

GIOVANNI MARTINOTTI, RITA SANTACROCE, EDUARDO CINOSI, FABRIZIO SCHIFANO, MASSIMO DI GIANNANTONIO

Obiettivi didattici

In questo capitolo si analizza il fenomeno della comparsa sul mercato delle sostanze d'abuso delle cosiddette Novel Psychoactive Substances (NPS). L'aggettivo "nuovo" è da riferirsi perlopiù all'insorgenza del misuse dei vari composti e non alla sintesi degli stessi che, spesso, non è recente. Si tratta di molecole per la maggior parte non controllate dalle attuali Convenzioni Internazionali e che costituiscono una potenziale minaccia per la salute pubblica in relazione sia alla loro ampia diffusione attraverso il commercio online che alla scarsità di conoscenze in merito alle loro proprietà farmacologiche e tossicologiche.

I temi trattati in questo capitolo dovrebbero consentire al lettore di:

- *acquisire dati riguardo al crescente livello di diffusione delle NPS negli ultimi anni a livello internazionale;*
- *differenziare la miriade di composti inclusi fra le NPS sulla base della loro peculiare struttura chimica;*
- *apprendere i meccanismi d'azione, gli effetti desiderati e la potenziale tossicità delle molecole appartenenti alle varie classi di NPS.*

Punti chiave

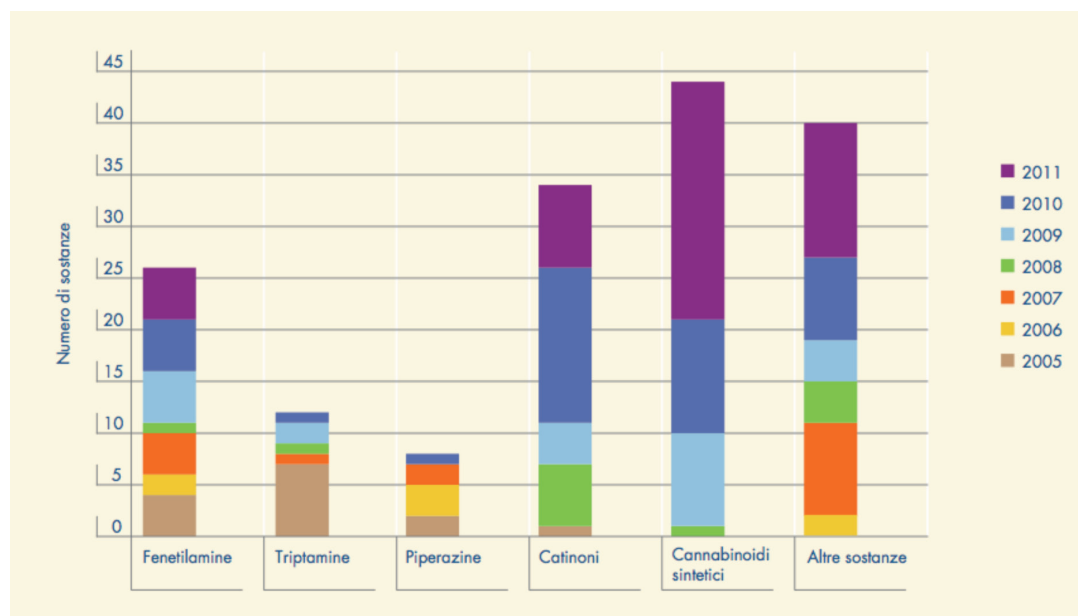
- *La diffusione delle NPS è un trend in costante aumento a livello internazionale.*
- *Le NPS vengono comunemente sviluppate in laboratori clandestini come frutto di esperimenti su composti chimici sperimentali dimenticati dall'industria e dalla scienza.*
- *Le NPS costituiscono una vera e propria emergenza nel campo delle sostanze d'abuso a causa della loro mutevolezza e per le conseguenze difficilmente prevedibili legate alla loro assunzione.*
- *Internet costituisce un canale fondamentale per la loro diffusione rendendole facilmente accessibili ad individui vulnerabili ed adolescenti. Allo stesso tempo, il Web risulta essere una preziosa fonte di informazioni per i ricercatori nel settore, data la scarsità di dati presente oggi nella letteratura scientifica internazionale.*
- *Si rende estremamente necessario diffondere informazioni sulle NPS tra gli operatori della salute mentale allo scopo di includere l'indagine del fenomeno nella pratica clinica quotidiana.*

Nel corso dell'ultimo decennio si sono verificati notevoli cambiamenti a livello mondiale, in relazione soprattutto alle evoluzioni tecnologiche e al fenomeno della globalizzazione: ciò ha avuto un impatto su diversi aspetti della vita e della società, non ultimo il commercio ed il consumo di sostanze psicoattive. Internet ha iniziato e continua a funzionare come mercato per un numero crescente di droghe, spesso sviluppate in laboratori clandestini e frutto di esperimenti su composti chimici sperimentali dimenticati dall'industria e dalla scienza. La definizione correntemente accettata per "nuova sostanza psicoattiva" (in inglese *Novel Psychoactive Substance*, da cui l'acronimo NPS) include le sostanze d'abuso, sia in forma pura che in composti, non controllate dalle Convenzioni sulle Sostanze Stupefacenti e Psicotrope emanate dalle

Nazioni Unite nel 1961 e nel 1971, ma che possono costituire una minaccia per la salute pubblica comparabile a quella delle sostanze ivi figuranti. L'aggettivo "nuovo" è da riferirsi perlopiù all'insorgenza del *misuse* della sostanza e non alla sintesi della stessa che, spesso, non è recente. Tali prodotti sono anche comunemente detti "*designer drugs*", termine coniato negli anni Ottanta del secolo scorso per i composti *ecstasy-like*, ponendo l'accento soprattutto sulla loro natura sintetica; all'opposto, *herbal highs* enfatizza una non sempre reale origine naturale; o infine *legal highs* sottolinea la possibilità che tali prodotti aggirino i controlli di legge previsti da diverse nazioni. Il termine *legal high* è però fuorviante: in numerosi prodotti si possono infatti rinvenire sostanze psicoattive già sottoposte a bando, oppure controlla-

Figura 24.1

Dati relativi
alla diffusione delle NPS
negli ultimi anni.
Modificata da:
Report EMCDDA, 2012.



te dalle specifiche legislazioni sulla sicurezza alimentare o sui medicinali. Le NPS sono spesso pubblicizzate online come “incensi”, “sali da bagno” o “materiale per scopo di ricerca”, e presentate con marchi e packaging in grado di attrarre l'attenzione soprattutto della fascia di consumatori maggiormente a rischio, ossia adolescenti e giovani adulti. Tra il 2005 e il 2011 sono state ufficialmente notificate 164 nuove sostanze psicoattive attraverso il sistema di allarme rapido sviluppato dall'Unione Europea; 49 di esse sono state rilevate nel solo 2011. Sia nel 2010 che nel 2011 i due terzi delle nuove sostanze segnalate sono risultate essere cannabinoidi sintetici o catinoni sintetici, mentre si sono ridotte le segnalazioni per derivati di fenetilamine, piperazine e triptamine. Cannabinoidi e catinoni di sintesi costituiscono anche i due terzi di tutte le nuove sostanze rinvenute dal sistema di allarme rapido fin dal 2005 (figura 1). I principali paesi produttori di NPS sono attualmente la Cina e l'India, ma la loro commercializzazione, servendosi principalmente del canale web, non è confinata ad una specifica area geografica: il numero di negozi online che offrono ai consumatori residenti nell'Unione Europea sostanze psicoattive o prodotti che possano contenerli è in ascesa, con un incremento superiore al 100% tra il 2011 ed il 2012 (693 versus 314 website individuati). Per

quanto concerne i dati epidemiologici relativi alla conoscenza ed all'uso di NPS nella popolazione, il sondaggio Eurobarometer eseguito da Gallup per la Commissione Europea nel 2011 su 12.000 giovani (15-24 anni) selezionati in maniera randomizzata nei 27 Stati Membri, fornisce un quadro della misura attuale del problema. Secondo i risultati della ricerca, 6 ragazzi su 10 utilizzano Internet come principale fonte di informazione sulle droghe in generale ed in media il 5% del campione ha sperimentato almeno una volta una NPS, con picchi più elevati (8-16%) in Regno Unito, Polonia, Lituania, ed Irlanda.

Derivati sintetici anfetaminici

In questa classe sono inclusi una miriade di composti sintetici (sono ad oggi 58 sostanze riconosciute) derivati da anfetamina e MDMA, che presentano tutti un farmacoforo comune: la molecola di feniletilamina (figura 2).

Semplici variazioni della molecola di mescalina (una feniletilamina naturale) conducono alla sintesi di sostanze con notevole effetto allucinogeno, come ad esempio il 4-bromo-2,5-dimetossi-feniletilamina (2-CB) sintetizzato da Shulgin nel 1974. Gli effetti psicoattivi di questi composti sembrano essere dose-dipendenti, fungendo da stimolanti

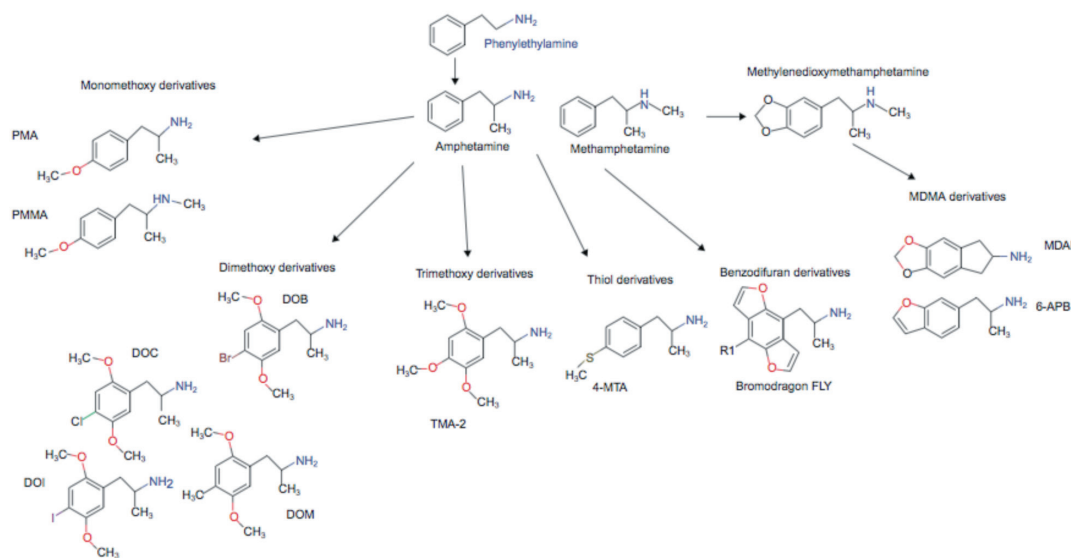


Figura 2

La struttura chimica dei derivati sintetici anfetaminici

puri a bassi dosaggi e con effetti allucinogeni ed entactogeni a dosi più alte. Le modifiche chimiche molecolari sono responsabili della variabile attività simpaticomimetica, dopaminergica, serotoninergica, noradrenergica e della capacità delle monoammino ossidasi (MAO) di inattivare i diversi composti. Anche il tempo d'insorgenza degli effetti (da pochi minuti dall'assunzione fino a 1 ora dopo e oltre, con i composti che presentano effetti desiderati ad insorgenza più lenta associati al rischio di somministrazioni ripetute e relativo potenziale aumento della tossicità) e di durata dell'effetto (da 45 minuti a 12-24 ore e oltre) variano fra i diversi composti a seconda delle caratteristiche chimiche. La potenza di alcuni di questi analoghi sintetici (ad esempio 2-CB e DOB) sembra superare quella di qualsiasi allucinogeno naturale. Nella miriade di sostanze sintetizzate ben 34 nuove sostanze psicoattive sono state riportate nella UNDOC nel 2012 (FIG.3). Meritano menzione i benzofurani e i benzodifurani, meglio conosciuti come "FLY", che possiedono spiccate proprietà allucinogene, e fra cui il Bromo-Dragonfly sembra essere il più potente e comune della categoria.

I benzofurani sono molecole eterocicliche aromatiche che combinano un anello benzenico ad uno o più anelli furanici. I benzodifurani sono derivati fenetilaminici strutturalmente composti da

due anelli furanici o deidrofuranici; sono comunemente indicati come *fly-compounds*, perché la loro struttura chimica richiama la forma di un insetto (*fly* significa "mosca" in lingua inglese). 5-(2-aminopropil)benzofurano (5-ABP) e 6-(2-aminopropil)benzofurano (6-ABP, anche noto come Benzofury) sono molecole benzofuraniche utilizzate a scopo ricreativo; sono state sintetizzate nel 1993 da ricercatori della Purdue University (USA) nel corso di uno studio sulle interazioni tra amfetamine e neuroni serotoninergici. Non vi sono ancora certezze sulla loro azione farmacodinamica, ma si ipotizza possano avere un ruolo nel rilascio delle catecolamine o nell'inibizione della loro ricaptazione. 5-ABP e 6-ABP sono in commercio online e negli head shop come polvere, compresse o capsule; queste ultime vengono comunemente ingerite, la polvere può invece essere inalata o deglutita dopo essere stata collocata in cartine per sigarette (tale procedura è gergalmente detta *bombing*). Gli effetti insorgono più precocemente in caso di ingestione (20-90 minuti) che di inalazione (30-60 minuti); la durata media riportata è di 6-12 ore, benché siano riferiti effetti allucinogeni prolungati fino a 2-3 giorni. Gli effetti desiderati includono incremento delle capacità empatiche, euforia, alterazioni della percezione visiva, ipersensibilità per la musica e le luci, senso di benessere e di "amore per

Figura 24.3

Nuove fenetilamine registrate dalla United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Report durante l'anno 2012 (REPORT UNDOC, 2013).

Common name	Reporting countries	Total
4-(2-Aminopropyl)benzofuran	FIN	1
5-(2-Aminopropyl)benzofuran	BGR; ESP; FIN; GBR; ITA; NLD	6
6-(2-Aminopropyl)benzofuran	AUS; CAN; ESP; FIN; NLD; NOR	6
3,4-Dimethoxymethamphetamine	BRA; CAN; ISR; NLD; ROU	5
N,N-dimethylamphetamine	AUS; ESP; HKG; USA	4
N,N-dimethylphenethylamine	ESP	1
2-Fluoroamphetamine	CAN; FIN; USA	3
3-Fluoroamphetamine	CAN; FIN; NLD; ROU; USA	5
4-Fluoroamphetamine	AUS; CAN; ESP; FIN; GBR; ITA; NLD; NOR; USA	9
3-Fluoromethamphetamine	FIN	1
4-Fluoromethamphetamine	CAN; ESP; FIN; IRL; USA	5
Methoxyphenamine	CAN	1
p-Methoxymethamphetamine	AUS; BGR; ESP; FIN; GBR; HKG; IRL; NLD; NOR	9
4-Methylamphetamine	ESP; GBR; HRV; NLD; TGO	5
N-methyl-5-APB	NLD	1
4-methylmethamphetamine	ROU	1
Methylthienylpropamine	AUS; CAN; FIN; GBR; NOR	5
Phenethylamine	BGR; CAN; NLD	3
2-Phenylpropanamine	NLD	1
2C-C	FIN; NLD; NOR; USA	4
2C-C-NBOMe	AUS; CAN; FIN; NLD; NOR; NZL	6
2C-D	FIN	1
2C-D-NBOMe	NOR	1
2C-E	AUS; CAN; ESP; FIN; NLD; NOR; USA	7
2C-I	AUS; CAN; ESP; FIN; GBR; NLD; USA	7
2C-P	FIN; NOR	2
2C-T-4	FIN; NOR	2
2C-T-7	NOR	1
25I - NBOMe	FIN	1
2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine	FIN	1
2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine	AUS; NLD	2
N-Benzyl-1-phenethylamine	ESP	1
Bromo-Dragonfly	FIN	1
Camfetamine	FIN; ISR	2

il mondo”; gli effetti avversi riferiti dagli utilizzatori spaziano dalla sintomatologia gastroenterica (nausea, vomito, diarrea), a cefalea, ipertensione arteriosa, tachicardia, vertigini, dolori muscolari, alterazioni del ritmo sonno-veglia ed ansia. 6-ABP è illegale o controllato sono in alcuni paesi (Regno Unito, Germania, Svezia, Australia, Nuova Zelanda), mentre resta al di fuori delle normative anti droga nella maggior parte del mondo. Bromo-dragonfly (B-fly o -8-bromobenzo[1,2-b;4,5-b'] difuran-4-yl)-2-aminopropano) è stato sintetizzato nel 1998 dallo stesso gruppo di ricercatori della Purdue University. La sua azione farmacodinamica è rivolta ai recettori 5-HT_{2A} della serotonina e, in maniera minore, ai recettori 5-HT₁; si pensa che proprio l'interazione con entrambi i recettori possa spiegare gli importanti effetti allucinogeni. Studi biochimici e comportamentali hanno rivelato anche una possibile interazione con i recettori 5-HT_{2C}. A partire dal 2008 è stata evidenziata una notevole diffusione di questa sostanza a scopo ricreativo;

essa è commercializzata principalmente in “blotter”, piccoli quadrati di carta assorbente intrisi di sostanza, ma non è da escludere l'esistenza di forme in polvere, liquida e in compresse. Il suo costo esiguo (10-30 euro/blotter) ha avuto un ruolo rilevante nel favorirne la diffusione sul mercato. È al momento possibile reperire sul mercato due varianti di B-Fly, che differiscono per l'intensità d'azione: la più potente, attiva a 200-500µg, ha il nome di *European Batch*, mentre l'*American Batch* è attiva per dosi di 800-1800 µg. Gli utilizzatori descrivono l'esperienza con B-Fly come “un viaggio sulla luna e ritorno”, dovuto al potente effetto allucinatorio e alla lunga durata d'azione (2-3 giorni/dose). Le allucinazioni maggiormente riportate sono quelle visive (distorsioni, luci, pattern geometrici) ma sono presenti anche alterazioni delle percezioni uditive, connessioni con altre realtà, sensazioni di pace e benessere, stimolazione emozionale. Le proprietà psichedeliche LSD-simili ma di durata maggiore, l'aumento delle percezioni

sensoriali (tatto, gusto, udito) e l'aumento del piacere o dell'eccitazione sessuale sono le motivazioni che maggiormente spingono all'uso di tale molecola. Effetti tossici descritti in letteratura sono: nausea, vomito, cefalea, tachicardia, tremori, aritmie, attacchi di panico, amnesia, fino a convulsioni, edema polmonare ed insufficienza epato-renale che sono condurre ad exitus.

Altre fenetilamine, come PMMA, PMA, 2C-T-7, sono vendute sul mercato della droga come sostituti dell'ecstasy in pasticche con una complessa ed eterogenea nomenclatura "da strada" (Europa, Methil-MA, RDJ, ecc.). Fra gli effetti comunemente riportati dai consumatori vi sono euforia, intense esperienze allucinatorie, disforia, agitazione psicomotoria, gravi disturbi del contenuto del pensiero, esperienze corporee dolorose, marcate alterazioni neurovegetative (vasocostrizione, tachicardia, ipertensione arteriosa, midriasi, ipertermia con brividi, diaforesi, nausea, vomito, convulsioni). Nei giorni successivi alla somministrazione possono comparire sintomi dello spettro ansioso-depressivo, insonnia, disturbi cognitivi. Per la maggior parte di tali composti non ci sono dati disponibili circa la tossicità da uso cronico e la capacità di indurre dipendenza. La metabolizzazione di questi composti è generalmente epatica (per lo più sembra essere coinvolto il sistema citocromiale CYP2D6, con alcuni polimorfismi che potrebbero essere associati a maggior rischio di tossicità) e l'eliminazione prevalentemente renale. Le evidenze che provengono dai case report suggeriscono il potenziale letale di alcuni di essi in caso di intossicazione acuta (in particolare per Bromo-Dragonfly, 2C-T-7, PMA, PMMA).

1-benzilpiperazina e altri derivati piperazinici

I derivati piperazinici sono state anche descritti come "composti farmaceutici falliti" dal momento che alcuni di essi sono stati testati dalle indu-

strie come potenziali agenti terapeutici senza mai essere successivamente commercializzati. La molecola di piperazina di per sé non sembra possedere proprietà psicoattive ed è utilizzata in molti composti terapeutici come antielminta e come componente base degli antibiotici fluorochinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina). Nell'ultima decade i derivati della piperazina sono stati introdotti nel mercato delle nuove sostanze d'abuso per le loro proprietà psicoattive; oltre alla meglio conosciuta e maggiormente utilizzata 1-benzilpiperazina (BZP), sono stati identificati altri composti (FIG. 4) con il "core" della molecola costituito dalla piperazina, tra i quali 1-(3-clorofenil)piperazina (*m*CPP) e 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP) risultano quelli maggiormente diffusi.

La BZP è stata inizialmente sviluppata come potenziale antidepressivo ma la presenza di caratteristiche comuni all'amfetamina ne ha limitato l'impiego per il rischio di sviluppare condotte d'abuso (negli anni Ottanta l'antidepressivo piberalina, testato in Ungheria, è stato ritirato dal mercato). Alla fine degli anni Novanta la BZP si è diffusa, dapprima in Nuova Zelanda poi in Europa, come "alternativa legale" alla MDMA e alla metamfetamina. La *m*CPP è usata anche come composto intermedio nella produzione di vari antidepressivi come trazodone e nefazodone. La TFMPP viene comunemente utilizzata in associazione alla BZP per produrre l'effetto entactogeno dell'MDMA. Tale classe di composti psicotropici viene venduta sotto una vasta gamma di nomi commerciali (Jax, A2, Benny Bear, Flying Angel, Legal E, Legal X, Pep X, Pep Love, Nemesis, ecc.) come *party pills* o *social tonics*. La modalità di somministrazione più comune è l'ingestione (pasticche, capsule o polvere solubile) ma, benché siano più rare le formulazioni liquide, possono anche essere assunte per via iniettiva, fumate o inalate. Hanno un effetto stimolante a causa delle loro proprietà di agonisti dopaminer-

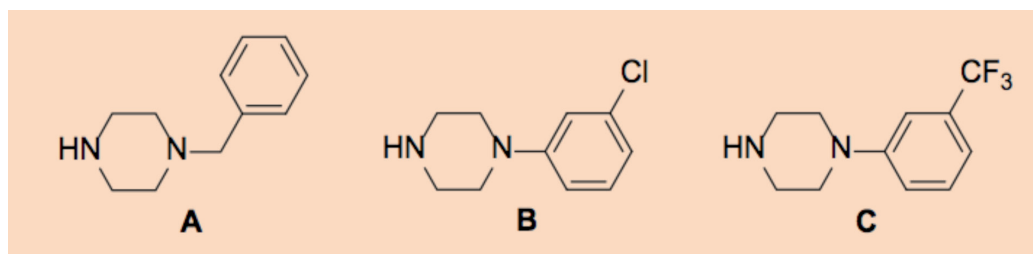


Figura 24.4

Struttura chimica di BZP (A), *m*CPP (B) e TFMPP (C).

gici, noradrenergici e, soprattutto, serotoninergici a livello del sistema nevoso centrale; hanno effetti tossici sovrapponibili a quelli delle amfetamine e altri simpaticomimetici, sebbene da studi su animali sembrano avere potenza minore rispetto ad amfetamine/metamfetamine e minor potere allucinogeno rispetto alla MDMA. Il loro metabolismo è prevalentemente epatico (citocromi CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4) interagendo con quello di molte altre sostanze (ad esempio caffeina, antidepressivi SSRI e triciclici, antipsicotici della classe delle fenotiazine e butirrofenoni, ecc.). Esistono in letteratura casi di exitus legati alla loro assunzione in quadri clinici complessi caratterizzati da convulsioni, acidosi respiratoria, ipertermia, rhabdmiolisi, insufficienza renale, sindrome serotoninergica.

Catinoni sintetici

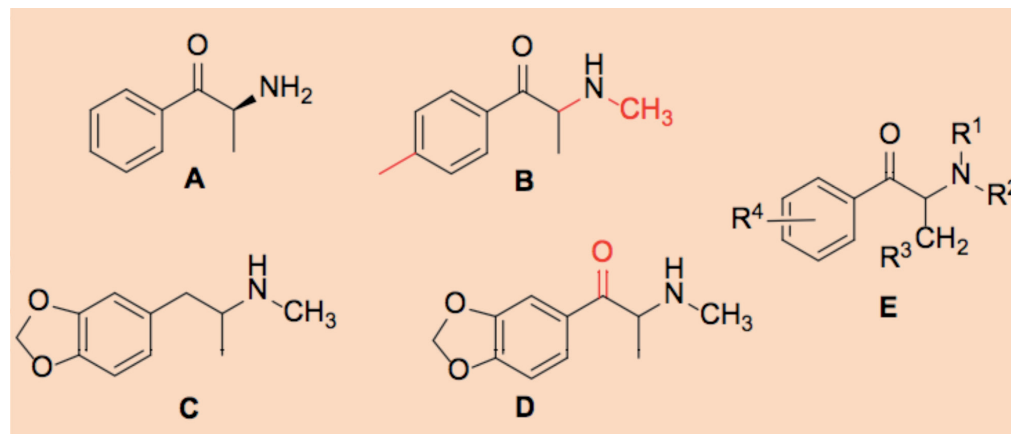
Il catinone e derivati sono una classe di composti psicoattivi strettamente legati alla famiglia delle fenetilamine rispetto a cui sembrano mostrare minore potenza. Si caratterizzano per la presenza di un gruppo β -cheto sulla catena laterale delle fenetilamine. Il catinone, principale composto attivo presente nelle foglie della pianta di khat (*catha edulis*), può essere considerato il prototipo da cui sono stati sviluppati una enorme quantità di catinoni sintetici (ad oggi vi sono più di 44 composti individuati). La comparsa dei catinoni sintetici sul mercato delle droghe risale alla metà degli anni 2000; nel 2005 il metilone, un analogo della MDMA, è stata la prima sostanza riportata dall'European Monitoring Centre on

Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Nel 2007 troviamo i primi reports riguardanti il 4-metilmetcatinone (mefedrone) dapprima in Israele, poi in Australia, Scandinavia, Irlanda e UK. I composti più comunemente acquistati sono metilone e mefedrone, mentre spiccano nel mercato emergente analoghi del pirovalerone (ad esempio il 3,4-metilenediossiprovalerone [MDPV] e il napirone). Tipicamente, i catinoni sintetici hanno un analogo di tipo anfetaminico (ad esempio catinone, efedrone e metilone sono strutturalmente correlati rispettivamente ad amfetamina, metamfetamina e MDMA).

Questi catinoni sintetici, come il metilone, trovano applicazione in clinica come agenti antidepressivi e antiparkinsoniani, altri sono stati ritirati dal mercato a causa del loro potenziale di causare dipendenza (il pirovalerone che veniva utilizzato per il trattamento della sindrome da fatica cronica ne è un esempio). Così, il meccanismo d'azione di tali sostanze e i danni da tossicità acuta/cronica restano ancora largamente sconosciuti. I loro effetti empatici ed entactogeni sono descritti come simili a quelli dell'ecstasy, ma l'esperienza viene in genere descritta come meno soddisfacente e "piena" per quanto riguarda l'entactogenesi; gli effetti stimolanti e anoressizzanti sono invece assimilabili a quelli delle amfetamine, ma con una durata sensibilmente più breve. Gli effetti si verificano entro pochi minuti se la sostanza viene inalata o dopo 30-40 minuti se viene assunta per via orale. L'effetto ha una durata di circa 2-3 ore e l'intensità può variare da soggetto a soggetto. I catinoni sintetici vengono frequentemente venduti come sali da

Figura 24.5

Struttura chimica del catinone (A), mefedrone (B), MDMA (C) e metilone (D). La struttura molecolare dei generici derivati dei catinoni è rappresentata in struttura (E). I gruppi "R" indicano la localizzazione della molecola dove possono avvenire le modificazioni per produrre una vasta gamma di derivati dei catinoni.



bagno, prodotti per la ricerca chimica, cibi vegetali, lucidanti per vetro, in formulazioni di polvere, pillole o capsule e con i più fantasiosi e accattivanti nomi commerciali (*m-cat*, *meph*, *drone*, *miaow*, *explosion*, *top cat*). Possono essere ingeriti (di solito avvolti in carta o sciolti nelle bevande), sniffati o iniettati. In letteratura esistono case series sulla tossicità a breve termine di questi composti caratterizzata da disturbi cardiovascolari (tachicardia, ipertensione), psichiatrici (agitazione, sintomi psicotici), neurologici e respiratori con possibile mortalità.

Analoghi aminoindani

Già a partire dagli anni Settanta sono note le proprietà broncodilatatrici e analgesiche degli aminoindani, ma solo negli ultimi anni sono stati messi in rilievo i loro potenti effetti sul rilascio e sul re-uptake della serotonina. Queste sostanze sono vendute come nuove droghe d'abuso ricreazionale a causa della loro capacità di indurre effetti empatogeni ed entactogeni simili alla MDMA. Il 2-Aminoindano (2-AI) è un rigido analogo dell'amfetamina e la struttura del suo anello base può essere modificata dando vita a una vasta gamma di composti chimici, fra cui il 5-Iodo-2-aminoindano (5-IAI) e il 5,6-metilenediossi-2-aminoindano (MDAI).

Tali composti vengono venduti in forma di pillole, polvere o cristalli, di solito ingeriti o sniffati, sotto il nome di *MDAI gold* o *Pink Champagne*. Studi condotti *in vitro* e su modelli animali hanno evidenziato la loro relativa tollerabilità a dosi ricreazionali, con un minor potere di indurre a lungo termine un deficit serotoninergico rispetto alla MDMA. Tuttavia, i dati riguardo la tossicità umana in acuto e nell'uso cronico sono ancora molto scarsi.

Ketamina e analoghi

La ketamina è strettamente correlata alla fenciclidina (PCP) che è una sostanza allucinogena di sintesi a base di piperidina particolarmente diffusa negli anni settanta e ottanta, soprattutto negli Stati Uniti.

La PCP, in gergo chiamata "polvere d'angelo", è una potente sostanza dall'effetto psichedelico e dissociativo. Venne brevettata nel 1950 e inizialmente usato come anestetico. Successivamente il suo uso come tale fu interrotto a causa di effetti collaterali molto pronunciati (effetti allucinogeni e neurotossici) e iniziò ad essere usata illegalmente come droga ricreazionale. La ke-

tamina venne sintetizzata in Belgio nel 1962, approvata nel 1963 e tre anni dopo negli USA, come anestetico generale per i suoi minori effetti collaterali e una durata d'azione minore (45 minuti – 1 ora) che la rendevano più maneggevole e sicura. Farmacologicamente può essere considerata un'antagonista del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato). A dosi sub-anestetiche la molecola causa un marcato effetto dissociativo (nonché lieve analgesia) e ha trovato perciò largo uso come sostanza stupefacente negli anni Ottanta e Novanta.

La ketamina è un composto chirale, la maggior parte delle preparazioni farmaceutiche di ketamina sono racemiche, l'enantiomero più attivo è la (S)-ketamina. Recentemente, in alcuni studi sperimentali, la ketamina ha dimostrato di poter indurre, a dosaggi subanestetici, un rapido e deciso miglioramento del tono dell'umore in pazienti affetti da depressione maggiore e non responsivi alla comune terapia farmacologica. La ketamina viene venduta con i nomi commerciali di *K*, *Special K*, *Kit kat*, *tac*, *tic*, *cat valium*, *cat tranquilizer*, *vitamin K*, *ket*, *super K*; le formulazioni disponibili sono liquida, in polvere, capsule e comunemente la polvere, ottenuta dall'evaporazione della soluzione originaria, viene sniffata (*bumping*), fumata o ingerita. La sostanza causa una sostanziale stimolazione del sistema cardiovascolare (tachicardia, ipertensione), ansia, disturbi della senso-percezione, rischio di potenziamento

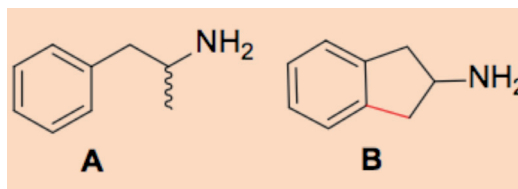


Figura 24.6

Strutture chimiche dell'Amfetamina (A) e del 2-AI (B).

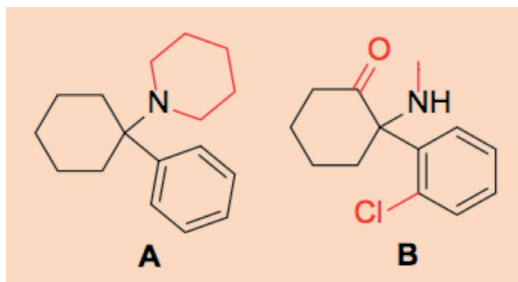


Figura 24.7

Strutture chimiche della fenciclidina (A) e della ketamina (B).

degli effetti collaterali di altre sostanze in caso di polibuso. Alcuni dati sull'utilizzo cronico suggeriscono che la ketamina può indurre neurotossicità, dipendenza psicologica, deficit persistenti di attenzione e memoria di rievocazione, disfunzioni cognitive, disturbi visivi, deficit motori e specifici disturbi, per ragioni in gran parte ancora sconosciute, a carico dell'apparato gastrointestinale, del sistema immunitario, del cuore e, in particolare, della vescica, delle vie urinarie e dei reni. La metossietamina (MXE) è una arilcicloexilamine, analogo dell'anestetico dissociativo ketamina: è stata introdotta sul mercato delle nuove sostanze psicoattive proprio come versione *bladder-friendly* di quest'ultima, implicando l'assenza degli effetti avversi sul sistema urologico legati al consumo di ketamina. Benché non esistano studi formali su modelli umani e animali per la farmacodinamica e la farmacocinetica della metossietamina, è stato ipotizzato che essa agisca come antagonista dei recettori NMDA e inibitore del reuptake della dopamina. I suoi effetti, secondo quanto riportato degli utilizzatori, insorgono ra-

pidamente (10-20 minuti dopo l'assunzione, che avviene principalmente per via nasale, rettale o intravenosa), e perdurano per 3-6 ore. Sono riferiti casi di effetti di durata maggiore, che si sono protratti anche per 24 ore, in particolar modo per quanto riguarda i sintomi dissociativi causati dalla molecola. Altri effetti includono euforia, ricordi vividi di esperienze passate, alterata percezione del tempo e dello spazio, allucinazioni e distorsioni della senso-percezione, esperienze extracorporee. La metossietamina ha guadagnato popolarità negli ultimi tre anni, in particolare in Europa e tra i frequentatori di club e locali gay-friendly. I dati inerenti la tossicità della sostanza derivano sostanzialmente da report degli utilizzatori su forum online ed includono diaforesi, perdita di coscienza, nausea, vomito, vertigini, allucinazioni terrifiche, disorientamento, severa dissociazione.

Cannabinoidi sintetici

La ricerca nel campo degli analoghi sintetici del Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) risale agli anni

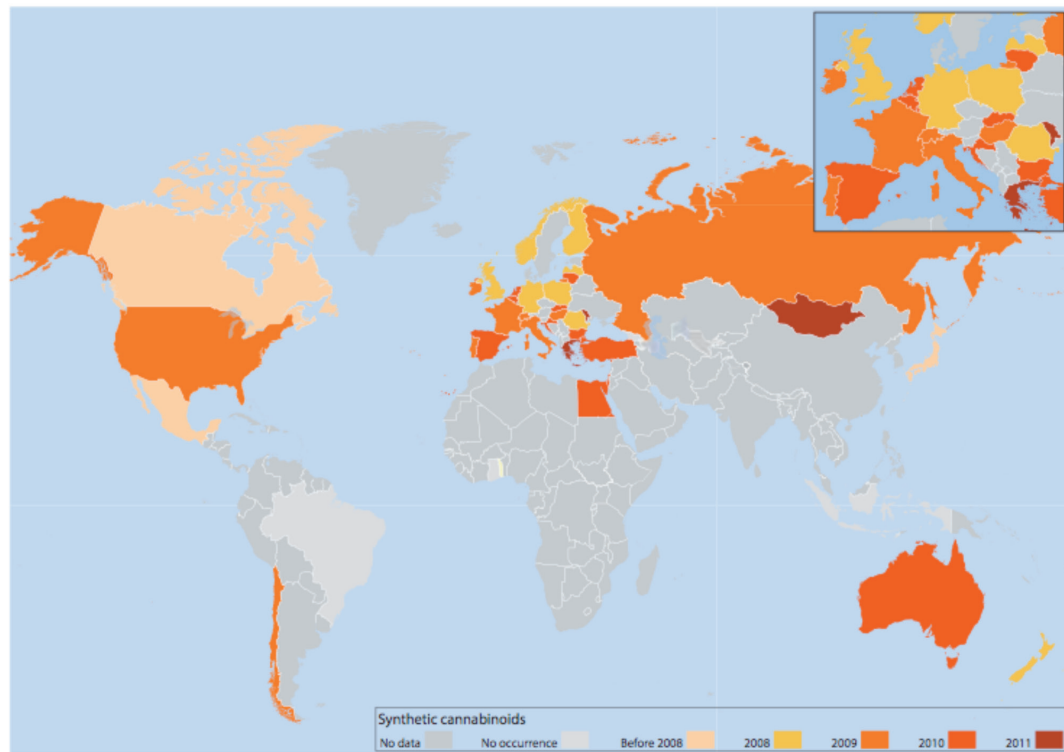


Figura 24.8

Emergenza dell'uso cannabinoidi sintetici nei vari Paesi fino al 2012 (United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Report, 2013).

Settanta del secolo scorso, con la sintesi di molecole strutturalmente molto simili al THC: si ricordi, a titolo di esempio, HU-210, sintetizzata in Israele nel 1988 e considerata almeno 100 volte più potente del tetraidrocannabinolo. A seguito della scoperta del sistema endocannabinoidale e dei recettori CB1 e CB2 nei primi anni '90, le attività di ricerca hanno ricevuto una notevole spinta, sulla base delle molteplici possibilità di applicazione terapeutica offerte da agonisti ed antagonisti dei recettori cannabinoidi. Questi ultimi sono recettori di membrana accoppiati alla proteina G, strutturalmente costituiti da sette domini transmembrana: i recettori CB1 sono maggiormente rappresentati a livello encefalico (ippocampo, gangli della base, cervelletto ed amigdala) e, in misura minore, nel tessuto polmonare, epatico e renale; i recettori CB2 sono invece peculiarmente espressi dalle cellule ematopoietiche e del sistema immunitario. Le principali molecole non direttamente derivate dai cannabinoidi classici identificate come potenziali ligandi dei CB1 e CB2 sono aminoalchil-indoli (naftil-, benzil- e fenilacetil-indoli), aminoalchil-indazoli, cicloesil-fenoli, eicosanoidi e inibitori dell'enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase, responsabile dell'idrolisi dell'endocannabinoide anandamide). Alla prima delle summenzionate classi appartengono i composti JWH, frutto dell'attività di ricerca del team della Clemson University (USA) sotto la guida del prof. John William Huffman. JWH-018, probabilmente il più noto cannabinoide sintetico, è un naftil-indolo, agonista totale dei recettori CB1 e CB2, cinque volte più affine rispetto al THC e in grado di determinare modificazioni nella densità dei recettori CB1 tali da causare una rapida insorgenza di fenomeni di tolleranza. JWH-018 ed altri composti appartenenti alla stessa ed alle altre famiglie sono stati rilevati fin dal 2008 in prodotti commercializzati online come "incensi" o "mix di erbe". *Spice*, il primo marchio utilizzato in Europa per tali prodotti, è ormai diventato un termine-ombrello onnicomprensivo per indicare una varietà di brand che differiscono nel packaging ma sono simili nel contenuto. Tutti sono generalmente costituiti da foglie essiccate e triturate, spesso provenienti da piante provviste di blanda attività psicotropa (ad esempio, *Damiana*) sulle quali è vaporizzata una soluzione di uno o più cannabinoidi sintetici, usualmente non menzionati nell'etichetta apposta sul pacchetto. Oltre alla più nota serie di incensi *Spice* (ad esempio, *Spice Gold*, *Spice Diamond*, *Spice Silver*, *Spice Platinum*), un numero costantemente in aumento di altri prodotti si affaccia quotidianamente sul mer-

cato (figura 8), con strategie di marketing che si basano su confezioni colorate ed apparentemente innocue, accompagnate da nomi che possano attrarre i consumatori, soprattutto più giovani (ad esempio, *N-joy*, *Clockwork Orange*, *Pandora's Box*, *Psyclone*, *Magic Dragon*).

Benché siano solitamente pubblicizzati come "non per consumo umano", questi composti vengono per lo più fumati assieme al tabacco o inalati da *bong* o altri strumenti per la vaporizzazione. Meno frequentemente, i cannabinoidi sintetici si possono ritrovare in forma pura, commercializzati come polveri "per scopo di ricerca" che sono inalate o ingerite, aneddoticamente con cibi ricchi di grassi per favorirne l'assorbimento. Il costo di tali prodotti è consuetamente basso (10-15 euro per grammo) e quindi facilmente accessibile anche ai consumatori più giovani. Gli effetti desiderati insorgono in tempi piuttosto rapidi, spesso pochi minuti, ed includono euforia, senso di rilassatezza, loquacità, tendenza al riso, talora alterazioni della senso-percezione. Gli effetti avversi più frequentemente riportati sono tachiaritmie, palpitazioni, nausea, crampi addominali, cefalea, ansia, confusione mentale, paranoia. Sui forum online dedicati alla condivisione di esperienze con le sostanze psicoattive, sono molteplici i racconti di consumatori di cannabinoidi sintetici che hanno sperimentato intensi attacchi di panico, spesso accompagnati da sintomatologia psicotica, con allucinazioni visive ed alterata percezione del tempo e dello spazio. Diversi decessi, perlopiù per cause cardiache, sono stati correlati al consumo di cannabinoidi sintetici, sia in Europa che in altri continenti (America del Nord, Oceania). Benché i prodotti che li contengono siano ancora pubblicizzati come alternative legali e sicure rispetto alle droghe "classiche", molte molecole delle classi sopra citate sono sottoposte a controllo in diverse nazioni: JWH-018 è illegale, fra gli altri, in Italia, Francia, Germania, Regno Unito e Stati Uniti.

Triptamine

La triptamina è un alcaloide monoaminico, strutturalmente correlato all'aminoacido triptofano. Derivati triptaminici naturali sono contenuti in varie piante, funghi ed animali; triptamine di sintesi sono state prodotte negli anni dall'industria farmaceutica per scopi terapeutici (ad esempio, per il trattamento dell'emicrania), con una parallela diffusione dell'uso ricreativo. Tra le triptamine naturali meritano una particolare attenzione la psilocibina e la dimetiltriptamina, entrambe

agoniste serotoninergiche con peculiare affinità per i recettori 5-HT_{2A}. La prima si ritrova nelle spore dei funghi del *genus Psilocybe*, comunemente detti “magic mushrooms” o “funghetti allucinogeni”, e, benché sia illegale in diversi Paesi, è commercializzata negli head shop come “campioni per microscopi”. La dimetiltriptamina (DMT) è invece presente in diverse piante, tra cui *Psychotria Viridis*, diffusa nel bacino del Rio delle Amazzoni ed utilizzata, in combinazione con *Banisteriopsis caapi*, per la preparazione di una bevanda rituale dalle proprietà allucinogene nota col nome di Ayahuasca. DMT è infatti rapidamente inattivata dagli enzimi endogeni monoaminossidasi (MAO); le β-carboline contenute in *Banisteriopsis caapi* hanno invece funzione di MAO-inibitori: il decotto contenente entrambe le piante, dunque, consente alla dimetiltriptamina di manifestare le proprietà allucinogene che la contraddistinguono, impedendone la veloce degradazione. Per la legislazione italiana, è illegale il possesso della molecola, ma non delle piante che la contengono. Derivati sintetici della DMT, ad esempio 5-MeO-DMT e 5-MeO-DIPT, noto col nome gergale di *Foxy-Methoxy*, sono in commercio sotto forma di compresse, capsule, polvere o in soluzione; le più comuni vie di assunzione includono l'ingestione, l'inalazione di fumo o vapore e la somministrazione iniettiva. Sono attualmente disponibili solo pochi studi tossicologici relativi agli analoghi triptaminici; tra gli effetti avversi riportati si rilevano rigidità muscolare, irrequietezza, agitazione psicomotoria, disturbi gastroenterici; casi di de-

cessi correlati all'assunzione di triptamine sono riportati nella letteratura scientifica.

Altre sostanze naturali

Kratom è il nome usato in alcune regioni del sud-est asiatico per riferirsi ad un albero dotato di proprietà psicoattive il cui nome botanico è *Mitragyna Speciosa* (figura 9).

In Thailandia e Malesia, paesi di origine della pianta, la coltivazione ed il commercio sono vietati; lo stesso non vale in diverse nazioni occidentali, dove il Kratom è tra le NPS più comunemente vendute. Nella tradizione asiatica, il Kratom è utilizzato dagli agricoltori ed altri lavoratori di fatica per migliorare l'energia e la produttività, ma anche come analgesico ed antipiretico, grazie all'attività agonista sui recettori oppioidi μ e κ degli alcaloidi in esso contenuti. La mitragenina è il principale alcaloide contenuti negli estratti della pianta (66%); diversi altri alcaloidi indolici sono presenti in percentuali minori. Il Kratom è commercializzato come foglie fresche o essiccate (che possono essere masticate, triturate o utilizzate per preparare bevande) polvere oppure estratti resinosi, probabilmente la forma più comune nel mercato delle nuove sostanze psicoattive. Nei primi anni 2000, prodotti noti come “Kratom acetato” o “Mitragenina acetato” si sono affacciati sul mercato europeo, ma ad una analisi del contenuto è stato evidenziato che nessuno di essi conteneva in realtà derivati della pianta. Più recentemente, prodotti contenenti Kratom sono stati messi in vendita sotto forma di “incen-

Figura 9

Sulla sinistra l'albero Kratom (*Mitragyna Speciosa*); sulla destra il fiore di Salvia Divinorum (*Lamiacee*).



si”; comuni nomi gergali per riferirsi alla sostanza sono ‘*thang*’, ‘*kakuam*’, ‘*thom*’, ‘*ketum*’ and ‘*biak*’. Il Kratom ha un’attività stimolante sul sistema nervoso centrale a bassi dosaggi, mentre a dosi più elevate può avere effetti sedativo-narcotici. Nove casi di decesso per intossicazione di una sostanza detta “*Krypton*” sono riportati in letteratura; questo prodotto è però una miscela di mitragenina e O-desmetiltramadolo, al quale è stata in prima istanza attribuita la fatalità.

La *Salvia Divinorum* (figura 9) è una pianta della famiglia delle *Lamiaceae*, originaria delle foreste della regione di Oxaca (Messico). È tradizionalmente usata dalla tribù indigena dei Mazatechi a scopo medicinale o per pratiche religiose, sfruttando le proprietà allucinogene delle foglie, che vengono fumate, masticate o infuse in bevande. La componente attiva responsabile degli effetti psicoattivi è la Salvinorina A, un neoclerodano diterpene la cui concentrazione nelle foglie di salvia varia a seconda dello stato di maturità della pianta e del tipo di preparazione. Nomi gergalmente utilizzati per indicare la *Salvia Divinorum* sono *Maria Pastora*, *Magic Mint*, *Erba Pastora*; gli utilizzatori di questa NPS ne ingeriscono di solito un infuso o le foglie fresche, oppure fumano il materiale, ottenendo una rapida insorgenza ma una altrettanto breve durata degli effetti allucinogeni. Oltre alle alterazioni della senso-percezione, sono riportate depersonalizzazione, facilità al riso, senso di leggerezza e perdita della coscienza entro 30 minuti dal consumo. Alcuni consumatori riferiscono inoltre l’insorgenza di sintomi psicotici che possono di per sé mettere a repentaglio la salute per l’alterazione delle capacità di giudizio. I dati attualmente disponibili sugli effetti clinici della *Salvia Divinorum* sono scarsi, ma ci sono possibilità che essa possa causare danni a lungo termine, con fenomeni di *deja-vu*. Né la pianta né il suo componente psicoattivo, Salvinorina A, sono al momento sottoposte a controllo dalle legislazioni internazionali.

Bibliografia

- Adamowicz P, Tokarczyk B, Stanaszek R, Słopińska M. Fatal mephedrone intoxication – a case report. *J Anal Toxicol* 2013; 37: 37-42.
- Autry, AE. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011; 475: 91-5.
- Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: salvia divinorum and Kratom. *Clin Toxicol* 2008; 46 (2): 146-52.
- Baumann MH, Ayestas Jr MA, Partilla JS et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1192-203.
- Behrens MM, Ali SS, Dao DN et al. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. *Science* 2007; 318: 1645-7.
- Baron M, Elie M, Elie L. An analysis of legal highs: do they contain what it says on the tin? *Drug Test Anal* 2011; 3: 576-81.
- Cameron K, Kolanos R, Verkariya R, De Felice L, Glennon RA. Mephedrone and methylenedioxypyrovalerone (MDPV), major constituents of “bath salts”, produce opposite effects at the human dopamine transporter. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 227 (3): 493-9.
- Capela JP, Carmo H, Remiao F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol* 2009; 39: 210-71.
- Corazza O, Schifano F, Farre M et al. Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? The emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6: 125-9.
- Dargan P, Wood D. Novel psychoactive substances. Classification, pharmacology and toxicology. London: Academic Press Elsevier, 2013.
- Deluca P, Davey Z, Corazza O et al. Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 221-6.
- Diazgranados N. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (8): 793-802.
- Drugs Forum. 4-methylamphetamine and 4-methylmethamphetamine. Available at: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=71790>>; 2008 [accessed 15.10.12].
- Erowid. Available: http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_TMA2.shtml [accessed 06.03.13].
- EMCDDA Report on the risk assessment of BZP in the framework of the council decision on new

psychoactive substances. Lisbon: EMCDDA; 2009. Available: <http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_70975_EN EMCDDA_risk_assessment_8.pdf> [accessed 01.03.13].

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Risk assessments, report on the risk assessment of PMMA in the framework of the joint action on new synthetic drugs, 2003.

Freeman F, Alder J. Psychotropic recreational drugs: a chemical perspective. *Eur J Med Chem* 2002; 37: 527-39.

Gillin JC, Tinklenberg J, Stoff D, Stillman R, Shortlidge JS, Wyatt RJ. 5-methoxy- N,N-dimethyltryptamine: behavioral and toxicological effects in animals. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 355-8.

Gottlieb A. Peyote and other psychoactive cacti. Berkeley, CA: Ronin Publishing, 1977.

Jansen KL. A review of the non-medical use of ketamine: use, users and consequences. *J Psychoactive Drugs* 2000; 32: 419-33.

Kapp FG, Maurer HH, Auwärter V, Winkelmann M, Hermanns-Clausen M. Intrahepatic cholestasis following abuse of powdered Kratom (*Mitragyna speciosa*). *J Med Toxicol* 2011; 7: 227-31.

Kast RE. Trazodone generates m-CPP: in 2008 risks from m-CPP might outweigh benefits of trazodone. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 682-5.

Lee MO, Vivier PM, Diercks DB. Is the self-report of recent cocaine or methamphetamine use reliable in illicit stimulant drug users who present to the emergency department with chest pain? *J Emerg Med* 2009; 37: 237-40.

Northoff G, Richter A, Bermpohl F et al. NMDA hypofunction in the posterior cingulate as a model for schizophrenia: an exploratory ketamine administration study in fMRI. *Schizophr Res* 2005; 72: 235-48.

NPIS. National poisons information service. Annual report 2010/2011. Health Protection Agency 2011.

Psychonaut WebMapping Research Group Mephedrone report. London: Institute of Psychiatry, King's College London, 2009.

Schifano F, Corkery J, Ghodse AH. Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, 'meow meow') in the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 710-4.

Schifano F, Albanese A, Fergus S et al. Mephedrone (4-methylmethcathinone; "meow me-

ow"): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology* 2011; 214: 593-602.

Shulgin AT, Shulgin A. PIHKAL: a chemical love story. Berkeley, CA: Transform Press, 1991.

Strassman RJ, Qualls CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psych* 1994; 51: 85-97.

Tan S, Chan WM, Wai MS et al. Ketamine effects on the urogenital system – changes in the urinary bladder and sperm motility. *Microsc Res Tech* 2011; 74: 1192-8.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). New Psychoactive Substances Report. A Report from the Global SMART Programme; March 2013.

Wellman PJ, Davis KW, Clifford PS, Rothman RB, Blough BE. Changes in feeding and locomotion induced by amphetamine analogs in rats. *Drug Alcohol Depend* 2009; 100 (3): 234-9.

Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ovaska H, et al. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol* 2010; 6: 327-30.

Wood DM, Dargan PI. Understanding how data triangulation identifies acute toxicity of novel psychoactive drugs. *J Med Toxicol* 2012; 8: 300-3.

Wood DM, Davies S, Calapis A, Ramsey J, Dargan PI. Novel drugs-novel branding. *QJM* 2012; 105: 1125-6.

Wilkins C, Sweetser P, Girling M. Patterns of benzyl-piperazine/trifluoromethylphenylpiperazine party pill use and adverse effects in a population sample in New Zealand. *Drug Alcohol Rev* 2008; 27: 633-9.

Zarate, CA. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (8): 856-64.