



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Abuso e misuso di farmaci da
prescrizione in soggetti sanzionati per
guida sotto l'influenza di alcol e droga**

Relatore:
Prof. Raffaele Giorgetti

Tesi di Laurea di:
Diletta Gasparini

Anno Accademico 2019 / 2020

*Ad Agnese e Maurizio,
con immensa gratitudine*

INDICE

1. Introduzione	4
1.1 Aspetti epidemiologici dell'abuso di farmaci	6
1.2 Farmaci da prescrizione medica	8
1.3 Abuso e misuso di farmaci da prescrizione medica	10
1.4 Farmaci da banco	12
1.5 Abuso e misuso di farmaci da banco	13
1.6 Classi farmaceutiche e farmaci di abuso	13
1.6.1 Anticolinergici	14
1.6.2 Antidepressivi	15
1.6.3 Antidepressivi triciclici	17
1.6.4 Antinfiammatori	18
1.6.5 Antistaminici	19
1.6.6 Antipsicotici	21
1.6.7 Barbiturici	23
1.6.8 Benzodiazepine	24
1.6.9 Gabapentinoidi	25
1.6.10 Nootropi	26
1.6.11 Oppioidi	28
1.6.12 Sostanze stimolanti la performance	34
1.6.13 Simpatico-mimetici	35
2. Scopo dello studio	39
3. Materiali e metodi	40
3.1 Accertamento tossicologico forense di idoneità alla guida	40
3.2 Analisi immunologica in chemiluminescenza	44
3.3 Analisi cromatografico-spettrofotometrica	47
4. Risultati	51
5. Discussione e conclusioni	59
Bibliografia	63
Sitografia	77

1. INTRODUZIONE

Un fenomeno in costante aumento negli ultimi anni è rappresentato dall'abuso e dal misuso di determinati farmaci da prescrizione e da banco a scopo voluttuario per via del loro potenziale derivante da assunzione di alti dosaggi e/o metodi idiosincratici di somministrazione [1]. Questi farmaci, appartenenti a diverse classi terapeutiche, sono sempre più utilizzati come sostanze psicoattive: possono essere assunti singolarmente o in associazione ad altre droghe o alcol, allo scopo di raggiungere uno stato "high" per effetto additivo o sinergico [2].

Il trend in costante ascesa del fenomeno può essere ricondotto alla presenza nel web (soprattutto Deep e Dark web) di chat e forum che ne promuovono diffusione ed utilizzo, rappresentando un'importante fonte di scambio di informazioni inerenti la posologia, la modalità di auto-somministrazione ed eventuali associazioni con altri farmaci, alcool e droghe di abuso [3]. I soggetti che fanno abuso o misuso di farmaci psicoattivi spesso vantano una ragguardevole conoscenza in ambito farmacologico, soprattutto per quanto concerne gli effetti esponenziali ottenuti attraverso l'assunzione di "megadosi". Suddetti effetti possono essere attribuibili, in relazione alla natura della molecola assunta, ad una farmacodinamica del tutto differente rispetto a quella determinata dal dosaggio terapeutico del farmaco.

Altro elemento determinante per la crescita del fenomeno è la facile reperibilità di queste sostanze, acquistabili sia semplicemente recandosi in farmacia, per quanto riguarda i farmaci da banco, sia nel Deep e Dark web dove, oltre le "classiche"

droghe e le nuove droghe sintetiche, è altrettanto possibile acquistare farmaci con obbligo di prescrizione medica.

Ulteriore ragione per cui l'abuso di questi farmaci risulta oltremodo agevole è riconducibile al fatto che, non essendo catalogati come droghe di abuso, non rientrano nella batteria delle sostanze ricercate nei liquidi biologici tramite i routinari test di screening tossicologico.

Secondo stime del 2011 effettuate dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) di Pisa, il 32% della popolazione francese assume abitualmente sostanze psicoattive soggette a prescrizione medica; nel nostro Paese è stato stimato che 5 milioni di soggetti assumono tranquillanti e ansiolitici, 4 milioni assumono ipnoinducenti e 2,2 milioni sono in terapia con antidepressivi; in Italia, la percentuale dei conducenti libera di circolare per le nostre strade che assume sostanze psicoattive (farmaci e/o droghe) è stimata attorno al 4%.

Secondo lo studio "Martinica" effettuato presso l'Istituto di Medicina Legale dell'UNIVPM su 4315 soggetti in accertamento tossicologico forense di idoneità alla guida, il 6,58% dichiarava, in anamnesi, l'assunzione di farmaci con obbligo di prescrizione. I risultati indicavano che i soggetti che assumevano farmaci psicoattivi (benzodiazepine, farmaci ansiolitici, antiepilettici e ipnotici) erano coinvolti in un maggior numero di sinistri stradali e sul lavoro e riferivano, in anamnesi, più frequenti sanzioni per guida sotto l'influenza di alcol. È stata altresì riscontrata correlazione tra l'assunzione di farmaci psicoattivi e molteplici parametri sia clinici che biomolecolari di seguito riportati: linguaggio confuso, menomazione sensoriale, tremori, andatura barcollante, segno di Romberg,

aumento anormale di MCV e GGT, diametro della pupilla anormale, aumento della sudorazione [4].

L'abuso di farmaci psicoattivi a scopo voluttuario è attualmente causa di numerosi accessi al Pronto Soccorso per via di eventi avversi correlati al sovradosaggio: sono infatti sempre più numerose le segnalazioni all'EMA e alla FDA. I soggetti che abusano, assiduamente o occasionalmente, di queste sostanze rappresentano di conseguenza un pericolo oltre che per la propria incolumità anche per quella altrui.

Considerate le sopraindicate premesse, possiamo affermare che è un fenomeno di notevole rilevanza sociale meritevole dell'attenzione di tutta comunità scientifica.

1.1 REGIME DI FORNITURA DEI FARMACI

Il regime di fornitura identifica la modalità con cui un farmaco può essere dispensato, con o senza ricetta del medico, in farmacia, in ospedale o in strutture simili.

Il compito di stabilire il regime di fornitura di ciascun farmaco in Italia è affidato alla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che cataloga il farmaco tenendo in considerazione le problematiche relative alla sicurezza d'uso e all'appropriatezza prescrittiva del medicinale in questione.

La classificazione dei farmaci, ai fini della fornitura, si può schematizzare in:

- medicinali soggetti a ricetta medica ripetibile (Ricetta Ripetibile - RR): la ricetta ripetibile rappresenta la forma più comune di prescrizione. Ha validità di sei mesi e il medicinale può essere dispensato per non più di dieci volte entro tale periodo. Fa eccezione la prescrizione degli psicofarmaci (tranquillanti, sedativi, ipnotici), per i quali la ricetta ha validità di trenta giorni ed è ripetibile per non più di tre volte;
- medicinali soggetti a ricetta medica da rinnovare volta per volta (Ricetta non Ripetibile - RNR): fanno parte di questa categoria tutti i medicinali che presentano rischi di assuefazione, possibilità di abuso da parte del paziente, intolleranza e tossicità acuta o cronica. La prescrizione di questi farmaci deve essere rilasciata dal medico solo dopo aver appurato la necessità di assunzione di tali farmaci da parte del paziente;
- medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (RMS) (T.U. in materia di stupefacenti D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309 e ss.mm.ii.);
- medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:
 - medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL; RNRL);
 - medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile (OSP);
 - medicinali utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati secondo disposizioni delle Regioni o Province autonome (USPL);
- medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
 - medicinali da banco o di automedicazione (OTC);
 - altri medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP).

1.2 FARMACI DA PRESCRIZIONE MEDICA

I farmaci da prescrizione sono tutti quelli che possono essere dispensati solamente in seguito a presentazione di apposita prescrizione. Fanno parte dei farmaci da prescrizione numerose categorie di farmaci (antipertensivi, antiepilettici, antibiotici, etc.). Tra questi farmaci rientrano anche le sostanze stupefacenti e psicotrope, soggette a ricetta medica non ripetibile, che a seguito della legge n.49 dl 21/02/2006 sono state raggruppate in:

- Tabella I: comprende tutte le sostanze stupefacenti o psicotrope suscettibili di abuso;
- Tabella II: suddivide le sostanze di corrente impiego terapeutico in grado di indurre dipendenza fisica e o psichica in cinque sezioni (A, B, C, D, E).

La Tabella II sezione A comprende:

- sostanze ad attività analgesica-oppiacea;
- barbiturici che possono indurre grave dipendenza fisica e/o psichica;
- altre sostanze di corrente impiego terapeutico che possono indurre grave dipendenza fisica o psichica.

Nella Tabella II sezione A ritroviamo buprenorfina, ossicodone e fentanile, farmaci utilizzati soprattutto per il trattamento del dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa.

La Tabella II sezione B comprende:

- medicinali contenenti sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica “di intensità e gravità minori di quelli prodotti dai medicinali elencati nella sezione A”;
- barbiturici ad azione antiepilettica e barbiturici con breve durata d’azione;
- benzodiazepine, derivati pirazolo-pirimidinici e loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza.

Rientrano nella Tabella II sezione B fenobarbitale e propilesedrina.

La Tabella II sezione C comprende molecole già presenti nella sezione B per le quali, assunte singolarmente o in associazione con altri principi attivi, “sono stati accertati concreti pericoli di dipendenza fisica o psichica”.

Rientra nella tabella II sezione C il fenobarbitale.

La tabella II sezione D comprende:

- farmaci già elencati nelle sezioni A o B da soli o in associazione ad altri principi attivi quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa presentano rischio di abuso o farmacodipendenza “di grado inferiore” a quello delle composizioni comprese nelle sezioni A e C;
- benzodiazepine ad uso parenterale;
- composizioni medicinali per uso diverso da quello parenterale le quali, in associazione con altri principi attivi non stupefacenti, contengono alcaloidi totali

dell'oppio con equivalente ponderale in morfina non superiore allo 0,05% in peso espresso come base anidra; suddette composizioni medicinali devono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi.

La Tabella II sezione E comprende medicinali contenenti le sostanze elencate nella Tabella II sezioni A o B, da sole o in associazione con altre sostanze attive ad uso farmaceutico, quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa o per le modalità del loro uso, possono dar luogo a pericolo di abuso o generare farmacodipendenza di grado inferiore a quello dei medicinali elencati nella tabella dei medicinali, sezioni A, B, C o D.

1.3 ABUSO E MISUSO DI FARMACI DA PRESCRIZIONE MEDICA

Nonostante i farmaci da prescrizione siano utilizzati in modo efficace ed appropriato per il trattamento di malattie mediche e psichiatriche nella maggior parte dei casi, i livelli di abuso e misuso negli ultimi anni sono aumentati. Questo fenomeno riguarda in particolar modo i farmaci elencati nella Tabella II (legge n.49 del 21/02/2006). La maggiore disponibilità di farmaci da prescrizione, in particolar modo induttori del sonno, farmaci sedativi o ansiolitici, farmaci stimolanti e antidolorifici, ha contribuito a un drammatico aumento dell'uso non medico e dell'abuso di questi farmaci [5]. L'uso non medico di farmaci da prescrizione può configurarsi come misuso.

Si parla di misuse di farmaci quando il medicinale viene assunto per una via di somministrazione diversa da quella consigliata (orale, endovenosa, etc.) oppure quando vi è inosservanza della posologia suggerita dal medico. Condizione che può favorire il misuse di farmaci è l'abuso di droghe da parte del soggetto, soprattutto se assunte per via endovenosa.

L'abuso è l'intenzionale uso eccessivo del farmaco, sporadico o persistente, potenzialmente accompagnato da effetti dannosi fisici o psichici.

L'abuso e il misuse di farmaci da prescrizione sono fenomeni sempre più diffusi attuati per raggiungere una sensazione di euforia e al contempo diminuire ansia e dolore.

Tali fenomeni possono essere collegati alla diversione, definita come la canalizzazione di prodotti farmaceutici regolamentati al mercato illecito [6]. Per diversione si intende la non assunzione del farmaco da parte del paziente a cui è stato prescritto e la possibilità di vendita o cessione dello stesso ad altri. Il fenomeno della diversione di farmaci da prescrizione psicoattivi, in particolare oppioidi, benzodiazepine e farmaci con azione diretta a livello del sistema nervoso centrale, è un fenomeno eterogeneo: nella popolazione generale, un'ampia percentuale di questi farmaci è ottenuta utilizzando prescrizioni destinate ad altre persone, in particolare amici o familiari; in una minoranza di casi si ottengono più prescrizioni dei farmaci in questione da medici diversi, si falsificano prescrizioni oppure vengono acquistati nei mercati delle droghe illecite o su Internet [7]. Secondo uno studio del 2010, la diversione degli oppioidi avviene in maniera

proporzionale alla quantità di oppioidi prescritta e in proporzione inversa alla disponibilità di eroina nei mercati illeciti di sostanze psicoattive [8].

1.4 FARMACI DA BANCO

I farmaci da banco, il cui acronimo inglese è OTC (Over the Count), sono farmaci destinati all'automedicazione, ovvero all'impiego senza un contatto preliminare con il medico, per disturbi come febbre, mal di testa, problemi intestinali. Proprio per queste loro caratteristiche sono chiamati anche "sintomatici". Nel caso di patologie transitorie, come influenza o raffreddore, o in patologie che si identificano con il sintomo, come la stitichezza, spesso i sintomatici sono i soli farmaci utili o addirittura quelli che risolvono il disturbo. Il mercato degli OTC sta crescendo in Italia come nel resto del mondo e soprattutto negli Stati Uniti. Le caratteristiche distintive di questi farmaci sono:

- rapporto rischio/beneficio molto vantaggioso: i benefici che ci si può attendere superano i rischi che si corrono;
- possibilità di farvi ricorso per malattie o condizioni che si possono autodiagnosticare, come dolore o febbre;
- bassa probabilità di essere usati in modo improprio e rischio di abuso praticamente assente.

Quest'ultimo punto, tuttavia, è stato messo in discussione, poiché negli ultimi anni si è notato un aumento dell'abuso di questi farmaci.

1.5 ABUSO E MISUSO DI FARMACI DA BANCO

Il motivo principale dell'aumentato abuso dei farmaci da banco è la loro facile reperibilità, non necessitando di prescrizione medica per essere acquistati. Frequente è anche l'assunzione dei farmaci da banco per una via diversa da quella consigliata.

Sebbene i prodotti di cui viene fatto abuso siano molteplici, sono emersi cinque gruppi maggiormente implicati in questo fenomeno:

- farmaci a base di codeina;
- antitussivi;
- antistaminici;
- decongestionanti;
- lassativi.

Sono state proposte strategie ed interventi per limitare tale fenomeno, tra cui campagne di informazione e sensibilizzazione, che promuovono l'uso sicuro dei farmaci da banco, e programmi per identificare e trattare i soggetti che ne fanno abuso o misuso [9] [10].

1.6 CLASSI FARMACEUTICHE E FARMACI DI ABUSO

Le classi farmacologiche ed i principi attivi implicati nel fenomeno di abuso a scopo voluttuario sono i seguenti:

- anticolinergici: tropicamide;

- antidepressivi: bupropione, venlafaxina;
- antidepressivi triciclici;
- antinfiammatori: benzidamina;
- antistaminici: difenidramina, dimenidrinato;
- antipsicotici: olanzapina, quetiapina;
- barbiturici;
- benziodiazepine;
- gabapentinoidi: gabapentin e pregabalin;
- nootropi: piracetam, modafinil;
- oppioidi: buprenorfina, destrometorfano, fentanile, loperamide, ossicodone, tramadolo;
- sostanze stimolanti la performance: clenbuterolo;
- simpatico-mimetici: propilesedrina, pseudoefedrina.

1.6.1 ANTICOLINERGICI

TROPICAMIDE

Il tropicamide è un farmaco antimuscarinico utilizzato in ambito oftalmologico per indurre midriasi (dilatazione della pupilla) e ciclopegia (paralisi del muscolo ciliare dell'occhio). Viene applicato a livello topico sotto forma di gocce, come un collirio. L'effetto midriatico si verifica dopo 20-40 minuti dall'applicazione, mentre la ciclopegia compare dopo 20-35 minuti: entrambi gli effetti scompaiono in 6-7 ore, anche se in alcuni soggetti si verifica un completo recupero dalla midriasi dopo 24

ore [11]. Viene fatto abuso di tropicamide a dosaggi di gran lunga superiori rispetto a quelli utilizzati nella pratica clinica, dagli 800 ai 1250 mg, e la via di somministrazione è endovenosa [12]. Può essere fatto abuso di tropicamide singolarmente, ma più frequentemente viene assunto in associazione ad altre droghe o ad alcool. Sembra che l'effetto psicoattivo sia dovuto all'azione antagonista nei confronti dei recettori muscarinici M_4 presenti nel sistema nervoso centrale. L'interazione del tropicamide con altri recettori muscarinici non è ancora completamente nota [13]. Il tropicamide viene assunto soprattutto insieme all'eroina, potenziando gli effetti di quest'ultima [14]. Fattori favorenti il fenomeno dell'abuso del tropicamide sono facile disponibilità, bassi costi e rapida insorgenza di azione. Gli effetti indesiderati legati all'abuso di tropicamide sono invece midriasi persistente, sindrome anticolinergica, allucinazioni, disforia, pensieri suicidari, convulsioni, agitazione psicomotoria e tachicardia [15].

1.6.2 ANTIDEPRESSIVI

BUPROPIONE

Il bupropione è un antidepressivo di seconda generazione che agisce come inibitore selettivo del reuptake delle catecolamine (noradrenalina e dopamina). Viene prescritto alla dose terapeutica massima di 450 mg/die per il trattamento della depressione maggiore e per smettere di fumare. Il bupropione viene prescritto "off-label" in una serie di condizioni, tra cui deficit di attenzione/disturbo da iperattività, ansia, disfunzione sessuale e obesità. Gli effetti collaterali del bupropione includono secchezza delle fauci, nausea e insonnia. Viene fatto abuso

a scopo voluttuario di bupropione a dosaggi molto elevati (fino a 4050 mg). Viene spesso assunto in concomitanza di oppioidi, SSRI o SNRI [16]. Può essere assunto oralmente, per insufflazione o per via endovenosa [17] [18]. Chi ne abusa riferisce effetti simili a quelli prodotti dall'uso della cocaina, ma di minore intensità [19]. In seguito all'ingestione di alti dosaggi di bupropione, inoltre, vengono riportati irritabilità, agitazione, cardiotossicità, allucinazioni e crisi epilettiche. Il bupropione è associato ad un alto numero di decessi per overdose [20].

VENLAFAXINA

La venlafaxina è un inibitore selettivo del reuptake di dopamina e noradrenalina (SNRI). Viene prescritta al dosaggio terapeutico di 75 mg/die per il trattamento di depressione maggiore, disturbo d'ansia generalizzato e fobia sociale. Viene prescritta off-label per il trattamento di disturbo ossessivo compulsivo, cefalea muscolo-tensiva, fibromialgia e dolore cronico. Gli effetti sono dose-dipendenti: ad un dosaggio <150 mg/die vi è solamente trasmissione serotoninergica; ad un dosaggio 150-300 mg/die si aggiunge quella noradrenergica; ad un dosaggio >300 mg/die anche quella dopaminergica [21]. L'abuso di venlafaxina sembra essere associato all'aumento di dopamina nella corteccia prefrontale, dovuto all'elevata affinità per i recettori dopaminergici D₂ nonché a cambiamenti adattativi nei recettori D₃ in seguito a somministrazioni croniche [22] [23]. Viene fatto abuso di venlafaxina, a dosaggi fino a 4050 mg, al fine di ottenere effetti psicostimolanti ed euforia [24]. La via di autosomministrazione è tipicamente orale; in una minoranza

di casi le pasticche vengono triturate e inalate [25]. Si può fare abuso di venlafaxina sia singolarmente che in combinazione ad altri farmaci e/o alcol. A dosi >200 mg/die è cardiotossica, in quanto si possono osservare aumento della pressione arteriosa, tachicardia, allungamento del QT ed altre aritmie cardiache. Tra gli effetti avversi vengono riportati anche attacchi di panico, psicosi, tremori, allucinazioni, pensieri suicidari e convulsioni.

1.6.3 ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli antidepressivi triciclici sono una classe di farmaci impiegati per il trattamento di una serie di stati patologici: depressione maggiore, disturbo di panico, distimia, disturbo da deficit dell'attenzione, disturbi ossessivi-compulsivi, emicrania, dolore cronico [26] [27]. L'amitriptilina è un antidepressivo triciclico utilizzato, in forma cloridrata, per il trattamento della depressione al dosaggio terapeutico di 50-150 mg/die, con possibilità di aumentare il dosaggio fino a 150 mg/die. Gli antidepressivi triciclici sono in grado di inibire il reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI). Agiscono come antagonisti anche su altri sistemi dell'organismo: recettori muscarinici (azione anticolinergica), recettori α_1 -adrenergici, recettori H_1 (azione antistaminica), canali del sodio a livello cardiaco e a livello del sistema nervoso centrale. L'antidepressivo triciclico di cui viene fatto più abuso è l'amitriptilina, in associazione o meno alle benzodiazepine, soprattutto da parte di soggetti tossicodipendenti in trattamento con metadone [28]. L'effetto ricercato da chi fa abuso di amitriptilina è l'euforia, conseguenza dell'attività colinergica del farmaco. Tra gli eventi avversi, spesso fatali, dovuti all'assunzione

di elevate dosi di amitriptilina, vengono riportati tachicardia, allargamento del complesso QRS e aritmie [29].

1.6.4 ANTINFIAMMATORI

BENZIDAMINA

La benzidamina è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) utilizzato per il trattamento topico di infiammazioni delle mucose orali e vaginali, al dosaggio terapeutico di 150-200 mg/die. L'effetto antinfiammatorio dipende principalmente dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine, a causa dell'interruzione della mobilizzazione del calcio a livello della membrana plasmatica delle cellule infiammatorie. Viene assunta a scopo voluttuario al dosaggio di 2000 mg per il raggiungimento di uno stato euforico. Solitamente, la benzidamina viene estratta dal farmaco ed iniettata direttamente in vena, per un effetto psicotropo più rapido, oppure viene assunta per via sublinguale [30]. Le interazioni della benzidamina con i recettori presenti a livello del sistema nervoso centrale non sono ancora state ben chiarite, anche se il farmaco sembra avere effetto cannabinergico. Da sperimentazione animale (su topi), è emerso che ha un potente effetto rinforzante e che tale effetto è notevolmente facilitato negli animali nei quali sono già state somministrate eroina e cocaina: ciò indica una sensibilizzazione crociata tra benzidamina e droghe di abuso. L'abuso della benzidamina è un fenomeno diffuso soprattutto in Brasile e Polonia, meno in Italia [31] [32]. Sono stati riportati casi di psicosi in seguito ad assunzione di dosi elevate di benzidamina [33].

1.6.5 ANTISTAMINICI

DIFENIDRAMINA

La difenidramina è un farmaco antistaminico. Ha azione broncodilatatrice, spasmolitica e sedativa. Viene utilizzata al dosaggio terapeutico di 75-200 mg/die, suddiviso in più somministrazioni, per il trattamento delle dermatiti allergiche. Viene anche utilizzata per il trattamento di tosse, nausea, vomito, mal d'auto e insonnia [34] [35]. Trova impiego nel trattamento dei tremori tipici del Parkinson [36]. La difenidramina deve i suoi effetti all'azione antagonista nei confronti dei recettori H_1 istaminici. Presenta anche azione antagonista nei confronti dei recettori muscarinici dell'acetilcolina: tale meccanismo è implicato nel potenziale di abuso di questo farmaco [37]. È attualmente uno dei farmaci di cui viene fatto maggiormente abuso in America, per via della facile reperibilità. La difenidramina è disponibile come farmaco da banco sia sotto forma di pillole che in forma liquida, entrambi acquistabili sia in farmacia che online. Tra i farmaci disponibili sotto forma di compresse, i più usati in America sono: Benadryl, Benylin, Dramamine, Nytol, Sominex, ZzzQuil. Alcuni di questi prodotti contengono altri principi attivi, ma per la maggior parte è presente solamente difenidramina. In forma liquida può essere assunta per via orale o intravenosa da chi ne fa abuso. Nei mercati online di vendita illecita di farmaci e droghe, è disponibile la difenidramina sotto forma di polvere che può essere assunta per via orale o endovenosa. Viene fatto abuso di difenidramina a dosaggi superiori a 200 mg in un'unica somministrazione. Secondo quanto riportato da chi ne fa abuso, dosi inferiori a 300 mg producono irrequietezza, rilassamento muscolare e uno stato descritto come "high", mentre

dosi superiori a 500 mg iniziano a produrre uno stato di delirio, con allucinazioni sia visive che uditive talmente vivide da sembrare reali. I soggetti che hanno assunto dosi tra questi due estremi (300-500 mg) hanno riportato esperienze non piacevoli e disforiche. A dosaggi molto elevati, i sintomi sono molto simili ad una psicosi acuta [38]. Anche se dosi basse di difenidramina provocano sonnolenza, a dosaggi molto elevati ha effetti stimolanti sul corpo, mantenendo il soggetto in stato di veglia. La maggior parte degli effetti collaterali della difenidramina sono dovuti all'interazione con i recettori muscarinici e consistono in: depressione del sistema nervoso centrale, agitazione, psicosi tachicardia, xerostomia, midriasi.

DIMENIDRINATO

Il dimenidrinato è un principio attivo con proprietà antiemetica e anticinetosica, utilizzato come ausilio per mal d'auto, d'aereo e di mare. È antagonista del recettore dell'istamina H_1 : ciò gli conferisce attività deprimente a livello del centro del vomito, fondamentale per il controllo di nausea ed emesi. L'effetto anticinetosico è probabilmente dovuto ad un'attività antimuscarinica. Viene utilizzato al dosaggio terapeutico di 50-100 mg suddiviso in 3/4 somministrazioni giornaliere. Dosi di 750-1250 mg sono correlate con l'abuso. Gli effetti ricercati sono euforia ed allucinazioni [39]. Tali effetti sono dovuti ad interazione sia diretta che indiretta con neurotrasmettitori diversi dall'istamina, quali acetilcolina, serotonina, noradrenalina e dopamina. L'assunzione è tipicamente per via orale e nella maggior parte dei casi viene assunto singolarmente. Tra gli effetti collaterali dovuti all'assunzione di alte dosi di dimenidrinato si possono elencare: pupille fisse

e dilatate, febbre, aritmie, tachicardia sinusale, convulsioni focali e generalizzate. I soggetti che abusano di dimenidrinato possono anche andare incontro a coma, che di solito progredisce in collasso cardiopolmonare e morte [40].

1.6.6 ANTIPSICOTICI

OLANZAPINA

L'olanzapina è un antipsicotico atipico utilizzato principalmente come stabilizzatore dell'umore al dosaggio terapeutico di 10-20 mg/die. Blocca svariati recettori: serotoninergici 5-HT_{2A}, dopaminergici D₂ e D₄, muscarinici M₁, istaminergici H₁, serotoninergici 5-HT_{2C} e da 5-HT₃ a 5-HT₆, adrenergici α_1 . La sua affinità risulta superiore nei confronti dei recettori 5-HT_{2A} rispetto ai recettori D₂ [41]. Viene assunta a dosaggi molto elevati (fino a 11 gr) per via dei suoi effetti sedativi e ansiolitici piuttosto che per le sue proprietà antipsicotiche. Oltre che per via orale, il farmaco viene assunto anche per inalazione [42].

QUETIAPINA

La quetiapina è un antipsicotico atipico. Il dosaggio terapeutico è 400-800 mg/die e viene prescritta per il trattamento di schizofrenia, disturbo bipolare, depressione maggiore e off-label per il trattamento di ansia e insonnia. La sua attività è legata all'azione stimolante nei confronti dei recettori 5-HT_{1A} e all'inibizione dei recettori 5-HT_{2A} della serotonina. Inibisce, in maniera minore, i recettori D₁ e D₂ della dopamina. Possiede affinità per i recettori adrenergici α_1 e α_2 e per i

recettori H_1 dell'istamina. Assunzioni di dosi elevate di quetiapina (fino a 19 gr) provocano effetti ricreativi che sembrano essere legati alla rapida dissociazione dai recettori della dopamina e al rilascio di dopamina a livello prefrontale, mediato dall'attivazione del recettore $5-HT_{1A}$ e dall'inibizione del recettore $5-HT_{2A}$. Non si escludono altri fattori o effetti farmacologici, ancora oggetto di studio, alla base del potenziale uso improprio, quali il blocco della ricaptazione della noradrenalina correlata alla norquetiapina (metabolita attivo della quetiapina mediato dal citocromo CYP3A4) e l'azione antagonista nei confronti del recettore $5-HT_7$. Viene fatto abuso di quetiapina sia singolarmente (nota aneddoticamente come "Susie Q", "Quell" e "baby heroin"), che in associazione a cocaina ("Q ball") o marijuana ("Maq ball"). A scopo voluttuario la quetiapina viene generalmente inalata (inalazione di compresse triturate) oppure assunta per os. Sono riportati casi di abuso intravenoso (iniezione di compresse disciolte) di quetiapina, soprattutto da parte di soggetti con precedente storia di poliabuso di droghe [43]. Sia la formulazione a rilascio prolungato che quella a rilascio immediato sono generalmente ben tollerate, ma viene preferita la formulazione a rilascio immediato, in quanto quella a rilascio prolungato presenta un picco sierico ritardato (di circa 3 ore). Alcuni soggetti che fanno uso di quetiapina illegalmente riferiscono che l'abuso di questa sostanza provoca effetti sedativi, ansiolitici e calmanti, oltre che allucinazioni ed euforia [44].

1.6.7 BARBITURICI

I barbiturici sono farmaci attualmente desueti che agiscono a livello del sistema nervoso centrale. Sono stati i primi farmaci utilizzati su larga scala come ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici. Possono essere usati come analgesici, con effetti piuttosto deboli. Devono i loro effetti all'interazione con i recettori GABA_A: agiscono su questi aumentando il tempo di apertura dei canali ionici del cloro, cosicché aumenta l'affinità del recettore per il GABA, principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale, che agisce riducendo l'attività neuronale [45]. Trovano utilizzo soprattutto in ambito anestesiológico e nel trattamento di epilessia e di emicrania acuta: il diverso utilizzo dipende dalla struttura chimica dei vari barbiturici. Il fenobarbitale presenta maggiore attività antiepilettica a dosi che non causano sedazione. La dose terapeutica di fenobarbitale è 60-120 mg/die. Il tiopentale è il più utilizzato nell'ambito anestesiológico: viene iniettato endovena al dosaggio di 100-150 mg, in 10-15 secondi, per indurre l'anestesia generale. I barbiturici sono stati ampiamente sostituiti dalle benzodiazepine nel trattamento di ansia e insonnia, poiché queste ultime sono meno pericolose in caso di sovradosaggio. Possono provocare dipendenza fisica e/o psicologica. Viene fatto abuso di barbiturici soprattutto in associazione a droghe, come anfetamine o eroina, associazioni che possono risultare fatali [46]. I soggetti che ne fanno abuso riportano i seguenti effetti: sedazione (da uno stato letargico fino alla completa incoscienza), rilassamento muscolare, euforia (soprattutto i barbiturici a breve durata d'azione), soppressione dell'ansia, disinibizione. La combinazione di barbiturici con altri depressivi GABAergici come alcol o benzodiazepine è particolarmente pericolosa poiché si legano a siti allosterici distinti sul recettore

GABA_A, potenziandosi a vicenda: le benzodiazepine aumentano la frequenza con cui i canali dello ione cloro si aprono, mentre i barbiturici ne aumentano la durata di apertura. Tra gli effetti indesiderati riportati in seguito all'assunzione di elevate dosi di barbiturici vengono riportati: grave decelerazione del pensiero, confusione, delirio, depressione respiratoria, coma, morte.

1.6.8 BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine sono una classe di farmaci ampiamente utilizzata, soprattutto per il loro effetto ansiolitico. La loro azione è dovuta al potenziamento dell'inibizione neurale mediata dal GABA: gli effetti derivano dall'interazione con i recettori ionotropici GABA_A presenti a livello del sistema nervoso centrale, potenziando l'azione dovuta alla presenza del GABA stesso [47]. Nel 1960, con l'introduzione del clordiazepossido (Librium), le benzodiazepine hanno rapidamente sostituito i barbiturici come sedativi-ipnotici, per la relativa sicurezza delle stesse, dal momento che causano una depressione respiratoria significativamente inferiore e sono raramente letali in caso di sovradosaggio. Le benzodiazepine, a seconda del principio attivo, vengono utilizzate come ansiolitici o come induttori del sonno; alcune trovano impiego nel trattamento dell'epilessia [48] [49]. Se usate da sole, comportano un rischio estremamente basso di tossicità acuta. Tuttavia, vengono spesso utilizzate con altri tipi di farmaci, compresi quelli con potenziale di abuso, che possono aumentare gli effetti tossici delle benzodiazepine. Possono interagire sinergicamente con altre sostanze depressive del sistema nervoso centrale, quali ipnotici, antidepressivi, sedativi, neurolettici,

anticonvulsivanti, antistaminici e alcol. Raramente viene fatto abuso di benzodiazepine singolarmente; più spesso vengono assunte in concomitanza di alcol o altre sostanze, più comunemente oppioidi [50] [51]. Gli effetti ricercati da chi fa abuso di benzodiazepine sono soppressione dell'ansia e delle emozioni, euforia e totale rilassamento. Le prescrizioni mediche costituiscono la principale fonte di approvvigionamento per chi ne fa abuso. Vengono assunte dai tossicodipendenti per potenziare gli effetti euforizzanti degli oppioidi, per alleviare la sindrome da astinenza e per aumentare gli effetti dell'alcol. Le benzodiazepine a breve durata d'azione sono le preferite tra i tossicodipendenti, per via della loro rapidità d'azione. In generale, le sostanze che alterano l'umore sono più altamente rinforzanti nei soggetti tossicodipendenti se hanno rapida insorgenza d'azione, elevata potenza, breve durata d'azione, elevata purezza e solubilità in acqua (per uso endovenoso) o elevata volatilità (capacità di vaporizzare se fumate). I dati suggeriscono che le benzodiazepine altamente lipofile, come il diazepam, e quelle con breve emivita ed elevata potenza, come il lorazepam o l'alprazolam, sono le benzodiazepine più rinforzanti e di cui viene fatto più misuso ed abuso [52] [53] [54]. Tuttavia, anche benzodiazepine ad alta potenza e con lunga emivita, come il clonazepam, sembrano spesso abusate come droga da strada [55].

1.6.9 GABAPENTINOIDI

I gabapentinoidi pregabalin (dosaggio terapeutico 150-600 mg/die) e gabapentin (dosaggio terapeutico fino a 900-1800 mg/die) sono composti strutturalmente simili ampiamente utilizzati in neurologia e psichiatria. Hanno attività antiepilettica

e sono utilizzati per il trattamento delle crisi parziali. Presentano anche attività analgesica e vengono utilizzati per il controllo del dolore neuropatico. Si legano con alta affinità alla subunità $\alpha 2\delta$ del canale del calcio, provocando una riduzione del rilascio di molecole eccitatorie. Possiedono proprietà GABA-mimetiche che sembrano essere correlate al loro potenziale di abuso, dal momento che ne derivano effetti sia diretti che indiretti sul sistema di ricompensa dopaminergico [56]. Il pregabalin è caratterizzato da maggiore potenza, assorbimento più rapido e livelli di biodisponibilità maggiori rispetto al gabapentin. La loro assunzione a dosaggi molto elevati (1000-4800 mg di pregabalin e fino a 12000 mg di gabapentin) rappresenta un valido sostituto delle droghe illecite più comuni [57]. La via di somministrazione maggiormente utilizzata è orale, ma sono stati riportati casi di somministrazione intravenosa, rettale o inalatoria. Sia il pregabalin che il gabapentin possono essere assunti singolarmente o in associazione con altre sostanze psicotrope. Il pregabalin viene combinato ad alcol, GHB o oppiacei. Il gabapentin viene assunto insieme a cannabis, alcol, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), LSD, anfetamine o GHB [56]. Gli effetti che vengono ricercati sono rilassamento, euforia e maggiore socievolezza [58].

1.6.10 NOOTROPI

MODAFINIL

Il modafinil è un farmaco nootropo. Viene prescritto al dosaggio terapeutico di 200-400 mg/die per il trattamento di ipersonnia e narcolessia, in quanto promuove la vigilanza. Può essere prescritto off-label per il trattamento della disfunzione

cognitiva in alcuni disturbi psichiatrici, tra cui schizofrenia e disturbo da deficit di attenzione/ipervattività. Agisce aumentando la trasmissione dopaminergica: blocca il trasportatore DAT, mantenendo elevata la concentrazione di dopamina nello spazio extracellulare. Il potenziale di abuso del modafinil è proprio da ricondurre alla sua interazione con il DAT e alla capacità di aumentare i livelli di dopamina a livello del nucleo accumbens [59]. Viene fatto utilizzo a scopo ricreativo a dosaggi di 4000-4500 mg. La via di somministrazione è solitamente orale. Può essere fatto abuso di modafinil singolarmente, ma più frequentemente viene associato ad altre sostanze, quali MDMA, LSD, bupropione, benzodiazepine o alcol. Gli effetti ricercati sono: aumento della vigilanza, accelerazione del pensiero, miglioramento della memoria, amplificazione delle emozioni, miglioramento della performance fisica, soppressione dell'appetito. Gli effetti collaterali tipicamente riportati da chi ne fa abuso sono eccitazione, agitazione, insonnia e tachicardia. Sono stati riportati episodi di mania e psicosi in seguito ad ingestione di elevate dosi di modafinil; ciò suggerisce l'urgenza di responsabilizzare le persone sui rischi connessi all'uso smodato e prolungato, in quanto potrebbe produrre effetti dannosi alla funzione cognitiva [60] [61]. Non sono riportati in letteratura episodi di tossicità potenzialmente letali [62].

PIRACETAM

Il piracetam è un farmaco nootropo. Agisce come modulatore allosterico positivo del recettore glutammatergico AMPA: questa interazione comporta miglioramento delle performance, delle funzioni cognitive e della memoria, secondo quanto

confermato da studi condotti su animali [63]. Rientra nella categoria degli IPEDs (image and performance enhancing drugs), proprio per la sua capacità di migliorare l'efficienza delle funzioni cerebrali superiori. Trova impiego nel trattamento del mioclono corticale, in monoterapia o in combinazione con altri farmaci, ed il dosaggio terapeutico massimo al quale viene prescritto è 9,6 gr/die, suddiviso in più somministrazioni giornaliere. Viene utilizzato a scopo ricreativo a dosaggi dieci volte superiori (fino a 80 gr/die) nel caso in cui la via di assunzione sia orale, oppure viene assunto tramite insufflazione nasale ad un dosaggio fino a 7 gr/die. Viene fatto abuso di piracetam per la capacità di migliorare la performance cognitiva e per le sue proprietà psichedeliche. Coloro che ne fanno abuso sono soprattutto soggetti con storia di poliabuso di droghe, per cui viene spesso assunto in concomitanza con ketamina, LSD, cocaina, alcool o metanfetamina [64] [65]. Gli effetti indesiderati segnalati da chi fa abuso di piracetam sono agitazione psicomotoria, astenia, vertigini, perdita di memoria, mal di testa e grave diarrea.

1.6.11 OPPIOIDI

BUPRENORFINA

La buprenorfina è un farmaco di origine semisintetica appartenente alla classe degli analgesici oppioidi. È agonista parziale dei recettori μ oppioidi ed imita strutturalmente le endorfine endogene. Al pari delle endorfine endogene, provoca euforia, sollievo dal dolore ed effetti ansiolitici. Viene impiegata nel trattamento del dolore di diversa origine e natura, di intensità da moderato a severo, sia acuto che

cronico. Viene inoltre utilizzata nei programmi di disassuefazione dagli oppioidi. La dose terapeutica consigliata dipende dalla via di assunzione del farmaco e dal motivo della prescrizione. Nel trattamento del dolore, la dose consigliata è 300-600 µg per via parenterale o 200-400 µg per via sublinguale, da ripetere secondo necessità ogni 6-8 h. Nel trattamento della dipendenza da oppioidi, la dose è 0,8-4 mg/die per via sublinguale, con possibilità di aumentare gradualmente la dose fino ad un massimo di 32 mg/die. Nonostante fosse ritenuta un farmaco a basso potenziale di abuso, la buprenorfina si è dimostrata avere un alto potenziale, favorito dalla facile disponibilità e dal basso costo. L'abuso e la diversione della buprenorfina, in particolare sotto forma di compresse sublinguali contenenti tale principio attivo, sono fenomeni sempre più diffusi [66]. I tossicodipendenti riportano, in seguito ad assunzione di buprenorfina, il raggiungimento di uno stato euforico che può essere accentuato dall'uso simultaneo di altri farmaci [67].

DESTROMETORFANO

Il destrometorfano è un oppioide presente in molti farmaci da banco comunemente utilizzati per il trattamento di raffreddore e tosse, in combinazione con antistaminici e/o pseudoefedrina [68]. Viene utilizzato al dosaggio terapeutico massimo di 120 mg/die. A dosaggi sopra-terapeutici (fino a 1050 mg) ha effetti psicoattivi correlati alla dose, che vanno dalla compromissione del funzionamento motorio, cognitivo e percettivo, alle allucinazioni e alle esperienze oniriche o al delirio, con allucinazioni visive e stati dissociativi che possono predisporre gli utenti a comportamenti aggressivi. Gli effetti psicoattivi del destrometorfano sono attribuiti anche al

destrorfanolo, suo metabolita: entrambi sono antagonisti del recettore glutammatergico NMDA ed hanno un meccanismo d'azione simile alla ketamina e alla fenciclidina. L'azione sui recettori del glutammato è alla base dell'ipotesi dopaminergica, dal momento che il glutammato esercita un controllo sia stimolante che inibente (attraverso interneuroni GABA) sui percorsi dopaminergici subcorticali, causando, come effetto finale, un aumento del livello di dopamina [69]. Il destrometorfanolo ha anche effetti sui trasportatori serotoninergici e su altri target proteici, che potrebbero spiegare le sue proprietà.

FENTANILE

Il fentanile è una potente sostanza oppioide della classe delle piperidine. È un forte agonista dei recettori μ -oppioidi, da 40 a 50 volte più potente dell'eroina pura e da 80 a 100 volte più potente della morfina. Si trova in commercio in diverse formulazioni, quali cerotti transdermici, compresse, spray nasali e inalatori. Viene venduto illegalmente sotto forma di polvere, spesso "tagliato" o venduto come eroina o altre droghe. Il fentanile e i suoi analoghi rappresentano un problema emergente soprattutto negli Stati Uniti, dove sono la causa più frequente di decessi dovuta ad overdose da oppioidi [4]. Gli effetti conseguenti all'abuso sono simili a quelli provocati dall'eroina, e includono analgesia, sedazione ed euforia. Ha rapida insorgenza e breve durata d'azione rispetto ad altri oppioidi: ciò può spingere il soggetto a ripetute autosomministrazioni. È altamente pericoloso a causa della sua capacità di dare dipendenza e della difficoltà con cui può essere dosato in sicurezza, per via della sua potenza. La via di somministrazione

utilizzata da chi ne fa abuso è prevalentemente endovenosa. Data la difficile reperibilità del fentanile sotto forma di fiale, viene spesso estratto il principio attivo da cerotti transdermici e poi iniettato endovena, pratica che può risultare fatale [70]. Altra pratica meno comune, ma che può risultare ugualmente fatale, è l'inalazione del fentanile dopo volatilizzazione del principio attivo da cerotti transdermici, previo riscaldamento degli stessi. L'overdose di fentanile può essere causa di morte, soprattutto se assunto insieme ad altre droghe, come l'eroina [71].

LOPERAMIDE

La loperamide è un principio attivo presente in molti farmaci con attività antidiarroica. Il dosaggio terapeutico massimo è 16 mg/die. La sua azione è legata all'interazione con i recettori oppioidi, in particolar modo agisce come agonista dei recettori μ presenti a livello dei plessi intramurali e, in misura minore, come agonista dei recettori κ e δ . Viene assunta a scopo voluttuario a dosi molto elevate (fino a 1600 mg, cento volte tanto la dose giornaliera massima consigliata), in quanto alle dosi terapeutiche non raggiunge in concentrazioni efficaci il sistema nervoso centrale, per via della bassa biodisponibilità sistemica in seguito ad assunzione orale [72]. Sono state riportate assunzioni tramite insufflazione, previa triturazione delle compresse. Può essere assunta sia singolarmente che in associazione ad altre sostanze, come ossicodone, cannabis o ansiolitici. È conosciuta come "metadone dei poveri". Gli effetti ricercati da chi ne fa abuso sono depressione del sistema nervoso centrale ed euforia; può essere assunto per contrastare i sintomi da astinenza da eroina o metadone. La sua

assunzione a dosi molto elevate non è scevra da rischi, primo fra tutti la cardiotoxicità: può determinare allungamento del QT, torsioni di punta, sincope, arresto cardiaco e, conseguentemente, morte [73]. Proprio per il suo effetto cardiossico, è sconsigliato il suo utilizzo in associazione a farmaci che provocano allungamento del QT, come amiodarone, aloperidolo e metadone.

OSSICODONE

L'ossicodone è un farmaco semisintetico appartenente alla classe degli antidolorifici oppioidi. Viene assunto oralmente alla dose terapeutica di 5-15 mg e utilizzato per il trattamento del dolore da moderato a severo. Se associato a paracetamolo trova impiego nel trattamento del dolore di origine degenerativa, da moderato a grave, in corso di patologie muscoloscheletriche e nel trattamento del dolore di origine oncologica, da moderato a grave [74] [75]. L'ossicodone produce effetti tipici degli agonisti dei recettori μ oppioidi, suggerendo somiglianza farmacologica con gli oppioidi più tradizionali, come codeina e morfina. Gli oppioidi imitano strutturalmente le endorfine endogene, e la loro assunzione provoca euforia, sollievo dal dolore ed effetti ansiolitici. Studi condotti su animali suggeriscono che l'effetto dell'ossicodone potrebbe essere mediato da diversi recettori: nei topi diabetici il recettore κ degli oppioidi sembra implicato nel sollievo dal dolore; nei topi non diabetici il recettore μ_1 degli oppioidi sembra essere il principale responsabile di questo effetto [76]. Viene fatto abuso di ossicodone assumendolo per via endovenosa o tramite insufflazione nasale [77].

TRAMADOLO

Il tramadolo è un farmaco di origine sintetica appartenente alla classe degli antidolorifici oppioidi. Viene utilizzato per il trattamento del dolore ed è un analgesico sicuro ed efficace nei pazienti di tutte le età che soffrono di dolore cronico, da moderato a grave, compreso il dolore reumatologico e quello neuropatico [78]. L'effetto analgesico del tramadolo deriva dal suo coinvolgimento sia nei meccanismi oppioidi, con azione agonista dei recettori μ oppioidi, sia nei meccanismi monoaminergici di trasmissione del segnale del dolore [79]. L'azione monoaminergica è dovuta alla sua formulazione come miscela racemica di due enantiomeri e il meccanismo d'azione è correlato alla capacità dell'uno di inibire la ricaptazione della noradrenalina ed alla capacità dell'altro di inibire la ricaptazione della serotonina: entrambi i meccanismi contribuiscono in modo significativo alla sua attività analgesica, bloccando gli impulsi nocicettivi a livello spinale [80]. Viene assunto in forma cloridrata al dosaggio di 50-100 mg per via orale, intramuscolare o endovenosa, con possibilità di ripetere l'assunzione ogni 4 ore, non superando la dose di 400 mg/die. Viene fatto abuso di tramadolo singolarmente o in associazione con altri farmaci, come benzodiazepine, gabapentin o dimenidrato. Gli effetti ricercati da chi fa abuso di tramadolo sono: euforia (descritta come una sensazione potente e travolgente di beatitudine emotiva e appagamento), rilassamento, soppressione dell'ansia, accelerazione del pensiero, potenziamento della capacità ideativa e sollievo dal dolore. Sebbene il tramadolo abbia azione ansiolitica, può potenzialmente causare ansia in determinate condizioni: tale effetto può essere attribuito alle proprietà noradrenergiche della sostanza. Altro effetto paradossale, sebbene gli oppioidi siano ben noti per la loro capacità di

migliorare l'umore, è l'aumentata sensibilità del soggetto agli stimoli irritativi, che si manifesta con improvvise esplosioni di rabbia e aggressività (ciò è colloquialmente noto come "rabbia da oppiacei"). Tale fenomeno sembra conseguenza anche delle sue proprietà noradrenergiche e si verifica più frequentemente in seguito a prolungato ed intenso uso.

1.6.12 SOSTANZE STIMOLANTI LA PERFORMANCE

CLENBUTEROLO

Il clenbuterolo è un farmaco broncodilatatore. Viene utilizzato per molte patologie dell'apparato respiratorio, tra cui asma bronchiale, bronchite cronica ed enfisema polmonare. Il dosaggio terapeutico è 20-60 µg/die. È un farmaco ad attività simpatico-mimetica, con azione agonista selettiva nei confronti dei recettori β_2 adrenergici. A dosi molto elevate è stata dimostrata la sua azione agonista anche nei confronti dei recettori β_1 adrenergici. La sua azione è duplice: induce rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree, riducendo il broncospasmo, e, al tempo stesso, provoca rilassamento della muscolatura liscia delle arteriole, aumentando l'apporto sanguigno. Proprio per questa sua ultima caratteristica, rientra nella categoria dei farmaci IPEDs (Image and Performance Enhancing Drugs). Viene fatto abuso di clenbuterolo per perdere peso e per incrementare le masse muscolari, motivi per il quale viene assunto soprattutto dai bodybuilders, ad un dosaggio di 300-4500 µg [81]. Può essere assunto sia singolarmente che in associazione ad alcol, cannabinoidi, cocaina o anfetamina. La via di assunzione può essere orale o intravenosa, quest'ultima maggiormente correlata agli effetti

collaterali. Gli effetti collaterali sono dose-dipendenti e consistono in tremori, tachicardia, fibrillazione atriale, infarto acuto del miocardio e rabdomiolisi [82] [83] [84].

1.6.13 SIMPATICO-MIMETICI

PROPILESEDRINA

La propilesedrina è un farmaco simpatico-mimetico. Ha proprietà stimolanti ed anoressizzanti. In Italia questo principio attivo non è presente in alcun farmaco. In Europa veniva commercializzato, con il nome di Obesin, un farmaco per la soppressione dell'appetito, ora ritirato dalla vendita. In America è presente in molti decongestionanti nasali, primo fra tutti il Benzedrex, farmaco da banco utilizzato per il trattamento di raffreddore, allergie e rinite allergica. Il dosaggio terapeutico consigliato è 75-100mg/die di propilesedrina in forma cloridrata. Dal punto di vista chimico, risulta essere un analogo strutturale della metanfetamina. È possibile sintetizzarla da quest'ultima proprio in virtù della loro somiglianza strutturale. La propilesedrina è uno stimolante del sistema nervoso centrale: provoca rilascio di dopamina e noradrenalina, bloccando il reuptake di questi neurotrasmettitori, tramite legame con i rispettivi trasportatori, e ne aumenta la concentrazione a livello extracellulare. Come le anfetamine, è agonista dei recettori TAAR1 presente nel sistema nervoso a livello della membrana plasmatica del terminale presinaptico: il legame con tali recettori inverte l'attività dei trasportatori di dopamina, noradrenalina e serotonina, portando ad un aumentato rilascio di queste monoamine nella fessura sinaptica. Inoltre, sembra svolgere un'attività

antagonista nei confronti del trasportatore vescicolare delle monoamine VMAT2: ne deriva un loro ulteriore aumento nello spazio sinaptico. L'attività a livello del sistema nervoso centrale della propilesedrina risulta quindi essere simile a quella delle anfetamine, ma meno potente. L'abuso di propilesedrina è molto comune in America, oltre che per i suoi effetti simil-anfetaminici, anche per via della facile reperibilità. Viene assunta a scopo ricreativo a dosaggi fino a 800 mg. Le vie di somministrazione utilizzate sono quella orale e quella endovenosa [85]. Può essere fatto abuso di propilesedrina sia singolarmente che in associazione ad altre sostanze, come farmaci nootropi, destrometorfano o alcol. Gli effetti ricercati da chi ne fa abuso sono: euforia (molto simile a quella riportata in seguito all'assunzione di metanfetamina), miglioramento della memoria, accelerazione del pensiero, aumento dello stato di vigilanza, aumento della libido. La propilesedrina è anche considerata un potente stimolante energetico e la sua assunzione comporta un miglioramento della performance fisica, con effetto maggiore rispetto a quello indotto dal modafinil. Tutti questi effetti aumentano in modo progressivo all'aumento della quantità di farmaco assunta. Per quanto riguarda gli effetti collaterali in seguito al sovradosaggio, i più temuti sono quelli a livello del sistema cardiocircolatorio, come crisi ipertensive, spesso anche fatali, e la psicosi [86]. Alcuni utenti riportano altri effetti indesiderati: spasmi muscolari, cefalea, distress respiratorio, visione offuscata, perdita intermittente dell'udito, allucinazioni.

PSEUDOEFEDRINA

La pseudoefedrina è un farmaco simpatico-mimetico. In America è presente in alcuni farmaci da banco, in particolare nei decongestionanti nasali [87]. In Italia non sono attualmente in vendita farmaci contenenti pseudoefedrina come singolo principio attivo, ma sono commercializzati diversi farmaci in associazione ad altre sostanze, quali acido acetilsalicilico, destrometorfano, cetirizina, ibuprofene e paracetamolo. Tali combinazioni di sostanze, a seconda del principio attivo associato, vengono utilizzate per il trattamento di: mal di testa, mal di gola, rinite allergica, raffreddore, tosse, affezioni congestizie delle prime vie respiratorie, sintomi dell'influenza, dolori, febbre. Gli effetti della pseudoefedrina sono conseguenza della sua affinità per i recettori α -adrenergici e, in misura minore, per i recettori β -adrenergici. Agisce direttamente sui recettori α -adrenergici presenti nella muscolatura liscia dei vasi, causando vasocostrizione a livello della mucosa del tratto respiratorio, provocando riduzione del gonfiore delle mucose nasali, della congestione nasale, dell'edema e dell'iperemia tissutale, con conseguente aumento della pervietà nasale. Il dosaggio terapeutico consigliato è 180-240 mg di pseudoefedrina in forma cloridrata. L'abuso di suddetto farmaco è documentato in alcuni Paesi, come la Polonia. Può essere fatto abuso di pseudoefedrina singolarmente o in associazione ad altre sostanze: destrometorfano, difenidramina ed altri antistaminici, modafinil e varie benzodiazepine [88]. La via di assunzione è solitamente orale, tramite ingestione di pillole oppure di soluzioni liquide (sciroppi), che si trovano comunemente in vendita nelle farmacie. Se la pseudoefedrina viene ingerita a scopo voluttuario singolarmente, solitamente viene assunta ad un dosaggio 240-420 mg, mentre se ingerita in associazione ad altre sostanze viene

assunta a dosaggi simili a quelli terapeutici. Tra gli effetti indesiderati vengono riportati irritabilità, ansia, psicosi, paranoia, allucinazioni uditive, allucinazioni visive e tattili [89].

2. SCOPO DELLO STUDIO

Le evidenze scientifiche dimostrano che molteplici farmaci soggetti a prescrizione e farmaci da banco hanno effetti psicoattivi e sono in grado di alterare la performance psico-motoria, soprattutto se assunti ad elevati dosaggi e/o contemporaneamente ad alcol, droghe e/o altri farmaci. Ciò ha ripercussioni anche sulla idoneità alla guida del soggetto.

Il presente studio ha l'obiettivo di verificare nei soggetti sanzionati per guida sotto l'influenza di alcol e/o droga l'effettivo uso e/o abuso di questi farmaci psicotropi in campioni biologici (urine). È stata altresì valutata l'eventuale correlazione tra soggetti positivi per l'assunzione delle sostanze analizzate e il numero delle sanzioni, il numero dei sinistri, il valore dell'alcolemia al momento del sinistro/sanzione, il punteggio dell'Audit C e alcuni parametri di laboratorio (MCV, bilirubina, AST, ALT, GGT, alcoluria).

3. MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati per questo studio i soggetti giunti presso la sede di Medicina Legale dell'UNIVPM nel periodo che va dall'inizio di Giugno 2020 alla metà di Settembre 2020, per essere sottoposti ad accertamento tossicologico forense di idoneità alla guida perché già sanzionati ai sensi degli Art. 186 C.d.S e/o Art. 187 C.d.S.. I campioni biologici (urine) dei soggetti sono stati sottoposti ad analisi immunologica di screening in chemiluminescenza con l'immunoanalizzatore Evidence MultiSTAT (Randox Laboratories) presso il laboratorio di Medicina Legale dell'UNIVPM e successivamente ad analisi di conferma cromatografico-spettrofotometrica presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità.

I dati ottenuti sono stati analizzati mediante analisi descrittiva con Excel 10.0. L'analisi statistica di tipo inferenziale è stata eseguita mediante SPSS utilizzando il test di Fischer ed il T-Test.

3.1 ACCERTAMENTO TOSSICOLOGICO FORENSE DI IDONEITÀ ALLA GUIDA

L'accertamento tossicologico forense di idoneità alla guida consta di visita medica alla quale vengono sottoposti tutti i soggetti ai quali è stata ritirata, revocata o sospesa la patente in seguito a rilevamento di guida sotto l'influenza di alcol o sostanze stupefacenti. Il referto della visita è quindi vagliato dalla Commissione Medica Locale Patenti, ente che valuta che il soggetto abbia tutti i requisiti psicofisici di idoneità alla guida richiesti.

Prima della visita, viene prelevato un campione di sangue al soggetto, sul quale vengono rilevati i valori di MCV, bilirubina totale, AST, ALT, GGT, CDT.

Nella parte iniziale della visita si raccolgono i dati anagrafici del soggetto (nome, cognome, data e luogo di nascita, età, sesso, indirizzo di residenza attuale e codice fiscale), si indica il motivo per il quale il soggetto si presenta a visita (idoneità alla guida, rilascio o revisione della patente) e la categoria della patente conseguita dal soggetto. Si specifica se la sanzione a carico del soggetto è avvenuta ai sensi dell'Art. 186 C.d.S (guida sotto l'influenza di alcool) oppure ai sensi dell'Art. 187 C.d.S. (guida in stato di alterazione psicofisica dopo l'assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope).

Il soggetto riferisce il suo grado di scolarità, lo stato civile, la situazione abitativa e l'occupazione.

Per quanto riguarda l'anamnesi, in primis si indaga il consumo alcolico dei familiari, in particolare dei genitori del soggetto. Successivamente si chiede al soggetto se è stato espletato o meno il servizio militare, il numero figli, il numero di sigarette fumate e il numero di caffè solitamente consumati giornalmente. Si chiede al soggetto se l'appetito è regolare o meno, se ha particolari restrizioni alimentari e se ha notato variazioni di peso negli ultimi tre mesi.

Relativamente all'anamnesi patologica e farmacologica, si chiede al soggetto se è portatore di patologie per le quali è seguito dallo specialista e l'attuale terapia farmacologica, soffermandosi in particolar modo sull'utilizzo di farmaci con azione diretta a livello del sistema nervoso centrale (ipnoinducenti, ansiolitici, antidepressivi, neurolettici, benzodiazepine, IMAO, SSRI, SNRI, NaRI, NDRI). Ai

soggetti sanzionati ai sensi dell'Art. 187 C.d.S. viene chiesto di riferire le sostanze delle quali hanno abusato in passato (cannabinoidi, allucinogeni, oppiacei, cocaina, anfetamine, sedativi, ipnotici, ansiolitici, inalanti).

Vengono indagati eventuali precedenti traumatologici, indicando se il soggetto ha subito infortuni su strada, sul lavoro o in altra circostanza.

Si riportano il numero delle sanzioni e dei sinistri a carico del soggetto (sanzioni ex Art. 186 C.d.S., sinistri ex Art. 186 C.d.S., sanzioni ex Art. 187 C.d.S., sinistri ex Art. 187 C.d.S., sanzioni ex Art. 186 e 187 C.d.S., sinistri ex Art. 186 e 187 C.d.S.).

A seguire viene effettuata l'anamnesi alcolologica e tossicologica e vengono riportate le occasioni durante le quali al soggetto è stata ritirata la patente, riportando: la data dell'accaduto, le dinamiche, se il ritiro è avvenuto a seguito di un controllo etilometrico in un posto di blocco oppure a seguito di un sinistro, il valore dell'alcolemia al momento del sinistro/sanzione, se è avvenuta la revoca o la sospensione della patente e la durata di queste ultime.

L'ultima parte dell'anamnesi, rappresentata dall'Audit C, è l'anamnesi finalizzata ad indagare le abitudini alcoliche e la propensione al bere. Questa parte viene svolta ponendo al soggetto tre specifiche domande (si tratta delle prime tre domande del test Audit completo) riguardanti le sue abitudini alcoliche. L'Audit C è riportato nella Figura 1.

AUDIT TEST – AUDIT C

1. Con quale frequenza consuma bevande alcoliche?

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| (0) Mai | (3) da 2 a 3 volte alla settimana |
| (1) Una volta al mese o meno | (4) 4 o più volte alla settimana |
| (2) da 2 a 4 volte al mese | |

2. Nel giorno in cui beve, in media, quante bevande alcoliche consuma?

Fare riferimento all'Unità Alcolica (12 g di alcol): 1 lattina di birra (330 ml) o 1 bicchiere di vino (125 ml) o 1 aperitivo (80 ml) o 1 superalcolico (40 ml).

- | | |
|-----------|--------------|
| (0) 1 – 2 | (3) 7 – 9 |
| (1) 3 – 4 | (4) 10 o più |
| (2) 5 – 6 | |

3. Con quale frequenza consuma sei o più bevande alcoliche in un'unica occasione?

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| (0) Mai | (3) Una volta alla settimana |
| (1) Meno di una volta al mese | (4) Quotidianamente o quasi |
| (2) Una volta al mese | |

Figura 1: Audit C

Un punteggio uguale o superiore a 5 per i maschi, e uguale o superiore a 4 per le femmine, indica un possibile consumo rischioso di alcool.

Si prosegue con l'esame obiettivo del soggetto, limitato, per le nuove disposizioni dovute all'emergenza da Sars-Cov-2, al solo esame del visus.

La visita si conclude con la raccolta di un campione di urine del soggetto, per la valutazione dell'alcoluria e per le analisi oggetto dello studio. Nei soggetti sanzionati ai sensi dell'Art. 187 C.d.S. viene anche analizzata la presenza nelle urine di oppiacei, cocaina, anfetamina, MDMA, THC, buprenorfina, barbiturici, benzodiazepine e metadone. Inoltre, ai medesimi soggetti, viene raccolto un

campione di capelli o altra matrice pilifera: su tale campione viene analizzata la presenza di oppiacei, cocaina, anfetamina, MDMA, metadone, cannabinoidi e buprenorfina.

3.2 ANALISI IMMUNOLOGICA IN CHEMILUMINESCENZA

L'analisi immunologica in chemiluminescenza dei campioni di urina è stata effettuata con l'immunoanalizzatore Evidence MultiSTAT (Randox Laboratories). È un immunoanalizzatore completamente automatizzato che genera risultati in 17 minuti e consente il rilevamento simultaneo di un massimo di 44 analiti da un singolo campione di fluido orale, urina o sangue. Il campione di liquido biologico necessario per l'analisi è 200 µl e sono necessari altrettanti microlitri di uno specifico reagente. La tecnologia "Biochip Array" Evidence esegue immunodosaggi convenzionali per la rilevazione semi-quantitativa di specifici e simultanei profili di marcatori biologici, dando la possibilità di eseguire uno screening multiparametrico.

Il biochip rappresenta il principale componente del sistema: esso è costituito da una superficie solida di 9 mm² nella quale vengono generate attraverso metodologie nanotecnologiche di dispensazione delle regioni discrete a disposizione predefinita (DTRs = discrete test regions) sulla superficie del biochip. Ciascuna DTR rappresenta la zona di legame di differenti anticorpi (o altre specie reattive) specifiche per il legame con determinati analiti in esame. I dosaggi possono essere in formato competitivo o sandwich, a seconda del peso molecolare e della natura dell'analita di interesse.

Il pannello sostanze di abuso (DOA, *Drugs of Abuse*), utilizzato per l'analisi dei campioni, permette il rilevamento da parte del sistema di sostanze quali fentanyl, abpinaca, etilglucoronide, metanfetamine, barbiturici, benzodiazepine, metadone, oppiacei, benzoilecgonina, ossicodone, tramadol, THC, antidepressivi triciclici, amfetamine, buprenorfina, 6MAM, JWH-018, ALPHAPVP e UR144 eventualmente presenti in campioni di urina.

Il pannello DOA si basa su una metodica di immunodosaggio competitivo in chemiluminescenza indiretta. Anticorpi specifici vengono legati nelle DTR sulla superficie del biochip e, successivamente, viene aggiunto un derivato dell'analita marcato con un enzima (perossidasi di rafano, HRP). Se il farmaco/droga non è presente nel campione, l'analita marcato si lega ai siti anticorpali sulla superficie del biochip e, in seguito all'aggiunta del reagente di segnale, l'intensità luminosa sarà direttamente proporzionale alla concentrazione dell'analita marcato che si è legato. Quando il farmaco/droga è presente nel campione di urina in esame, l'intensità luminosa del segnale prodotto è inversamente proporzionale alla concentrazione dell'analita presente, a causa della competizione per i siti di legame anticorpali liberi tra l'analita e il derivato marcato con l'enzima coniugato.

Il reagente di segnale utilizzato dal sistema Evidence deriva dall'unione di una soluzione mista di "luminol/enhancer solution" e di una soluzione di perossidasi di rafano in rapporto 1:1. Il meccanismo di reazione della chemiluminescenza è basato su reazioni di riduzione-ossidazione tra substrati chemiluminescenti "attivati" e perossidasi di rafano, con conseguente formazione di composti intermedi a radicali liberi ed emissione del segnale luminoso. L'emissione del

segnale luminoso della reazione chemiluminescente che avviene nelle DTR sulla superficie del biochip viene rilevata e quantificata attraverso un dispositivo ad accoppiamento di carica (charge coupled device (CCD) camera). La CCD camera registra simultaneamente la luce emessa da tutte le DTR di ognuno dei 9 biochip contenuti in un carrier. Un software d'immagine viene poi utilizzato per quantificare e validare il segnale.

I risultati ottenuti sono espressi in termini di negatività o positività rispetto a valori cut-off predefiniti, come dimostrato in Figura 2.

Drugs of Abuse Urine - Sample Report		
SAMPLE ID:		DATE RUN: 14 September 2020 09:37
CARTRIDGE ID:	EMU01521716120121000453 (85290)	SAMPLE RAN BY: ancona
BATCH DETAILS:	521716	
BATCH QC ID:	EMU01521716120121000453 (85251)	BATCH QC DATE: 18 August 2020 09:31
Analyte	Result	Cut-off
FENTANYL	negative	2ng/ml
ABPINACA	negative	2.5ng/ml
ETHYLGLUCURONIDE	negative	750ng/ml
METHAMPHETAMINE	negative	200ng/ml
BARBITURATE	negative	200ng/ml
BENZODIAZEPINES1	POSITIVE	150ng/ml
BENZODIAZEPINES2	negative	150ng/ml
METHADONE	POSITIVE	300ng/ml
OPIATE	POSITIVE	200ng/ml
CREATININE	negative	20mg/dl
BENZOYLECGONINE	negative	150ng/ml
OXYCODONE	negative	50ng/ml
TRAMADOL	POSITIVE	5ng/ml
THC	negative	20ng/ml
TRICYCLICANTIDEPRESSANTS	negative	150ng/ml
AMPHETAMINE	negative	200ng/ml
BUPRENORPHINE	negative	1ng/ml
6MAM	negative	10ng/ml
JWH-018	negative	20ng/ml
ALPHAPVP	negative	5ng/ml
UR144	negative	10ng/ml

Figura 2: Esempio di analisi immunologica in chemiluminescenza con cut-off delle sostanze ricercate

3.3 ANALISI CROMATOGRAFICO-SPETTOMETRICA

L'analisi cromatografico-spettrometrica dei campioni oggetto dello studio è stata effettuata a Roma presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità.

Per quanto riguarda le sostanze chimiche e i reagenti utilizzati, gli standard di 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, 3,4-dimethylmethcathinone, 4-acetoxy-N,N-diisopropyltryptamine, 4-fluoromethcathinone, 4-hydroxy-N,N-diehtyltryptamine, 4-methylethcathinone, 5-APB, 6-APB, 5-chloro-AB PINACA, 5-EAPB, 5-fluoro-ADB, 5-fluoro-AKB48, 5-fluoro-NNEI-2, 5-methoxy- α -methyltryptamine, 5-methoxy-dipropytryptamine, 5-methoxy-N,Nmonoisopropyltryptamine, 6-MAPB, 6-O-monoacetylmorphine (6-MAM), AB CHMINACA, AB FUBINACA, acetoxy-dimehtyltryptamine, acetyl norfentanyl, alfentanyl, AM-2201, AM-2233, AM-694, JWH-302, amphetamine, APP FUBINACA, benzoylecgonine, buphedrone, buprenorphine, buthylone, butyrylfentanyl, butyrylfentanyl-carboxy metabolite, butyrylnorfentanyl, carfentanyl, CB-13, cis-3-metylnorfentanyl, clobazam, cocaethylene, cocaine, codeine, CP47,497-CB, CUMYL-5-fluoro- PINACA, CUMYL-PEGACLONE, cyclopropylfentanyl, cyclopropyl norfentanyl, despropionylp-fluorofentanyl, diethylcathinone, dihydrocodeine, dimthylcathinone, ethcathinone, ethylone, fentanyl, flunitrazepam, furanylethylfentanyl, furanylnorfentanyl, JWH 203, JWH 251, JWH-007, JWH-016, JWH-019, JWH-081, JWH-098, JWH-122, JWH-147, JWH-210, JWH-398, ketamine, lorazepam, 3,4-methylendioxyamphetamine (MDA), 3,4-methylendioxy-N-ethylamphetamine (MDEA), 3,4-

methylenedioxymethamphetamine (MDMA), mephedrone, metamphetamine, methadone, methcathinone, methoxyacetylfentanyl, methoxyacetylnorfentanyl, methylenedioxypyrovalerone, methylone, MMB 2201, morphine, N,N-diallyl-5-methoxy-tryptamine, naphyrone, norbuprenorfine, nordiazepam, norfentanyl, norketamine, norsufentanyl, N-phenetyl-4-piperidinone, oxycodone, penthedrone, penthylone, phenazepam, phenylacetyl fentanyl, pravadoline, PX-1, PX-2, ADB FUBINACA, RCS-4, RCS-8, JWH-018, sufentanyl, temazepam, THJ-018, tramadol, trans-3-metyl-norfentanyl, UR 144, valeryl-fentanyl carboxy metabolite, zolpidem, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, b-hydroxyfentanyl, b-hydroxythiofentanyl, e gli standard interni (IS) deuterati 6-MAM-d₃, amphetamine-d₆, benzoylecgonine-d₃, buprenorphine-d₄, cocaethylene-d₃, cocaine-d₃, codeine-d₃, fentanyl-d₅, ketamine-d₄, MDA-d₅, MDEA-d₅, MDMA-d₅, metamphetamine-d₅, methadone-d₃, morphine-d₃, norbuprenorphine-d₃, Δ^9 -tetrahydrocannabinol-d₃ sono stati acquistati da Cayman Chemical (Ann Arbor, MI, USA) e conservati alla temperatura di -20 °C fino all'uso.

Gli standard di 4'-methyl- α -pyrrolidinohexiophenone (MPHP), acetylfentanyl, furanylfentanyl, e acido ritalinico sono stati acquistati da LGC, (Queens Road, Teddington, Middlesex, UK) e conservati alla temperatura di -20 °C fino all'uso.

Acqua di grado LC-MS, acetonitrile, metanolo e acetone di grado LC sono stati acquistati da Sigma- Aldrich® (Milano, Italia). Il tampone formiato di ammonio è stato preparato con sale formiato di ammonio con purezza $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich®) sciolto in acqua pura ad una concentrazione di 12,5 mM e portato a pH

9,5 con NH₄OH al 25% v/v (Sigma-Aldrich®). La soluzione tampone M3® è stata acquistata da Comedical® s.r.l. (Trento, Italia).

La soluzione metanolica standard di ciascun analita a 1 mg/ml e le soluzioni di lavoro contenenti tutti i 119 standard non deuterati a 1 µg/ml sono state preparate e conservate a -20 °C.

Le soluzioni degli IS e le soluzioni di lavoro degli IS con benzoylecgonine-d₃, morphine-d₃, amphetamine-d₆, MDA-d₅, codeine-d₃, metamphetamine-d₅, MDMA-d₅, MDEA-d₅, 6-O-monoacetylmorphine-d₃, cocaine-d₃, ketamine-d₄, cocaethylene-d₃, norbuprenorphine-d₃, methadone-d₃, fentanyl-d₅, buprenorphine-d₄, Δ⁹-tetrahydrocannabinol-d₃ sono stati preparati in metanolo a 10 e 1 µg/ml. I calibratori sono stati preparati giornalmente aggiungendo ad un pool di campioni bianchi volumi adeguati di standard stock o soluzioni di lavoro e soluzione di lavoro IS per ottenere determinate concentrazioni prestabilite. I primi campioni di calibrazione e i campioni di controllo qualità a bassa concentrazione sono stati preparati aggiungendo ad una miscela di matrici bianche un volume adeguato di soluzioni stock di standard di ogni analita separatamente per ottenere una determinata concentrazione prestabilita.

I campioni di urina sono stati pretrattati secondo la seguente procedura: 100 µL di campione, con 5 µL di soluzione di lavoro degli IS sono stati aggiunti a 500 µL di soluzione tampone M3® : 1 µL della soluzione ottenuta è stato iniettato nel sistema cromatografico.

La separazione cromatografica è stata eseguita con uno strumento UPLC Waters Acquity I Class (Waters, Milford, MA, USA) accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem a triplo quadrupolo Waters XEVO TQ-S Micro (Waters). La colonna

a fase inversa, utilizzata per la separazione degli analiti, era una Waters Oasis HLB (5 μ m 4,6 x 20 mm), mantenuta alla temperatura di 50 °C, durante l'analisi.

È stato impostato un tempo di 10 minuti per corsa cromatografica, con un gradiente di fase mobile composta da soluzione di formiato di ammonio a pH 9.5 (fase mobile A) e acetonitrile (fase mobile B), alla velocità di flusso di 1 ml/min. Le condizioni iniziali erano 75:25 (A:B). La fase A è stata gradualmente ridotta dal 75 allo 0% e la fase B è stata gradualmente aumentata dal 25 al 100%. Il volume di iniezione era di 1 μ l per tutte le matrici.

L'analisi spettrometrica è stata eseguita in modalità positive ion multiple reaction monitoring (ES⁺ MRM), con due transizioni per ciascun analita e almeno una transizione per gli standard deuterati. Le migliori transizioni MRM di ciascun analita sono state selezionate mediante l'infusione diretta di 1 μ l di soluzioni standard in MS durante la fase iniziale dell'impostazione del metodo. Poi, le transizioni sono state confermate in campioni rinforzati.

4. RISULTATI

Nel periodo considerato sono giunti, per accertamento tossicologico forense presso l'Istituto di Medicina Legale dell'UNIVPM, 150 soggetti. Erano sottoposti all'accertamento tossicologico secondo le procedure certificate richiamate nella parte generale. L'età media era di 38 ($\pm 11,54$) anni, i maschi rappresentavano l'82% del campione. I fumatori rappresentavano il 79,33% del campione; uno o più caffè erano assunti dal 92% degli esaminati. I valori di MCV, bilirubina totale, AST, ALT, GGT, CDT e alcoluria rilevati sono sintetizzati nella Tabella 1.

Analita	Range normalità	Media	DS	% campioni fuori range
MCV fl	80-98	90,46	($\pm 4,98$)	2
Bilirubina totale mg/dl	0,2-1,2	0,6	($\pm 0,37$)	3,34
AST U/l	0-40	20,27	($\pm 25,63$)	4
ALT U/l	0-40	31	($\pm 17,03$)	16,67
GGT U/l	4-45	28,08	($\pm 22,77$)	11,3
CDT %	0-2	1,1	($\pm 0,33$)	3
Alcoluria mg%ml g/l	0	0	(± 0)	0

Tabella 1: Valori MCV, bilirubina totale, AST, ALT, GGT, CDT e alcoluria.

Il 27,3% (41 soggetti) del campione ha avuto sinistri stradali: il 23,3% (35 soggetti) un solo sinistro, il 6% due sinistri. L'83,3% (125 soggetti) del campione è stata sanzionata una o più volte ex Art. 186 C.d.S. e/o ex Art. 187 C.d.S. in seguito a

controlli effettuati su strada. Il numero delle sanzioni e dei sinistri totali sono sintetizzati nella Tabella 2.

Sanzioni e sinistri	N. totale
sanzioni ex 186	160
sinistri ex 186	42
sanzioni ex 187	5
sinistri ex 187	2
sanzioni ex 186 e 187	1
sinistri ex 186 e 187	3
somma	213

Tabella 2: Sinistri e sanzioni totali

In seguito all'analisi dei campioni urinari in chemiluminescenza, poi confermata da analisi cromatografico-spettrofotometrica (HPLC-MS/MS), è stata rilevata la presenza delle seguenti sostanze: THC (più precisamente il THC-COOH, principale metabolita secondario del THC), benzoilecgonina (principale metabolita della cocaina), metadone, anfetamine, fentanile, tramadolo, fenobarbitale, benzodiazepine.

I soggetti risultati positivi all'assunzione di droghe o farmaci con potenziale di abuso erano il 14,6% (22 soggetti) del campione, i negativi l'85,4% del campione (128 soggetti), come evidenziato nella Figura 3.

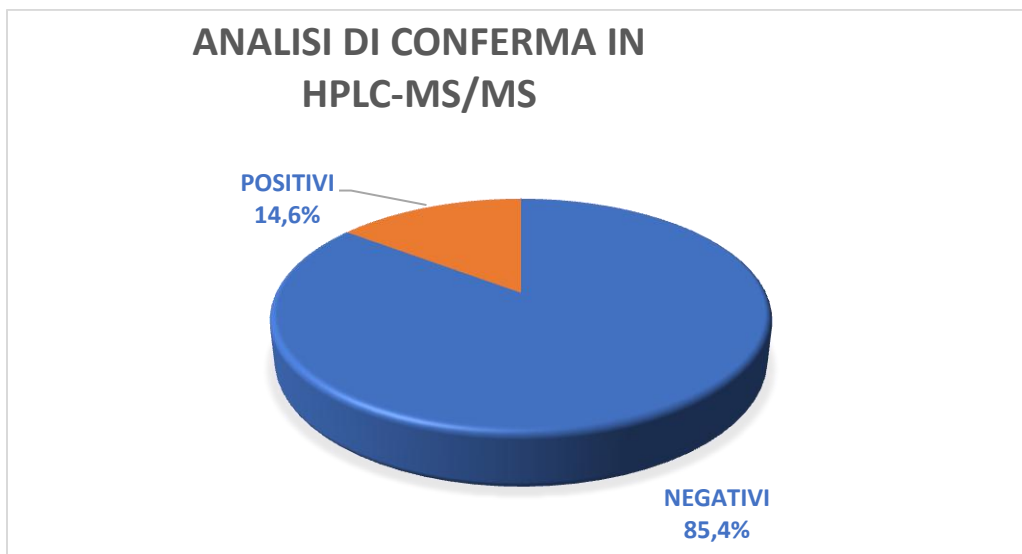


Figura 3: Risultati delle indagini di conferma in HPLC-MS/MS

La quasi totalità (90,9%, 20 su 22) dei soggetti risultati positivi all'assunzione di sostanze psicoattive erano stati sanzionati ai sensi dell'Art.186 C.d.S..

In ordine di frequenza, è stata rilevata positività alle seguenti sostanze: THC (10 soggetti), benzodiazepine (8 soggetti), benzoilecgonina (5 soggetti), metadone (1 soggetto), anfetamine (1 soggetto), fentanile (1 soggetto), tramadolo (1 soggetto), fenobarbitale (1 soggetto). Tra le benzodiazepine, sono state rilevate: diazepam (5 soggetti), lorazepam (1 soggetto), oxazepam (1 soggetto), bromazepam (1 soggetto). Questi dati sono evidenziati in Figura 4.

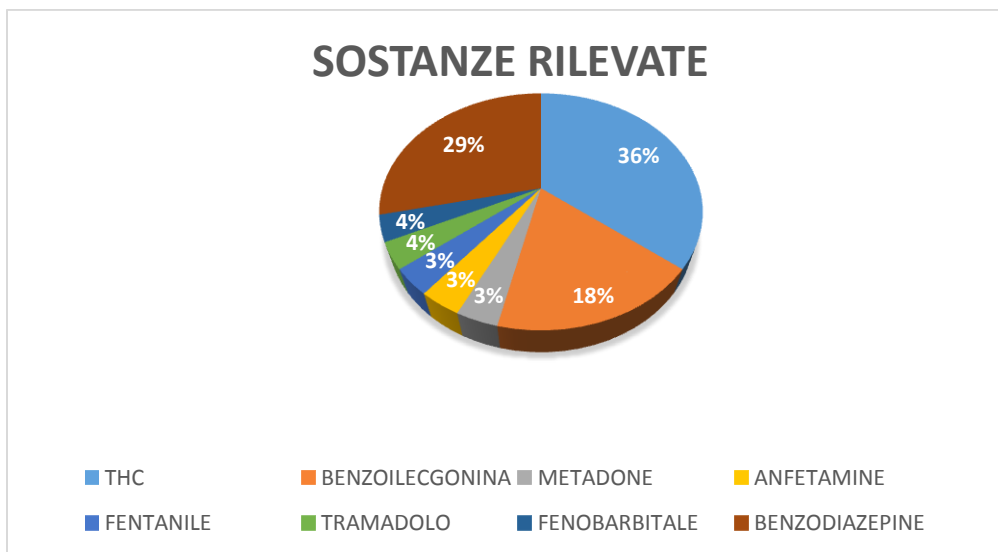


Figura 4: Sostanze identificate nelle indagini di conferma in HPLC-MS/MS

Tra i positivi, 4 soggetti erano positivi all'assunzione di due sostanze, 1 soggetto all'assunzione di tre sostanze: 3 soggetti risultavano positivi contemporaneamente a THC e benzoilecgonina (principale metabolita della cocaina); 1 soggetto a THC e bromazepam; 1 soggetto a benzoilecgonina, metadone e tramadolo.

I soggetti risultati positivi all'assunzione di farmaci con potenziale psicoattivo erano il 6,67% (10 soggetti) del campione totale.

Il campione ha mostrato una percentuale di positivi a sostanze psicoattive maggiore tra le femmine (22.2%, 6 soggetti su 27) rispetto ai maschi (13%, 16 su 123), differenza statisticamente non significativa a causa dei limiti numerici del campione. ($P=0.2346$)

I soggetti positivi a sostanze psicoattive risultavano più giovani (35.9 anni vs. 38.3) rispetto ai negativi, come evidenziato in Figura 5. ($P=0.3675$)

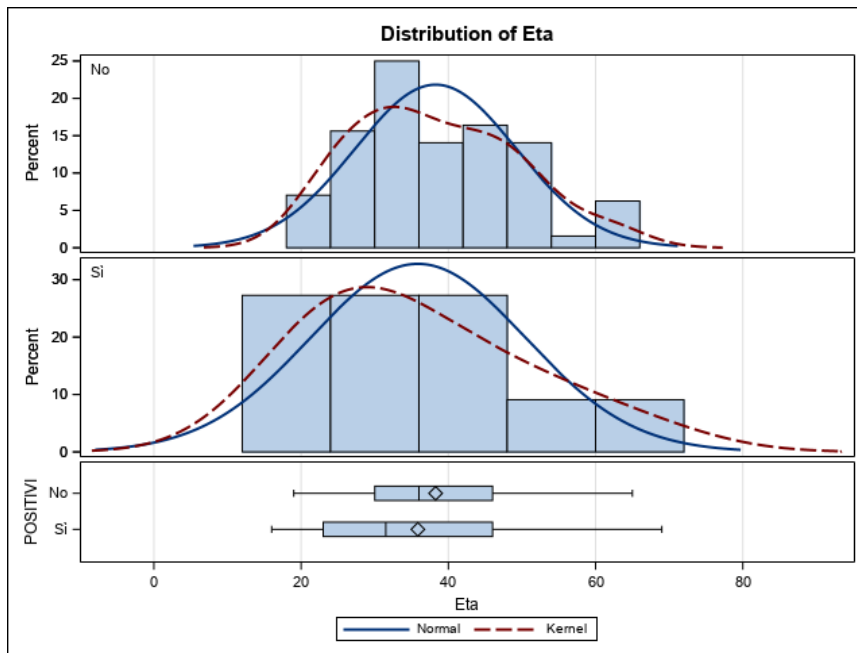


Figura 5: Distribuzione normale dell'età nel gruppo dei soggetti negativi e in quello dei soggetti positivi all'assunzione di sostanze psicoattive

Tra i risultati ottenuti non è stata accertata statisticamente un'associazione tra la positività a sostanze psicoattive ed i sinistri/sanzioni imputati ai soggetti in studio.

Alcuni valori di laboratorio (AST ed ALT) hanno mostrato una significatività "borderline" con l'assunzione di sostanze psicoattive, come evidenziato rispettivamente nella Figura 6 e nella Figura 7. ($P=0.0639$) ($P=0.0652$)

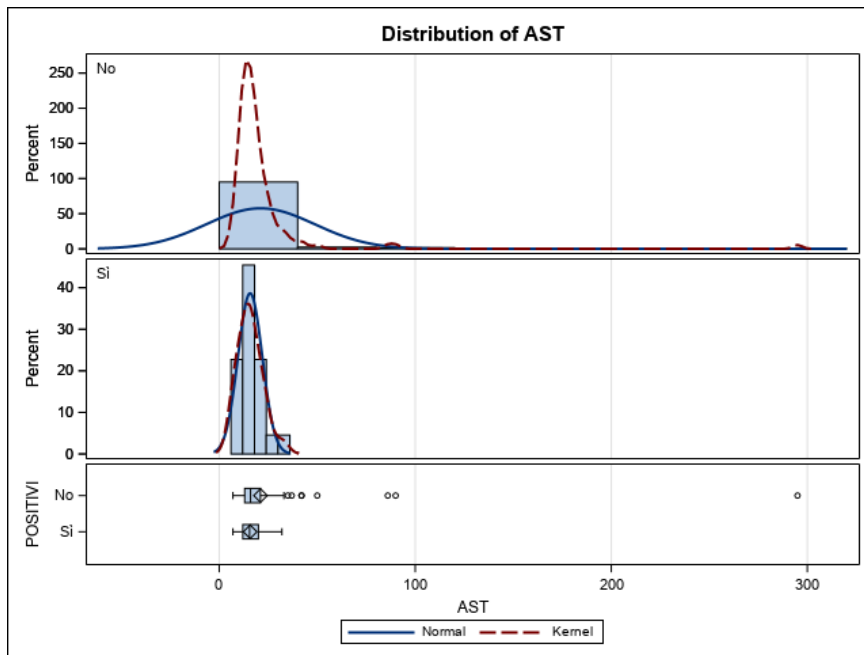


Figura 6: Distribuzione normale dei valori delle AST nel gruppo dei soggetti negativi e in quello dei soggetti positivi all'assunzione di sostanze psicoattive

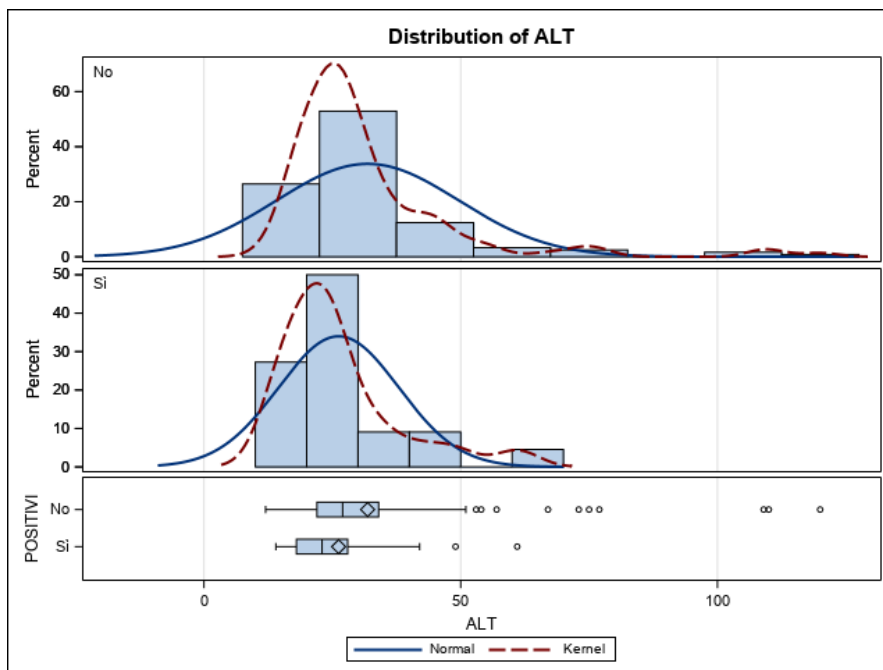


Figura 7: Distribuzione normale dei valori delle ALT nel gruppo dei soggetti negativi e in quello dei soggetti positivi all'assunzione di sostanze psicoattive

L'impiego di THC, benzoilecgonina (cocaina) e diazepam risulta essere statisticamente significativo tra i soggetti risultati positivi all'assunzione di sostanze psicoattive. Queste informazioni sono evidenziate rispettivamente nella Figura 8, nella Figura 9 e nella Figura 10. ($P < 0.0001$) ($P < 0.0001$) ($P < 0.0001$)

POSITIVI

THC

Frequency	Col	Pct	No	Si	Total
No		128		0	128
		<u>91.43</u>		0.00	85.33
Si		12		10	22
		<u>8.57</u>		<u>100.00</u>	<u>14.67</u>
Total		140		10	150
		93.33		6.67	100.00

Fisher's Exact Test: $P < .0001$

Figura 8: Assunzione di THC tra soggetti che hanno fatto uso di sostanze psicoattive

POSITIVI

BENZOILECGONINE

Frequency	Col	Pct	No	Si	Total
No		128		0	128
		<u>88.28</u>		0.00	85.33
Si		17		5	22
		<u>11.72</u>		<u>100.00</u>	<u>14.67</u>
Total		145		5	150
		96.67		3.33	100.00

Fisher's Exact Test: $P < .0001$

Figura 9: Assunzione di cocaina tra soggetti che hanno fatto uso di sostanze psicoattive

POSITIVI

DIAZEPAM

Frequency				
Col	~~Pct~~	No	Si	Total
-----+-----+-----+-----+-----				
No		128	0	128
		<u>88.28</u>	0.00	85.33
-----+-----+-----+-----+-----				
Si		17	5	22
		<u>11.72</u>	<u>100.00</u>	14.67
-----+-----+-----+-----+-----				
Total		145	5	150
		96.67	3.33	100.00

~~Fisher's Exact Test:~~ P<.0001

Figura 10: Assunzione di diazepam tra soggetti che hanno fatto uso di sostanze psicoattive

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dallo studio effettuato emerge un consumo consistente di THC, che si conferma essere la droga illegale più diffusa, di benzoilecgonina (cocaina) e di benzodiazepine. Queste ultime sono i farmaci da prescrizione (ma anche da diversione e misuse) di cui viene fatto più largo uso secondo i risultati ottenuti nel campione considerato. Il dato è statisticamente significativo e, considerata la scarsità di studi analoghi, ciò appare particolarmente rilevante.

Altro dato interessante è la proporzione maggiore di positivi, per quanto riguarda le sostanze psicoattive, tra i soggetti di sesso femminile. Le differenze sono percentualmente consistenti (22,2% nelle femmine contro il 13% nei maschi) e solo la scarsa numerosità assoluta delle osservazioni impedisce di affermare, senza dubbio alcuno, tale rilievo.

Il valore dell'alcolemia al momento del sinistro/sanzione, così come il numero totale delle sanzioni, il numero dei sinistri, ed il punteggio all'Audit C, non sono in correlazione con il riscontro urinario di sostanze psicoattive. I risultati ottenuti appaiono tuttavia meritevoli di approfondimento, in quanto si tratta di uno studio preliminare, limitato dimensionalmente (elevati costi), che dovrà necessariamente trovare estensione ed allargamento.

Nello studio "Martinica" effettuato presso l'Istituto di Medicina Legale dell'UNIVPM su un cospicuo numero di soggetti (4315) nel periodo 2005-2007, era emersa una correlazione tra i soggetti che dichiaravano all'anamnesi di assumere farmaci con potenziale psicoattivo e il numero di sanzioni e/o sinistri. [4] Lo studio odierno,

condotto nel medesimo Istituto, rappresenta lo step successivo allo studio effettuato in passato, proponendosi come obiettivo specifico l'effettivo rilevamento di queste sostanze nei campioni biologici. È evidente la differente affidabilità del dato anamnestico e della identificazione chimico-analitica di una sostanza nei fluidi biologici. Inoltre, i soggetti, pur riferendo l'uso abitale di farmaci, spesso omettono di assumerli in epoca immediatamente antecedente i controlli tossicologico forensi. Anche con tutte queste variabili, nello studio "Martinica" i soggetti che dichiaravano l'assunzione di farmaci psicotropi erano in una percentuale di poco inferiore a quella rilevata nello studio odierno (6.58% vs 6.67%). Tale evidenza è da ritenersi elemento indice di una corretta raccolta anamnestica, valida ed univoca, effettuata presso il nostro Istituto.

Entrambi i dati dimostrano poi, concordemente, che la popolazione di conducenti che assume farmaci psicoattivi, e che è conseguentemente libera di circolare per le nostre strade sotto l'influenza di farmaci e droghe, risulta nettamente superiore a quanto generalmente ritenuto e scientificamente stimato.

Le stime del CNR (2011) indicano, per la popolazione di conducenti sotto l'influenza di sostanze psicoattive, una percentuale attorno al 4%; i dati in nostro possesso (14,6% positivi a droghe e farmaci; 6,67% considerando solo i farmaci) suggeriscono che la proporzione di "positivi" in circolazione stradale sia decisamente molto più alta e probabilmente fino al doppio. La residua incertezza esistente sulla dimensione del fenomeno è addebitabile al fatto che lo studio attuale ha riguardato una popolazione "speciale", non rappresentativa dell'intera popolazione dei conducenti.

Un ulteriore commento, che nasce dall'esame dei risultati, è che i soggetti che si sottopongono ad accertamento tossicologico forense di idoneità alla guida presentano una grande attenzione ad evitare (a meno di seria dipendenza) quelle sostanze che potrebbero, una volta riscontrate, compromettere il loro diritto alla patente di guida. Ciò dovrebbe portare, teoricamente, alla drastica diminuzione, se non addirittura all'azzeramento, delle positività chimico-analitiche.

Si registra in effetti in questi soggetti sia astensione dal consumo di bevande alcoliche (testimoniato dall'assenza di metaboliti dell'alcol nelle urine e da valori di CDT superiori alla soglia solamente nel 2% dei soggetti), che di droghe e farmaci nei sanzionati per Art. 187 C.d.S..

Per tali motivi si ritiene che la percentuale dei conducenti che assumono farmaci con effetto psicoattivo possa essere anche superiore rispetto a quanto emerso dal presente studio.

I soggetti che fanno uso di farmaci da prescrizione e, a maggior ragione, coloro che ne fanno abuso, costituiscono una popolazione ad elevata pericolosità sociale. Ciò soprattutto se tali farmaci vengono assunti insieme ad alcol etilico, poiché detti farmaci possiedono tutti effetti depressivi delle funzioni neuro-psicomotorie, additivi o sinergici all'etanolo.

I soggetti consumatori di farmaci di prescrizione andrebbero sottoposti ad una rivalutazione periodica frequente, finalizzata ad escludere l'associazione dell'impiego contemporaneo di alcol e farmaci ad azione neurodeprimente.

In conclusione, l'abuso e il misuso di farmaci da prescrizione è un problema emergente su cui è doveroso per la comunità scientifica porre l'attenzione. Questo fenomeno si sovrappone e si embrica all'abuso di sostanze psicoattive comprese tra le "classiche" droghe. Ed a sua volta si sovrappone ed embrica all'uso sociale o patologico delle bevande alcoliche.

È evidente la necessità di indagare la reale diffusione del fenomeno attraverso studi epidemiologici, che sarebbero facilitati dal prelievo immediato di campioni biologici (sangue e/o urina), da effettuare al momento del riscontro di stato di ebbrezza e/o di sostanze stupefacenti, in cui ricercare la presenza di questi farmaci, oltre che delle droghe classiche e di quelle costituenti la classe delle Nuove Sostanze Psicoattive (NPS).

Lo studio oggetto della tesi necessita di ampliamento ed approfondimento. Sempre maggiori evidenze scientifiche confermano infatti che questi farmaci, i quali compromettono lo stato psico-motorio, i processi cognitivi, le percezioni individuali e dunque la complessiva capacità di guida, sono sempre più impiegati a scopo voluttuario. Considerata la loro facile reperibilità, il basso costo e la difficoltà analitica (non ne è prevista la ricerca routinaria mediante screening tossicologici) è altresì lecito temere un ulteriore aumento del fenomeno.

Infine, riteniamo opportuno che siano introdotte, per i soggetti sottoposti ad accertamento tossicologico forense perché sanzionati ex Artt. 186 e 187 C.d.S., approfondite indagini tossicologiche volte ad identificare i farmaci psicotropi nei liquidi biologici e considerare eventuali positività quali parametri di cui tener conto nella valutazione dell'idoneità alla guida (rilascio o rinnovo della patente).

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Schifano, S. Chiappini, J. M. Corkery, and A. Guirguis, "Abuse of prescription drugs in the context of novel psychoactive substances (NPS): A systematic review," *Brain Sci.*, vol. 8, no. 4, 2018, doi: 10.3390/brainsci8040073.
- [2] P. Deluca *et al.*, "Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 39, no. 2, pp. 221–226, 2012, doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.011.
- [3] Z. Davey, F. Schifano, O. Corazza, and P. Deluca, "E-Psychonauts: Conducting research in online drug forum communities," *J. Ment. Heal.*, vol. 21, no. 4, pp. 386–394, 2012, doi: 10.3109/09638237.2012.682265.
- [4] A. T. Raffaele Giorgetti, Monica D'Amato, Stefania Pagani, Luana Stefanelli, "INTAKE OF PSYCHOACTIVE DRUGS BY DUI OFFENDERS: CORRELATION WITH ALCOHOL ABUSE AND ACCIDENT-PRONENESS INDEXES.," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2018.
- [5] S. E. McCabe, C. J. Teter, and C. J. Boyd, "Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs," *J. Am. Coll. Heal.*, vol. 54, no. 5, pp. 269–278, 2006, doi: 10.3200/JACH.54.5.269-278.
- [6] J. A. Inciardi, H. L. Surratt, S. P. Kurtz, and J. J. Burke, "The diversion of prescription drugs by health care workers in Cincinnati, Ohio," *Subst. Use*

- Misuse*, vol. 41, no. 2, pp. 255–264, 2006, doi: 10.1080/10826080500391829.
- [7] B. Fischer, M. Bibby, and M. Bouchard, “The Global Diversion of Pharmaceutical Drugs? Non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: A review of sourcing routes and control measures,” *Addiction*, vol. 105, no. 12, pp. 2062–2070, 2010, doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03092.x.
- [8] J. Bell, “The global diversion of pharmaceutical drugs: Opiate treatment and the diversion of pharmaceutical opiates: A clinician’s perspective,” *Addiction*, vol. 105, no. 9, pp. 1531–1537, 2010, doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03014.x.
- [9] R. J. Cooper, “Over-The-counter medicine abuse-a review of the literature,” *J. Subst. Use*, vol. 18, no. 2, pp. 82–107, 2013, doi: 10.3109/14659891.2011.615002.
- [10] G. F. Fleming, J. C. McElroy, and C. M. Hughes, “Development of a community pharmacy-based model to identify and treat OTC drug abuse/misuse: A pilot study,” *Pharm. World Sci.*, vol. 26, no. 5, pp. 282–288, 2004, doi: 10.1023/B:PHAR.0000042891.66983.60.
- [11] A. J. F. Portes, A. C. Barbosa, G. L. De Mello, M. A. Lopes, and R. S. Cavalcanti, “Tropicamide 1% mydriatic effect: Comparison between spray in closed eyes and eye drops in open eyes,” *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, no. 6, pp. 632–635, 2012, doi: 10.1089/jop.2011.0253.

- [12] M. Bozkurt, V. Karabulut, C. Evren, M. Seker, and H. Kan, "Intravenous abuse of tropicamide in opioid use disorder: Presentation of 2 cases," *Subst. Abus.*, vol. 36, no. 2, pp. 170–173, 2015, doi: 10.1080/08897077.2014.924465.
- [13] A. J. Betz, P. J. McLaughlin, M. Burgos, S. M. Weber, and J. D. Salamone, "The muscarinic receptor antagonist tropicamide suppresses tremulous jaw movements in a rodent model of parkinsonian tremor: Possible role of M4 receptors," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 194, no. 3, pp. 347–359, 2007, doi: 10.1007/s00213-007-0844-6.
- [14] P. A. Spagnolo, A. Badiani, and P. Nencini, "Polydrug abuse by intravenous use of heroin and tropicamide-containing eyedrops," *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 36, no. 3, pp. 100–101, 2013, doi: 10.1097/WNF.0b013e31828da20e.
- [15] F. S. Bersani *et al.*, "Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy," *Gen. Hosp. Psychiatry*, vol. 35, no. 5, pp. 571–573, 2013, doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.04.013.
- [16] F. Schifano and S. Chiappini, "Is there a potential of misuse for venlafaxine and bupropion?," *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. MAR, pp. 1–10, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00239.
- [17] G. Yoon and J. Westermeyer, "Intranasal bupropion abuse: Case report," *Am. J. Addict.*, vol. 22, no. 2, p. 180, 2013, doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.00329.x.

- [18] D. Baribeau and K. F. Araki, "Intravenous bupropion: A previously undocumented method of abuse of a commonly prescribed antidepressant agent," *J. Addict. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 216–217, 2013, doi: 10.1097/ADM.0b013e3182824863.
- [19] N. Stall, J. Godwin, and D. Juurlink, "Five things to know about ...: Bupropion abuse and overdose," *Cmaj*, vol. 186, no. 13, p. 1015, 2014, doi: 10.1503/cmaj.131534.
- [20] A. F. Carvalho, M. S. Sharma, A. R. Brunoni, E. Vieta, and G. A. Fava, "The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature," *Psychother. Psychosom.*, vol. 85, no. 5, pp. 270–288, 2016, doi: 10.1159/000447034.
- [21] A. T. Harvey, R. L. Rudolph, and S. H. Preskorn, "Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 57, no. 5, pp. 503–509, 2000, doi: 10.1001/archpsyc.57.5.503.
- [22] P. Weikop, J. Kehr, and J. Scheel-Krüger, "The role of α 1- and α 2-adrenoreceptors on venlafaxine-induced elevation of extracellular serotonin, noradrenaline and dopamine levels in the rat prefrontal cortex and hippocampus," *J. Psychopharmacol.*, vol. 18, no. 3, pp. 395–403, 2004, doi: 10.1177/026988110401800311.
- [23] J. Maj and Z. Rogóz, "Pharmacological effects of venlafaxine, a new antidepressant, given repeatedly, on the α 1-adrenergic, dopamine and serotonin systems," *J. Neural Transm.*, vol. 106, no. 2, pp. 197–211, 1999,

doi: 10.1007/s007020050151.

- [24] M. Sullivan and E. Evans, "Abuse and misuse of antidepressants," *Subst. Abuse Rehabil.*, p. 107, 2014, doi: 10.2147/sar.s37917.
- [25] J. B. Leonard and W. Klein-Schwartz, "Characterization of intentional-abuse venlafaxine exposures reported to poison control centers in the United States," *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, vol. 45, no. 4, pp. 421–426, 2019, doi: 10.1080/00952990.2019.1599382.
- [26] R. Noyes, M. J. Garvey, and B. L. Cook, "Follow-up study of patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks treated with tricyclic antidepressants," *J. Affect. Disord.*, vol. 16, no. 2–3, pp. 249–257, 1989, doi: 10.1016/0165-0327(89)90080-3.
- [27] R. Lee and P. S. J. Spencer, "Antidepressants and pain: a review of the pharmacological data supporting the use of certain tricyclics in chronic pain," *Journal of International Medical Research*, vol. 5, no. sup. 1, pp. 146–156, 1977.
- [28] E. Peles, S. Schreiber, and M. Adelson, "Tricyclic antidepressants abuse, with or without benzodiazepines abuse, in former heroin addicts currently in methadone maintenance treatment (MMT)," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 18, no. 3, pp. 188–193, 2008, doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.10.001.
- [29] M. J. Cohen, R. Hanbury, and B. Stimmel, "Abuse of Amitriptyline Tetraethyl Lead Poisoning From Gasoline Sniffing," pp. 5–6, 2015.

- [30] R. Avvisati, M. Meringolo, E. Stendardo, E. Malavasi, S. Marinelli, and A. Badiani, "Intravenous self-administration of benzydamine, a non-steroidal anti-inflammatory drug with a central cannabinoidergic mechanism of action," *Addict. Biol.*, vol. 23, no. 2, pp. 610–619, 2018, doi: 10.1111/adb.12516.
- [31] "Letters to the Editor," *Prog. Transplant.*, vol. 20, no. 2, pp. 112–113, 2010, doi: 10.1177/152692481002000203.
- [32] T. Zaprutko *et al.*, "Misuse of OTC drugs in Poland," *Health Policy (New York)*, vol. 120, no. 8, pp. 875–881, 2016, doi: 10.1016/j.healthpol.2016.06.008.
- [33] M. Gürü, Y. Şafak, G. F. Cengiz, E. Kuru, and S. Örsel, "Chronic psychosis related to benzydamine hydrochloride abuse," *Neurocase*, vol. 25, no. 3–4, pp. 156–158, 2019, doi: 10.1080/13554794.2019.1617318.
- [34] L. S. Lilienfield, J. C. Rose, and J. V. Princiotto, "Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, no. 4, pp. 421–425, 1976, doi: 10.1002/cpt1976194421.
- [35] P. K. N. Tsavaris, N. Zamanis, A. Zinelis, E. Tsoutsos, N. Mylonakis, C. Bacoyannis, P. Valilis, M. Sarafidou, "Diphenhydramine for nausea and vomiting related to cancer chemotherapy with cisplatin," vol. 6, no. 8, pp. 461–465, 1991.
- [36] F. Gonzalez, "Diphenhydramine may be useful as a palliative treatment for patients dying with Parkinson's disease and tremors: A case report and

- discussion,” *Am. J. Hosp. Palliat. Med.*, vol. 26, no. 6, pp. 474–475, 2009, doi: 10.1177/1049909109338937.
- [37] S. C. Dilsaver, “Antimuscarinic agents as substances of abuse: A review,” *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 8, no. 1, pp. 14–22, 1988, doi: 10.1097/00004714-198802000-00003.
- [38] S. Darke, “Addiction classic: Heroin overdose,” *Neurol. Clin. Pract.*, vol. 7, no. 5, pp. 439–441, 2017, doi: 10.1212/CPJ.0000000000000304.
- [39] “Dimenhydrinate Hallucinogenic a Proprietary,” *Ann. Intern. Med.*, no. February, pp. 1012–1013, 1972.
- [40] R. E. Winn and K. P. McDonnell, “Fatality secondary to massive overdose of dimenhydrinate,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 22, no. 9, pp. 1481–1484, 1993, doi: 10.1016/S0196-0644(05)82001-3.
- [41] N. A. Kumsar and A. Erol, “Olanzapine abuse,” *Subst. Abus.*, vol. 34, no. 1, pp. 73–74, 2013, doi: 10.1080/08897077.2012.709222.
- [42] J. M. Pierre, I. Shnayder, D. A. Wirshing, and W. C. Wirshing, “Intranasal quetiapine abuse [6],” *Am. J. Psychiatry*, vol. 161, no. 9, p. 1718, 2004, doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1718.
- [43] S. Experiences, D. D. Depletion, and I. Q. Abuse, “Letters to the Editor.,” *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 39, no. 1, pp. 112–124, 2012, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389241>.
- [44] K. E. Evoy *et al.*, “Comparison of Quetiapine Abuse and Misuse Reports to

the FDA Adverse Event Reporting System With Other Second-Generation Antipsychotics,” *Subst. Abus. Res. Treat.*, vol. 13, 2019, doi: 10.1177/1178221819844205.

- [45] D. W. Sci-iulz and R. L. Macdonald, “BARBITURATE ENHANCEMENT OF GABA-MEDIATED INHIBITION AND ACTIVATION OF CHLORIDE ION CONDUCTANCE: CORRELATION WITH ANTICONVULSANT AND ANESTHETIC ACTIONS,” vol. 209, pp. 177–188, 1981.
- [46] S. Darke, “Heroin overdose,” *Addiction*, vol. 111, no. 11, pp. 2060–2063, 2016, doi: 10.1111/add.13516.
- [47] A. Costa, E., Guidotti, A., Mao, C. C., & Suria, “New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 183, no. 4, pp. 167–185, 1975, doi: 10.1016/0014-2999(90)94709-7.
- [48] and D. J. G. Richard I. Shader, “Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 14, pp. 977–986, 1993, [Online]. Available:
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>.
- [49] D. T. Maust, E. Solway, S. J. Clark, M. Kirch, D. C. Singer, and P. Malani, “Prescription and Nonprescription Sleep Product Use Among Older Adults in the United States,” *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 27, no. 1, pp. 32–41, 2019, doi: 10.1016/j.jagp.2018.09.004.
- [50] E. Tanaka, T. Nakamura, and K. Honda, “Toxicological interactions between

- alcohol and benzodiazepines,” *Chudoku Kenkyu*, vol. 17, no. 4, pp. 313–319, 2004.
- [51] J. D. Jones, S. Mogali, and S. D. Comer, “Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use,” *Drug Alcohol Depend.*, vol. 125, no. 1–2, pp. 8–18, 2012, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.07.004.
- [52] G. E. Woody, P. O. Charles, R. Greenstein, G. E. Woody, P. O. Charles, and R. G. Misuse, “Misuse and Abuse of Diazepam : An Increasingly Common Medical Problem,” no. April, 2016, doi: 10.3109/10826087509027342.
- [53] N. Ghiasi, R. K. Bhansali, and R. Marwaha, “Lorazepam.,” Treasure Island (FL), 2020.
- [54] N. Ait-Daoud, A. S. Hamby, S. Sharma, and D. Blevins, “A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal,” *J. Addict. Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 4–10, 2018, doi: 10.1097/ADM.0000000000000350.
- [55] V. Dokkedal-Silva, L. F. Berro, J. C. F. Galduróz, S. Tufik, and M. L. Andersen, “Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use,” *Harv. Rev. Psychiatry*, vol. 27, no. 5, pp. 279–289, 2019, doi: 10.1097/HRP.0000000000000227.
- [56] F. Schifano, “Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: Cause for concern?,” *CNS Drugs*, vol. 28, no. 6, pp. 491–496, 2014, doi: 10.1007/s40263-014-0164-4.
- [57] K. E. Evoy, M. D. Morrison, and S. R. Saklad, “Abuse and Misuse of

- Pregabalin and Gabapentin,” *Drugs*, vol. 77, no. 4, pp. 403–426, 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0700-x.
- [58] F. Carelli, “Co-payments and a just health service,” *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 62, no. 601, pp. 405–406, 2012, doi: 10.3399/bjgp12X653507.
- [59] J. S. Fowler *et al.*, “Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain Clinical Implications,” vol. 301, no. 11, 2016.
- [60] P. Wu, S. Jones, C. J. Ryan, D. Michail, and T. D. Robinson, “Modafinil-induced psychosis,” *Intern. Med. J.*, vol. 38, no. 8, pp. 677–678, 2008, doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01710.x.
- [61] A. D. Mohamed, “Modafinil Has the Potential for Addiction,” *AJOB Neurosci.*, vol. 3, no. 2, pp. 36–38, 2012, doi: 10.1080/21507740.2012.666322.
- [62] H. A. Spiller *et al.*, “Toxicity from modafinil ingestion toxicity from modafinil ingestion H.A. Spiller *et al.*,” *Clin. Toxicol.*, vol. 47, no. 2, pp. 153–156, 2009, doi: 10.1080/15563650802175595.
- [63] A. H. Ahmed and R. E. Oswald, “Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors,” pp. 2197–2203, 2010, doi: 10.1021/jm901905j.
- [64] O. Corazza, F. S. Bersani, R. Brunoro, G. Valeriani, G. Martinotti, and F. Schifano, “The diffusion of Performance and Image-Enhancing Drugs (PIEDs) on the internet: The abuse of the cognitive enhancer piracetam,”

- Subst. Use Misuse*, vol. 49, no. 14, pp. 1849–1856, 2014, doi: 10.3109/10826084.2014.912232.
- [65] K. Slais, A. Machalova, L. Landa, D. Vrskova, and A. Sulcova, “Could piracetam potentiate behavioural effects of psychostimulants?,” *Med. Hypotheses*, vol. 79, no. 2, pp. 216–218, 2012, doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.041.
- [66] E. J. Lavonas *et al.*, “Abuse and diversion of buprenorphine sublingual tablets and film,” *J. Subst. Abuse Treat.*, vol. 47, no. 1, pp. 27–34, 2014, doi: 10.1016/j.jsat.2014.02.003.
- [67] J. J. O’CONNOR, E. MOLONEY, R. TRAVERS, and A. CAMPBELL, “Buprenorphine Abuse Among Opiate Addicts,” *Br. J. Addict.*, vol. 83, no. 9, pp. 1085–1087, 1988, doi: 10.1111/j.1360-0443.1988.tb00536.x.
- [68] J. E. Lessenger and S. D. Feinberg, “Abuse of prescription and over-the-counter medications,” *J. Am. Board Fam. Med.*, vol. 21, no. 1, pp. 45–54, 2008, doi: 10.3122/jabfm.2008.01.070071.
- [69] C. N. Stanciu, T. M. Penders, and E. M. Rouse, “Recreational use of dextromethorphan, ‘Robotripping’—A brief review,” *Am. J. Addict.*, vol. 25, no. 5, pp. 374–377, 2016, doi: 10.1111/ajad.12389.
- [70] A. M. Tharp, R. E. Winecker, and D. C. Winston, “Fatal intravenous fentanyl abuse: Four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches,” *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, vol. 25, no. 2, pp. 178–181, 2004, doi: 10.1097/01.paf.0000127398.67081.11.

- [71] S. Slavova *et al.*, “Heroin and fentanyl overdoses in Kentucky: Epidemiology and surveillance,” *Int. J. Drug Policy*, vol. 46, pp. 120–129, 2017, doi: 10.1016/j.drugpo.2017.05.051.
- [72] D. Woronow, K. A. Swank, E. Wu, C. Kortepeter, and R. L. Levin, “Labeling and Drug Safety Communication Approaches to Loperamide Abuse,” *JACC Clin. Electrophysiol.*, vol. 3, no. 4, p. 422, 2017, doi: 10.1016/j.jacep.2017.02.011.
- [73] J. W. Powell and S. E. Presnell, “Loperamide as a Potential Drug of Abuse and Misuse: Fatal Overdoses at the Medical University of South Carolina,” *J. Forensic Sci.*, vol. 64, no. 6, pp. 1726–1730, 2019, doi: 10.1111/1556-4029.14115.
- [74] J. R. Caldwell *et al.*, “Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial,” *Journal of Rheumatology*, vol. 26, no. 4, pp. 862–869, 1999.
- [75] E. Kalso and A. Vainio, “Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 47, no. 5, pp. 639–646, 1990, doi: 10.1038/clpt.1990.85.
- [76] C. Nozaki and J. Kamei, “Involvement of μ 1-opioid receptor on oxycodone-induced antinociception in diabetic mice,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 560, no. 2–3, pp. 160–162, 2007, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.01.021.

- [77] J. D. Jones, S. K. Vosburg, J. M. Manubay, and S. D. Comer, "Oxycodone abuse in New York City: Characteristics of intravenous and intranasal users," *Am. J. Addict.*, vol. 20, no. 3, pp. 190–195, 2011, doi: 10.1111/j.1521-0391.2011.00120.x.
- [78] P. H. Dalgin, "Use of tramadol in chronic pain," *Clinical Geriatrics*, vol. 5, no. 7, pp. 1–7, 1997.
- [79] J. A. Desmeules, V. Piguet, L. Collart, and P. Dayer, "Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 41, no. 1, pp. 7–12, 1996, doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00152.x.
- [80] A. S. Stefan Grond, "Clinical pharmacology of tramadol," vol. 43, no. 13, pp. 90–102, 2006, doi: 10.1007/4-431-30901-2_9.
- [81] H. A. Spiller, K. J. James, S. Scholzen, and D. J. Borys, "A descriptive study of adverse events from clenbuterol misuse and abuse for weight loss and bodybuilding," *Subst. Abus.*, vol. 34, no. 3, pp. 306–312, 2013, doi: 10.1080/08897077.2013.772083.
- [82] T. Whitsett, C. Manion, and M. Wilson, "Cardiac, pulmonary and neuromuscular effects of clenbuterol and terbutaline compared with placebo," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 12, no. 2, pp. 195–200, 1981, doi: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01200.x.
- [83] G. P. Daubert, V. H. Mabasa, V. W. Y. Leung, and C. Aaron, "Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial

- fibrillation.,” *J. Med. Toxicol.*, vol. 3, no. 2, pp. 56–60, 2007, doi: 10.1007/BF03160909.
- [84] N. M. Grimmer, R. P. Gimbar, A. Bursua, and M. Patel, “Rhabdomyolysis secondary to clenbuterol use and exercise,” *J. Emerg. Med.*, vol. 50, no. 2, pp. e71–e74, 2016, doi: 10.1016/j.jemermed.2015.09.006.
- [85] L. Fornazzari, P. L. Carlen, and B. M. Kapur, “Intravenous Abuse of Propylhexedrine (Benzedrex®) and the Risk of Brainstem Dysfunction in Young Adults,” *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.*, vol. 13, no. 4, pp. 337–339, 1986, doi: 10.1017/S0317167100036696.
- [86] R. J. Anderson, H. R. Garza, J. C. Garriott, and V. Dimaio, “Intravenous propylhexedrine (Benzedrex®) abuse and sudden death,” *Am. J. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 15–20, 1979, doi: 10.1016/0002-9343(79)90063-9.
- [87] R. P. Roth, E. I. Cantekin, C. D. Bluestone, R. M. Welch, and Y. W. Cho, “Nasal decongestant activity of pseudoephedrine,” *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 86, no. 2, pp. 235–242, 1977, doi: 10.1177/000348947708600216.
- [88] R. J. Roberge, K. H. Hirani, P. L. Rowland, R. Berkeley, and E. P. Krenzelok, “Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: Case report,” *J. Emerg. Med.*, vol. 17, no. 2, pp. 285–288, 1999, doi: 10.1016/S0736-4679(98)00193-0.
- [89] D. McIntyre, “Psychosis due to nasal decongestion abuse,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 129, pp. 93–96, 1976.

SITOGRAFIA

1. <http://www.area.pi.cnr.it/>
2. <https://www.aifa.gov.it/>
3. <https://psychonautwiki.org/>
4. <https://www.erowid.org/>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Professor Raffaele Giorgetti, relatore di questa tesi, per avermi dato l'opportunità di partecipare a questo progetto e per aver incrementato il mio interesse verso la disciplina. Mi ha sapientemente guidato durante questi mesi. A lui va tutta la mia stima e riconoscenza.

Ringrazio il Professor Francesco Paolo Busardo', per la disponibilità e per i consigli ricevuti durante l'esecuzione del lavoro.

Ringrazio la Dottoressa Francesca Tassotti, per essere stata un costante punto di riferimento e un valido aiuto.

Ringrazio la Dottoressa Annagiulia Di Trana, per gli opportuni suggerimenti.

Ringrazio il Dottor Fabiano Cavarzeran, responsabile dello studio statistico di questa tesi, per l'estrema gentilezza.