativo di infortuni doppio negli utilizzatori di cannabinoidi e cocaina rispetto al gruppo di controllo. Secondo stime americane il 4% dei soggetti che hanno avuto un infortunio sul lavoro (di gravità variabile), è risultato positivo alla marijuana. Uno studio sulla mortalità per infortuni sul lavoro ha evidenziato positività per la cannabis nel 8,5% dei soggetti testati; l'autore tuttavia sottolinea la difficoltà di attribuire l'evento infortunistico ad una eventuale alterazione della funzione mentale indotta dalla cannabis. Secondo alcune stime americane i lavoratori che assumono droghe hanno una probabilità 3.6 volte più elevata di essere coinvolti in infortuni sul lavoro. Uno studio effettuato allo scopo di determinare se il consumo di sostanze d'abuso, particolarmente elevato tra i lavoratori edili, è correlato ad un aumentato rischio di infortunio sul lavoro, ha evidenziato rischio maggiore nei soggetti con diagnosi di abuso di sostanze psicoattive (alcol

e/o stupefacenti) rispetto ai controlli, in particolare nei lavoratori di età compresa tra i 25 e i 34 anni aventi un rischio relativo di 1.93; lo studio tuttavia, come altri presenti in letteratura, riunisce nella medesima casistica soggetti con abuso di stupefacenti e soggetti con abuso di alcol che rappresentano il gruppo di gran lunga più numeroso (oltre l'85% dei soggetti dediti al consumo di sostanze d'abuso). Quello infortunistico è il principale aspetto che deve essere considerato per esprimere correttamente il giudizio di idoneità alla mansione specifica.

3) *assenteismo*. È il principale indice di performance lavorativa per il quale esiste una consistente differenza tra consumatori e non consumatori di sostanze psicoattive. Secondo statistiche americane i lavoratori che assumono droghe hanno 2.5 volte più assenze dei non consumatori. L'assenteismo può essere in parte ricondotto agli effetti che l'uso di sostanze d'abuso determina sul piano fisico-clinico; ad es. in soggetti forti fumatori di marijuana si osserva un'aumentata frequenza di episodi di bronchite acuta [(25)]. Relativamente alle problematiche sopra riportate, i dati presenti in letteratura sono piuttosto contrastanti. Infatti se da un lato gli effetti acuti legati all'assunzione di droghe sono conosciuti, e allarmanti sono i dati che derivano dalle statistiche sugli incidenti stradali, spesso verosimilmente riconducibili agli effetti delle sostanze psicoattive sul conducente, pochi e contrastanti rimangono gli studi che affrontano in

maniera rigorosa le problematiche lavorative in termini di infortuni, assenteismo e riduzione della performance, in particolare la dove l'assunzione è limitata ai giorni non lavorativi [27].

ALCOL E LAVORO

La parola alcolismo ha origine nel 1849 per indicare un insieme di patologie assai diverse fra loro aventi come unico agente patogeno l'alcol etilico. Il più importante contributo italiano alla definizione di alcolismo deriva dalla prima Consensus Conference (1994) che, adottando un criterio di multidimensionalità, lo definisce come "un disturbo a genesi multifattoriale (biopsicosociale) associato alla protratta assunzione di bevande alcoliche, con presenza o meno di dipendenza, capace di provocare una sofferenza multidimensionale che si manifesta in maniera diversa da individuo ad individuo".

Parlando di alcolisti appare opportuno distinguere la condizione di Abuso alcolico dalla Dipendenza alcolica, così definite:

- Abuso alcolico: compromissione dell'esistenza correlata all'alcol che interferisce con le normali funzioni dell'individuo;
- Dipendenza alcolica: alla compromissione associa l'evidenza di un notevole obbligo all'uso di alcol, accompagnato da un'aumentata tolleranza all'etanolo o a segni fisici di astinenza

L’alcolismo va, peraltro, differenziato dall’eccessiva assunzione occasionale di bevande alcoliche, consuetudine assai diffusa soprattutto fra i soggetti più giovani.

Secondo il Manuale Diagnostico dei Disturbi Mentali l’abuso alcolico è contraddistinto dalla presenza di almeno una delle seguenti circostanze, ricorrenti entro un periodo di dodici mesi:

- uso ricorrente della sostanza risultante in un’incapacità di adempiere ai principali compiti connessi con il ruolo sul lavoro, a scuola, a casa;

- uso ricorrente della sostanza in situazioni fisicamente rischiose;

- ricorrenti problemi legali correlati all’uso della sostanza;

- uso continuativo della sostanza nonostante persistenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza [(1)].

Il problema alcolismo appare di estrema rilevanza in ambito lavorativo sia per i costi sociali, sia per quelli relativi alla salute, alla sicurezza ed al benessere dei singoli lavoratori e dei loro compagni di lavoro.

Le bevande alcoliche possono influenzare il comportamento dell’uomo al lavoro, agire come concausa di danno in soggetti esposti a

tossici industriali, rappresentare un fattore di confusione nella ricerca epidemiologica, introdurre elementi di incertezza e di ambiguità nella diagnosi differenziale delle malattie professionali. Per questo motivo abbiamo deciso di approfondire lo studio delle interazioni fra consumo di bevande alcoliche e mondo del lavoro.

Tossicocinetica

L'etanolo viene assorbito dalle mucose di bocca e esofago (in piccole quantità), stomaco e intestino (in modeste quantità) ed ileo (la maggior parte).

I fattori che ne influenzano la velocità di assorbimento sono: l'eventuale presenza di alimenti nello stomaco (il cibo ricopre la superficie dello stomaco limitandone l'assorbimento), il tipo di bevanda alcolica (le bevande alcoliche diluite vengono assorbite più lentamente di quelle più concentrate) la quantità di alcol e la velocità di assunzione.

Dopo l'assunzione di una singola dose, l'assorbimento è completo al 90% entro 1 ora. E' stato calcolato che il massimo della concentrazione ematica si realizza in circa 40 minuti a stomaco pieno e in soli 5-10 minuti a stomaco vuoto. In ogni caso, dopo 10 minuti dal picco ematico, viene raggiunto un equilibrio tra la concentrazione ematica e quella parenchimale

(cervello, fegato, reni) e all'equilibrio il valore dell'alcolemia coincide o è appena leggermente inferiore alla concentrazione dell'etanolo nell'encefalo.

Trattandosi di una molecola molto piccola, l'alcol etilico passa anche nel feto attraverso la placenta; per questo motivo elevati consumi alcolici in gravidanza possono tradursi nella cosiddetta "sindrome alcolica fetale".

Della quantità di alcol assorbito, una quota variabile fra il 2% (in caso di basse concentrazioni plasmatiche) e il 5% viene eliminata direttamente dai polmoni, con l'urina e con il sudore, mentre la maggior parte (circa il 95-98%) è metabolizzata nel fegato attraverso due vie metaboliche. La prima, più importante, si svolge ad opera di un enzima presente in maggior quantità nel fegato: l'alcol deidrogenasi (ADH), con la trasformazione dell'etanolo in acetaldeide. L'aldeide acetica viene rapidamente convertita in acetato dall'acetaldeide deidrogenasi, un enzima presente nel citoplasma e nei mitocondri delle cellule epatiche, renali e degli eritrociti. L'acetato viene biotrasformato in AcetilCoA che entra nel ciclo di Krebs per la produzione di energia o se in eccesso nella sintesi di colesterolo ed acidi grassi. Tale via metabolica richiede come coenzima il NAD che viene ridotto a NADH e può essere considerata un processo di bioattivazione dell'etanolo poiché l'acetaldeide è chimicamente e biologicamente più dannosa del composto originario e rappresenta l'agente

responsabile degli effetti dannosi dei forti bevitori. La seconda via metabolica si svolge nel reticolo endoplasmatico liscio, ad opera di enzimi microsomiali, ed assume importanza solo per alte concentrazioni alcoliche plasmatiche determinando, al massimo, l'ossidazione del 10% di etanolo assorbito.

Tossicodinamica

Molti degli effetti tossici dell'etanolo sembrano essere la conseguenza della via biochimica con cui viene degradato. Sono stati, inoltre, dimostrati un effetto fluidificante sulle membrane ed un effetto sulla funzionalità dei canali ionici attivati da glutammato e GABA.

Gli effetti dell'assunzione acuta di etanolo variano in funzione dei livelli di alcolemia. In particolare, inizialmente prevale un effetto eccitante sul SNC con euforia e perdita di inibizioni; successivamente, all'aumentare della quantità assunta, predomina l'effetto depressivo con allungamento dei tempi di reazione, compromissione della capacità di giudizio, abbassamento del livello di vigilanza sino alla perdita di coscienza, stato comatoso, possibile decesso. A livello degli organi di senso l'alcol determina riduzione dell'acutezza visiva, restringimento del campo visivo e alterazione della visione binoculare. Infine a causa degli effetti sui riflessi

spinali si verificano incertezza nei movimenti fino all'incoordinazione motoria. L'assunzione protratta di dosi elevate di alcol è direttamente associata a disturbi a carico del Sistema nervoso centrale e periferico, dell'apparato cardiovascolare, digerente, emopoietico, endocrino, riproduttivo e locomotore (Tabella 1).

Nel 1988, la IARC ha definito le bevande alcoliche come cancerogene per l'uomo (Gruppo 1), sulla base di una evidenza sufficiente di cancerogenicità nell'uomo e di una evidenza inadeguata di cancerogenicità negli animali da esperimento. In particolare è stata evidenziata una correlazione fra consumo di bevande alcoliche e tumori maligni di cavità orale, faringe, laringe, esofago e fegato.

Tabella 1. Effetti dell'assunzione protratta eccessiva di etanolo

SNC	Deficit cognitivi, demenza, epilessia, atrofia cerebellare, Sindromi di Wernicke e Korsakoff
SNP	Neuropatia periferica
App. emopoietico	Anemia megaloblastica, alterazioni di leucociti e piastrine
App. cardiovascolare	Ipertensione, aritmie, miocardiopatia alcolica
App. digerente	Esofagite, gastrite, dispepsia, sindrome di Mallory-Weiss, ulcera gastrica e duodenale, epatite alcolica, steatosi epatica, cirrosi, malassorbimento, pancreatite
App. endocrino	Tumefazione parotidea bilaterale, facies cushingoide, ginecomastia
App. riproduttivo	Amenorrea, infertilità e poliabortività spontanea (donne), impotenza, sterilità (uomini)
App. locomotore	Osteoporosi

Effetti dell'alcol sul lavoro

L'eccessivo consumo di bevande alcoliche determina costi economici rilevanti per l'industria a causa di:

- ridotta produttività, errori nelle procedure, danno ai macchinari;

- aumento d'infortuni e malattia;

- perdita di capacità lavorativa, assenteismo;

- necessità di assistenza ai familiari dei lavoratori con problemi alcol-correlati.

E' stato stimato che l'alcolismo è responsabile del 40% dei cambiamenti del posto di lavoro; di un numero di assenze dal lavoro 3-4 volte superiore al normale; di una perdita della capacità lavorativa, crescente con l'aumentare degli anni di abuso-dipendenza; di gravi danni per possibili interazioni con fattori di rischio lavorativi [2,18].

APPROCCIO TOSSICOLOGICO ALLA CLINICA DELLE DIPENDENZE PATOLOGICHE

L'art. 41 comma 4 del D.Lgs 81/08 stabilisce che le visite mediche preventive e periodiche che fanno parte della sorveglianza sanitaria *"sono altresì finalizzate alla verifica di assenza di condizioni di alcoldipendenza e di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti"* affidando al medico del lavoro competente l'onere di questa verifica.

Indicatori per Diagnosi di Tossicodipendenza

Nello svolgimento degli accertamenti preventivi e periodici, ai fini dell'espressione del giudizio di idoneità alla mansione specifica, una situazione di abuso da sostanze stupefacenti può non essere facilmente rilevata e pertanto utili strumenti diagnostico-clinici e di laboratorio possono risultare:

1) ***Indicatori clinici:***

- *Anamnesi:* fornisce informazioni sulla condizione familiare e socio-economica, grado di istruzione, comportamento lavorativo ed eventuale presenza di un disturbo psichiatrico concomitante ad una dipendenza da alcol o da altre sostanze psicoattive;

- *Esame obiettivo:* evidenzia alterazioni espressive di intossicazione e/o di astinenza a carico dei diversi organi ed apparati (SNC, cardiovascolare, digerente, apparato respiratorio); le manifestazioni cliniche variano in base al tipo sostanza ed all’assunzione della stessa.

- *Severity of Dependence Scale (SDS):* considerato particolarmente utile per valutare la dipendenza da droghe, escluso l'alcol. Si tratta di un questionario messo a punto per avere una scala breve, facilmente somministrabile ai pazienti e che consenta di valutare il grado di dipendenza causato dalle diverse "droghe illecite". E' formato da cinque domande tutte orientate all'apprezzamento dell'intensità del controllo esercitato dalla droga sul comportamento del soggetto. I soggetti completano l'SDS solo per la principale droga d'abuso assunta nell'ultimo anno. Ogni domanda ha 4 livelli di risposta con punteggio da 0 a 3. Il punteggio totale sarà compreso tra 0 (nessuna dipendenza) e 15 (dipendenza estrema). E' stato dimostrato che i punteggi dell'SDS sono correlati ai comportamenti dell'assunzione di droghe che indicano la dipendenza quali: dose, frequenza dell'uso, durata dell'uso, uso giornaliero e grado di contatto con altri abusatori di sostanze psicoattive. Le proprietà psicometriche della scala sono risultate efficaci anche in rapporto a classi diverse di sostanze

d'abuso e a differenti procedure di reclutamento dei soggetti. L'SDS è di facile comprensione ed il questionario può essere completato dalla maggior parte dei soggetti in meno di 1 minuto [28].

2) ***Indicatori di laboratorio:***

- *Esami di routine:* emocromo, profilo biochimico completo, marcatori virali.

- *Esami tossicologici:* eseguiti sull'*Urina* che è la matrice biologica di prima scelta nell'analisi delle sostanze d'abuso. Il vantaggio principale del suo impiego (oltre alla non invasività del prelievo) risiede nella possibilità di analizzare sia le sostanze che i metaboliti anche a diversi giorni dall'assunzione.

Le ricerche sul *Sangue* possono dimostrare solo una esposizione relativamente recente. Il prelievo è invasivo pertanto condizionato dal consenso informato del fornitore del campione. Non si farà riferimento a test di primo livello su saliva, sudore e capelli.

Nel dosaggio delle droghe d'abuso vengono generalmente distinti due livelli di analisi: quello *di screening e quello di conferma.*

Lo screening è imposto dal fatto che la stragrande maggioranza della popolazione non assume alcun tipo di droga; scopo del test di screening è

dunque quello di evitare nel maggior numero dei casi il ricorso a tecniche di analisi (test di conferma) più sofisticate e costose in termini di tempo e di denaro, mantenendo al tempo stesso standard qualitativi tali da garantire la massima attendibilità del risultato. Inoltre, i metodi di screening, detti anche "presuntivi", permettono l'esecuzione rapida di analisi per un intero pannello di sostanze stupefacenti e sono pertanto idonei: a contribuire all'accertamento dell'abuso di sostanze stupefacenti; a valutare il grado di abuso e di tossicodipendenza;

I metodi per le analisi di screening si avvalgono di tecniche immunochimiche, i cui risultati positivi vengono poi confermati con tecniche gascromatografiche.

La risposta di un test iniziale può essere espressa in termini *Qualitativi* (negativo o positivo in relazione al cut-off prefissato) *Quantitativi* (determinano la concentrazione totale della specifica sostanza considerata) ovvero *Semiquantitativi* (determinano le concentrazioni che si avvicinano alla quantità totale della sostanza con i suoi metaboliti e derivati.).

Il risultato *Positivo* di un test di questo tipo, se non avvalorato da un esame di conferma basato su un principio chimico-fisico diverso dal primo e caratterizzato da maggiore specificità analitica, va inteso unicamente

come dato analitico preliminare, di utilizzo clinico-epidemiologico, ma privo di alcun valore medico-legale [17].

Indicatori per Diagnosi di Abuso di Alcol

Per il medico del lavoro competente risulta utile diagnosticare l'intossicazione alcolica da abuso cronico in quanto sono noti i segni clinici dell'intossicazione alcolica acuta e gli elementi di prova forniti dall'alcolemia e di altri markers di assunzione rendono indicati tali esami solo per la verifica e l'analisi di uno stato in corso.

***Abuso alcolico cronico*.** La diagnosi è più complessa e si avvale di diversi indicatori.

1) Indicatori clinici:

- *Anamnesi:* l'anamnesi familiare fornisce elementi su eventuali precedenti di etilismo e sull'ambiente in cui la personalità del paziente si è formata.
- *esame obiettivo:* consente di individuare segni e sintomi neurologici, psichici, gastroenterologici espressivi di epatopatia e/o astinenziali in vario stadio.

- Per l’anamnesi individuale mirata a identificare la presenza di sintomi alcol correlati viene impiegato il **CAGE** (**C** cut down - **A** annoyed - **G** guilty - **E** eye opener). Questo questionario fu messo a punto da Ewing e Rouse nel 1970 e validato da Mayfield nel 1974 e oggi rappresenta uno dei più efficaci strumenti di screening rapido per l'alcolismo. Si tratta di un questionario di valutazione della dipendenza, costituito da quattro domande. Il punteggio del questionario è compreso fra 0 e 4. Una positività al CAGE (valori superiori a 2) indica all'intervistatore una elevata probabilità della presenza di alcolismo. Quattro risposte affermative risultano essere patognomoniche per l'alcolismo. Il CAGE, inoltre, è facile, rapido da somministrare ed è anche poco intimidatorio rispetto ad altri questionari. Un altro questionario utilizzato è l’**AUDIT** realizzato dall'OMS per identificare il consumo eccessivo di alcol da parte di individui che non soddisfano i criteri diagnostici della dipendenza.

  In Italia esiste una versione validata del questionario AUDIT e sia la versione cartacea che quella computerizzata hanno dimostrato di essere altrettanto efficaci nella identificazione dei soggetti a rischio.

  In dettaglio, l'AUDIT è costituito da 10 domande relative all'entità del consumo di alcol, alla modalità di tale consumo, alle reazioni

avverse e ai problemi ad esso correlati. A ciascuna domanda può essere assegnato un punteggio variabile da 0 a 4 punti, con un punteggio totale che varia da un minimo di 0 ad un massimo di 40 punti. Il *cut-off* (valore soglia al di sopra del quale l'esito del questionario viene considerato positivo) suggerito inizialmente per considerare il questionario AUDIT positivo è uguale o superiore a 8, ma recenti studi suggeriscono di utilizzare valori inferiori almeno per le donne. In generale, utilizzare bassi valori di cut-off aumenta il rischio di falsi positivi cioè di includere soggetti che non assumono quantità eccessive, ma contemporaneamente riduce il rischio di un errore negativo cioè la possibilità di non identificare un individuo che assume quantità eccessive di alcol.

2) Indicatori di laboratorio

Non esiste un singolo parametro ematico ideale dotato di alta specificità e sensibilità, per cui vanno impiegati più esami in associazione tra loro. A tal fine vengono utilizzati numerosi parametri ematochimici, tra i quali la *Carbohydrate Deficient Transferrin* (CDT) che sta assumendo, a buon diritto, il ruolo di marker ideale di abuso alcolico cronico, soprattutto se utilizzata in parallelo con la determinazione dei valori ematici di γGT e

MCV. Questi parametri uniti ai dati anamnestico - clinici sono risultati utili come protocollo diagnostico di abuso alcolico cronico per l'espressione di idoneità ad attività con elevato rischio infortunistico [5,6,7].

La CDT possiede un'emivita di due settimane e i suoi valori non sono influenzati da assunzione di farmaci, diabete, obesità, epatopatie, disordini ematologici cosa che succede invece sia per γGT che per MCV. La sensibilità diagnostica della CDT si aggira intorno all'80% mentre la specificità supera il 90%. I valori della CDT aumentano dopo assunzione di almeno 50-80 g./die di alcol etilico (una bottiglia di vino da 750 ml. di 11-13°) per 10-15 giorni [8,9]

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il nostro progetto di ricerca si è posto come obiettivo quello di definire un modello di approccio e di percorso al fenomeno "dipendenza e lavoro" in modo da fornire indicazioni sulla: **prevenzione** (tutela della salute) del soggetto con **"**dipendenza" nei luoghi di lavoro; **re-integrazione** nel mondo del lavoro come uno degli aspetti del percorso riabilitativo.

Gli aspetti che sono stati affrontati includono:

- **Studio del fenomeno dipendenza e lavoro;**
- **Approccio tossicologico alla clinica delle dipendenze patologiche;**
- **Interventi su orientamento psicoattitudinale, approccio tecnico-professionale, formazione e informazione.**

La ricerca, mediante l'utilizzo degli indicatori, è stata indirizzata allo studio del fenomeno delle dipendenze in alcune mansioni tra quelle individuate dalla Conferenza Stato Regioni Provvedimento Attuativo del 16 marzo 2006 "*Attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni sul lavoro ovvero per la sicurezza, l'incolumità o la salute dei terzi*" in particolar modo in: *operatori che svolgono mansioni inerenti attività di trasporto (operatori di esercizio e autotrasportatori); mansioni comportanti l'obbligo della dotazione del porto d'armi, ivi comprese le*

attività di guardia particolare e giurata e mansioni sanitarie svolte in strutture private: infermieri professionali, op. socio-sanitari, ostetriche e puericultrici.

MATERIALI E METODI PER TEST DI VERIFICA DI ASSUNZIONE DI SOSTANZE PSICOTROPE E STUPEFACENTI

Nel Periodo Gennaio 2009 - Ottobre 2010 sono stati sottoposti a sorveglianza sanitaria e test di screening rapido, numero 160 lavoratori su 161 convocati (100% M), i quali svolgevano mansione di Operatore di Esercizio in attività di trasporto (131 soggetti), Autotrasportatori (15 soggetti) e mansione comportante l'obbligo della dotazione del porto d'armi (guardia particolare giurata di istituto di vigilanza privata 14 soggetti), mansioni per le quali secondo la normativa sono previste le procedure per gli accertamenti sanitari al fine di verificare l'assenza di tossicodipendenza o di assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope. Il campione dei 160 soggetti era così composto: età media 39,8 (il più giovane 30 anni il più anziano 55), anzianità lavorativa specifica media 14,5 anni (Tabella 2).

Conformemente alle procedure i lavoratori sono stati convocati 24 ore prima della visita mediante lettera di convocazione consegnata brevi manu e firmata per ricevuta, presso un laboratorio di analisi accreditato.

L' iter procedurale per gli accertamenti tossicologici è stato articolato in diverse fasi: identificazione del lavoratore mediante documento d'identità; compilazione del verbale di prelievo; raccolta del

campione in presenza di un operatore sanitario; misurazione della temperatura e pH per controllare la validità del campione; effettuazione del test di screening mediante tecnica immunocromatografica; attivazione della catena di custodia ed analisi di conferma, in caso di positività al test di screening.

Con il verbale di prelievo sono state raccolte le seguenti informazioni: luogo, data e ora del campionamento; quantità di urina raccolta (non meno 60 ml); dichiarazioni del lavoratore riguardo l'assunzione nell'ultima settimana di farmaci (Benzodiazepine, Barbiturici, Antidepressivi Triciclici); informazioni circa le droghe testate; l'esito del test; a fine verbale firma del lavoratore, del Medico Competente e dell'analista Biologo. I verbali sono stati compilati in triplice copia: una consegnata al lavoratore, una allegata alla cartella clinica e la terza da allegare ai campioni di urina nell'eventualità di positività allo screening.

I test di screening sono stati effettuati mediante kit "*Multi-Drug One Step Screen Test Panel"* per l'identificazione di: Cocaina e Metaboliti (COC) Cut-off 300 ng/ml, Oppiacei (MOP) Cut-off 300 ng/ml, Amfetamina (AMP) Cut-off 500 ng/ml, Metamfetamina (MET) Cut-off 500 ng/ml, Cannabinoidi (THC) Cut-off 50 ng/ml, Metadone (MTD) Cut-

off 300 ng/ml, 3,4-Metilendiossimetamfetamina (MDMA) Cut-off 500 ng/ml, prodotto dalla Innovacon, Inc. (San Diego, USA) (Figura 6).

Il test si basa su una metodica immunocromatografica che utilizza specifici anticorpi. Anticorpi accoppiati a particelle colorate di oro colloidale sono assorbiti sulla membrana del test e coniugati droga/proteina sono immobilizzati sulla membrana. La droga nel campione di urine compete con i coniugati droga/proteina per i limitati siti di legame sugli anticorpi, quantitativi di sostanze nelle urine uguali o superiori al valore cut-off daranno esito positivo.

	Campione	Età media	Anzianità lav. Media
	160 (100% M)	39,8 anni (30 - 55)	14,5 anni

Tabella 2. Caratteristiche del Campione

Figura 6. ***Multi-Drug One Step Screen Test Panel"***

RISULTATI E CONCLUSIONI

I test di screening di primo livello sono risultati negativi nel 99,3% del campione, un operatore di esercizio non si è presentato alla convocazione per l'effettuazione del test il giorno dopo ha rassegnato le dimissioni; un autotrasportatore è risultato positivo verso i derivati degli oppiacei (MOP). E' stata quindi attivata la catena di custodia del campione di urina per il test di conferma mediante tecnica gas cromatografica accoppiata a spettrometria di massa (GC/MS). E' stato espresso un giudizio di non idoneità temporanea alla mansione specifica fino all'esecuzione del test di conferma. Questo ha mostrato la presenza di codeina. Rivalutando con il lavoratore i dati anamnestici relativamente all'anamnesi farmacologica in relazione alla positività del test di conferma veniva rilevata l'assunzione di codeina + paracetamolo (Co-Efferalgan) come abitudine personale per episodi di cefalea e lombalgie. A conferma della correlazione tra l'anamnesi farmacologica e la positività del test si è provveduto ad emettere un giudizio di idoneità alla mansione specifica con periodicità secondo il protocollo già stabilito per questi soggetti.

Nella restante parte del campione è stata verificata l'assenza di condizione di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti.

Questi risultati confermano che per queste mansioni, i criteri di selezione all'atto dell'assunzione, l'età dei soggetti, i corsi di formazione e informazione sui rischi inerenti la mansione specifica ma anche su questa problematiche, contribuiscono a realizzare progetti di prevenzione finalizzati all'esclusione dell'uso di droghe. Infine appare importante il coinvolgimento del medico di famiglia come interfaccia tra il lavoratore (anamnesi lavorativa) e il medico competente (sorveglianza sanitaria) soprattutto in situazioni di prescrizione e di assunzione di farmaci che possono dare false positività ai test di screening.

MATERIALI E METODI PER TEST INDIRETTI DI VERIFICA DI ASSENZA DI CONDIZIONI DI ABUSO CRONICO DI ALCOL

In occasione di sorveglianza sanitaria periodica 90 lavoratori (37,1% di sesso Femminile e 62,9% sesso Maschile) adibiti a mansioni sanitarie di strutture private così divisi: Infermieri professionali (20% di sesso Maschile), Op. socio-sanitari (42,9% di sesso Maschile), Ostetriche (28,5% di sesso Femminile), Puericultrici (8,6% di sesso Femminile), età media 35,8 (il più giovane 24 anni il più anziano 55), anzianità lavorativa specifica media 14,5 anni (Tabella 3), sono stati aggregati assieme ai 160 lavoratori del settore trasporti (operatori di esercizio e autotrasportatori) e di un istituto di vigilanza privata (guardia particolare giurata) in uno studio per la verifica di abuso cronico di alcol previo consenso informato. Anche per questi lavoratori è stato applicato il protocollo previsto nell'ambito della sorveglianza sanitaria che includeva una valutazione clinico-anamnestica sull'utilizzo di alcol mediante la somministrazione di un questionario (A. U. D. I. T.) (Figura 7); un monitoraggio mediante test di screening indiretti comprendenti: l' esame emocromocitometrico completo con particolare riguardo all' MCV, le transaminasi glutammico-piruvica (ALT) e glutammico-ossalacetica (AST), le γGT, la CDT (*Carbohydrate Deficient Transferrin*) determinata in cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) oggi considerata il metodo più affidabile poiché

consente la separazione/identificazione delle differenti isoforme nonché delle varianti genetiche e atipiche della transferrina (cut-off 1,8-2%) eseguiti presso un laboratorio di analisi accreditato; ed esame psico-comportamentale e clinico documentale, in caso di positività ai test indiretti.

	Campione	Età media	Anzianità lav. Media
	90 (37,1% F - 62,9% M)	35,8 anni (24 - 55)	14,5 anni

Tabella 3. Caratteristiche del Campione

• Con che frequenza assumi bevande alcoliche?

(0)Mai (1)<1 volta al mese (2) 2-4 volte al mese (3) 2-3 volte a sett. (4) >=4 volte a settimana
• Quando bevi, quante bevande alcoliche assumi in un giorno?

(0) 1-2 (1) 3-4 (2) 5-6 (3) 7-9 (4) >10
• Quante volte ti è capitato di assumere più di 6 bevande alcoliche in una singola occasione?

(0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
• Quante volte durante l'ultimo anno ti è capitato di non riuscire a smettere di bere una volta iniziato?

(0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
• Quante volte durante l'ultimo anno non sei riuscito a portare a termine qualcosa a causa del bere?

(0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
• Quante volte durante l'ultimo anno hai sentito la necessità di prima mattina dopo esserti precedentemente ubriacato?

(0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
• Quante volte durante l'ultimo anno ha provato un senso di colpa o rimorso dopo una bevuta?

(0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
• Quante volte durante l'ultimo anno sei stato incapace di ricordare quanto successo la notte precedente a causa del bere?

(0) Mai (1) <mensilmente (2) mensilmente (3) settimanalmente (4) giornalmente
• Tu o qualcun altro sei/è stato danneggiato a causa del tuo bere?

(0) No (2) Sì, ma non durante quest'anno (4) Sì, durante quest'anno
• E' capitato che un tuo parente, un amico o un medico si sua preoccupato della tua tendenza a bere o ti abbia consigliato di smettere?

(0) No (2) Sì, ma non durante quest'anno (4) Sì, durante quest'anno
Interpretazione: se il punteggio totale è maggiore di 8 è probabile un problema di abuso alcolico

Figura 7. Questionario AUDIT

RISULTATI E CONCLUSIONI

Sulla totalità dei soggetti testati (250) solamente nell' 2% dei casi è stato notato un superamento del valore di riferimento della CDT (v. rif. CDT < 2%). Le mansioni interessate riguardavano: Ostetriche (0,8%), Infermiere professionale (0,4%) e Op. socio-sanitario (0,8%). Non sono state evidenziate alterazioni significative degli altri indici ematochimici studiati (emocromo completo con particolare riguardo all' MCV, transaminasi, γGT), a conferma che a fronte di valori di CDT superiori a quelli di riferimento non corrispondono necessariamente alterazioni degli altri indici ematici studiati.

La correlazione tra la valutazione del questionario A. U. D. I. T (>8) e il 2% dei soggetti con valori di CDT aumentati, conferma la eccessiva seppure episodica assunzione cronica di alcol.

In questi soggetti l'esame psico-comportamentale, previsto in caso di positività ai test indiretti, non ha evidenziato turbe significative sia in rapporto all'alcol (motivazione del bere) sia in rapporto al lavoro (organizzazione del lavoro, turnazione, perdita di interesse per il lavoro). I dati clinico-documentali non hanno evidenziato assenze significative dal lavoro sia per infortuni che per patologie alcol correlate negli ultimi 3 anni.

Nei casi osservati è stato espresso giudizio di idoneità alla mansione specifica con periodicità della visita con scadenza semestrale.

In accordo con il Datore di Lavoro e il Servizio di Prevenzione e Protezione sono state attuati percorsi di counseling e di follow-up, nei loro confronti in modo tale da attenzionarli maggiormente, nel rispetto sempre della privacy e della mansione specifica (ostetriche, infermieri professionali e op. socio-sanitari).

Da questo studio emerge che in questi soggetti la eccessiva seppure episodica assunzione di alcol, confermata da valori aumentati di CDT e A.U.D.I.T.>8 associati a valori normali di altri indici ematici (transaminasi, MCV, γGT) non determina alterazioni sull'abilità e sulla capacità lavorativa (esame psico-comportamentale e clinico-documentale negativo). Questa condizione che rappresenta tuttavia un elemento di potenziale pericolo per la salute e la sicurezza del lavoratore e anche verso terzi non era tale da definire un giudizio di non idoneità temporanea o permanente alla mansione specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. DSM IV Manuale diagnostico e statico dei disturbi mentali. Milano, Masson, 1996.
2. Noventa A. " *Promozione salute e problemi alcol correlati* " Preganziol. N. 2 Giugno 1994
3. Regione Siciliana AUSL 6 - Dipartimento delle Dipendenze Patologiche - Il Fenomeno delle Dipendenze Patologiche nella provincia di Palermo. Anno 2004.
4. Bozza Marrubini M, Grezzi Laurenzi R, Uccelli P. Neurotossici. In: Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia. 2° Ed, OEMF International srl, Milano, 1998; cap 6: 209-432.
5. AA.VV. UCIL e inserimento lavorativo: una storia lunga dieci anni. Erredi editoriali. 2005
6. Legge 30 marzo 2001, n. 125. “Legge quadro in materia di alcol e di problemi alcol correlati”. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 90 del 18-04-2001.
7. ANNOVI, BIOLCATI, DI RICO. (2006). *Manuale di prevenzione dei problemi alcolcorrelati negli ambienti di lavoro*
8. ARNDT T. (2001). “Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: acritical review of preanalysis, analysis, and interpretation”. *Clin Chem*. 47: 13-27.

9. GRUPPO TOSSICOLOGI FORENSI ITALIANI - SIMLA. (2007). “Commissione marcatori abuso alcolico. CDT: proposte di linee guida analitiche ed interpretative”.

10. Relazione annuale al parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia nel 2008-2009-2010

11. Workshop su alcol e sostanze stupefacenti. Ed. FINMECCANICA, Auditorum di Via Piemonte. 6 Giugno 2009, Roma.

12. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) “World Drug Report 2009”

13. Istituto Superiore di Sanità (ISS): Osservatorio Fumo, Alcol, Droga “Consumo di droghe in Italia - dati e statistiche” C. Faralli, G. Morini, R. Pacifici, P. Zuccaio. 2008

14. F. Spigno, N. Debarbieri, F. Traversa : Lavoro e dipendenza da sostanze psicoattive: idoneità alla mansione e prospettive di prevenzione alla luce delle recenti innovazioni normative - G. Ital Med Lav. Erg 2007; 29 (2): 158-165 www.gimle.fsm.it

15. Lambert SD. The role of the occupational physician in substance abuse. Occup Med, State of the art, 2002; 17: 1-12

16. International Commission on Occupational Health (ICOH): International Code of Ethics for Occupational Health professionals. Med Lav, 1993; 84:337-352.

17. ILO. Management of alcohol and drug-related issues in the workplace. ILO Eds, Ginevra, 1996

18. Noventa A. Promozione della salute e luoghi di lavoro. Atti del Convegno: “Alcol e lavoro”, Dalmine,1995; pp 43-57.

19. Progetto Alcol e Lavoro. Convegno con il patrocinio del Ministerodella Salute del 25-26 febbraio 2005. http://www.alcolismi.it.

20. Brandenberger H., Brandenberger R., Halder K., *Determination of alcohol levels in the body*. In: Brandenberger H., Maes R.A.A. (Eds) "Analytical toxicology for chemical, forensis and pharmaceutical chemists”. W. de Gruyter Ed., Berlin, 1997, 141-176

21. Silvestrini B. Tossicomanie: definizioni e classificazioni. Ann Ist Super Sanità, 2002; 38(3): 211-15.

22. O’Brien CP. Tossicodipendenza e abuso di farmaci. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A: Le basi farmacologiche della terapia, Nona Edizione, McGraw-Hill, Milano, 1997; cap 24: 553-73.

23. Finol HJ, Mondragon DD, Gonzalez YM, Marquez A, Gonzalez N, Paradisi C. Hepatocyte ultrastructural alterations in cocaine users. J Submicrosc Cytol Pathol, 2000; 32(1): 111-16.

24. Manna V. Medicina delle dipendenze; cap.2-8, 2001. http://www.salus.it.

25. Lambert SD. The role of the occupational physician in substance abuse. Occup Med, 2002; 17(1): 1-12.

26. Trinkoff AM, Storr CL Substance use among nurses: differences between specialities. Am J Public Health, 1998; 88 (4): 581-85.

27. Cohen S. Drugs in the workplace. J Clin Psychiatry, 1984; 45 (12, Sec 2):4-8.

28. GOSSOP M., DARKE S., GRIFFITH P., HANDO J., POWIS B., HALL W. & STRANG J., 1995, The Severity of Dependence Scale (SDS) psychometric properties of the SDS in English and Ausatralian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. Addiction, 90,607-614.