



# NUMERO 1 Marzo-Aprile 2018

PERIODICO DI INFORMAZIONE A CURA DELL'U.O. FARMACIA OSPEDALIERA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI FERRARA

## NEWSLETTER

### Centro Regionale Dotazione Antidoti

Il **Servizio di Farmacia** dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara è stato individuato come **Centro di Riferimento Regionale** (CRR) per la dotazione **antidoti** da giugno del 2011.

Attraverso questa **Newsletter**, che vuole essere uno strumento rapido e di facile lettura, ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze** e **novità** riguardo le dotazioni antidotiche.

La **Newsletter** è strutturata nelle seguenti sezioni:

- **Selezione della Letteratura:** rappresenta un estratto delle più recenti evidenze scientifiche in materia antidotica.
- **Convegni, corsi di formazione, congressi**

La collaborazione alla Newsletter è aperta a tutto il personale sanitario interessato al tema.

## *Selezione della Letteratura*

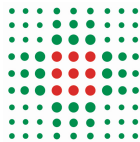
### Le Nuove Sostanze Psicoattive

*Professor Matteo Marti, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale  
Università degli Studi di Ferrara*

Le **Nuove Sostanze Psicoattive (NSP)** rappresentano un gruppo molto ampio di molecole principalmente di natura sintetica, caratterizzate da proprietà farmacologiche e tossicologiche particolarmente pericolose per la salute dei consumatori ed ancora poco conosciute. La comparsa delle NSP negli ultimi anni rappresenta un fenomeno che sta assumendo dimensioni sempre più imponenti e che interessa tutto il mondo, Italia compresa, rappresentando un problema emergente a livello internazionale, tanto che le Nazioni Unite, l'International Narcotics Control Board e l'Unione Europea stanno dedicando grande attenzione a quella che viene presentata come una nuova minaccia per la salute pubblica. Dal 2009, il Sistema Nazionale di Allerta Precoce per le droghe ha eseguito un monitoraggio costante della comparsa di NSP sul territorio italiano. Attraverso segnalazioni provenienti dai centri collaborativi del Sistema di Allerta (laboratori, pronto soccorso, tossicologie forensi, Forze dell'Ordine, centri antiveleno, ecc.) e dall'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze di Lisbona, è stato possibile registrare circa più di 750 nuove sostanze psicoattive che possono essere classificate in gruppi distinti in base al loro meccanismo farmacologico

ed ai principali effetti psicoattivi che producono. I principali sono il gruppo dei cannabinoidi sintetici, degli catinoni sintetici, delle fenetilammine, degli anestetici dissociativi e degli oppioidi sintetici.

In Europa, i primi **cannabinoidi sintetici** (CBs) sono stati individuati nel 2008 in diverse miscele vegetali, definite "herbal mixture" o "herbal blend", e vendute come incensi o profumatori ambientali. Sono prodotti denominati "Spice" e venduti come "non per uso umano". Nonostante quanto dichiarato sulle etichette, però, i prodotti tipo "Spice" contengono CBs in grado di produrre nel consumatore effetti simili, quando non superiori, a quelli della cannabis. Da analisi condotte su prodotti di tipo "herbal mixture", effettuate da diversi laboratori, i primi CBs identificati in Italia sono stati quelli della classe JWH-like (JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-200, JWH-250, JWH-251, JWH-081, JWH-398, JWH-019, AM-2201). A questi sono seguiti negli anni altri CBs a struttura chimica differente quali l'HU-210, CP 47,497 (inclusi i suoi analoghi con catena al-chilica C6, C8 e C9) ed altri di nuova generazione (MDMB-CHMICA). Tali molecole agiscono come agonisti pieni sui recettori cannabinoidi CB1 (mentre il delta-9-THC è un



# NEWSLETTER



agonista parziale) con una affinità da 10 a 100 volte superiore a quella del delta-9-THC. Queste proprietà farmacodinamiche fanno sì che i composti sintetici siano più potenti del delta-9-THC e siano responsabili di effetti tossici più gravi.

I cannabinoidi sintetici vengono generalmente assunti per via respiratoria attraverso il consumo di sigarette contenenti sostanza vegetale a cui vengono aggiunte tali molecole di sintesi. La loro assunzione, infatti, genera, dopo soli dieci minuti, congiuntivite, tachicardia, xerostomia e una alterazione della percezione e dell'umore, effetti che perdurano per circa sei ore. In Germania, dal 2009, sono stati registrati casi di soggetti giunti in pronto soccorso dopo il consumo di "herbal mixture" con disturbi del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso, quali tachicardia e temporanea perdita di conoscenza. In alcuni casi sono stati registrati effetti quali agitazione psicomotoria, attacchi di panico e stati confusionali, convulsioni. Casi simili sono stati registrati in Svezia, Austria, Romania e Italia. Casi di gravi effetti cardiovascolari (es. sindrome coronarica acuta, bradicardia grave e prolungata, arresto cardiaco) e neuro-comportamentali (es. psicosi acute) sono ormai già riportati nella letteratura scientifica e riscontrati anche nella casistica italiana.

I **catinoni sintetici** sono analoghi strutturali del catinone (una molecola psicoattiva presente nella pianta di Khat) e vengono commercializzati in compresse di vari colori/forme, in capsule, in polvere/cristalli; vengono generalmente commercializzati come "sali da bagno" o "fertilizzanti per piante". In tali prodotti, spesso i catinoni presenti sono più di uno e/o vengono associati ad altre sostanze psicoattive. I più segnalati in Italia sono stati il mefedrone, 4-metilecatinone (4-MEC), butilone, metilone, MDPV, pentedrone, 3-fluorometcatinone e bufedrone. Molti catinoni sintetici sono caratterizzati da attività simpaticomimetica, correlata prevalentemente al rilascio a livello pre-sinaptico di catecolamine e all'inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici. Essi sono in grado di simulare gli effetti della cocaina e di altri stimolanti amfetamina-like. In relazione alla disponibilità di diverse forme e formulazioni, i catinoni possono essere ingeriti, sniffati/fumati o assunti per via iniettiva o rettale. Gli effetti clinici più comunemente riportati sono: ansia, ridotta capacità di concentrazione e della memoria a breve-termine, irritazione della mucosa nasale, cefalea, tachicardia, ipertensione, iperidrosi, midriasi, trisma, bruxismo, allucinazioni, grave agitazione psicomotoria e aggressività, convulsioni. Per molti dei catinoni sintetici identificati anche sul territorio italiano non sono disponibili dati completi relativi alle caratteristiche farmacologiche e tossicologiche, al preciso meccanismo d'azione e ai possibili effetti tossici. Tuttavia, la clinica di presentazione non è distinguibile dagli effetti acuti da MDMA o da cocaina.

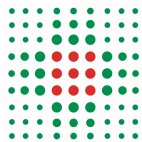
Le **fenetilamine** rappresentano una classe di molecole ad azione psicoattiva e stimolante piuttosto ampia che include anche

l'amfetamina, la metamfetamina e la 3,4-metilendirossimetamfetamina (MDMA, anche nota come ecstasy), molecole controllate dalla Convenzione del 1971. Si distinguono in diversi sotto-gruppi in funzione della diversa sostituzione sull'anello aromatico, sulla catena alchilica e sull'azoto e sono identificate per la maggior parte da numeri e lettere: la serie "2C" è caratterizzata dalla sostituzione 2,5-dimetossi, la serie "D" (DOI, DOC), è analoga alla serie 2C, ma presenta un metile sulla catena, la serie "NBOMe", con diversi esempi recentemente apparsi sul mercato delle droghe, sono fenetilamine che vedono l'atomo di azoto sostituito con un gruppo 2-metossibenzilico. Tali variazioni strutturali conferiscono alle fenetilamine effetti che variano dall'azione stimolante ad effetti di tipo allucinogeno, come per gli analoghi della mescalina, una fenetilamina di origine naturale, che appartiene alla serie "2C".

Le fenetilamine vengono commercializzate in compresse di vari colori/forme, in capsule, in polvere/cristalli. Da segnalare che sono stati registrati in Italia numerosi sequestri di fenetilamine della serie "NBOMe" sotto forma di francobolli ("blotters"), formulazione tipica degli allucinogeni ad elevata potenza.

Tra le fenetilamine registrate in Italia dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce dal 2010, si ricordano la 25I-NBOMe, la 2C-B, la 2C-H, la 2C-E, la DOB, la DOC, la 4-FA, la 4-MA, la PMA e la PMMA. Le fenetilamine risultano essere ingerite, sniffate e più recentemente assunte per via sublinguale (francobolli). Le fenetilamine determinano un aumento del battito cardiaco, della respirazione, della pressione sanguigna e della temperatura corporea; quest'ultimo effetto può causare convulsioni e coma. Uno degli effetti più pericolosi di questo tipo di droghe è la rigidità muscolare. Gli effetti tuttavia variano da sostanza a sostanza ed includono a titolo esemplificativo, per la 2C-I, pressione sanguigna molto alta associata a crisi epilettiche, confusione; per la 2B-B, disturbi cardiovascolari, disidratazione, confusione; per la 2C-T, depressione del sistema nervoso centrale, attacchi di panico, vomito, delirio, perdita di memoria; per la 2C-T-2, attacchi di panico, paranoia, rigidità muscolare, vomito, ansia; per la 2C-T-7, vomito, mal di testa, confusione, delirio, alta pressione sanguigna, spasmi muscolari.

Tra gli **anestetici dissociativi** si ritrova la fenciclidina (PCP, e i suoi derivati), la ketamina (e i suoi derivati come la metossietamina). Tra gli analoghi della PCP si trovano le molecole eticiclidina (PCE), roliciclidina (PHP, PCPY), tenociclidina (TCP), e recentemente, nel mercato delle droghe circolano alcuni analoghi strutturali della PCP, quali la 3-metossieticiclidina (3-MeO-PCE), la 4-metossifenciclidina (4-MeO-PCP). La 3-MeO-PCE e la 4-MeO-PCP vengono spesso vendute come "reagenti per la ricerca", sotto forma di polveri. La PCP e gli analoghi strutturali hanno proprietà dissociative, presunti effetti allucinogeni e sedativi. Tra gli anestetici dissociativi è attualmente più diffusa la ketamina.



# NEWSLETTER



Questa molecola ha proprietà anestetiche ed analgesiche ed è ampiamente utilizzata in ambito veterinario, molto meno come anestetico nell'uomo. Nel mercato illecito si trova sotto forma di liquido, capsule e polvere cristallina. La ketamina è stata rilevata anche in compresse vendute come ecstasy o come adulterante di altre droghe quali cocaina, amfetamine, eroina. La metossietamina è un analogo della ketamina dalla quale differisce per la presenza di un sostituito 3-metossi al posto del 2-cloro sull'anello aromatico e la 2-etilamina al posto della metilamina. Analogamente alla ketamina, la metossietamina si ritiene possa agire come antagonista non competitivo dei recettori NMDA e come inibitore della ricaptazione della dopamina. Agirebbe inoltre come agonista dei recettori dopaminergici D2, serotoninergici 5HT2, muscarinici colinergici, sigma-1, mu e kappa oppioidi. Rispetto agli effetti della ketamina, la presenza del gruppo N-etile nella metossietamina determinerebbe un maggiore e prolungato effetto tossicologico, mentre la presenza del gruppo 3-metossi al posto del 2-cloro determinerebbe un minor effetto analgesico e anestetico, nonché una più lunga emivita. Oltre alla ketamina e alla metossietamina, sono comparsi sul territorio europeo, altri analoghi sintetici con struttura di base della ketamina, e la presenza di diversi sostituenti sull'anello aromatico, come ad esempio la 2-MeO-ketamina, la N-etilketamina e il bromo derivato della metossietamina.

Gli **oppioidi sintetici** sono sostanze che si legano agli stessi recettori nel cervello della morfina, stimolando l'attività della dopamina nel sistema limbico, in particolare del nucleus accumbens, producendo così la gratificazione, il piacere legato alla loro assunzione. L'eroina e la morfina sono gli oppioidi più noti. Tuttavia negli ultimi anni, stanno comparando sul mercato delle droghe, dei nuovi oppioidi di sintesi che come tali, rientrano nella categoria delle Nuove Sostanze Psicoattive. Tra queste il metorfano (miscela racemica degli stereoisomeri destrometorfano e levometorfano, quest'ultimo ad azione oppioide), il demerol (petidina), il propofol, l'AH-7921, il dipipanone. Tra gli oppioidi sintetici grande allarme stanno causando il fentanil ed i suoi derivati (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil and Carfentanil) che sono utilizzati come anestetici e analgesici sia nell'uomo che in medicina veterinaria (Carfentanil). Un analogo strutturale, il 3-metilfentanil, risulterebbe venir sintetizzato illegalmente e venduto come "eroina sintetica" o miscelato all'eroina stessa. Il fentanil può venir assunto per via intravenosa (Sublimaze®), per via transdermica con dei cerotti (Durogesic®), con caramelle per l'assunzione transmucosa (Actiq®), o attraverso compresse per via orale (Effentora®). L'uso non medico del fentanil avviene attraverso diverse modalità non attinenti alla formulazione farmaceutica: per via iniettiva, per ingestione di caramelle (assunzione trans-mucosa), attraverso l'uso di cerotti. Il fentanil in polvere o nei cerotti

viene anche fumato o assunto per via intranasale (sniffo). Tra gli effetti avversi a breve termine degli oppioidi sintetici si riscontrano analogamente ai classici oppioidi (eroina, morfina): sedazione, forte sonnolenza, rallentamento psicomotorio con perdita di concentrazione, deficit cognitivi, letargia, apatia, difficoltà nell'eloquio, difficoltà nella respirazione, abbassamento della pressione e del battito cardiaco, stitichezza, nausea e vomito. In caso di overdose si ha coma, grave depressione respiratoria, contrazione della pupilla, edema polmonare. Un intervento tardivo può causare la morte. Tra gli effetti avversi a lungo termine, si ricordano la tolleranza (necessità di aumentare le dosi per ottenere gli stessi effetti), dipendenza con sindrome d'astinenza caratterizzata da forte ansia, depressione, tremori, crampi, vomito, diarrea, ipertensione e ipertermia, tachicardia, sudorazione intensa. Di notevole rilevanza il fatto che i fentanili sono da 100 a 10.000 volte più potenti della morfina, causando facilmente intossicazioni acute fatali.

Un problema emergente, oltre a quello rappresentato dagli effetti tossicologici di una singola NSP è rappresentato dal fatto che spesso i giovani sono poli-consumatori di NSP (cannabinoidi sintetici assieme a anestetici dissociativi) con "vecchie" sostanze stupefacenti (eroina, cocaina, cannabis) e /o con alcool. Questo determina la comparsa di quadri di tossicità acuta in emergenza assolutamente atipici e di difficile gestione. Gli studi preclinici associati ad una attenta analisi dei casi clinici potrà aiutare a far luce sugli effetti tossici avversi causati da NSP e poter identificare dei trattamenti in emergenza sempre più sicuri ed adeguati per far fronte a questo nuovo fenomeno di intossicazione da NSP.

## Referenze:

World Drug Report 2017: Market Analysis of Synthetic Drugs-Amphetamine-type Stimulants, New Psychoactive Substances (United Nations publication, Sales No. E.17.XI.10).

UNODC, "Fentanyl and its analogues – 50 years on". Global SMART Update, vol. 17 (March 2017).

UNODC, "Injecting use of synthetic drugs", Global SMART Update, vol. 15 (March 2016).

UNODC, "Synthetic cannabinoids: Key facts about the largest and most dynamic group of NPS", Global SMART Update, vol. 13 (March 2015).

Atti del 18° Congresso Nazionale della SITOX, Bologna, 10-13 aprile 2018—Nuove Sostanze Psicoattive: tossicità, rischi, procedure, clinica, prevenzione

*Hanno collaborato:  
Matteo Marti, Riccardo Fontana, Angela Ricci Frabattista*