

## NUOVE DROGHE-VECCHIE DROGHE:

### nessuno di nuovo sotto il sole?

*Andrea Vaccari\**

La ricerca di nuove droghe accompagna l'umanità fin dai tempi primordiali. Questa tensione è ben espressa da Aldous Huxley. Letteralmente:

*se potessimo sniffare od inghiottire qualcosa capace, per cinque o sei ore al giorno, di abolire la nostra solitudine di individui, sintonizzarci con chi ci è vicino in una splendente esaltazione di emozioni e farci apparire la vita in tutti i suoi aspetti non solo degna di esser vissuta, ma divinamente meravigliosa e significativa e se queste paradisiache sostanze capaci di trasfigurare il mondo fossero tali da permetterci ogni mattina di svegliarci con la testa sgombra e ben in salute- allora- mi pare, tutti i nostri problemi (e non solo la piccola incombenza di scovare nuovi piaceri) sarebbero pienamente risolti e la terra diverrebbe un paradiso.*

Da sempre ci si prodiga nell'aprire nuove vie farmacologiche per raggiungere rapidamente il nirvana: èccone alcuni esempi, ognuno dotato di ben diverso significato epidemiologico e tossicologico nel mercato dell'abuso. Alcune (**Tab.1**) fra le miriadi di **droghe naturali** di antichissima origine più o meno abusate nel mondo stanno godendo un momento di riscoperta in Europa: ne arriveranno certamente altre, per ora note soltanto in limitati ambiti etnico-territoriali. Fra tutte è per lo meno improbabile che il *Betel* trovi appassionati estimatori nella nostra realtà salutistica fresh and clean, in quanto tinge indelebilmente di rosso i denti. Una new entry interessante è la *Burundanga*, le cui foglie ad effetto misto allucinogeno-stuporoso sono componente importante nelle misture zombizzanti Haitiane (esistono davvero!). Questa droga origina da varie *Brugmansie*, variante delle tanto belle quanto famigerate *Dature*, a loro volta splendide piante ornamentali con fiori ad imbuto rovesciato bianchi o multicolori. La *Salvia divinorum* (foglie e fiori celesti molto simili alla *S. splendens* dai fiori rossi dei nostri giardini) è uno psichedelico misto, con effetti che oscillano dalle allucinazioni visive a stati di trance conclamata, dipendendo dalla dose. Particolarmente pericolosa l'eventuale introduzione nel mercato del suo principio attivo *Salvinorina A*, potentissimo allucinogeno caratterizzato da un'insolita struttura terpenica.

Ovviamente, gli sforzi per trovare nuove sostanze d'evasione si focalizzano soprattutto nella continua creazione di **droghe sintetiche**: fra quelle di più recente diffusione (**Tab. 2**) meritano una citazione il *GHB* (*Gammaldrossi-butirrato*), appena caduto dall'altare di rimedio anti-pulsione alcolica all'inferno di una sorta di "liquid ecstasy" nonché la *fenciclidina* (*PCP*) il "prezzemolo" di molte mescolanze di più droghe.

Poiché il problema droga viene attentamente seguito dai mezzi di comunicazione, si legge spesso che "è arrivata una nuova sostanza dal nome esotico": in realtà, di veramente nuovo in questo campo c'è ben poco. E' invece più corretto parlare di vecchie droghe via via riscoperte da scaltri talent-scouts delle sostanze d'abuso che le introducono per la prima volta nel mercato nostrano, importandole da aree dove già sono in uso. La strategia è ovviamente quella di aggirare il controllo legislativo della droga spacciando sostanze poco note o che ancora non sono regolamentate. Più banalmente, i mass media definiscono come "nuove" vecchie droghe etichettate con nomi gergali mai sentiti prima. E' pertinente al proposito tener presente che il più recente

\* già Prof.Ordinario di Tossicologia, Facoltà di Medicina, Università di Cagliari.

(febbraio 2001) elenco dei nomi gergali delle varie sostanze d'abuso edito a cura dell'Office of National Drug Control Policy della Casa Bianca (1) contempla oltre 2300 nomignoli sovente sinonimi per la stessa sostanza. Il termine *shabu* o *shaboo* significa sia cocaina-crack che metamfetamina e MDMA (ecstasy). A sua volta la metamfetamina è *speed*, *ice*, *glass*, *shaboo*, *batu*, *crystal* ed altri ancora. *Ice* può essere crack, ma anche cocaina sniffabile, metamfetamina fumabile, ecstasy, PCP. E' quindi facile capire la confusione che ne può derivare e come un insolito nome gergale cammuffi in realtà vecchie droghe: ciò non deve ovviamente turbare gli amici analisti che dai loro dosaggi possono trarre la verità chimica assoluta.

Le sostanze d'abuso nascono da natura ed alambiccio, il che ne farebbe immaginare una disponibilità teoricamente illimitata. Invece, il numero delle droghe più o meno reperibili sul mercato d'abuso è piuttosto ristretto, risultandone non sempre facile la produzione di nuove sia per estrazione dalle essenze vegetali che le contengono o, più comunemente, per sintesi chimica. E' notorio che i processi di sintesi sono spesso mirati a creare analoghi di molecole già note ma ricadenti sotto la mannaia legislativa: queste ultime sono le cosiddette "designer drugs" (2), droghe "su misura" (Tab. 3). I laboratori clandestini sono facilmente in grado di sintetizzare:

- \*\* amfetamine e metamfetamine
- \*\* meperidinici
- \*\* analoghi della fenciclidina

La sintesi di fentanili, LSD e derivati del metaqualone è invece relativamente meno facile (ma non impossibile) richiedendo un ben più elevato livello di conoscenze chimiche professionali con strumentazione adeguata. Infatti, in alcuni laboratori clandestini gli operatori sanno poco o nulla di chimica, tanto da ricorrere a rudimentali quanto opportune ricette sottobanco. Altri si servono invece di "cuochi" professionisti o studenti di chimica: è ormai un classico la sindrome parkinsoniana autoinflittasi da studenti che s'erano fatti in casa dei meperidinici contaminati dalla potentissima tossina parkinsoniana *MPTP*.

Viste queste premesse è facile prevedere che le droghe dell'immediato domani (3) saranno soprattutto **fenilalchilamine** in cui nell'anello aromatico di una *feniletilamina* verranno inseriti uno o più gruppi *-metossilici*, il che rende i composti psichedelici. Meglio ancora, per più intenso effetto allucinogeno, aggiungere un gruppo *-metilendiossi*. Diciamo in breve che mentre ci dobbiamo aspettare nuove *ecstasy*, sembra molto meno probabile l'introduzione di nuovi oppioidi sintetici: l'eroina ha infatti un mercato troppo consolidato per venir scalzata da nuovi analoghi presumibilmente più potenti, ma peggio dosabili e più cari. Infine, i viaggi con *Ketamina* e *PCP* come tali e non miscelate con altre sostanze, anche se molto abusate negli U.S.A., lasciano troppo male per favorirne la ricerca di analoghi che, comunque, sono pur stati prodotti e spacciati. Va anche ribadito che l'eventuale comparsa di nuove molecole raramente porterà con se effetti assolutamente nuovi ed imprevedibili rispetto a quelli delle molecole di partenza. Così, ogni sostanza *fenciclidina*-simile se sovradosata potrà mimare la schizofrenia ed ogni *feniletilamina* variamente sostituita avrà componenti psichedeliche ed allucinogene più o meno accentuate. In altre parole, gli effetti delle droghe d'oggi saranno quelli delle droghe di domani. Da non sottovalutare infine, alla luce della vigente mania pseudosalutistica secondo cui "naturale è buono", l'arrivo nel mercato nazionale più o meno clandestino di essenze vegetali ad effetto psicotropo e, in un secondo tempo, dei ben più temibili principi attivi.

Vorrei soffermarmi su alcune sostanze d'abuso più di moda, escludendo oppioidi ed alcol etilico, su cui c'è poco o nulla di nuovo:

- \*\* Metilendiossimetamfetamina (MDMA, *ecstasy*)
- \*\* Paraclorofenilalanina (PCP)
- \*\* Gammaidrossibutirrato (GHB)

Va infine rimarcato il frequente ricorso a miscele-bomba fantasia di varie droghe in unica formulazione: le inevitabili interazioni farmacologiche sono spesso imprevedibili, rendendo tali formulazioni nuove droghe di fatto. Le sostanze più “gettonate” nelle miscele sono:

\*\* 4-MTA (metossiamfetamina)

\*\* PCP (*polvere degli angeli*, il prezzemolo di tali miscele)

\*\* Cocaina+eroina (*speed*), cocaina+amfetamina, cocaina+ ketamina (*special K*)

## ECSTASY ovvero AMFETAMINE

La famiglia amfetamine cui l'*ecstasy* appartiene è estremamente prolifica: èccone in **Tab. 4** alcune delle più rappresentative fra le oltre 200 disponibili. Da tempo su carta stampata e schermi televisivi abbondano le storie horror circa giovani ricoverati o morti per ingestione di ecstasy e/od altre amfetamine, tanto da far pensare che la combinazione ecstasy+discoteche equivalga ad una specie di danza della morte. C'è molta esagerazione al proposito, anche perché il rapporto mortalità/numero di usufruttori è estremamente basso (4).

L'*ecstasy* è un ibrido chimico fra il psichedelico *mescalina* (prodotto tipicamente dal Cactus *Peyote*) e l'*amfetamina*. Se ne conosce piuttosto bene il meccanismo d'azione di tipo prevalentemente *serotoninergico*, cioè interferisce con i numerosi ricettori della serotonina (mediatore di sonno, umore, ansietà, aggressività ed impulsività, appetito). I suoi effetti, come quelli di altri psichedelici, sono subito piacevoli: iniziale euforia, disinibizione, grande affabilità sociale, autofiducia, colori brillanti, tutto chiaro, bene, bello e giusto, conversazione rilassata, musica appropriata, mondo visto attraverso lenti rosa. Insomma, *Candide ou de l'optimisme*, « viviamo nel migliore dei mondi possibili ». E' il grande flusso di energia a permettere maratone di danza fino al mattino, creando grande pericolo: i relativamente pochi decessi finora verificatisi avvengono infatti per disidratazione ed ipertermia, senza che venga avvertita la necessità di bere e prender aria. Gli asmatici possono morirne perché non avvertono i sintomi premonitori dell'attacco. Fra i classici sintomi da overdose non va trascurato il rischio (piuttosto raro) di una grave epatotossicità (5), probabilmente dovuta ad esagerata risposta farmacologia all'*ecstasy*, che nel 5-9% della popolazione bianca non viene inattivata per carenza geneticamente determinata del sistema metabolico (citocromo P-450 CYP2D6 e CYP3A4) a ciò normalmente prefisso. La *fluoxetina* (Prozac) oltre ad inibire selettivamente l'uptake di serotonina (= aggravamento della deplezione di neurotrasmettitore già provocato dall'*ecstasy*) è anche substrato e potente inibitore delle due forme enzimatiche citate. Ciò dovrebbe suggerire una particolare pericolosità della coassunzione di *fluoxetina+ecstasy*, persistendo quest'ultima più a lungo nell'organismo. Invece, paradossalmente, è stato recentemente ben dimostrato (7) che, almeno sperimentalmente, la fluoxetina avrebbe un effetto neuroprotettivo durevole nei confronti dell'*ecstasy* stessa!!!! Poiché la neurotossicità (si veda oltre) pare dovuta non all'*ecstasy* di per se, ma ad un suo metabolita formatosi in periferia, l'effetto “protettivo” della fluoxetina non risulterebbe dal minor metabolismo dell'*ecstasy*, ma dalla capacità della fluoxetina di ostacolare l'ingresso del metabolita tossico dell'*ecstasy* nei terminali nervosi serotoninergici.

Interessanti le modalità cardiotossiche (8,9) dell'*ecstasy* che, a differenza di altri cardiostimolanti tipo il beta-adrenergico *dobutamina*, non ha effetti isotropi positivi. L'aumento di gettata cardiaca aumenta la tensione di carico della parete ventricolare, un effetto noto come “stress di parete” direttamente correlato con un incremento nel consumo d'ossigeno *in assenza* di un aumento della contrattilità miocardica: di qui l'utilità di beta-bloccanti anti-inotropismo associati con un vasodilatatore (nitroglicerina o nitroprussiato). Mentre gli effetti simpaticomimetici dell'amfetamina derivano direttamente da prevalente liberazione di catecolamine, quelli dell'*ecstasy* vengono attribuiti a catecolamine e dopamina ma, indirettamente, soprattutto alla serotonina. Nell'ambito delle varie amfetamine sostituite gli effetti cardiocircolatori variano a seconda del sistema ricettoriale prevalentemente coinvolto. Alcune come le nuove *p-metil-tioamfetamina*

(*PMTA*) e *p-metossi-amfetamina (PMA)* sono meno ipertensivanti ed anzi rallentano la frequenza cardiaca (un effetto mediato dall'azione della serotonina sui ricettori 5-HT<sub>2/1c</sub>).

Mentre l'iniziale fase di euforia da ecstasy è dovuta alla rapida liberazione di serotonina seguente al blocco del reuptake della stessa (= elevati livelli di 5-HT), l'assunzione cronica provoca una progressiva deplezione di serotonina (non più ricaptabile), indice di danno alle terminazioni nervose competenti. Inoltre, mentre dosi "ragionevoli" inibiscono anche la ricaptazione di dopamina, l'overdose blocca anche i ricettori dopaminergici con conseguenti disturbi motori. I consumatori abituali di ecstasy hanno un'elevata impulsività associabili con un'ipofunzione del sistema serotoninergico. A volerlo riassumere, il meccanismo d'azione dell'ecstasy evolverebbe secondo la seguente sequenza:

- \*\* fase 1: immediata liberazione e successiva deplezione di 5-HT ed altri neurotrasmettitori;
- \*\* fase 2: degenerazione assonica localizzata irreversibile a 24-48 ore dall'assunzione;
- \*\* fase 3: denervazione regionale persistente per settimane o mesi;
- \*\* fase 4: lenta e progressiva rigenerazione dei terminali coinvolti e rinnervazione dopo almeno 1 anno.

La dipendenza amfetaminica è plurivalente, coesistendo almeno due tipi di usufruttori di ecstasy ed analoghi. Il primo tipo, più diffuso, si *autolimita* non per intrinseca forza d'animo, ma in quanto l'assunzione frequente per os dà tolleranza (effetti via via decrescenti a parità di dose) e non è più così piacevole assumerne dosi maggiori che intensificherebbero gli effetti secondari sgradevoli. Nei campus americani si dice che "le matricole la amano, al secondo anno piace, al terzo si diventa ambivalenti al proposito, al quarto se ne ha paura". Chi se la inietta endovena per ottenere un *rush* o *flash* di intenso piacere sessuale, iperattività, ipereccitabilità ed euforia ne diventa dipendente. La tolleranza e pulsione per altri flash portano ad iniettarsi ripetutamente fino ad 1 g di amfetamine per volta (!) fino ad un totale di anche 5 g nelle 24 ore. La *metamfetamina*, particolarmente apprezzata a questo scopo (*speed*) ha effetti devastanti: la persona ne perpetua le assunzioni endovena finché fatica, psicosi paranoide, confusione, insonnia pongono termine alla maratona. La metamfetamina può essere iniettata, fumata od ingerita con effetto dose-dipendente che dura da 2 a 24 ore. L'astinenza provoca crampi addominali, gastroenterite, cefalea, letargia, dispnea, profonda depressione fino al suicidio.

Nessun dubbio ormai che l'abuso di metamfetamine ed ecstasy possa avere profondi e durevoli effetti neuropsicologici (elevata impulsività, compromissione di memoria ed apprendimento ecc.) (10-13). La più dibattuta problematica dell'ecstasy ed analoghi resta comunque la sua possibile **neurotossicità (14,15)**: a tal proposito va focalizzata l'attenzione sul coinvolgimento del sistema serotoninergico come già accennato. Nell'animale da esperimento, primati compresi, la droga (od un suo metabolita?) lede questo sistema ma a dosi in grande eccesso rispetto a quelle normalmente abusate dall'umano. Il danno si localizza sulle terminazioni nervose e coinvolge i *trasportatori* deputati a trasferire serotonina entro/fuori la sinapsi. Questo evento è stato chiaramente dimostrato grazie ad una particolare metodica radioimmunologica di evidenziazione dei trasportatori nella corteccia cerebrale di ratto: dopo somministrazione ripetuta di ecstasy vi si notava infatti una drammatica rarefazione nella dotazione di trasportatori, probabile indice di una lesione persistente. Si discute ancora se i numerosi reperti sperimentali di neurotossicità siano traslabili all'umano e se, soprattutto, sia possibile un *danno cumulativo*, per cui la morte dei neuroni serotoninergici possa palesarsi molto tardivamente rispetto alla prima assunzione, proprio come si verifica nel morbo di Parkinson la cui sintomatologia emerge quando nell'encefalo i neuroni dopaminergici sono depauperati per almeno l'80%. Molto recentemente e con diversi approcci metodologici si è dimostrato che *una singola* assunzione di ecstasy può risultare neurotossica nell'umano. Dopo opportuna marcatura radioattiva dei trasportatori della serotonina, grazie alla PET si è chiaramente visto che questi in soggetti con una storia d'ecstasy sono gravemente depauperati, indice di probabile lesione dei terminali nervosi (16). Ancora, in reperti cerebrali autoptici di un assiduo consumatore d'ecstasy è stata evidenziata una forte deplezione di serotonina in tutte le aree

cerebrali considerate; meno alterate invece le concentrazioni di dopamina salvo che nel n. accumbens (17). A questi dati si è recentemente aggiunta la dimostrazione elettrofisiologica (18) di una spiccata disfunzione del sistema serotoninergico negli assuntori abituali d'ecstasy. Giova comunque precisare che, a differenza del morbo di Parkinson ove muore il corpo cellulare del neurone dopaminergico, qui ad essere colpite direttamente sono le terminazioni nervose proiettate anche lontano dalla zona cerebrale d'origine, ove si localizza il corpo cellulare stesso. Le terminazioni nervose possono in parte rigenerarsi, limitando quindi il danno cerebrale. Sembra quindi di poter ormai ragionevolmente concludere che **l'ecstasy è potenzialmente neurotossica in chi ne abusa cronicamente.**

## FENCICLIDINA (PCP)

Blando stimolante centrale, sedativo, efficace tranquillante veterinario, allucinogeno, analgesico, l'anestetico dissociativo *fenciclidina* (PCP, *angel dust*, *peace*, *good*, *crystal*, *zoom* ed almeno altri 30 nomi gergali) è un esempio di vecchia droga riscoperta in tempi recenti. Per la prima volta venne spacciata nel breve arco di tempo del 1967 in un quartiere di S. Francisco con l'etichetta di *peace pill*, venendo rapidamente abbandonata per i gravi strascichi psicologici dopo assunzione orale. Alla fine degli anni '70 venne reintrodotta insieme con alcuni derivati, raccomandandone l'inalazione che ne facilita il dosaggio. Da allora si è diffusa dappertutto rivelandosi nel contempo come una grande fonte di guadagno grazie alla facilità di sintesi ma anche come droga pericolosa e potenzialmente letale per la sua tossicità comportamentale che si manifesta come estrema agitazione, combattività, impulsività, psicosi acuta clinicamente indistinguibile dalla schizofrenia (19,20) e profonda depressione, globalmente causa di traumi accidentali ed auto-inflitti. La sua efficacia per ogni via di somministrazione (orale, nasale, polmonare, endovena) ne facilita la miscelazione con altre droghe, alcol soprattutto: da notare che l'80% dei neofiti alla prima esperienza ne riportano piacevoli sensazioni. Curiosamente, nella sua forma d'assunzione più popolare viene spruzzata a varie dosi (1-100 mg) sul prezzemolo o foglie di marijuana per poi fumarla in un "joint", oppure si immergono sigarette in PCP liquida prima di fumarle, con effetti persistenti fino a 6 ore. Cronicamente se ne possono assumere da 100 mg ad 1 g/24 ore per 2-3 giorni, con dubbia tolleranza e il dosaggio influenza grandemente gli effetti risultanti.

\*\* Basse dosi (1-10 mg): modesta agitazione, atassia, nistagmo, confusione, euforia, labilità emotiva, ma anche comportamento regressivo, violento e distruttivo.

\*\* Dosi medie (5-20 mg): miorigidità, vomito, salivazione, ipertensione, catatonìa eccitatoria o stuporosa, psicosi tossica, comportamento bizzarro.

\*\* Dosi elevate (100-1000 mg): coma prolungato (anche 1 settimana), convulsioni, rigidità da decerebrazione, opistotono, episodica ripresa di conoscenza. Emergendo dal coma, tossicità comportamentale alle dosi relativamente meno eroiche, delusioni paranoide, agitazione, delirio, allucinosi. Il problema della PCP è la sua elevata *liposolubilità* che ne favorisce il deposito nel pannicolo adiposo con lenta liberazione successiva (semivita di circa 51 ore); modesta l'eliminazione renale. Già dall'ampio spettro di effetti farmacologici apparentemente opposti si può dedurre che la fenciclidina è una sostanza "sporca" con disparati bersagli. Esplica infatti potente attività *dopaminergica* (inibizione della captazione presinaptica di dopamina che viene depletata con contemporanea stimolazione della sua sintesi), ma si lega anche sia sulle *colinesterasi* che sui *ricettori colinergici* centrali. Ne deriva una lieve attività *anticolinergica* a basse dosi, mentre in caso di overdose coesistono sia effetti *colinergici* (ipersalivazione, diaforesi ecc.) che *anticolinergici* (ritenzione urinaria ecc.). Dulcis in fundo, è anche un agonista *adrenergico* (ipertensione). Ai fini delle emergenze va tenuto presente che i livelli ematici di PCP non si correlano con gli effetti clinici. In sostanza, ogni eventuale nuovo analogo della PCP (e *ketamina*) va considerato come potenzialmente molto pericoloso.

## GAMMA-IDROSSIBUTIRATO (*GHB*)

Nato come preanestetico, utile nella narcolessia e disturbi del sonno, promosso come farmaco anti-pulsione alcolica (Alcover), questo metabolita minore del GABA normalmente presente nel SNC, reni, cuore, muscoli capace di oltrepassare liberamente la barriera ematoencefalica a differenza del suo precursore, ha ben presto rivelati aspetti inquietanti della sua azione in presenza di un coefficiente terapeutico molto ristretto, il che ne fa una sostanza poco maneggevole ai fini dell'abuso, anche se non provoca dipendenza. In particolare.....

\*\* Basse dosi (per os) sono euforizzanti (“high”, disinibizione alcol-simile, aumentata libido, effetti che la fanno etichettare come *liquid ecstasy*).

\*\* 10 mg/kg sono già amnesizzanti ed ipotonici.

\*\* 30 mg/kg provocano sedazione e sonno, sia REM che non-REM.

\*\* >50 mg/kg inducono anestesia generale. A questo livello crolla l'output cardiaco, si instaura grave depressione respiratoria, subentrano convulsioni e/o coma rapidamente reversibile (1-2 ore).

Nella sua forma clandestina, viene spacciato in forma liquida entro piccole ampolle di 30 ml, equivalenti a circa 3 dosi. Essendo erratiche le concentrazioni del liquido, è difficile valutarne una dose non pericolosa senza rischiare di assumerne una dose quasi-anestetica. In tal caso subentrano nausea, vertigini, amnesia, vomito, perdita del controllo muscolare, dispnea. L'effetto della sostanza è rapido, da 10 a 15 min post-assunzione orale; gli adepti sanno bene che chi abbia assunto GHB e si senta male collassando od iniziando a vomitare va immediatamente soccorso e ricoverato. Dall'overdose si recupera pienamente e la mortalità è minima se non inesistente.

Gli effetti clinici sono ovviamente potenziati da altri sedativi come etanolo, oppioidi, benzodiazepine e neurolettici. La sua diffusione come *surrogato degli steroidi* fra i cultori di body-building è dovuta all'osservazione che il GHB aumenta la liberazione di ormone della crescita, venendone reclamizzato come toccasana per aumentare la massa muscolare. La sua facilità ad indurre uno stato comatoso, specialmente se combinato con alcol col quale sinergizza, ne ha fatto una *knock-down drug*, cioè un mezzo per mettere fuori uso le vittime di stupri od altro.

Ha un meccanismo d'azione controverso. Certamente è un'ennesima sostanza “sporca”, in quanto anche se sembra agire su propri ricettori a bassa affinità il che ne farebbe un possibile neurotrasmettitore, il GHB esplica anche una componente dopaminergica dose-dipendente, interferisce col sistema degli oppioidi endogeni ed influenza l'attività dei sistemi GABA e glutammatergici (potenziando GABA ed inibendo glutammato). Controversa la sua utilità come palliativo contro la pulsione alcolica. Quest'ultimo cenno apre l'immenso problema di quella terribile forma di dipendenza che è l'etilismo. In fin dei conti, anche l'alcol etilico è un'antichissima-nuova droga: nuova per la persistente necessità di trovare mezzi farmacologici efficaci di prevenzione e cura dei suoi effetti deleteri. Ma questo è un altro discorso.

“ *Nulla è buono o cattivo, ma tutto è reso malsano dal pallido raggio del pensiero*”  
(Shakespeare)

- (1) Street terms: drugs and the drug trade. *Executive Office of the President, Office of National Drug Control Policy*, 1-23 (2001)
- (2) Christophersen A.S. Amphetamine designer drugs – an overview and epidemiology. *Toxicology Letters* **112**: 127-131 (2000).
- (3) Cooper D.A. Future Synthetic Drugs of Abuse. *Drug Enforcement Administration*. 1-15 (1996).

- (4) Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canad. Med. Ass. J.* **165**: 917-928 (2001).
- (5) Jones A.L. & Simpson K.J. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol. Ther.* **13**: 129-133 (1999).
- (6) Sanchez V., Camarero J. e Coll. The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA (“ecstasy”)-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. *Brit. J. Pharmacol.* **134**: 46-57 (2001).
- (7) Segura M., Ortuno J. E Coll. 3,4-Dihydroxymethamphetamine (HHMA). A major in vivo 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) metabolite in humans. *Chem. Res. Toxicol.* (2001).
- (8) Lester S.J., Baggott M. e Coll. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine. *Annals Internal Med.* **133**: 969-973 (2000).
- (9) Irvine R.J., Toop N.P. e Coll. The acute cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and p-methoxyamphetamine (PMA). *Addiction Biology* **6**: 45-54 (2001).
- (10) Morgan M.J. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* **152**: 230-248 (2000).
- (11) Morgan M.J. Recreational use of “ecstasy” (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* **19**: 252-264 (1998).
- (12) Zakzanis K.K. & Young D.A. Long-term MDMA use may impair memory. *Neurology* **56**: 966-969 (2001).
- (13) Bhattachary S. & Powell J.H. Recreational use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) or “ecstasy”: evidence for cognitive impairment. *Psychological Medicine* **31**: 647-658 (2001).
- (14) Davidson C., Gow A.J. e Coll. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res. Rev.* **36**: 1-22 (2001).
- (15) Hegadoren K.M., Baker G.B. & Bourin M. 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risk to humans. *Neuroscience Biobehav. Rev.* **23**: 539-553 (1999).
- (16) Ricaurte G.A., McCann U.D. e Coll. Toxycodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *Toxicology Letters* **112**: 143-146 (2000).
- (17) Kish S.J., Furukawa Y. e Coll. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology* **55**: 294-296 (2000).
- (18) Croft R.J., Klugman A. e Coll. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA (“ecstasy”) users. *Amer. J. Psychiatry* **158**: 1687-1692 (2001).
- (19) Balla A., Koneru R. e Coll. Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology* **25**: 157-164 (2001).
- (20) Jentsch J.D. & Roth R.H. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **20**: 201-225 (1999).

**Tab. 1**

**DROGHE NATURALI: IL VECCHIO RINNOVATO**

- BETEL** si mastica la noce tritata di *Areca catechu* mescolata con cenere o conchiglie polverizzate, senza o con tabacco, il tutto avvolto in una foglia di una varietà di pepe. Euforizzante.
- BURUNDANGA** semi polverizzati miscelati con alcolici, o tè di foglie di *Brugmansia* e certe *Dature*. Principali principi attivi: *scopolamina* ed *atropina*. Fase iniziale (atropinica) allucinatoria seguita da forte sedazione, stato stuporoso, apatia, amnesia retrograda.
- KHAT, CHAT** si mastica, stimolante antifame ed antifatica. Allucinogeno da *Norpseudoefedrina* e *catinone*. Ipertensione, emorragia cerebrale, infarto del miocardio, edema polmonare.
- MA-HUANG** è *Ephedra* cinese (*efedrina*, *pseudoefedrina*) componente di *Herbal Ecstasy* ed *Euphoria* insieme con *Guarana* brasiliana (*caffaina*), *Yohimbara* (*yohimbina*), *Calamo* (allucinogeno) ecc.
- NOCE MOSCATA** effetti allucinogeni simili a quelli dell'*LSD*: la sua *miristicina* viene trasformata in metabolici *anfetaminici*.
- SALVIA DIVINORUM** se ne masticano le foglie. Effetti psichedelici misti, allucinazioni Visive, aumentata concentrazione, trance, stato confusionale. Principio attivo il terpene *salvinorina A*, potente allucinogeno.

.....*più molte altre di antica origine ed incombente riscoperta*.....



## Tab. 2

### DROGHE SINTETICHE E FANTASIA

**POPPERS** è *nitrito d'amile*, antianginoso estremamente volatile, disponibile come tale o miscelato con altri nitriti, camuffato da incenso liquido o profumante per ambienti. Popolare fra i gays americani per scopi sessuali. Drammatica ipotensione.

**PROTOSSIDO D'AZOTO, SOLVENTI VOLATILI, CARBURANTI ecc.**  
effetti euforizzanti per liberazione di *endorfine* e per meccanismi simili a quelli di barbiturici, benzodiazepine, alcol (coinvolgimento del sistema GABA-ergico).

**GAMMA-IDROSSIBUTIRRATO (GHB)**  
costituente endogeno cerebrale, ipnotico-sedativo utile (?) contro la pulsione alcolica, nella dipendenza da oppiacei, nei disturbi del sonno. "Surrogato degli steroidi" nel body-building. Nelle intossicazioni acute senso di "high" e benessere.

**FENCICLIDINA (PCP)**  
Anestetico dissociativo simile alla *ketamina*. Confusione, disorientazione, allucinazioni visive ed acustiche, delusione. Stimolazione/depressione, colinergico/anticolinergico, adrenomimetico. Gravi crisi ipertensive, coma molto prolungato (1 settimana). Psicosi simil-schizofrenica.

### **Tab. 3**

## **DROGHE PIU' FACILMENTE SINTETIZZABILI**

### ***AMFETAMINE e METAMFETAMINE***

- \*\*\* da *fenil-2-propanone (F2P, non psicoattivo)*.
- \*\*\* attualmente *F2P* viene sintetizzato illegalmente insieme con *metamfetamina (MTA)*.
- \*\*\* da *efedrina* convertita a *clorpseudoefedrina* poi ridotta a *MTA*.

### ***DERIVATI MEPERIDINICI***

- \*\*\* rischio di contaminazione con intermedi parkinsogeni (*MPTP*).

### ***FENCICLIDINA (PCP) ed ANALOGHI (KETAMINA, TCP, PCE, PHP)***

- \*\*\* da *benzene, piperidina* ed *acido p-toluensolfonico*. Rischio di contaminazione da parte dei vari reagenti e dall'intermedio *PCC* che contenendo *cianogruppi* labili produce *acido cianidrico!*

**Tab. 4**

**AMFETAMINE SU MISURA: UNA FAMIGLIA NUMEROSA**

<b>Amfetamina</b>	<i>speed, bennies</i>
<b>Metildimetossiamfetamina (DOM, STP)</b>	<i>serenità, tranquillità, peace pill</i>
<b>Bromodimetossiamfetamina (DOB)</b>	<i>golden eagle, tile, psychodrine</i>
<b>Metamfetamina (MTA)</b>	<i>speed, ice, glass, shaboo, batu, crystal</i>
<b>Metilenediossiamfetamina (MDA)</b>	<i>love pill, speed for lovers</i>
<b>Metossiamfetamina (PMA)</b>	<i>speed</i>
<b>Metossimetilenediossiamfetamina (MMDA)</b>	<i>speed</i>
<b>Metilenediossimetamfetamina (MDMA)</b>	<i>ecstasy, adam, XTC</i>
<b>Metilenediossietilamfetamina (MDEA)</b>	<i>eve</i>

..... *ed altre 200 circa*.....