

18° Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia Bologna, 10-13 aprile 2018 - Savoia Hotel Regency

Indice dei simposi:

Editoriale		
<i>Sarah Vecchio</i>	pag. 2	
Nuove Sostanze Psicoattive: tossicità, rischi, procedure, clinica, prevenzione		
<i>Sarah Vecchio</i>	pag. 2	
Fumo, vecchi e nuovi scenari: cambia il rischio?	pag. 6	
- Valutazione tossicologica dei prodotti a rischio ridotto: focus su metodi e risultati generati con THS 2.2 <i>D. Sciuscio, E. T. Wong, J. P. Schaller, B. Phillips, P. Vanscheeuwijck</i>	pag. 6	
- Un approfondimento sui Prodotti di Nuova Generazione - Un grosso passo avanti dal punto di vista tossicologico <i>Marina Trani</i>	pag. 6	
- La fine dell'epidemia da tabacco: strategie efficaci, risorse possibili <i>B. Tighino</i>	pag. 7	
- Effetti sulla salute e impatto clinico dei nuovi sistemi di assunzione di nicotina <i>R. Polosa</i>	pag. 8	
- Dipendenza da nicotina e terapia del tabagismo: l'importanza della formazione universitaria <i>M. C. Grassi</i>	pag. 9	
Trattamento del dolore cronico in Italia e rischio di addiction: la appropriatezza terapeutica con farmaci oppioidi <i>G. Mannaioni, N. Lombardi, A. Zotto, M. Trombini</i>	pag. 10	
Le sostanze d'abuso: dalle nuove dipendenze alla complessità dei rischi per la salute.....	pag. 11	
• Simposio: Le sostanze d'abuso ed i giovani: nuove molecole, nuove abitudini e nuovi meccanismi d'azione.....	pag. 11	
- Disturbo dello spettro fetale alcolico (FASD, "Fetal Alcohol Spectrum Disorders"): modelli sperimentali e epidemiologia clinica della Tossicologia Perinatale dell'AOU Careggi <i>D. E. Pellegrini-Giampietro, E. Gerace, E. Landucci & G. Mannaioni</i>	pag. 11	
		- Coinvolgimento dell'espressione genica dei recettori oppioidi nella neurotossicità indotta da MDMA <i>P. Romualdi, L. Rullo, F. F. Caputi, S. Stamatakos, S. Candelelli</i>
		pag. 12
		- Nuove Sostanze Psicoattive: fenomeno ricreazionale o nuova forma di dipendenza? <i>C. Chiamulera</i>
		pag. 13
		- <i>High times for mothers</i> : effetti multigenerazionali del consumo di alcol e cannabinoidi in gravidanza <i>A. Brancato, C. Cannizzaro</i>
		pag. 14
		• Simposio: Cannabis non solo terapeutica: applicazioni presenti e future.....
		pag. 15
		- Cannabis non solo terapeutica: prospettive presenti e future <i>G. Calapai</i>
		pag. 15
		- Cannabis nutraceutica: rationale e prospettive <i>S. Hrelia</i>
		pag. 16
		- Aspetti analitici rilevanti per la determinazione di principi attivi cannabinoidi nella <i>Cannabis sativa</i> L. <i>T. Gallina Toschi, V. Cardenia, M. Mandrioli e M. T. Rodriguez Estrada</i>
		pag. 17
		- Rischi per la salute associati all'uso terapeutico e ricreativo di Cannabis <i>P. Hrelia</i>
		pag. 17
		• Simposio: Doping: rischi, strategie di contrasto e tutela della salute
		pag. 18
		- Il doping: diffusione del fenomeno e relativi rischi in ambito agonistico e amatoriale; l'esperienza del Centro regionale Antidoping dell'Emilia Romagna <i>G. Savino</i>
		pag. 18
		- Assunzione inconsapevole o doping volontario? Quando l'analisi del capello diventa protagonista <i>A. Salomone</i>
		pag. 19
		- Le strategie per la prevenzione dei rischi associati al doping <i>F. Maffei</i>
		pag. 20
		- Doping: problematiche giuridiche <i>P. D'Onofrio</i>
		pag. 21

Editoriale

Sarah Vecchio

Cari soci,
in occasione del 18° Congresso Nazionale della SITOX (Savoia Hotel Regency, Bologna, 10-13 aprile) abbiamo pensato di presentarvi, con i prossimi numeri di SITOX Informa, i contributi relativi ai corsi ed ai simposi organizzati per questa occasione. Gli stessi saranno come sempre disponibili anche *on line* sul sito www.sitox.org. I temi affrontati, come da tradizione SITOX, sono numerosi, attuali e diversificati e riguardano tossicologia pre-clinica e sperimentazione, aspetti regolatori, tossicologia ambientale, comunicazione del rischio in tossicologia, tossicologia clinica, fitofarmaci e cosmetici.

Iniziamo quindi con i temi relativi a sostanze utilizzate a scopo di abuso e mondo delle dipendenze in generale. Durante il Congresso, ed in questo numero, verranno discusse le problematiche relative a: sostanze d'abuso e "Nuove Sostanze Psicoattive" (NPS) in termini di tossicità acuta e cronica, prevenzione e procedure operative di gestione clinica e trattamento; tabagismo e fumo con focus sulla riduzione del danno e sui prodotti di nuova generazione; trattamento del dolore cronico in Italia e rischio di *addiction*; uso ricreativo e terapeutico di *Cannabis*; diffusione del fenomeno del doping e relativi rischi in ambito agonistico e amatoriale, nuove tecniche analitiche e strategie di prevenzione.

Vi auguro quindi buona lettura, con la speranza di incontrarvi numerosi in questi giorni di lavori congressuali.

Nuove sostanze psicoattive: tossicità, rischi, procedure, clinica, prevenzione

(Giorno 10 aprile 2018, ore 9.00-17.00)

Sarah Vecchio

A livello internazionale il fenomeno della diffusione delle "Nuove Sostanze Psicoattive" (NSP) è particolarmente importante e preoccupante. Negli ultimi anni sono state identificate oltre 450 NSP in Europa e decine di intossicazioni acute correlate al loro consumo, alcune delle quali mortali. Le NPS sono divenute ampiamente disponibili nell'*e-commerce* anche attraverso la rete Internet che consente di offrire a un vasto pubblico sostanze propagandate come "legali" in alternativa alle droghe controllate. Esempi classici sono le cosiddette "party pills" (droghe ricreative a base di principi attivi derivati dalla benzilpiperazina) o prodotti commercializzati come incensi o pot-pourri di fiori e foglie secche ("Spice" e "N-Joy") che contengono in realtà cannabinoidi sintetici.

L'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) indica che l'Europa si trova di fronte a un mercato delle droghe sintetiche sempre più complesso e instabile. I produttori/fornitori, continuamente "innovativi" nell'offerta e commercializzazione di nuove molecole, dimostrano una grande e rapida capacità di adattamento ai controlli e alle azioni intraprese dalle Istituzioni. La commercializzazione di sostanze alternative alle droghe illecite ha quindi uno sviluppo preoccupante.

L'elenco delle "nuove" sostanze o delle "nuove modalità" di abuso è destinato ad allungarsi continuamente e ad oggi comprende una grande varietà di molecole:

piperazine, cannabinoidi sintetici, catinoni, fenetilamine, benzofurani, derivati della ketamina, sostanze di origine vegetale e agenti performanti.

La presenza delle NSP ha inoltre modificato la tipologia dei quadri di presentazione dei pazienti con intossicazione nei servizi d'urgenza del nostro Sistema Sanitario Nazionale: i medici dell'urgenza territoriale e del pronto soccorso si trovano oggi a dover effettuare diagnosi e trattamento di intossicazioni poco conosciute e definite, peraltro in situazione di pressoché completa assenza di test analitici utilizzabili con i tempi dell'urgenza.

I cannabinoidi sintetici sono molecole che, come i cannabinoidi naturali, agiscono sui recettori CB1 e CB2 ma sono caratterizzati da una diversa struttura chimica: gli 8 principali gruppi strutturali ad oggi identificati sono naftoilindoli (es. JWH-018, JWH-073 e JWH-398), naftilmetilindoli, naftoilpirroli, naftilmetilindani, fenilacetilindoli (es. JWH-250), benzoilindoli, cicloesilfenoli (es. CP 47,497 e analoghi), cannabinoidi classici (es. HU-210), N-adamantilici (es. apinaca). Tali molecole hanno un'affinità recettoriale molto più elevata del THC e vengono spesso commercializzati sotto forma di miscele di erbe e sostanze vegetali, definite anche come "herbal mixture" o "herbal blend", incensi o profumanti per ambienti. I consumatori spesso ritengono di assumere prodotti naturali simili alla cannabis, mentre in realtà queste molecole di sintesi sono molto potenti e tossiche, con effetti anche molto diversi da quelli della cannabis e più prolungati. In Italia il fenomeno è esplosivo alla fine del 2008 e cresciuto notevolmente negli anni successivi. Le prime molecole individuate, appartenenti

a questa categoria, sono state JWH-018 e JWH-073, a cui ha fatto seguito l'individuazione di altre decine di molecole (a partire da JWH-122 e fino ai MAM-2201, AKB-48, ecc.).

La tossicità non è scientificamente ben definita, e le esperienze cliniche confermano effetti tossici acuti che più che somigliare a quelli della cannabis mimano spesso quelli della cocaina, comprendendo manifestazioni neuroeccitatorie fino alle convulsioni ed effetti cardiotoxici gravi.

Fra le NSP figurano poi molti catinoni sintetici, quali il mefedrone (4-metilmetcatinone, 4-MMC), il butilone, l'etcatinone, il 3-fluorometcatinone, il metilenediossiprovalerone (MDPV). Queste sostanze sono disponibili in compresse, capsule o in polvere bianca che può essere ingerita, sniffata o iniettata. Tali principi attivi vengono spesso assunti in associazione ad altre sostanze d'abuso e/o alcol, che ne possono moderare o accentuare gli effetti. I catinoni sintetici sono caratterizzati da attività simpaticomimetica correlata prevalentemente al rilascio presinaptico di catecolamine, all'inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici e a interazione con i meccanismi di neurotrasmissione della serotonina. Gli effetti clinici più comunemente riportati sono ansia, agitazione e atteggiamento aggressivo/violento, scarsa capacità di concentrazione, diminuzione della memoria a breve-termine, aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, ipertensione arteriosa, sudorazione, midriasi, contrattura della muscolatura facciale, cefalea, irritazione della mucosa nasale (secondaria all'inalazione), nausea, vomito, dolori addominali (dopo

ingestione). Nei casi gravi sono riportati ischemia miocardica, edema polmonare, ictus ischemico, emorragia cerebrale e sintomi correlati a grave vasocostrizione periferica. L'uso prolungato dei catinoni può determinare dipendenza e astinenza, e sono stati riportati numerosi casi ad evoluzione letale, specie nel Regno Unito e in Svezia.

Numerose sostanze vegetali contengono alcaloidi con proprietà psicoattive. Queste comprendono funghi (es. *Amanita muscaria* e funghi contenenti psilocibina) e piante tra cui *Argyrea nervosa*, *Artemisia absinthium*, *Ayahuasca*, *Datura stramonio*, *Ephedra sinica*, *Mitragina speciosa*, *Salvia divinorum* e vari tipi di *Trichoreus*. Si tratta di vegetali reperibili in natura e comunque facilmente acquistabili in rete. Gli effetti di questi alcaloidi possono essere molto pericolosi sia nella fase immediatamente successiva al consumo che a lungo termine, per la frequente presenza di effetti residui ricorrenti e anche di cronicizzazione di quadri psicotici.

I benzofurani [APB o 6-(2-aminopropil) benzofurano; APDB o 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano] dal punto di vista strutturale sono considerati analoghi delle fenetilamine, e in particolare possono essere definiti derivati deossigenati della MDA (metilendiossiamfetamina). Dai dati disponibili *on line*, 6-APB sembra disponibile a partire dal 2010; viene venduto come molecola sintetizzata a scopo di ricerca ed è disponibile in prodotti commercializzati come materiale vegetale pressato ("pellet"), gel o polvere. La molecola ha ottenuto popolarità con il nome di "benzofury" che, contrariamente a ciò che viene pubblicizzato, non identifica solamente prodotti contenenti 6-APB (in alcuni è stata evidenziata la

presenza di difenilpropilnolo - D2PM, 5-APB e caffeina). 6-APB viene assunto più frequentemente per ingestione (puro o diluito in liquidi o bevande alcoliche) oppure per *sniffing*. Ad oggi non sono disponibili nella letteratura medica dati farmaco-tossicologici nell'uomo. Secondo le testimonianze degli utilizzatori gli effetti insorgono rapidamente dopo assunzione per via orale e raggiungono la massima intensità in circa 2-3 ore. Gli effetti tossici descritti sono simili (ma molto più intensi) rispetto a quelli conseguenti all'assunzione di MDMA. Nei quadri di intossicazione acuta si hanno agitazione psicomotoria, ipertensione, ipertermia, midriasi pronunciata, sintomi gastroenterici (nausea e vomito), allucinazioni uditive/visive e dispercezioni sensoriali e convulsioni.

Le fenetilamine della serie-2C sono state identificate per la prima volta in sequestri in Polonia nel 2011. Sono parte della serie 2C molecole con sostituenti diversi in posizione 4 dell'anello benzenico: gruppo etilico per il 2C-E, bromo per il 2C-B (2,5-dimetossi-4-bromophenethylamine), iodio per il 2C-I. La 2C-B, ad esempio, è stata utilizzata all'inizio degli anni '90 anche in ambito psicoterapeutico; viene attualmente venduta come sostituto di sostanze analoghe a MDMA. La 2C-E invece viene venduta come "mescalina" in virtù degli effetti prevalentemente allucinatori. Le molecole della serie 2C hanno affinità per i recettori 5-HT₂ e alfa-adrenergici: tali composti possono svolgere attività agonista o antagonista in relazione agli specifici sottotipi recettoriali coinvolti. Esse svolgono un effetto prevalente di inibizione del *reuptake* delle monoamine, principalmente a carico di serotonina e noradrenalina, e possono

esercitare anche importanti effetti diretti post-sinaptici. Le manifestazioni cliniche più frequentemente riportate dai pazienti sono nausea, vomito, tachicardia, ipertensione, ipertermia, agitazione psicomotoria, allucinazioni, euforia, depressione respiratoria e convulsioni. Vengono descritti anche potenziamento e distorsione delle sensazioni tattili, uditive e olfattive. Alcuni autori ritengono che il quadro clinico possa complicarsi con la comparsa di “delirio eccitato” (*ExDS - Excited Delirium Syndrome*), caratterizzato da iperattività, ipertermia, agitazione psicomotoria e atteggiamento violento, già descritto in precedenza a seguito di assunzione di cocaina. È anche stato descritto un quadro di leucoencefalopatia tossica letale imputabile anche o esclusivamente alla molecola 2C-E in un soggetto giovane con storia di abuso di sostanze e problemi psichiatrici.

Diagnosi e riscontro analitico di intossicazione da NSP nel *setting* dell'urgenza non sono semplici per una serie di motivi: i laboratori d'urgenza non dispongono di sistemi analitici adatti alla determinazione delle NSP; le NSP variano con rapidità eccezionale nel mercato, e quindi variano i test utili per la diagnosi; il metabolismo di molte NSP non è noto, e la sostanza assunta tal quale spesso non è riscontrabile nelle urine; alcune NSP sono attive a dosi molto piccole non facilmente rilevabili analiticamente.

Per ciò che riguarda gli aspetti clinici, risulta evidente che le NSP sono sostanze che causano prevalentemente (ma non esclusivamente) effetti eccitatori e per le quali non sono disponibili antidoti specifici. Un aspetto molto importante riveste la decisione di come, per quanto e dove debbano essere monitorati e tenuti in

osservazione i pazienti. Pazienti intossicati da NSP possono mostrare effetti tossici gravi su molteplici organi e apparati, in tempi successivi. Per tale motivo la loro osservazione dovrebbe essere fatta in reparti dotati di possibilità di monitoraggio per un tempo caratteristico per ogni sostanza.

Le NSP sono una realtà confermata e importante nel panorama sanitario italiano: casi di intossicazione acuta sono infatti numerosi e necessitano dell'ausilio di conoscenze specialistiche e l'adozione di migliori *performances* analitiche per poter meglio e più rapidamente identificare le necessità diagnostico-terapeutiche per i pazienti e garantire appropriatezza delle cure. Ciò ha indubbe ripercussioni anche su problematiche che riguardano il codice della strada e la valutazione di idoneità in ambito professionale.

Le attività intraprese dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce per le droghe hanno consentito di raccogliere ad oggi una casistica molto ampia (per numero di soggetti e tipologia di sostanze) di casi di intossicazione accertati analiticamente da NSP. I sistemi di vendita *on line*, la continua e rapida disponibilità di nuove molecole mettono il sistema sanitario di fronte a una nuova emergenza tossicologica la cui dimensione e complessità è in continua crescita. Ciò significa indubbiamente anche necessità di aggiornamento professionale continuo, di informazione e formazione mirate e di attività che consentano al sistema, attraverso il Dipartimento Politiche Antidroga, di disporre di basi di dati utili per poter implementare attività di prevenzione e regolatorie.

Fumo, vecchi e nuovi scenari: cambia il rischio? (Giorno 11 aprile 2018, ore 10.30-12.30)

Valutazione tossicologica dei prodotti a rischio ridotto: focus su metodi e risultati generati con THS 2.2

D. Sciuscio¹, E. T. Wong², J. P. Schaller¹, B. Phillips², P. Vanscheeuwijck¹

1. Philip Morris International R&D, Philip Morris Products S.A., Quai Jeanrenaud 5, 2000, Neuchatel, Switzerland

2. Philip Morris International Research Laboratories Pte Ltd, 50 Science Park Road, The Kendall #02-07 Science Park II, 117406, Singapore

1. Schaller JP, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D, Cudazzo G, Smart D, Tricker AR, Gautier L, Yerly M, Reis Pires R, Le Bouhellec S, Ghosh D, Hofer I, Garcia E, Vanscheeuwijck P, Maeder S. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Nov 30;81 Suppl 2:S27-S47. PubMed MID: 27720919.

2. Wong ET, Kogel U, Veljkovic E, Martin F, Xiang Y, Boue S, Vuillaume G, Leroy P, Guedj E, Rodrigo G, Ivanov NV, Hoeng J, Peitsch MC, Vanscheeuwijck P. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016 Nov 30;81 Suppl 2:S59-S81. PubMed PMID: 27793746.

3. Phillips B, Veljkovic E, Boué S, Schlage WK, Vuillaume G, Martin F, Titz B, Leroy P, Buettner A, Elamin A, Oviedo A, Cabanski M, De León H, Guedj E, Schneider T, Talikka M, Ivanov NV, Vanscheeuwijck P, Peitsch MC, Hoeng J. An 8-Month Systems Toxicology Inhalation/Cessation Study in APOE^{-/-} Mice to Investigate Cardiovascular and Respiratory Exposure Effects of a Candidate Modified Risk Tobacco Product, THS 2.2, Compared With Conventional Cigarettes. *Toxicol Sci.* 2016 Jun;151(2):462-4. PubMed PMID: 27225756.

Il criterio alla base della “riduzione dei danni del fumo” è quello di offrire delle alternative a rischio ridotto ai fumatori adulti (che non vogliono o che non riescono a smettere di fumare) che altrimenti continuerebbero a fumare sigarette tradizionali. Tali alternative sono sempre più riconosciute come un importante strumento per la salute pubblica, a integrazione delle politiche per la dissuasione dal fumo e sulla prevenzione dell’accesso al fumo. Dopo anni di ricerca, Philip Morris International ha recentemente sviluppato il Tobacco Heating System (THS 2.2, commercializzato in Italia come IQOS®), un dispositivo che permette la generazione di un aerosol con un contenuto di sostanze tossiche ridotto in media del 90% rispetto alle sigarette tradizionali. Gli studi tossicologici eseguiti finora hanno dimostrato che tale diminuzione è accompagnata da una riduzione del 90% della citotossicità (NRU) e genotossicità (Ames, MLA) *in vitro* e da una riduzione della tossicità *in vivo* (90 giorni - ratto). Infine, i risultati ottenuti utilizzando specifici modelli animali per lo studio di malattie respiratorie e cardiovascolari (topi APOE^{-/-}) e l’integrazione di approcci tossicologici innovativi (tossicologia dei sistemi) dimostrano come THS 2.2 abbia

anche il potenziale di ridurre lo sviluppo di tali patologie rispetto alle sigarette tradizionali.

Un approfondimento sui Prodotti di Nuova Generazione – Un grosso passo avanti dal punto di vista tossicologico Marina Trani

British American Tobacco Italia S.p.A., Roma

Negli scorsi anni abbiamo investito notevoli sforzi orientati alla ricerca e allo sviluppo di prodotti di nuova generazione, sia vaporizzatori di liquidi che riscaldatori di tabacco, con una forte potenzialità di riduzione del rischio rispetto al fumo delle sigarette tradizionali. L’approccio scientifico adottato per valutare questo rischio è complesso e si avvale di una suite di metodologie molto complesse. Una dettagliata analisi chimica delle emissioni generate da questi prodotti, con avanzate tecniche cromatografiche, è il primo passo nel nostro percorso scientifico. Le emissioni generate da questi prodotti di nuova generazione sono significativamente più pulite rispetto alle emissioni prodotte dalla combustione delle sigarette. Il secondo importante passo consiste nello studiare l’impatto di queste emissioni su sistemi biologici in provetta e in studi clinici condotti tra fumatori. Durante questa sessione, condivideremo i risultati ottenuti fino ad ora, con conclusioni e piani di ulteriori ricerche future. Siamo solo all’inizio di un lungo percorso scientifico che auspichiamo possa esser fatto congiuntamente con le Istituzioni coinvolte e la comunità scientifica. Pensiamo sia importante stabilire un dialogo costruttivo, evitando fughe in avanti non validate da evidenze scientifiche oggettive e condivise.

La fine dell'epidemia da tabacco: strategie efficaci, risorse possibili

B. Tinghino

Centro per il Trattamento del Tabagismo, Azienda Socio Sanitaria di Vimercate (MB); Società Italiana di Tabaccologia, Past President

La fine dell'epidemia del tabacco è l'obiettivo di salute che risponde al mandato del *WHO Framework Convention on Tobacco Control*. Individuare il tabagismo come una "epidemia" costituisce una strategia adeguata a trasmettere il senso della gravità del problema (circa 75.000 morti ogni anno, in Italia) e del fatto che la lotta al tabagismo andrebbe considerata con la stessa serietà che ha condotto all'eradicazione del vaiolo.

Si è molto sviluppato in questi ultimi anni, d'altra parte, il dibattito sulla "riduzione del danno", come possibile strategia per i fumatori. La discussione è centrata sull'uso di dispositivi come la sigaretta elettronica e il tabacco senza combustione.

Le sigarette elettroniche, per esempio, sembrano essere molto meno capaci di indurre danni all'apparato respiratorio e ad altri organi negli studi a breve termine. La stessa cosa sembra emergere dai pochi (non indipendenti) studi tossicologici pubblicati sul tabacco non combusto. Queste ancor lacunose conoscenze comunque non risolvono il problema della dipendenza da nicotina e di un approccio sistemico all'uso del tabacco.

Le considerazioni su questo tema possono essere così riassunte.

1. Le sigarette elettroniche sembrano indurre meno danni sull'organismo, almeno nel breve termine, rispetto alle sigarette tradizionali. Ciò non equivale all'assenza di danni e non permette di fornire rassicurazioni nel lungo termine.

2. Si scambiano spesso i dati prodotti usando le e-cig all'interno dei contesti di cura (cioè quando il loro uso è seguito da un esperto ed è incluso in un percorso terapeutico) rispetto all'uso diffuso nella popolazione generale. La sigaretta elettronica può costituire un ausilio utile e temporaneo per la cessazione se inserita in un contesto di cura, ma le evidenze per ora sono di livello basso.
3. Diversa è la questione della libera vendita. Non esistono evidenze che la diffusione a fini commerciali della e-cig costituisca una strategia utile a ridurre i danni da tabacco. I dati disponibili nelle varie nazioni sono contrastanti e risentono fortemente delle variabili di contesto.
4. I dati italiani mostrano che, da quando si è diffuso l'uso della sigaretta elettronica, non si è avuta una riduzione della prevalenza di fumatori. Dal 2013 (anno in cui il fenomeno delle e-cig è "esploso") al 2017 la percentuale di fumatori è cresciuta dal 20,8% al 22,3% rispettivamente. Contestualmente, inoltre, è cresciuto il consumo medio di sigarette pro-capite.
5. La sigaretta elettronica può costituire un passaggio facilitante per i giovani verso il fumo tradizionale. Dati statunitensi mostrano che il suo uso inizia a 7 anni di età e continua ad aumentare fino ai 18 anni, al contrario di ciò che succede con la sigaretta tradizionale dove il picco si verifica a 14-15 anni. Dati tratti dalla *National Youth Tobacco*

Survey mostrano come i giovani che sperimentano la sigaretta elettronica hanno un rischio doppio, rispetto agli altri, di provare le sigarette convenzionali.

Occorre essere dunque molto prudenti nel liberalizzare prodotti capaci, comunque, di indurre e perpetuare la dipendenza da nicotina, da cui è molto difficile liberarsi da soli. L'attuale discussione sulla riduzione del danno sembra perciò essere indotta più da un bisogno commerciale di far conoscere i nuovi prodotti che da un autentico sforzo di ridurre il fumo di sigaretta.

La riduzione del tabagismo deve passare per primo dall'aumento delle tasse sul tabacco, poi da una rigida sorveglianza sul divieto di vendita delle sigarette ai minori e quindi (non ultima) da una strategia di diffusione delle cure di provata efficacia. Saltare a piè pari tutti questi step e proporre direttamente la riduzione del danno equivale a pubblicizzare la terapia del dolore nel cancro senza aver prima offerto ai cittadini le terapie oncologiche. Allo stesso modo, deve essere chiaro che dal tabagismo si può guarire con le cure adeguate e che l'uso del tabacco in qualsiasi sua forma è sconsigliato.

Effetti sulla salute e impatto clinico dei nuovi sistemi di assunzione di nicotina

R. Polosa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Catania

Il concetto di riduzione del danno fumo correlato (*Tobacco Harm Reduction*, THR) punta alla prevenzione e riduzione del danno causato dal fumo di tabacco in persone non intenzionate a smettere di fumare, piuttosto che alla totale cessazione

del consumo di tabacco/assunzione di nicotina. La THR si basa sul concetto che i fumatori fumano per la nicotina e per le sensazioni/dipendenza che essa provoca, ma muoiono a causa del catrame e dei prodotti della combustione delle sigarette.

È ormai noto che la morbilità e la mortalità fumo correlate derivano da processi cellulari e fisiologici connessi all'elevato tasso di esposizione alle migliaia di prodotti della combustione (inclusi prodotti chimici tossici e cancerogeni) che si sprigionano col fumo di sigaretta, piuttosto che all'assunzione della nicotina stessa. Sebbene la nicotina non sia assolutamente innocua, alle concentrazioni tipicamente presenti nei prodotti del tabacco è relativamente sicura, non cancerogena e non contribuisce all'insorgenza di malattie respiratorie o cardiovascolari. Dunque la rimozione della combustione, grazie all'uso di prodotti alternativi, risulta essere la chiave per la riduzione del danno.

Per tale motivo, è dunque molto probabile che le fonti di nicotina non basate sulla combustione (es: terapie di sostituzione della nicotina, tabacco "senza fumo", sigarette elettroniche e prodotti a tabacco riscaldato) producano molte meno sostanze tossiche. Le fonti di nicotina senza combustione sono state proposte come alternative alle sigarette convenzionali per la riduzione del danno da fumo: infatti, nel panorama dei prodotti contenenti nicotina, presentano il livello di rischio più basso.

Sebbene non siano esenti da rischi, gli studi sui prodotti nicotinici a rischio ridotto (RRNDS) mostrano una sostanziale riduzione dell'esposizione a

un'ampia gamma di sostanze prodotte dalla combustione/fumo. Per favorire l'integrazione di strategie per la riduzione del danno da fumo nelle attuali politiche di controllo del tabacco, e per accelerare il declino della prevalenza del tabagismo, l'accesso diffuso ai RRNDS è fondamentale.

È biologicamente plausibile che forti riduzioni di esposizione alle sostanze tossiche del fumo corrispondano a una riduzione del rischio o a un'inversione del danno. Pertanto, la sfida consiste nell'identificare indicatori di riduzione del rischio di adeguata sensibilità e riproducibilità. Indagare i cambiamenti in solidi e validati indicatori di effetti sulla salute nei fumatori con malattie preesistenti, può aiutare a dimostrare il potenziale di riduzione del danno da fumo dei RRNDS. Questo approccio è particolarmente rilevante per le malattie fumo correlate come la BPCO. Vi sono prove emergenti che suggeriscono come la sostituzione delle sigarette convenzionali con fonti di nicotina non combustibili (es: sigarette elettroniche) possa migliorare i parametri clinici e funzionali in pazienti con BPCO. Alcuni biomarcatori di potenziali danni da fumo, che si sono dimostrati efficaci nel valutare gli effetti dell'esposizione al tabacco, sono la conta dei globuli bianchi e i livelli di lipoproteine ad alta densità, proteina C-reattiva ad alta sensibilità e cotinina sierica. Studi comparativi con misure fisiologiche di routine, come la pressione sanguigna, la spirometria e test di deambulazione, possono in aggiunta aiutare a confermare la riduzione del rischio.

Dipendenza da nicotina e terapia del tabagismo: l'importanza della formazione universitaria

M. C. Grassi

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Sapienza Università di Roma

La prevenzione dei danni alla salute derivanti dall'esposizione attiva e passiva al fumo di tabacco costituisce un obiettivo prioritario della politica sanitaria del nostro Paese e dell'UE. Nel mondo muoiono per patologie fumo-correlate 6 milioni di persone l'anno (70.000-83.000 in Italia), che diventeranno 8 milioni nel 2030, se si mantiene l'attuale tendenza (OMS), in Italia 11.7 milioni di adulti sono fumatori, il 22.3% circa dell'intera popolazione (1). Negli Stati Uniti il fumo del tabacco ha un ruolo determinante nelle quattro cause più comuni di morte: i) malattie coronariche, ii) tumori, iii) patologie cerebro-vascolari, e iv) broncopneumopatia cronica ostruttiva. Poiché molte patologie correlate con il fumo del tabacco migliorano in seguito alla cessazione, sono state sviluppate, in aggiunta agli interventi legislativi, che costituiscono un deterrente generalizzato al fumo, linee guida al fine di promuovere la cessazione dal fumo (2). Le linee guide raccomandano l'uso: i) della terapia farmacologica (terapia sostitutiva nicotinic, bupropione, vareniclina) e ii) della terapia di *counseling* cognitivo comportamentale individuale o di gruppo. L'associazione della terapia farmacologica con il *counseling* ha consentito di ottenere le maggiori percentuali di cessazione; in particolare, quando associata a terapia cognitivo comportamentale di gruppo (3-5). Importante, nella dipendenza da nicotina, l'assistenza da parte dei medici di base nel consigliare e motivare i fumatori a smettere, il cosiddetto "intervento minimo"

che ha lo scopo di creare o rafforzare la motivazione a smettere accompagnando il paziente all'azione. È un intervento rapido ed efficace e si basa sul modello delle cinque "A": *Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange*. Tuttavia è stato rilevato che i medici rivolgono scarsa attenzione a questo problema e non consigliano in maniera sistematica ai fumatori di smettere, né prescrivono la relativa terapia farmacologica (6). Studi recenti, effettuati in quattro università italiane hanno messo in evidenza come questo comportamento consegua all'inadeguata preparazione offerta al riguardo agli studenti delle facoltà mediche ed hanno sottolineato come la dipendenza da nicotina e i problemi relativi al fumo di tabacco debbano far parte del *core curriculum* degli studenti (7,8). Abbiamo quindi sviluppato presso la Sapienza un questionario *online* e un corso e-learning *online* al fine di: a) illustrare agli studenti di medicina: i) gli effetti dannosi del fumo in termini di patologie legate all'uso del tabacco e i benefici che derivano dallo smettere di fumare; ii) la nozione di dipendenza da nicotina; iii) le terapie farmacologiche e di *counseling* attuate per la cessazione del fumo; iv) il ruolo che il medico di base deve svolgere nel promuovere la cessazione del fumo; v) come assistere i pazienti nel *counseling* e nella terapia di cessazione dal fumo; b) estendere agli studenti delle facoltà sanitarie la conoscenza della dipendenza da nicotina, delle patologie correlate all'uso del tabacco e dei benefici della cessazione. Il corso si è rivelato, sulla base dei risultati ottenuti, uno strumento efficace nell'insegnamento. Rispetto alle nostre precedenti ricerche, infatti, i moduli *e-learning* hanno mostrato

risultati statisticamente più elevati sia dei punteggi relativi all'epidemiologia del fumo, dipendenza, patologie correlate al fumo e benefici della cessazione, sia dei punteggi relativi alle linee guida sul trattamento della dipendenza da fumo e efficacia della terapia. Infine, la maggior parte degli studenti (86.2%) vorrebbe che la loro facoltà fosse "senza fumo".

Trattamento del dolore cronico in Italia e rischio di addiction: la appropriatezza terapeutica con farmaci oppioidi

(Giorno 12 aprile 2018, ore 17.30-18.00)

G. Mannaioni, N. Lombardi, A. Zotto, M. Trombini

Dipartimento di NEUROFARBA-DAI DEA
Università degli Studi di Firenze-AOU Careggi

L'uso degli oppioidi nella gestione del dolore associato alla malattia neoplastica avanzata è ampiamente condiviso e accettato a livello internazionale. Da un punto di vista clinico, raramente l'uso degli oppioidi interferisce in modo negativo con la gestione dei pazienti oncologici nel loro complesso. Tuttavia l'uso degli oppioidi nel dolore cronico non oncologico è ancor oggi oggetto di controversie. Quando la prescrizione di oppioidi è rivolta al trattamento del dolore cronico non-oncologico e/o di tipo neuropatico esistono evidenze di scarsa efficacia e di insorgenza di serie complicanze. Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha evidenziato che non esistono differenze significative in termini di efficacia tra il trattamento del dolore cronico non-oncologico con oppioidi e altri trattamenti farmacologici e

non-farmacologici e ha concluso che non esistono delle evidenze che sostengano l'uso degli oppioidi nel trattamento di questo tipo di dolore cronico [1]. Le conseguenze più rilevanti del trattamento a lungo termine con oppioidi è lo sviluppo di tolleranza, dipendenza fisica e psichica e il potenziale rischio di incorrere in un disordine da uso di sostanze oppioidi (*substance use disorder*-SUD) secondo la ultima definizione del DSM V. Negli Stati Uniti d'America si sta assistendo ad una vera e propria epidemia legata ad abuso e overdose da farmaci oppioidi prescritti per il controllo del dolore non oncologico [2]. Il fenomeno è presente in quasi tutte le fasce d'età e il tasso di mortalità più alto, in entrambi i sessi, si registra tra i 45 e i 54 anni. Attualmente più del 3% della popolazione adulta negli Stati Uniti riceve una terapia cronica con oppioidi. Di fatto, le morti dovute ad overdose di oppioidi da prescrizione sono in costante aumento negli Stati Uniti così come risulta in crescita un concomitante aumento di abuso di eroina [15]. Benché l'utilizzo di analgesici oppiacei in Italia sia di gran lunga inferiore al Nord Europa e agli USA, grande attenzione deve essere posta nell'evitare il rischio di abuso, pur garantendo a tutti i pazienti con dolore il diritto all'accesso alle cure. Pertanto, l'identificazione precoce di pazienti a più alto rischio si rende necessaria per rivolgere loro una maggiore attenzione e quindi una più efficace presa in carico con un programma di monitoraggio più intenso cui associare *counseling* motivazionale o terapia farmacologica sostitutiva adeguata.

Le sostanze d'abuso: dalle nuove dipendenze alla complessità dei rischi per la salute

Simposio: le sostanze d'abuso ed i giovani: nuove molecole, nuove abitudini e nuovi meccanismi d'azione
(Giorno 12 aprile 2018, 9.00-10.30)

Disturbo dello spettro fetale alcolico (FASD, "Fetal Alcohol Spectrum Disorders"): modelli sperimentali e epidemiologia clinica della Tossicologia Perinatale dell'AOU Careggi

D. E. Pellegrini-Giampietro¹, E. Gerace², E. Landucci¹ & G. Mannaioni²

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Oncologia e Farmacologia Clinica e ²Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università di Firenze, Viale Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italia

In base ai dati del Centro di Riferimento Regionale della Tossicologia Perinatale di Firenze, l'esposizione prenatale all'etanolo, oltre ad essere la più importante causa di ritardo mentale fra quelle prevenibili, è un fattore di rischio anche in termini di aumento di abortività spontanea e di mortalità fetale e neonatale. Nella popolazione generale il 15% circa delle gravidanze esita in aborto spontaneo, con un incremento fino al 45% nelle forti bevitrici, nelle quali si osserva anche un significativo aumento delle morti fetali. Da un punto di vista patogenetico, il consumo cronico di alcol produce alterazioni molecolari persistenti dei circuiti neuronali che tuttavia ancora non sono stati chiariti completamente. Per studiare questi meccanismi, abbiamo esposto per 7 giorni a etanolo (100-300

mM) fettine organotipiche ippocampali di ratto immature (dopo 2 giorni *in vitro*) o mature (dopo 10 giorni *in vitro*), dopo di che abbiamo rimosso l'etanolo e 24 ore dopo abbiamo valutato la morte neuronale con il marcatore propidio ioduro. I nostri risultati dimostrano che la rimozione dell'etanolo produce un danno dose-dipendente nella regione piramidale CA1 nelle fettine mature, ma non in quelle immature. Per studiare i meccanismi di questa diversa risposta all'etanolo, abbiamo analizzato i livelli di espressione di proteine presinaptiche (vGlut1, vGlut2, recettore CB1, sinaptofisina) e postsinaptiche (GluA1, GluA2, NR2A, NR2B) nelle fettine immature e mature dopo incubazione cronica con etanolo e dopo la sua rimozione. In ambedue queste condizioni abbiamo osservato una diminuzione dell'espressione di GluA1, GluA2 e sinaptofisina nelle fettine immature e un aumento significativo del rapporto GluA1/GluA2 nelle fettine mature. Per mezzo di registrazioni *voltage-clamp* nella configurazione "whole cell" di cellule piramidali CA1 in fettine immature e mature abbiamo misurato la frequenza e l'ampiezza degli sEPSC 7 giorni dopo l'incubazione cronica con etanolo e 24 ore dopo la sua rimozione. I nostri dati elettrofisiologici dimostrano una riduzione della frequenza degli sEPSC nelle fettine immature e un aumento significativo della loro ampiezza nelle fettine mature. L'analisi al microscopio elettronico ha rivelato una disorganizzazione dei microtubuli dendritici nelle fettine immature e segni di morte apoptotica nelle fettine mature. Questi risultati indicano che nelle fettine immature l'etanolo produce una alterazione della trasmissione sinaptica eccitatoria simile a quella che si osserva

nei FASD. Nelle fettine mature la rimozione dell'etanolo porta a morte delle cellule piramidali CA1 possibilmente mediata dalla neo-espressione di recettori AMPA permeabili al calcio.

Coinvolgimento dell'espressione genica dei recettori oppioidi nella neurotossicità indotta da MDMA

P. Romualdi, L. Rullo, F. F. Caputi,

S. Stamatakos, S. Candeletti

*Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie,
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna*

La 3,4-metilendiossimetamfetamina (MDMA, ecstasy), usata come sostanza d'abuso a scopo ricreativo, ha dimostrato la capacità di indurre danni neurotossici e alterazioni a lungo termine in diverse aree del sistema nervoso centrale. Tali alterazioni inducono complessi adattamenti a livello molecolare e cellulare. I potenti effetti della MDMA sono principalmente dovuti alla sua azione sul trasportatore della serotonina (SERT) con un blocco della sua ricaptazione (1). Oltre all'effetto sul sistema serotoninergico, la MDMA aumenta rapidamente il rilascio di dopamina (DA) in modo dose-dipendente nel nucleo accumbens, nello striato, nel caudato putamen e nell'ippocampo, similmente ad altre sostanze d'abuso (2). Recenti evidenze hanno suggerito il coinvolgimento del sistema oppioide endogeno negli effetti indotti dalla MDMA (3,4). Questo studio ha lo scopo di indagare gli effetti indotti dall'esposizione a MDMA sull'espressione genica dei recettori oppioidi ed è stato effettuato impiegando la linea cellulare di neuroblastoma SH-SY5Y che esprime costitutivamente il recettore oppioide μ (MOP), il recettore δ (DOP), il recettore κ (KOP) e il recettore per la nocicettina (NOP). Le cellule sono state esposte a

concentrazioni crescenti di MDMA (0.3, 0.6 e 1.2 mM) per 24 ore. L'analisi dell'espressione genica è stata valutata mediante *real time* qPCR e i risultati sono stati analizzati con il metodo del Delta-Delta Ct (DDCt). I risultati hanno evidenziato una riduzione dell'espressione genica dei recettori NOP e MOP dopo esposizione a MDMA alle dosi di 0.3 e 0.6 mM; al contrario è stato evidenziato un aumento dell'espressione di tali geni alla dose più elevata di 1.2 mM. Il trattamento con MDMA non ha indotto cambiamenti di espressione genica a carico dei geni che codificano per i recettori KOP e DOP. Il pretrattamento con l'antagonista del recettore NOP, J113397 annulla l'effetto della MDMA sull'espressione genica del NOP alle dosi più basse, mentre aumenta ulteriormente la *up-regulation* del NOP indotta dall'esposizione a MDMA 1.2 mM. Il pretrattamento con J113397 è risultato anche in grado di contrastare le alterazioni dell'espressione genica del MOP osservate alle concentrazioni di MDMA più alte. Il pretrattamento con l'antagonista del recettore MOP naloxone contrasta l'effetto osservato di *down-regulation* sull'espressione genica del MOP e contrasta le variazioni di espressione genica del NOP indotte dalle due dosi più alte di MDMA.

I dati qui riportati hanno dimostrato che l'esposizione a MDMA induce una significativa alterazione dell'espressione genica dei recettori NOP e MOP, mentre non vengono evidenziate alterazioni a carico del KOP e del DOP.

Questi risultati suggeriscono che i recettori oppioidi sono influenzati in modo differenziato dall'esposizione a MDMA. Inoltre, i dati ottenuti dal pretrattamento con gli antagonisti suggeriscono la

possibilità di una interazione funzionale o di un *cross-talk* tra i recettori MOP e NOP, che potrebbe mediare i meccanismi cellulari alla base della neurotossicità indotta da questa sostanza d'abuso.

Nuove Sostanze Psicoattive: fenomeno ricreazionale o nuova forma di dipendenza?

C. Chiamulera

Sezione di Farmacologia, Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

L'emergere di centinaia di nuove sostanze psicoattive (NSP) è un fenomeno nuovo e inaspettato rispetto al tradizionale approccio alle "droghe" e ai Disturbi da uso di Sostanze. Le numerose variazioni chimiche delle NSP sono riconducibili a un numero relativamente limitato di classi farmacologiche, e quindi a relative azioni psicoattive e tossicologiche. Rimane tuttavia limitata la dettagliata caratterizzazione farmacologica di queste sostanze, creando così un gap di conoscenze sugli effetti ricercati e i sottostanti meccanismi neurobiologici. Per esempio, sono ancora poco caratterizzate la tipologia ed il grado di dipendenza da NSP, come si sviluppa e si mantiene. Questo è un aspetto che permetterebbe di mettere in atto linee di intervento terapeutico e di prevenzione specifiche e più efficienti rispetto all'approccio tradizionale. Il "supermercato" delle NSP - come micidiale forma di marketing - offre inoltre il rischio "gateway", ovvero l'aumentata probabilità d'accesso ad altre sostanze d'abuso "tradizionali" di nota pericolosità. Un esempio paradigmatico è il caso della ketamina e della metossamina, derivato della ketamina stessa originariamente proposto come antidepressivo, ma poi utilizzato a scopo

ricreazionale.

È fondamentale proseguire nella ricerca, sia di base sia clinico-tossicologica, per meglio chiarire e prevedere gli effetti e le traiettorie d'uso e abuso.

High times for mothers: effetti multigenerazionali del consumo di alcol e cannabinoidi in gravidanza

A. Brancato, C. Cannizzaro

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli Studi di Palermo

Il consumo di cannabinoidi e di alcol, con modalità episodiche ed eccessive (*binge drinking*), è in aumento tra le donne in età fertile e allarmanti dati mostrano che tale fenomeno riguarda anche il periodo perinatale (1, 2). Il consumo cronico di alcol in gravidanza è da tempo associato a conseguenze negative sullo sviluppo fetale, ma gli effetti delle nuove modalità di consumo alcolico e dei cannabinoidi sono ad oggi poco esplorati, soprattutto per quanto concerne la diade madre-figlio e le conseguenze a lungo termine sulla sfera affettiva della prole.

In questo studio abbiamo valutato gli effetti dell'esposizione al *binge drinking* e ai cannabinoidi nel periodo perinatale sul fenotipo comportamentale delle madri, incluso il comportamento materno, e sui correlati comportamentali relativi all'affettività e la vulnerabilità all'abuso di alcol nella prole durante l'adolescenza e la giovane età adulta.

A questo proposito, abbiamo riprodotto comportamenti di *binge drinking* in ratti femmine (generazione F0), utilizzando il paradigma *two-bottle choice*, che è continuato durante la gestazione e l'allattamento, mentre, in un altro gruppo di animali, abbiamo somministrato un agonista cannabinoidergico durante la gravidanza

(GD 5- 20). Il fenotipo comportamentale in F0 è stato valutato in termini di reattività comportamentale, comportamento simil-ansioso e simil-depressivo, e le cure materne sono state misurate attraverso frequenti osservazioni periodiche durante tutto il periodo dell'allattamento.

Successivamente, la progenie maschile (F1) è stata valutata per i correlati comportamentali relativi all'affettività e la vulnerabilità all'abuso di alcol durante l'adolescenza e la giovane età adulta.

I nostri risultati mostrano che il *binge drinking* ha indotto alterazioni del comportamento simil-ansioso e simil-depressivo nella generazione F0, producendo un fenotipo affettivo distinto dal consumo abituale di alcol. Le madri *bingers* hanno mostrato una significativa riduzione dell'allattamento e un aumento dei comportamenti di *self-care* rispetto ai controlli. Nella progenie adolescente F1, l'esposizione al *binge drinking* periconcezionale ha diminuito la reattività comportamentale e l'interazione sociale, e indotto un comportamento simil-depressivo. D'altro canto, la stimolazione cannabinoidergica durante la gravidanza ha ridotto i comportamenti materni, in termini di *nursing*, e aumentato i comportamenti non diretti ai cuccioli, come *self-care* e *general arousal* in F0. In aggiunta, la stimolazione cannabinoidergica ha incrementato la reattività locomotoria e ridotto la memoria emozionale nella prole adolescente F1 rispetto ai controlli. Inoltre, sia l'esposizione periconcezionale al *binge drinking* che la stimolazione cannabinoidergica in gravidanza, hanno aumentato la vulnerabilità della prole F1 all'abuso di alcol. Questo studio dimostra per la prima volta che il *binge drinking* e l'esposizione ai cannabinoidi nel periodo perinatale inducono alterazioni

1. Mårdby AC, Lupattelli A, Hensing G, Nordeng H. (2017). Consumption of alcohol during pregnancy-A multinational European study. *Women Birth*. Aug;30(4):e207-e213.

2. SAMHSA. (2011). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings.

dell'affettività multigenerazionali, con importanti conseguenze sull'aumento della vulnerabilità all'abuso di alcol nella prole. Questi risultati evidenziano la necessità di più incisive politiche di contrasto all'abuso di alcol e cannabinoidi in gravidanza.

Simposio: Cannabis non solo terapeutica: applicazioni presenti e future

(Giorno 12 aprile 2018, 10.30-12.00)

Cannabis non solo terapeutica: prospettive presenti e future

G. Calapai

Dipartimento di Scienze Biomediche e Odontoiatriche e delle Immagini Morfofunzionali, Università di Messina

La cannabis è stata usata per trattare il dolore cronico, la spasticità, la nausea e altri sintomi sin dalla metà del XIX secolo. Tuttavia la caratterizzazione chimica della principale sostanza psicoattiva presente nella pianta, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) è avvenuta solo nel 1964. Tale scoperta ha gettato le basi per lo studio scientifico dei cannabinoidi. Successivamente è stata elucidata anche la struttura chimica del cannabidiolo (CBD) ed è diventato chiaro che gli effetti del THC sono dovuti all'attivazione dei recettori cannabinoidi facenti parte di un sistema endogeno che è stato denominato endocannabinoidi. In seguito a tali scoperte, l'utilità medica dei cannabinoidi è stata esplorata più intensamente.

Negli ultimi decenni, è enormemente cresciuto l'interesse per gli usi medici della cannabis e dei suoi componenti. Ciò avviene nonostante sia l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) che la FDA (*Food and Drug Administration*) statunitense non abbiano approvato l'uso della

cannabis a base di erbe o dei suoi estratti. Tuttavia, il grande interesse suscitato nella popolazione ha indotto vari stati nordamericani e alcuni governi europei a regolare e normalizzarne l'uso medico.

Dal 2013 è entrato in commercio anche in Italia un prodotto medicinale prescrivibile dai neurologi e basato su due estratti di cannabis contenenti ognuno percentuali simili di THC e cannabidiolo, utilizzato per ridurre gli spasmi dolorosi nella sclerosi multipla. Tuttavia, già dal 2006 in Italia i medici possono prescrivere preparazioni magistrali, a base di THC sintetico o sostanza attiva vegetale a base di cannabis ad uso medico, da assumere sotto forma di decotto o per inalazione con un apposito vaporizzatore. Nel nostro Paese nel 2016 è stata avviata la produzione di cannabis per uso medico, grazie alla collaborazione tra il Ministero della Salute e il Ministero della Difesa. Tale iniziativa ha l'obiettivo di garantire l'accesso ad una terapia sicura e a costi adeguati ed è coordinata dall'Organismo Statale per la Cannabis del Ministero della Salute. Il progetto ha superato la fase preliminare che è culminata nella produzione della Cannabis FM-2 (contenente THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%), prodotta in conformità alle direttive europee in materia di medicinali. La prescrizione per uso medico in Italia è permessa quando le terapie convenzionali non sono sufficienti ed è regolata dal DM del 9/11/2015 e riguarda l'impiego nel dolore cronico e di quello associato a sclerosi multipla e a lesioni del midollo spinale; nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV; come stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa; l'effetto ipotensivo

nel glaucoma; la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette. I pazienti trattati con la cannabis devono ovviamente essere informati sulla possibile comparsa di effetti avversi.

È importante sottolineare che, mentre per alcune condizioni mediche sono necessarie ulteriori e più rigorose evidenze cliniche, per alcuni disturbi quali il dolore cronico di origine oncologica, il dolore neuropatico e il trattamento del dolore da spasmi muscolari nei pazienti affetti da sclerosi multipla, esistono prove cliniche che indicano la potenziale utilità della cannabis. Altri studi clinici suggeriscono che componenti non psicoattivi come il CBD potrebbero essere utilizzati per il trattamento di forme di epilessia infantile refrattarie ai trattamenti convenzionali e nei soggetti affetti da schizofrenia.

Cannabis nutraceutica: razionale e prospettive

S. Hrelia

Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

Tra gli oltre 400 metaboliti prodotti dalla *Cannabis sativa*, circa 80 sono composti non rilevabili in nessun altro tipo di pianta, tra cui cannabinoidi, terpeni e composti fenolici. Sebbene i profili farmacologici dei cannabinoidi siano stati estensivamente studiati, l'azione *health-promoting* dei componenti "non psicotropici" e la loro possibile applicazione nutraceutica ha cominciato a suscitare interesse solo in tempi più recenti. La molecola più studiata è certamente il Cannabidiolo, che esercita molteplici azioni tramite meccanismi che non sono correlati, o sono correlati solo parzialmente, alla modulazione del sistema degli endocannabinoidi. Il Cannabidiolo

esercita azione antiossidante in diversi modelli *in vitro*, riducendo la formazione di biomarcatori di stress ossidativo con efficacia superiore a quella dell'acido ascorbico e del tocoferolo. Il Cannabidiolo riduce l'overespressione di NOX4 e NOX1 (enzimi che catalizzano la generazione di superossido) e la formazione di malondialdeide (biomarcatore di danno ossidativo), ed aumenta l'espressione di enzimi di fase 2 in diversi modelli sperimentali *in vitro*. Questa azione è dovuta alla capacità, non condivisa dal THC, di modulare la via di trasduzione del segnale Keap1-Nrf2-ARE, fondamentale nella regolazione di geni che controllano l'espressione di proteine critiche per la detossificazione ed eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e degli elettrofili, per cui può essere definito come un "Nrf2-pathway activator". Il Cannabidiolo esercita azione antinfiammatoria *in vivo*: diminuisce i livelli plasmatici di PGE2 nel tessuto della zampa di ratto dopo iniezione di carragenina, diminuisce la produzione di NO mediante modulazione della eNOS e modula, sia a monte sia a valle, la via di segnalazione NF-κB, regolatore centrale della attivazione trascrizionale di geni coinvolti nelle risposte infiammatorie. L'infiammazione e lo stress ossidativo sono intimamente coinvolti nella eziopatogenesi di molte patologie. Il Cannabidiolo sembrerebbe rappresentare un promettente nutraceutico e/o un punto di partenza per ulteriori sviluppi nutraceutici in quanto evidenzia azione antiossidante e antinfiammatoria in diverse tipologie di cellule e tessuti, modulando i sistemi redox ed i *pathway* dell'infiammazione.

Aspetti analitici rilevanti per la determinazione di principi attivi cannabinoidi nella *Cannabis sativa* L.**T. Gallina Toschi, V. Cardenia, M. Mandrioli e M. T. Rodriguez Estrada***Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna*

In relazione all'intensa evoluzione legislativa degli ultimi anni, in Italia, in Europa e nel mondo intorno al settore della canapa per usi tessili, alimentari, nutraceutici e farmaceutici diventa sempre più stringente disporre degli strumenti e dei metodi più idonei per la determinazione quali e quantitativa dei principi attivi cannabinoidi. In alcuni casi, per le finalità di legge, è sufficiente dosare complessivamente i principi attivi dotati di attività psicotropa (e.g. Δ^9 -tetraidrocannabinolo) con metodi semplici, poco costosi, ma accurati e precisi, che possano essere utilizzati da piccoli laboratori (ad esempio dai laboratori galenici delle farmacie che eseguono le preparazioni magistrali); in altri casi è necessario riconoscere e separare tutti i singoli componenti ai fini di approfondimenti successivi o ricerche inerenti la possibile estrazione per la commercializzazione di altri componenti come il cannabidiolo, il cannabinolo o il cannabigerolo alle quali recentemente sono state attribuite numerose proprietà farmacologiche (antinfiammatorie, analgesiche, sedative) o salutistiche e per le quali, dopo le necessarie verifiche, si potrebbe ipotizzare l'uso in preparazioni farmaceutiche o nutraceutiche. Questa relazione affronta le problematiche analitiche connesse ai vari utilizzi della *Cannabis Sativa* L., le contestualizza ai diversi ambiti di utilizzo e commenta alcune accortezze, soluzioni e strategie.

Rischi per la salute associati all'uso terapeutico e ricreativo di Cannabis**P. Hrelia***Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna, Bologna*

La *Cannabis* è un fitocomplesso in cui, a differenza di farmaci classici dotati di un singolo principio attivo, agiscono circa 500 tra cannabinoidi, terpeni, clorofille e alcaloidi, alcuni dei quali presentano attività che non sono ancora del tutto chiare.

È l'interazione di tutti gli elementi, e non solo l'azione di THC e CBD, a conferire alla cannabis la sua efficacia complessiva. L'effetto finale non è dato solo dalla coltivazione, ma anche dal tipo di preparazione galenica e la variabilità nelle preparazioni può portare ad alterazioni dell'effetto terapeutico o ricreazionale. Le proprietà farmacocinetiche variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione.

La letteratura riporta dati ancora insufficienti sulle reali prove di efficacia terapeutica. Le prove disponibili per molti degli esiti considerati sono scarsamente affidabili, giustificando la necessità di ulteriori ricerche, che potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Soprattutto, quello che manca è un dato certo sul fronte della sicurezza. Non si conoscono in particolare gli effetti a lungo termine. Recenti studi epidemiologici hanno riportato che la cannabis può causare seri eventi avversi disturbi della coordinazione motoria, con aumentato rischio di incidenti stradali, e, se assunta in alte dosi, disturbi psichiatrici, quali somatizzazione, depressione, ansia, ansia fobica, irritabilità, ideazione paranoide e psicoticismi. Inoltre, l'assunzione prolungata di cannabinoidi

è stata associata alla instaurazione progressiva di uno stato di dipendenza complessa e, nelle persone predisposte, si è notato un aumentato rischio di disturbi psicotici.

Esiste poi un rischio associato all'uso improprio. Gli effetti sul sistema nervoso centrale possono essere non prevedibili per i nuovi assuntori. Vi è inoltre il rischio di un facile accesso a bambini e/o adolescenti.

Non da ultimo, bisogna ricordare che 9-THC è ossidato dai CYP2C9, 2C19 e 3A4. Sussiste quindi il rischio di interazioni con altri farmaci, con attività di inibitori o induttori enzimatici. THC, CBD e CBN inoltre sono noti per inibire gli isoenzimi CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1.

In conclusione, la Cannabis associa sia un valore terapeutico che un rischio per la salute pubblica. Sono necessari ulteriori studi per valutare gli effetti sulla salute associati alla legalizzazione della Cannabis nell'ambito ricreativo e terapeutico e per indagare, in particolare, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, le modalità di assunzione, le differenti concentrazioni, nelle diverse fasce di popolazione, incluse le relazioni dose-risposta della Cannabis, del THC e degli altri cannabinoidi.

Simposio: Doping: rischi, strategie di contrasto e tutela della salute

(Giorno 12 aprile 2018, 14.00-16.00)

Il doping: diffusione del fenomeno e relativi rischi in ambito agonistico e amatoriale; l'esperienza del Centro regionale Antidoping dell'Emilia Romagna

G. Savino

Centro Regionale Antidoping Emilia Romagna, Servizio di Medicina dello Sport, Dipartimento Sanità Pubblica, AUSL Modena

Introduzione Il Centro Regionale Antidoping dell'Emilia Romagna (CRAD-ER), istituito nel 2005, costituisce un'esperienza di come numerose interazioni professionali in ambiti diversi della clinica e della ricerca sperimentale possano porsi al servizio di chi pratica attività motoria a qualsiasi livello. Il Centro ha sede nel contesto del Servizio di Medicina dello Sport della AUSL di Modena. La denominazione "Antidoping" pur volontariamente non espletata nel contesto di funzioni specifiche a valenza sanzionatoria caratterizza l'anima del Centro. Esso nasce come fulcro di molteplici attività che si esprimono a vari livelli per un fine essenziale: la salute e la tutela della stessa per chi pratica sport e per chi attraverso il movimento voglia migliorare la propria qualità di vita escludendo a priori, e con piena consapevolezza dei rischi, l'impiego di qualsiasi sostanza la cui assunzione sia orientata ad ottenere un miglioramento della performance atletica. **Descrizione** Le funzioni del CRAD-ER non sono improntate sulla ricerca dell'uso di sostanze dopanti attraverso indagini cliniche e strumentali al fine di comminare sanzioni all'atleta: ciò spetta a laboratori e strutture specificamente accreditate. Le attività si esplicano principalmente in eventi di formazione ed informazione scientifica a carattere divulgativo rivolti a formatori, a studenti, atleti ed a chiunque lavori con o abbia interesse per lo sport. I temi sono la fisiologia e la biochimica dell'attività fisica, gli effetti dei farmaci e delle sostanze dopanti, la loro relativa pericolosità, la presunta o reale efficacia degli integratori, le sane alternative alimentari. Viene svolta attività di consulenza per atleti agonisti per l'assunzione ai fini terapeutici

con valutazione delle eventuali terapie prescritte; consulenza ai NAS per la redazione di perizie per reati di doping. Il Centro partecipa a progetti del Ministero della Salute ed a programmi di consulenza medico-sportiva e nutrizionale per atleti di ogni livello, con valutazioni cliniche ed analitiche sui parametri biologici per il controllo nel tempo dello stato di salute dell'atleta di diverse discipline.

Considerazioni La diffusione dell'uso di sostanze ad effetto dopante è un fenomeno che dilaga soprattutto in ambito sportivo non professionistico. La scarsa conoscenza dei rischi per la salute è solo una delle principali condizioni che sostengono la diffusione del fenomeno. Nei dodici anni di attività si è potuto constatare un notevole interesse ed una richiesta sempre crescente dei servizi offerti. L'obiettivo principale inteso come tutela della salute di chi pratica attività motoria ed attenta ricerca sui reali meccanismi biochimici che determinano i benefici mediati dalla pratica costante del movimento ha generato attenzione ed entusiasmo soprattutto da parte di atleti e studenti. Parallelamente ai temi citati si è sempre operato con costante attenzione sui rischi derivanti da pratiche della attività motoria sovradimensionata e da condotte aberranti di impiego smodato o immotivato di integratori o uso/abuso di farmaci e sostanze dopanti, individuando segnali e sintomi di pericolo da offrire all'analisi di chi opera in ambito sportivo come educatore e sanitario soprattutto nell'ambito della medicina generale. Sono stati prodotti materiali di divulgazione, un sito internet, sono stati organizzati seminari e convegni scientifici sul tema della lotta al doping sempre caratterizzati da ampia partecipazione

ed utilizzo delle risorse offerte. È dunque auspicabile per il futuro un'espansione delle attività del CRAD-ER ed una sempre più estesa diffusione dei servizi sul territorio regionale al fine di diffondere la cultura dello sport sano ed incentivare la motivazione alla pratica dell'attività motoria ad ogni livello, dimensionata per capacità, età e condizioni fisiche lontana dal ricorso immotivato a farmaci e sostanze.

Assunzione inconsapevole o doping volontario? Quando l'analisi del capello diventa protagonista

A. Salomone

Centro Regionale Antidoping e di Tossicologia "A. Bertinaria", Orbassano (TO)

Le conoscenze acquisite e le procedure standardizzate a disposizione dei laboratori di Tossicologia Forense rendono l'analisi della matrice cheratinica uno strumento utile e ampiamente accettato per stabilire l'assunzione di diversi xenobiotici (sostanze stupefacenti, medicinali, contaminanti ambientali, e sostanze dopanti). Per quanto non sia valida ai fini di un controllo antidoping di routine, l'analisi del capello può fornire risposte dirimenti nel caso di risultati falso-negativi ottenuti sui campioni urinari (come nel caso delle assunzioni di steroidi anabolizzanti avvenute nelle settimane antecedenti il prelievo), o per l'approfondimento di casi in cui l'esposizione all'agente dopante sia stata occasionale o inconsapevole, risultando in un campione urinario positivo pur in assenza di un vero e proprio intento illecito da parte del soggetto controllato. Di conseguenza, la giustizia sportiva ha iniziato ad accettare l'utilizzo di matrici alternative, quali appunto quella cheratinica, per documentare ed

interpretare casi di positività in urina a sostanze proibite dall'Agenzia Mondiale Antidoping (quali ad esempio stupefacenti, farmaci e steroidi anabolizzanti). In questa presentazione verranno illustrati alcuni casi recenti che hanno coinvolto atleti di livello internazionale, nei quali l'analisi del capello è diventata protagonista ai fini della sentenza finale.

Le strategie per la prevenzione dei rischi associati al doping

F. Maffei

Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna Campus Rimini, Corso D'Augusto 237, 47921 Rimini

Negli anni recenti si è verificata una crescita esponenziale del fenomeno doping poiché l'uso delle sostanze dopanti non rappresenta una pratica perseguita solo dagli atleti di alto livello o professionisti, ma è diffusa negli ambiti sportivi amatoriali, ricreativi e giovanili. Le sostanze dopanti includono ormoni, farmaci (es: beta-2-agonisti, glucocorticosteroidi) e molecole attive sul sistema nervoso centrale (es: stimolanti e narcotici). La scelta delle sostanze dopanti da parte degli atleti dipende dalle caratteristiche dell'attività sportiva praticata ed i rischi per la salute derivano dal meccanismo d'azione delle sostanze e dalle modalità di somministrazione. Ad esempio, il doping con gli steroidi anabolizzanti provoca un eccessivo aumento della massa muscolare che può causare lo stiramento o la rottura del tendine coinvolto. Inoltre, gli steroidi anabolizzanti alterano il sistema endocrino e causano danni epatici. Gli stimolanti agiscono sul sistema nervoso centrale e sono assunti per ridurre la fatica o per migliorare la concentrazione e, inoltre, possono essere assunti per

prevenire l'ansia della prestazione sportiva o allontanare la paura evocata dagli avversari. Questa categoria di sostanze può causare effetti tossici acuti a carico dell'apparato cardiocircolatorio, mentre l'assunzione cronica è associata al rischio di tossicodipendenza.

Le complessità contestuali associate all'uso delle sostanze dopanti nello sport rendono problematica l'identificazione e la gestione degli interventi mirati a limitare la diffusione del doping, valutare i rischi ad esso associati e tutelare la salute degli atleti nei diversi settori sportivi. Di conseguenza, la realizzazione di strategie per la prevenzione dei rischi associati al doping rappresenta un tema di grande attualità ed interesse scientifico.

La *World Anti-Doping Agency* (WADA) è stata costituita nel 1999 per combattere il doping a livello internazionale. La WADA aggiorna la lista delle sostanze e dei metodi proibiti, promuove regolamenti e procedure disciplinari, stabilisce gli standard scientifici e tecnici per le analisi dei campioni biologici dei test antidoping. La WADA ha stabilito il Codice Mondiale Antidoping per armonizzare i controlli antidoping a livello internazionale. In molte Nazioni, gli Enti e le Autorità preposte alla lotta al doping hanno preso come riferimento il codice mondiale antidoping per l'attuazione dei programmi di lotta al doping e per l'organizzazione dei controlli antidoping. I programmi internazionali e nazionali basati sul controllo antidoping per identificare gli atleti che usano le sostanze dopanti, sebbene sono importanti per monitorare il fenomeno doping e per decidere sanzioni per gli atleti, non rappresentano sufficienti strategie d'intervento poiché solo determinate categorie di atleti sono

sottoposti a controlli, mentre l'utilizzo delle sostanze dopanti oggi rappresenta un problema in diversi ambiti sportivi ed in particolare nei settori giovanili ed amatoriali. Le recenti evidenze scientifiche indicano che la prevenzione del doping dovrebbe basarsi su programmi di informazione e formazione rivolti agli adolescenti e ai giovani per illustrare i rischi per la salute che sono associati con la somministrazione acuta e/o cronica delle sostanze dopanti. Le strategie d'intervento devono coinvolgere medici sportivi, figure sanitarie, tecnici sportivi e docenti per sostenere iniziative mirate a divulgare gli effetti tossici dell'abuso dei farmaci nello sport. I programmi educativi per promuovere la cultura della tutela della salute possono rappresentare un importante strumento per limitare la diffusione del doping.

Doping: problematiche giuridiche

P. D'Onofrio

Università di Bologna

Il termine "doping" viene utilizzato per indicare il fenomeno di assunzione o di somministrazione di sostanze farmacologiche o di altro genere, capaci di alterare e, nello specifico, migliorare le prestazioni atletiche degli sportivi.

Da un punto di vista etimologico, in inglese con il termine "dope" si allude ad una sostanza stimolante ed il verbo "to dope", alla fine del sec. XIX, viene riferito alla somministrazione di particolari miscele, a base di oppio, narcotici, tabacco ed altre sostanze, ai cavalli da corsa in Nordamerica.

Persino in epoca antica, nei Giochi Olimpici del 668 a.C., gli atleti usavano ingerire funghi allucinogeni per incrementare le loro prestazioni sportive. Nell'era

moderna con il termine doping si rimanda all'assunzione anomala di sostanze farmacologiche o fisiologiche allo scopo di migliorare le prestazioni sportive, ma il fenomeno doping si è diffuso e alimentato a causa di una colpevole leggerezza, registratasi in passato, delle Autorità e della conseguente assenza di una specifica normativa.

Attualmente, la finalità della normativa tesa a contrastare il doping è evidente: obiettivo precipuo vuole essere la tutela della salute attraverso il canale della prevenzione di una piaga preoccupante e sempre più diffusa nel mondo sportivo.

La lotta al doping non risponde ad una ratio univoca: se da un verso mettere in atto la condotta "doping" comporta una violazione della tutela della salute dell'atleta (quindi l'esigenza è di tutelare tale diritto/dovere), per altro verso implica anche una contrarietà al senso di c.d. *fair play*, affermandosi il principio di lealtà sportiva che deve ispirare ogni attività legata allo sport.

La problematica è affrontata a livello mondiale, tanto che si è sentita l'esigenza di istituire un'agenzia, la WADA, capace di emanare direttive alle quali tutti i Paesi possono, anzi devono, adeguarsi.

A tal proposito, la WADA proclama nel preambolo del Codice mondiale antidoping, che il doping è «*fundamentally contrary to the spirit of sport*».

La lotta al doping, come pure l'attività sanitaria del medico sportivo in generale, è informata al principio dell'osservazione delle circostanze, secondo il quale la prevenzione deve costantemente aggiornarsi, evolvendosi di pari passo con l'emersione di nuove sostanze qualificate come dopanti.

La WADA provvede a fornire una lista

aggiornata di sostanze proibite, la c.d. “*prohibited list*” e tale sistema tabellare a inserimento viene seguito e adottato dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO) e dalle normative nazionali, così da favorire una collaborazione internazionale finalizzata al rispetto dei principi etici e dei valori sanciti dalla Carta Olimpica.

La legge 14 dicembre 2000, n. 376, rubricata “Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping”, delinea, invece, la vigente normativa statale antidoping.

L’art. 1, innanzitutto, definisce il reato di doping: *«costituiscono doping la somministrazione o l’assunzione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l’adozione o la sottoposizione a pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche ed idonee a modificare le condizioni psicofisiche o biologiche dell’organismo al fine di alterare le prestazioni agonistiche degli atleti. Ai fini della presente legge sono equiparate al doping la somministrazione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l’adozione di pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche, finalizzate e comunque idonee a modificare i risultati dei controlli sull’uso dei farmaci, delle sostanze e delle pratiche indicati nel comma 2».*

Con l’espressione “doping” si intende, pertanto, l’assunzione di sostanze dirette a migliorare artificialmente e slealmente una prestazione atletica con pregiudizio dell’integrità psichica e fisica dell’atleta. I concetti che costituiscono l’aspetto del doping sono pertanto: il tentativo di aumentare artificialmente la prestazione atletica, la slealtà sportiva, l’illiceità dell’assunzione e la possibilità di danno fisico e psichico.

Il doping è l’effetto che l’assunzione di determinate sostanze può provocare e non è ancorato all’eventuale o presunta dannosità dei farmaci: si configura il reato di doping già all’atto della sola somministrazione o assunzione di talune sostanze qualora esse non siano giustificate da specifiche patologie o disturbi. Tale aspetto fondamentale della nuova normativa evidenzia ancora una volta la sua forte valenza di prevenzione e di tutela della salute.

A prescindere dalla normativa antidoping, la somministrazione di farmaci da parte del medico sportivo deve essere giustificata da condizioni patologiche dell’atleta, potendo derivare per il sanitario una responsabilità per lesioni alla salute dell’assistito.

La somministrazione di farmaci o altre sostanze deve essere supportata da una necessità patologica dello sportivo, diversamente non sarebbe ravvisabile una esigenza di tutela della salute, la quale verrebbe, viceversa, messa a repentaglio. A tal proposito, l’art. 73 del Codice di deontologia medica sancisce che *“ai fini della tutela della salute il medico non deve consigliare, prescrivere o somministrare trattamenti farmacologici o di altra natura finalizzati ad alterare le prestazioni psicofisiche”.*

Ai sensi dell’art. 1, comma 4 della legge 14 dicembre 2000, n. 376, nel caso di condizioni patologiche documentate e certificate dal medico sportivo, sarà ragionevolmente possibile sottoporre l’atleta a trattamenti terapeutici, purché ciò non comporti danni per il paziente e rispettando l’obbligo di conservare la relativa documentazione, senza che si possa parlare di doping.

Tale legge, inoltre, fornisce l’elenco delle sostanze dopanti all’art. 2; non si tratta, a

ben vedere, di un *numerus clausus*, poiché una lista tassativa non terrebbe il passo con l'evoluzione costante di farmaci, sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e pratiche mediche costituenti doping.

Altresì, occorre precisare che verranno comprese nelle classi di riferimento espresse dall'art. 2 legge sopra citata pure le sostanze dopanti che presentano una struttura chimica simile a quella espressamente indicata e vietata. La ratio è logica: prevenire eventuali elusioni del dettato normativo e costituire un deterrente per coloro i quali assumono o somministrano/prescrivono sostanze simili non espressamente ricomprese nelle c.d. *prohibited lists*.

A horizontal banner for the 18th National Congress of the Italian Society of Toxicology. On the left, a hand is shown holding a glowing molecular structure. The text in the center reads "18° Congresso Nazionale Società italiana di Tossicologia" with the SITOX logo and "MEDICINA PREVENIVA ED EPIDEMIOLOGIA" below it. On the right, the text says "Innovazione, sicurezza e sostenibilità nell'era 4.0 #tossicologia4.0 10-13 aprile 2018 Bologna Hotel Savoia Regency".

18° Congresso Nazionale
Società italiana di Tossicologia
MEDICINA PREVENIVA ED EPIDEMIOLOGIA
Innovazione, sicurezza e sostenibilità nell'era 4.0
#tossicologia4.0
10-13 aprile 2018
Bologna Hotel Savoia Regency

Siamo lieti di informarvi che dallo scorso anno SITOX è operativa anche sui principali canali social:

Facebook  e Twitter 

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

SITOX Informa è scaricabile online. Visita il nostro sito www.sitox.org

SITOX INFORMA - Periodico della Società Italiana di Tossicologia

Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XXI n. 1 - Aprile 2018

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

Comitato Editoriale: Isabella Andreini, Emanuela Corsini, Elena De Felip, Ivano Eberini, Marco Pivato, Aurelia Tubaro

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Patrizia Hrelia

Presidente Eletto: Corrado Lodovico Galli

Consiglieri: Isabella Andreini, Primo Botti, Orazio Cantoni, Angelo Moretto, Michele Navarra, Sarah Vecchio

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Carlo Alessandro Locatelli

Sede Legale & Sede Operativa: Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano - Tel 02 29520311 - Fax 02 700590939 - E-mail: sitox@comm2000.it

Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Impaginazione e stampa:

RBS graphic productions S.r.l. - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97