



LE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE

Dott. Luigi Sabbatella

Biologo Laboratorista e Forense

Consulente Tecnico per la Tossicologia Forense

LEGISLAZIONE ITALIANA SUGLI STUPEFACENTI

DPR 9 ottobre 1990 n. 309 e s.m.i.

“Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza”

Legge 16 maggio 2014 n. 79

“Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza di cui al DPR 309/90”

→ Ripristino del sistema sanzionatorio collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e psicotrope

Ultimo aggiornamento: modifiche apportate dal D.Lgs 29 ottobre 2016 n. 202 *Attuazione della direttiva 2014/42/UE relativa al congelamento e alla confisca dei beni strumentali e dei proventi da reato nell'Unione europea (G.U. n. 262 del 9/11/2016)*

Ultimo aggiornamento delle Tabelle I e IV. DM Salute 13 marzo 2020

Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e s.m.i. Inserimento nella tabella I e nella tabella IV di nuove sostanze psicoattive (G.U. Serie Generale n. 85 del 30/3/2020)

Ultimo aggiornamento della Tabella dei medicinali. DM Salute 23 dicembre 2019

Inserimento nella tabella I e nella tabella dei medicinali sezione A della sostanza Tiletamina (G.U. Serie Generale n. 10 del 14/1/2020)



TABELLE DELLE SOSTANZE STUPEFACENTI

DPR 9 ottobre 1990 n. 309 e s.m.i.

“Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza”

Art. 13 - Le sostanze stupefacenti o psicotrope, comprensive di quelle utilizzate come farmaci, sottoposte a vigilanza sono raggruppate in 5 tabelle.

Le tabelle vengono periodicamente revisionate e tempestivamente aggiornate

Artt. da 72 a 86 - Tabelle da I a IV collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti: tabelle I e III associate a sanzioni maggiori, tabelle II e IV associate a sanzioni minori

Art. 14 - Composizione delle tabelle

TABELLA I	OPPIO E DERIVATI OPPIACEI (morfina, eroina, metadone ecc.) FOGLIE DI COCA E DERIVATI AMFETAMINA E DERIVATI AMFETAMINICI (ecstasy, designer drugs) ALLUCINOGENI (LSD, mescalina, psilocibina, fenciclidina, ketamina ecc.)
TABELLA II	CANNABIS E DERIVATI
TABELLA III	BARBITURICI
TABELLA IV	BENZODIAZEPINE
TABELLA DEI MEDICINALI	SOSTANZE AD ATTIVITÀ FARMACOLOGICA UTILIZZATE IN TERAPIA CON LE RELATIVE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE ED IL REGIME DI DISPENSAZIONE La tabella è suddivisa in 5 sezioni (A, B, C, D, E) in cui i medicinali sono distribuiti in relazione al decrescere del potenziale di abuso



SOSTANZE DA ABUSO: CLASSIFICAZIONE

Classificazione per effetti

- **Psicolettici: deprimono** le funzioni psichiche (oppiacei, alcool, benzodiazepine, barbiturici)
- **Psicoanalettici: eccitano** le funzioni psichiche (cocaina, amfetamine, nicotina, caffeina)
- **Psicodislettici: alterano** le funzioni psichiche (cannabinoidi naturali e sintetici)
- **Psichedelici o psicoattivi: distorcono** le percezioni sensoriali (ecstasy, LSD, mescalina, psilocibina ed altri allucinogeni)

Sostanze da abuso "classiche"

- **Cocaina**
- **Oppiacei (Morfina, Eroina)**
- **Cannabinoidi**
- **Amfetamine e Metamfetamina**
- **Ecstasy (MDMA, congeneri e derivati)**
- **Alcool Etilico**

Principali farmaci da abuso

- **Metadone**
- **Buprenorfina**
- **Benzodiazepine**
- **Barbiturici**

"Nuove" sostanze psicoattive (NSP)

- **Feniletilammine sintetiche**
- **Triptammine naturali e sintetiche**
- **Cannabinoidi sintetici**
- **Oppiacei sintetici (Fentanyl e derivati)**

- **Anestetici dissociativi (Ketamina, Fenciclidina)**
- **Piperazine sintetiche**
- **Catinoni naturali (Qāt) e sintetici**
- **Acido gamma-idrossibutirrico (GHB)**



NUOVE SFIDE PER IL TOSSICOLOGO

EVOLUZIONE CONTINUA

La ricerca scientifica conduce al miglioramento continuo delle conoscenze sulle sostanze d'abuso

La continua evoluzione tecnica, a livello di strumentazione e di kit diagnostici, permette di incrementare la produttività del laboratorio e la validità dei dati ottenuti

LE “NUOVE” SOSTANZE PSICOATTIVE

La continua comparsa sul mercato di nuove molecole ad azione psicotropa apre ulteriori sfide per il laboratorio di tossicologia

Sostanze difficilmente rilevabili con metodiche standard, che determinano la necessità di un continuo aggiornamento tecnico-professionale delle conoscenze e delle competenze di coloro che operano nel settore

- Prevalentemente molecole ottenute per via sintetica, con proprietà farmaco-tossicologiche peculiari, la cui produzione, spaccio e consumo, almeno inizialmente risultano “legali”, in quanto non incluse nelle tabelle ministeriali degli stupefacenti
- Importante emergenza dal punto di vista sanitario, dato che spesso vengono immesse sul mercato senza preventive valutazioni puntuali dei possibili effetti farmacologici e tossici



IL SISTEMA NAZIONALE DI ALLERTA PRECOCE

A fine 2008, in conformità alle disposizioni Europee, il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio ha varato il Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe (SNAP), con sede individuata presso l'Osservatorio Nazionale del DPA



Obiettivi dello SNAP:

- individuare precocemente i fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute pubblica correlati alla comparsa di nuove sostanze e di nuove modalità di consumo
- attivare segnalazioni di pre-allerta o allerta che tempestivamente coinvolgano le strutture deputate alla tutela della salute e responsabili della eventuale attivazione di misure in risposta alle emergenze

Lo scopo principale del SNAP è quello di gestire le segnalazioni in entrata e le comunicazioni in uscita attraverso la collaborazione continua con l'Osservatorio Europeo, con il fine ultimo di ridurre in maniera significativa la circolazione di NSP nel nostro paese e contenere tra i consumatori gli episodi di intossicazione, alcuni dei quali con esito fatale

A partire dal 2013, in allegato al Piano Antidroga Nazionale (PAN), viene edito il volume "New Drugs", a cura del DPA in cui vengono illustrate le schede tecniche relative alle NSP rilevate sul territorio nazionale dal SNAP nell'anno trascorso

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E SNAP

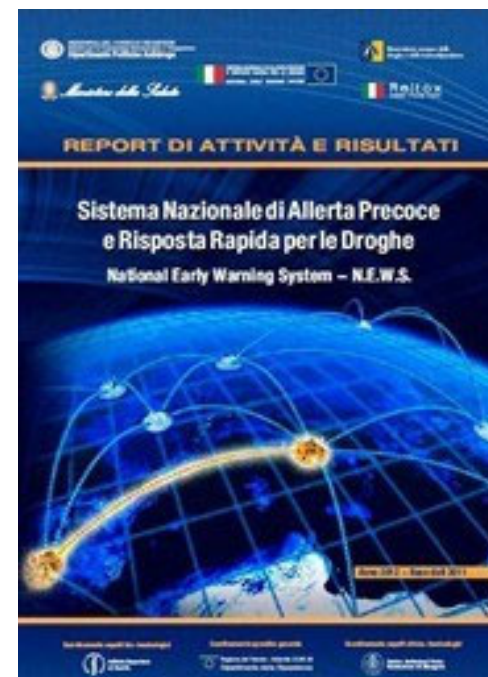
Nel marzo 2017 Il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha siglato un accordo che affida al Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il coordinamento del SNAP

L'ISS ha realizzato e attivato una piattaforma informatica che facilita le interazioni a livello di network tra i diversi centri interconnessi, raccogliendo, gestendo e sistematizzando le notizie in entrata sia dall'Osservatorio Europeo delle droghe e delle tossicodipendenze di Lisbona (European Monitoring Centre for drugs and drug addiction, EMCDDA), che dai centri collaborativi istituiti sul territorio nazionale.

Lo scopo è quello di far confluire tutte le segnalazioni riguardo rilevazioni, sequestri e casi clinici in un'unica piattaforma fruibile online da tutti i soggetti accreditati, per renderle disponibili attraverso la diramazione di informative e allerte agli enti interessati

Obiettivo:

- analizzare, verificare e diffondere le informazioni per fornire una risposta operativa il più tempestiva possibile
- catalogare tutte le NSP in un archivio interrogabile con possibilità di ricerca mirata anche per caso clinico, sintomo o apparato coinvolto, al fine di rendere più efficaci gli interventi di primo soccorso
- geolocalizzare le segnalazioni allo scopo di eseguire analisi relative ai flussi delle NSP sul territorio



RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO SULLE TOSSICODIPENDENZE

Dati statistico-epidemiologici sul monitoraggio delle tossicodipendenze in Italia sono oggetto di un rapporto presentato in Parlamento con cadenza annuale

“Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2019” (dati relativi all’anno 2018)

CANNABIS

- È sempre la sostanza maggiormente richiesta ed utilizzata nel nostro paese: il 30-35% degli studenti delle scuole superiori dichiara di averla utilizzata almeno una volta nella vita, con primo contatto in genere intorno ai 15-16 anni
- Il 25% degli studenti riferisce uso di cannabis nel corso del 2018, nella maggior parte dei casi in modo esclusivo

COCAINA

- Situazione stabile per quanto riguarda la diffusione ed il prezzo al dettaglio
- I giovanissimi che dichiarano di averla utilizzata scendono al 2.8% rispetto al 3.4% del 2017
- Aumento del contenuto medio di principio attivo nei campioni sequestrati (dal 33% del 2016 al 68% del 2018), associato ad aumento del 10% delle denunce per reati connessi allo spaccio e al traffico illecito (artt. 73-74 DPR 309/90)
- Stesso trend di crescita per ospedalizzazioni e decessi legati al consumo, aumentati in termini assoluti del 38% e del 21%, rispetto al 2017
- È la principale sostanza consumata dal 20% dei soggetti trattati presso i Servizi Pubblici per le dipendenze e ,dopo la cannabis, rimane quella maggiormente utilizzata dai poliassuntori

OPPIACEI

- Mercato in grande crescita: nel 2018 aumento del 60% di eroina sequestrata, con principio attivo in media maggiore del 18% rispetto al 2017
- Aumento della disponibilità associato ad aumento di giovanissimi che l’hanno utilizzata: tra gli studenti 15-19enni si passa da 1.1% del 2017 a 1.5% del 2018
- Aumento nei ricoveri e nei decessi associati, rispettivamente del 28% e 6% rispetto all’anno precedente
- Aumento nel prezzo medio al dettaglio e nei reati connessi a spaccio e traffico, questi ultimi raddoppiati nell’ultimo anno



DIFFUSIONE NSP IN ITALIA

Nella “Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia” un posto di rilievo è occupato, ovviamente, dal monitoraggio della diffusione delle NSP

Grazie all’implementazione del "Sistema Nazionale di Allerta Precoce" (SNAP) è stato possibile di identificare e monitorare in tempi sempre più ridotti le nuove sostane in circolazione sul nostro territorio

- Nel corso del 2018 sono state individuate sul territorio nazionale 39 NSP, per la maggior parte appartenenti alle classi dei catinoni e delle triptammine
- Quindici di esse sono state individuate a seguito di esami di laboratorio eseguiti su soggetti giunti in pronto soccorso per intossicazione acuta
- Lo SNAP ha permesso di individuare in Italia 13 nuove molecole mai sequestrate in precedenza in Europa

→ **Lo stato attuale rivela una realtà estremamente fluida per le NSP fatta, nella maggior parte dei casi, di sostanze che compaiono e scompaiono nel giro di poco tempo: a ulteriore dimostrazione la variazione nelle sostanze sequestrate, nel 2017 principalmente cannabinoidi sintetici (“Spice” e simili), nel 2018 maggiormente catinoni e triptammine**

- Nel 2018 è stato riscontrato un decremento del 29% negli studenti che hanno riferito uso di cannabinoidi sintetici, anche se questi ultimi rimangono tra le sostanze maggiormente consumate dai giovanissimi (5%)
 - Nel 2018 in seguito ai periodici Decreti del Ministero della Salute, 49 nuove sostanze psicotrope illecite sono state inserite nelle tabelle del DPR309/90
-

DATI STATISTICO-EPIDEMIOLOGICI “R.A.P. TOSSICODIPENDENZE 2019”



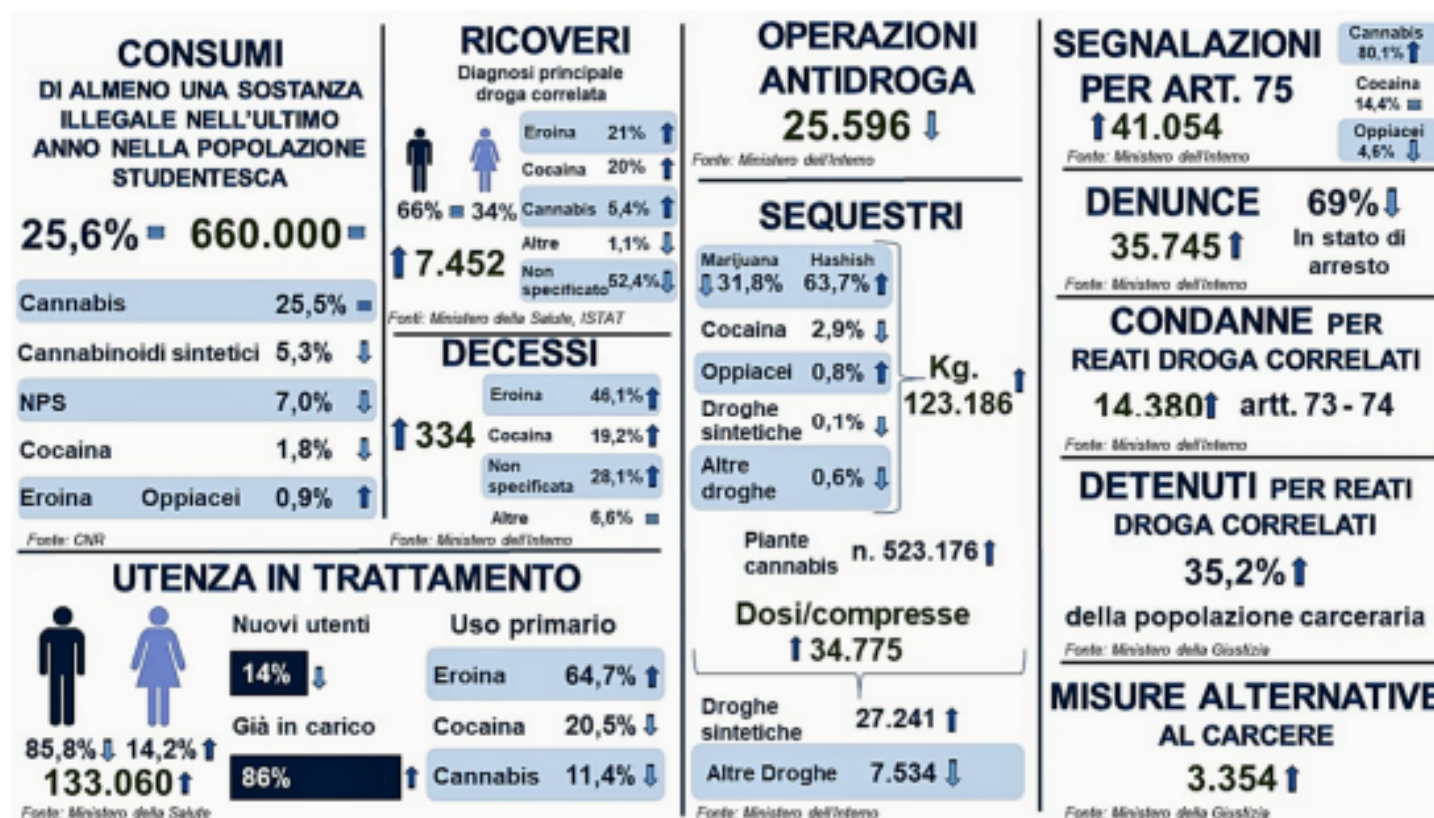
PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
DIPARTIMENTO PER LE POLITICHE ANTIDROGA

RELAZIONE ANNUALE AL PARLAMENTO

SUL FENOMENO DELLE

TOSSICODIPENDENZE IN ITALIA

ANNO 2019 (DATI 2018)



LE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE (NSP)

Sostanze da abuso esistenti sia come sostanza pura che sotto forma di preparazione, non controllate dalla "Single convention on narcotic drugs" del 1961 o dalla "Convention on psychotropic substances" del 1971, che possono generare problematiche di salute pubblica allo stesso modo delle sostanze già note e tabellate (definizione Comunità Europea 2005)

- Origine prevalentemente sintetica:
 - manipolazione di sostanze già note
 - creazione di nuove strutture chimiche
- Produzione, spaccio e consumo legali fino all'inclusione nelle tabelle ministeriali degli stupefacenti
- Non rivelabili con le tecniche standard comunemente impiegate in laboratorio
- Emergenza sanitaria
 - effetti imprevedibili
 - acquirenti spesso cavia inconsapevoli
 - incapacità di riconoscerne l'abuso da parte del personale sanitario
 - difficoltà e/o impossibilità nel dosaggio di laboratorio



CLASSIFICAZIONE DELLE NSP

Classificazione merceologica

(diverse sostanze possono essere classificate in più gruppi, in base alle caratteristiche di sintesi, consumo ed effetti ricercati)

DESIGNER DRUGS

- Sintesi per manipolazione di molecole già note
- “Disegnate” in base alle “richieste” di mercato
- Aggiramento normative di legge che regolamentano le sostanze stupefacenti (non inclusione nelle tabelle del DPR 309/90)

SMART DRUGS

- Sostanze considerate vicine alle esigenze del consumatore e facili da gestire (“smart” drugs, droghe “furbe”)
- Riproposizione “commerciale” di preparati già utilizzati nella medicina alternativa etnica e durante riti e/o cerimonie o di “vecchie” sostanze cadute in disuso

CLUB/DISCO/RECREATIONAL DRUGS

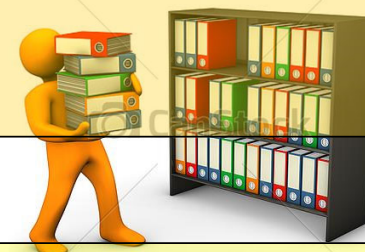
- Modello prevalente di consumo “ricreativo”, legato spesso alla frequentazione di discoteche, rave party ed after-hour

DATE RAPE DRUGS (DROGHE DA STUPRO)

- Sostanze il cui consumo è stato associato anche a reati di tipo sessuale
- Incolori, insapori e solubili nei liquidi, causano amnesia anterograda e stato di semi-incoscienza sfruttabile a fini di violenza sessuale e/o rapina

Feniletilammine naturali e sintetiche (derivati amfetaminici, ecstasy, nuovi omologhi di sintesi)
Cannabinoidi sintetici
Catinoni naturali e sintetic
Triptammine naturali e sintetiche
Oppiacei sintetici (fentanyl e derivati)
Piperazine
Fenciclidina
Ketamina
LSD

Alcool etilico
GHB (Acido γ -idrossibutirrico, sodio oxiato, *Alcover*®)
Flunitrazepam (*Roipnol*®) ed altre Benzodiazepine
Ketamina (*Ketalar*®, *Ketanest*®, *Ketaset*®)
Zolpidem (*Stilnox*®) ed altre Z-drugs



DALLA FICTION ALLA REALTÀ... ...O VICEVERSA???

“Smetto quando voglio” è un film del 2014 diretto da Sydney Sibilia.

È la storia di un gruppo di brillanti ricercatori universitari che tentano di uscire dall'impasse lavorativa ed esistenziale della precarietà cronica, producendo e spacciando smart drugs

«In Italia una droga per essere definita tale deve essere censita nell'elenco delle molecole illegali del Ministero della Salute. Cocaina, eroina, anfetamina, metadone, ecstasy e più o meno altre 200 molecole fanno parte di quell'elenco.

Se una molecola non è in quella tabella allora la puoi produrre, la puoi assumere, ma soprattutto la puoi vendere.

A 24 anni mi sono laureato in neurobiologia con il massimo dei voti, ho un master in neuroscienze computazionali e uno in dinamica molecolare.

Negli ultimi mesi ho messo su una banda che gestisce un giro d'affari di centinaia di migliaia di euro, sono accusato di produzione e spaccio di stupefacenti, rapina a mano armata, sequestro di persona e tentato omicidio. Mi chiamo Pietro Zinni... e sono un ricercatore universitario.»

(Pietro Zinni all'inizio del film)

[https://it.wikipedia.org/wiki/Smetto_quando_voglio_\(film\)](https://it.wikipedia.org/wiki/Smetto_quando_voglio_(film))



DESIGNER DRUGS

- Raggruppamento merceologico di nuove sostanze stupefacenti ottenute per via sintetica attraverso la manipolazione di molecole già note per i loro effetti psicotropi
- “Disegnate” in base alle richieste del mercato
- **Scopo: aggirare le normative di legge che regolamentano le sostanze stupefacenti**
- **Produzione, spaccio e consumo legali fino all’inclusione nelle tabelle ministeriali degli stupefacenti (DPR 309/90)**
- Capostipite delle Designer Drugs è la MPTP (metil-fenil-tetraidropiridina), non utilizzata a scopi ricreazionali per i gravissimi e irreversibili danni che provoca al SNC
- Designer Drugs per eccellenza sono le amfetamine, con l’amfetamina (α -metil-feniletilammina) capostipite della famiglia delle feniletilammine

Feniletilammine (amfetamine, MDMA, omologhi di nuova sintesi)

Cannabinoidi sintetici

Catinoni

Triptammine

Opiacei sintetici (fentanyl e derivati)

Ketamina e Fenciclidina (PCP)

Piperazine



CLUB DRUGS, DISCO DRUGS, RECREATIONAL DRUGS

- Raggruppamento merceologico di nuove sostanze stupefacenti di natura chimica diversa
- Caratterizzate dal modello prevalente di consumo legato alla frequentazione di discoteche, rave party ed after-hour
- **Club Drugs**: definizione del “National Institute of Drug Abuse/Drug Enforcement Agency”, anni '90
- **Disco Drugs**: definizione di Schifano, 1998, concettualmente analoga a quella di “club drugs”, prevalentemente usato in ambito nazionale
- **Recreational Drugs**: definizione di Iven et al., 1998, in cui l'aspetto è comunque focalizzato sulle situazioni “ricreative” di consumo



Ecstasy
GHB
Flunitrazepam
Ketamina e Fenciclidina (PCP)
Catinoni
Popper

SMART DRUGS

- Sostanze di nuova generazione considerate vicine alle esigenze del consumatore e facili da gestire, con effetti molto soddisfacenti, da cui il termine anglosassone *“smart”* (*“furbe”*) per definirle
- Spesso viene dichiarata l'origine naturale della sostanza accuratamente documentata
- Se l'accento è posto maggiormente sulle ricadute sul tono dell'umore e sul comportamento, si parla di “Smart Drugs”, mentre se l'enfasi è posta maggiormente sull'origine naturale del prodotto, si parla di **“Eco-Drugs”**
- Tra le “smart drugs” si osserva di frequente la riproposizione in maniera “commerciale” di preparati già utilizzati nella medicina alternativa etnica e durante riti e/o cerimonie tradizionali a cui vengono attribuiti proprietà stimolanti, energizzanti nonché afrodisiache, rilassanti e/o curative, o di “vecchie” sostanze cadute in disuso
- La definizione di Smart Drugs è in continua evoluzione, infatti, di continuo all'elenco delle sostanze già conosciute e classificate, se ne aggiungono sempre di nuove

Cannabinoidi sintetici

Triptammine (ayahuasca, DMT)

Feniletilammine (ecstasy, DOM, mescalina, psilocina)

Noce Moscata

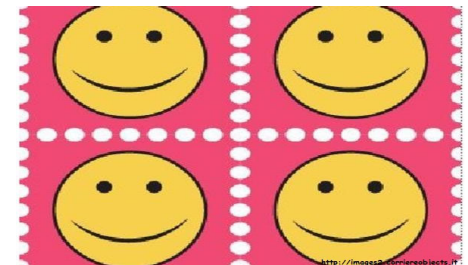
Herbal-XTC (efedrina e altri stimolanti naturali)

LSD



FENILETILAMMINE

- “*Designer Drugs*” di tipo amfetaminico ottenute per modificazioni chimiche di molecole note
- Effetti variegati: da stimolazione psico-fisica di tipo amfetaminico a marcatamente allucinogeni
- Azione: blocco del reuptake dei neurotrasmettitori monoamminici ed inibizione MAO
- Nuove feniletilammine sintetiche con effetto marcato sui recettori serotoninergici e minore su quelli dopaminergici
- Rapida induzione di tolleranza (deplezione del pool di neurotrasmettitori endogeni e inibizione delle MAO), alcune hanno effetti neurotossici diretti
- Commercializzate in forma di compresse colorate, capsule, polvere, cristalli o francobolli e solitamente assunte per inalazione o ingestione
- Classificate in diverse serie, in base alle diverse sostituzioni presenti sull’anello aromatico, sulla catena alchilica e sull’atomo di azoto (serie 2C-x, serie DOx, serie NBOMe)



FENILETILAMMINE: SERIE 2C-x



SERIE 2C-x

- Feniletilammine psichedeliche con gruppi metossilici in posizione 2 e 5 dell'anello benzenico e differenti sostituti in posizione 4 (gruppi lipofili che conferiscono stabilità e maggiori potenza)
- Tra la maggiormente diffuse
 - 2C-B (2,5-dimetossi-4-bromo-feniletilammina), nota anche come “Fly” o “Bromo-DragonFly”
 - 2C-I (2,5-dimetossi-4-iodo-feniletilammina), con attività simile
 - 2C-E (2,5-dimetossi-4-etil-feniletilammina) di potenza inferiore
- Agonisti parziali dei recettori serotoninergici con effetti stimolanti di tipo amfetaminico a dosaggi inferiori e psichedelico-allucinogeni a dosaggi maggiori

Tra le 2C-x di origine naturale ricordiamo la **MESCALINA** contenuta nel Peyote (*Lophophora williamsii*), cactus originario del deserto messicano

Isolata nel 1897 e ottenuta per sintesi dal 1919, ha goduto di una certa popolarità negli anni '60 per essere soppiantata da altri allucinogeni più potenti e meno costosi (LSD ed altri allucinogeni sintetici)

Agonista parziale dei recettori serotoninergici e dopaminergici con effetti psichedelico-allucinogeni associati ad effetti somatici di tipo simpaticomimetico



FENILETILAMMINE: SERIE DOx e SERIE NBOMe

SERIE DOx

- Famiglia di derivati 2,5-metossiamfetaminici sostituiti con gruppi alchilici o alogeni in posizione 4 sull'anello benzenico
- Amfetamine sostituite a lunga durata d'azione, con proprietà psichedeliche ed effetti allucinogeni molto potenti
- Capostipite è DOM (2,5-dimetossi-4-metilamfetamina), nota in strada come “STP” (*Serenity Tranquility & Peace*)
- Numerosi isomeri posizionali e derivati con diversi gruppi alchilici in 2 e/o 5 sull'anello benzenico: tra le più diffuse DOB (2,5-dimetossi-4-bromoamfetamina), DOC (2,5-dimetossi-4-cloroamfetamina) e DOI (2,5-dimetossi-4-iodoamfetamina)
- Agonisti parziali selettivi dei recettori serotoninergici con effetti psichedelico-allucinogeni, con lunga latenza per l'inizio degli effetti, ma altrettanto lunga durata d'azione ed elevata potenza

SERIE NBOMe

- Sottoclasse di feniletilammine psichedeliche sintetizzate dal 2004 e comparse sul mercato a partire dal 2010
- N-benzil-derivati delle corrispondenti molecole della serie 2C-x, ottenuti per sostituzione di un gruppo amminico (-NH₂) con un gruppo 2-metossibenzilico (BOMe): il cambio della struttura chimica determina un aumento della potenza
- Maggiormente diffuse: 25I-NBOMe (4-iodo-2,5-dimetossi-N-(2-metossibenzil)feniletilammina), analogo a 2C-I con effetti psichedelico-allucinogeni associati ad effetti stimolanti di tipo amfetaminico, 25B-NBOMe (2-(4-bromo-2,5-dimetossifenil)-N-[(2-(metossifenil)-metil]-etanamina), analogo a 2C-B, è l'unica molecola della serie a presentare anche effetti empatogeni simil-MDMA, anche se meno intensi e 25C-NBOMe (2-(4-cloro-2,5-dimetossifenil)-N-[(2-metossifenil)-metil]-etanamina), analogo a 2C-C con marcati effetti allucinogeni
- Potenti agonisti dei recettori serotoninergici con effetti psichedelico-allucinogeni, in alcuni casi associati ad effetti stimolanti (25I-NBOMe) o empatogeni (25B-NBOMe), attivi solo se assunti per via sublinguale o inalatoria



CATINONI

- “*Designer Drugs*” con azione analoga a quella del catinone, molecola naturale di origine vegetale presente nella pianta del Qāt (*Catha edulis*)
 - Azione stimolante simile a quella di amfetamine e cocaina
 - Inizio effetti rapido e durata molto breve, caratterizzato da aumento energia, euforia, facilità di socializzazione, aumento degli impulsi sessuali, agitazione e distacco dalla realtà
 - Azione: substrati dei carrier dei neurotrasmettitori monoamminici a cui si legano impedendone la funzione
 - Sembrano in grado di indurre tolleranza e dipendenza, termine degli effetti caratterizzato da forte craving con bisogno compulsivo di nuove assunzioni
-
- Commercializzati in forma di compresse colorate, capsule, polvere o cristalli da ingerire, sniffare, fumare o assumere per via iniettiva o rettale
 - Spesso venduti online come “fertilizzanti per piante” o “sali da bagno”
 - Classificati in base all’origine in
 - naturali** (Catinone, Catina)
 - sintetici** (Mefedrone, Metilone, 4-MEC, MDPV, α -PVP ecc.)



CATINONI NATURALI E SINTETICI



QĀT

- Foglie e germogli della *Catha edulis*, arbusto spontaneo dell'Africa orientale e della penisola arabica, contenenti alcaloidi stimolanti che causano uno stato di euforia ed eccitazione, che può generare dipendenza, seguito da effetti depressivi
- L'assunzione avviene masticando le foglie fresche (entro 48 ore dalla raccolta, data la labilità del catinone) e riveste forti implicazioni sociali nei paesi in cui è praticata (soprattutto Yemen)
- Principi attivi: catamine analoghe alle amfetamine: **catina** (nor-pseudoefedrina) e **catinone** ((-)-(S)-2-aminopropiofenone): il catinone (2/3 del totale) ha maggiore attività psicotropa, mentre la catina (prodotto metabolico del catinone nella pianta matura), è meno potente perché meno liposolubile
- Catina e catinone inibiscono la ricaptazione di DA e NA allo stesso modo delle amfetamine con effetti stimolanti-eccitanti comparabili, ma di intensità minore e senza effetti allucinogeni (per assenza di sostituzioni sull'anello benzenico)

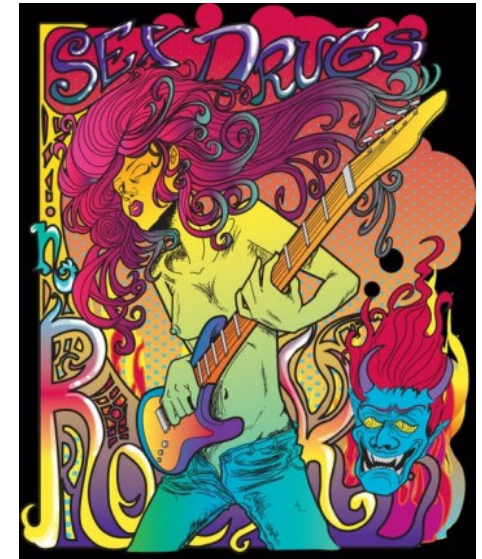
CATINONI SINTETICI

- Analoghi strutturali di sintesi del catinone, commercializzati come "designer drugs"
- Il SNAP ha individuato più di 40 nuovi catinoni sintetici dal 2009, i più diffusi dei quali sono mefedrone (4-metil-metcatinone), 4-MEC (4-metilcatinone), butilone, metilone, MDPV (3,4-metilendioossi-pirovalerone) e α -PVP (α -piridinovalerofenone), noto come "Flakka" o "Ghiaia", quest'ultimo si è diffuso negli USA, per via del prezzo molto basso (circa 5 \$/dose)
- Struttura chimica simile alle amfetamine, dalle quali differiscono per la presenza di un carbonile sulla catena carboniosa in posizione beta rispetto all'azoto, motivo per cui vengono anche chiamati beta-keto (bk) analoghi: il catinone, perciò, sarebbe una bk-amfetamina, il metcatinone una bk-metameftamina, il metilone una bk-MDMA



TRIPTAMMINE

- “*Designer Drugs*” di sintesi, derivate dalla triptamina, alcaloide naturale presente in piante, funghi e nel SNC dei mammiferi come neurotrasmettitore e neuromodulatore, con struttura chimica derivata dall’amminoacido triptofano
- Triptammine naturali del SNC umano: **serotonina** (5-idrossitriptamina), importante neurotrasmettitore e **melatonina** (5-metossi-N-acetil-triptamina), ormone coinvolto nella regolazione dei cicli sonno-veglia
- Triptammine psichedeliche naturali: **dimetiltriptamina (DMT)** (presente in diverse piante e nel SNC dei mammiferi), **psilocibina** (4-fosforilossi-N,N-DMT) e **psilocina** (4-idrossi-N,N-DMT) (funghetti allucinogeni del genere *Psilocybe*), **bufotenina** (5-idrossi-DMT) (rospi del genere *Bufo*, piante del genere *Anadenanthera* e funghi del genere *Amanita*)
- Triptammine sintetiche: comparse sul mercato negli anni '90, si tratta di derivati sintetici della DMT con effetti psichedelico-allucinogeni,
- Attività biologica legata alla struttura chimica, per cui la classificazione è basata sulle sostituzioni presenti sull’anello indolico: triptammine semplici, 4-modificate e 5-modificate)
- La presenza di un’ α -metilazione causa comparsa di effetti stimolanti di tipo amfetaminico
- Effetti legati allo stimolo del rilascio dei neurotrasmettitori monoamminici e all’agonismo sui loro recettori, rafforzati dall’inibizione delle MAO
- Commercializzate come pasticche, capsule, tavolette o polveri da ingerire, fumare, inalare o iniettare, agiscono attivando i recettori serotoninergici con effetti allucinogeni, talvolta associati a una residua attività stimolante
- Presentano elevata tossicità già a bassi dosaggi, con decessi riportati in caso di abuso



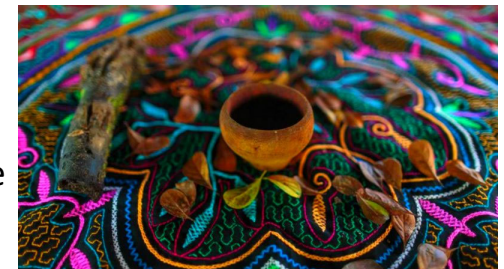
TRIPTAMMINE SEMPLICI

Triptammine prive di sostituzioni sull'anello indolico con effetti allucinogeni, associati a effetti stimolanti simil-amfetaminici (in presenza di sostituzioni in posizione α sulla catena carboniosa)

- **AMT** (α -metiltriptammina) e **AET** (α -etiltriptammina), sintetizzate negli anni '60 con effetti stimolanti a bassi dosaggi e allucinogeni a dosi maggiori e durata fino a 24 ore
- **DMT** (N,N-dimetiltriptammina), sintetizzata nel 1931, ma presente in natura in diverse piante e nel liquor umano. Inattiva se assunta per via orale a causa dell'effetto di primo passaggio epatico con rapida inattivazione da parte delle MAO e **DET** (N,N-dietiltriptammina), analoga a DMT, ma attiva per via orale (i due gruppi etile ne prevengono la degradazione da parte delle MAO), con effetti psichedelici per agonismo sui recettori 5-HT
- **DPT** (N,N-dipropiltriptammina): sintetizzata negli anni '50 con azione agonista dei recettori 5-HT associata ad inibizione del suo reuptake ed effetti psichedelico-allucinogeni e **DiPT** (diisopropiltriptammina), allucinogeno sintetico correlato strutturalmente alla DMT, che provoca anche allucinazioni uditive

AYAHUASCA

- Infuso, con proprietà psichedeliche e purganti, tipico di diverse forme di sciamanismo amazzonico praticato in vari territori del Sudamerica
- La pozione, per essere farmacologicamente attiva, deve essere ottenuta dalla bollitura della liana *Banisteriopsis caapi* e delle foglie dell'arbusto *Psychotria viridis* ("chacrana"), quest'ultima in alcune aree è sostituita da *Diplopterys caberana*
- Gli effetti psichedelici della bevanda dipendono dalla DMT contenuta in *P. viridis* che, però verrebbe rapidamente inattivata dalle MAO, la presenza degli alcaloidi armalinici (armina, d-tetraidroarmina e armalina, contenuti in *B. caapi*), potenti inibitori delle MAO, impedisce la degradazione delle DMT e ne potenzia l'azione psichedelica in termini di intensità e durata, oltre ad essere responsabile degli effetti emetici e lassativi



TRIPTAMMINE 4-MODIFICATE

Famiglia di triptammine di origine naturale e sintetica, caratterizzate da sostituzioni in posizione 4 sull'anello indolico

Attive per via orale con effetti di tipo psichedelico caratterizzati da allucinazioni visive, euforia, risata convulsa, aumento della sensibilità tattile e della libido, associati a sensazioni di calore e pace interiore

Tra le sintetiche, maggiormente diffusa è la **4-AcO-DMT** (4-acetossi-N,N-dimetiltriptammina), forma acetilata della psilocina con effetti psichedelici, simili a quelli di psilocibina e psilocina, ma di intensità e durata maggiori

Recentemente rilevati sul territorio gli idrossiderivati **4-OH-DET** (4-idrossi-N,N-dietiltriptammina) e **4-OH-MiPT** (4-idrossi-N-isopropil,N-metiltriptammina) ed i loro derivati acetilati **4-AcO-DET** (4-acetossi-N,N-dietiltriptammina) e **4-AcO-DiPT** (4-acetossi-N,N-diisopropil-triptammina) con effetti marcatamente allucinogeni

PSILOCIBINA e PSILOCINA

Triptammine psichedeliche di origine naturale contenute nei funghetti allucinogeni delle specie *Psilocybe* e *Stropharia*

Si tratta di derivati della DMT per sostituzioni in posizione 4 sull'anello indolico: la **psilocina** (4-idrossi-N,N-dimetiltriptammina o 4-OH-DMT) è il prototipo della famiglia delle triptammine 4-modificate e viene originata *in vivo* dalla defosforilazione della **psilocibina** (4-fosforilossi-N,N-dimetiltriptammina) contenuta nei funghetti allucinogeni



Dopo ingestione, la psilocibina viene rapidamente defosforilata a psilocina, attiva farmacologicamente e responsabile degli effetti allucinogeni, che iniziano in maniera lenta dopo circa 2 ore e permangono per circa 4-8 ore

La psilocina agisce da agonista parziale dei recettori serotoninergici, associata ad una blanda azione su quelli dopaminergici, responsabile degli effetti collaterali simpatici

TRIPTAMMINE 5-MODIFICATE

Famiglia di triptammine naturali e sintetiche caratterizzate da sostituzioni in posizione 5 sull'anello indolico, che ne potenziano fortemente l'azione

Effetti principalmente psichedelico-allucinogeni, associati a stimolazione di amfetaminico ed effetti avversi simili a quelli delle altre triptammine (irrequietezza, ansia, tensione, attacchi di panico, nausea e vomito)
Segnalati decessi per overdose (tachicardia, ipertensione e rabdomiolisi) e neurotossicità diretta

Azione principale per inibizione del reuptake delle monoammine endogene, minori gli effetti sul loro rilascio

Tra le sintetiche segnalate **5-MeO-AMT** (5-metossi- α -metiltriptammina), triptammina psichedelica con associati effetti stimolanti a lunga durata d'azione (fino a 12 ore) attiva per via orale, **5-MeO-DiPT** (5-metossi-N,N-diisopropiltriptammina), nota come "*Foxy-Metoxy*", **5-MeO-DALT** (5-metossi-N,N-dialliltriptammina), **5-MeO-MiPT** (5-metossi-N-metil-N-isopropiltriptammina), nota come "*Moxy*" e **5-MeO-MET** (5-metossi-N-etil-N-miltriptammina), tutte con effetti psichedelici per azione agonista sui recettori della serotonina

BUFOTENINA (5-idrossi-N,N-DMT)

Derivato della serotonina sintetizzato negli anni '30 ma di origine naturale, isolato da piante della famiglia delle Mimosaceae, funghi del genere Amanita e ghiandole cutanee di alcuni rospi (*Bufo alvarius*), con effetti psichedelico-allucinogeni, legati all'azione agonista sui recettori serotoninergici

Nel veleno di *Bufo alvarius* è presente anche **5-MeO-DMT** (5-metossi-N,N-dimetiltriptammina), oggi prodotta anche per via sintetica, triptammina strettamente correlata alla DMT ed alla bufotenina, ma dall'azione molto più potente anche se di breve durata (quando assunta per via orale, per prolungarne gli effetti viene associata a un inibitore delle MAO come l'armalina)



ERGOLINE

- Famiglia di alcaloidi utilizzati in clinica come vasocostrittori (ergotammine), nel trattamento dell'emicrania e del Parkinson
- Alcuni di essi, prodotti dai funghi dell'ergot (*Claviceps purpurea*), parassita delle graminacee, hanno azione psichedelica, il principale è l'**ergina** (amide dell'acido lisergico o lisergico o LSA), presente, oltre che nei cereali infestati (segale cornuta), anche nei semi di "Hawaiian Baby Woodrose" (*Argyreia nervosa*) e "Morning Glory" (*Ipomoea violacea*)
- L'ergina ha effetti allucinogeni meno potenti dell'LSD. Gli effetti, variabili da soggetto a soggetto e nello stesso soggetto al variare dello status psichico, sembrano legati all'agonismo sui recettori D2 dopaminergici e su quelli 5-HT_{2A} serotoninergici

LSD

La dietilamide dell'acido lisergico (LSD), derivato semisintetico dell'ergina sintetizzato da Hoffman nel 1938, è uno degli stupefacenti più potenti conosciuti, con dosi attive dell'ordine dei µg, il cui meccanismo d'azione, non ancora del tutto chiarito, sarebbe legato ad un'azione da agonista parziale sui recettori serotoninergici 5HT_{2A}

Ha avuto una grossa influenza culturale negli anni '60, venendo utilizzato da numerosi artisti, intellettuali e scienziati e divenendo un simbolo della cultura hippie



Assunto per via orale o transdermica, è un potentissimo allucinogeno con effetti soggettivi variabili con dose ed ambiente che possono perdurare fino a 10 ore, non origina dipendenza fisica, ma induce rapidamente tolleranza

Effetti allucinogeni (amplificazione sensoriale, allucinazioni geometriche, distorsione spazio-temporale e del sé, suoni, odori, colori e sapori, sinestesie), alterazione coscienza, euforia, perdita di lucidità e sensazione di beatitudine

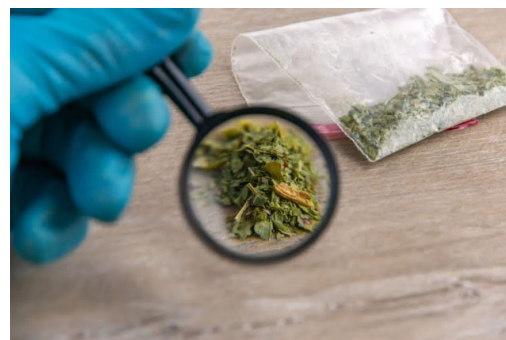
PIPERAZINE

- Composti basati sul nucleo centrale della piperazina modificato per ottenere effetti farmacologici differenti, utilizzati in clinica come antelmintici, antistaminici e nei deficit dell'erezione (*Viagra*®)
- A uso ricreativo vengono utilizzate le due sottofamiglie delle **Benzilpiperazine** e delle **Fenilpiperazine** con effetti simili a quelli dell'MDMA
- Comparse come "club drugs" intorno al 2000, pubblicizzate come alternativa sicura all'ecstasy in forma di capsule e pastiglie con nomi di strada quali "*PEP*", "*Bliss*" o "*Legal-X*" ed assunte di solito per via orale o per inalazione
- Le maggiormente diffuse sono la **BZP** (benzilpiperazina), la **TFMPP** (3-trifluoro-metil-fenilpiperazina), nota in gergo come "*Molly*" e la **mCCP** (meta-cloro-fenilpiperazina)
La BZP, che da sola ha effetti stimolanti sul SNC, è spesso venduta in associazione alla TFMPP con il nome di "*Legal-X*" ed effetti simil-ecstasy, per associazione tra gli effetti serotoninergici delle due sostanze con quelli adrenergici e dopaminergici della BZP
- Azione legata ad inibizione del reuptake delle monoammine endogene, con effetti euforizzanti di tipo amfetaminico e durata fino a 24 ore
A dosaggi elevati effetti allucinogeni per stimolazione serotoninergica, associati a paranoia, depressione, insonnia e stato confusionale



CANNABINOIDI SINTETICI

- Diverse molecole strutturalmente non correlate ma funzionalmente simili al THC, sintetizzate alla ricerca di agenti per il trattamento del dolore nel tentativo di separare gli effetti antidolorifici da quelli psicoattivi
- Miscele di erbe da fumare (*"spice"*, *"herbal mixture"*, *"herbal blends"*, *"K2"*, *"AK-47"*), vendute spesso online come *"incensi"* o *"profumatori d'ambienti"* che agiscono come agonisti dei recettori cannabinergici, soprattutto CB1
- Strutture chimiche eterogenee, non correlate ai cannabinoidi naturali (in comune hanno struttura a 22-26 atomi di carbonio, apolarità, liposolubilità e volatilità quando fumati)
- Effetti sovrapponibili ai cannabinoidi naturali, ma di intensità e durata maggiore, maggiori anche i rischi connessi all'uso e gli effetti collaterali: riportate tossicità acuta e cronica, induzione di tolleranza, dipendenza fisica e psichica
- Estrema variabilità nel contenuto di principi attivi, sia come tipologia di sostanze presenti che in termini quantitativi, nelle diverse preparazioni di miscele da fumare vendute on-line



- Classificazione chimica in 7 gruppi strutturali: **Cannabinoidi classici**: analoghi del THC con struttura basata su un anello dibenzopirano sintetizzati a partire dagli anni '60 (HU-210, nabilone, dronabinolo) e **Cicloesilfenoli**: molecole ad attività simil-cannabinoide sintetizzate a partire dagli anni '70 e noti come cannabinoidi "non-classici" (CP47,497 ed i suoi analoghi C6, C8 e C9)
- A partire dagli anni '90, J.W. Huffman e coll. hanno sintetizzato numerosi amminoalchil-indoli (sostanze JWH), suddivisi in **Naftolindoli** (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-122, JWH-081), **Naftilmetilindoli**, **Naftolpirroli**, **Naftilmetilindani**, **Fenilacetilindoli** (JWH-250) e **Benzoilindoli** (AM-694, RCS-4, WIN 48,098)

OPPIOIDI SINTETICI

Famiglia di sostanze sintetiche con azione sui recettori degli oppiacei, sintetizzate come antidolorifici nella ricerca di sostanze con gli effetti analgesici degli oppiacei naturali con maggiore potenza, maneggevolezza d'uso e minori effetti collaterali

I capostipiti sono **Fentanyl** e derivati, **Metorfano**, **Petidina** (Demerol®), **Propossifene**

FENTANYL

Oppioide di sintesi prodotto negli anni '60 per trattare il dolore cronico neoplastico

Agonista dei recettori μ -oppioidi a potenza 100 volte maggiore della morfina (per via dell'elevata lipofilia) con rapida insorgenza degli effetti e breve durata d'azione

Analoghi farmacologici: sulfentanyl, alfentanyl, remifentanyl, ocfentanil, con potenza fino a 10.000 volte la morfina (carfentanyl) o ancora maggiore (lofentanyl)

Fentanylli utilizzati oggi come stupefacenti, assunti per via endovenosa, inalando la polvere ottenuta per frantumazione delle compresse o come *"trip"* di carta impregnata, con effetti simili a quelli dell'eroina, ma con minore componente euforizzante, noti con i nomi di strada di *"Persiano bianco"*, *"Synthetic Heroin"*, *"Tango e Cash"* e *"Godfella"*

In Europa e negli Stati Uniti si è registrato un numero significativo di morti a seguito dell'uso di analoghi di sintesi creati illecitamente, chiamati fentanylli non farmaceutici (soprattutto alfa-metilfentanyl, noto come *"China White"* e *"TMF"* o 3-metilfentanyl)

Effetti oppiacei (euforia, analgesia, stato di pace e benessere) con identici effetti secondari dose-dipendenti e facilità all'overdose, rapida induzione di tolleranza, dipendenza fisica e crisi d'astinenza alla brusca sospensione del farmaco



OPPIOIDI SINTETICI

METORFANO

Miscela racemica degli stereoisomeri destrometorfano (DMX) e levometorfano, con struttura simile a quella della morfina. DMX non ha proprietà analgesiche, ma agisce da potente antitussivo (*Bronchenolo*[®], *Lisomucil*[®]), mentre levometorfano è un potente narcotico di tipo oppioide con azione agonista sui recettori μ , κ e δ -oppioidi ed effetti morfino-simili.

PROPOSSIFENE (*Liberen*[®])

Analgesico-narcotico strutturalmente analogo al metadone, utilizzato nella terapia del dolore in associazione a FANS, il cui uso è stato abbandonato per gli effetti collaterali di tipo oppioide e cardi tossici (per blocco dei canali del sodio). Destropropossifene stereoisomero con proprietà oppioidi da agonista dei recettori μ , viene utilizzato come sostanza d'abuso per gli effetti euforizzanti, ma può indurre tolleranza e dipendenza fisica e psichica, e l'overdose può avere conseguenze letali.

PETIDINA (MEPERIDINA)

Derivato fenilpiperidinico (etil-1-metil-4-fenilpiperidina-4-carbossilato) ad azione oppioide, con attività κ e μ -agonista superiore alla morfina per potenza e rapidità d'azione, utilizzato come farmaco nella terapia del dolore moderato/grave con il nome di *Demerol*[®].

Uso come sostanza d'abuso per gli effetti di tipo oppioide, associati ad un *rush* iniziale definito simile a quello della cocaina ed effetti stimolanti legati all'inibizione dei trasportatori dei neurotrasmettitori monoamminici.

Con gli altri oppioidi condivide gli effetti collaterali e il rapido sviluppo di tolleranza e dipendenza.



DESOMORFINA (KROKODIL)

Oppiaceo semisintetico (4,5- α -eossi-17-metilmorfinan-3-olo) sintetizzato negli USA nel 1932 a partire dalla morfina, con effetti analgesici 8-10 volte maggiori

Agonista dei recettori μ -oppioidi a rapida insorgenza di azione e breve durata degli effetti (sedativi, analgesici con forte euforia e sensazione di benessere e felicità associati a minore depressione respiratoria e nausea)

Dal 2010 è stato riscontrato aumento della produzione clandestina della sostanza soprattutto in Russia, a partire da prodotti di facile reperibilità e basso costo (sciroppi antitosse a base di codeina, iodio e fosforo rosso), che ne ha decretato il successo sul mercato

La desomorfina così prodotta è, però, contaminata da sostanze tossiche e corrosive: questa droga di strada, nota come *“Krokodil”* o *“Eroina dei poveri”* determina seri effetti collaterali, tra cui infiammazioni a vene e tessuti limitrofi ed infezioni, fino alla cancrena dei tessuti, da cui il nome di *“droga mangia-carne”* con cui è anche conosciuta



L'elevata potenza associata alla breve durata degli effetti causa l'induzione rapida di una fortissima dipendenza con necessità di continue assunzioni della sostanza ed effetti sempre più devastanti, con una crisi d'astinenza molto più drammatica di quella causata dall'eroina

La speranza di vita in caso di uso continuativo di Krokodil si aggira intorno ai 2-3 anni al massimo

ECO “SMART” DRUGS

HERBAL XTC

Preparato con effetti simpaticomimetici amfetamino-simili di lieve intensità, il cui principio attivo è una feniletilammina naturale, l'**efedrina**, estratta dall'*Ephedra sinica*, spesso addizionata ad altre sostanze ad azione stimolante quali caffeina, tirosina, taurina e guaranà

NOCE MOSCATA

Frutto della *Miristica fragranza*, albero di origine indonesiana, utilizzato in cucina come spezia. Principi attivi sono **Miristicina** ed **eliminino**, feniletilammine con lievi effetti allucinogeni, empatogeni ed euforizzanti, legati presumibilmente ad un'azione di inibizione delle MAO

SALVIA DIVINORUM

Pianta psicoattiva originaria del Messico, utilizzata da secoli in rituali di diverse tribù di indios messicani, il cui principio attivo è la **Salvinorina A**, potente terpene psicoattivo presente nelle foglie, con azione sui recettori κ -oppioidi. La masticazione delle foglie causa effetti allucinogeno-dissociativi di breve durata con allucinazioni visive, stato di trance e confusione mentale

KRATOM

Albero originario dell'Indocina e della Malesia (*Micragna speciosa*) le cui foglie contengono oltre 40 alcaloidi, utilizzato tradizionalmente dalle popolazioni indigene come medicinale e come stupefacente

Principale principio attivo è la **Mitraginina** mentre in piccola parte è presente la più potente **7-idrossimitraginina**, entrambe le sostanze sono agonisti dei recettori μ e δ -oppioidi, con effetti morfino-simili

KANNA

Nome tradizionale della *Sceletium tortuosum*, pianta succulenta originaria del Sud Africa e tradizionalmente usata da alcune tribù locali, il cui principio attivo è la **Mesembrina**, inibitore del reuptake della 5-HT, con effetti rilassanti, analgesici e antidepressivi e, ad alti dosaggi, allucinogeni ed euforizzanti



POPPER

Serie di sostanze assunte per inalazione appartenenti alla classe dei nitriti alchilici (nitrito di amile, nitrito di etile, nitrito di butile o una loro miscela), utilizzate in passato come vasodilatatori antianginosi prima di essere rimpiazzate dalla nitroglicerina

Un “popper” si presenta come liquido contenuto in bottigliette o fiale, il cui nome deriva dal verbo inglese onomatopeico “to pop” (dal rumore causato dall’apertura della fiala), il suo utilizzo nasce nell’ambiente dei sexy shop inglesi, con la fama di favorire le prestazioni sessuali per poi diffondersi rapidamente

Dopo inalazione, l’effetto è immediato (pochi secondi), breve ed intenso (durata massima 30-60”) e viene definito come “rush” caratterizzato da euforia, sensazione di energia e vitalità associate a tachicardia ed ipertensione

Tra gli effetti collaterali si osservano nausea e vomito, vertigini, mal di testa, alterazioni della vista e affaticamento cardiaco, che può avere conseguenze pericolose, soprattutto in associazione all’uso di altri stimolanti quali amfetamine, ecstasy, cocaina e/o alcolici



Il meccanismo d’azione è legato alla produzione di monossido d’azoto con i conseguenti effetti di vasodilatazione e rilassamento muscolare

Secondo la legislazione italiana vigente, l’uso del popper risulta legale, a meno che non vengano prodotti e commercializzati mix con sostanze sottoposte a specifiche restrizioni d’uso

ALTRI FARMACI DA ABUSO: ANALOGHI AZEPANICI

Nella famiglia degli **ANALOGHI AZEPANICI** vi sono diverse classi principali di molecole sintetizzate per scopi terapeutici oggi sovente utilizzate anche come sostanze da abuso

BENZOTIAZEPINE (Diltiazem, Quetiapina)

Diltiazem nasce come calcio-antagonista usato come antiipertensivo-vasodilatatore (*Tildiem®*). Sembra interferire con i fenomeni che causano il craving da cocaina ed è spesso rilevato come adulterante nella cocaina di strada e abusato in concomitanza ad essa

Quetiapina usata in terapia come antipsicotico atipico (*Seroquel®*), agisce interferendo con la funzione dei recettori della serotonina e della dopamina

Viene spesso abusata a scopo voluttuario spesso in associazione ad altri stupefacenti



TENOTRIAZOLODIAZEPINE (Etizolam) e **NUOVE BENZODIAZEPINE** (Pirazolam)

Si tratta di nuove molecole a struttura chimica di tipo benzodiazepinico senza (**Pirazolam**) o con impiego farmaceutico (**Etizolam**) riscontrate in vendita sui canali web e segnalate come sostanze da abuso

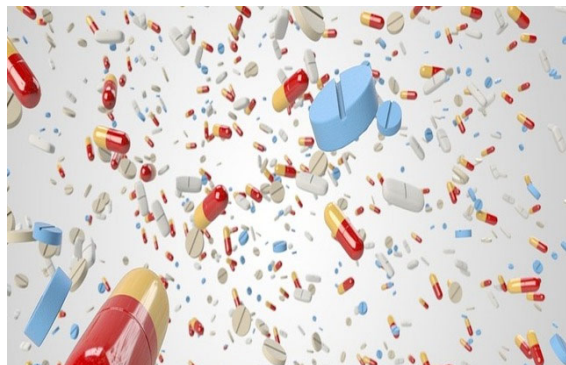
Pirazolam, analogo ad Alprazolam (*Xanax®*) non ha attualmente impiego terapeutico, mentre Etizolam, commercializzato come ansiolitico (*Depas®* e *Pasaden®*) è incluso nella tabella IV del DPR 309/90 e nella tabella dei farmaci sezione B

ALTRI FARMACI DA ABUSO

MODAFINIL (Benzidriilsulfonilacetamide) (*Provigil*®)

Stimolante del SNC usato nel trattamento della narcolessia, agisce da agonista della trasmissione monoamminica, in particolare adrenergica e glutammatergica e da inibitore dell'attività GABA-ergica.

Viene abusato per gli effetti anti-fatica e di potenziamento delle performance fisico-cognitive, in particolar modo da atleti a scopo dopante



METILFENIDATO (estere metilico dell'acido 2-fenil-2-(2-piperidil)-acetico) (*Ritalin*®)

Utilizzato nella terapia dell'ADHD, ma diventato popolare come sostanza d'abuso tra studenti e consumatori di droghe, soprattutto tra gli eroinomani per i suoi effetti psicostimolanti

Meccanismo d'azione sembra legato all'inibizione del reuptake di DA e NA nel SNC. Il metilfenidato è attualmente incluso nella tabella IV e nella tabella dei farmaci sezione A del DPR 309/90 e s.m.i.

PIRACETAM (2-(2-oxopirrolidina)-1-acetamide) (*Nootropil*®)

Utilizzato nella terapia dell'insufficienza mentale, della malattia di Alzheimer e della dislessia, ne è stato suggerito il potenziale uso nella cura dell'ADHD

Agisce aumentando il flusso ematico cerebrale, favorendo lo scambio di informazioni tra gli emisferi e migliorando la trasmissione colinergica agendo sui recettori muscarinici

L'azione sembra legata ad interazioni con i recettori NMDA e/o AMPA per il glutammato che causerebbero un incremento delle funzioni cerebrali, cognitive e mnemoniche, motivi che ne giustificano anche un utilizzo come sostanza da abuso

DATE RAPE DRUGS (DROGHE DA STUPRO)

Sostanze il cui consumo è stato associato anche a reati di tipo sessuale (c.d. “*Droghe da stupro*”)
La definizione più corretta dovrebbe essere **DFSA** (*Drugs Facilitated Sexual Assault*)

Possono essere somministrate ad un soggetto a sua insaputa, in genere mescolate a bevande soprattutto alcoliche
Causano stati di semi-incoscienza ed amnesia anterograda che possono favorire i reati di abuso sessuale, o a scopo di rapina

Nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci noti da tempo ed utilizzati come anestetici, tranquillanti, ansiolitici o nel trattamento della dipendenza da alcool

- **Sostanze facilmente disponibili e reperibili**
- **Incolori, insapori ed inodori**
- **Facilmente solubili nelle bevande**
- **Efficaci a bassi dosaggi**
- **Rapida insorgenza degli effetti dopo somministrazione orale**

Tra le date rape drugs può essere inserito a pieno titolo anche l'alcool etilico, i cui effetti depressivi sul SNC sono spesso additivi con quelli delle altre sostanze



GHB (Acido gamma-idrossibutirrico, sodio oxibato, *Alcover*®)
Flunitrazepam (*Roipnol*®) e altre benzodiazepine
Ketamina (*Ketalar*®, *Ketanest*®, *Ketaset*®)
Zolpidem (*Stilnox*®) ed altre Z-drugs
Alcool etilico

GHB (ACIDO GAMMA-IDROSSIBUTIRRICO)

Acido organico presente naturalmente nell'encefalo dei mammiferi con funzioni di neurotrasmettitore e neuromodulatore

Funzioni fisiologiche

- precursore a livello cerebrale del GABA (acido gamma-amminobutirrico), neurotrasmettitore inibitorio del SNC
- effetto neuroprotettivo in caso di carenza di ossigeno a livello cerebrale
- coinvolto nella regolazione dei cicli sonno-veglia, della temperatura corporea, del metabolismo del glucosio, del flusso sanguigno cerebrale, della memoria e del controllo delle emozioni

Agisce sia sul proprio recettore GHB, che sul recettore GABA_B, con forte affinità per il primo e debole per il secondo

→ a basse concentrazioni lega il recettore GHB causando rilascio di glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio) che medierebbe gli effetti euforizzanti

→ a elevate concentrazioni (tipiche dell'abuso voluttuario) interagisce con i recettori GABA_B, con effetti ipnotico-sedativi

In passato è stato utilizzato come ipnotico-sedativo nell'induzione di anestesia e nel trattamento della narcolessia, mentre ad oggi l'unico utilizzo terapeutico è nel divezzamento dell'alcolismo (*Alcover*®), anche se è riportata possibilità di abuso e dipendenza durante il trattamento

Uso a fini ricreazionali (come "*recreational drug*"): effetti disinibitori con aumento del desiderio e della disponibilità sessuale e del mantenimento dell'erezione, associati ad effetti euforizzanti simili a quelli dell'ecstasy, potenziati dalla contemporanea assunzione di altre sostanze ad azione deprimente il SNC

→ Altri usi illegali: a scopo di stupro (come "*date rape drug*") e/o rapina e come supplemento alimentare nei body builders per aumentare i livelli plasmatici di ormone della crescita (a scopo di "*doping*" sportivo)



GHB (ACIDO GAMMA-IDROSSIBUTIRRICO)

L'uso di GHB, sia voluttuario (*nomi di strada "liquid ecstasy", "fantasy"*) che a scopo terapeutico, determina rapidamente l'induzione di tolleranza e dipendenza fisica, con importante crisi di astinenza alla brusca sospensione

Sono stati segnalati decessi per overdose della sostanza e, per dosaggi inferiori, in associazione con altre sostanze ad azione depressiva sul SNC (alcol, oppiacei, benzodiazepine, ecc.)

Utilizzati come sostanze da abuso anche i suoi precursori metabolici **GBL** (gamma-butilrolattone) (*nomi di strada "blue nitro", "gamma g", "midnight blue"*) ed **1,4-BD** (1,4-butandiolo) (*nomi di strada "somato-pro", "serenity"*), oltre ad altre sostanze che presentano azione analoga pur non essendone precursori diretti, quali **GHV** (gamma-idrossivalerato-metil-GHB) ed il suo precursore **GVL** (gamma-valerolattone-4-pentanolide)



Sia GBL che 1,4-BD una volta assunti sono convertiti in GHB, che ne media gli effetti farmacologici. GBL presenta azione più potente di GHB, per cui a parità di dose assunta, determina effetti più marcati e duraturi, con conseguente maggiore rischio di eventi avversi e overdose

Il picco plasmatico dopo assunzione orale è raggiunto in 20-60 minuti, mentre il GHB come tale resta rilevabile nel sangue entro massimo 8 h dall'assunzione

Solo il 2-5% della dose assunta viene eliminata t.q. con le urine, dove resta rilevabile per massimo 12 ore dall'assunzione, la porzione restante viene, invece, rapidamente degradata ad acqua ed anidride carbonica

RICERCA DEL GHB NEI MATERIALI BIOLOGICI

PROBLEMATICHE:

- **Alterazioni** della sostanza dovute alle condizioni di estrazione (lattonizzazione a GBL ed evaporazione del GHB)
- **Presenza fisiologica** di GHB nell'organismo
- **Formazione post-mortem** del GHB: lo stress da ipossia induce produzione di GHB, per cui i campioni ematici prelevati post-mortem presentano elevati livelli della sostanza

→ Dal punto di vista probatorio medico-legale, i campioni post-mortali più affidabili su cui eseguire il dosaggio sono quelli urinari, considerando un cut-off per il GHB endogeno pari a 5 mg/l
Valori superiori sono suggestivi per l'assunzione di GHB esogeno

Il GHB presenta tempistiche brevi di rilevabilità:

→ in caso di violenza sessuale, spesso la vittima attende ore o giorni prima di denunciare l'accaduto, in questi casi la possibilità di rivelare un'eventuale assunzione inconsapevole di GHB mediante dosaggio nei fluidi biologici tradizionali è praticamente nulla ed è possibile solo la determinazione su matrice cheratinica

Su matrice cheratinica, in caso di singola assunzione vi è un'enorme dipendenza dalla tipologia di capello, dalla sua conservazione e dalla tecnica utilizzata, mentre è dimostrato che in caso di assunzioni ripetute, la sostanza è rivelabile anche a distanza di mesi dall'assunzione



<https://www.magnaromagna.it>

FLUNITRAZEPAM E ALTRE BENZODIAZEPINE

FLUNITRAZEPAM (*Roipnol*®)

Benzodiazepina fortemente lipofila, ad azione medio-rapida e lunga emivita, considerata una tra le BZD più potenti
Nasce come farmaco per la terapia dell'insonnia grave refrattaria ad altri trattamenti

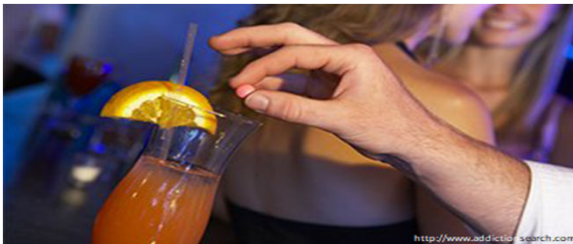
Utilizzo odierno: come **“recreational drug”** (spesso da soggetti già dediti all'uso di altre droghe e, in associazione ad altre sostanze ad azione depressiva sul SNC, anche a scopo suicidario), come **“date rape drug”** e a scopo di furto e/o rapina (provoca perdita totale di coscienza ed amnesia anterograda)

A causa del possibile uso come **“date rape drug”**, dal 1998 la Roche ne ha modificato la formulazione diminuendone i dosaggi ed aggiungendo alla compressa un colorante blu che ne facilita il riconoscimento qualora aggiunta a bevande (colorante non presente nei medicinali equivalenti)

Dalla fine degli anni '90 la molecola è illegale negli USA, dal 2016, è stata ritirata dal mercato anche in Spagna, Germania e Regno Unito

→ A causa delle difficoltà odierne nel reperire il farmaco, attualmente il Flunitrazepam non è la benzodiazepina maggiormente utilizzata come **“date rape drug”**

Nelle statistiche internazionali relative alle violenze sessuali associate alla somministrazione di **“date rape drugs”**, è stato osservato che le benzodiazepine maggiormente utilizzate a tale scopo sono:



- ALPRAZOLAM (*Xanax*®)
- CLONAZEPAM (*Rivotril*®)
- MIDAZOLAM (*Ipnovel*®)
- TEMAZEPAM (*Normison*®)

ZOLPIDEM E ALTRE “Z-DRUGS”

Farmaci di natura chimica non-benzodiazepinica, ma con simile attività sedativo-ipnotica, utilizzati nella terapia a breve termine dell'insonnia refrattaria

Meccanismo d'azione analogo a quello delle benzodiazepine: agonisti GABA-ergici indiretti per legame selettivo con il recettore GABA_A ed azione prevalente a livello centrale

Capostipite della famiglia è **ZOLPIDEM** (*Stilnox*®), assunto agli onori della cronaca per il suo utilizzo come “*date rape drug*” soprattutto negli U.S.A.

Omologhi appartenenti alla stessa famiglia sono **ZOPICLONE** (*Imovane*®), il suo stereoisomero farmacologicamente attivo **ESZOPICLONE** (nome commerciale *Lunesta*®) e **ZALEPLON** (*Sonata*®)

Zolpidem ha durata d'azione di circa 6 ore, con picco plasmatico raggiunto in 1-3 ore

L'uso prolungato causa tolleranza, effetto *rebound* alla sospensione, dipendenza fisica e psichica, l'overdose può causare perdita di coscienza che può evolvere fino al coma ed al decesso, soprattutto in caso di concomitante assunzione di altre sostanze depressive del SNC

Il farmaco può indurre anche episodi di sonnambulismo in cui l'individuo può compiere varie azioni, comprensive di atti sessuali, senza mantenerne il ricordo al termine degli effetti

Negli U.S.A., Zolpidem è diventata una delle principali “droghe da stupro” tra le sostanze sedative per la facilità di accesso rispetto ad altre sostanze: è praticamente insapore, può essere facilmente mescolato a bevande soprattutto alcoliche e causa amnesia anterograda, per cui al termine degli effetti il soggetto non ricorda gli eventi trascorsi

L'associazione con alcool ed altre sostanze ad azione depressiva sul SNC ne potenzia l'azione facilitando ulteriormente un'eventuale violenza sessuale



FENCICLIDINA (PCP)

Molecola sintetica derivata dalla piperidina, utilizzata come anestetico negli anni '50 ma presto abbandonata per i suoi effetti allucinogeni e neurotossici, si diffonde come stupefacente tra gli anni '70 e gli '80 in USA con il nome di *"Angel Dust"* (polvere d'angelo)

Polvere da inalare o liquida assunta tramite sigarette imbevute, agisce da inibitore dei recettori NMDA (eccitatori) nel SNC, ad alti dosaggi interferisce con il reuptake dei neurotrasmettitori monoamminici e con i recettori α 1-adrenergici (effetti disforici)

Effetti anestetici e psichedelico-dissociativi: a basse dosi agitazione, confusione, euforia, labilità emotiva, comportamento violento e distruttivo, a dosi medie miorigidità, ipertensione, catatonía eccitatoria e/o stuporosa, comportamento bizzarro fino alla psicosi tossica, ad alte dosi si può avere coma con convulsioni, rigidità e decerebrazione

Nel corso degli anni, numerosi analoghi della PCP sono stati sintetizzati e diffusi illegalmente come NSP: i maggiormente diffusi sono 3-metossifenciclidina (3-MeO-PCP), 4-metossifenciclidina (4-MeO-PCP), la cicloesamina (etilciclidina o PCE) ed il suo metossi-derivato 3-MeO-PCE, la roliciclidina (fenilcicloesilpirrolidina o PHP), la fenilciclopentilpiperidina (PCPP), la tenociclidina (tienilcicloesilpiperidina o TCP)

I derivati con sostituzioni sull'anello aromatico presentano azione centrale maggiore per potenza e durata in caso di sostituzioni in meta piuttosto che in para

Tutti questi analoghi, seppur più potenti della PCP da cui derivano, presentano lo stesso meccanismo d'azione legato al blocco della funzione dei recettori NMDA e gli stessi effetti sedativi ed allucinogeno-dissociativi



KETAMINA

Nota con i nomi di strada “*Special K*” o “*Vitamina K*”

Sintetizzata nel 1962 e commercializzata con i nomi di *Ketalar*®, *Ketanest*® e *Ketaset*®, dietro presentazione di ricetta medica ministeriale a ricalco, è usata esclusivamente in ambito ospedaliero come anestetico generale dissociativo senza effetti depressori sulla respirazione, di contro presenta marcati effetti allucinogeni che possono sfociare in psicosi allucinatoria vera e propria



Liquido incolore ed insapore, può essere ingerito, iniettato i.v. o i.m., polverizzato ed inalato o assunto fumando sigarette imbevute nel liquido, viene utilizzato come “club drug” o “recreational drug”, ma ne è stato riportato l’uso anche come “date rape drug”, a scopo di violenza sessuale e/o rapina

Parente stretto della fenciclidina o “*polvere d’angelo*” (PCP), da cui deriva, ha meccanismo d’azione analogo (inibizione del recettore NMDA ed interferenza con il reuptake dei neurotrasmettitori monoamminici), con effetti di intensità e durata minore con ridotta durata d’azione (45-60 minuti) e minori effetti collaterali, che la rendono più maneggevole e sicura

A basse dosi gli effetti sono stimolanti con euforia simil-alcolica, a dosaggi maggiori insorge uno stato dissociativo con intense e vivide allucinazioni

L’overdose, potenzialmente letale, è caratterizzata da perdita di coscienza, collasso respiratorio ed arresto cardiaco

L’utilizzo a lungo termine determina comparsa di disforia, ansia, attacchi di panico, flashback, depressione ed insonnia

La ketamina determina una rapida induzione di tolleranza ed una fortissima dipendenza psichica

KETAMINA

Trattandosi di una sostanza di difficile sintesi, la quasi totalità della ketamina presente sul mercato nero deriva da produzione dell'industria farmaceutica

Il metabolismo è rapido, avviene per N-demetilazione con formazione di norketamina, farmacologicamente attiva e deidro-norketamina, escrete in forma idrossilata e glucuronata

L'emivita plasmatica, dipendente dalla via d'assunzione, oscilla tra 1 e 3 ore, mentre la sostanza è riscontrabile in questa matrice per circa 24-48 ore.

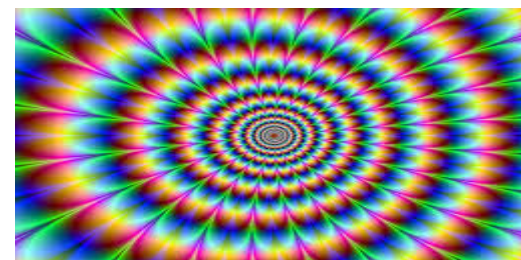
Nelle urine è possibile rilevare ketamina e metaboliti fino a 4-5 giorni per uso occasionale e fino ad 1-2 settimane per uso frequente

Sono attualmente disponibili test di screening immunometrici su matrice urinaria e test di conferma su matrice ematica, urinaria e cheratinica in GC-MS e LC-MS previa estrazione

ANALOGHI DELLA KETAMINA

Metossietamina (MXE): potenza e durata maggiori degli effetti

Perfetto esempio di “*designer drug*” sintetizzata espressamente per il mercato nero degli stupefacenti: la presenza del gruppo N-etile sembra legata ad un maggiore e prolungato effetto tossicologico mentre la presenza del gruppo 2-metossi in luogo del 2-cloro diminuirebbe gli effetti anestetici ed analgesici



REATI SESSUALI

LEGGE 15 Febbraio 1996 n. 66 (Norme contro la violenza sessuale)

- Spostamento dei delitti sessuali nel libro secondo al titolo XII *“delitti contro la persona”*
- Delitti sessuali fino a quel momento inseriti nel libro nono *“delitti contro la moralità pubblica e il buon costume”* al capo I *“dei delitti contro la libertà sessuale”*
- Introduzione del concetto di *“atti sessuali”*, non necessariamente di congiunzione carnale nei confronti di persona contraria a tale tipo di contatto (inteso come violazione della libertà personale)
- Inserimento nel c.p. degli artt. da 609-bis a 609-decies
- Abrogazione degli artt. da 519 a 526 del c.p. relativi a violenza carnale, atti di libidine violenti ecc.

Delitto di violenza sessuale previsto dall'art. 609-bis del c.p.

→ *Costrizione a compiere o subire atti sessuali mediante violenza, minaccia, abuso di autorità, abusando delle condizioni di inferiorità fisica o psichica al momento del fatto o traendo in inganno la persona offesa*

Aggravanti previste dall'art. 609-ter c.p., comma 2

→ *violenza sessuale commessa con uso di armi o sostanze alcoliche, narcotiche o stupefacenti o sostanze gravemente lesive della salute*



DATE RAPE DRUGS E VIOLENZE SESSUALI

In Italia l'utilizzo di sostanze stupefacenti al fine di favorire una violenza sessuale è considerato aggravante (art. 609-ter c.p.), di contro, in diversi paesi anglosassoni, l'aggiunta di "droghe da stupro" alle bevande ("*drink spiking*") è considerata reato anche se non seguita da aggressione e/o violenza sessuale



È documentato che nel 25% circa dei casi, una violenza sessuale viene favorita dall'utilizzo (consapevole o meno) di sostanze psicotrope

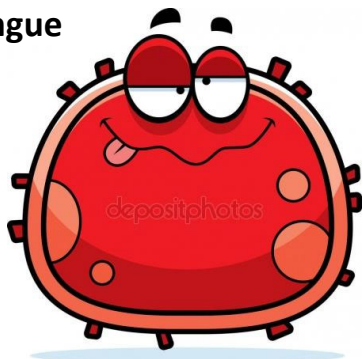
Nella maggior parte dei casi la sostanza utilizzata è l'alcool etilico, associato o meno ad altre sostanze ad azione deprimente il SNC (nella maggior parte dei casi benzodiazepine)

In alcuni casi vengono utilizzati anche cannabinoidi ed ecstasy (MDMA e congeneri), in meno del 5% dei casi verrebbe utilizzato GHB, in maggioranza su vittime giovani (mediamente sotto i 30 anni), anche se è possibile una sottostima legata alle difficoltà nella rilevazione di questa sostanza

Negli ultimi tempi sono in via di sviluppo protocolli *ad hoc* (c.d. "*Percorso Rosa*" o "*Codice Rosa*") costruiti in maniera tale da assicurare alla vittima di violenza sessuale che si presenti presso un presidio di pronto soccorso attrezzato, supporto clinico e psicologico, cercando al contempo di preservare le eventuali tracce presenti, potenzialmente utilizzabili per le indagini

KIT DI PRELIEVO

Sangue



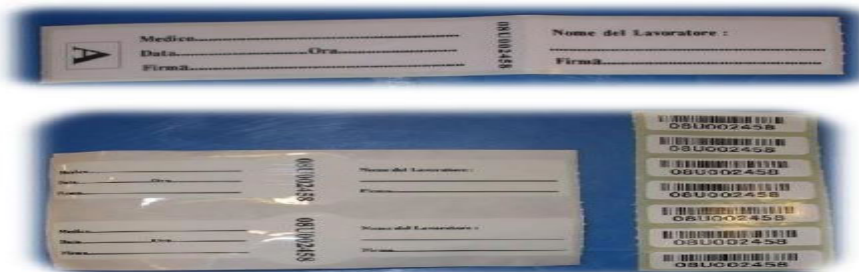
Urine/Saliva



Matrice cheratinica



(Pichini S, Pacifici R. Linee guida per la determinazione delle sostanze d'abuso nella matrice pilifera. ISS 2013)



STATUS LEGALE DELLE DATE RAPE DRUGS IN ITALIA

Praticamente tutte o quasi le sostanze utilizzabili come “*date rape drugs*” nascono originariamente come farmaci ad utilizzo prettamente terapeutico

Ad oggi, queste sostanze sono sottoposte a diversi livelli di vigilanza a fini normativi, secondo quanto previsto dalle tabelle del DPR 309/90 e s.m.i.

- GHB incluso in tabella IV e tabella dei medicinali sezione B (medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta con ricetta non ripetibile) del DPR 309/90 e s.m.i., per il trattamento della dipendenza da alcool e commercializzato con il nome di *Alcover*®
- GBL incluso nella tabella IV del DPR 309/90 e s.m.i., quale precursore farmacologico/metabolico del GHB
- Alprazolam, Clonazepam, Flunitrazepam, Midazolam, Temazepam, molecole di natura benzodiazepinica, sono incluse nella tabella IV e nella tabella dei farmaci sezione B del DPR 309/90 e s.m.i.
- Zolpidem, Zopiclone, Eszopiclone, Zaleplon, come tutte le c.d. “*Z-drugs*”, sono assimilate alle benzodiazepine e attualmente incluse nella tabella IV e nella tabella dei medicinali sezione B del DPR 309/90 e s.m.i.
- La fenciclidina è inclusa nella tabella I del DPR 309/90 e s.m.i.
- La Ketamina è inclusa nella tabella I e nella tabella dei medicinali sezione A (medicinali soggetti a prescrizione medica speciale su ricetta ministeriale a ricalco) del DPR 309/90 e s.m.i. e commercializzata con i nomi di *Ketalar*®, *Ketanest*® e *Ketaset*®





Grazie per l'attenzione



Dott. Luigi Sabbatella

Biologo Laboratorista e Forense

Consulente Tecnico per la Tossicologia Forense

3383207793

l.sabbatella@email.it