

AMFETAMINE

Una panoramica della loro storia chimica e sociale

In seguito alla puntata “Merenda (sinoira) con Neuttravel” del 19 novembre 2020 dedicata alle amfetamine proponiamo un approfondimento su questo tema.

Le seguenti pagine hanno l'intento di dipingere un quadro, il più completo possibile per quanto sintetico, di una famiglia di sostanze stimolanti: le amfetamine.

Per questa ragione sono stati affrontati differenti aspetti che spaziano dalla biochimica, al potenziale di dipendenza, fino alla storia di uso e abuso di questi farmaci cercando di affrontare questi argomenti attraverso la rassegna di informazioni scientifiche e avvenimenti storici.

Biochimica

L'amfetamina (fenilisopropilamina racemica) è una delle amine simpaticomimetiche più potenti ed è un analogo sintetico del neurotrasmettitore endogeno feniletilamina che induce uno stato di eccitazione del SNC.

APA e il suo analogo metamfetamina (MA) agiscono sul SNC attivando il rilascio di dopamina (DA) e di altre amine e inibendo i trasportatori neuronali e vescicolari delle monoamine (VMAT2) e le monoaminossidasi (MAO).

L'effetto dell'amfetamina come stimolante del SNC, il suo effetto anoressizzante e l'azione di stimolazione locomotoria sono presumibilmente mediati dal rilascio di noradrenalina dai neuroni noradrenergici centrali. Alcuni aspetti dell'attività locomotoria e il comportamento stereotipato indotti dall'amfetamina dipendono probabilmente dal rilascio di dopamina dai nervi dopaminergici terminali nel neostriato.

A basse dosi l'amfetamina incrementa la concentrazione di dopamina nello spazio intersinaptico. Sono necessarie dosi più elevate per produrre effetti comportamentali e disturbi percettivi fino alla possibilità di un crollo psicotico mediato dal rilascio di serotonina e dopamina nel sistema mesolimbico.

Gli effetti psichici di una dose orale tra i 10 e i 30 mg consistono in riduzione della fatica, aumento dello stato di veglia e ipervigilanza, elevazione dell'umore, incremento della fiducia in sé stessi, delle capacità linguistiche e di concentrazione. APA e i suoi analoghi spesso causano euforia e miglioramento delle performances cognitive. Le performances fisiche degli atleti migliorano notevolmente: l'amfetamina estende il tempo di performance prima di avvertire fatica. Può essere posticipato il bisogno di sonno, ma non può essere evitato per un tempo indefinito.

Le amfetamine sono state utilizzate per la perdita di peso in individui affetti da obesità, poiché la sostanza riduce l'appetito. Le amfetamine e altri composti amminici simpaticomimetici hanno un minimo effetto analgesico che non è utilizzabile in termini terapeutici. APA può potenziare, tuttavia, l'effetto analgesico della morfina e altri oppioidi.

Le amfetamine stimolano il centro respiratorio del tronco encefalico, incrementando il volume respiratorio e la profondità del respiro. Inoltre, quest'azione stimola la respirazione quando il centro del respiro è inibito dalla morfina o altri sedativi.

Addiction

La forma cristallizzata di MA, spesso chiamata "speed", "ice", "crank" o "meth" è una droga sintetica con alto potenziale di dipendenza, che viene tipicamente sniffata, iniettata o ingerita. Spesso il processo di tolleranza e tachifilassi ad APA e MA avviene rapidamente, inducendo i soggetti dipendenti ad assumere quantità crescenti di sostanza o dosi più frequenti.

Una dipendenza severa può causare gravi danni neurologici e cardiovascolari, oltre che fisici e psichici, che possono sfociare anche in un quadro di franca psicosi.

L'esposizione cronica ad APA può causare deficit nell'apprendimento, nella memoria, percezione e problem solving con dei meccanismi non del tutto chiari che probabilmente coinvolgono soprattutto il sistema noradrenergico. Nei soggetti che abusano a lungo di APA e MA vi è un elevato rischio di episodi psicotici, ictus, infarti e morte per overdose.

Stimolanti da prescrizione

Attualmente le prescrizioni di farmaci a base di amfetamine sono limitate alla diagnosi di narcolessia e ADHD. In Italia è disponibile il Ritalin (metilfenidato), la cui prescrizione avviene in seguito a diagnosi e piano terapeutico di centri specialistici, individuati dalle Regioni in coordinazione con i servizi territoriali di Neuropsichiatria Infantile, i medici pediatri di libera scelta o il medico di medicina generale che ha il paziente tra i propri assistiti. La terapia prevede uno screening pretrattamento e un controllo continuo delle condizioni psicofisiche dei pazienti. Inoltre, il metilfenidato è approvato solo per il trattamento del ADHD del bambino > 6 anni ma non nell'adulto. Nonostante queste restrizioni, l'abuso di composti amfetaminici prescrivibili è ancora un grosso problema mondiale.

Stando ai risultati del National Survey on Drug Use and Health, circa 1 milione di cittadini americani abusa di prescrizioni di stimolanti. La disinformazione riguardo ai potenziali di abuso e la misconcezione generale per cui le droghe prescritte sono meno dannose di quelle illegali hanno contribuito all'aumento crescente dagli anni 90 ad oggi della dipendenza di farmaci prescrivibili.

L'uso non medico di Adderall è aumentato molto nell'ultimo decennio.

Se viene chiesto come hanno ottenuto la prescrizione medica, circa il 60% degli adolescenti e dei giovani adulti risponde che l'hanno ricevuta da un amico o da un familiare a cui era stato prescritto e spesso riportano l'abuso anche di altre sostanze. Entrare in possesso di amfetamine, anche senza prescrizione medica, è facilissimo ed anche a buon mercato. Applicazioni come Whatsapp, Telegram, Instagram o Facebook hanno permesso la nascita di veri e propri mercati neri dove una singola pastiglia viene smerciata anche per pochi dollari. L'incremento drammatico di prescrizioni di stimolanti nelle ultime due decadi ha portato anche un maggior rischio di un loro utilizzo non medico.

Adderall e Modafinil vengono considerati dalla maggior parte delle persone efficaci e sicuri e vengono utilizzati in maniera impropria per aumentare le performance cognitive e fisiche.

La questione è diventata un problema anche per lo sport: sostanze come l'Adderall sono considerate dopanti dal Wade (World Anti-Doping Agency) ma grazie alle già citate prescrizioni mediche molti atleti riescono ad aggirare queste limitazioni.

I militari hanno utilizzato a lungo queste sostanze per migliorare le performance e ridurre la fatica. La United States Armed Forces permette ancora il loro utilizzo in determinate operazioni.

Molti professionisti, anziani e studenti abusano di questi farmaci per migliorare le performance cognitive, in risposta ad una cultura che promuove la competitività.

Molte donne ne abusano invece per perdere peso, in risposta ai modelli di magrezza promossi dalla nostra cultura.

Molti studi hanno rivelato delle associazioni tra l'uso inappropriato di anfetamine prescritte e tassi elevati di fumo di sigaretta, episodi di binge drinking, di utilizzo di marijuana, cocaina e altre sostanze illecite. Assumere farmaci stimolanti senza una diagnosi di ADHD o narcolessia può causare molti effetti negativi dal punto di vista neurologico e cardiovascolare.

Storia dell'abuso

L'origine dell'epidemia di abuso di amfetamine fu generata dalle industrie farmaceutiche e dalla classe medica. Ricercando un decongestionante e broncodilatatore che potesse sostituire l'efedrina, il biochimico Gordon Alles, nel 1929, scoprì l'azione fisiologica dell'amfetamina, che ricevette il brevetto per l'uso orale nel 1932. Nel 1933 la Smith, Kline and French (SKF) mise sul mercato l'inalatore di benzedrina, utilizzabile circa ogni ora come decongestionante. Un medico tedesco, Fritz Hauschild, strabiliato dagli effetti delle benzedrine sugli atleti americani arrivati a Berlino nel 1936, per le Olimpiadi del Führer, produsse il Pervitin, la metanfetamina che divenne la droga più di moda nel Terzo Reich.

«Medici e droghe spiegano molto della struttura interna del nazismo» sostiene Norman Ohler, autore di «Der totale Rausch» («La totale euforia»). Nel 1937 la American Medical Association (AMA) approvò la vendita di pastiglie di benzedrina solfato per la narcolessia, il parkinsonismo post-encefalitico.

Presto il suo utilizzo fu approvato dalla comunità psichiatrica e neurologica per la cura della depressione minore, teorizzando che ristabilisse l'equilibrio ormonale nel SNC, amplificando la stimolazione adrenergica e promuovendo l'attività cerebrale. La prescrizione di benzedrina come "primo antidepressivo" crebbe fino ad arrivare ad un importo molto elevato nel 1941 e non si ridusse durante gli anni della II Guerra Mondiale.

Durante la guerra, infatti, i militari inglesi e americani utilizzavano pastiglie da 5 mg di "dexedrina" (dextroamfetamina), mentre quelli tedeschi e giapponesi utilizzavano per lo più metamfetamina. Durante la guerra, metanfetamine, steroidi e altre sostanze vennero iniettate a Hitler 800 volte in 1349 giorni, tanto che Hermann Göring soprannomina il medico personale del Führer, Theo Morell, «il maestro delle punture del Reich». Durante gli anni della guerra anche i civili utilizzavano amfetamine come dimagranti, spesso combinate con ormoni tiroidei per accelerare il metabolismo.

Entro il 1947 l'abuso di amfetamina negli USA era molto diffuso tra civili, detenuti e militari. Nel 1952 la FDA approvò la produzione di Sali di amfetamina e metamfetamina, quadruplicando la produzione di questi composti.

Alla fine degli anni 50 la SKF introdusse un prodotto chiamato Dexamyl, contenente dextroamphetamine e il barbiturico sedativo amobarbital e venduto con gran successo per il "distress mentale ed emotivo quotidiano" e come dimagrante, agendo sulle componenti psicologiche dell'overeating. Molte altre case farmaceutiche produssero delle combinazioni di amfetamine e sedativi.

Negli anni 60 il consumo di amfetamine e sedativi arrivò ai livelli di saturazione. Secondo degli studi britannici condotti in quegli anni, circa 1/3 delle prescrizioni di amfetamine erano per la perdita di peso, 1/3 per disturbi psichiatrici e 1/3 per disturbi aspecifici. La fascia d'età che ne consumava maggiormente era tra i 36 e i 45 aa e l'85% dei consumatori era di sesso femminile.

In quegli anni le collateralità e i potenziali rischi dell'abuso di amfetamine iniziarono ad essere messi in evidenza dalla comunità scientifica. Inoltre, la comunità psichiatrica dichiarò IMAO e TCA come antidepressivi superiori rispetto alle amfetamine, ma nonostante tutto i medici di famiglia non ridussero le prescrizioni di questi composti.

Il Presidente JF Kennedy riceveva regolari iniezioni per "mantenere il suo vigore" contenenti circa 15 mg di metamfetamina, vitamine e ormoni, da un medico che si era formato in Germania, Dr. Max Jacobson. Egli fu soprannominato Dr. Feelgood e trattò molti esponenti del congresso e altre celebrità, inclusi i Rolling Stones.

Negli USA l'uso medico di amfetamine si ridusse solo negli anni 70 quando nuove leggi ne regolamentarono la prescrizione (Drug Abuse Control Amendments) e venne istituito il Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act, che stabiliva le sostanze controllate e le Schedule I e II.

Molti prodotti orali contenenti amfetamine furono però posti in Schedule III, ovvero prescrivibili fino a 5 volte. Nel 1971, the Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs (BNDD; attuale Drug Enforcement Administration [DEA]) portò tutti i composti amfetaminici in Schedule II (da prescrivere ogni volta e controllati sia da medici che farmacisti), inclusi methylphenidate (Ritalin) e diet drug phenmetrazine (Preludin), e l'FDA dichiarò questi composti inefficaci per la depressione e l'obesità. Solo la narcolessia e l'ADHD (allora disordine ipercinetico) rimasero dei target approvati per la prescrizione di amfetamine. Così l'abuso di amfetamine si ridusse consistentemente entro la fine degli anni 70, quando esplose l'uso illecito di cocaina.

Mentre la prima epidemia di abuso di amfetamine fu iatrogena, promossa dalle case farmaceutiche e dalla comunità medica, l'attuale ricorrenza, iniziata alla fine degli anni 80, nasce dai cicli di moda dell'uso ricreativo di sostanze. L'uso di metamfetamine negli USA è raddoppiato tra il 1983 e l'88 e ancora tra l'88 e il 92, per poi quadruplicarsi nel decennio successivo.

In termini numerici, l'attuale epidemia di abuso di APA ha raggiunto la stessa estensione e severità di quella degli anni 60-70.

A quanto pare, però, anche il consumo legale di Ritalin e Adderall è di nuovo aumentato, soprattutto negli USA, superando addirittura il picco toccato nel 69. Ad oggi, infatti, i farmaci

amfetaminici sono accettati come sicuri anche per bambini e il ritorno della loro normalizzazione medica mina inevitabilmente gli sforzi fatti in passato per limitare l'abuso di queste sostanze.

BIBLIOGRAFIA

1. *Misuse of Prescription Drugs Research Report*. Research Report. National Institute on Drug Abuse. Revised June 2020.
2. *Treatment of amphetamine abuse/use disorder: a systematic review of a recent health concern*. Khoramizadeh M, Effatpanah M, Mostaghimi A, Rezaei M, Mahjoub A, Shishehgar S. *Daru*. 2019 Dec;27(2):743-753. doi: 10.1007/s40199-019-00282-3. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31228128; PMCID: PMC6895313.
3. *Tossici. L'arma segreta del Reich. La droga nella Germania nazista*. Norman Ohler. Bur Biblioteca Univ. Rizzoli. 2018
4. *Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective*. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. *J Psychopharmacol*. 2013 Jun;27(6):479-96. doi: 10.1177/0269881113482532. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23539642; PMCID: PMC3666194.
5. *Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature*. Courtney KE, Ray LA. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Oct 1; 143:11-21. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.003. Epub 2014 Aug 17. PMID: 25176528; PMCID: PMC4164186.
6. *DARK Side of Amphetamine and Analogues: Pharmacology, Syndromic Manifestation, and Management of Amphetamine Addiction*. Baig AM. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Oct 17;9(10):2299-2303. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00137. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29671582.
7. *America's first amphetamine epidemic 1929-1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present*. Rasmussen N. *Am J Public Health*. 2008 Jun;98(6):974-85. doi: 10.2105/AJPH.2007.110593. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18445805; PMCID: PMC2377281.
8. *Ritalin: Scheda Tecnica del Farmaco*. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) 2018.
9. *Drug Scheduling*. DEA (United States Drug Enforcement Administration) 2020.