

MARIO BISCONTI

PNEUMOLOGIA
PATOLOGIE
EMERGENTI DA
SOSTANZE D'ABUSO

I VOLUME



EDIZIONI MINERVA MEDICA

MARIO BISCONTI

Ospedale "Santa Caterina Novella" Galatina, Lecce

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dal CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 MILANO, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org

ISBN 978-88-7711-769-4

© 2013 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino
Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail:* minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

ad Anna, Laura, Giorgio e Francesco

PREMESSA

Sin dai tempi più remoti, l'uomo ha cercato di ricavare dalla natura i rimedi necessari per lenire la fatica, la sofferenza fisica e morale. Talvolta, però, nell'intento di raggiungere l'evasione ed il piacere, modificando l'impiego di numerose sostanze in essa ritrovate, ha vanificato il loro utilizzo primario, ed invece di ottenere il benessere fisico e psichico dal loro abuso ha ricevuto numerose malattie.

L'uso della droga è inveterato ed ha radici nei secoli: come sostanza ad impiego farmacologico, prima, ed a scopo voluttuario, poi.

L'arbusto della coca, il cui alcaloide – cocaina - fu isolato agli inizi del XIX secolo, già anticamente era coltivato in Perù e in Bolivia per i suoi effetti benefici, ma anche a scopo voluttuario. Quando fu scoperto e prodotto l'acido lisergico, che inaugurò una nuova fase nella cura delle malattie mentali, nessuno poteva immaginare che, nel giro di pochi anni, esso sarebbe diventato un grave pericolo per tanti individui alla ricerca di esperienze psichedeliche. Perciò, ora, l'utilizzo improprio di molte sostanze ha generato allarme sociale, inducendo i responsabili di molte nazioni, a causa degli effetti dannosi alla salute da esse derivanti, ad individuare nuove forme di lotta per arginare il loro abuso e la loro diffusione.

Se talune manifestazioni patologiche, provocate dalle droghe, hanno origine remota, il maggior numero di segnalazioni relative alla compromissione dell'apparato respiratorio è recente, e risale alla metà del XX secolo.

Le manifestazioni delle vie aeree inferiori sono molteplici e fra queste le principali sono rappresentate da: complicanze infettive, bronchiettasie, asma, processi flogistici, bronchite, bronchiolite obliterante, alterazioni della pleura, dei vasi, dell'interstizio, dei linfonodi toracici, da danni parenchimali, fenomeni di atelettasia e di trasformazione bollosa e da numerose altre. Quelle delle vie aeree superiori sono costituite da rinite, faringite, laringite e candidosi del cavo orale.

A provocare la loro insorgenza intervengono varie sostanze fra le quali: eroina, metadone, pentazocina, cocaina, propossifene, marijuana ed amfetamine.

Se il "fenomeno droga" è dilagante, anche le complicanze respiratorie sono diffuse; tuttavia non sempre sono diagnosticate, probabilmente perché sono poco

conosciute o non sono sufficientemente indagate. Perciò la formulazione di linee guida potrebbe permettere di prendere coscienza del problema facilitandone la scoperta.

Le “Malattie Respiratorie da Droga”, rispetto a quelle indotte da altre cause meritano un’attenzione particolare, perché presentano problematiche diagnostiche diverse. Difficile risulta, infatti, la loro individuazione, perché il primo impedimento al loro riconoscimento è rappresentato proprio dal paziente. Questi, infatti, invece di collaborare con il medico per agevolare l’individuazione del fattore eziologico della sua malattia, nell’intento di nascondere la propria tossicomania, lo ostacola e, nel rinviare la diagnosi e la terapia, diviene artefice delle conseguenze dannose alla sua salute derivanti da un trattamento terapeutico ritardato.

MARIO BISCONTI
Ospedale “Santa Caterina Novella” Galatina, Lecce

PRESENTAZIONE

Questa monografia dal titolo “Patologie Emergenti da Sostanze d’Abuso in Pneumologia” vuole fornire un aggiornamento su tematiche di recente individuazione, vista la mole di lavori scientifici riportati nella letteratura medica internazionale e la crescente ricerca clinica svolta dall’Autore.

La sfida che questi si preparava ad affrontare, quando nel 2001 ha pubblicato - Le Malattie Respiratorie da Droga - era quella di promuovere la diffusione di nuovi quadri clinici ben noti e studiati nei Paesi del Nord-Europa e negli USA ma non nel nostro. Tuttavia, già nel 2002, su Prevenzione Respiratoria, il Prof. Mario De Palma scriveva che Mario Bisconti, con il suo libro ha “sistematizzato per la prima volta in Italia il vasto argomento delle droghe”. Poi, numerosi Seminari svolti per diversi anni presso le Università di Pavia, Bari, Foggia, Napoli e La Sapienza di Roma; Conferenze presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento per gli Affari Sociali; l’inserimento di un capitolo, nel Trattato Generale degli Abusi e delle Dipendenze, promosso dall’A.S.L. di Reggio Emilia; la somministrazione nelle scuole del Progetto P.M.R.D. – Prevenzione Malattie Respiratorie da Droga – Incontri sugli Abusi e sulle Dipendenze Rivolti agli Studenti della Scuola Media Superiore ed Inferiore; la Docenza Universitaria nell’ambito dell’Attività Didattica Integrativa ed altre evidenze culturali, gli hanno permesso di diffondere la conoscenza in Italia delle MaReD – Malattie Respiratorie da Droga – come lo stesso Autore ha voluto siglarle.

Pregnante è stata la sua attività nella Regione Puglia, divenuta Regione Pilota in Italia. Infatti, insieme con il sottoscritto e la Prof.ssa Maria Pia Foschino, Direttore della Scuola di Specializzazione in Malattie dell’Apparato Respiratorio dell’Università degli Studi di Foggia, è stato svolto il Primo Forum Itinerante Regionale sulle Malattie Respiratorie da Droga e Dipendenza Tabagica che, partendo da Bari, ha percorso le Province di Lecce, Brindisi, Foggia, BAT e Taranto.

Nel 2008, il Dr. Bisconti ha coordinato un gruppo di Pneumologi delle Provincie pugliesi nella stesura delle Linee Guida delle MaReD, che sono state pubblicate con Deliberazione ARES Puglia e inviate in tutte le Direzioni Sanitarie per la loro applicazione. Esse sono anche reperibili sul Sito Nazionale dell’AIPO, permettendo una consultazione a quanti vogliono approfondire questa nuova branca della

Pneumologia. Infatti, le Malattie Respiratorie da Droga hanno avuto la loro maggiore diffusione a partire dalla seconda metà del XX secolo. Sebbene la letteratura medica internazionale sia agli albori, essa appare già ricca di casistiche e di spunti per ulteriori e nuove forme di ricerca. Perciò, diventa sempre più attuale questo nuovo ambito clinico riferito alle “Patologie Emergenti da Sostanze d’Abuso in Pneumologia”.

Le malattie da droga meritano un’attenzione particolare non soltanto da parte del mondo scientifico, ma anche istituzionale, in quanto le conseguenze da esse derivanti, sono oltre che di carattere sanitario anche di particolare rilevanza sociale, perché, se la droga in questi ultimi tempi ha avuto una diffusione “epidemic”, anche le malattie respiratorie ad essa correlate sono in aumento. Ma, a differenza di altri paesi, in Italia esse sono ancora poco studiate; perciò, allo scopo di diffonderne la conoscenza, sarebbe utile inserire tale argomento nelle ore di didattica da svolgere durante il Corso di Laurea in Medicina e nelle Scuole di Specializzazione in Malattie dell’Apparato Respiratorio.

Questo libro, che sicuramente con il tempo meriterà ulteriori approfondimenti perché gli effetti delle droghe sono ancora in fase di studio e le casistiche sono destinate a diventare sempre più numerose, è indirizzato agli studenti di medicina, agli specializzandi in Malattie dell’Apparato Respiratorio e agli pneumologi con l’auspicio che tali patologie, siano ricercate nella pratica clinica.

Tuttavia, poichè “l’industria della droga” è sempre più attiva nel presentare al consumatore nuove sostanze, visto il dilagante uso e i rischi alla salute da esse derivanti, appare necessario che ogni operatore conosca queste patologie, per evitare che i quadri clinici da lui osservati vengano erroneamente considerati ad eziopatogenesi sconosciuta.

ONOFRIO RESTA
Direttore della Scuola di Specializzazione
Malattie dell’Apparato Respiratorio
Università degli Studi di Bari

PREFAZIONE

Il mio interesse per le Malattie Respiratorie da Droga è nato casualmente nel 1991, quando, studiando le Pneumopatie Rare, m'imbattei in un caso di asma bronchiale da inalazione di eroina. L'anno successivo giunse alla mia osservazione, un giovane che presentava un quadro di Edema Polmonare Monolaterale Acuto da overdose di eroina e, dopo qualche tempo, ebbi modo di osservare in un eroinomane Emboli Settici Polmonari. Ma, diversi casi ascrivibili ad altre droghe, studi epidemiologici e di ricerca clinica mi hanno fatto comprendere nel corso degli anni l'importanza medica e la rilevanza sociale di tali patologie.

Sebbene in Italia queste siano d'insolito riscontro, in altri Paesi, soprattutto negli USA, costituiscono oggetto di ricerca che arricchisce la letteratura medica di casistiche e di dati. Perciò mi è sembrato utile comunicare quanto avevo conosciuto, scrivendo questo libro, dopo che, a partire dal 1995, il Prof. Alberto Bisetti, Direttore della Cattedra di Malattie Respiratorie dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", il Prof. Enzo Gramiccioni, Direttore della Cattedra di Malattie Respiratorie dell'Università degli Studi di Bari e il Prof. Carlo Grassi, Direttore della Cattedra di Malattie Respiratorie dell'Università degli Studi di Pavia, mi avevano fatto credere nella validità della mia ricerca clinica.

Quando si parla di tossicodipendente, generalmente si pensa a quello della strada o delle Comunità terapeutiche. Ma, una nuova figura sta emergendo: il "tossicodipendente in cravatta". Questi è colui che pur conducendo una vita regolare, è alla ricerca di sensazioni piacevoli che si procura ricorrendo saltuariamente alla droga; o che, come sembra accadere sempre più frequentemente negli USA, prima di recarsi sul posto di lavoro, sniffa la cocaina, per migliorare le sue capacità dirigenziali per una maggiore produttività.

Sebbene la reale frequenza della tossicodipendenza sia sconosciuta, visti gli ingenti quantitativi di sostanze sequestrate dalle forze dell'ordine, bisogna pensare che, come in altri paesi, anche in Italia dilaga e con essa, sono sicuramente presenti anche le "Malattie Respiratorie da Droga" correlate.

I pazienti a cui l'attenzione deve essere rivolta, sono numerosi. E sebbene la loro individuazione sembri difficile, perché essi tendono a celare la propria abitudine voluttuaria, la conduzione di un'anamnesi "umanizzata" e non "tecnicizzata",

rivolta a un “paziente tipo” che non può sfuggire all’“occhio clinico” può consentire di scoprire il fattore eziologico sconosciuto.

L'opera si snoda in 9 Sezioni. La Prima, tratta le Sostanze d'Abuso di Interesse Pneumologico; la Seconda, le Manifestazioni Respiratorie da eroina ed Altre Sostanze d'Abuso; la Terza, le Manifestazioni Respiratorie da Cocaina; la Quarta, le Alterazioni Vascolari e Parenchimali da Sostanze d'Abuso; la Quinta, le Infezioni Respiratorie Correlate alle Sostanze d'Abuso; la Sesta, le Alterazioni Funzionali da Sostanze d'Abuso; la Settima, la Malattia Eosinofila Polmonare; l'Ottava, le Alterazioni della Pleura da Sostanze d'Abuso; la Nona, che conclude il percorso, riguarda Nicotina e Patologia Polmonare.

La struttura di ogni capitolo comprende tre parti: una, iniziale, dove è sintetizzato l'argomento trattato; la parte centrale che illustra il tema; la parte finale che ne traccia l'identikit.

L'obiettivo di questa pubblicazione non è soltanto quello di far conoscere nuovi aspetti della pneumologia, ma anche di contribuire alla lotta contro la diffusione della droga, dimostrando come alcune “sostanze d'abuso” ritenute scarsamente nocive, possono provocare patologie importanti; e come talune modalità di somministrazione ritenute innocue, come il fumo e l'inalazione nasale, possono provocare, invece, conseguenze mortali.

Sperando dunque di aver reso un servizio utile, affido questo mio libro a quanti, con benevolenza, vorranno accostarsi alla lettura di esso.

INDICE

| | |
|---------------------|-----|
| PREMESSA | V |
| PRESENTAZIONE | VII |
| PREFAZIONE | IX |

SEZIONE I

| | |
|---|---|
| SOSTANZE D'ABUSO DI INTERESSE PNEUMOLOGICO | 1 |
|---|---|

| | |
|--|----|
| <i>1</i> OPPIACEI | 3 |
| 1.1. GENERALITÀ | 4 |
| 1.2. OPPIACEI | 4 |
| 1.3. EROINA | 8 |
| 1.4. METADONE | 15 |
| 1.5. BUPRENORFINA | 16 |
| 1.6. PENTAZOCINA | 17 |
| 1.7. CODEINA | 17 |
| 1.8. PROPOSSIFENE | 17 |
| 1.9. INTERAZIONE TRA SISTEMA IMMUNITARIO E OPPIACEI | 17 |
| 1.10. SINDROME DA ASTINENZA NEL NEONATO | 18 |
| Bibliografia | 19 |

| | |
|--|----|
| <i>2</i> COCAINA E ALTRE SOSTANZE D'ABUSO | 23 |
|--|----|

| | |
|---------------|----|
| COCAINA | 24 |
|---------------|----|

| | |
|--|----|
| 2.1. PROFILO FARMACOLOGICO | 24 |
| 2.2. FARMACOCINETICA | 26 |
| 2.3. SOSTANZE CONTAMINANTI | 27 |
| 2.4. MANIFESTAZIONI SISTEMICHE | 27 |
| 2.5. IMPIEGO VOLUTTUARIO | 27 |
| 2.6. TOLLERANZA, DIPENDENZA E SINDROME DA ASTINENZA | 31 |
| 2.7. SEGNI DI INTOSSICAZIONE ACUTA E CRONICA | 32 |

| | |
|------------------------------|----|
| ALTRE SOSTANZE D'ABUSO | 33 |
|------------------------------|----|

| | |
|--|----|
| 2.8. AMFETAMINE | 33 |
| 2.9. ECSTASY | 34 |
| 2.10. DIAZEPAN E CLORDIAZEPOSSIDO | 36 |
| 2.11. GLUTETIMIDE E PARALDEIDE | 36 |
| Bibliografia | 36 |

| | | | | | |
|-------------------|---|-----------|---|---|-----|
| 3 | MARIJUANA | 39 | 5 | OPPIACEI, EROINA, SOSTANZE NARCOTICHE E APPARATO RESPIRATORIO..... | 93 |
| | 3.1. INTRODUZIONE | 40 | | OPPIACEI E APPARATO RESPIRATORIO | 96 |
| | 3.2. MARIJUANA | 41 | | 5.1. INTRODUZIONE | 96 |
| | 3.3. TOLLERANZA | 46 | | 5.2. TOSSICOLOGIA | 96 |
| | 3.4. ASTINENZA | 47 | | 5.3. CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE | 96 |
| | 3.5. DIPENDENZA | 48 | | 5.4. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE | 96 |
| | 3.6. FREQUENZA DELLA TOSSICODIPENDENZA DA MARIJUANA | 48 | | 5.5. COMPLICANZE | 97 |
| | 3.7. MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE | 48 | | 5.6. MODIFICAZIONE DEL CONTROLLO NERVOSO DELLA RESPIRAZIONE | 99 |
| | 3.8. MODIFICAZIONI FUNZIONALI | 49 | | 5.7. AZIONE DEGLI OPPIACEI SUL POLMONE | 99 |
| | 3.9. DANNI CEREBRALI | 51 | | 5.8. INFEZIONI | 100 |
| | Bibliografia | 52 | | 5.9. REAZIONI ALLERGICHE | 102 |
| | | | | 5.10. LESIONI POLMONARI MASSIVE IN CORSO DI ASSUNZIONE DI METADONE | 103 |
| 4 | TOSSICODIPENDENZA | 57 | | ASMA BRONCHIALE DA INALAZIONE DI EROINA | 103 |
| | 4.1. LA DROGA E IL PAZIENTE RESPIRATORIO | 58 | | 5.11. IL PAZIENTE ASMATICO E LE SOSTANZE D'ABUSO | 103 |
| | 4.2. MALATTIE RESPIRATORIE DA DROGA UN PROBLEMA SOMMERSO IN ITALIA | 69 | | 5.12. RILIEVI PATOGENETICI | 105 |
| | 4.3. SOSTANZE STUPEFACENTI | 75 | | 5.13. QUADRO CLINICO | 106 |
| | 4.4. TOSSICODIPENDENZA | 78 | | 5.14. ELEMENTI DIAGNOSTICI | 109 |
| | 4.5. CENNI DI NEUROBIOLOGIA DELLE TOSSICODIPENDENZE ... | 85 | | 5.15. RILIEVI RADIOLOGICI | 111 |
| | 4.6. PROCESSI MORBOSI | 86 | | 5.16. ELEMENTI DI TERAPIA | 111 |
| | 4.7. CARATTERISTICHE PSICOLOGICHE DEL TOSSICODIPENDENTE | 87 | | 5.17. ASMA BRONCHIALE DA INALAZIONE DI EROINA E POLMONITE ACUTA EOSINOFILA | 112 |
| | Bibliografia | 89 | | 5.18. STATO DI MALE ASMATICO | 113 |
| SEZIONE II | | | | | |
| | MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE DA EROINA E ALTRE SOSTANZE D'ABUSO | 91 | | | |

| | | |
|---|---|-----|
| | ALVEOLITE ACUTA DA SOSTANZE NARCOTICHE | 114 |
| | 5.19. ALVEOLITE ACUTA | 116 |
| | Bibliografia | 116 |
| 6 | EFFETTI DELLE DROGHE ILLECITE SULL'APPARATO RESPIRATORIO | 123 |
| | 6.1. GENERALITÀ | 125 |
| | 6.2. COMPLICANZE INFETTIVE | 125 |
| | 6.3. MODIFICAZIONI IMMUNOLOGICHE | 127 |
| | 6.4. ALTERAZIONI DELLE VIE AEREE | 128 |
| | 6.5. DANNI PARENCHIMALI | 132 |
| | 6.6. ALTERAZIONI DELLA PLEURA E DEI LINFONODI TORACICI | 136 |
| | 6.7. MODIFICAZIONI FUNZIONALI ... | 137 |
| | Bibliografia | 139 |
| 7 | EDEMA POLMONARE ACUTO DA OVERDOSE DI HEROINA | 147 |
| | 7.1. INTRODUZIONE | 148 |
| | 7.2. CLASSIFICAZIONE | 148 |
| | 7.3. PATOGENESI | 149 |
| | 7.4. RILIEVI CLINICI RADIOLOGICI ED ISTOPATOLOGICI | 151 |
| | 7.5. CORRELAZIONI ISTOLOGICO FUNZIONALI | 154 |
| | 7.6. EDEMA POLMONARE MONOLATERALE ACUTO DA OVERDOSE DI HEROINA | 155 |
| | 7.7. MANIFESTAZIONI POLMONARI CON QUADRO RADIOLOGICO SIMILE A QUELLO DELL'EDEMA POLMONARE MONOLATERALE DA OVERDOSE DI HEROINA | 156 |
| | Bibliografia | 158 |

SEZIONE III

MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE DA COCAINA 161

| | | |
|---|--|-----|
| 8 | MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE DA ABUSO DI COCAINA | 163 |
| | 8.1. INTRODUZIONE | 164 |
| | 8.2. COCAINA ED APPARATO RESPIRATORIO | 165 |
| | 8.3. ESACERBAZIONE ASMATICA | 166 |
| | 8.4. BRONCHIOLITE OBLITERANTE E POLMONITE ORGANIZZATA ... | 166 |
| | 8.5. PNEUMOTORACE E PNEUMOMEDIASTINO | 169 |
| | 8.6. EMORRAGIA POLMONARE E INFARTO POLMONARE | 169 |
| | 8.7. CRACK LUNG SYNDROME | 170 |
| | 8.8. EDEMA POLMONARE ACUTO ... | 171 |
| | 8.9. EOSINOFILIA POLMONARE | 171 |
| | 8.10. POLMONITE E FIBROSI INTERSTIZIALE | 172 |
| | 8.11. DANNI SUL CIRCOLO POLMONARE | 173 |
| | 8.12. ALTERAZIONI TRACHEO-BRONCHIALI | 173 |
| | 8.13. ALTERAZIONE DELLA PERMEABILITÀ ALVEOLARE | 174 |
| | 8.14. INFEZIONI RESPIRATORIE | 174 |
| | 8.15. VASCULITE IPERTENSIONE ARTERIOSA SISTEMICA E POLMONARE | 175 |
| | 8.16. GRANULOMATOSI E FIBROSI INTERSTIZIALE | 176 |
| | 8.17. RINITE | 176 |
| | 8.18. DEPRESSIONE RESPIRATORIA ... | 176 |
| | 8.19. ALTERAZIONE DELLA FUNZIONE POLMONARE | 176 |

| | |
|---|-----|
| 8.20. ALTERAZIONI RADIOLOGICHE | 178 |
| 8.21. LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE | 178 |
| 8.22. ANALISI DELLA SINTOMATOLOGIA ACUTA | 178 |
| 8.23. BRADIARITMIA | 181 |
| Bibliografia | 182 |

| | |
|--|-----|
| 9 CRACK LUNG SYNDROME, EDEMA POLMONARE ACUTO, ASMA BRONCHIALE DA COCAINA | 189 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| CRACK LUNG SYNDROME | 192 |
| 9.1. INTRODUZIONE | 192 |
| 9.2. IPOTESI PATOGENETICA | 193 |
| 9.3. ASPETTI CLINICI | 193 |
| 9.4. ASPETTO RADIOLOGICO | 194 |
| 9.5. ASPETTO ISTOPATOLOGICO | 195 |
| 9.6. ELEMENTI DI DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE | 195 |
| 9.7. ELEMENTI DI TERAPIA | 196 |

| | |
|---|-----|
| EDEMA POLMONARE ACUTO DA COCAINA | 196 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| 9.8. GENERALITÀ | 196 |
| 9.9. EPA IN CORSO DI INTOSSICAZIONE CRONICA DA COCAINA | 197 |
| 9.10. EPA DA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DI COCAINA | 198 |
| 9.11. EPA DA INALAZIONE DI COCAINA | 198 |
| 9.12. IPOTESI PATOGENETICHE | 198 |
| 9.13. ASPETTO RADIOLOGICO | 199 |
| 9.14. ELEMENTI DI TERAPIA | 199 |

| | |
|--|-----|
| ASMA BRONCHIALE E INALAZIONE DI COCAINA | 200 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| 9.15. DALL'IMPIEGO TERAPEUTICO ALL'ESACERBAZIONE ASMATICA | 200 |
| 9.16. ALTERAZIONI CARDIACHE ASMA E COCAINA | 203 |
| 9.17. SINDROME DA ALTERATA REATTIVITÀ DELLE VIE AEREE | 203 |
| Bibliografia | 203 |

Sezione I

SOSTANZE D'ABUSO DI INTERESSE PNEUMOLOGICO

1

OPPIACEI

Le sostanze d'abuso sono molteplici, tuttavia il mercato clandestino porta all'attenzione dell'assuntore droghe sempre più diverse. Se tutte agiscono sul Sistema Nervoso Centrale, soltanto talune, come Oppiacei, Cocaina, Marijuana, Hashish, Diazepan, Clordiazepossido ed Amfetamine hanno anche effetti sull'apparato respiratorio.

Gli oppiacei sono derivati naturali dell'oppio e costituiscono una classe di farmaci fra i più antichi del mondo.

Tra essi, da oltre mezzo secolo, l'eroina, che è un prodotto semisintetico venduto sotto forma di polvere bianca cristallina, riscuote notevole interesse fra i tossicodipendenti, ma è anche la sostanza che ha acceso numerose problematiche sia in ambito sociale che in campo medico, a causa del suo impiego voluttuario. Da sostanza utilizzata per uso farmacologico, prima, per la sua azione depressiva sul centro della tosse, infatti, essa è divenuta, successivamente, sul mercato clandestino, una delle droghe preferite dagli assuntori.

Le modalità di somministrazione sono variabili perché alcuni preferiscono iniettarla, altri sniffarla, altri ancora inalare i fumi dopo averla riscaldata, oppure fumarla sotto forma di spinello di marijuana o di sigaretta di tabacco.

Gli effetti collaterali indotti dagli oppiacei sono benigni e rapidamente reversibili, mentre il loro abuso o l'uso prolungato, provoca manifestazioni correlate all'azione specifica della sostanza.

L'eroina provoca dipendenza fisica e psichica, inducendo la necessità a prostrarne l'assunzione; genera tolleranza ed assuefazione, costringendo l'eroinomane alla somministrazione di dosi sempre maggiori e la sindrome da astinenza, che è una manifestazione caratterizzata da alterazioni fisiche e psichiche indotte dalla mancata introduzione della "dose".

L'abuso di eroina induce complicanze a carico di vari organi e, in seguito alla somministrazione di grandi quantità provoca manifestazioni da overdose.

L'eroina è tagliata con diverse sostanze. Maggiore è il numero dei tagli minore è la concentrazione della sostanza. Perciò può accadere che, ove i tagli siano minori, la droga disponibile sia più elevata, e la variazione del grado di purezza, che può oscillare dal 40% fino al 90%, sia responsabile di conseguenze gravi sulla salute dell'assuntore. Per questo motivo egli si rivolge sempre allo stesso spacciatore, che gli garantisce la concentrazione richiesta. Quando però per vari motivi è costretto ad acquistare la dose da un altro rivenditore, che ha operato un minore numero di tagli, allora compaiono i danni da overdose. Quelli a carico dell'apparato respiratorio vanno dalla depressione dei centri bulbari del respiro, all'edema polmonare acuto; quelli a carico dell'apparato cardio-circolatorio, dalle gravi turbe del ritmo all'arresto cardiaco. Altre manifestazioni sono rappresentate dalla perdita di coscienza, dalle convulsioni, dal coma e dall'exitus.

La disassuefazione dall'eroina costituisce un problema di notevole importanza, per il suo difficile raggiungimento. Infatti, dopo un'apparente scomparsa della dipendenza, l'eroinomane riprende la sua abitudine voluttuaria, alternando periodi di interruzione a periodi di assunzione della sostanza.

1.1. GENERALITÀ

Il consumo di droghe è in aumento ed anche il tipo di sostanze diviene sempre più diversificato. Sono conosciuti gli effetti da esse svolti sul Sistema Nervoso Centrale, meno noti sono, invece, quelli sull'Apparato Respiratorio. Su questo agiscono:

- Oppiacei
- Cocaina
- Marijuana
- Hashish
- Clordiazepossido
- Diazepam
- Ecstasy

1.2. OPPIACEI

Gli *oppiacei* (Tabella 1.1) sono farmaci simili all'*oppio* che è il succo denso di color bianco latteo, detto lattice, che geme dopo incisione dei canali laticiferi, dalle

pareti della capsula del *Papaver Somniferum*. Gli alcaloidi conosciuti presenti in esso sono più di 25; i più importanti, direttamente estratti dall'*oppio*, sono *morfina* e *codeina*. Quest'ultima può anche essere raffinata dalla *morfina* e, insieme all'*idromorfina*, all'*ossicodone* e all'*eroina* costituisce un gruppo di farmaci semi-sintetici; invece la *meperidina*, il *propossifene*, il *difenossilato*, il *metadone* e la *pentazocina* sono *oppiacei* totalmente sintetici, che presentano molte proprietà della *morfina* e dell'*oppio*.

Essendo responsabili di indurre *dipendenza fisica* e la *sindrome da astinenza*, nel corso degli anni hanno subito una limitazione legale nell'impiego clinico. Gli *oppiacei* ritenuti più frequentemente responsabili di indurre alterazioni a carico dell'Apparato Respiratorio sono:

- Eroina
- Metadone
- Buprenorfina

Tabella 1.1. OPPIACEI ED OPIOIDI.

| |
|---|
| Oppiacei* Codeina Morfina Eroina Idrocodone Idromorfone Ossicodone |
| Opioidi** Metadone Propossifene Meperidina Fentanile Pentazocina |
| *Estratti dal papavero da oppio o modificati dopo estrazione ** Oppiacei sintetici |

- Pentazocina
- Codeina
- Propossifene

Noi utilizzeremo il termine di *oppiaceo* per riferirci, indifferentemente, ai componenti della classe di farmaci contenuti nella Tabella 1.1.

Farmacodinamica e farmacocinetica

Gli *oppiacei* svolgono la loro funzione grazie all'interazione con le strutture recettoriali degli *oppiacei* endogeni, distribuite in tutto il Sistema Nervoso Centrale. Esse sono rappresentate dai recettori:

- μ (mu)
- σ (sigma)
- γ (gamma)
- δ (delta)

Nei confronti di questi, *morfina*, *eroina*, *metadone* e *meperidina* si comportano

da agonisti puri, buprenorfina, da agonista parziale, e, pentazocina, da agonista-antagonista. Pertanto, ciascun *oppiaceo* ha una diversa affinità recettoriale e, quindi, effetti farmacologici diversi (Tabella 1.2).

L'azione dell'*eroina* e della *morfina* è mediata in gran parte dai recettori μ (μ).

Principali azioni biologiche

Le principali attività biologiche svolte dagli *oppiacei*, sono:

- azione antinocicettiva centrale e spinale;
- inibizione dell'iperalgisia;
- modulazione centrale della funzione respiratoria, cardiocircolatoria, neuroendocrina e gastrointestinale;
- modulazione periferica della motilità intestinale, a livello del plesso di Auerbach;
- regolazione dello stato di vigilanza;
- modulazione della risposta immunitaria linfocitaria.

Effetti tossicologici

L'assuntore di *eroina* è in grado riconoscere gli effetti, persino dopo diversi anni di astensione dalla sostanza, anche se è somministrata in doppio cieco. A tal proposito, la via utilizzata appare importante per la memorizzazione delle esperienze vissute.

L'assunzione di *morfina* a scopo analgesico, induce assuefazione, condizionando dosi sempre crescenti del farmaco per mantenere l'effetto analgesico, ma non provoca desiderio né tossicodipendenza, anche se in taluni soggetti è stata

Tabella 1.2. OPPIACEI E LORO INTERAZIONE RECETTORIALE (DA NIZZOLI U., PISSACROIA M. TRATTATO COMPLETO DEGLI ABUSI E DELLE DIPENDENZE, 2004¹ MODIFICATA).

| Recettore | Sede | Azione mediata | Oppiaceo |
|------------------|--|--|---|
| μ (mu) | Corteccia cerebrale Talamo Grigio periacqueduttale | Analgesia Miosi Depressione respiratoria Dipendenza fisica Ridotta motilità intestinale | Morfina/Eroina Metadone Fentanile Codeina Buprenorfina |
| δ (delta) | Corteccia frontale Sistema limbico Tubercolo olfattivo | Analgesia Depressione respiratoria Euforia Dipendenza | Met-enkefalina Leu-enkefalina Peptidi oppiacei |
| κ (kappa) | Midollo spinale | Analgesia spinale Sedazione Dipendenza fisica | Morfina/Eroina Pentazocina Altri antagonisti misti Tramadololo |
| σ (sigma) | Non conosciuta | Psicotomimetica Disforia Allucinazioni Tachicardia Tachipnea Ipertensione arteriosa Midriasi | Pentazocina |

dimostrata una vera e propria dipendenza iatrogena. Invece, la dipendenza sembra essere legata ad un processo di apprendimento, determinato da reazioni biochimiche, rese possibili sia dall'esperienza di assunzione che dalla capacità della sostanza di essere riconosciuta dall'organismo. Tuttavia, non tutti i soggetti esposti all'*eroina* diventano tossicodipendenti.

Assorbimento ed eliminazione

L'assorbimento degli *oppiacei* si verifica rapidamente a livello della mucosa respiratoria e del tratto gastroenterico,

spiegando i rari casi di intossicazione massiva per via enterica ascrivibili ai *body packers*, i cui involucri, contenenti la droga, si rompono dopo essere stati ingeriti o inseriti nelle cavità naturali dell'organismo per essere nascosti.

L'emivita plasmatica varia dalle 2,5 alle 3 ore per la *morfina*, alle 22 per il *metadone*. Effetti intensi ed immediati sono ascritti alla via endovenosa; lievemente ridotti al fumo o all'inalazione dei vapori; ancora meno marcati all'assorbimento gastrointestinale. Gli oppiacei sono eliminati, per la maggior parte, attraverso il fegato, principalmente me-

diante coniugazione con acido glucuronico, anche se una piccola quantità è direttamente escreta attraverso le feci e le urine.

Effetti acuti e cronici

Al di là delle manifestazioni derivanti da un'*overdose*² e dalla *dipendenza fisica*, gli effetti collaterali prodotti dagli *oppiacei* sono relativamente benigni e rapidamente reversibili.

Gli apparati più frequentemente interessati sono:

- gastroenterico;
- nervoso centrale (per azione sui recettori degli oppiacei);
- respiratorio;
- cardiovascolare.

Gli aghi contaminati svolgono un ruolo importante nell'eziologia dell'Epatite B e C, Endocardite batterica e delle malattie connesse con il Virus dell'Immunodeficienza Acquisita (HIV), tuttavia, fra i soggetti che hanno acquisito dipendenza, sono state registrate patologie infettive di vario tipo e numerosi casi di suicidio³.

APPARATO GASTROENTERICO

Le manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico sono il risultato di un ridotta motilità intestinale responsabile di stipsi ed anoressia. I problemi gastrointestinali cronici sono la conseguenza di un'alterata funzionalità epatica, correlata all'epatite B, trasmessa con gli aghi contaminati.

L'eroina agisce sullo stomaco riducendo la secrezione di HCl e la velocità di svuotamento gastrico.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Le manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale sono mediate dai recettori degli *oppiacei*. Esse sono dovute all'azione:

- sul bulbo, che si manifesta con nausea e vomito;
- sul midollo spinale, talamo e sulla sostanza grigia periacqueduttale, che genera ridotta percezione del dolore;
- sul sistema limbico¹, che provoca euforia;

¹ Ogni funzione cognitiva è regolata da un substrato neuronale corrispondente, localizzato in una zona specifica del cervello. Il sistema mesolimbico, costituito da quelle strutture disposte ad arco intorno al tronco dell'encefalo, comprende il giro paraippocampico, il giro del cingolo, il giro subcallosale; fanno parte del sistema limbico anche l'area settale dell'ipotalamo, l'amigdala ed il nucleo accumbens. Fisiologicamente il sistema Limbico presiede al comportamento emozionale ed al controllo della percezione, motivazione, gratificazione e memoria. Sembra che i comportamenti determinanti "gratificazione" dei bisogni primari, siano altamente rinforzati dal sistema mesolimbico, definito anche sistema "gratificatore".

La maggior parte delle droghe svolge la sua azione farmacologica, a livello dei neuroni del sistema mesolimbico o delle fibre afferenti od efferenti da esso; la dopamina appare particolarmente coinvolta nel meccanismo di rinforzo da esse indotto. Si pensa che la loro azione sul sistema limbico o sulla via cortico-limbica, sia mediata da fattori genetici diversi spiegando come taluni soggetti potrebbero essere predisposti a sviluppare il meccanismo della dipendenza. Sebbene per talune sostanze d'abuso i risultati siano ancora incerti⁴, una predisposizione genetica è stata dimostrata attraverso l'analisi di

- sulla sostanza reticolare, che induce sedazione.

APPARATO RESPIRATORIO

Si osserva depressione respiratoria ascritta ad una ridotta risposta bulbare alla CO₂.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

A carico dell'apparato cardiovascolare è possibile ipotensione ortostatica, probabilmente dovuta a vasodilatazione periferica.

Tossicodipendenza e gravidanza

È stata dimostrata una correlazione tra assunzione materna di oppiacei, prima del parto, e depressione dei centri

fattori ereditari che rendono l'individuo più suscettibile all'abuso di alcool.

L'azione delle droghe sulle strutture neuronali si distingue in acuta e cronica. La prima presiede ai cambiamenti biochimici delle cellule del sistema nervoso centrale e garantisce il rinforzo, traducendosi in un aumento del piacere, della gratificazione e nella ricerca della droga stessa. Si realizza un incremento della dopamina nella via cortico-limbica: cocaina ed amfetamine ne determinano un aumento diretto, gli oppiacei indiretto. L'esposizione prolungata alla sostanza, invece, genera gli effetti cronici che possono essere permanenti, a breve o lungo termine. Nel primo caso, si può verificare degenerazione delle terminazioni nervose dove essa agisce; nel secondo, l'interruzione dell'assunzione della droga provoca astinenza e ricerca della sostanza (craving) per ripristinare l'equilibrio biochimico perduto. Gli additivi utilizzati con il farmaco possono contribuire al verificarsi di danni permanenti come neuropatie periferiche, ambliopia, leucoencefalopatie e mielopatie.

bulbari del respiro nel neonato. La miosi è un segno tipico e permette la diagnosi differenziale dall'asfissia da parto, consentendo la somministrazione dell'antagonista specifico, il naloxone.

È anche possibile registrare la sindrome da astinenza neonatale, che può presentarsi con una variabilità dal 50% al 90% dei casi nei figli di madri eroinomane ed una sintomatologia che si manifesta dopo 12-24 ore o 2-4 giorni dalla nascita.

Gli *oppiacei*, infine, hanno la capacità di superare il filtro placentare e di passare nel latte materno.

1.3. EROINA

Per la sua spiccata azione sedativa, l'*eroina*^{II} ha avuto in passato un'indica-

^{II} L'*eroina* è stata sintetizzata per la prima volta nel 1874 dal ricercatore inglese C.R. Wright, ma, i suoi effetti sugli animali non furono ritenuti interessanti. Nel 1897, quando l'acetilazione divenne una tendenza diffusa per ottenere molecole più attive, Felix Hoffmann, chimico tedesco dipendente della Bayer, realizzò l'acetilazione dell'acido salicilico, ottenendo l'Aspirina e, dopo 11 giorni, quella della *morfina*, producendo l'*eroina*. Lo scopo era di ottenere una molecola più efficace della *codeina* per sedare la tosse nella tubercolosi e nelle altre patologie respiratorie; pertanto, si diffuse la possibilità di acquistare liberamente svariate preparazioni farmaceutiche della sostanza. Ma, nel 1905, quando si notò che la città di New York aveva consumato circa due tonnellate di *eroina*, l'*eroinomania* divenne un'emergenza sanitaria. Nel 1925, Italia e Stati Uniti d'America vietarono produzione, importazione e uso della sostanza. Nello stesso anno fu firmata, a *Ginevra*, la *Convenzione Internazionale dell'Oppio*. Tuttavia, la forte richiesta

zione specifica, allo scopo di deprimere il centro della tosse. Ma la completa abolizione del riflesso, piuttosto che il suo indebolimento, anche a piccole dosi, ben presto ne ha controindicato l'utilizzo. E non presentando alcun vantaggio sotto l'aspetto terapeutico rispetto ad altri farmaci, anzi inducendo rapida dipendenza, la sua produzione e il suo impiego medico sono stati completamente messi al bando dall'O.M.S.

L'eroina è la droga che più di ogni altro oppiaceo, sin dal 1930, si è imposta all'attenzione del consumatore. Nei Paesi Occidentali viene assunta preferenzialmente per via iniettiva e, occasionalmente, nasale, mentre nella maggior parte dei Paesi Asiatici mediorientali è fumata⁵. Il suo consumo, in Italia, favorito dal calo del prezzo, è esploso tra il 1971 e 1973, quando fu commercializzata con un marketing simile a quello utilizzato per i detersivi.

Profilo farmacologico

L'eroina^{III}, che è 3,6-diacetilmorfina, la cui formula è $C_{17}H_{17}NO(C_2H_3O_2)_2$, è

fece nascere rapidamente i laboratori clandestini.

^{III} Viene venduta al dettaglio racchiusa in piccole buste di carta. La varietà di eroina più comune è la *brown sugar*. La diffusione dell'eroina è in fase di riduzione nei Paesi dell'Europa Occidentale e Centrale, mentre è in aumento nell'area orientale e balcanica. Quella consumata in Europa è prodotta prevalentemente in Afghanistan e giunge nel continente attraverso le rotte dei Balcani, che terminano nei Paesi Bassi. Il maggior numero di sequestri è in Gran Bretagna, seguono la Germania e l'Italia.

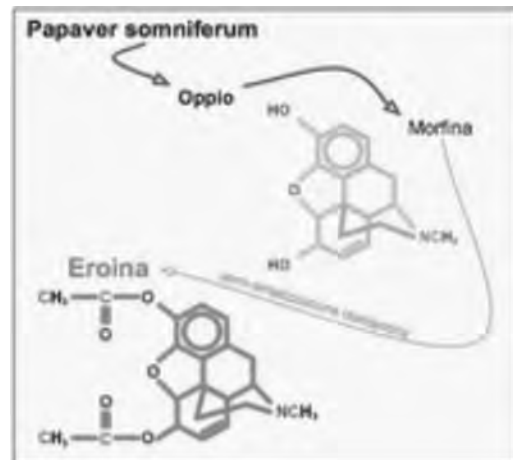


Figura 1.1 Struttura chimica dell'eroina.

una sostanza semisintetica derivata dalla acetilazione della morfina che è il principio essenziale dell'oppio da cui questa viene estratta.

Nella Figura 1.1 è rappresentata la struttura chimica dell'eroina.

Si presenta sotto forma di polvere bianca e cristallina, è inodore ed ha sapore leggermente amaro; è pressoché insolubile negli oli, scarsamente solubile in alcol a bassa temperatura, mentre si scioglie quando l'alcol viene riscaldato.

Nei laboratori clandestini la preparazione parte, generalmente, dall'oppio grezzo, passa alla morfina base e da qui giunge all'eroina. La purezza, che generalmente è superiore al 40%, ma che può giungere al 90%, dipende dal numero di volte in cui essa viene trattata con cloroformio. L'eroina numero 4 contraddistingue la forma più pura, l'eroina numero 3 quella meno pura. Questo tipo di eroina si distingue dall'eroina da strada, che è una miscela di più sostanze, in par-

te derivanti dall'*oppio*, in parte costituite dalle, così dette, *sostanze da taglio*.

L'*eroina* è più liposolubile della *morfina*, perciò supera velocemente la barriera ematoencefalica generando l'effetto stupefacente definito "rush".

Essa viene trasformata, nel fegato, in *morfina*. Sotto tale forma la sua eliminazione avviene nelle urine nel giro di 24 ore.

Impiego voluttuario

- Sono noti quattro diversi tipi di *eroina*:
- *bianca*, di origine prevalentemente thailandese che è la più pura;
 - *rosa*, proveniente dalla Birmania;
 - *brown sugar*, così chiamata per il suo aspetto simile allo zucchero di canna ed è la meno pura;
 - *al limone*, di origine turco-iraniana, così detta perché si scioglie facilmente in acqua acidulata con acido citrico.

L'*eroina* fa parte delle sostanze più ricercate dai tossicodipendenti. Posta in un cucchiaino, dopo l'aggiunta di acqua e dopo l'acidificazione ottenuta con alcune gocce di limone, viene riscaldata con un fiammifero od un accendino, aspirata con una siringa ed iniettata.

Questo, che tuttavia è il metodo preferito, non è l'unico per assumerla, dal momento che alcuni soggetti preferiscono:

- sniffarla;
- riscaldarla inalandone il fumo ("Chasing the Dragon");
- fumarla in una pipa comune o ad acqua;
- fumarla in uno spinello di marijuana;

- fumarla in una comune sigaretta di tabacco.

Molte sostanze usate a scopo ricreativo, compresa l'*eroina*, hanno effetti sulla sessualità:

- inducendo comportamenti più disinibiti;
- accrescendo il desiderio e la libido;
- aumentando la potenza sessuale;
- incrementando il piacere e la durata dell'orgasmo (Tabella 1.3) ⁶.

Una recente modalità di assunzione è l'inalazione del *Cobret*^{IV}.

^{IV} Il *Cobret*, che è la sostanza di scarto dell'*eroina*, è chiamata in gergo "fondo della pentola".

Posta su un foglio di alluminio e riscaldata con un accendino, forma un rivoletto che scorre come un serpentello, il *Cobra*, che, inseguito con una cannuccia, permette di inalare i vapori che esso libera. Questa sembra essere la modalità di inalazione più diffusa, sia per la facilità di assunzione che per i bassi costi di mercato.

Una dose di *Cobret* ha una percentuale di *eroina* più alta rispetto a quella classica, mentre sono uguali le sostanze da taglio. Di conseguenza, gli effetti sono più nocivi e la crisi di astinenza, caratterizzata da dolori muscolari, vomito, crampi, sudorazione e brividi è più intensa al pari della dipendenza fisica, psichica e del *craving*.

La sostanza è presente sul mercato clandestino, sotto forma di palline sigillate con carta di alluminio e pellicola trasparente. Queste sono tenute in bocca dagli spacciatori che, all'occorrenza, all'arrivo della poliza, le ingoiano senza conseguenze, dal momento che il rivestimento ostacola l'assorbimento.

Il fumo del *Cobret* ha quasi lo stesso effetto dell'*eroina* iniettata, infatti, parte della so-

Tabella 1.3. EFFETTI DI TALUNE SOSTANZE D'ABUSO SUL COMPORTAMENTO SESSUALE.

| Sostanza Effetto | Inibizione | Libido | Potenza | Erezione | Qualità dell'orgasmo | Durata del coito |
|---------------------|------------|--------|---------|----------|-------------------------|---------------------|
| Ac. lisergico | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Amfetamine | ↓↓ | ↑ | ↔ | ↔ | ↑↑ | ↑↑ |
| Cocaina | ↓↓↓ | ↑ (↓) | ↑↑ | ↑ (↓) | ↑↑ | ↑↑ |
| Crack | ↓↓ | ? | ↑ | ? | ↑ | ↔ |
| Ecstasy | ↓ | ? | ? | ? | ? | ? |
| Eroina | ↓ | ↓↓↓ | ↓↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Marijuana | ↓↓ | ↔/↓ | ↔ (↓) | ↔ | ↔ | ↔ |

↔ = effetto non rilevabile; ↓ = depressione moderata; ↓↓ = depressione; ↓↓↓ = depressione significativa; ↑ = aumento moderato; ↑↑ = aumento;

Effetti farmacologici

Gli effetti farmacologici dell'*eroina* sono molto simili a quelli della *morfina*, ma più intensi (Tabella 1.4). Nell'organismo viene rapidamente trasformata nel suo metabolita attivo, la *6-monoacetilmorfina*, che, dopo aver attraversato velocemente la barriera ematoencefalica, svolge un'azione diretta sui centri pontini e bulbari riducendo la sensibilità agli incrementi della PaCO₂, deprimendo la regolazione automatica della ventilazione, attenuando la frequenza ed il volume-minuto ed alterando gli scambi gassosi. La *6-monoacetilmorfina* segue, poi, il

stanza si volatilizza o è distrutta. Tuttavia gli effetti sono ugualmente dannosi, tanto da portare alla morte.

L'assuntore non si ritiene un "tossico" perché considera "il bucarsi" la pratica da condannare. Ma, in seguito all'aumento delle dosi, egli giunge anche all'iniezione del *Cobret*.

Tabella 1.4. EFFETTI FARMACOLOGICI CONSEQUENTI ALLA SOMMINISTRAZIONE PER VIA ENDOVENOSA DELL'EROINA.

| |
|---|
| Tremori |
| Vomito |
| Astenia |
| Diarrea |
| Brividi alternati ad arrossamento e sudorazione |
| Contrazioni muscolari |
| Dolori addominali, alle spalle e alle estremità |

destino metabolico della *morfina* e, come tale, in forma libera o coniugata, viene escreta nell'urina.

Gli effetti extraencefalici indotti dalla tossicità dell'*eroina da strada* sono dovuti alla:

- azione propria dell'*eroina*;
- azione delle sostanze da taglio;
- via di somministrazione;
- concentrazione batterica o di tossine.

1. Mentre i morfinomani prendono la dose giornaliera per mantenere costanti particolari condizioni per loro divenute normali, e per evitare i sintomi di astinenza, gli eroinomani continuano ad assumere il farmaco per i suoi effetti euforizzanti, rendendo sempre più difficile lo svezzamento. Tanto che, anche dopo apparente disassuefazione, quasi sempre essi ricadono nell'abitudine voluttuaria, divenendo spesso asociali, pericolosi e addirittura criminali.

Lo stato nutritivo e la validità dei meccanismi di difesa dell'organismo sono fattori condizionanti gli effetti suddetti.

Dipendenza

Le manifestazioni derivanti dall'assunzione protratta di *eroina* rappresentano un "modello" tipico di *dipendenza*^V, (Vedi Capitolo 4 – La Tossicodipendenza) dove, anche gli adulteranti, che caratterizzano la cosiddetta "eroina tagliata", svolgono un ruolo.

DIAGNOSI DI DIPENDENZA

Il DSM IV – Diagnostic and Statistical Manual – dell'American Psychiatric Association, definisce la dipendenza come l'uso ripetuto di una sostanza che gene-

^V Sebbene la maggior parte degli studi riguardanti la dipendenza sia relativa all'alcoolismo, vi sono dati riguardanti altre droghe. Una ricerca, condotta su 3000 coppie di fratelli gemelli, ha permesso di evidenziare influenze genetiche nella dipendenza da *eroina* e di individuare fattori addizionali, fra i quali quelli familiari e sociali, condizionanti una vulnerabilità verso i disturbi da abuso di sostanze ⁷.

ra problemi in vari ambiti dell'esistenza. Un individuo è considerato dipendente da oppiacei se nel giro di un anno presenta almeno tre delle seguenti condizioni:

- tolleranza;
- astinenza;
- uso di sostanza in quantità maggiore di quanto previsto;
- utilizzo della sostanza nonostante le conseguenze da essa derivanti.

È stato dimostrato che fattori genetici influenzano il rischio individuale di dipendenza da oppiacei, nonché la vulnerabilità ai problemi correlati con il loro abuso.

Esistono almeno tre categorie di persone in cui il rischio di dipendenza o abuso è aumentato. Alla prima appartengono i pazienti affetti da sindrome di dolore cronico ed abusano dei farmaci prescritti. Alla seconda, medici, infermieri e farmacisti che possono accedere facilmente a queste sostanze per favorire il sonno, combattere lo stress o alleviare dolori fisici, aumentando le dosi con lo sviluppo della tolleranza. Della terza fanno parte coloro che acquistano la droga per strada con lo scopo di "tirarsi su". Il tossicodipendente da strada, inizia ad assumere la dose occasionalmente, spesso dopo avere assunto *marijuana*, sedativi o stimolanti.

DIAGNOSI DI ABUSO

È la condizione in cui, pur non presentando dipendenza, il soggetto:

- incorre in ripetuti problemi penali;
- dimostra una ridotta capacità di compiere i propri doveri;

Tabella 1.5. SOSTANZE DA TAGLIO DELL'EROINA.*Sostanze farmacologicamente attive*

Amfetamine

Cocaina

Procaina

Caffeina

Sostanze inerti

Resina di gomma

Talco (trisilicato di magnesio)

Amido

- utilizza il farmaco in condizioni pericolose;
- continua l'assunzione senza curarsi delle conseguenze.

EROINA TAGLIATA

Nel passare dal produttore al consumatore il grado di purezza dell'*eroina* si modifica, perché viene "tagliata" con varie sostanze, le più usate delle quali sono riportate nella Tabella 1.5. L'effetto farmacologico tipico svolto dalla sostanza può, pertanto, essere mascherato, o, addirittura, invertito in seguito all'azione combinata di più farmaci psicotropi.

Talvolta può accadere che per l'enorme quantità di "tagli" praticati anche dal consumatore-piccolo-spacciatore e messi in atto per ricavarne risorse economiche per l'acquisto di altre quantità, il contenuto di *eroina* vada riducendosi fino alla scomparsa dell'effetto voluttuario. Tuttavia anche in tali circostanze è stato possibile osservare, in relazione al rituale adottato per la preparazione della sostanza, una *pseudodipendenza* e, con essa, il fenomeno dello *pseudoeroinismo*, ma non la *sindrome da astinenza*

dopo interruzione dell'assunzione della sostanza.

Tolleranza

Continuando ad assumere l'*eroina*, l'organismo ha bisogno di dosi sempre maggiori per ottenere gli effetti iniziali. Pertanto, mentre per un individuo che non ha mai assunto un derivato dell'*oppio*, 20 mg potrebbero essere letali, a causa del fenomeno della tolleranza è possibile osservare tossicodipendenti che assumono 2,5 g di *eroina da strada* al giorno, corrispondenti a 250 mg di *eroina* pura, se la concentrazione era del 10% e a 500 mg, se era del 20%; ossia dosi da 10 a 20 volte superiori a quella che sarebbe letale in un soggetto non dipendente, senza incorrere in complicanze che comportino un rischio per la vita.

Overdose

A causa del *fenomeno della tolleranza*, secondo il quale per poter ottenere gli effetti iniziali ogni organismo ha bisogno di dosi progressivamente crescenti di sostanza, ogni variazione della concentrazione di questa, che può avvenire anche, semplicemente, cambiando rivenditore^{VI}, si può tradurre in un rischio di *overdose* (Tabella 1.6). Questa comporta gravi

^{VI} Può accadere, infatti, che cambiando fornitore, si acquisti *eroina* meno "tagliata" e, pertanto, vengano assunte dosi ad una concentrazione superiore rispetto a quella precedentemente comprata da un altro. Infatti l'*eroina da strada* può avere una purezza che va dallo 0% al 99%. Per cui la vendita ad un assuntore, che si aspetta *eroina* concentrata al 5%, di *eroina* al 30%, potrebbe indurre effetti letali.

Tabella 1.6. MANIFESTAZIONI SISTEMICHE DA OVERDOSE DI EROINA.

| |
|----------------------------|
| <i>Respiratorie acute</i> |
| Depressione respiratoria |
| Edema polmonare |
| <i>Cardiocircolatorie</i> |
| Ipotensione e tachicardia |
| Fibrillazione ventricolare |
| Arresto cardiaco |
| <i>Altre</i> |
| Ipotermia e miosi |
| Obnubilamento del sensorio |
| Perdita di coscienza |
| Convulsioni e coma |
| Compromissione renale |
| Exitus |

pericoli e, perciò, dev'essere prontamente antagonizzata. In tal caso il *naloxone* (Narcan: 0,001 mg/kg ev), che è un antagonista dei recettori per gli *oppiacei*, costituisce l'antidoto di elezione (vedi Paragrafo 4.2).

Allo scopo di evitare i rischi dell'*overdose*, il consumatore, attento, stabilisce una sorta di legame con il suo spacciatore, perché sa bene che ogni variazione importante della concentrazione della sostanza si può tradurre in un'*overdose*, o può essere insufficiente per impedire i sintomi di *astinenza*.

Durante il periodo della disintossicazione, senza l'uso di *oppiacei-oppioidi*, la *tolleranza* viene neutralizzata in una settimana. Pertanto, se un individuo ricomincia a prendere la dose che assumeva una settimana prima, muore per *overdose*. Quindi, la disintossicazione ha valore soltanto se è seguita da interventi idonei ad allontanare l'assuntore dalla sua abitudine voluttuaria.

Assuefazione e sindrome da astinenza

L'*assuefazione* è quel fenomeno che si verifica in seguito alla somministrazione prolungata di un farmaco, di cui si riduce o annulla l'efficacia, con l'imperioso bisogno di aumentarne la dose.

La *sindrome da astinenza* (Tabella 1.7) è generalmente controllata dalla somministrazione di *morfina* o *metadone*, la cui dose terapeutica dipende dal grado di astinenza (vedi Capitolo 4 - La Tossicodipendenza).

Tempo d'insorgenza, durata e gravità sono correlate alle caratteristiche della sostanza e del paziente (Tabella 1.8).

Dopo 6-8 ore dall'assunzione di *eroina*, compaiono ansia e craving e, alla fine della prima-seconda giornata, la fase acuta che regredisce nell'arco di altri 2-3 giorni, mentre l'intera sindrome, non trattata, si esaurisce in 7-10 giorni. Nel caso del *metadone*, i sintomi sono presenti dopo 24-48 ore; la sindrome raggiunge l'acme dopo 4-6 giorni, è meno intensa di quella da *eroina*, ma persiste per 2-3 settimane in più.

Tabella 1.7. MANIFESTAZIONI DELLA SINDROME DA ASTINENZA DA EROINA.

| |
|--|
| Agitazione, ansia e irritabilità |
| Sudorazione e brividi |
| Rinorrea |
| Tremori |
| Insomnia |
| Vomito |
| Midriasi e lacrimazione |
| Tensione muscolare e crampi addominali |
| Dolore lombare e paravertebrale |
| Ipertensione arteriosa, tachicardia e collasso |

Tabella 1.8. SINTOMI E LORO TEMPO DI INSORGENZA NELLA SINDROME DA ASTINENZA DA EROINA E METADONE

| Ore dall'ultima assunzione | | |
|----------------------------|------------|---|
| Eroina | Metadone | Sintomatologia |
| 6-8 | 12 | Desiderio di assumere la sostanza, ansia |
| 8 | 34-48 | Rinorrea, lacrimazione, agitazione, sudorazione |
| 12 | 48-72 | Dolori e crampi muscolari, artralgie, midriasi, piloerezione, vampate di calore, brividi di freddo |
| 18-24 | 72-96 | Aggravamento dei sintomi sopra riportati, insonnia, ipertensione, polipnea, tachicardia, ipertermia, crampi addominali, nausea |
| 36-72 | 4-6 giorni | Peggioramento dei sintomi sopra riportati, diarrea, vomito, eiaculazione e orgasmo spontaneo, leucocitosi, eosinopenia, emoconcentrazione, iperglicemia |

Complicanze renali da abuso di eroina

Le complicanze renali sono frequenti negli eroinomani e tutti gli elementi strutturali del parenchima possono essere interessati. La causa più frequente di insufficienza renale acuta è legata alla rabdomiolisi che, in corso di coma da overdose, può essere aggravata dall'ipossiemia, ipotensione e disidratazione.

Nei tossicodipendenti sono frequenti le nefropatie di origine infettiva dove l'agente responsabile più spesso in causa è lo stafilococco. Nella maggior parte dei casi è presente la sindrome nefritica acuta, setticemia ed endocardite. Le nefropatie croniche più comuni sono rappresentate da rabdomiolisi e glomerulosclerosi focale.

1.4. METADONE

Il *metadone*, 6-dimetilamino-4, 4-difenil-3-eptadone, ha struttura difenilpropilamminica, proprietà farmacodinamiche simili a quelle della *morfina* ed azione prevalentemente sul sistema nocicettivo.

Assorbimento

Assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, raggiunge livelli plasmatici, rilevabili, già dopo 30 min e concentrazioni massime dopo 2-4 ore ⁸.

Distribuzione

L'emivita plasmatica è di 20 ore, ma, supera le 25, quando è assunto cronicamente in quantità di 100 mg, 120 mg al giorno.

A causa della sua ampia diffusione nei tessuti, compreso quello adiposo, la sindrome da astinenza si manifesta in maniera più mite e graduale, anche se più prolungata, rispetto a quella indotta dalla *morfina*. Il *metadone* ha la capacità di attraversare la placenta e concentrarsi nel liquido amniotico ⁹.

La miosi è correlata ai livelli plasmatici raggiunti dalla sostanza assunta e, in corso di dolore neoplastico cronico, l'efficacia massima si rivela dopo 1-2 ore per decrescere dopo 4-5 ¹⁰.

Metabolismo ed eliminazione

Il metabolismo epatico avviene con un processo di N-demetilazione ossidativa, fino alla formazione di *metadolo* e *nor-metadolo* che si ritrovano nelle urine.

Le vie di eliminazione del *metadone* sono:

- urine;
- sudore;
- feci;
- latte materno.

Il *metadone* è eliminato con il sudore e, prevalentemente, con le urine. L'emivita è variabile ed è correlata con il pH urinario ed è di 42 ore con pH 8, 19 con pH 5 ¹¹. Con dosi inferiori a 50 mg al dì è eliminato immodificato con le feci, superiori a 20 mg, con il latte materno.

Trattamento sostitutivo

Il trattamento protratto di *metadone*, con dosaggio e via di somministrazione personalizzati, delinea talune fasi sequenziali orientate al raggiungimento di

una condizione tale da eliminare il *craving* come segue:

- fase di preparazione: diagnostica la dipendenza da *oppiacei*, instaura una relazione terapeutica con il paziente fino al consenso informato;
- fase di induzione: individua la dose utile per evitare l'astinenza e la sedazione;
- fase di stabilizzazione: assicura una buona compliance del paziente e termina, generalmente, dopo 2-3 mesi, quando scompaiono l'azione stupefacente, il craving e gli effetti collaterali dell'eroina;
- fase di mantenimento: dura 2-3 anni; il suo obiettivo è la conservazione dello stato di salute, l'acquisizione di una attività lavorativa produttiva, la capacità di adattamento all'ambiente, il rafforzamento delle relazioni interpersonali, l'ascesa sociale, l'eliminazione dell'attività criminale;
- fase di divezzamento: dura da 4 mesi ad 1 anno ed ha lo scopo di eliminare la dipendenza dal *metadone*, evitare le recidive, stabilizzare gli obiettivi raggiunti;
- fase di dimissione: avviene per inadeguata risposta del paziente alla terapia dopo un divezzamento a dosi scalarli di 5 mg ogni 3-5 giorni ¹².

1.5. BUPRENORFINA

La *buprenorfina*, sintetizzata agli inizi degli anni '70, deriva dalla *tebaina*, alcaloide dell'*oppio* ed appartiene alla famiglia degli *orvinoli*. Ha la capacità di liberare dopamina nel nucleo occubens, che è una struttura di notevole importanza per le funzioni connesse con gli stati emotivi.

Somministrata per via intramuscolare, raggiunge la massima concentrazione ematica in 5 min e, sublinguale, dopo 1,5-2 ore. Si concentra nel polmone, cuore, fegato, rene, cervello e svariati studi dimostrano il suo passaggio attraverso la barriera placentare.

L'escrezione avviene per via biliare; il 60%-90% è rilevabile nelle feci, il rimanente nelle urine in un periodo di circa 96 ore.

Dopo assunzione orale, ha un effetto analgesico 7-10 volte superiore a quello della *morfina* e maggiore durata d'azione. Ha azione disforica inferiore a quella dell'*eroina*.

La sindrome d'astinenza è simile a quella indotta dalla *morfina*, ma più limitata¹³.

Utilizzata prima a scopo analgesico, la *buprenorfina* apre la strada come sostituto nella dipendenza da *oppiacei*, delineandosi una buona alternativa al trattamento con *metadone*.

1.6. PENTAZOCINA

La *petazocina* fa parte degli *oppiacei*, responsabili di eventi respiratori acuti¹⁴. Il quadro clinico è simile a quello indotto dal *metadone* e dalla *morfina*, tuttavia, se nella fase acuta il trattamento è analogo, le scelte terapeutiche successive sono correlate alla singola molecola.

1.7. CODEINA

Scoperta nel 1832, la *metilmorfina* trova il suo impiego come sedativo della tosse e scarsamente come stupefacente.

Sebbene sia più conosciuto l'Edema Polmonare Acuto (EPA) da overdose di *eroina*, questo è stato registrato anche dopo assunzione di *codeina*¹⁵, *paraldeide*¹⁶, *propossifene*¹⁷, *cocaina*¹⁸ ed altre sostanze.

1.8. PROPOSSIFENE

In seguito ad abuso di *propossifene*, che è un narcotico, è stato segnalato Edema Polmonare Acuto (EPA)¹⁹⁻²², fibrosi e granulomatosi polmonare^{23, 24}, adenopatie ilari e mediastiniche^{25, 26} ed altre patologie riportate nella Tabella 6.1.

1.9. INTERAZIONE TRA SISTEMA IMMUNITARIO E OPPIACEI

Sebbene l'immunità cellulare sia generalmente depressa negli assuntori di *eroina*, si ritiene che, rispetto al ruolo svolto dai microrganismi introdotti con le siringhe ed i materiali infetti, essa abbia un'influenza modesta nella patogenesi delle infezioni. Infatti, sui linfociti e monociti sono presenti recettori per gli oppiacei che potrebbero essere modulati dalla somministrazione endogena della droga.

Le modificazioni del sistema immunitario si esprimono a carico del rapporto tra linfociti T-Helper e T-Suppressore con una prevalenza di questi ultimi, condizionando una minore resistenza alle infezioni fungine, protozoarie e virali. Nella Tabella 1.9 sono riportate le principali alterazioni.

È stato osservato che il *metadone* riduce in vitro la funzione linfocitaria e la citotossicità natural-killer correlata.

Tabella 1.9. ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE SEGNALATE NEGLI ASSUNTORI CRONICI DI EROINA.

| Tipo di alterazione | Entità del danno |
|--|------------------|
| Diminuzione del rapporto T-Helper/T-Suppressor | ++++ |
| Linfopenia | ++++ |
| Ipergammaglobulinemia | ++++ |
| Incremento delle IgM | ++++ |
| Anergia cutanea | ++++ |
| Riduzione dei livelli degli ormoni timici | ++++ |
| Incremento delle IgG | +++ |
| Ridotta chemiotassi dei monociti | +++ |
| Alterata funzione dei linfociti T | ++ |
| Anticorpi antimuscolo liscio | ++ |
| Trombocitopenia autoimmune | + |

1.10. SINDROME DA ASTINENZA NEL NEONATO

La Sindrome da Astinenza Neonatale (NAS -Newborn Abstinence Syndrome) definisce le manifestazioni cliniche che insorgono nel neonato di una madre, che interrompe la regolare assunzione di sostanze stupefacenti durante la gravidanza ²⁷.

Sebbene, in senso stretto, NAS identifi- ca la crisi da astinenza da oppiacei: metadone, eroina, morfina, pentazocina ²⁷, in senso più ampio configura la situazione in cui la madre abbia fatto uso abituale di farmaci o altre droghe: allucinogeni, barbiturici, litio, antidepressivi triciclici ²⁸.

È ormai accertato che l'uso di stupefacenti in gravidanza genera conseguenze sia immediate che a distanza. Infatti, il

neonato rischia di sviluppare complicanze intrauterine come:

- infezioni
- asfissia
- malformazioni
- ritardo di sviluppo ²⁹

ed, alla nascita:

- basso indice di Apgar
- ARDS
- basso peso
- ittero ²⁹

nonché problemi a lungo termine:

- ritardo dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio ³⁰
- maggiore incidenza di SIDS ³¹.

Negli USA le donne che fanno uso di cocaina ed altri oppiacei in gravidanza sono circa il 3% ³², come anche in Australia ³³, mentre, a seconda degli studi pubblicati, sono tra l'11 e il 16% quelle che assumono droghe a Londra ³⁴. Ciò fa comprendere come queste hanno un'elevata probabilità di partorire un figlio con NAS. Infatti, tale patologia può presentarsi, con gravità variabile, nel 50-90% dei nati da madri eroinomani, nel 75-90% dei figli di coloro che assumono metadone e nel 15-30% dei figli di madri che assumono barbiturici in gravidanza ¹.

Manifestazioni cliniche della NAS

In caso di assunzione di eroina la NAS esordisce entro le prime 24 ore e, di metadone, tra le 72 ore e la prima settimana di vita ²⁷.

Una diagnosi precoce riduce la probabilità che il neonato muoia o riporti dan-

ni permanenti a carico del sistema nervoso²⁹. La sindrome è caratterizzata da manifestazioni a carico del sistema nervoso, dell'apparato respiratorio e dell'apparato gastrointestinale²⁹.

- Sistema Nervoso Centrale
 - Iperattività
 - Iperirritabilità
 - Aumento del tono muscolare
 - Tremori e mioclonia
 - Starnuti, singhiozzo e sbadigli
 - Disturbi del sonno
 - Febbre
- Apparato respiratorio
 - Tachipnea: oltre 60 atti respiratori a riposo
 - Ipersecrezione
- Apparato gastrointestinale
 - Vomito
 - Salivazione profusa
 - Diarrea
 - Crampi addominali

BIBLIOGRAFIA

1. Nizzoli U, Pissacroia M. Trattato completo degli abusi e delle dipendenze, Vol. II, p. 751, PICCIN, Padova, 2004.
2. Osler W. Oedema of left lung-morphia poisoning. In published Memoirs And Communications Pathological Report of the Montreal General Hospital, 2:39,1880.
3. Harrison. Principi di Medicina Interna. McGraw-Hill, Milano, 1992.
4. US CONGRESS. Office of Technology Assessment: Biological component of substance abuse addiction: OTA-BP-BBS-117, Washington. DC, US Government Printing Office, September, 1993.
5. Cohen WE, Inaba DS. Uppers, downers, all arounders. Physical and Mental Effects of Psychoactive Drugs, 2nd Edition, 1993, CNS Productions, INC. Ashland.
6. Hertoft P. Uso di farmaci e comportamento sessuale. Sessuologia clinica, Ed. Ferro, Milano, 385, 1982.
7. Harrison. Principi di Medicina Interna, Vol 2 p. 2973. McGraw-Hill, Milano, 2002.
8. Berebely K, Volavka J, Mule S *et al.* Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. Clin Pharmacol Ther, 18: 180-90, 1975.
9. Blinick G, Inturrisi CA, Jerez E. Amniotic fluid methadone in women maintained on metadone. MtSinai J Med NY, 41: 254-9, 1974.
10. Beaver WT, Wallenstein SL, Honde R. A clinical comparison of the analgesic effect of methadone and morphine administered intramuscularly and of orally and parenterally administered methadone. Clin Pharmacol Ther, 8: 415-26, 1967.
11. Baselt RC, Casseret LJ. Urinary excretion of methadone and metabolites in man. Clin Pharmacol Ther, 13: 64, 1971.
12. Nizzoli U, Pissacroia M. Trattato completo degli abusi e delle dipendenze, Vol II, p. 754, PICCIN, Padova, 2004.
13. Johnson RE, Eisseberg T, Stitzer ML *et al.* Buprenorphine Treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate day dosing. Drug and Alcohol Depend, 40: 27-35, 1995.
14. Thompson JW. Clinical pharmacology of opioid agonists and partial Agonists, In Doyle D (ed): Opioids in treatment of cancer pain. International Congress and Symposium Series, London: Royal Society of Medicine Services, 146: 17-38, 1990.
15. Sklar J, Timms RM. Codeine induced pulmonary edema. Chest, 230-1, 1977.
16. Mountain R, Ferguson S, Fowler A, Hyers A. Noncardiac pulmonary edema following administration of parenteral paraldehyde. Chest 82:371-2, 1982.
17. Bogartz LJ, Miller WC. Pulmonary edema associated with Propoxyphene intoxication. JAMA, 215:259-62, 1971.
18. Alfred RJ, Ewer S. Fatal pulmonary edema following intravenous "freebase" cocaine use. Ann Emerg Med, 10:441-2, 1981.

19. Duberstein JL, Kaufman DM. A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin induced pulmonary edema. *Am J Med*, 57:704-14, 1971.
20. Bogartz LJ, Miller WC. Pulmonary edema associated with Propoxyphene intoxication. *JAMA*, 215:259-62, 1971.
21. Katz S, Aberman A, Frand UI, Stein IM, Fulop M. Heroin pulmonary edema: evidence of increased pulmonary capillary permeability. *Am Rev Res Dis*, 106:472-4, 1972.
22. Frank UR, Shim CS, Williams MH. Heroin induced pulmonary edema: sequential studies of pulmonary function. *Ann Intern Med*, 77:29-35, 1972.
23. Douglas FG, Kafilmont KJ, Patt NL. Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology. *Ann Intern Med*, 75:865-72, 1971.
24. Sieniewicz DJ, Nidecker AC. Conglomerate pulmonary disease: a form of talcosis in intravenous methadone abusers. *AJR*, 135: 697-702, 1980.
25. Gumbs RV, McCauley DI. Hilar and mediastinal adenopathy in septic pulmonary embolic disease. *Radiology*, 142:313-5, 1982.
26. Miruis SE, Doyle KJ, Diaconis JN. Transient hilar lymphadenopathy due to bacterial endocarditis. *Chest*, 89:461-3, 1986.
27. Pietro P. Tossicologia Clinica degli avvelenamenti acuti in età pediatrica. SEE Editrice Firenze, 1999.
28. Kent Olson R. Intossicazioni acute. Springer, 1999.
29. Ladewing P, Davidson M. Contemporary Maternal-Newborn Nursing Care. Pearson Prentice Hall. New Jersey, 2006.
30. Campbell S. Parental cocaine exposure and neonatal/infant outcomes. *Neonatal Network*, 22 1:19-21, 2003.
31. Moran BA. Substance abuse in pregnancy. In S Mattson and J E Smith (eds), Core curriculum for maternal newborn Nursing St. Louis: Elsevier.
32. Bhuvaneshwar CG, Chang G, Epstein LA, Stern TA. Cocaine and Opioid Use During Pregnancy: Prevalence and Management. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10: 59-65, 2008.
33. Adhikari P, Summerill A. 1998 National Drug Strategy Household Survey: Detailed findings. AIHW cat. no. PHE 34. Farkas AG, Colbert DL, Erskine KJ. Anonymous testing for drug abuse in an antenatal population. *Br J Obstet Gynaecol*, 102: 563-64, 1995.

