

“Smart drugs”, le nuove droghe sul web: due casi di intossicazione acuta

Maria Concetta Rotolo, Manuela Pellegrini, Renata Solimini, Simona Pichini, Roberta Pacifici

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità

ABSTRACT

“Smart drugs”, the new drugs on the web: two cases of acute intoxication. New psychoactive substances that in some cases are not subjected to any legal restriction recently overwhelmed web market. They were historically defined “smart drugs”: substances either natural or synthetic with alleged psychoactive effects as well as effects on sexual performance. We present here two intoxication cases: the first concerns a male subject hospitalized for deep unconsciousness, who took in yohimbine and kawaine, two psychoactive alkaloids present in herbal preparations of *Pausinystalia yohimbe* and *Piper methysticum*, sold on the sexy shop websites; the second concerns a female with a previous history of drug polyabuse, hospitalized for dysphoric syndrome/hallucinations, who took in benzydamine, a local anesthetic and analgesic drug, contained in an antibacterial gynecological powder that in oral mis-overdosage acts as a deliriant and central nervous system stimulant.

INTRODUZIONE

Con il termine di “smart drugs”, il cui significato letterale è “droghe furbe”, si definiscono quei composti sia di origine naturale che sintetica, spesso non proibiti dalle leggi vigenti sugli stupefacenti, che possono contenere principi attivi con presunte o accertate proprietà psicoattive (1). L'osservatorio europeo di monitoraggio sulle sostanze d'abuso chiama sostanze di diversa origine “new psychoactive drugs”, ma tale termine comprende solo le sostanze di origine sintetica (2).

Le “smart drugs” promettono di aumentare le potenzialità cerebrali, la capacità di apprendimento e memoria, nonché di migliorare le “performance” fisiche di chi le assume e anche di fornire effetti psichedelici di “visioni sensoriali e allucinogene” particolari, percezioni e sensazioni emozionali. Attualmente esiste una grande confusione legata alla terminologia delle “smart drugs”: si parla infatti contestualmente di droghe vegetali, droghe etniche, droghe etnobotaniche, droghe naturali, biodroghe, ecc. Per taluni il termine “smart drugs” indica una serie di bevande energetiche o pastiglie stimolanti (che tentano di simulare l'effetto dell'ecstasy), che assicurano effetti eccitanti pur rimanendo nella legalità (caffaina, ginseng); vengono proposte e consumate soprattutto in ambienti giovanili (discoteche, “rave party”). Per altri le “smart drugs” sono confuse con le

droghe naturali o droghe etniche, confinando il loro consumo ad ambienti alternativi alla discoteca. In realtà, questi prodotti sono “furbi” perché, attraverso i siti web, è possibile acquistarli come integratori alimentari, potenziatori delle prestazioni sessuali, incensi e/o profumatori, con precisa indicazione di divieto per uso umano, sebbene esistano poi altri siti che spiegano dettagliatamente le modalità di assunzione di tali sostanze. La loro circolazione è molto rapida in quanto avviene attraverso Internet e i numerosi “social network” ben noti ai giovani. È quindi molto semplice sia venirne a conoscenza che acquistarle, coperti dall'anonimato offerto dalla rete (3).

L'estrema facilità di accesso a informazioni relative agli effetti in alcuni casi può anche indurre e incentivare la curiosità verso di esse e quindi il loro uso. Secondo uno studio condotto su ~1600 siti che trattano l'argomento, il 18% di tali siti ha un approccio “pro droga”, il 10% offre la possibilità di acquistare droga o oggetti funzionali al consumo di sostanze, il 9% fornisce informazioni dettagliate sulle tecniche per sintetizzare i composti (4). Gli utilizzatori di “smart drugs” sono estremamente diversificati: dai forum, “blog” e “chat” è emerso che gli utenti Internet preferiscono le nuove droghe sintetiche acquistabili “on line” non solo per valutarne i loro effetti, ma anche perché è difficile rilevarle nei liquidi biologici e quindi non si contravviene alle leggi che ne proibiscono l'uso, per l'elevata e facile

Corrispondenza a: Maria Concetta Rotolo, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma. Tel. 0649903033, Fax 0649903026, E-mail mariaconcetta.rotolo@iss.it

Ricevuto: 10.02.2014

Revisionato: 12.03.2014

Accettato: 17.03.2014

accessibilità al prodotto, per la presunta legalità degli ingredienti e perché spesso vengono percepite dagli acquirenti come sostanze sicure (5).

Le "smart drugs", sia di origine vegetale (areca nuth, salvinorina A) che sintetica (cannabinoidi sintetici - spesso contenuti in "herbal mixture" - catinoni sintetici, diverse fenetilammine, piperazine, triptamine, chetamina, γ -idrossibutirato, γ -butirrolattone), sono presenti sul mercato in forma solida o liquida o anche di medicamento, compresse e capsule. È possibile che il principio attivo contenuto nelle parti fresche o secche di alcune piante vendute come "smart drugs" sia citato nel Decreto del Presidente della Repubblica (DPR) n. 309 del 9 ottobre 1990 e successivi aggiornamenti, mentre non sia presente né la pianta, né parti di essa, con la conseguenza che la vendita risulta legale: prova di ciò sono i numerosi "smart shop" che le commercializzano. Similmente, nel caso dei prodotti sintetici è possibile che essi siano analoghi a sostanze comprese nel DPR sopracitato, non incluse però nella legge e quindi di libera vendita. Infine, è possibile che anche sostanze sintetiche già comprese nel DPR siano comunque vendute sotto sinonimi o inglobate in prodotti di cui non vengono chiaramente riportati i componenti.

La diffusione dell'uso di queste sostanze, l'ampio numero di principi attivi e le numerose formulazioni in cui sono contenuti (280 nuove droghe diffuse negli ultimi 4 anni in Italia) (6) rende difficile il compito sia delle Forze dell'Ordine, sia delle strutture laboratoristiche deputate a rilevarne l'uso. Rilevanti sono le problematiche psichiatriche e i vari disturbi d'organo, cardiaci, renali e respiratori, dovuti all'assunzione di queste sostanze, spesso in associazione con alcol e altre droghe. Il bisogno di conoscenza, di monitoraggio, ma anche di prevenzione e di intervento precoce, è quindi reale e urgente.

Le "smart drugs" sono ancora poco conosciute da un punto di vista farmacologico e tossicologico, relativamente alla loro cinetica e dinamica; scarsissima è la conoscenza degli interventi terapeutici che è possibile mettere in atto nelle intossicazioni acute e croniche. I centri specialistici sono, infatti, spesso privi delle informazioni tecnico-scientifiche necessarie, sia per poterle identificare, sia per poter fronteggiare al meglio le varie e inusuali sintomatologie cliniche e gli effetti tossici correlati al loro uso. Chi assume questi prodotti non solo non conosce cosa assume, ma neanche quanto ne assume, e ciò costituisce un ulteriore pericolo per i consumatori. Ad aggravare la pericolosità, c'è il crescente fenomeno del consumo contemporaneo di "smart drugs", alcol e sostanze d'abuso classiche (cocaina, amfetamine, cannabinoidi), che porta a intossicazione acute, anche fatali, di difficile interpretazione.

In generale, i sintomi segnalati dopo intossicazioni acute delle principali "smart drugs" consumate sono:

- nel caso dei cannabinoidi sintetici: congiuntivite, aumento del battito cardiaco, xerostomia e alterazione delle percezioni e dell'umore;
- nel caso dei catinoni sintetici: ansia, ridotta capacità

di concentrazione, cefalea, tachicardia, ipertensione, midriasi, allucinazioni;

- nel caso delle nuove "designer drugs" psicostimolanti: grave agitazione psicomotoria e aggressività, euforia, distorsione del senso della realtà, allucinazioni visive, paranoia, ansia, afasia, grave agitazione psicomotoria;
- nel caso dei cactus contenenti dimetiltriptamina: illusioni percettive e allucinazioni, deliri e altre alterazioni tipiche degli stati psicotici;
- nel caso dei semi di *ryvea corymbosa*, *argyreia nervosa* e *ipomea violacea*: reazioni dissociative e ricadute schizofreniche.

Per alcune di queste "smart drugs" sono note anche le conseguenze legate a un uso prolungato; ci riferiamo ad esempio agli effetti conseguenti all'utilizzo di cannabinoidi sintetici e catinoni, che secondo la letteratura recente inducono una "potenza" tossicologica superiore alle molecole d'abuso meglio e da più tempo conosciute. I sintomi clinici principali, riportati dopo l'uso di queste sostanze da sole o in combinazione con l'alcol, sono agitazione o aggressività, tachicardia, confusione o psicosi, dolore al petto, nausea, palpitazioni, vasocostrizione periferica, cefalea. In alcuni casi sono stati riportati episodi convulsivi (7). Nella maggior parte dei casi non sono ancora disponibili studi clinici controllati di farmacotossicologia, né studi clinici che definiscano procedure appropriate di intervento nel caso di intossicazioni e che valutino l'efficacia di trattamenti diversi sugli effetti neuro-comportamentali, anche perché al momento non sono note terapie farmacologiche in grado di contrastare i complessi effetti patologici derivanti dalle alterazioni di più sistemi recettoriali contestualmente alterati da queste sostanze (8).

Negli ultimi anni l'Istituto Superiore di Sanità ha redatto due pubblicazioni dove si riportano l'uso storico e attuale, la legislazione, le proprietà farmacologiche di prodotti di origine vegetale e le metodologie analitiche per identificare i principi attivi responsabili delle azioni farmacologiche, sia analizzando la pianta o parti di essa, sia analizzando i liquidi biologici di eventuali assuntori di tali sostanze (9, 10).

Presentiamo qui due casi clinici di intossicazione acuta conseguenti all'uso di "smart drugs".

CASO 1

Si trattava di un soggetto di sesso maschile trasportato in coma in ospedale. Al Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità sono pervenuti i seguenti reperti:

- del materiale di natura vegetale, contenuto in una busta di plastica trasparente con incollata una targhetta con la scritta "yoimbe coronante Bark", contenente polvere di colore rosso ruggine, e una bustina con la scritta "kawa-kawa", contenente delle compresse di colore giallo, ambedue acquistati su siti web (come dichiarato dai familiari) e trovate in casa del soggetto;
- un campione di sangue e uno di urina del soggetto

ospedalizzato.

Lo screening nei liquidi biologici per la ricerca delle più comuni sostanze d'abuso (oppiacei, cocaina, amfetamine, cannabinoidi, chetamina) ha dato esito negativo. Un'analisi in gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) (11) ha permesso di identificare 3 diverse sostanze: yohimbina (concentrazione ematica, 10,3 µg/L), il suo principale metabolita corinanteina e la kavaina (concentrazione ematica, 1,5 µg/L). L'esame del materiale vegetale e delle compresse di colore giallo in GC-MS ha permesso di identificare nel materiale di natura vegetale la presenza di yohimbina e nelle compresse la presenza di kavaina. I risultati delle analisi sui liquidi biologici del soggetto e sul materiale rinvenuto nella sua abitazione hanno permesso di affermare che si trattava di una intossicazione grave dovuta all'assunzione di yohimbina e kavaina (12).

La yohimbina è l'alcaloide principale estratto dalla corteccia della *Pausinystalia yohimbe*, albero presente nella regione del golfo di Guinea e nelle foreste sempreverdi di Nigeria meridionale, Congo, Gabon e Camerun. La corteccia della pianta contiene fino al 6% di alcaloidi totali, di cui il 10-15% di yohimbina. La qualità e la quantità di yohimbina nella corteccia è altamente variabile, raggiungendo l'*optimum* quali-quantitativo nella corteccia dei fusti principali.

La yohimbina viene venduta per la sua presunta azione afrodisiaca e di potenziamento delle prestazioni sessuali e può essere usata per il trattamento dell'impotenza psicogena per brevi periodi (5 mg *die* per 3 giorni) (13-15). Lo yohimbe viene talvolta anche utilizzato dagli atleti per aumentare le proprie prestazioni, nonché dai cantanti per ottenere maggior chiarezza del tono di voce durante le lunghe "tournee" (16). È possibile trovare e acquistare yohimbe in capsule, spesso in miscela assieme ad altre erbe (damiana, ginseng, guaranà, Muira puama) su siti internet che vendono liberamente "smart drugs". La *Pausinystalia yohimbe* può essere legalmente comprata, venduta e posseduta in Italia. Il Ministero della Salute ha inserito la corteccia della pianta nell'elenco delle sostanze e preparati vegetali non ammessi negli integratori alimentari del Ministero della Salute (17). Gli effetti avversi associati all'uso di yohimbina includono incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, stati di ansia, sonnolenza e sintomi maniacali (18).

La kavaina è l'alcaloide principale contenuto nelle foglie negli steli e nelle radici del *Piper methysticum* (kava-kava), una pianta perenne che cresce preferibilmente a un'altitudine di 300 m sopra il livello del mare ed è diffusa in tutta l'Oceania e il Sud Pacifico, dove sono note ~72 specie diverse. Il termine "kava-kava" è associato sia alla pianta che alla bevanda ricavata dalle radici dell'arbusto. Delle numerose sostanze chimiche che sono state finora isolate dalla pianta di kava, i kavalattoni o kavapironi (kavaina, diidrokavaina, metisticina, diidrometisticina e yangonina) sono responsabili dell'azione ansiolitica e miorelaxante, per la quale la pianta è principalmente nota e utilizzata.

Inoltre, il "kava-kava" viene venduto per ristabilire la resistenza fisica e sessuale in soggetti ansiosi e con tensione emotiva (19). Il *Piper methysticum* può essere legalmente comprato, venduto e posseduto in Italia. Il Ministero della Salute ha inserito la pianta nell'elenco delle sostanze e preparati vegetali non ammessi negli integratori alimentari (17). Gli studi controllati con la "kava-kava" hanno mostrato, sia nelle indagini a breve che a lungo termine (24 settimane), una notevole riduzione degli stati di ansia (20-21). Recentemente, sono stati segnalati casi di epatotossicità in soggetti assuntori (22-24).

CASO 2

Si trattava di un soggetto di sesso femminile di 24 anni con una storia di poliabuso, ricoverato in ospedale per sindrome disforico/allucinatoria, astenia, deficit della memoria recente dopo assunzione volontaria a scopo voluttuario di alcune bustine di Tantum Rosa, una polvere da sciogliere in acqua per lavande vaginali. Al Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità sono pervenuti i seguenti reperti: a) una bustina di Tantum Rosa della confezione consumata; b) un campione di sangue e uno di urina del soggetto ricoverato.

Lo screening nei liquidi biologici per la ricerca delle più comuni sostanze d'abuso ha dato esito negativo. L'analisi in GC-MS ha permesso di identificare la presenza di benzidamina, principio attivo del Tantum Rosa. L'esame della polvere contenuta nella bustina di Tantum Rosa ha permesso di confermare la presenza di benzidamina. I risultati delle analisi sui liquidi biologici del soggetto intossicato e nella bustina contenente la polvere assunta hanno permesso di affermare che si trattava di una intossicazione grave dovuta all'assunzione di benzidamina (concentrazione ematica, 50 µg/L).

La benzidamina (Tantum Rosa) viene distribuita in Italia senza obbligo di prescrizione e in formulazioni per uso esterno per il trattamento di processi infiammatori vaginali. La sostanza (dai 500 ai 3000 mg) ha effetti psicotropi (25). A dosi più elevate si riscontrano allucinazioni, ideazione paranoidea, secchezza delle fauci e convulsioni.

Tra dicembre 2009 e gennaio 2010 i centri antiveleni di Milano e Pavia hanno rilevato almeno 50 casi di utilizzo incongruo di benzidamina cloridrato mediante ingestione di Tantum Rosa. Secondo alcune notizie di stampa, la causa dell'uso errato sarebbe da attribuire a uno spot televisivo. L'aumento dei casi di assunzione impropria sembra essere correlata sia alla nuova classificazione del Tantum Rosa come "over-the-counter" sia alla conseguente campagna pubblicitaria. Tutti i pazienti hanno dichiarato di aver interpretato non correttamente l'indicazione all'utilizzo del farmaco credendo che dovesse essere assunto per via orale (26). Tuttavia, l'uso ricreazionale di benzidamina è diffuso da tempo sia in Brasile sia in Europa (specie in Romania e Polonia) (27, 28).

CONCLUSIONI

Le "smart drugs" presenti sul mercato sono moltissime e cambiano rapidamente, sia in base alla domanda dei consumatori, sia in base alle attività di controllo e contrasto anche normativo operato nei vari Paesi. L'inserimento precoce nelle tabelle delle sostanze stupefacenti, quindi, risulta fondamentale anche per consentire l'azione di contrasto delle Forze dell'Ordine che, altrimenti, non potrebbero sequestrare i composti tossici e svolgere un'attenta ed efficace azione di prevenzione. L'ampia disponibilità e la facile reperibilità di queste sostanze è certamente un grave problema sia sociale che medico, poichè le sostanze psicoattive così liberamente messe a disposizione espongono le giovani generazioni, che ne fanno largo uso, a rischi di intossicazioni più o meno gravi, che possono portare anche alla morte e, in ogni caso, a problemi cognitivi etico-comportamentali, fino a problemi neurologici. Tali rischi sono dovuti anche a informazioni per lo più non accurate fornite ai consumatori e alla difficoltà di fare diagnosi. Ne sono prova i casi segnalati in questo lavoro.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Baker LS. "Smart drugs": a caution to everybody. *Am J Psychiatry* 1996;153:844-5.
2. EMCDDA-EUROPOL, 2013. www.emcdda.europa.eu.
3. Schepis TS, Marlowe DB, Forman RF. The availability and portrayal of stimulants over the Internet. *J Adolesc Health* 2008;42:458-65.
4. Schifano F, Deluca P, Baldacchino A. Drugs on the web; the Psychonaut 2002 EU project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:640-6.
5. Kelleher C, Christie R, Lalor K, et al. An overview of new psychoactive substances and the outlets supplying them, Centre for Social and Educational Research, Dublin Institute of Technology 2011.
6. Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food". *Tox Lett* 2012;211:144.
7. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 2012;8:33-42.
8. Pourmand A, Armstrong P, Mazer, et al. The evolving high: New designer drugs of abuse. *Hum Exp Toxicol* 2014. [Epub ahead of print]
9. "Smart Drugs" Prima Edizione, 2006. http://www.iss.it/binary/drog4/cont/smart_drugs_definitivo.pdf.
10. "Smart Drugs" Seconda Edizione, 2010 http://www.iss.it/binary/drog/cont/sd_completo_ridotto.pdf.
11. Maurer HH. Systematic toxicological analysis of drugs and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1992;580:3-41.
12. Anderson C, Anderson D, Harre N, et al. Case study: two fatal case reports of acute yohimbine intoxication. *J Anal Toxicol* 2013;37:611-4.
13. Khera M, Goldstein I. Erectile dysfunction. *Clin Evid* 2011 Jun 29;2011.
14. Riley AJF. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract Suppl* 1994;48:133-6.
15. Baum NY. Treatment of impotence. 1. Nonsurgical methods. *Postgrad Med* 1987;81:133-6.
16. Zhang Y, Huang Z, Ding L, et al. Simultaneous determination of yohimbine, sildenafil, vardenafil and tadalafil in dietary supplements using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Sep Sci* 2010;33:2109-14.
17. Elenco delle sostanze e preparati vegetali che non possono entrare nella composizione degli integratori alimentari: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_3_file.pdf7.
18. Lacomblez L, Bensimon G, Isnard F, et al. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:241-51.
19. Holm E, Staedt U, Heep J, et al. The action profile of D, L kavain. Cerebral sites and sleep-wakefulness-rhythm in animals. *Arzn Forsch Drug Res* 1991;41:469-74.
20. Sarris J, Stough C, Bousman CA, et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:643-8.
21. Sarris J, Laporte E, Schweitzer I. Kava: a comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:27-35.
22. Yang X, Salminen WF. Kava extract, an herbal alternative for anxiety relief, potentiates acetaminophen-induced cytotoxicity in rat hepatic cells. *Phytomedicine* 2011;18:592-600.
23. Teschke R, Sarris J, Schweitzer I. Kava hepatotoxicity in traditional and modern use: the presumed Pacific kava paradox hypothesis revisited. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:170-4.
24. Sarris J, Stough C, Teschke R, et al. Kava for the treatment of generalized anxiety disorder RCT: analysis of adverse reactions, liver function, addiction, and sexual effects. *Phytother Res* 2013;27:1723-8.
25. Quane PA, Graham G, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology* 1998;6:95-107.
26. Anand JS, Habrat B, Sut M, et al. Misuse of substances theoretically without abuse potential--case series. *Przegł Lek* 2009;66:290-2.
27. Opaleye E, Noto A, Sanchez Z, et al. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31:208-13.
28. Anand JS, Glebocka ML, Korolkiewicz RP. Recreational abuse with benzydamine hydrochloride (tantum rosa). *Clin Toxicol* 2007;45:198-9.