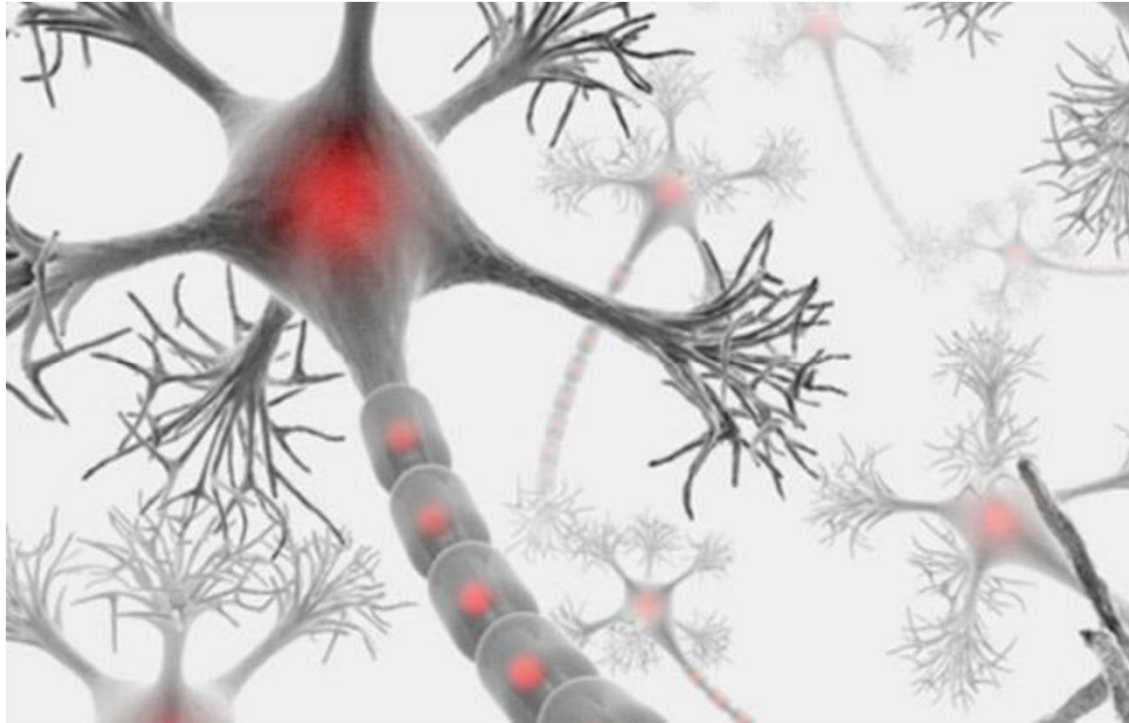


PROSPETTIVA E VALORE DELLA MATRICE CHERATINICA PER LE NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE E I NUOVI STILI DI CONSUMO



Concettina Varango

NUOVE DROGHE O NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE



Una «Nuova droga», o più genericamente, nuova «sostanza psicoattiva», in forma pura o contenuta in un preparato, è una sostanza psicotropa non controllata dalla legge 309/90 e dalla Legge n° 79 del 16/05/2014, ma che può presentare aspetti per la Sanità Pubblica comparabili a quelli posti dalle sostanze incluse in queste convenzioni.

Tecniche innovative di analisi rapida delle nuove sostanze “Cannabinoidi di sintesi” / Catinoni Sintetici

Recentemente nell’Unione Europea e negli USA è stato registrato un aumento della disponibilità di prodotti venduti come “legal or herbal highs” (composti psicoattivi non inclusi nelle tabelle delle sostanze sottoposte a controllo).

Questa nuova classe di prodotti estremamente eterogenea, nota col termine di “Smart Drugs”, include preparazioni differenti, come the, miscele erbacee, incensi e profumatori ambientali, bevande energetiche e integratori alimentari, dotate di una potente attività psicoattiva.

Negli ultimi anni sono stati riportati numerosi casi di intossicazione acuta e alcuni decessi attribuiti all’uso di queste sostanze.

La maggior parte delle diagnosi è tuttavia basata solo sui dati anamnestici, mancando la possibilità di analizzare le “Smart Drugs” (SD) in campioni biologici o essendo l’analisi troppo complessa per una ampia diffusione sul territorio.

L’identificazione di queste molecole è particolarmente difficile a causa della estrema varietà e novità dei principi attivi, nonché della loro breve permanenza sul mercato e delle scarse informazioni disponibili in letteratura.

Per lo stesso motivo, la potenziale associazione tra uso di “Smart Drugs” e incidenti stradali o sul lavoro è ancora completamente sconosciuta.

Strategie analitiche per la ricerca di nuove sostanze psicoattive in campioni biologici

È ormai noto come negli ultimi anni si stia assistendo all'introduzione sempre più massiccia sul mercato di una nuova gamma di prodotti che mimano gli effetti delle droghe d'abuso tradizionali.

La grandissima maggioranza di queste nuove sostanze psicoattive (NSP) sono riconducibili a due classi principali: i cannabinoidi sintetici e i catinoni sintetici.

Entrambe annoverano svariati composti che, attraverso piccole modifiche della struttura chimica e della procedura di sintesi, rendono complessi i controlli di laboratorio e ritardano la loro stessa inclusione fra le sostanze di consumo illecito.

La difficoltà di riconoscimento analitico delle nuove sostanze psicoattive (NSP) nei campioni biologici limita la comprensione della reale diffusione di questi composti sul territorio.



Nuove Droghe: lo scenario

- ❑ Crescente offerta in un nuovo mercato in costante espansione basato soprattutto sulla **rete Internet**;
- ❑ Spesso i prodotti disponibili sul mercato contengono dei **mix di molecole** che non sono dichiarate sulle etichette delle confezioni ;
- ❑ I sintomi clinici dovuti all'**intossicazione acuta sono di difficile interpretazione** in quanto spesso non caratterizzano una specifica sindrome tossicologica
- ❑ Scarsa conoscenza dal punto di vista farmacologico e tossicologico, nonché dei rimedi terapeutici che è possibile mettere in atto nelle **intossicazioni acute e croniche**;
- ❑ In ambito laboratoristico, esiste una diffusa **difficoltà ad identificare le nuove droghe**;

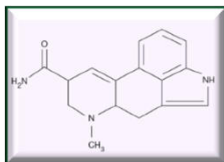
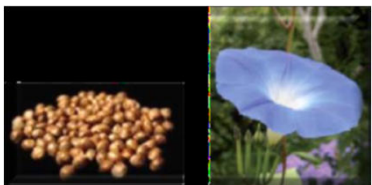
Nuove Droghe: il mercato

- Varietà dell'offerta prezzi bassi
- Siti che celano NPS in pagine interne
- Marketing & promotion
- Fidelizzazione
- Come coltivare e produrre
- Filmati dimostrativi
- Offerte di collaborazione e facili guadagni

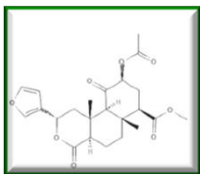


Nuove Droghe

Origine Naturale

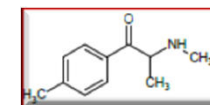


Acido Lisergico

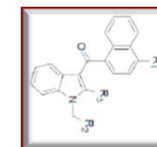


Salvinorina A

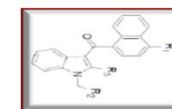
Di Sintesi



Catinone Sintetico



Cannabinoide Sintetico



Fenciclidina

Nuove Droghe: N.P.S.

Queste sostanze non sono utilizzate da emarginati o tossicodipendenti, ma attraversano trasversalmente la società nel suo complesso, rappresentando, agli occhi del pubblico, “nuove situazioni” più tollerate (o considerate tollerabili).



La percezione del rischio rispetto all'utilizzo delle “nuove droghe” è ancora generalmente molto bassa sia dal punto di vista individuale che da quello sociale.

Nuove Droghe: Cannabinoidi Sintetici

A tale eterogenea classe di composti si riferiscono le cosiddette “Spice”, miscele erbacee commercializzate come “incensi” o “profumatori ambientali”, che risultano contenere analoghi sintetici dei cannabinoidi, composti che in molti paesi non sono ancora stati classificati come sostanze illecite o poste sotto controllo.

Numerosi casi di intossicazione provocate dal consumo di “Spice” sono stati riportati, in quanto questi principi attivi sono stati chimicamente studiati per la potenza farmacologica del delta-9-tetraidrocannabinolo (principio attivo della Cannabis), incrementando così il rischio di overdose.

Tra i numerosi prodotti “Spice” disponibili, i più diffusi sono il JWH-018 , HU-210 , CP47,497, JWH-073, JWH-398 e JWH-250



Intossicazione acuta

Effetti
diretti

Effetti
indiretti

Conseguenze gravi,
spesso mortali

PROBLEMI EMERGENTI

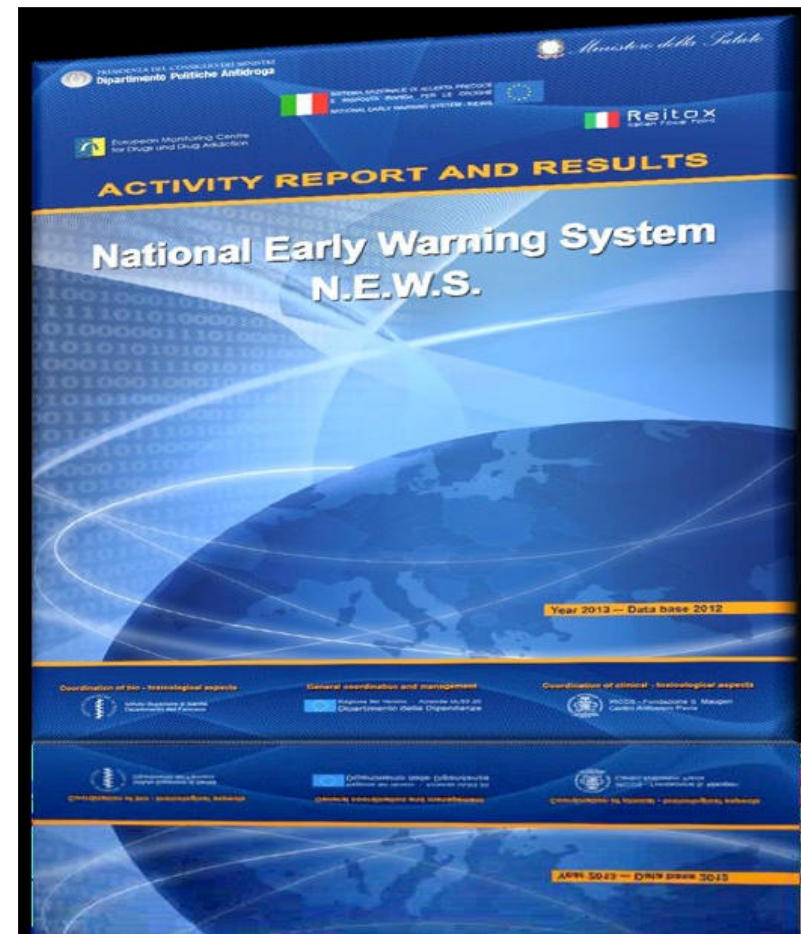


PROBLEMI EMERGENTI

- Oltre 600 N.S.P.
- Solo 180 dosabili
- Nel 2014: segnalate 101 nuove sostanze

Oltre 600 molecole intercettate

- 84 cannabinoidi sintetici
- 42 catinoni sintetici
- 60 fenetilamine
- 6 ketamina e analoghi
- 4 piperazine
- 8 triptamine
- 6 azepane-like
- 4 PCP-like
- 3 fentanili
- altre molecole



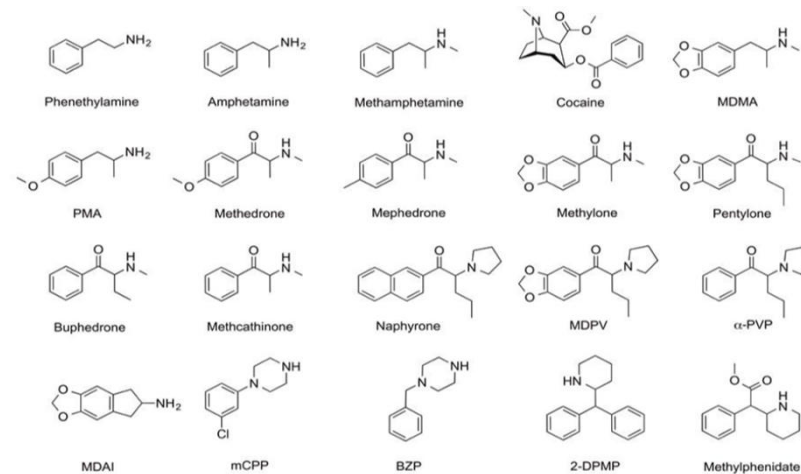
Classification based on clinical effect

- Hallucinogenic
- Stimulant
- Anesthetic
- Dissociatives
- Sedatives
- Entactogenic



Classification based on chemical structure

- Synthetic cannabinoids
- Synthetic cathinones
- Tryptamines
- Phenethylamines
- Piperazines
- Aminoindanes
- Benzofuranes
- Amphetamine and derivatives



Sequestri di nuove sostanze psicoattive: Prevalenza dei cannabinoidi sintetici (2016)

Una sfida impegnativa per le politiche internazionali ed europee consiste nell'individuare il modo di fornire una risposta efficace al mercato dinamico e in costante evoluzione delle nuove droghe.

Sono disponibili informazioni molto scarse sul consumo delle nuove sostanze psicoattive, ma i 50,000 sequestri segnalati nel 2014 permettono di fare luce sulla disponibilità relativa che le caratterizza.

Per oltre il 50% si tratta di cannabinoidi sintetici che rivestono un ruolo di rilievo anche tra le 93 nuove sostanze individuate per la prima volta nel 2015 e segnalate al sistema di allerta rapido dell'UE per le nuove sostanze psicoattive.

Di queste 24 erano appunto cannabinoidi sintetici, droghe che si legano agli stessi recettori cerebrali su cui agisce il THC. Tuttavia, dal punto di vista sanitario, molti cannabinoidi sintetici sono decisamente più tossici, tanto che a loro carico sono stati segnalati avvelenamenti di massa e decessi.

Table 2. Last 12-month prevalence (absolute number and %) of selected novel psychoactive substances and traditional drug use in entire sample.

	Last 12-month period of use	
	<i>N</i>	%
Cannabis, any form	13,965	62.7
MDMA, any form	7971	35.8
Cocaine	5290	23.7
Synthetic cannabis, herbal	1021	4.5
Mephedrone	871	3.9
Methoxetamine	545	2.4
Any NBOMe drug	526	2.4
Benzo-Fury (5/6-APB)	316	1.4
Methylone	279	1.2
Synthetic cannabis, powder	175	0.8
MDPV	95	0.4
N-ethyl ketamine	44	0.2
Flephedrone (4-FMC)	20	0.1

17,3%

2012 -on-line survey
22.289 answers

Age (average) 31 y-o
33.9% UK
35.9% Australia
17.3%USA
10%EU-zone
2.9% Canada

MDMA: 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine; MDPV: methylenedioxypropylone; NBOMe: hallucinogenic N-methoxybenzyl analogues of the 2C-X family of phenethylamines, agonists of the 5-HT_{2A} receptor; 2C-X: the generic name of a family of drugs called 2C, where an alphabetical letter replacing X would specify which one.

New hallucinogenic/stimulants/psychoactive drugs analytical confirmation in «sentinel» cases

Most frequent

- synthetic cannabinoids
- synthetic cathinones
- ketamine synthetic ketamines (e.g. methoxyetamine)
- caffeine (+ cocaine and/or heroin)
- GHB / GBL
- anticholinergic agents (seeds, atropine, scopolamine)
- amphetamines-
typesubstances (PMA/PMMA, 4-FA, ...)
- 2C-series
- NBOMe series

Less frequent

- myristicacid (nutmeg)
- ergine
 - Riveacorymbosa (seeds)
 - Argyreianervosa (Hawaiian Baby Woodrose seeds)
 - pomeaviolacea (Morning glory)
- ayahuasca (dimethyltryptamine + harmine)
- benzofurans (APB isomers)
- 5-IT
- psilocine
- performing agents
- anorectic agents (e.g. sibutramine)
- bupropion
-

Indagini tossicologiche sul capello

Sostanza	10 giorni dopo la festa	35 giorni dopo
JWH-015 - JWH-398 - JWH-210	negativo	negativo
JWH-200	negativo	negativo
JWH-250	negativo	negativo
JWH-073	negativo	negativo
JWH-018	negativo	negativo
JWH-081	negativo	positivo (4.3pg/mg)
JWH-122	negativo	negativo
JWH-019	negativo	negativo
JWH-398	negativo	negativo
JWH-210	negativo	negativo
metilone, dimetilcatinone, 4-fluormetcatinone, Etcatinone, etilone, metedrone, bufedrone, butilone, mefedrone, 4- metiletilcatinone,MDPV,Nafirone, 1-nafirone	10 giorni dopo la festa	10 giorni dopo la festa
metossietamina	Non eseguito	Non eseguito
oppiacei, cocaina,amfetamine, THC negativi	negativi	negativi

Analoghi modificati delle Fenietilamine

Oltre agli “Spice”, sono stati sintetizzati e distribuiti sul mercato analoghi modificati delle fenietilamine (che presentano un’alta analogia strutturale con amfetamine e mescaline), delle triptamine (analoghi del composto allucinogeno psilocina) e delle fenilpiperazine. Inoltre, molti prodotti erbacei possono essere inclusi tra le SD, in particolare quelli usati tradizionalmente in altre culture per i loro effetti psicotropi, i cui principi attivi, anche se noti, non sono ben caratterizzati né inseriti tra le sostanze illecite.

Tra questi prodotti erbacei ricordiamo Areca catechu, Ipomoea Violacea, Mitragyna speciosa, Hawaiian baby woodros e Voacanga Africana.

L’azione del Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) ha permesso di accertare in Italia la diffusione di un numero importante di tali molecole.



Catinoni Sintetici

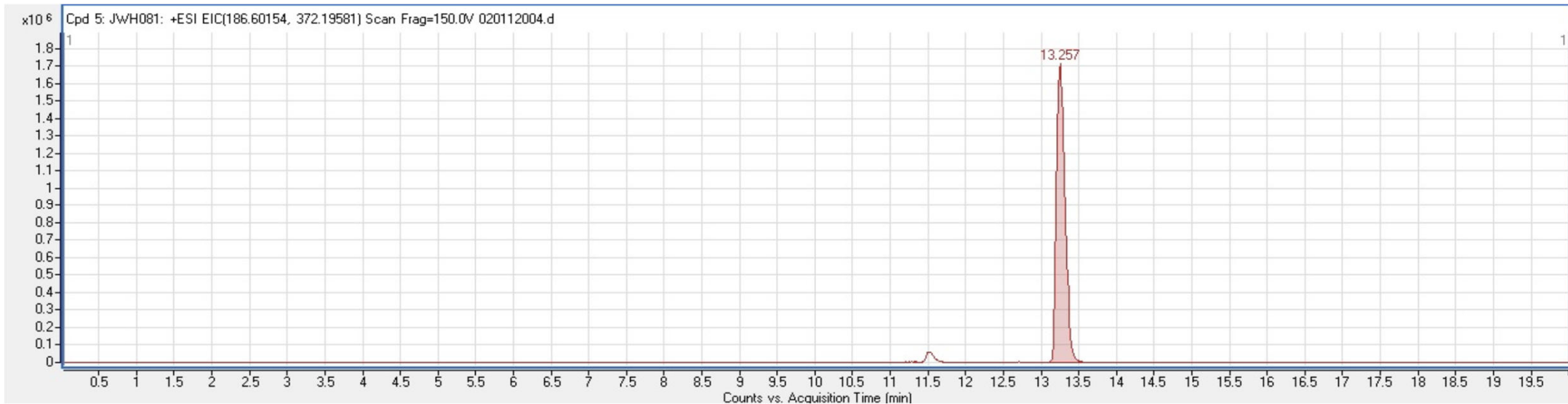
- JWH-018, JWH-073, JWH-250, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-019,
- JWH-203, CP 47,497 (C8), JWH-210, WIN48098/ Pravadoline, WIN55212-2
- mesilato, JWH-018 + JWH-073, JWH-073 metil derivato, JWH-200+JWH-081
- Pyrovalerone, Pentedrone (β -etil-metcatinone; α -metilaminovalerofenone),
- Metilone (methylone; MDMCAT; MDMC; bk-MDMA; beta keto-MDMA), α -
- PVP; 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone o α -Pyrrolidinopentiophenone 3-
- FMC (3-Fluorometcatinone), Butilone, 4-metilecatinone (4-MEC), Bufedrone (2-
- methylamino-1-phenylbutan-1-one), N-etilcatinone, Mefedrone (4-MMC),
- Flephedrone (4-FMC; 4-fluoromethcathinone), MDPV

Matrice Cheratinica

In realtà, nonostante alcuni tentativi del tutto sperimentali, ad oggi la diagnosi di intossicazione o comunque di uso di questi composti è quasi impossibile con le tecnologie correntemente in uso in ambiente clinico e di tossicologia forense.

Questo da un lato rende aleatoria la diagnosi clinica ed ogni valutazione epidemiologica sulla diffusione delle Smart Drugs, dall'altro rende inefficace la formazione della prova giudiziaria.

Tracciato cromatografico (A) ottenuto mediante LC-QTOF MS di un campione di capello contenente il cannabinoide sintetico JWH-081 e lo spettro di massa corrispondente



N.P.S.

I cannabinoidi sintetici, talvolta venduti su internet o negli smart shops come incensi o profumatori ambientali, rappresentano le NSP più diffuse a livello mondiale, al punto che sono stati già riportati numerosi casi di intossicazione, anche sul territorio italiano.

Analogamente, i catinoni sintetici vengono distribuiti sul mercato on-line e spesso camuffati come sali da bagno o fertilizzanti, ma sono in realtà assunti dall'utilizzatore, per lo più per via nasale, in virtù dell'elevata azione stimolante.

Anche per i catinoni sintetici gli effetti collaterali a livello neurologico e cardiovascolare possono essere estremamente critici.

La difficoltà di riconoscimento analitico delle NSP nei campioni biologici limita drammaticamente la possibilità di comprendere la reale diffusione di questi composti sul territorio, così come la relazione tra utilizzo di NSP e incidenti stradali o sul lavoro



N.P.S.

Tale difficoltà è dovuta :

- alla molteplicità delle loro strutture chimiche,
- alla scarsa disponibilità degli standard puri di riferimento, in particolare dei metaboliti;
- alla scarsa disponibilità e rapida obsolescenza di kit immunochimici con cui eseguire screening ad ampio spettro,
- alla rapida biotrasformazione di gran parte delle NSP, per cui spesso i loro metaboliti da ricercare nelle urine non sono noti

Di conseguenza, almeno per i cannabinoidi sintetici, la possibilità di effettuare analisi di screening appare limitata, sia mediante tecniche immunochimiche sia mediante LC-MS/MS.



Ambiti di Intervento

Diversamente, la ricerca delle NSP in altre matrici biologiche, quali sangue o capello, appare meno problematica, in quanto vi si possono ricercare le sostanze assunte anziché i loro metaboliti.

In questi casi, la strategia analitica è altresì facilitata dalla più ampia disponibilità di standard analitici, nonché dalla possibilità di aggiornare i metodi analitici inserendo le nuove sostanze progressivamente introdotte sul mercato.

Gli ambiti di intervento nei quali appare più urgente che i laboratori di tossicologia forense applichino un'adeguata strategia analitica per la determinazione delle NSP, sono essenzialmente tre.

Nei controlli svolti nel contesto dell'incidentalità stradale, l'assenza di dispositivi di screening "on-site" rende impraticabile la possibilità di accertamento da parte delle Forze dell'Ordine; è pertanto necessario che i campioni biologici vengano inviati ai laboratori di analisi tossicologica che sono attrezzati a ricercare anche le NSP (quantomeno quelle già segnalate e più diffuse sul territorio nazionale), e che non si limitano alla ricerca delle sole sostanze stupefacenti tradizionali e dell'etanolemia.

Ambiti di Intervento

Il secondo ambito di interesse è quello lavorativo, dove il D.L. 81 del 9/4/2008 ha reso obbligatori i controlli periodici mirati al riconoscimento dell'uso di sostanze stupefacenti sui lavoratori che eseguano mansioni che comportano rischi nei confronti di soggetti terzi.

Benché le sostanze da ricercare sulla matrice urinaria, secondo specificazione di legge, siano quelle tradizionali, emerge progressivamente il riconoscimento della possibilità che i soggetti assuntori dismettano l'uso delle sostanze notoriamente ricercate, per passare al consumo delle NSP, al fine di non risultare positivi ai controlli.

Il terzo campo in cui i laboratori di tossicologia forense sono chiamati a cimentarsi è quello degli esami eseguiti su soggetti che vogliono ottenere il rinnovo o il reintegro della patente di guida, di competenza specifica delle Commissioni Mediche Locali.

In questi casi, anche se spesso gli esami su urina sono ancora parte del protocollo accertativo, l'attenzione è focalizzata sulla matrice cheratinica.

A seconda del contesto di applicazione, è evidente che le strategie di analisi che comprendano le NSP vadano gestite in maniera differente, anche in ragione della diversa tipologia di campione disponibile.

Ambito Forense e Medico Legale



Ambito Clinico-Assistenziale



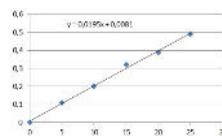
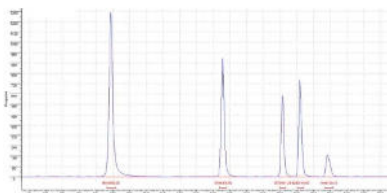
INTOSSICAZIONE ACUTA



MONITORAGGIO TERAPEUTICO



Riconoscimento e quantificazione xenobiotico



Molecola «parent»

Metaboliti attivi/inattivi

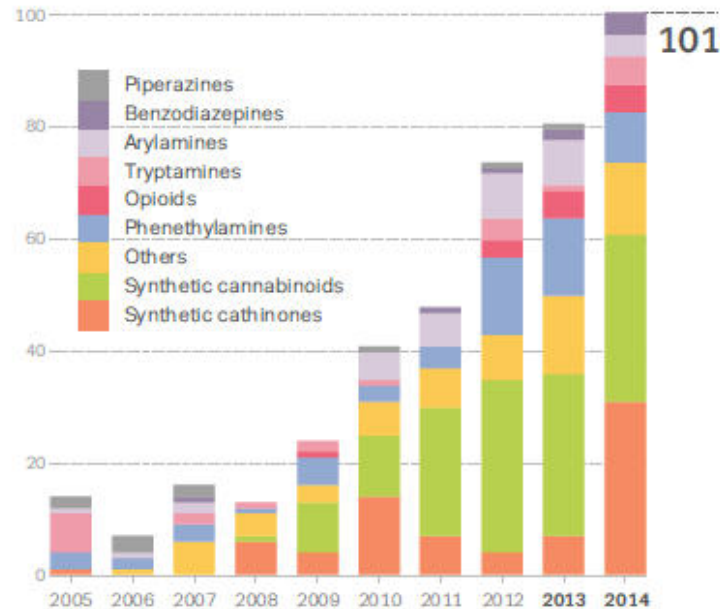
Assetto genetico
resp/not resp

Controllo efficacia terapia

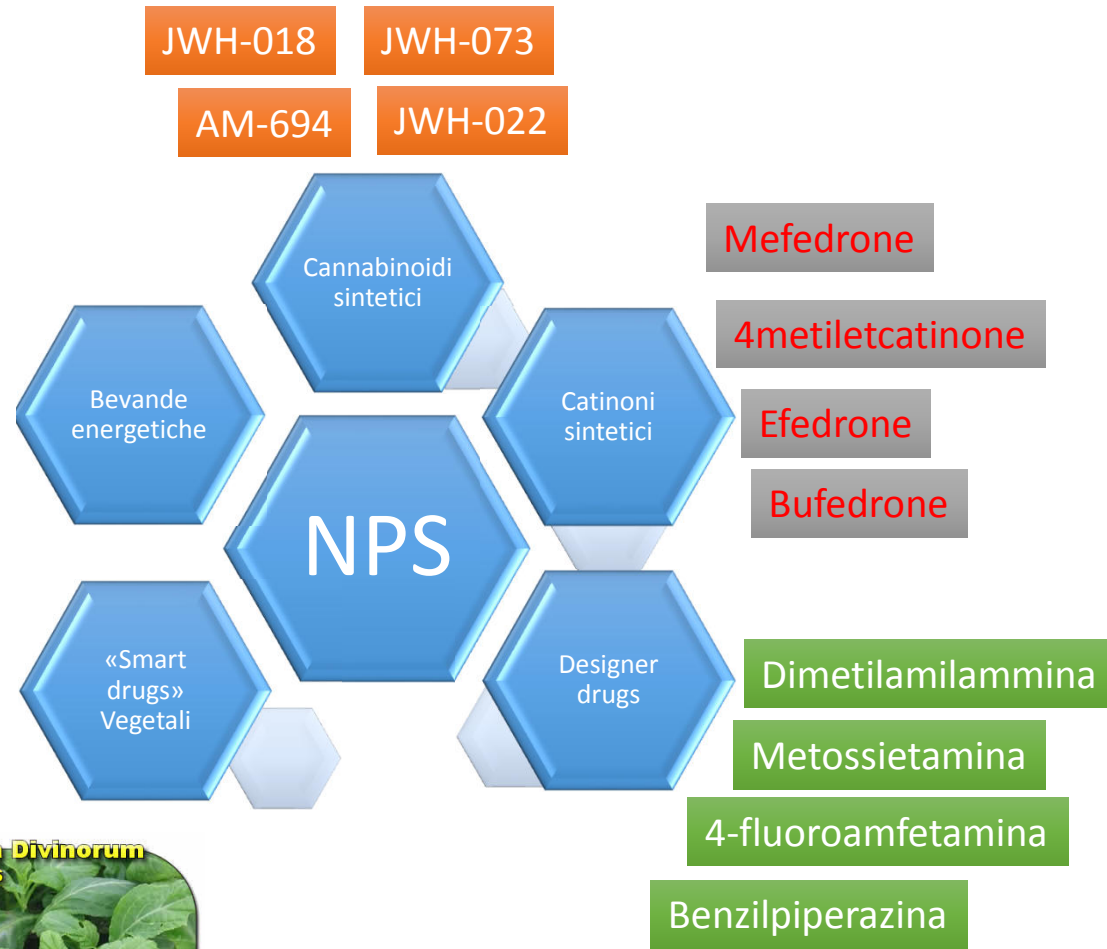
Controlli successivi

Il termine "nuovo" non si riferisce a nuove invenzioni, dal momento che spesso le NPS sono frutto del “riciclaggio” di molecole studiate in passato dalla farmacologia ufficiale, ma piuttosto a sostanze che sono recentemente resi disponibili. Essendo molecole che erano state scartate per l’utilizzo farmacologico, gli effetti a breve e lungo termine non sono noti.

Number of new psychoactive substances reported to the EU Early Warning System, 2005–14



Nei primi anni le NPS più comuni appartenevano alle famiglie delle fenetilamine e delle triptamine, negli ultimi anni sono comparse sul mercato sostanze derivanti da un più vasto range di “famiglie chimiche”, quali i catinoni, i cannabinoidi sintetici, le fenciclidine, i benzofurani.



Matrice Cheratinica

L'analisi tossicologica su matrice cheratinica, è una metodica che permette di individuare l'uso pregresso di sostanze.

E' dal 1979 che il suo utilizzo in quest'ambito è noto e, rispetto all'analisi su urine e su sangue, permette di estendere notevolmente la finestra di rilevazione. A differenza dei test tradizionali, consente di risalire all'uso a distanza di mesi.

Il ricorso alla valutazione tossicologica mediante matrice cheratinica favorisce una maggiore definizione degli analiti ricercabili attraverso altri substrati biologici ed inoltre, potendo utilizzare un substrato di diversa lunghezza (ogni centimetro di capello corrisponde all'incirca ad un arco temporale di un mese), è possibile eseguire un minor numero di esami all'anno con un marcato abbattimento delle ore di lavoro dedicabili alla procedura dei prelievi ed una grande riduzione



Assunzioni Sporadiche

Con l'analisi del capello è possibile evidenziare anche le assunzioni sporadiche, ovvero quei contatti non continuativi con la sostanza, cosa che può non essere colta con l'analisi urinaria attraverso un'unica determinazione.

Infatti spesso è sufficiente che il soggetto che deve sottoporsi all'analisi urinaria e che tenta di risultare "pulito", non assuma sostanze nelle 24-72 ore precedenti al prelievo per ottenere delle urine effettivamente negative, talora eccezion fatta per i cannabinoidi.

Con l'analisi del capello invece, si riesce a superare questo comportamento ingannevole ed a riscontrare l'avvenuta assunzione della sostanza, anche in questo caso, fatta eccezione per i cannabinoidi, per i quali, è sempre opportuna l'associazione di questo esame con esami urine seriali settimanali, o preferibilmente, a sorpresa.

Razionale e vantaggi rispetto all'analisi urinaria

- La persona assistita si sottopone ad un esame diagnostico la cui invasività di procedura è pressoché assente.
- L'operatore ha la sicurezza dell'appartenenza del campione biologico.
- La possibilità di alterare il campione sembra essere molto difficile, nonostante la letteratura segnali negli ultimi anni la presenza sul mercato on line di shampoo in grado di adulterarlo .
- L'alta specificità del test è in grado di determinare una maggior affidabilità diagnostica con conseguente miglioramento della specificità di trattamento .
- Diminuisce la possibilità di esporsi a rischio biologico per l'operatore.
- Modalità di conservazione più semplice.
- Diminuzione dei carichi di lavoro.



Materiali e Procedure Operative

Il test consiste nel prelievo di una ciocca di capelli il più possibile vicino al cuoio capelluto e preferibilmente nell'area corrispondente alla parte posteriore della testa.

In situazioni particolari come nell'eventualità di persone con diradamento dei capelli evidente, onde evitare di lasciare la persona con aree di calvizie visibili, possono essere prelevate più ciocche di dimensione inferiore in aree differenti del capo, sempre preferendo la zona del vertice posteriore.

Nel caso di calvizie o capelli molto corti, possono essere utilizzati siti di prelievo alternativi come le ascelle, il pube, il torace o i peli della barba; la matrice pilifera d'elezione è comunque rappresentata dai capelli, altri tipi di matrice come i peli pubici possono solo confermare un uso pregresso senza determinare la finestra temporale poiché velocità di crescita e la fase telogenica dei peli sono differenti da quella dei capelli.

La dimensione del campione prelevato deve essere dello spessore di una matita, misurato e posto in un contenitore etichettato con i dati del paziente. Il campione può essere conservato a temperatura ambiente, preferibilmente al buio, per un tempo indefinito.

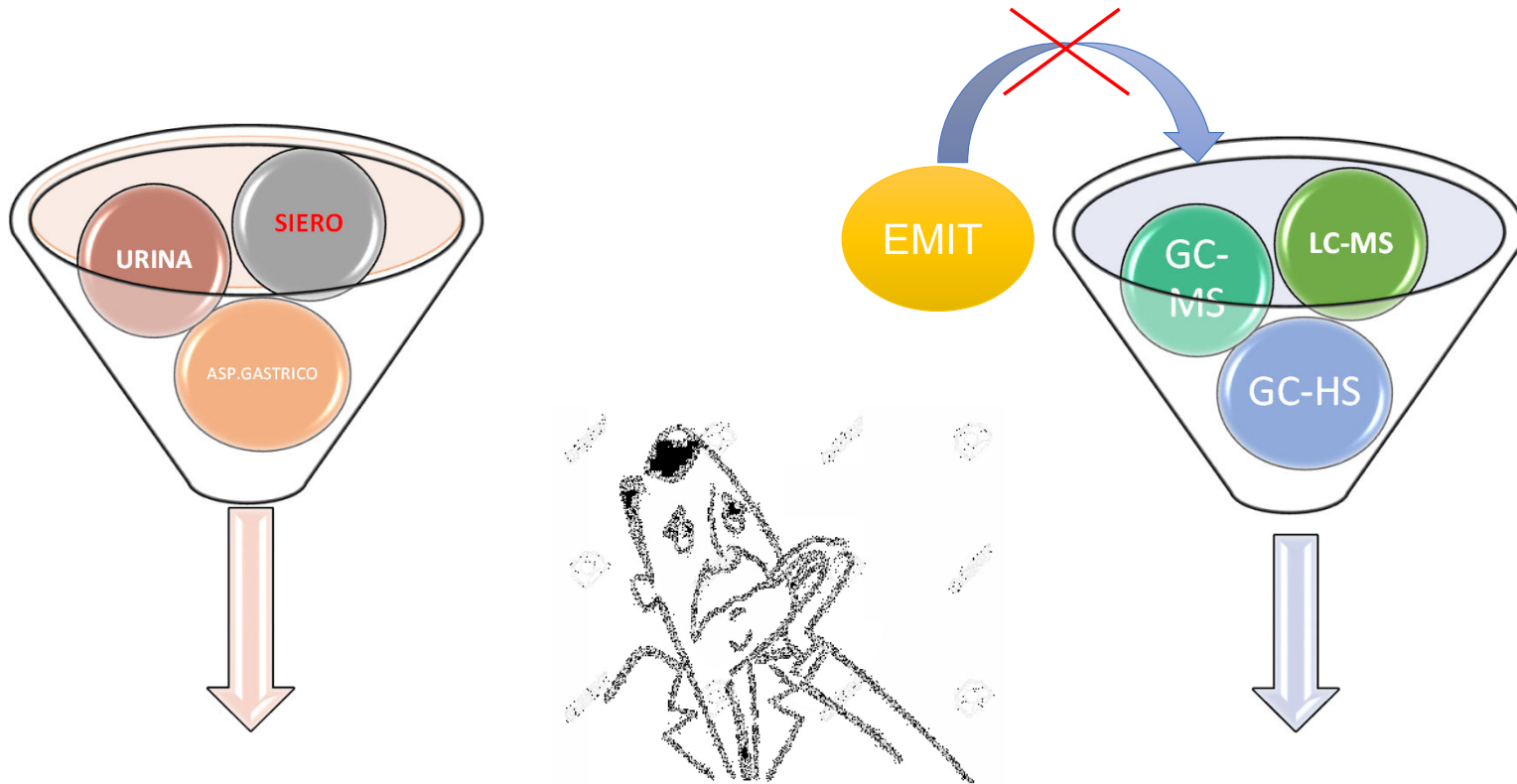
L'analisi chimico-tossicologica: Ruolo nella lotta alla droga

**SVILUPPARE E CONVALIDARE PROTOCOLLI CHE PERMETTANO DI
MONITORARE IL CONSUMO DI DROGHE**

**IDENTIFICAZIONE E QUANTIFICAZIONE DI SOSTANZE STUPEFACENTI
IN VARI MATRICI BIOLOGICHE**

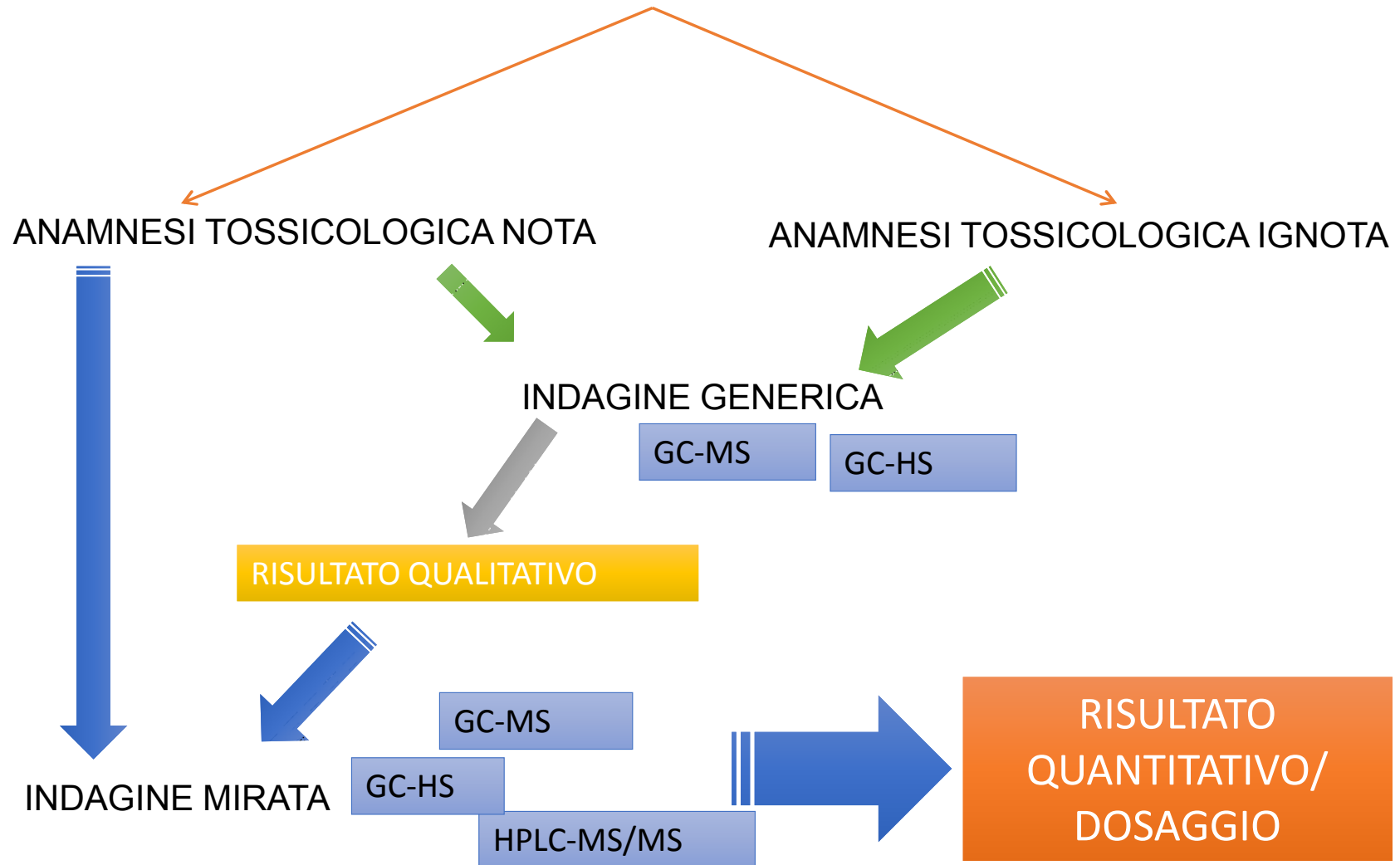


Approccio Analitico Clinico



NECESSITA' DI UN PROCEDIMENTO ADEGUATO

Approccio Analitico Intralaboratorio Toxi



GENERICA GC-MS: 80 SOSTANZE RILEVABILI CON UNA CORSA ANALITICA

Anfetamine

Anfetamina
Metilamfetamina
Efedrina
Fentermina

Metilendiossianfetamine

MDA
MDMA
MDEA

Allucinogeni

Ketamina
Nor-ketamina
Fenciclidina

Cocainici

Cocaina
Benzoilecgonina
Cocaetilene

Cannabinoidi

Δ 9-THC
11-oh-THC

B-Bloccanti

Metoprololo
Propranololo

Oppiacei

Morfina
Codeina
6-MAM
Idromorfone
Idrocodone
Ossicodone
Ossimorfone
Tramadol
Tapentadol
Metadone
EDDP
Buprenorfina
Norbuprenorfina
Fentanile
Alfentanile
Metadone
EDDP

Antiinfiammatori

Acido Salicilico
Paracetamolo
Ibuprofene
Naprossene
Ketoprofene

Antidepressivi e antipsicotici

Citalopram
Venlafaxina
Sertralina
Trimipramina
Clomipramina
Mianserina
Mirtazapina
Clotiapina
Clzapina
Olanzapina
Quetiapina
Aloperidolo
Biperidene
Promazina
Clorpromazina
Levomepromazina
Fluoxetina
Amitriptilina
Aloperidolo
Tiapride

Benzodiazepine

Lorazepam
Diazepam
Delorazepam
Oxazepam
Nordiazepam
Temazepam
Lormetazepam
Flurazepam
Zolpidem
Flunitrazepam

Altri

Nicotina
Amantadina
Lidocaina
Meperidina
Orfenadrina
Destrometorfano
Biperidene
Atropina
Scopolamina
Carbamazepina

INFORMAZIONI ANAMNESTICO-CLINICHE

Data 6/11/2013 Ora 8 intossicazione
 Data 6/11/2013 Ora 16 ricovero

SOSTANZE RICHIESTE	Prodotto Comm./ Spec. Farmaceutica	Formulazione	Dose	Via di esposizione	Usato in terapia
1 <u>SEROQUEL</u>	<u>QUETAPINA</u>	<u>CPS</u>	<u>2000mg</u>	<u>OS</u>	
2 <u>ZYPREXA VEICTAB</u>	<u>OLANZAPINA</u>	<u>CPS</u>	<u>400 mg</u>	<u>OS</u>	
3 <u>DEPAKIN CHRONO</u>	<u>SDIO VALPROATO</u>	<u>CPS^{200mg}</u>	<u>3200mg</u>	<u>OS</u>	
4 <u>SEREPIN</u>	<u>PAROXETINA</u>	<u>CPS</u>	<u>160 mg</u>	<u>OS</u>	
5 <u>ZYPREXA</u>	<u>OLANZAPINA</u>	<u>CPS 25mg</u>	<u>35mg</u>	<u>OS</u>	
<u>DEPAKIN CHRONO</u>	<u>SDIO VALPROATO</u>	<u>CPS^{200mg}</u>	<u>900 mg</u>	<u>OS</u>	

TERAPIA EFFETTUATA PRIMA DEI PRELEVI:



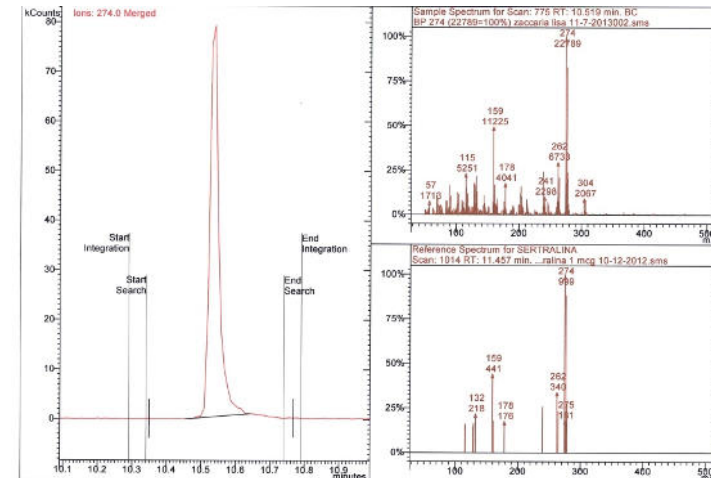
INDAGINE GENERICA



INDAGINI MIRATE



PRELIEVO	SOSTANZE RICERCATE	RISULTATI	Valori terapeutici di riferimento
1)	Acido Valproico nel sangue... [Tecnica HPLC-UV; CUT-OFF>100 µg/mL]	200 µg/mL	< 200 µg/mL
1)	Olanzapina nel sangue... [Tecnica GC-MS; CUT-OFF>30 ng/mL]	140 ng/mL	10-50 ng/mL
1)	Sertralina nel sangue... [Tecnica GC-MS; CUT-OFF>30 ng/mL]	522 ng/mL	50-250 ng/mL
1)	Quetiapina nel sangue... [Tecnica HPLC-UV; CUT-OFF>100 ng/mL]	372 ng/mL	< 400 ng/mL



**INDIRIZZI PER LA PREVENZIONE DI INFORTUNI GRAVI E MORTALI
CORRELATI ALL'ASSUNZIONE DI ALCOLICI E DI SOSTANZE STUPEFACENTI,
L'ACCERTAMENTO DI CONDIZIONI DI ALCOL DIPENDENZA E DI TOSSICODIPENDENZA
E IL COORDINAMENTO DELLE AZIONI DI VIGILANZA.**

- In caso di sospetto clinico, per riscontro di segni o sintomi di possibile dipendenza nei confronti di sostanze stupefacenti/psicotrope o di alcolici, possono essere richiesti test analitici su matrice cheratinica (capello) avvalendosi dell'ausilio oggettivo dei più moderni indicatori dell'abuso alcolico quali **Etilglucuronide (EtG) o FAEE (Fatty Acid Ethyl Esters)**, con le modalità e le garanzie previste per il prelievo e l'analisi dall'accordo Stato Regioni del 18 settembre 2008, riportate in allegato.

In caso di sospetto clinico di possibile assunzione di alcol o di sostanze stupefacenti/psicotrope, per il sangue, la matrice di elezione da prelevare e utilizzare in test di screening in commercio per evidenziare l'assunzione di alcolici è individuata nell'aria espirata, mentre per le sostanze stupefacenti/psicotrope la matrice di elezione è individuata nel **fluido orale**.

Test di conferma e di revisione

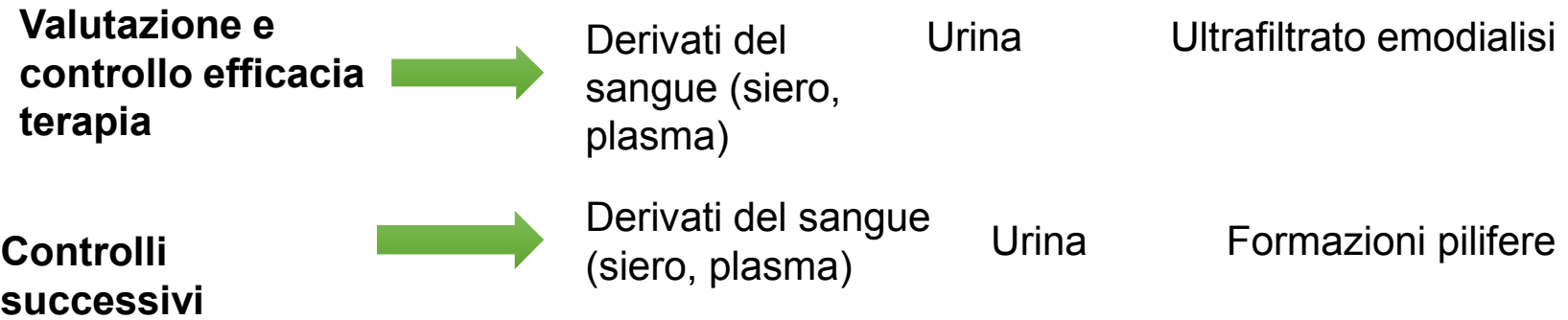
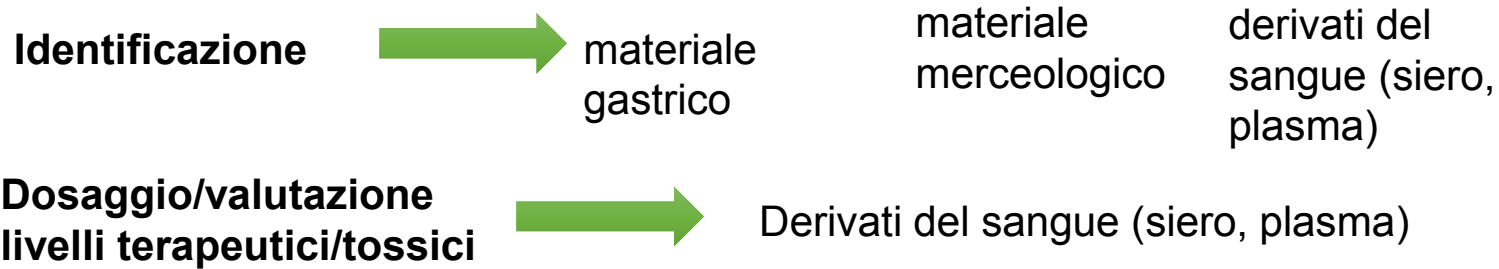
I test di «conferma» vanno eseguiti con metodi cromatografici accoppiati alla spettrometria di massa con i seguenti valori di concentrazioni soglia (cut-off) per le singole sostanze al fine di confermare il risultato positivo rilevato allo screening o, comunque, di indicare una positività non rilevata al test di screening.

2. I Sert, in particolare, dovranno accertare la presenza o assenza di tossicodipendenza, rilevando inoltre le modalità e la frequenza di assunzione delle sostanze. Qualora gli accertamenti clinici e tossicologici di secondo livello risultino positivi, verrà data comunicazione scritta al medico competente, corredata degli esiti degli esami di laboratorio effettuati e i riscontri clinici anamnestici rilevati.

L'accertamento chimico-tossicologico viene effettuato utilizzando entrambe le matrici biologiche urinaria e cheratinica, in base alle seguenti modalità:
Matrice urinaria

Comitato di intesa Governo, Regioni Province autonome per prevenzione di infortuni gravi e mortali correlati all'assunzione di alcolici e di sostanze stupefacenti – Vigilanza in materia di salute e sicurezza sul lavoro ex art. 5 D. Lgs. 81/08

Matrici



Presupposti per la selezione di una tecnica strumentale

Vantaggi

GC-MS

Frammentazione molecolare presuntivamente specifica («impronta digitale»)

Riferibilità a librerie di spettri di massa

LC-MS

Analisi diretta per alcuni substrati biologici

Analisi possibile per molecole a PM > 2000-5000 Da

Svantaggi

Tempo di analisi variabile

Limitazione analisi PM/polarità molecola

Analisi coerente con numero/tipologia «transizioni» molecolari

Ridotta maneggevolezza analitica nella ricerca di «composti ignoti»

Dotazione strumentale del Laboratorio di Tossicologia

**Cromatografia
liquida ad elevate
prestazioni
(HPLC)**



**Gasromatografia
(GC)**

**Cromatografia liquida
ad elevate prestazioni-
spettrometria di massa
(HPLC-MS)**



**Gasromatografia-
Spettrometria di
massa (GC-MS)**

Quadrupolo (singolo Q e
triplo QQQ)
Trappola Ionica (IT)
Tempo di Volo (TOF)

Triplo quadrupolo (QQQ)
Trappola ionica (IT)
Tempo di Volo (TOF) } Bassa risoluzione
Triplo quadrupolo-Tempo di Volo (Q-
TOF) } Media risoluzione
Orbitrap ® } Alta risoluzione

TECNICHE ANALITICHE

- Fasi preanalitica ed analitica complesse
- Analisi costose
- Necessità di standard analitici
- Software dedicato per l'elaborazione dei dati

MATRICE URINARIA

- Difficoltà di identificare la molecola immodificata
- Metabolismo delle NPS ancora oggetto di studio
- Problematiche analitico-interpretative nella valutazione dei metaboliti urinari

Conclusioni

Le difficoltà nello sviluppare adeguati protocolli di screening per le nuove sostanze psicoattive (NSP) limitano l'efficacia di molti dei controlli che ricoprono un ruolo fondamentale nell'attività di tutela della sicurezza pubblica, primi fra tutti quelli svolti nel contrasto dell'incidentalità stradale e sui lavoratori che svolgono mansioni a rischio per i soggetti terzi.

Ne deriva una scarsa comprensione della reale diffusione delle NSP sul territorio, ma anche una carente identificazione di soggetti che dismettano l'uso delle sostanze stupefacenti notoriamente ricercate, per passare al consumo di questi nuovi prodotti illeciti.



Il riconoscimento analitico delle NSP nei campioni biologici rappresenta quindi, per i laboratori di tossicologia forense, una problematica di difficile soluzione ma anche una necessità urgente. A seconda del contesto di applicazione, è evidente che le strategie di analisi che comprendano le NSP vadano gestite in maniera differente, anche in ragione della tipologia di campione disponibile



Conclusioni

Nel caso dei catinoni sintetici, si affacciano all'attenzione del tossicologo forense una varietà di situazioni che richiedono una considerazione attenta e approfondita.

Oltre ai preventivabili casi di falsa negatività in sede di screening, una possibilità di riconoscimento dei catinoni è offerta dalla reattività crociata di molti kit immunometrici per la classe delle amfetamine.

Pertanto, appare necessario l'utilizzo di metodi di conferma che comprendano anche le sostanze di tipo catinonico, in modo che sia possibile identificare con certezza tutti gli stimolanti, sia di vecchia sia di nuova generazione.

Al tempo stesso, anche per i catinonici, è importante verificare anamnesticamente che talune positività non siano ascrivibili al metabolismo di farmaci lecitamente assunti.

Nel caso dei cannabinoidi sintetici, data l'ampia varietà di prodotti e il loro rapido metabolismo, nella maggior parte dei casi incognito, è possibile focalizzarsi sulla ricerca delle sostanze originariamente assunte, a patto che si sviluppino procedure analitiche da applicare su matrici diverse dall'urina, quali sangue o capello, e si traggano ulteriori informazioni su ampie popolazioni di soggetti.

Appare quindi urgente che i laboratori si dotino di metodiche aggiornate che includano le NSP, in modo da rendere più efficaci gli ambiti principali di intervento della tossicologia forense.

Conclusioni

*Le proprietà farmacologiche delle NSP particolarmente pericolose, la continua immissione nel mercato di nuove molecole, le difficoltà di un riconoscimento analitico in una realtà in cui lo spaccio e le offerte online sono molto articolate e particolarmente strutturate impongono al medico e a qualunque operatore sanitario un **costante aggiornamento del fenomeno.***



grazie