

Orietta Mariotti

## Droghe e lavoro

*Relazione presentata al meeting interno della Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Brescia del 16/04/03*

Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Brescia

INDICE	
1. Definizioni .....	2
2. Criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze psicoattive .....	3
3. Abuso e Tossicodipendenza.....	3
4. Tipi di droghe .....	4
5. Oppioidi .....	4
5.1 Eroina.....	4
5.1.1 Tossicocinetica.....	4
5.1.2 Tossicodinamica.....	4
5.1.3. Effetti acuti .....	4
5.1.4. Intossicazione acuta da eroina .....	5
5.1.5 Sindrome da astinenza .....	5
6. Cocaina .....	5
6.1 Tossicocinetica.....	6
6.2 Tossicodinamica.....	6
6.3 Effetti acuti .....	6
6.4 Reazione tossica.....	6
6.5 Sindrome da astinenza .....	7
7. Derivati Amfetaminici: .....	7
7.1 Cinetica e tossicità.....	7
8. Metilendirossimetamfetamina (MDMA) o "ecstasy" .....	7
8.1 Tossicocinetica.....	7
8.2 Effetti acuti e cronici .....	7
9. Allucinogeni .....	8
9.1 Dietilamide dell'acido lisergico (LSD) .....	8
9.2 Fenciclidina (PCP).....	9
9.2.1 Tossicocinetica.....	9
9.2.2 Effetti acuti .....	9
10. Cannabinoidi .....	10
10.1 Tossicocinetica.....	10
10.2 Tossicodinamica ed effetti acuti .....	10
10.3 Effetti a lungo termine .....	11
11. Abuso di solventi .....	11
12. Dimensione del fenomeno droga .....	11
13. Droghe e lavoro .....	12
14. Legislazione (DPR 309/90) .....	13
15. Medico Competente e diagnosi di tossicodipendenza.....	14
15.1 Indicatori clinici.....	15
15.2 Abuso/tossicodipendenza e comorbidità psichiatrica .....	15
15.3 Esami di laboratorio.....	16
15.3.1 Metodo per l'analisi.....	16
15.3.2 Campione biologico: sangue e urina .....	16
15.3.3 Analisi del capello .....	17
15.3.4. Esame saliva e sudore.....	17
15.4 Limiti dell'esame tossicologico e impiego in medicina del lavoro .....	18
16. Medico Competente e giudizio di idoneità .....	19
17. Inserimento del tossicodipendente al lavoro e riabilitazione. ....	20
18. Medico Competente e prevenzione .....	20
Bibliografia.....	20

## 1. Definizioni

Per **droga** si intende una sostanza psicoattiva che ha un effetto sul sistema nervoso centrale e altera l'equilibrio psicofisico dell'organismo. Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della Sanità sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui all'art. 14, D.P.R. n.309/90, in sei tabelle (Tab. 1-6) che contengono l'elenco di tutte le sostanze e i preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sottoposte a continuo aggiornamento. Alcune di queste sostanze, come ad es. gli psicofarmaci, possono essere usate a scopo curativo sotto stretto controllo medico.

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

- uso ricorrente della sostanza risultante in una incapacità di adempiere ai principali compiti connessi con il ruolo sul lavoro, a scuola o a casa;
- uso della sostanza in situazioni fisicamente rischiose (es. alla guida dell'auto);
- ricorrenti problemi legali correlati all'uso della sostanza;
- persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza (DSM IV).

Con il termine di **tossicodipendenza** si intende invece l'incapacità di mantenere uno stato accettabile di benessere fisico e mentale senza il ricorso alla droga (Silvestrini '02). È necessario precisare che il termine si riferisce all'uso compulsivo di una sostanza e indica nel suo insieme la completa sindrome da dipendenza come definita nel DSM IV (cap. 2); essa pertanto non va confusa con la sola dipendenza fisica. Peraltro la **dipendenza fisica** e la **tolleranza**, che rientrano tra i criteri diagnostici del DSM IV, non sono fenomeni esclusivi della tossicodipendenza; infatti anche l'uso corretto di farmaci per il dolore, per l'ansia o per l'ipertensione può indurre tolleranza e dipendenza fisica, che costituiscono meccanismi di normale adattamento fisiologico all'uso ripetuto di una sostanza; essa può essere una sostanza di uso farmacologico, appartenente a diverse categorie, oppure una sostanza d'abuso (O'Brien, '97).

L'organismo pertanto in risposta all'assunzione di una droga, mette in atto una serie di meccanismi di compenso e di adattamento allo scopo di controbilanciare gli effetti della sostanza assunta; gli effetti di tali meccanismi di compenso non vengono avvertiti finché la droga è presente nell'organismo. Tuttavia l'esistenza di tali meccanismi è dimostrata dal fatto che, con il ripetersi delle assunzioni, l'organismo diventa sempre più resistente alla droga, in quanto quest'ultima per esercitare i propri effetti deve superare i fenomeni di compenso posti in atto dall'organismo. Le droghe, pertanto, se assunte più volte e per un periodo di tempo sufficiente, possono indurre tolleranza che si traduce nella necessità di aumentare le dosi per raggiungere l'effetto desiderato. Inoltre attraverso tali meccanismi di adattamento l'organismo raggiunge un nuovo stato di

equilibrio, diverso da quello iniziale, che per essere mantenuto richiede la presenza della droga.

La mancata assunzione di questa induce la comparsa di una **sindrome da astinenza**, dovuta all'esistenza di meccanismi di compenso non più bilanciati dall'assunzione della sostanza. La sindrome da astinenza può essere pertanto definita come una sindrome specifica per quella determinata sostanza conseguente alla cessazione o riduzione dell'assunzione di una sostanza prima assunta, in modo consistente e prolungato. L'eroina causa uno stato di ipereccitabilità ed iperalgesia, mentre la sindrome di astinenza indotta dalla cocaina è caratterizzata da prostrazione. Le misure difensive e di compenso paradossalmente finiscono pertanto col generare uno stato di dipendenza a quello stesso agente contro il quale esse si attivano.

L'intensità della risposta di adattamento che genera la tossicodipendenza è diversa da droga a droga. È massima per gli oppiacei, è intermedia per gli psicostimolanti ed è praticamente assente per gli allucinogeni. Ne deriva che la dipendenza fisica non solo non è un fenomeno esclusivo delle droghe, ma non è una connotazione costante di tutte le sostanze d'abuso; non si osserva, ad esempio, in caso di assunzione di cocaina, che si caratterizza invece per una forte dipendenza psichica.

Il termine "**tossicomania**" o "tossicofilia", può essere attribuito a tutte le forme di pulsione all'assunzione di droghe, incluse quelle che non comportano dipendenza, il termine "tossicodipendenza" invece dovrebbe essere usato solo in riferimento ad una particolare forma di pulsione come definito dal DSM IV (Silvestrini, '02).

### Tablette sostanze stupefacenti o psicotrope

Nella **Tabella I** sono contenuti:

1. l'oppio e i suoi derivati;
2. le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili e le sostanze ad azione analoga ottenute dagli alcaloidi;
3. le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante;
4. ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ad abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o superiore alle precedenti;
5. gli indolici;
6. i tetraidrocannabinoli ed analoghi;
7. ogni altra sostanza che possa provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali;
8. le preparazioni contenenti le sostanze di cui sopra.

Nella **tabella II** sono contenute:

1. la cannabis indica (foglie e infiorescenze);
2. le preparazioni contenenti questa sostanza (oli, resine, ecc).

Nella **tabella III** sono contenute:

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

Nella **tabella IV** sono contenute:

1. le sostanze di corrente impiego terapeutico, per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica e psichica di intensità e gravità minori rispetto a quelli prodotti dalle sostanze contenute nelle tabelle I e III;
2. le preparazioni contenenti le sostanze di cui sopra.

Nella **tabella V** sono elencate le preparazioni contenenti le sostanze indicate nelle tabelle I, II, III, IV quando, per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, non presentino rischi di abuso e, pertanto, non siano assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione.

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

(<http://www.ministerosalute.it/medicinali/stupefacenti/>)

---

## 2. Criteri diagnostici per la dipendenza da sostanze psicoattive

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

- Sostanza assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto;
- Desiderio persistente, oppure uno o più tentativi infruttuosi di sospendere o controllare l'uso della sostanza;
- Una grande quantità di tempo spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad assumerla, o a riprendersi dagli effetti;
- Interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza;
- Uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema, persistente o ricorrente, di natura sociale, psichica o fisica causato o esacerbato dall'uso della sostanza;
- Tolleranza marcata, ossia bisogno di quantità notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'effetto desiderato e con effetti notevolmente diminuiti con l'uso continuativo della stessa quantità di sostanza;
- Caratteristici sintomi di astinenza.

---

## 3. Abuso e Tossicodipendenza

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

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

- disponibilità/costo
- proprietà gratificanti (rinforzo positivo)
- proprietà motivazionali dell'astinenza (rinforzo negativo)
- velocità insorgenza effetti
- via somministrazione

I composti che inducono intense sensazioni di piacere (euforia) sono più soggetti a un uso continuato. Con il termine rinforzo si indica la capacità di alcune sostanze di provocare effetti che inducono il consumatore ad assumerli in modo continuativo. Le proprietà di rinforzo sono associate alla capacità delle sostanze di aumentare i livelli di alcuni neurotrasmettitori in aree cerebrali critiche.

Il tipo di sostanze e la **via di somministrazione** possono in modo variabile indurre o meno abuso e dipendenza della sostanza stessa; l'esempio più rappresentativo è quello della cocaina. Le foglie di coca possono essere masticate e l'alcaloide viene assorbito lentamente attraverso le mucose orali. Questa via di somministrazione produce bassi livelli ematici di cocaina e, conseguentemente, bassi livelli cerebrali. I blandi effetti stimolanti indotti dalla masticazione delle foglie di coca, usanza diffusa tra i nativi delle Ande, hanno una insorgenza graduale e tale somministrazione ha prodotto scarsi fenomeni d'abuso o dipendenza. L'estrazione della cocaina in forma pura, ha di fatto permesso l'assunzione di dosi elevate della sostanza per ingestione orale o per assorbimento attraverso la mucosa nasale. In tal modo vengono raggiunti elevati livelli ematici con insorgenza più rapida dell'effetto stimolante, cosa che induce il consumatore a ripetere l'assunzione. L'inalazione di vapori di cocaina (crak) induce livelli ematici paragonabili a quelli risultanti dalla somministrazione e.v., dovuti alla notevole area di assorbimento a livello della circolazione polmonare. L'inalazione della cocaina crack ha una maggiore probabilità di indurre tossicodipendenza rispetto alla somministrazione della cocaina per masticazione, per ingestione o per aspirazione intranasale.

Sebbene le variabili relative alla sostanza siano importanti, queste non spiegano completamente l'instaurarsi dell'abuso e della tossicodipendenza. La tossicodipendenza è influenzata anche da **variabili relative al consumatore**, in particolare:

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

Gli effetti delle sostanze sono diversi da un individuo all'altro, in quanto dipendenti dai livelli ematici raggiunti che mostrano ampie variazioni quando una determinata dose viene assunta da diversi individui. Polimorfismi dei geni che codificano enzimi coinvolti nell'assorbimento, nel metabolismo e nell'escrezione, come pure differenze nelle risposte mediate da recettori (diverso numero e distribuzione dei recettori), possono contribuire ai diversi gradi di rinforzo ed euforia riscontrabili nei vari soggetti (O'Brien '97).

Le malattie psichiatriche costituiscono un'altra categoria di variabili individuali. Soggetti ansiosi, depressi, insognni possono osservare, intenzionalmente o casualmente, come certe sostanze determinano una riduzione temporanea dei disturbi lamentati (paragr. 15.2); tali sostanze verrebbero pertanto assunte successivamente quale automedicazione, allo scopo di ridurre i disturbi d'ansia o le alterazioni dell'umore legate alla patologia psichiatrica di base.

#### 4. Tipi di droghe

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

#### 5. Oppioidi

Il termine **oppioidi** deriva dalla scoperta di specifici recettori cerebrali, detti appunto oppioidi, che sono il normale sito di azione di un particolare gruppo di neuromodulatori di tipo polipeptidico: le **endorfine** e le **encefaline**. I recettori oppioidi sono presenti in tutto il sistema nervoso centrale, ma si trovano in concentrazioni elevate soprattutto nel sistema limbico, nel talamo, nello striato, nell'ipotalamo, nel mesencefalo e nel midollo spinale.



Figura 1. Papavero da oppio

Molte sostanze naturali e di sintesi possono interagire in modo specifico con i recettori oppioidi, a livello dei quali agiscono come agonisti (riproducendo gli effetti dei neuromodulatori cerebrali) o come antagonisti (bloccando gli effetti dei peptidi oppioidi endogeni e degli oppioidi agonisti esogeni).

- **Oppioidi endogeni agonisti** ( $\beta$ -endorfine, encefaline, dinorfine)
- **Oppioidi esogeni agonisti:**
  - o **Opiacei stupefacenti** o narcotici (derivati naturali dell'Oppio): morfina, codeina, eroina, laudano
  - o Analgesici semisintetici (ad es. metadone, fentanyl)
- **Oppioidi esogeni antagonisti** (naloxone)

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

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

La sindrome tipica da sovradosaggio da oppioidi esogeni è caratterizzata dalla comparsa di **miosi puntiforme**, **bradipnea** (2-4 atti al minuto), **coma areattivo e flaccido** (Bozza Marrubini, '98).

#### 5.1 Eroina

L'eroina, o diacetilmorfina, è un **alcaloide** che si prepara per acetilazione della **morfina** in posizione 3 e 6. La diacetilazione della molecola della morfina rende l'eroina particolarmente adatta al superamento della barriera ematoencefalica. La morfina è l'alcaloide principale dell'oppio e presenta la struttura di base del fenantrene.

##### 5.1.1 Tossicocinetica

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

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

##### 5.1.2 Tossicodinamica

I recettori stimolati dall'eroina (morfina) sono presenti nelle membrane plasmatiche dei neuroni sensibili del SNC e del Sistema Immunitario (ad es. i linfociti). Tali recettori vengono naturalmente stimolati dai cosiddetti oppioidi endogeni. In particolare l'interazione con i recettori  $\mu$ ,  $\delta$  determinano analgesia, depressione respiratoria, miosi, ipocinesia gastrointestinale e attivazione delle **vie dopaminergiche mesolimbiche**, responsabile degli effetti rinforzanti della morfina (euforia).

I recettori  $\kappa$  supportano l'analgesia e provocano disforia oltre che alterazioni delle secrezioni ormonali.

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

- effetti acuti della sostanza ("flash")
- intossicazione acuta da eroina
- assunzione cronica di eroina
- sindrome da astinenza

##### 5.1.3. Effetti acuti

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

Le sensazioni piacevoli sperimentate inducono il consumatore a ripetere l'assunzione, cosa che nel caso dell'eroina induce rapidamente a tolleranza e dipendenza.

Nei tossicodipendenti l'assunzione può avvenire 2-4 volte/die.

#### 5.1.4. Intossicazione acuta da eroina

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

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

Il trattamento terapeutico dell'edema richiede la ventilazione artificiale a pressione positiva continua, e la somministrazione dei farmaci indicati per l'edema polmonare cardiaco (diuretici, cardioattivi) ad eccezione naturalmente della morfina. Segni radiologici di edema interstiziale possono persistere per 24-48 ore dopo la ripresa dal coma e dall'insufficienza respiratoria. Il *naloxone*, somministrato per via intramuscolare o endovenosa per antagonizzare prontamente gli effetti degli agonisti  $\mu$  e  $\delta$  nei pazienti con depressione respiratoria (induce un aumento della frequenza del respiro entro 1-2 minuti), è controindicato nel trattamento dell'edema polmonare indotto dall'eroina in quanto a sua volta edemigeno.

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

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

L'assistenza del rianimatore o del tossicologo clinico può essere richiesta per i casi di grave depressione centrale da sovradosaggio.

#### 5.1.5. Sindrome da astinenza

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

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

La **dipendenza fisica** si instaura rapidamente, dopo 2 settimane; talvolta dopo alcuni giorni. La sindrome da astinenza si manifesta gradualmente dopo 6-12 ore dall'interruzione dell'uso continuativo; l'intervallo è molto più lun-

go per il metadone (24-48 ore). I primi segni obiettivi di astinenza sono: sbadigli, ansia, rinorrea, sudorazione, lacrimazione e **craving**.

Dopo 10-20 ore si osservano brividi con percezioni caldo, freddo, piloerezione, fascicolazioni e crampi addominali e muscolari, midriasi e irritabilità.

Dopo 36-72 ore compaiono insonnia, nausea, vomito e diarrea, aumento pressione sanguigna, febbre, tachicardia e iperpnea.

Molti di questi segni sono associati all'aumento delle catecolamine circolanti e all'aumento delle creatinfosfochinasi.

Per quanto riguarda il trattamento terapeutico nella crisi acuta da astinenza, l'assistenza di emergenza consiste nelle seguenti alternative, che possono essere combinate tra loro:

- somministrazione per os di *metadone*, in dosi singole di 15-20 mg fino ad un massimo di 80 mg nelle 24 ore; ciò consente il passaggio da un oppioide di breve durata, come l'eroina, a uno di lunga durata e la riduzione dei sintomi di astinenza;
- somministrazione e.v. lenta (meglio in fleboclisi) di 150-300 mcg di *clonidina* con monitoraggio della pressione arteriosa. Le dosi successive possono essere somministrate per os in dose di 5 mcg/kg; la *clonidina* è un agonista  $\alpha_2$ -adrenergico che diminuisce la trasmissione adrenergica a livello del locus coeruleus. Molti dei sintomi vegetativi della astinenza da oppioidi, quali la nausea, il vomito, i crampi, la sudorazione, la tachicardia e l'ipertensione derivano dalla perdita della capacità di inibizione che gli oppioidi hanno sull'attività del locus coeruleus. La *clonidina*, agendo su recettori distinti, ma con meccanismi cellulari che mimano gli effetti degli oppioidi, può alleviare molti dei sintomi da astinenza da oppioidi (O'Brien, '97);
- somministrazione di *sedativi-ipnotici centrali*, per indurre il sonno notturno (*benzodiazepine*, *aloperidolo*, *barbiturici*); reserpina e fenotiazine non sono efficaci.

Per il trattamento urgente di soggetti in crisi di astinenza può rendersi necessaria l'assistenza del rianimatore o del tossicologo clinico.

## 6. Cocaina

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



Figura 2. Foglie di *Erythroxylon coca*

L'azione della cocaina sulle terminazioni e sulle fibre nervose, che induce anestesia a livello locale, non ha importanza tossicologica. Sono invece di particolare rilievo i suoi effetti sistemici, fra i quali predomina la stimolazione del sistema nervoso centrale (Bozza Marrubini e coll., '98).

### 6.1 Tossicocinetica

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

- via endonasale (sniffing)
- masticazione
- ingestione per os
- iniezione e.v. di cloridrato di cocaina
- via inalatoria: fumo di una pasta di coca contenente il 60-80% di solfato di cocaina (crack)

A seguito di assunzione per via endovenosa il picco plasmatico si realizza in 5 min; la cinetica dell'assunzione per via inalatoria è simile all'assunzione per via e.v., sia per quanto riguarda la rapidità con cui viene raggiunto il picco plasmatico, che per gli effetti che ne conseguono. Nell'assunzione per ingestione e per via endonasale il picco plasmatico compare dopo 50-60 min.

La maggior parte della cocaina assorbita viene rapidamente inattivata per idrolisi dei due gruppi esterei con conseguente formazione di *benzoilecgonina*, il principale metabolita inattivo rintracciabile nelle urine da 48-120 ore fino a circa 10 giorni dopo l'assunzione (Bozza Marrubini e coll., '98). Una piccola frazione della cocaina assorbita viene escreta immodificata con le urine.

### 6.2 Tossicodinamica

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

1. *azione simpaticomimetica centrale e periferica*, riconducibile ad un blocco della captazione di catecolamine, serotonina e noradrenalina;
2. *attivazione di vie dopaminergiche mesolimbocorticali*, riconducibile ad un'aumentata iniezione di dopamina nella corteccia frontale e ad un blocco nella ricaptazione della dopamina stessa. Quest'ultimo effetto giustifica l'estrema potenza della sostanza (grafificazione).

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

Anche gli *effetti cardiovascolari* sono riconducibili all'azione simpaticomimetica, sia centrale che periferica; a dosi elevate per e.v. la cocaina ha un'azione cardiotoxicità diretta. Alla periferia la cocaina potenzia gli effetti sia della stimolazione adrenergica sia delle catecolamine circolanti; ciò spiega la vasocostrizione, la midriasi, la cardioaccelerazione (Bozza Marrubini e coll., '98).

Le dosi assunte per via endonasale, endovenosa, inalatoria o mediante masticazione di foglie di coca essiccate variano tra 10-120 mg. L'uso ripetuto porta ad assuefazione e alla tolleranza di dosi elevate giornaliere non tanto per aumento delle dosi singole, come per gli oppioidi, quanto per la progressiva riduzione degli intervalli tra le dosi. Sembra che le somministrazioni ripetute portino ad un aumento della sensibilità del SNC agli effetti della cocaina. A differenza degli oppioidi e soprattutto dei barbiturici, l'assunzione abituale di cocaina può essere troncata bruscamente senza pericoli, in quanto la sindrome di astinenza è caratterizzata da segni psichici (stanchezza, depressione, iperfagia e ipersonnia) ma non porta alterazioni somatiche preoccupanti (Bozza Marrubini e coll., '98). L'assunzione di cocaina è caratterizzata da una forte dipendenza psichica.

Le dosi tossiche sono difficilmente identificabili. La dose letale nell'adulto non assuefatto è di circa 1 g. In letteratura sono riportati casi di decessi avvenuti dopo assunzione di dosi variabili tra 160 mg (e.v.) e 26 g (per os). I livelli ematici nei 18 casi letali erano in media di 5 mcg/ml e un livello simile (5.2 mcg/ml) era stato riscontrato in un soggetto comunque sopravvissuto dopo assunzione di 5 g per os. Altri casi osservati mostrano che i livelli ematici sono in media più bassi (3-4.4 mcg/ml) nei soggetti venuti a morte dopo iniezioni e.v. o inalazione endonasale, e più alti (9.2 mcg/ml) in quelli deceduti per sovradosaggio per os (Bozza Marrubini e coll., '98).

### 6.3 Effetti acuti

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

Dopo assunzione di dosi ripetute si può verificare comparsa di ansia, irritabilità, aggressività, agitazione psicomotoria e automatismi; si possono presentare inoltre sintomi psico/comportamentali quali indebolimento del giudizio, disinibizione, grandiosità e impulsività. La *durata* degli effetti è di circa '30 minuti.

### 6.4 Reazione tossica

Si osserva più frequentemente per dosi elevate di cocaina assunte per *via e.v.* o nei *fumatori di crack*. La sindrome tossica acuta da cocaina è praticamente identica a quella da amfetamina ed è caratterizzata dalla comparsa di ansia, attacchi di panico, aggressione

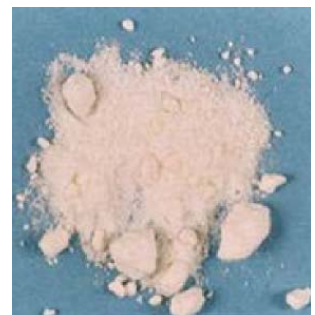


Figura 3. Cocaina cloridrato

sività, irritabilità, allucinazioni spesso con zoopsie terrificanti, sudorazione, ipertermia preceduta da brivido, midriasi, tremori, iperflessività tendinea, tachicardia, ipertensione, dolore precordiale, convulsioni con gravi **aritmie** che possono portare a morte per arresto cardiaco irreversibile.

Alterazioni ultrastrutturali a carico degli epatociti sono state osservate in consumatori cronici di cocaina con alterazioni della funzionalità epatica (Finol e coll., 2000), anche in assenza di chiare manifestazioni cliniche.

La terapia è esclusivamente sintomatica e, se necessario, di rianimazione. La **clorpromazina** è il farmaco sedativo più utilizzato per antagonizzare la maggior parte degli effetti tossici; è efficace nel troncamento del brivido, nel prevenire l'ipertermia e nel ridurre l'ipertensione. Il **diazepam** viene utilizzato nel trattamento delle convulsioni. La **diuresi forzata acida** può essere utile nelle prime 12 ore.

È da rilevare che molti tossicodipendenti associano cocaina ed eroina (speed ball) per e.v.

### 6.5 Sindrome da astinenza da cocaina

È caratterizzata dalla comparsa di agitazione psicomotoria, disforia, depressione, insonnia, inappetenza, astenia, craving, bradicardia (**crash**). Tale quadro clinico può comparire anche 45 minuti dopo l'ultima assunzione e avere una durata di 2-4 giorni.

Il **craving** invece, può avere una durata di 5 settimane ed è caratterizzato da desiderio intenso di assumere cocaina, sudorazione, tachicardia. Possono essere presenti anedonia, anergia, **sintomi depressivi** con ideazione suicidaria.

## 7. Derivati Amfetaminici

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

### 7.1 Cinetica e tossicità

I derivati amfetaminici determinano un aumento del tono simpatico centrale e periferico. L'assorbimento per via gastrica è rapido, con picco ematico entro 1-2 ore. Queste sostanze vengono in parte metabolizzate, in parte eliminate con le urine. La frazione eliminata per via urinaria è più alta se le urine sono acide e l'acidificazione delle urine è utile per accelerare la detossificazione.

Le amfetamine portano rapidamente ad assuefazione, tolleranza e dipendenza; i soggetti assuefatti possono tollerare dosi anche cento volte superiori alle terapeutiche. Alcuni derivati come la **metilendiossiamfetamina** e la **2,5-dimetossi-4-metilamfetamina** non hanno usi terapeutici, ma sono assunte solo come droghe di abuso (MDA, STP, allucinogeni) (Bozza Marrubini e coll., '98).

## 8. Metilendiossimetamfetamina (MDMA) o "ecstasy"

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



Figura 4. Designer drugs

sostanza stupefacente in Italia per diffusione. È stata inserita nel 1988 nella tabella 1 (droghe "pesanti") delle sostanze stupefacenti o psicotrope (si veda cap. 1).

### 8.1 Tossicocinetica

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

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

### 8.2 Effetti acuti e cronici

Gli **effetti acuti** indotti dall'assunzione di MDMA determinano nel soggetto che sperimenta l'assunzione una "sensazione di benessere e miglioramento della comunicazione intrapsichica"; in particolare si osserva miglioramento del tono dell'umore, riduzione dell'ansia, resistenza alla fatica, senso di potenza, eccitazione, euforia intensa, aumento della vigilanza, allucinazioni (visive/uditive).

In alcuni soggetti possono comparire **effetti collaterali**, non desiderati: cefalea, insonnia, iperattività motoria, ipertono muscolare, tremori, irrequietezza, trisma, bruxismo, sudorazione, midriasi con riflesso fotomotore conservato, disturbi dell'umore (depressione, ansietà, attacchi di panico).

Raramente si osservano casi di **intossicazione acuta**, riconducibili non tanto alla dose assunta quanto piuttosto a variabili individuali. Il quadro clinico si caratterizza per la possibile comparsa di: aritmie ipercinetiche, crisi ipertensive, angina pectoris, emorragie cerebrali, convulsioni, ipertermia maligna (43°), necrosi epatica, CID, rabdomioli, IRA, tachi-iperpnea (possibile arresto respiratorio).

**Effetti subacuti** possono persistere per un periodo massimo di 1 mese: insonnia, sonnolenza, anoressia, depressione (crash al termine dell'effetto), ansia e irritabilità. Si osserva una fase di neurotossicità per somministrazioni elevate o ripetute

Alcuni effetti possono permanere definitivamente (**effetti cronici** o terziari), in particolare alterazioni dell'umore, danni subclinici a livello delle funzioni cognitive (turbe della memoria, difficoltà concentrazione e di apprendimento), flash psicotici acuti (psicosi cronica atipica verosimilmente per alterazioni della 5-HT).

## 9. Allucinogeni

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

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

- **dietilamide dell'acido lisergico (LSD)**
- psilocibina e la psilocina
- mescalina
- 3,4-metilendioossiamfetamina (MDA)
- 2,5-dimetossi-4-metilamfetamina (STP)
- dimetiltriptamina (DMT)
- **fenciclidina (PCP)**

È opportuno sottolineare che i prodotti offerti dal mercato clandestino o quelle preparate artigianalmente dagli stessi consumatori sono spesso miscugli di varie sostanze; ad es. droghe smerciate come LSD, mescalina o tetraidrocannabinolo sono risultate per lo più costituite da fenciclidina, che data la facilità di sintesi e il basso costo, è divenuta una delle più diffuse "droghe" allucinogene. Sono così possibili intossicazioni di cui il paziente non conosce la causa e la cui diagnosi può essere difficile (Bozza Marrubini e coll., '98).

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

- **Alterazioni psichiche.** Ideazione paranoide, alterazioni affettivo-emotive variabili da profonda depressione a eccitamento ed euforia estremi; fenomeni di ritorno o allucinazioni persistenti a lunga distanza.
- **Alterazioni sensoriali.** Distorsioni della percezione fino ad allucinazioni soprattutto visive.
- **Alterazioni neurologiche e neurovegetative.** Iperreflessia osteotendinea, ipertono muscolare, atassia; nausea e vomito; tachipnea, tachicardia, ipertensione arteriosa.

Le differenze tra le varie sostanze presenti sul mercato clandestino sono dovute non tanto



**Figura 5. Funghi del genere Psilocybe**

agli effetti che tali sostanze inducono, spesso sostanzialmente sovrapponibili, quanto piuttosto al rapporto dose-effetto, cioè alla dose alla quale si assiste alla comparsa di un determinato effetto. Inoltre poiché spesso si tratta di assunzione di droghe miste, distinguere una droga dall'altra in base alla sintomatologia e ai segni clinici diventa molto difficile.

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

### 9.1 LSD (dietilamide dell'acido lisergico)

È l'allucinogeno più diffuso in Italia e nel mondo ed è la sostanza allucinogena più **potente**, essendo capace di indurre effetti psichedelici significativi a una dose totale di soli 25-50 mcg. Questo composto è 3000 volte più potente della mescalina (O'Brien, '97). I soggetti più sensibili possono rispondere già a 20-25 mcg della sostanza e 0.5-2 mcg/Kg causano sintomi in pochi minuti. A tanto elevata potenza si associa una bassissima tossicità acuta, con un rapporto tra dose efficace e dose tossica di circa 1:1000 (non si conoscono casi letali). È stato segnalato un caso di guarigione senza esiti dopo ingestione di 10 mg della sostanza (500 volte la dose minima efficace).

La LSD viene assunta più spesso in soluzione per os o aspirata come polvere per via nasale. Il picco ematico, dopo iniezione e.v. si ha dopo 1h, dopo ingestione dopo 5h. Gli effetti psichici però compaiono nel giro di pochi minuti anche dopo ingestione. Nell'animale viene biotrasformata in massima parte a metaboliti inattivi. L'emivita è di 3-4 h. L'eliminazione della piccola frazione immo modificata e dei metaboliti avviene per via renale; nelle urine tracce si possono ritrovare fino a 200 ore dopo una singola dose.

Vi è un rapido sviluppo di tolleranza (3-4 dosi/die) diretta e crociata con mescalina e psilocibina, non con altri allucinogeni o amfetamine. Non vi sono segni di astinenza e la tolleranza scompare entro 4-5 gg dalla sospensione dell'assunzione.

Gli effetti allucinatori compaiono dopo 40-60 minuti; raggiungono la massima intensità tra le 2-4h e ritornando ai livelli basali dopo 6-8 h.

Sintomi indicativi di assunzione sono la midriasi, l'aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, il rossore in volto, l'aumento della salivazione e della lacrimazione, l'aumento dei riflessi; possono comparire vomito e diarrea.

La sindrome centrale da LSD è caratterizzata principalmente da scoordinamento del pensiero, cambiamenti dell'umore (depressione), ebbrezza, eccitazione intensa, **alterazio-**



**Figura 6. Dosi di LSD**

***ni allucinatorie delle percezioni visive/uditive***; si può osservare inoltre una alterazione dei contenuti della coscienza simile al quadro della schizofrenia (stato psicotico acuto con attacchi di panico), reazioni di aggressività talvolta associate ad autolesionismo. Nei casi di minore gravità, oltre ad allucinazioni soprattutto visive, si osserva eccitamento psicomotorio, attacchi di ansia, comportamento isteroide fino a crisi di panico. Nei casi più gravi si osserva una progressiva evoluzione al delirio, stati catatonici fino al coma con arresto respiratorio e ipertermia e acidosi metabolica. Talvolta si osserva la comparsa di coagulopatia con tendenza emorragica.

Il quadro è a rapida risoluzione, con recupero completo in 12 ore; talvolta il quadro allucinatorio può persistere per 48 ore e lo stato psicotico può durare 3-4 giorni (Bozza Marrubini e coll., '98).

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

***Meccanismo d'azione***: l'ipotesi più attendibile è quella che indica l'LSD come agonista a livello dei recettori presinaptici della 5-HT nel mesencefalo. Il quadro tossico acuto è dominato da segni di iperattività simpaticomimetica centrale e periferica ed è antagonizzato dalla *clorpromazina* e dalla *ciproptadina* ma non da antagonisti alfa-adrenergici puri come la *fenossibenzamina* (O'Brien, '97).

***Terapia intossicazione acuta***: se la sostanza è stata ingerita da poco può essere utile la gastrolisi.

Nella intossicazione da allucinogeni è indicata la somministrazione di ***fenotiazine*** (*clorpromazina* 50-100 mg i.m.) o i ***butirrofenoni*** (*aloperidolo*); ciò impone la diagnosi differenziale con la sindrome anticolinergica centrale in quanto le fenotiazine possono aggravare l'insufficienza cerebrale indotta dal blocco colinergico.

La *reserpina* accentua il quadro clinico del sovradosaggio da LSD mentre il *diazepam* e i *barbiturici* sono inefficaci.

La terapia rianimatoria si rende necessaria in caso di insufficienza cerebrale, con correzione dell'ipertermia e degli squilibri acido-base associati; è necessario inoltre un attento controllo delle piastrine e dei parametri coinvolti nella coagulazione.

## 9.2 Fenciclidina (PCP)

È una delle droghe "allucinogene" più diffuse in USA per la facilità di sintesi e il basso costo; è nota con il nome popolare di "***polvere d'angelo***".

Può essere fumata (1-3 mg) in miscela con vegetali (tabacco, marijuana) o assunta per inalazione endonasale; raramente per iniezioni e.v. (1-3 mg) o l'ingestione (3-6 mg).

### 9.2.1 Tossicocinetica

La fenciclidina viene assorbita attraverso tutte le vie; l'emivita è di 7-16 ore, ma in caso di sovradosaggio può

arrivare a 1-4 gg. La sostanza viene metabolizzata a due metaboliti inattivi, coniugati con acido glicuronico ed eliminati lentamente con le urine. Una frazione (4-19%) viene eliminata per la stessa via immodificata.

Essendo la fenciclidina una base debole, l'acidificazione del plasma riduce la concentrazione liquorale e l'acidificazione delle urine aumenta l'eliminazione renale.

L'uso ripetuto porta a tolleranza crescente ed è quindi difficile definire la dose tossica. Per il neofita dosi superiori a 5 mg danno segni tossici gravi e 120 mg per os sono potenzialmente letali. I consumatori abituali assuefatti possono fumare dosi singole di 30-100 mg o ingerire fino a 1 g nelle 24 ore.

La tossicità della sostanza prodotta clandestinamente può essere riconducibile alla presenza di un prodotto intermedio della sintesi più tossico della fenciclidina e capace di liberare cianuro (Bozza Marrubini e coll. '98).

### 9.2.2 Effetti acuti

Gli effetti sono dose dipendenti. A basse dosi si ha eccitamento, euforia, confusione, agitazione psicomotoria e stato d'ansia associati ad allucinazioni.

L'andatura è grossolanamente incoordinata, lenta e rigida. Il soggetto può alternare fasi di atteggiamento catalettico con ipertono muscolare, pupille midriatiche non reattive, sguardo fisso oppure nistagmo oculare, a improvvisi e imprevedibili reazioni di violenza. La maggior parte dei decessi associati all'assunzione di questa sostanza non è dovuta alle dosi tossiche ma alla perdita della capacità di controllare le capacità motorie, con conseguenti traumi da precipitazione, incidenti automobilistici e annegamenti (Bozza Marrubini e coll., '98).

A dosi elevate e soprattutto a seguito di assunzione per os, compaiono attività motorie patologiche (mimica facciale stereotipata, tremori, mioclono, movimenti ripetitivi e incoordinati a carico degli arti, torcicollo spastico); nei casi più gravi ipertono estensorio di tipo decerebrato con opistotono, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate con progressiva evoluzione verso il coma.

La più precoce alterazione vegetativa associata è l'***ipertensione arteriosa*** che può essere causa di emorragie cerebrali o di encefalopatia ipertensiva; si può osservare inoltre la comparsa di depressione respiratoria fino all'apnea, spasmo della glottide con stridore inspiratorio; mi-driasi, rossore in volto, brivido, sudorazione, tachicardia e ***ipertermia*** (fino a 42 °C); ipersecrezione salivare e bronchiale; vomito.

I quadri di grave intossicazione per os e per via e.v. possono essere complicati da rabdomiolisi, mioglobinuria e insufficienza renale.

La ***terapia della intossicazione acuta*** comprende:

- sostegno delle funzioni vitali (intubazione e ventilazione previa sedazione nei pazienti con grave attività motoria patologica e spasmo laringeo; le crisi ipertensive e la tachicardia possono essere controllate con *propofololo* e/o *diazossido*. Controllo dell'equilibrio acido-base e idroelettrolitico e dell'emogasanalisi.
- Sedazione psichica e dell'attività motoria patologica: a differenza degli altri allucinogeni, le fenotiazine non sono antagonisti efficaci della fenciclidina e possono

aggravare il quadro. Il farmaco di 1 scelta è il *diazepam* (0.1-0.3 mg/kg ev) che presenta efficacia psicosedativa, miorelaxante e anticonvulsivante. Utile minimizzare ogni stimolo esogeno acustico e luminoso in quanto spesso il paziente presenta iperacusia e quindi il locale di degenza deve essere il più silenzioso possibile (deafferentazione sensoriale).

- Aumentare l'eliminazione del tossico: gastrolusi effettuata con 1 litro di soluzione fisiologica, diluita a metà, indicata indipendentemente dalla via di assunzione in quanto la fenciclidina viene secreta nello stomaco; il lavaggio gastrico continuo deve essere mantenuto fino alla risoluzione completa del quadro tossico; utile inoltre la diuresi forzata acida (pH urinario portato a 5 o meno per mezzo di succhi di frutta acidi e acido ascorbico per os, 1-2 g/6 h nei casi di modesta gravità; con ammonio cloruro, 2.75 mEq/kg per os più acido ascorbico 2 g e.v./6 h nei casi più gravi). La diuresi può essere stimolata con carico idrico e *furosemide*. Se vi è coma, insufficienza respiratoria o stato di male convulsivo, può essere utile spostare il pH ematico verso l'acidosi mediante ammonio cloruro 2.5 mEq/kg, infuso per via e.v. in soluzione 1-2% in fisiologica (Bozza Marrubini e coll., '98).

## 10. Cannabinoidi

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

La **Marijuana**: deriva da foglie essiccate e fiori di una pianta della quali sono presenti in natura diverse qualità: *cannabis indica*, (India e Medio Oriente), *cannabis americana* (America Centrale e Meridionale), *cannabis sativa* o comune (Europa), coltivata illegalmente anche in Italia. La concentrazione di THC può, a seconda della pianta e della sua provenienza, variare dall'1 al 4%

L'**Hashish** è, invece, la resina di colore bruno essicata tratta dalle infiorescenze della cannabis e può contenere 5-15% di THC.

L'**Olio di hashish**: è derivato dalla resina della cannabis e può contenere fino al 20% di THC.

Sebbene inclusi nelle classificazioni di sostanze allucinogene e psichedeliche, il THC e parecchi derivati sintetici hanno alcuni effetti non dissimili da quelli dei barbiturici,

cioè hanno un'azione anticonvulsiva e deprimono i riflessi polisintattici; tuttavia possono prolungare l'azio-



**Figura 7. Foglie di cannabis**

ne stimolante delle amfetamine. Il THC ha meccanismo d'azione non conosciuto ma che sembra differire da quello della LSD e di altre sostanze del gruppo; elementi differenziali sono la prevalenza dell'effetto sedativo, l'assenza di attività simpaticomimetica e la scarsa tolleranza.

Può indurre, nei forti fumatori cronici, una dipendenza psichica: i segni di astinenza osservati sono esclusivamente psichici.

### 10.1 Tossicocinetica

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

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

### 10.2 Tossicodinamica ed effetti acuti

Gli effetti della canapa indiana nell'uomo sono in larga misura variabili secondo la personalità e la condizione psicologica di chi la assume, le dosi, la via di somministrazione, l'età dell'assuntore, il metabolismo, la contemporanea assunzione di altre sostanze psicotrope.

I sintomi hanno diverso tempo di latenza a seconda della via di introduzione. Poco è noto sull'eccezionale uso per via e.v. che nei casi noti ha portato a collasso, leucopenia ed insufficienza renale acuta. Se la sostanza viene assunta per inalazione di fumo, i segni compaiono entro pochi minuti grazie alla relativa liposolubilità del tetraidrocannabinolo, e persistono circa un'ora e mezza.

In caso di ingestione la latenza è di circa un'ora e gli effetti possono persistere per 3-6 ore.

Per assunzione per via inalatoria di fumo contenente 5-10 mg di THC, o ingestione di 20 mg possono comparire segni tossici psichici quali euforia-loquace con aumentata socialità, depersonalizzazione, ansia e stati di panico (per dosi più elevate), disforia, stati psicotici acuti di tipo paranoide o schizofrenico (in soggetti predisposti), alterazioni percettive, disorientamento spazio/tempo (alterata percezione della profondità), alterata percezione degli stimoli ambientali, allucinazioni (dispercezioni uditive e visive), alterazioni delle funzioni cognitive (deficit dell'attenzione, difficoltà di concentrazione e apprendimento, riduzione della memoria a breve termine, disturbi del giudizio). Possono inoltre comparire segni tossici fisici quali incoordinazione motoria, rallentamento dei riflessi e riduzione dei tempi di reazione, tremori, atassia con andatura barcollante, congestione congiuntivale, vasodilatazione periferica, secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, pollachiuria, parestesie alle estremità con ipotermia, tachicardia (dose-dipendente) e aumento della pressione arteriosa.

Mentre la maggior parte degli altri allucinogeni, la cocaina e le amfetamine danno midriasi, nella intossicazione

da canapa o da THC le pupille hanno un diametro normale finché non subentra grave ipossia/ischemia cerebrale. Nei casi gravi può comparire uno stato soporoso con evoluzione progressiva verso il coma e possibile depressione respiratoria; talvolta si osserva ipoglicemia, chetoacidosi di tipo diabetico.

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

### 10.3 Effetti a lungo termine

Gli effetti prodotti dai cannabinoidi a lungo termine e osservati in forti consumatori cronici comprendono: sciallorrea, disturbi del ritmo sonno-veglia, faringo-tracheiti, bronchiti, deficit immunologici. Effetti psicologici a lungo termine che possono essere osservati in alcuni casi sono rappresentati da anedonia, astenia, abulia, instabilità dell'umore, trascuratezza, mancanza di motivazione e interesse, apatia, bassa produttività, lentezza nei movimenti, deficit di memoria e attenzione, irritabilità, manie di persecuzione con disturbi deliranti del pensiero, attacchi di panico, fobie, disorientamento spazio-temporale, allucinazioni visive (solo in soggetti predisposti), disturbi deliranti del pensiero (a volte indistinguibili dai più classici sintomi schizofrenici), psicosi tossica. Non è chiaro se la marijuana sia direttamente responsabile di quadri psicopatologici così gravi oppure se svolga solo un'azione di causa precipitante, di fattore slatentizzante di quadri patologici preesistenti in fase sub-clinica. Le opinioni in letteratura sono a questo proposito piuttosto contrastanti e molto poco si conosce sugli eventuali meccanismi coinvolti.

Le più recenti conoscenze sugli effetti cerebrali dei cannabinoidi rilevano il coinvolgimento di una specifica popolazione di recettori e di alcune sostanze quali l'anandamide. L'anandamide è una sostanza naturalmente presente nel nostro cervello, è coinvolta nella percezione dell'euforia e nella modulazione dello stress emozionale. L'uso cronico di cannabinoidi produce insensibilità dei suoi recettori, con gli effetti sulla sfera psichica prima descritti. Tra le condizioni biologiche associate all'insorgere di una psicosi schizofrenica una in particolare coinvolge una disregolazione dei recettori cerebrali sui quali agiscono i cannabinoidi. I soggetti predisposti geneticamente e neuro-biologicamente, nei quali quest'importante sistema di regolazione neuro-trasmittitoriale sarebbe carente, rischierebbero maggiormente lo sviluppo di una patologia schizofrenica indotta dall'uso di cannabinoidi. È necessario pertanto sottolineare la potenziale pericolosità, in soggetti predisposti, dell'utilizzo in età giovanile di queste sostanze psicoattive, da molti sottovalutate nella loro dannosità e ritenute impropriamente "leggere" (Manna, '01).

### 11. Abuso di solventi

L'inalazione voluttuaria di vapori di solventi (benzene, toluene, xilene, tetracloruro di carbonio) per ottenere

un'alterazione dello stato psicofisico è una pratica tutt'ora molto diffusa tra i giovani apprendisti grazie alla disponibilità sul luogo di lavoro e al basso costo del prodotto rispetto alle classiche sostanze d'abuso. Il fenomeno è comunemente noto con il termine di "*glue sniffing*", in quanto la colla è il composto storicamente e più frequentemente impiegato nell'abuso di solventi. I vapori di solventi come il toluene, contenuto nella colla, vengono inalati dopo inserimento del materiale in un sacco di plastica. Dopo molti minuti di inalazione compaiono vertigini e intossicazione. Aerosol spray che contengono propellenti fluorocarburi sono un'altra sorgente di intossicazione da solventi (O'Brien, '97).

Gli effetti acuti comprendono: cefalea, difficoltà di concentrazione, riduzione della memoria, alterata performance (valutazione mediante test psicometrici), irritabilità, depressione, cambiamenti di personalità, vertigini, incoordinazione motoria, euforia, disorientamento, confusione, encefalopatia e aritmie cardiache.

I decessi riconducibili all'abuso di solventi sono causati per lo più da cadute accidentali o a scopo suicida, a incidenti stradali, verosimilmente per gli effetti psichici e psicotici che i solventi possono indurre, e infine per gli effetti tossici acuti (avvelenamento) dell'esposizione a elevate dosi di solventi (Chao e coll., '93), probabilmente attraverso aritmie cardiache, associate in modo particolare ad attività fisica oppure ostruzione delle alte vie respiratorie (O'Brien, '97).

L'esposizione protratta nel tempo ad elevate dosi di solventi può portare a quadri di depressione midollare, degenerazione del SNC (atrofia cerebrale/cerebellare e alterazioni diffuse della sostanza bianca), alterazione della funzione dopaminergica striatale fino a quadri di demenza. Alcuni studi effettuati in soggetti con esposizione voluttuaria a toluene, riportano alterazioni della funzione epatica e renale (ematuria e proteinuria) (Zabedah e coll., 2001) e alterazioni del sistema nervoso periferico (degenerazione assonale). Uno studio effettuato in Turchia ha evidenziato una significativa demineralizzazione ossea e una conseguente maggiore predisposizione a fratture in giovani adolescenti sniffatori cronici di solventi (Dundaroz, 2002).

Le tecniche cromatografiche consentono la determinazione quantitativa dei livelli di toluene nel sangue e nelle urine, dell'orto-cresolo urinario e dell'acido ippurico urinario (Yamazaki e coll., '92). Una forte correlazione positiva si osserva tra toluene ematico e durata dell'esposizione voluttuaria (Zabedah e coll., 2001).

### 12. Dimensione del fenomeno droga

In tutti i paesi dell'Unione Europea la cannabis è la sostanza illecita più usata sia in termini di esperienza (dal 10% circa in Finlandia al 20-25% in Danimarca, Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito; in totale circa 45 milioni di europei) che in termini di consumo recente (1-9%; circa 15 milioni di europei), inteso come consumo negli ultimi 12 mesi. I derivati amfetaminici (designers drugs) costituiscono la seconda droga d'abuso in Europa; si calcola che l'"ecstasy" (MDMA) sia stata as-

sunta da una percentuale variabile tra l'1 ed il 5% dei giovani europei (età compresa tra i 16 e i 34 anni). Il consumo di cocaina è in aumento e si allarga a fasce sempre più ampie della popolazione. La fascia di età dei consumatori di stupefacenti in generale è compresa tra i 15 e i 64 anni, ma i giovani adulti di età compresa tra i 15 e i 35 anni presentano, rispetto alla maggior parte degli stupefacenti, delle percentuali che sono il doppio, o più del doppio, di quelle riferite a tutta la popolazione adulta (O.E.D.T., 2001). La tossicodipendenza da eroina rimane stabile e riguarda circa l'1-2% dei giovani adulti; l'età media dei consumatori è in continuo aumento: nel '98 il 65% aveva più di 30 anni.

L'Italia si colloca in testa alle classifiche europee (Pulvirenti, '02), seconda solo al Lussemburgo per numero di persone che consumano regolarmente e da lunga data oppiacei, cocaina e/o amfetamine. Il numero dei tossicodipendenti era stimato nel '90 attorno a circa 350.000 unità e ben 2 milioni i consumatori di droghe "leggere" (Briatico Vangosa e coll., '98). Nel periodo 1996-98 più di sei italiani su mille della fascia di età tra i 15 e i 64 anni rientravano nella categoria dei "consumatori problematici di stupefacenti". Per quanto riguarda i decessi per droga in Italia, i dati relativi al biennio '97-'98, fanno segnare un'inversione di tendenza rispetto all'aumento costante durato quasi 10 anni. Si è passati dal massimo storico di 1712 morti per uso di droghe pesanti nel '96, a 1160 nel '97, fino a 1076 nel '98.

Particolarmente allarmante anche in Italia è il crescente abuso di droghe sintetiche, soprattutto tra i giovanissimi, favorito anche dal fatto che tali sostanze sono percepite come non pericolose. Il diffondersi dei possibili derivati della famiglia dell'MDMA di nuova sintesi, è favorito dalla sostanziale impunità di cui possono beneficiare le organizzazioni criminali dovuta al tempo necessario agli organi istituzionali per verificare il diffondersi dell'uso di una nuova droga e procedere al suo inserimento nelle tabelle di legge. Il sistema legislativo italiano è infatti basato su tabelle allegate al DPR 309/90 e successive modifiche che vengono periodicamente aggiornate da una Commissione del Ministero della Salute (cap. 1). Attualmente solo una ventina dei possibili derivati della famiglia dell'MDMA (circa 180) sono sottoposti a controllo legislativo (Schia-vone, 02).

### 13. Droghe e lavoro

Il fenomeno dell'uso di droghe nei luoghi di lavoro risulta essere un problema spesso sottovalutato e sottostimato. Di fatto la maggior parte dei soggetti dediti al consumo di sostanze d'abuso sono soggetti in età lavorativa, pertanto è importante verificare quali siano le problematiche lavorative che in qualche modo sono connesse all'assunzione di tali sostanze.

È necessario a tale proposito distinguere la condizione di tossicodipendenza dall'assunzione di sostanze d'abuso a scopo "ricreativo".

Per quanto riguarda la condizione di tossicodipendenza secondo un'indagine condotta dal settembre '98 al marzo '01 dal Dipartimento di Epidemiologia della Asl di

Reggio-Emilia su 12 mila pazienti in cura con terapie sostitutive presso 200 SerT di 13 regioni, il 32% è occupato stabilmente, il 32% occasionalmente, mentre solo il 35% risulta disoccupato (<http://digilander.libero.it/psicologia-dellavoro/sostanze.html>). Secondo un'indagine svolta nel 2000 e riferita ad un campione di 158 utenti dei SerT di Venezia e Mestre, il 62% dei soggetti che svolge un'attività lavorativa è operaio generico, il 21% è operaio specializzato, il 9% è commerciante, e l'8% è impiegato (Patanè e coll., 2002). Nella dipendenza da eroina la realtà più frequentemente osservata è quella di una compromissione della qualità della prestazione lavorativa ed è caratterizzata da una notevole difficoltà non tanto nel reperimento del lavoro, quanto piuttosto nel mantenimento dell'attività lavorativa stessa. Tale difficoltà è collegata agli effetti dell'eroina (o del metadone per i soggetti in trattamento con sostanze sostitutive) a livello del sistema nervoso centrale e periferico e a livello del sistema muscolare, con conseguente deficit dell'attenzione, della memoria e rallentamento psicomotorio. A ciò si sommano gli effetti sul piano mentale, con difficoltà/incapacità di costruire relazioni e riduzione della tolleranza alle frustrazioni.

Per quanto riguarda il consumo di altre sostanze psicoattive, da uno studio americano emerge che il 70-77% dei consumatori è stabilmente occupato in attività lavorative; il 6.9% di tutta la popolazione lavorativa riferisce un consumo di droghe (McGuire, '93; Lambert '02). Negli Stati Uniti, una serie di studi sono stati effettuati allo scopo di valutare il consumo di sostanze illecite in alcune categorie professionali, in particolare tra gli operatori sanitari; emerge che il tasso di consumo di cocaina e marijuana tra il personale infermieristico è simile a quello della popolazione generale, con tuttavia differenze significative in relazione al reparto di appartenenza; è emerso in particolare un maggiore consumo di marijuana o cocaina tra il personale medico e infermieristico dei reparti di terapia intensiva e di emergenza, mentre la pediatria e la medicina della comunità sono i reparti in cui, sulla base dei dati anamnestici, sono stati registrati i livelli più bassi di consumo di sostanze psicoattive tra gli operatori sanitari (Trinkoff e coll., '97).

Il problema principale che ci si trova ad affrontare in merito al consumo di sostanze psicoattive, è che si tratta nella maggior parte dei casi di droghe usate a scopo "ricreativo" e la cui assunzione spesso è limitata al fine settimana. È pertanto lecito chiedersi quali possono essere le conseguenze sull'attività lavorativa legate all'assunzione di droghe al di fuori dei giorni lavorativi.

I principali aspetti discussi in letteratura sono sostanzialmente i seguenti:

- 1) **riduzione della performance lavorativa**, riconducibile a condizione di stanchezza diffusa, apatia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione, bruciore agli occhi. Molti studi hanno confermato la riduzione della capacità di giudizio e della performance in soggetti che hanno fumato cannabis rispetto a soggetti trattati con placebo (es. riduzione performance osservata in piloti di volo mediante test di simulazione). Una singola sigaretta di marijuana può causare una significativa perdita di abilità evidenziabile per più di 10 ore (riduzione della capacità di seguire una traccia, riduzione dei tempi

di reazione, alterazione dei test di attenzione e memoria). Studi di performance effettuati in un gruppo di addetti alla manutenzione di veicoli a motori e di conducenti automobilistici ha evidenziato un'alterazione della performance in soggetti con consumo recente di marijuana paragonabile a quella indotta dall'assunzione di alcol (Cohen, '84).

- 2) **aumento del rischio di infortuni** nelle attività lavorative pericolose e che richiedono attenzione (es. guida di veicoli). L'uso di droghe può essere collocato tra i fattori soggettivi (umani) causa di infortuni sul lavoro, perché riducono l'integrità psicofisica con conseguente alterazione dei tempi di reazione e riduzione della percezione del pericolo in ambito lavorativo. In particolare per quanto riguarda l'"ecstasy", oltre al notevole affaticamento fisico, sono possibili flash psicotici anche a mesi di distanza dall'ultima assunzione. Alcune studi hanno evidenziato che non solo gli eroinomani sono maggiormente esposti agli infortuni, ma anche soggetti dediti all'uso di cannabinoidi e cocaina, con un rischio relativo di infortuni doppio negli utilizzatori di cannabinoidi e cocaina rispetto al gruppo di controllo (Ryan e coll., '92).

Secondo stime americane il 4% dei soggetti che hanno avuto un infortunio sul lavoro (di gravità variabile), è risultato positivo alla marijuana (ACLU, '99). Uno studio sulla mortalità per infortuni sul lavoro ha evidenziato positività per la cannabis nel 8,5% dei soggetti testati (Alleyn, '91); l'autore tuttavia sottolinea la difficoltà di attribuire l'evento infortunistico ad una eventuale alterazione della funzione mentale indotta dalla cannabis. Secondo alcune stime americane i lavoratori che assumono droghe hanno una probabilità 3.6 volte più elevata di essere coinvolti in infortuni sul lavoro (ACLU, '99).

Uno studio effettuato allo scopo di determinare se il consumo di sostanze d'abuso, particolarmente elevato tra i lavoratori edili, è correlato ad un aumentato rischio di infortunio sul lavoro, ha evidenziato rischio maggiore nei soggetti con diagnosi di abuso di sostanze psicoattive (alcol e/o stupefacenti) rispetto ai controlli, in particolare nei lavoratori di età compresa tra i 25 e i 34 anni aventi un rischio relativo di 1.93; lo studio tuttavia, come altri presenti in letteratura, riunisce nella medesima casistica soggetti con abuso di stupefacenti e soggetti con abuso di alcol che rappresentano il gruppo di gran lunga più numeroso (oltre l'85% dei soggetti dediti al consumo di sostanze d'abuso) (Pollack, '98).

Quello infortunistico è il principale aspetto che deve essere considerato per esprimere correttamente il giudizio di idoneità alla mansione specifica.

- 3) **assenteismo**. È il principale indice di performance lavorativa per il quale esiste una consistente differenza tra consumatori e non consumatori di sostanze psicoattive. Secondo statistiche americane i lavoratori che assumono droghe hanno 2.5 volte più assenze dei non consumatori (Normand '94; Cohen '84). L'assenteismo può essere in parte ricondotto agli effetti che l'uso di sostanze d'abuso determina sul piano fisico-clinico; ad es. in soggetti forti fumatori di marijuana si osserva un'aumentata frequenza di episodi di bronchite acuta (Lambert, '02).

Relativamente alle problematiche sopra riportate, i dati presenti in letteratura sono piuttosto contrastanti. Infatti se da un lato gli effetti acuti legati all'assunzione di droghe sono conosciuti, e allarmanti sono i dati che derivano dalle statistiche sugli incidenti stradali, spesso verosimilmente riconducibili agli effetti delle sostanze psicoattive sul conducente, pochi e contrastanti rimangono gli studi che affrontano in maniera rigorosa le problematiche lavorative in termini di infortuni, assenteismo e riduzione della performance, in particolare la dove l'assunzione è limitata ai giorni non lavorativi.

Una commissione della National Academy of Sciences nel '94 sulla base delle evidenze empiriche concluse che i dati a disposizione non forniscono una chiara evidenza relativamente agli effetti negativi che l'assunzione delle droghe fuori dall'attività lavorativa avrebbe sulla sicurezza e sulla performance. Infatti mentre la riduzione della performance attribuibile all'alcol emerge chiaramente da studi di laboratorio, il decremento attribuibile alla marijuana è dimostrabile nel 50% dei casi (Normand, '94); molti studi basati sull'impiego di test cognitivi, non hanno evidenziato significative differenze nella performance tra consumatori occasionali e non consumatori di marijuana.

Inoltre la positività ai cannabinoidi, riscontrata in molti soggetti che hanno avuto un infortunio sul lavoro, dimostra un pregresso consumo, non il nesso di causalità tra evento infortunistico e assunzione di marijuana, in quanto nella maggior parte dei casi tale assunzione avviene al di fuori dell'attività lavorativa; l'"effetto residuo", quando presente, sarebbe paragonabile agli effetti conseguenti alla privazione di sonno, cosa che comunque pone qualche interrogativo in termini di sicurezza sul lavoro e di performance (ACLU, '99).

---

#### 14. Legislazione (DPR 309/90)

La legge di riferimento che regola il problema delle tossicodipendenze in tutti i suoi aspetti è il DPR n.309 del 10/90 "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza".

Per quanto riguarda il problema dei lavoratori tossicodipendenti va segnalato l'**art. 124**, che prevede particolari facilitazioni per i lavoratori dei quali sia stato accertato lo stato di tossicodipendenza; l'assenza è equiparata ai fini economici e previdenziali all'aspettativa senza assegni dei dipendenti dello Stato: "I lavoratori di cui viene accertato lo stato di tossicodipendenza, i quali intendono accedere ai programmi terapeutici e di riabilitazione presso i servizi sanitari delle ASL se assunti a tempo indeterminato hanno diritto alla **conservazione del posto di lavoro**... per un periodo non superiore a 3 anni". Il lavoratore che intende avvalersi di detto periodo d'aspettativa è tenuto a presentare alla Direzione dell'azienda la documentazione d'accertamento dello stato di tossicodipendenza rilasciata dal servizio pubblico per le tossicodipendenze ed il relativo programma terapeutico socio-riabilitativo redatto ai sensi

dell'art. 122 del D.P.R. citato. Il servizio per le tossicodipendenze controlla l'attuazione del programma da parte del tossicodipendente.

L'**art. 125**: prevede invece l'espletamento di accertamenti in negativo, cioè di "assenza" di tossicodipendenza nei confronti di appartenenti alle categorie dei lavoratori (in assunzione o dipendenti, ovvero in corso di visita preventiva o periodica) destinati a mansioni che comportano rischi per la salute e incolumità altrui:

**Comma 1.** "Accertamenti di assenza di tossicodipendenza"

Gli appartenenti alle categorie di lavoratori destinati a mansioni che comportano rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi, individuate con decreto del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale, di concerto con il Ministero della Sanità, sono sottoposti, a cura di strutture pubbliche nell'ambito del SSN e a spese del datore di lavoro, ad accertamenti di assenza di tossicodipendenza prima dell'assunzione in servizio e, successivamente, ad accertamenti periodici.

**Comma 2.** Il Decreto Ministeriale al quale si fa riferimento nel comma 1 dell'art. 125, specifica anche la periodicità degli accertamenti e le relative modalità.

**Comma 3.** In caso di accertamento dello stato di tossicodipendenza nel corso del rapporto di lavoro il datore di lavoro è tenuto a far cessare il lavoratore dall'espletamento della mansione che comporta rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute dei terzi.

**Comma 4.** In caso di inosservanza delle prescrizioni di cui ai commi 1 e 3 dell'art.125, il datore di lavoro è punito con l'ammenda da lire 10 milioni a lire 50 milioni.

Il sopra citato Decreto Ministeriale che avrebbe dovuto specificare le lavorazioni che possono essere soggette ad accertamenti di questo tipo, la periodicità di tali accertamenti e le relative modalità, non è mai stato emanato, ne esiste solo una bozza; pertanto la disposizione normativa risulterebbe attualmente inefficace, vanificata dalla mancata individuazione delle categorie di lavoratori cui essa va applicata (GIS GILMaPP, '01).

Inoltre sorge l'interrogativo di chi sia legittimato a compiere tale accertamento (si veda anche il par. 15.4). Il datore di lavoro non può sapere al momento dell'assunzione o nel corso del rapporto di lavoro se un lavoratore sia tossicodipendente, in quanto è posto dagli art. 5 e 6 della legge 5/6/90, n.135 il divieto al datore di lavoro sia pubblico che privato di richiedere in sede di assunzione accertamenti sanitari in ordine allo stato di tossicodipendenza dei lavoratori.

L'interpretazione delle attuali norme vigenti risulta pertanto estremamente difficoltosa. La confluenza di interessi "sovraindividuali" quali l'incolumità di terzi e la sicurezza dell'ambiente di lavoro (ritenuti) superiori a quelli del singolo, imporrebbe un adempimento del disposto legislativo (art. 125, DPR 309/90) che potrebbe trascendere o addirittura annullare diritti pur essenziali del lavoratore, quali quello della "riservatezza", vanificato dal momento dell'eventuale esclusione dall'assunzione al lavoro o, in sede di periodicità di controlli, dall'eventuale rimozione dal posto di lavoro o dal cambio mansione. È necessario precisare inoltre che la legge fa riferimento alla necessità

di accertare l'"assenza di tossicodipendenza" che differisce dall'abuso anche abituale di sostanze stupefacenti; un valido "protocollo" di accertamento, in analogia a quanto proposto in altri campi di intervento tossicologico, come ad esempio per l'idoneità alla guida, al fine di giungere ad una diagnosi di assenza di tossicodipendenza deve comprendere una serie di dati che derivano dallo studio approfondito del soggetto in un ampio arco di tempo, ovviamente sempre nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana (Bertol e coll., 2000). È chiaro che poiché la norma è volta a tutelare essenzialmente la "sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi", appare difficoltoso il raggiungimento di tale obiettivo nel pieno rispetto del diritto alla riservatezza, come precedentemente accennato, o del diritto alla tutela del proprio posto di lavoro. È importante sottolineare il carattere preventivo che la norma dovrebbe avere; in relazione a determinate concentrazioni urinarie di stupefacenti o loro metaboliti, riscontrati più volte nello stesso individuo in un ben definito arco di tempo, l'individuo stesso deve essere escluso dal giudizio di "assenza di tossicodipendenza", sebbene questi risultati teoricamente, possono essere solo il frutto di sporadiche assunzioni, senza che sia instaurata alcuna dipendenza. Considerando la norma sotto il profilo preventivo, che è una possibile interpretazione della norma medesima, verrebbe compresa anche quella fascia di individui che risulterebbero solo consumatori occasionali di sostanze stupefacenti e quindi soggetti non rispondenti al requisito dettato dalla norma che esplicitamente impone l'accertamento di "assenza di tossicodipendenza". Questi soggetti, pur consumatori di sostanze stupefacenti o psicotrope, risulterebbero altrimenti non passibili di esclusione dall'assunzione al posto di lavoro o del cambio mansione, con grave e ingiusta disparità di giudizio.

In entrambi i casi è essenziale che gli accertamenti siano effettuati in strutture qualificate e da parte di professionisti adeguatamente preparati, affinché il dato tossicologico risponda ai requisiti di sicurezza e affidabilità e non si pervenga ad una diagnosi fallace (Bertol e coll., 2000).

## 15. Medico Competente e diagnosi di tossicodipendenza

Identificare e quantificare il livello di abuso è un passo fondamentale per valutare l'idoneità alla specifica mansione lavorativa, allo scopo di prevenire l'insorgenza di un danno allo stesso lavoratore e garantire la sicurezza dell'ambiente di lavoro e l'incolumità della comunità lavorativa.

Ai fini della formulazione del giudizio di idoneità alla specifica mansione è necessario distinguere i livelli di abuso e di dipendenza, e quindi fare una prima distinzione dei soggetti "dipendenti da oppioidi" dagli utilizzatori che "abusano" di altre droghe illegali. In questo senso il ruolo del MC può risultare difficile poiché nel corso di un accertamento sia preventivo che periodico, una situazione di abuso da sostanze stupefacenti può facilmente sfuggire qualora questa non emerga dal comportamento del lavoratore, da procedimenti penali-amministrativi (detenzione e/o spaccio, ritiro patenti), dalla raccolta anamnestica, o

non sia comunicata da terzi (datore di lavoro, colleghi, famiglia). È necessario precisare che l'art. 125 del DPR 309/90, che pur in assenza del Decreto Ministeriale rimane la norma legislativa di riferimento, prevede l'espletamento di accertamenti di "assenza" di tossicodipendenza e non l'individuazione di situazioni d'abuso (si veda cap 14 e par 15.4).

### 15.1 Indicatori clinici

L'anamnesi ha la finalità di delineare un ritratto della personalità del soggetto. La scolarità, la condizione familiare, il rapporto con il lavoro, i disturbi del comportamento e la comorbilità psichiatrica (paragr. 15.2) sono elementi da indagare.

Per quanto riguarda l'esame obiettivo, gli indicatori clinici sono più facilmente evidenziabili nelle **dipendenze da eroina** conclamata, soprattutto negli assuntori per via e.v.. Negli assuntori per via endonasale o in coloro che da poco si sono avvicinati al consumo di eroina, la diagnosi è più difficile. Spesso il consumatore sottostima la quantità utilizzata, tende a negarne l'uso o presenta atteggiamenti manipolatori. Alcuni segni indiretti possono orientare verso una diagnosi di abuso/dipendenza da eroina:

- decadimento delle condizioni generali e ipotonia delle masse muscolari (tossicodipendente inveterato)
- esiti cicatriziali di ascessi o di flebopatie nelle sedi di inoculo
- traumatismi, lividi, cicatrici da ustioni da sigaretta
- scadute condizioni del cavo orale con carie diffuse
- pallore cutaneo e delle mucose
- linfoadenopatie distrettuali (ascellare) o diffuse di tipo reattivo aspecifico
- patologie di tipo ostruttivo a carico dell'apparato respiratorio
- epatomegalia, splenomegalia, epatiti
- endocarditi
- stato della pupilla: sempre scarsamente reattiva alla fotostimolazione, miotica (indicatore di uso recente di oppiacei), midriatica (indicatore di fase di astinenza) (Briatico-Vangosa e coll., '98). Il diametro pupillare è un valido indicatore di assunzione recente di oppioidi anche negli assuntori cronici, in quanto la costrizione pupillare è un effetto che non va in tolleranza; a seguito dell'assunzione di oppioidi, il diametro pupillare, normalmente intorno a 2-3 mm, si riduce a 1-2 mm. Da tenere presente che alcuni farmaci usati ad es nel trattamento del glaucoma possono indurre miiosi marcata che persiste anche in condizioni di scarsa illuminazione (Seymour e Smith, '90).

Va tuttavia precisato che il quadro clinico sopra descritto va scomparendo per lasciare spazio al tossicodipendente di bell'aspetto, con una obiettività sempre più vicina a quella della popolazione generale, senza i caratteristici segni. Inoltre sono cambiate le sostanze e i tossicodipendenti spesso sono dei poliassuntori; la via di assunzione preferenziale è diventata quella orale o endonasale; infine, come riportato in precedenza, molti consumatori ricorrono all'assunzione di sostanze d'abuso solo durante il week-

end quindi sono meno facilmente identificabili rispetto al tossicodipendente inveterato.

Per quanto riguarda l'assunzione di **cocaina** gli indicatori clinici che possono suggerire un consumo di questa sostanza comprendono la comparsa di aritmie cardiache, ipertensione/crisi ipertensive, IMA, ictus, riniti, sinusiti, ulcerazioni nasali, perforazione del setto, perdita di gusto e olfatto, iperprolattinemia, bronchite cronica (nei fumatori di crack); a carico del SNC si possono osservare ipervigilanza, insonnia, cefalea, convulsioni, ipertono muscolare, tremori, **disturbi mentali** (instabilità dell'umore, episodio maniaco/depressivo, deliri e allucinazioni) e decadimento delle capacità intellettive; a carico dell'apparato gastrointestinale: anoressia, nausea, malnutrizione, stipsi, diarrea e gastriti.

### 15.2 Abuso/tossicodipendenza e comorbilità psichiatrica

Il **53%** dei tossicodipendenti presenta disturbi mentali soprattutto di tipo depressivo, schizofrenico, fobico, ossessivo e maniacale. Può risultare difficoltoso stabilire se i disturbi precedono o seguono l'assunzione di una sostanza.

Nel primo caso (i disturbi mentali causano l'assunzione di sostanze) possono fungere da fattore predisponente. Secondo alcuni studiosi infatti l'abuso di sostanze stupefacenti può considerarsi come una sorta di automedicazione per il controllo dei sintomi psichiatrici disturbanti. Alcuni studi hanno evidenziato la depressione come il fattore predittivo più evidente dell'uso di droghe pesanti (Manna, '01).

Nel secondo caso i disturbi mentali sono la conseguenza dell'azione devastante che molte droghe hanno sull'organismo, come nel caso della psicosi indotte da amfetamine o da cocaina (Silvestrini '02). In particolare una sostanza può indurre una sindrome psicopatologica ex novo, può evidenziare un disturbo psicopatologico latente oppure causare la ricaduta in un preesistente disturbo mentale. Per chi ha una storia d'abuso di sostanze il rischio di presentare disturbi mentali, è di circa quattro volte superiore a quello della popolazione generale.

È quindi evidente che se la presenza di un disturbo mentale può essere un fattore di rischio per la tossicodipendenza è altrettanto ovvio che l'abuso di sostanze psicotrope può alterare l'equilibrio psichico, inducendo quadri francamente patologici. L'uso di sostanze potrebbe essere considerata una forma di automedicazione, in una sottopopolazione di soggetti già portatori di disturbi mentali più o meno evidenti prima dell'uso di sostanze; al contrario in soggetti con una specifica vulnerabilità psico-biologica l'uso di determinate sostanze potrebbe slatentizzare disturbi psicopatologici compensati e non evidenti prima dell'uso sostanze.

Di fatto si osserva una forte relazione tra disturbi mentali ed uso voluttuario di sostanze psicotrope e inoltre si osservano associazioni preferenziali tra l'uso di certe sostanze e la presenza di specifici quadri psicopatologici:

- **Disturbi psicotici:** frequentemente associati all'abuso di derivati amfetaminici, di allucinogeni e di cocaina. Dal punto di vista strettamente sintomatologico le psi-

così tossiche possono non distinguersi dai quadri psicotici primitivi. Gli allucinogeni possono indurre effetti psicotici acuti, psicosi protratte e disturbi percettivi post-allucinogeni (distorsioni della percezione sensoriale con “flash back”, che insorgono in oltre la metà dei soggetti esposti e che possono persistere, a distanza di anni dall’ultima assunzione della sostanza). Circa il 50% dei soggetti presenta manifestazioni psicotiche alla prima assunzione. Circa lo 0.5% dei soggetti trattati sperimentalmente con LSD presentava manifestazioni psicotiche protratte (Manna, ‘01).

- **Disturbi dell’Umore:** frequentemente associati all’uso di oppioidi e di cocaina.

Sul piano prognostico la presenza di un quadro di comorbilità psichiatrica, associato alla dipendenza da sostanze, depone di solito in senso negativo. È possibile pertanto affermare che esistono 2 tipi diversi di tossicomania, quella semplice e quella complicata, contraddistinta da disturbi mentali che o spingono all’assunzione della droga o ne costituiscono la conseguenza (Silvestrini, ‘02).

In conclusione il medico nel sospetto di una condizione di dipendenza o nel caso evidenzi la presenza di disturbi psichici può avvalersi della collaborazione e del parere di altre competenze specialistiche quale ad esempio quella dello psichiatra, di estrema utilità per un inquadramento diagnostico corretto che è il presupposto per l’inserimento responsabile del soggetto affetto da tossicodipendenza nella comunità lavorativa. Gli esami tossicologici (dosaggio degli oppioidi e dei metaboliti urinari) costituiscono l’elemento di prova, che però la legislazione subordina al consenso da parte del lavoratore.

### 15.3 Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio possono evidenziare alterazioni della funzionalità epatica, della crasi ematica e positività dei marcatori di infezione.

Gli **esami tossicologici** dei liquidi biologici, da eseguirsi in laboratori idonei, permettono di accertare la presenza di sostanze d’abuso e, in caso positivo, consentono la determinazione del tipo di droga in termini qualitativi e/o quantitativi in relazione alle tecniche utilizzate. I risultati analitici si prestano a numerosi campi di applicazione:

- diagnosi di abuso o di tossicodipendenza
- controllo del contratto terapeutico nei programmi di riabilitazione (SERT)
- controllo nei luoghi di lavoro (es. infortuni mortali; protocolli sanitari per l’idoneità psicofisica al pilotaggio) (Maniero, ‘90)
- accertamento di doping negli uomini e negli animali
- ambito militare (es nelle caserme come deterrente sui fumatori di cannabis)
- procedimenti amministrativi e medico-legali; sono previste sanzioni amministrative per la detenzione per uso personale, quali la sospensione della patente di guida, della licenza del porto d’armi, del passaporto e di ogni altro documento equipollente per un periodo variabile da 1 a 3 mesi. Ai sensi dell’**art 128 del DL 285/92** la motorizzazione può richiedere che i titolari di patente

di guida siano sottoposti a visita medica presso la commissione medica locale, quando sorgano dubbi sulla persistenza dei requisiti fisici e/o psichici prescritti, ovvero per accertare la presenza di sostanza (analisi delle urine ed esame del capello) ed eventualmente prolungare il periodo di sospensione del documento.

In passato le sostanze ricercate erano relativamente poche, le concentrazioni nei materiali biologici piuttosto elevate (accertamenti, spesso postmortem, per sospetto avvelenamento o per incidenti sul lavoro) e contenuto il numero di analisi richieste. Negli ultimi anni, a causa della grande espansione dei problemi droga-correlati, la richiesta di risposte analitiche in ambito tossicologico è molto aumentata. La maggior parte delle determinazioni oggi si effettua su prelievi da persone viventi con concentrazioni da rilevare spesso molto basse. Inoltre il numero ed il tipo di sostanze da ricercare ed identificare si è enormemente allargato e la loro corretta identificazione laboratoristica risulta a volte difficile (Mancinelli e Guiducci, ‘02).

Per la particolarità degli accertamenti si precisa che le analisi per avere finalità legale, devono essere eseguite presso i laboratori accreditati dalla Regione (ambito universitario-laboratorio chimico-tossicologico presso Istituti di Medicina Legale; ambito ospedaliero-laboratorio tossicologico).

#### 15.3.1 Metodo per l’analisi

L’analisi di sostanze d’abuso di effettua preliminarmente utilizzando per lo screening **tecniche immunochimiche** (immunoenzimatiche-EMIT; radioimmunologiche-RIA); tali tecniche permettono di individuare campioni positivi in tempi molto rapidi.

Successivamente, nei campioni positivi, si passa all’analisi di conferma per l’identificazione dell’analita primario e/o del metabolita utilizzando tecniche di tipo cromatografico (TLC, CGC, CGC/MS, HPLC ecc.). La tecnica attualmente più utilizzata per l’analisi di conferma è la **gas cromatografia con rivelazione di massa** (GC-MS).

Recentemente è stato messo a punto presso l’Istituto Superiore di Sanità una procedura HPLC idonea alla determinazione simultanea di diversi derivati anfetaminici sia in matrice biologica (sangue, urina, saliva) sia in “reperiti di strada” (*roadside test* utilizzati dalla Polizia stradale per verificare e limitare i comportamenti a rischio dei conducenti). Con questa procedura è possibile effettuare la determinazione di più molecole in tempi ridotti (15 minuti) e in matrici diverse, ma soprattutto si ha il grande vantaggio, innovativo rispetto a lavori precedenti, che il campione viene analizzato tal quale senza procedure di estrazione. Si riducono così i volumi di campione necessari per la determinazione e i possibili errori dovuti alla manipolazione dei campioni come, ad esempio, la perdita di sostanze. Infatti, durante le procedure classiche di estrazione per le amfetamine, si effettua una fase di evaporazione che può portare ad un errore significativo data la possibile volatilità della amfetamine (Mancinelli, ‘02).

#### 15.3.2 Campione biologico: sangue e urina

Attualmente la tossicologia clinica e forense utilizza materiali biologici diversi. I materiali classici di riferimen-

to sono **urina** e **sangue** ma da diversi anni si stanno intensificando gli studi su capelli, sudore, saliva.

L'**urina** è il campione di scelta soprattutto per lo screening e identificazione di sostanze sconosciute poiché è disponibile in maniera non invasiva, in quantità abbondante e contiene concentrazioni di droghe relativamente elevate. In questa matrice devono essere identificati anche o esclusivamente i metaboliti delle droghe (esempi benzoilecgonina per la cocaina). Storicamente i saggi immunologici sono stati sviluppati per la determinazione nelle urine e quindi gli anticorpi sono specifici per i metaboliti delle sostanze, pur avendo una elevata cross-reattività anche per l'analita primario.

Per una corretta valutazione tossicologica sarebbe auspicabile, oltre alla determinazione nelle urine, poter disporre dei risultati relativi al dosaggio in un campione di **sangue**, che non sempre è possibile esaminare in quanto, essendo un prelievo invasivo, prevede il consenso informato del soggetto.

I tempi di determinazione (o meglio l'arco di positività) nei liquidi biologici variano a seconda della farmacocinetica e farmacodinamica di ogni sostanza. Alcune droghe sono rilevabili per parecchi giorni, come i cannabinoidi, per altre come i derivati amfetaminici l'emivita plasmatica risulta di 5-10 ore. Per queste ultime sostanze dunque la finestra temporale in cui rilevare positività risulta piuttosto limitata ed è quindi meno facile dimostrarne l'assunzione (Mancinelli, '02). In particolare, i tempi di eliminazione dei **cannabinoidi** sono molto lunghi e possono arrivare fino a 40 giorni; in caso di assunzione di "**ecstasy**", l'analita primario (MDMA) e i suoi metaboliti, possono essere rilevati nelle urine fino a 2-3 gg dopo l'assunzione. In caso di assunzione di **cocaina**, i metaboliti inattivi (benzoilecgonina) si possono dosare per 2-5 gg anche dopo una singola assunzione e per 10-12 giorni dopo l'ultima assunzione in caso di abuso cronico. Infine la determinazione di morfina urinaria può risultare positiva fino a 2-4 gg dopo assunzione di **eroina**.

Un problema particolare riveste il **trattamento del campione biologico**; sarebbe ideale effettuare al più presto dopo il prelievo tutte le determinazioni analitiche nei campioni biologici poiché i meccanismi enzimatici continuano a lavorare e si introducono svariate possibilità di errore.

In alcuni studi sulla stabilità dei cannabinoidi, fu osservato che si verificava una perdita superiore al 22% nei campioni di urina conservati a temperatura ambiente per 10 giorni. Perdite più modeste (8%) furono osservate quando le urine erano conservate in frigorifero per quattro settimane.

Se si prevede che l'analisi non verrà effettuata immediatamente, la modalità idonea di conservazione è il congelamento dei campioni biologici.

È importante quindi non sottovalutare il problema del trattamento preanalitico del campione; sarebbe opportuno predisporre delle procedure standardizzate per il prelievo e la corretta conservazione dei campioni analitici, questo anche allo scopo di garantire l'autenticità del campione biologico, data la natura e la ricaduta anche legale dell'accertamento tossicologico.

Infine è necessario allargare il numero delle sostanze da includere nei protocolli analitici valendosi della collaborazione e comunicazione tra laboratori nazionali e internazionali (Mancinelli, '02)

### 15.3.3 Analisi del capello

Il meccanismo generale proposto per spiegare l'incorporazione di sostanze stupefacenti nei capelli prevede la loro diffusione passiva dal sangue alle cellule che si stanno formando nel follicolo pilifero. Le cellule, morendo, si fondono e formano il fusto del capello, intrappolando le sostanze eventualmente presenti. Con la crescita del capello la sostanza originariamente presente nella parte prossimale vicino al bulbo si sposta alla velocità con quale il capello cresce, per cui teoricamente si può ritenere che per capelli molto lunghi la sostanza esobiogena può essere rinvenuta nella parte distale a notevole distanza cronologica rispetto all'assunzione (parecchi mesi). Il rilievo della droga nei capelli può quindi costituire un parametro per "datare" l'assunzione cronica.

Attualmente l'analisi dei capelli viene utilizzata in ambito forense, per problematiche attinenti alla sicurezza stradale, alla sicurezza in ambito lavorativo e per problematiche attinenti alla tossicologia clinica.

L'esame nei capelli viene eseguito utilizzando quali tecniche analitiche GC-MS e/o HPLC/MS su estratto ottenuto mediante convalidate procedure di estrazione. Possono tuttavia essere utilizzati, con i limiti insiti nella tecnica, anche i saggi immunologici.

Anche per questa matrice, sono numerosi gli studi che riguardano il rilievo di amfetamina e metamfetamina e, più recentemente, l'attenzione si è focalizzata sulle cosiddette "**designer drugs**", di cui l'MDMA fu la prima ad essere identificata nei capelli; essa è inoltre la sostanza più frequentemente utilizzata in Europa e perciò deve essere inclusa in tutte le procedure di screening nei capelli.

Le variabili che rendono difficile l'interpretazione del risultato relativamente ai tempi e dosi di assunzione, sono la velocità di crescita della matrice pilifera, legata a età, genere, etnia e variabilità individuale ed inoltre le incomplete conoscenze sulla modalità di incorporazione delle sostanze nei capelli. Infine è importante non sottovalutare il problema di una possibile contaminazione ambientale e l'interferenza di trattamenti cosmetici che possono influire sulla concentrazione delle sostanze nei capelli e costituire una significativa fonte di errore (Mancinelli, '02).

### 15.3.4. Esame saliva e sudore

Negli ultimi anni l'interesse della tossicologia si è orientato verso l'uso di saliva e sudore quali possibili matrici alternative ai classici liquidi (urina e sangue) per la determinazione di sostanze d'abuso, in relazione alla maggior praticabilità del prelievo di questi materiali.

La via di somministrazione costituisce un fattore significativo: nel caso della cocaina è stato dimostrato infatti che la concentrazione nella saliva non riflette subito i livelli plasmatici quando la cocaina è somministrata per via intranasale o per inalazione di fumo. I rapporti plasma/sa-

liva della cocaina fumata e di quella assunta per via endovenosa diventano sovrapponibili solo dopo 4 ore dall'assunzione, quando i livelli sono più bassi. Escludendo fattori legati a contaminazione ambientale, la presenza di droga nella saliva è comunque una buona indicazione della presenza di droghe nel plasma.

Ci sono due principali fattori che limitano l'uso di queste 2 matrici, ovvero la quantità che si può raccogliere, che è inferiore a quella delle urine e le concentrazioni nelle urine che sono più elevate rispetto a saliva e sudore perché le sostanze sono concentrate dai reni. Il volume del campione da analizzare risulta di una certa importanza in ambito forense perché è necessario poter conservare una parte di campione per eventualmente ripetere il test in caso di risultato positivo.

È possibile affermare, alla luce delle conoscenze attuali, che esiste una buona corrispondenza dei valori urinari con quelli ematici di riferimento, mentre l'uso di saliva e sudore è promettente ma necessita di ulteriori studi (Mancinelli, '02).

#### 15.4 Limiti dell'esame tossicologico e impiego in medicina del lavoro

Numerose sono le problematiche legate all'utilizzo dell'esame tossicologico; le problematiche aumentano se pensiamo al possibile impiego di tale esame nell'ambito della medicina del lavoro.

Innanzitutto non sempre si conoscono esattamente i rapporti tra sangue ed altri compartimenti del corpo (es sangue/saliva); inoltre l'effetto di sostanze o combinazione di sostanze può essere diverso a seconda di sesso, razza, età, malattie, tolleranza. Attualmente è oggetto di intensi studi il polimorfismo metabolico geneticamente determinato del citocromo P450 che costituisce una delle principali ragioni di variazione interindividuale nella risposta all'assunzione di particolari sostanze. La migliore conoscenza dei polimorfismi enzimatici permetterà di comprendere i meccanismi per cui ad esempio anche una singola assunzione di "ecstasy" può risultare mortale.

A complicare i problemi di interpretazione intervengono altri fattori come la presenza di molecole simili per struttura a quelle d'abuso ma di uso farmacologico. Ad esempio amfetamina e metamfetamina si possono formare metabolicamente per assunzione di alcuni farmaci (ad es. decongestionanti nasali assunti per via inalatoria); sono stati effettuati studi sul metabolismo di tali farmaci per riuscire ad individuare metaboliti specifici utili per la differenziazione dalle sostanze d'abuso. Nell'ultima fase dell'escrezione, amfetamina e metamfetamina sono spesso i soli metaboliti che possono essere ritrovati nelle urine e in tali campioni non può essere differenziata l'assunzione di sostanze illecite da quella di farmaci (Mancinelli '02).

Altro problema è dato dai metodi usati spesso dagli assuntori per eludere i test, quali l'incremento della diuresi mediante assunzione di notevoli quantità di acqua e di diuretico (*furosemide*).

È necessario tenere presente che molte sostanze di nuova sintesi non sono identificabili con i test attualmente disponibili.

Per quanto riguarda il possibile utilizzo dell'esame tossicologico, in Italia l'analisi delle urine e del capello finalizzati ad accertare l'assenza di tossicodipendenza, sono effettuati regolarmente nell'ambito dei controlli per la revisione della patente ai sensi del DPR 309/90 e nel caso del personale delle forze di polizia, dei militari di leva e di carriera e dei marittimi, per i quali è prevista anche la sospensione e destituzione dal lavoro (paragr. 15.3).

Negli altri ambiti della Medicina del lavoro la possibile applicabilità è tuttora al quanto controversa e discussa. In Spagna l'Ente Nazionale delle Ferrovie Spagnole ha proposto un protocollo per l'identificazione di lavoratori (in particolare controllori del traffico ferroviario) affetti da alcolismo o consumatori di sostanze stupefacenti (oppiacei, cannabis, cocaina, amfetamine e barbiturici); nel corso dei primi 8 anni di adozione di tale programma è emersa una prevalenza, per quanto riguarda il consumo di sostanze stupefacenti, pari al 3,5%; i candidati per incarichi di responsabilità testati positivi, sono stati respinti in accordo con le regole dell'Ente (Cabrero, '03).

Negli Stati Uniti gli esami tossicologici in medicina occupazionale sono largamente utilizzati dagli anni '80 (Cohen, '84; McGuire, '93; DuPont, '90), quando molte aziende tra le quali IBM e American Airlines, istituirono dei programmi sanitari che comprendevano anche gli esami tossicologici.

Tali accertamenti possono essere inseriti, con periodicità e modalità variabile, all'interno di protocolli sanitari specificati dall'Azienda all'atto dell'assunzione:

- test di screening in occasione della visita preventiva
- test diagnostici, in individui con sospetta intossicazione acuta
- accertamenti periodici, in corso di visita periodica
- accertamenti post-infortunio sul lavoro
- test a random
- accertamenti al rientro all'attività lavorativa dopo prolungata assenza
- in occasione di trasferimenti, promozioni.

Una review della letteratura sull'analisi del rapporto costo-beneficio derivante dall'adozione di test tossicologici nei programmi di sorveglianza sanitaria, sottolinea come qualsiasi valutazione economica sia verosimilmente influenzata in maniera significativa dalla prevalenza delle droghe d'abuso nella popolazione studiata (Zwerling, '93).

Una revisione più recente dei principali studi volti a valutare gli effetti sul fenomeno infortunistico derivanti dall'introduzione degli accertamenti tossicologici, pur evidenziando una tendenziale riduzione degli infortuni sul lavoro nei soggetti testati, sottolinea come negli studi visionati i dati non sempre sono stati trattati in maniera rigorosa dal punto di vista statistico e la necessità di altri e più rigorosi studi. Risulta invece significativa la riduzione del tasso di assenteismo, che consegue all'attuazione di programmi sanitari volti a identificare i consumatori di sostanze d'abuso (Krauss, '01).

Uno studio analogo effettuato allo scopo di indagare l'efficacia di programmi sanitari comprendenti anche test

tossicologici, utilizzati ampiamente nell'industria delle costruzioni, ha evidenziato una riduzione del 51% del tasso di infortuni sul lavoro nelle compagnie che hanno adottato da almeno 2 anni tali programmi di sorveglianza (Gerber e Yacoubian '02).

Per quanto riguarda la situazione italiana, la normativa vigente (cap 14), alla quale il Medico Competente si deve attenere nello svolgimento dei propri compiti, non ha ancora risolto alcuni aspetti fondamentali quali la liceità di accertamenti tossicologici specifici. Il DL 626/94 impone al MC l'obbligo di tutelare la salute e l'integrità psico-fisica del lavoratore, di effettuare accertamenti sanitari preventivi e periodici ai fini della formulazione del giudizio di idoneità alla mansione specifica al lavoro (art 17); il datore di lavoro nell'affidare i compiti ai lavoratori deve tenere conto delle capacità e delle condizioni degli stessi in rapporto alla loro salute e alla sicurezza (art 5, DL 626/94); inoltre nel DPR 309/90 art 125 vi è un chiaro riferimento all'obbligo del datore di lavoro di accertare l'assenza di tossicodipendenza da espletare su lavoratori che compiono mansioni a rischio per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi, senza peraltro specificare quali siano le attività lavorative per le quali è lecito effettuare tali accertamenti e soprattutto la natura di tali accertamenti. Tali riferimenti legislativi, pur essendo in netto contrasto con i contenuti dell'art.5 dello Statuto dei Lavoratori (L 300/70, "sono vietati accertamenti da parte del datore di lavoro sulla idoneità e sulla infermità per malattia o infortunio del lavoratore dipendente"), sembrano giustificare l'attuazione di taluni accertamenti.

Poiché l'esame tossicologico rileva la presenza nelle matrici biologiche della sostanza e/o dei suoi metaboliti, che possono essere escreti a distanza di giorni o settimane dall'assunzione, risulta essere indicativo di avvenuta assunzione e non misura la performance lavorativa.

Ne consegue che l'esame tossicologico può essere giustificato, previo consenso del lavoratore, quando esiste un motivato sospetto diagnostico e si pone la necessità di escludere lo stato di tossicodipendenza. Tale diagnosi peraltro non può essere effettuata sulla base del risultato di un solo accertamento praticato ma deve comprendere una serie di dati che derivano dallo studio approfondito del soggetto in un ampio arco di tempo.

L'esame tossicologico non dovrebbe essere utilizzato per individuare situazioni d'abuso, sia perché la legge di riferimento non lo prevede, sia perché l'assunzione della sostanza può essere avvenuta fuori dall'ambiente di lavoro; molte droghe d'abuso infatti sono sostanze assunte a scopo "ricreativo" durante l'week-end settimanale. Come anticipato in precedenza (cap 14), una possibile interpretazione della norma in senso preventivo, porterebbe a considerare anche i soggetti consumatori occasionali di stupefacenti; tuttavia poiché le statistiche non correlano in maniera inequivocabile l'assunzione di stupefacenti limitato al fine settimana con un incremento di rischio per infortuni sul lavoro (i dati disponibili, come discusso nel cap 13, sono alquanto contrastanti), l'utilizzo di un test appare discriminatorio; una eventuale positività al test tossicologico, porrebbe inoltre il medico competente di fronte ad una notevole problematica dal punto di vista della gestione del risultato tossicologico.

## 16. Medico Competente e giudizio di idoneità

La tossicodipendenza è una condizione patologica non professionale che può essere aggravata da fattori di rischio lavorativi, così come i fattori di rischio professionali possono a loro volta essere aggravati da patologie non professionali fra cui la dipendenza da sostanze psicoattive. All'interno di questa considerazione si colloca il giudizio di idoneità alla mansione specifica.

Il Giudizio di idoneità costituisce l'atto conclusivo dell'attività che il Medico Competente svolge all'interno di un'azienda e scaturisce dall'analisi dello stato di salute del lavoratore e della mansione specifica, tenendo presente che il Giudizio di Idoneità ha come finalità ultima l'ottimizzazione dell'inserimento lavorativo. Il Medico Competente che affronta un problema di idoneità per un lavoratore che fa uso di sostanze stupefacenti deve tener conto di numerosi fattori che rendono "difficile" la formulazione del giudizio e la comunicazione con i soggetti interessati.

Diventa particolarmente cruciale stabilire un rapporto aperto e costruttivo con le figure aziendali preposte alla gestione della sicurezza nei luoghi di lavoro quali il Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione (RSPP) e con i Servizi Territoriali per le Tossicodipendenze (SERT) che nell'ambito delle ASL affrontano a diversi livelli il problema dell'inserimento lavorativo.

Il MC nel suo giudizio di idoneità deve tener presente se il lavoratore è un drug free (a maggior rischio di ricadute ma più vigile) o se è in trattamento sostitutivo con *metadone* o *buprenorfina* e quindi a minor rischio di ricadute ma potenzialmente soggetto all'effetto sedativo dei farmaci sostitutivi soprattutto nella fase iniziale del trattamento. Per questa ragione, qualora il caso sia noto o vi sia il consenso da parte del lavoratore tossicodipendente è utile il coinvolgimento di alcune figure aziendali quali l'RSPP e l'RLS nel monitoraggio del lavoratore stesso.

Il problema si pone qualora il caso non sia noto e non vi sia il consenso da parte del lavoratore alla comunicazione della condizione di tossicodipendenza (Patanté e coll., 02), cosa che peraltro rende difficilmente comprensibile al datore di lavoro una eventuale limitazione espressa nel giudizio di idoneità.

Il giudizio di idoneità che deriva dalla valutazione delle condizioni di salute del lavoratore e dall'analisi della mansione specifica e dei rischi presenti nell'ambiente di lavoro, può essere formulato in termini di:

**Idoneità Incondizionata** alla mansione specifica

**Idoneità condizionata:** ha una durata di 3-6 mesi ed è subordinata alla frequentazione di un SERT. Il Medico Competente invece di ricorrere subito ad un giudizio di non idoneità, poco accettabile da parte del lavoratore e difficilmente comprensibile anche da parte del datore di lavoro, conferma l'idoneità, limitandola drasticamente nel tempo e subordinandola alla frequentazione di un SERT. Il giudizio di idoneità può eventualmente comprendere delle limitazioni, se queste, in considerazione delle varie mansioni che il lavoratore è chiamato a svolgere, sono ritenute opportune dal Medico Competente.

Entro il termine temporale di scadenza dell'idoneità il Medico Competente rivaluta il lavoratore che deve presentare una certificazione del SERT che attesti il positivo accesso ad un programma di recupero. L'idoneità potrà quindi essere confermata per tempi più lunghi.

Il Medico Competente deve seguire personalmente i casi di idoneità condizionata. La comunicazione della condizione di tossicodipendenza non può avvenire senza il consenso del lavoratore. Qualora la condizione di tossicodipendenza del lavoratore sia nota o vi sia il consenso da parte del soggetto (es. accettazione preventiva per conoscenza del caso o perché inviato da comunità al termine di programma di recupero), può essere utile il coinvolgimento del RLS, dell'RSPP, del capo reparto nell'interesse del programma di riabilitazione e recupero.

**Non idoneità alla mansione specifica:** al lavoratore viene proposto l'invio al SERT e potrà beneficiare di quanto previsto dall'art 124, DPR 309/90 (si veda cap. 14).

Nel caso in cui vi sia il rifiuto della frequenza del SERT da parte del lavoratore e la situazione di dipendenza sia talmente grave da non rendere possibile la conferma immediata dell'idoneità, il Medico Competente formulerà un giudizio di non idoneità alla mansione specifica, e di idoneità a mansione a minor rischio (se individuabile all'interno dell'azienda).

La comunicazione del giudizio di non idoneità oltre che in forma scritta è opportuno avvenga mediante colloquio con l'interessato spiegando le motivazioni che sono alla base del giudizio stesso.

In caso di giudizio di non idoneità, il lavoratore può ricorrere entro 30 giorni all'organo di vigilanza territorialmente competente e il giudizio viene espresso dall'ente pubblico (comma 4, art. 17, DL 626/94).

## 17. Inserimento del tossicodipendente al lavoro e riabilitazione

Il MC può essere coinvolto nel processo di inserimento lavorativo di tossicodipendenti. Anche in questo caso sarà chiamato ad esprimere il relativo giudizio di idoneità alla mansione, ma in collaborazione con i servizi territoriali. Poiché il principio di base del legislatore italiano, anche se manca il Decreto Ministeriale attuativo, è che la dipendenza da sostanze stupefacenti è una condizione incompatibile con lo svolgimento di mansioni che comportano rischi per la sicurezza, la incolumità e la salute del lavoratore stesso e di terzi, l'orientamento generale è quello di favorire l'inserimento in attività lavorative con bassi livelli di rischio (Briatico Vangosa e coll., '98).

Nel caso in cui il lavoratore sia seguito dal SERT, è molto importante contattare il medico che segue il caso per avere notizie circa il trattamento sostitutivo e se il lavoratore fa uso di più sostanze (alcol, benzodiazepine, altri stupefacenti). Il Medico Competente può inoltre comunicare al medico del servizio la propria disponibilità a collaborare al follow-up del lavoratore. Tuttavia allo stato attuale la collaborazione tra i SERT e i Medici Competenti è molto scarsa, per una mancata comunicazione da ambo le parti. Infatti negli interventi di inserimento lavorativo il Medico Competente non è normalmente consultato, così

come raramente i Medici Competenti contattano i medici dei SERT (Patané e coll., 02).

È bene ricordare in questa sede che l'impegno professionale del medico nella prevenzione, nella cura e nel recupero clinico e reinserimento sociale del dipendente da sostanze d'abuso, deve essere improntato "all'aiuto tecnico e umano, sempre finalizzato al superamento della situazione di tossicodipendenza" (Art. 79, Codice di Deontologia Medica 1998).

## 18. Medico Competente e prevenzione

La Medicina del Lavoro è una disciplina eminentemente di tipo preventivo; il Medico Competente alla luce di quelle che sono le attuali conoscenze sugli effetti indotti dalle sostanze psicoattive e dei seppur contrastanti dati presenti in letteratura, può ritenere opportuno attuare interventi di sensibilizzazione e informazione sul consumo di sostanze psicoattive per ridurre tutti i possibili fattori di rischio degli infortuni e delle problematiche correlate all'ambito lavorativo. Tali interventi sono auspicabili per le attività lavorative a maggior rischio infortunistico (es. guida e lavori in altezza), ma è necessario tenere presente che non esiste alcuna attività umana compatibile con l'uso di droghe; infatti anche se il lavoratore svolge solo attività di ufficio, e quindi non a rischio infortunistico, il consumo di sostanze psicoattive ha un effetto negativo sulla qualità del lavoro svolto e sulla produttività. Numerosi ed evidenti sono pertanto i vantaggi che le imprese avrebbero adottando programmi di lotta contro la droga in termini di prevenzione degli infortuni e di produttività; innegabili sono anche i vantaggi che ne deriverebbero ai lavoratori, adottando abitudini più sane e tali da ridurre fattori di rischio aggiuntivi nell'ambiente di lavoro e da migliorare in generale la qualità di vita del soggetto. Tali interventi di informazione potrebbero quindi essere attuati come parte integrante di programmi di prevenzione dei rischi lavorativi o proposti nell'ambito di programmi di promozione in generale della salute del lavoratore.

## Bibliografia

- ACLU (American Civil Liberties Union). Drug testing. A bad investment. 1999, <http://www.aclu.org>.
- Alleyne BC, Stuart BA, Copes RC. Alcohol and other drug use in occupational fatalities. *J Occup Med*, 1991; 33 (4): 496-500.
- Bertol E, Mari F, Lodi F, Marozzi E. Le sostanze stupefacenti nell'attuale ordinamento giuridico italiano. In: Trattato di tossicologia forense. Casa Editrice dott. A. Milani, 2000; cap X, pag. 239-250.
- Bertol E, Mari F. Gli stupefacenti. Effetti, abuso, traffico. Casa Editrice dott. A. Milani, Padova, 1991.
- Biagini RE, Klineciewicz SL, Henningsen GM, McKenzie BA, Gallagher JS, Bernstein DI, Bernstein IL. Antibodies to morphine in workers exposed to opiates at a narcotics manufacturing facility and evidence for similar antibodies in heroin abusers. *Life sciences*, 1990; 47(10): 897-908.
- Bozza Marrubini M, Grezzi Laurenzi R, Uccelli P. Neurotossici. In: Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia. 2° Ed, OEMF International srl, Milano, 1998; cap 6: 209-432.
- Briatico-Vangosa G, Franco G, Fracchia G, Toffoletto F, Bontadi D, Montagnani R, Zotta M. Tossicodipendenza e giudizio di idoneità alla mansione specifica. *Folia Med*, 1998; 69 (1): 93-106.

- Cabrero E, Gomez-Acebo A, Garcia-Alcazar I, Luna JD, Luna A. Detection methods of the drug-addiction and alcoholism treatment programme of the Spanish National Railway Company (RENFE). *Med Lav* 2003; 94(4): 364-73.
- Candura SM, Manzo L, Costa LG. Role of occupational neurotoxicants in psychiatric and neurodegenerative disorders. In: Costa LG e Manzo L., *Occupational Neurotoxicology*. CRC Press, 1998; cap 7:137-8.
- Chao TC., Lo DS, Koh J, Ting TC, Quek LM. Glue sniffing deaths in Singapore-volatile aromatic hydrocarbons in post-mortem blood by headspace gas chromatography. *Med Sci Law*. 1993; 33 (3): 253-60.
- Codice di Deontologia Medica, Art. 79, 1998.
- Cohen S. Drugs in the workplace. *J Clin Psychiatry*, 1984; 45 (12, Sec 2):4-8.
- DEA (U.S. Drug Enforcement Administration). Guidelines for a drug-free workforce. 3<sup>rd</sup> Edition. <http://www.usdoj.gov/dea/>.
- DPR 309/90 Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenze. P GU N. 255, S.O.
- DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994.
- Dundaroz MR, Sarici SU, Turkbay T, Baykal B. Evaluation of bone mineral density in chronic glue sniffers. *Turk J Pediatr*, 2002, 44(4): 326-9.
- DuPont RL. Medicines and drug testing in the workplace, *Journal of psychoactive drugs*. 1990; 22(4): 451-59.
- Finol HJ, Mondragon DD, Gonzalez YM, Marquez A, Gonzalez N, Paradisi C. Hepatocyte ultrastructural alterations in cocaine users. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 2000; 32(1): 111-16.
- Gerber JK, Yacoubian GS, An assessment of drug testing within the construction industry. *J Drug Educ*, 2002; 32(1): 53-68.
- Glozier N. Mental ill health and fitness for work. *Occup Environ Med*, 2002; 59: 714-20.
- Gruppo Italiano per lo Studio delle modalità di Gestione Intraospedaliere dei Lavoratori con Malattie Pericolose per il Pubblico. Idoneità al lavoro e salute pubblica nei lavoratori ospedalieri. *Med Lav*, 2001; 92(5): 295-306.
- <http://digilander.libero.it/psicologiadelavoro/sostanze.html>.
- International Labour Organization. Database on substance abuse and tobacco in the workplace. 2002, <http://www.ccsa.ca/ilo/ilotop.htm>.
- Kaestner R., Grossman M. Wages, workers' compensation benefits, and drug use: indirect evidence of the effect of drugs on workplace accidents. *Am Econ Rev*, 1995; 85(2): 55-60.
- Kraus FJ. The effects of certain drug-testing programs on injury reduction in the workplace: an evidence-based review. *Int J Occup Environ Health*, 2001; 7: 103-8.
- Lambert SD. The role of the occupational physician in substance abuse. *Occup Med*, 2002; 17(1): 1-12.
- Lawrence P. Handicap discrimination considerations in treating the impaired worker: drugs, alcohol, pregnancy, and AIDS in the workplace. *J Occup Med*, 1988; 30(4): 321-27.
- Leocata G. Le dipendenze da alcool e da sostanze psicotrope. In: Il medico competente. Ruolo, valutazione dei rischi, misure di controllo, malattie professionali, informazione e formazione dei lavoratori. 2002; 301-13.
- Lewis RJ, Cooper SP. Alcohol, other drugs, and fatal work-related injuries. *J Occup Med*, 1989; 31(1): 23-28.
- Lipscomb HJ, Dement JM, Li L. Health care utilization of carpenters with substance abuse-related diagnoses. *Am J Ind Med*, 2003; 43: 120-31.
- Mancinelli R, Guiducci MS. Aspetti procedurali e problemi d'interpretazione nell'analisi di sostanze d'abuso. *Ann Ist Super Sanità* 2002; 38 (3): 305-13.
- Maniero G. Analisi di protocolli in uso. Trasporti aerei, 53° congresso nazionale SIMLII: La salute nel lavoro d'ufficio, 1990.
- Manna V. Medicina delle dipendenze; cap.2-8, 2001. <http://www.salus.it>.
- McGuire GT, Ruhm JC. Workplace drug abuse policy. *Journal of health economics*, 1993; 12: 19-38.
- Moro G, Bellina L. "L'idoneità difficile. Alcol, droga, disagio mentale e lavoro". SPISAL SIL SERT delle Aziende ULSS 9, Treviso, 2002.
- Nelson JE. Drug abusers on the job. *J Occup Med* 1981; 23(6): 403-8.
- Normand J. Under the influence? Drugs and the American Workforce. Washington, DC: National Academy Press, 1994.
- O'Brien CP. Tossicodipendenza e abuso di farmaci. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A: *Le basi farmacologiche della terapia*, Nona Edizione, McGraw-Hill, Milano, 1997; cap 24: 553-73.
- O.E.D.T. (Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze), Relazione annuale sull'evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea, Belgio, 2001, <http://www.emcdda.org>.
- Patanè PA, Contadi D., Torri P, Suardi L, Briatico Vangosa G. Il problema delle "idoneità difficili" e il ruolo del medico competente. Il medico competente e le droghe: la comunicazione difficile in azienda. *Notiziario ANMA*, 2002; 3.
- Pollack ES, Franklin GM, Fulton-Kehoe D, Chowdhury R. Risk of job-related injury among construction laborers with a diagnosis of substance abuse. *JOEM*, 1998; 40(6): 573-77.
- Prevention Source BC. Promoting Prevention in the workplace. Drug use in the workplace, 1999; Vancouver, <http://www.preventionsource.bc.ca>.
- Pulvirenti A. Bioetica e droga: quale rilievo hanno gli aspetti etici? *Ann Ist Super Sanità*, 2002; 38(3): 217-222.
- Ryan J, Zwerling C, Jones M. The effectiveness of preemployment drug screening in the prediction of employment outcomes. *J Occup Med*, 1992; 34:1057-63.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. <http://workplace.samhsa.gov/DrugTesting/MGuidelines.htm>.
- Schiavone S. Il mercato illecito delle sostanze stupefacenti in Italia: nuove droghe e trend di sviluppo. *Ann Ist Super Sanità* 2002; 38 (3): 315-18.
- Seymour RB, Smith DE. Identifying and responding to drug abuse in the workplace: an overview. *Journal of psychoactive drugs*, 1990; 22(4): 383-405.
- Silvestrini B. Tossicomanie: definizioni e classificazioni. *Ann Ist Super Sanità*, 2002; 38(3): 211-15.
- Smith G. Alcohol and drug misuse. In: Cox RA, *Fitness for work. The medical aspects*. Oxford University Press, 2000, cap. 25: 480-493.
- Tabelle sostanze stupefacenti e psicotrope. Ministero della Salute. <http://www.ministerosalute.it/medicinali/stupefacenti/>.
- Trinkoff AM, Storr CL Substance use among nurses: differences between specialities. *Am J Public Health*, 1998; 88 (4): 581-85.
- Trucco M. e coll., Recent alcohol and drug consumption in victims of work related accidents. *Rev Med Chil*, 1998; 126(10): 1262-7.
- Yamazaki K, Tanaka E, Misawa S. Urinary ortho-cresol concentration as an indicator of toluene inhalation in glue-sinffers. 1992, 32(3): 215-23.
- Zabedah MY, Razak M, Zakiah I, Zuraidah AB, Profile of solvent abusers (glue sniffers) in East Malaysia. *Malays J Pathol*, 2001; 23 (2): 105-9.
- Zwerling C. Current practice and experience in drug and alcohol testing in the workplace. *Bull Narc*, 1993; 45(2): 155-96