RASSEGNA

USO NON MEDICO DEI FARMACI DA PRESCRIZIONE DA PARTE DI ADOLESCENTI E GIOVANI

Non medical use of prescription drugs in adolescents and young adults

Elisa Mendia, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Keywords
Non medical use of prescription drugs
Misuse
Diversion
Adolescents and young adults

Abstract
The non-medical use of prescription drugs has been a public health concern in the United States for many years. According to a survey conducted by the National Institute of Drug Abuse (NIDA) in 2015, an estimated number of 52 million Americans have used such medication for non-medical reasons at least once in their lifetime. Although the United States are the most affected country, this phenomenon is becoming increasingly widespread, albeit marginally, even in Europe and Italy. Opioids, sedatives and tranquilizer such as benzodiazepines or barbs and prescription stimulants are the most commonly abused drugs and can lead to tolerance and addiction. Their abuse can be even more dangerous when young people are involved, since they are more likely to fall into this habit, thus negatively affecting their brain development. In Italy, just like the rest of Europe, NMUPD is seen as a minor concern. However, a consistent number of cases of recreational drug use, especially among teens, is reported on the Internet. Despite this phenomenon is present also in Italy, it is still being marginally dealt with because of other predominant concerns, such as drug and alcohol related problems and gambling.

Introduzione

Un nuovo tipo di abuso diffuso negli Stati Uniti è rappresentato dall'uso non medico di medicinali. Poiché ritenuti completamente sicuri, i rischi per la salute sono molto spesso sottovalutati, ma le richieste di trattamento e cura per questo disturbo sono in aumento.

Nel 2010 l'Ufficio delle Nazioni Unite (UNODC), tramite il documento *World Drug Report (WDR) 2010* ha riferito che l'uso non medico di farmaci da prescrizione, NMUPD, è particolarmente ricorrente nei giovani, principalmente perché essi considerano il medicinale completamente sicuro rispetto alle altre sostanze illegali, del cui consumo si registra quindi un netto calo [1]. Tuttavia, spesso l'uso improprio di medicinali può portare all'abuso di altre sostanze e viceversa, come avviene nel caso dei medicinali oppioidi che possono indurre una dipendenza tale da spingere il soggetto all'uso di eroina, o come per le benzodiazepine che vengono usate smodatamente dai tossicodipendenti per alleviare i sintomi della crisi di astinenza [1].
Da questo consegue spesso una comorbilità, in cui un disturbo favorisce l'insorgenza di un altro (*disorder fostering disorder*) [2] e pertanto gli effetti patologici prodotti da uno, favoriscono lo sviluppo di altri, rendendo più complicate sia la diagnosi che la terapia [3]. È il caso di alcuni individui affetti da disturbi dell'umore ad esempio, cercano "consolazione" nelle droghe, nell'alcol o nei farmaci di automedicazione e non, per far fronte ai forti stati emozionali che li dominano e ai dolorosi sintomi della malattia [2, 3].
La comorbilità è un fenomeno che si riscontra con particolare frequenza nell'adolescenza e nella prima età adulta, per via di modificazioni significative che avvengono nel cervello e che possono rendere il giovane più suscettibile all'uso di sostanze [2]. Ad esempio l'abuso di benzodiazepine, barbiturici e oppioidi è spesso causa della comparsa di sintomi tipici della depressione maggiore, come problemi di sonno, scarsa concentrazione e anedonia che, se trattati con i farmaci ipnotici-sedativi, vengono ulteriormente esasperati; tuttavia l'astinenza da queste sostanze può portare ad ansia ed agitazione (*effetto rebound*). Al contrario, l'ADHD ed altri disordini mentali dell'infanzia e dell'adolescenza che non vengono correttamente trattati possono aumentare il

Corrispondenza: Elisa Mendia. E-mail: elisa.mendia@hotmail.it

rischio di sviluppare problemi di abuso di sostanze nell'età adulta. Se adeguatamente prescritti, gli psicostimolanti come il metilfenidato sono efficaci nel ridurre i sintomi dell'ADHD, ma è anche stato osservato che i pazienti sono più inclini ad un uso improprio del farmaco stimolante rispetto ai soggetti non afflitti da ADHD [3, 4].
L'aumento dell'uso non medico di medicinali si è tradotto in un aumento nella domanda dei farmaci stessi nel mercato illegale, che ha portato a sua volta ad un incremento della produzione e della diffusione di medicinali contraffatti [1, 5]. I dati inerenti all'abuso di medicinali e altre sostanze sono raccolti e pubblicati annualmente nel *World Drug Report* stilato dall'Ufficio delle Nazioni Unite. Nel WDR del 2015 si legge che nel 2013, 246 milioni di persone di età compresa tra i 15 ed i 64 anni hanno dichiarato di aver fatto uso di sostanze illecite, ma di queste solo una persona su sei ha ricevuto cure appropriate per i disturbi conseguentemente manifestati. I dati più significativi e robusti provengono dagli Stati Uniti, in cui secondo il WDR 2015, nel 2014, il NMUPD ha interessato 6,5 milioni di americani, in modo sistematico e così ripartito:

- antidolorifici oppioidi: 4,3 milioni,
- tranquillanti: 1,9 milioni,
- stimolanti: 1,6 milioni,
- sedativi: 330.000 [5].

In Europa secondo *l'European Monitoring Center on Drugs and Drugs addiction* (EMCDDA), il dato è meno significativo e limitato a certe realtà: ad esempio, nel 2010, l'abuso di oppioidi si riscontrava quasi esclusivamente tra i soggetti tossicodipendenti in trattamento per la disassuefazione ed i medicinali utilizzati a tal scopo erano morfina, metadone, buprenorfina, fentanil e tramadolo [6].

Misuse e diversion

Alcuni medicinali hanno la capacità di indurre uno stato mentale alterato, poiché attivi sul SNC. È spesso proprio questo il motivo che spinge i giovani all'NMUPD, ad esempio attraverso la pratica del doctor shopping o ricorrendo al "dark web".

L'uso non medico di farmaci da prescrizione può configurarsi come *misuse* o *diversion.* Si parla di *drug misuse* quando il medicinale da prescrizione viene assunto senza la prescrizione ed in modo diverso da quello prescritto, a scopi non medici, come ad esempio per divertimento. Nel caso del *diversion drug abuse,* il medicinale viene invece ottenuto attraverso vie illecite o illegali, utilizzando una prescrizione destinata ad un'altra persona, rubando il medicinale o comprandolo attraverso canali non ufficiali.
Sono stati individuati dei gruppi particolarmente vulnerabili all'NMUPD tra cui gli adolescenti e i giovani adulti, le donne aventi circa 35 anni di età, non sposate, con un grado di istruzione medio-bassa e altri disturbi comportamentali, come l'alcolismo, gli anziani e i professionisti della salute, per via dell'immediata disponibilità di farmaci di cui possono disporre [7, 8]. L'adolescenza è uno dei momenti più significativi dello sviluppo umano, poiché durante questa fase si verifica la maturazione biologica, psichica e sociale dell'individuo in preparazione alla vita indipendente. A tutt'oggi son ritenuti adolescenti i ragazzi dai 10-12 anni ai 18-20 anni, mentre si parla di prima età adulta riferendosi agli anni immediatamente successivi, ovvero dai 18 ai 25 [9, 10].

Motivi

Le ragioni che spingono le persone al NMUPD variano a seconda dell'età, del genere e altri fattori. Il motivo principale che accomuna tutte queste categorie nello scegliere i medicinali al posto della "droga da strada" è sicuramente il fatto che i farmaci siano ritenuti più sicuri poiché legalmente venduti e controllati dalle autorità competenti [11, 12]. L'aderenza terapeutica viene quindi a mancare e l'uso arbitrario del medicinale in termini di posologia e via di somministrazione potrebbe determinare l'insorgenza di reazioni avverse meno prevedibili o sconosciute.
L'atteggiamento del NMUPD da parte dei giovani americani è stato oggetto di studio di vari autori ed enti nazionali che hanno svolto numerose analisi sui modi e motivi dell'uso improprio di farmaci, al fine di prevenire e scongiurare questa pratica particolarmente dannosa nelle fasi evolutive.
Nel 2011, il *National Institute on Drugs Abuse* (NIDA) ha prodotto un documento in cui sono raccolti i seguenti 12 motivi maggiormente indicati da adolescenti e giovani adulti per l'uso improprio di farmaci [13]:

- sono facili da reperire, come ad esempio dall'armadio dei medicinali di genitori, parenti o amici, 62%;

- sono reperibili ovunque, 52%;
- non sono droghe illegali, 51%;
- sono facilmente ottenibili tramite prescrizioni effettuate per altre persone, 50%;
- se scoperti, si può obiettare di avere la prescrizione apposita, 49%;
- sono economici, 43%;
- sono più sicuri delle droghe da strada, 35%;
- danno meno effetti indesiderati delle droghe da strada, 32%;
- sono facilmente acquistabili in Internet, 32%;
- possono essere un valido aiuto per lo studio, 25%;
- si prova minor vergogna/imbarazzo nell'usarli e nel dichiarare di farlo, 21%;
- i genitori non si preoccupano significativamente quando un figlio li assume, 21%.

Tra questi, i motivi più frequentemente indicati dai giovani sono rappresentati in **Figura 1.**
Nel 2009 McCabe ha svolto uno studio su 12.441 studenti delle scuole superiori pubbliche e private degli Stati Uniti per ricercare le motivazioni per l'uso di farmaci da prescrizione. I motivi indicati dai soggetti intervistati sono stati [14]:

- per rilassarsi o per alleviare la tensione, 56,4%;
- per sentirsi bene o per sballarsi, 53,5%;
- per sperimentare, vedere com'è e cosa si prova (curiosità), 52,4%;
- per alleviare il dolore fisico, 44,8%;
- per divertirsi con gli amici, 29,5%.

La maggior parte degli intervistati ha indicato più motivi contemporaneamente. Non c'erano differenze nei motivi addotti tra ragazzi o ragazze, eccetto che le ragazze hanno aggiunto come motivazione anche "prendere sonno" e "rabbia e frustrazione" (prendere sonno: 31,8% F *vs* 21,3% M, $p<0,01$; rabbia e frustrazione: 14,8% F *vs* 8,1% M, $p<0,01$) [14].
Drazdowzky nel 2016 ha condotto uno studio sulle motivazioni del NMUPD in soggetti di età compresa tra i 18 ed i 25 anni, attraverso l'analisi di 37 articoli scientifici su questa problematica. Di questi, 35 articoli riguardavano l'uso improprio di stimolanti e i motivi emersi con più frequenza sono stati il miglioramento delle capacità intellettive (*neuro-enhancement*), fisiche, atletiche e sessuali. Gli stimolanti vengono utilizzati anche per ragioni non accademiche, ovvero per sentirsi più sicuri di sé, per "sballarsi" e per perdere peso. I 7 articoli inerenti l'abuso di farmaci oppioidi hanno messo in evidenza i seguenti motivi: sollievo del dolore, miglioramento del sonno, divertimento, sballo, curiosità e relax. I medicinali deprimenti il sistema nervoso centrale (SNC) sono stati analizzati in 5 dei 37 lavori presi in considerazione. Le ragioni per cui essi vengono utilizzati sono lo sballo, il divertimento, per isolarsi e dissociarsi dalle situazioni *(to zone out)*, la curiosità, il miglioramento dei risultati scolastici e le ragioni per cui vengono normalmente prescritti, ovvero calmare ansia e agitazione e migliorare il sonno [12]. In un altro studio, Kurtz ha individuato che l'uso di questi farmaci è tipico dei giovani che frequentano locali in cui si suona soprattutto musica elettronica; questi soggetti hanno un'età quasi analoga a quella individuata da Drazdowsky, ovvero 18-29 anni [12, 15].

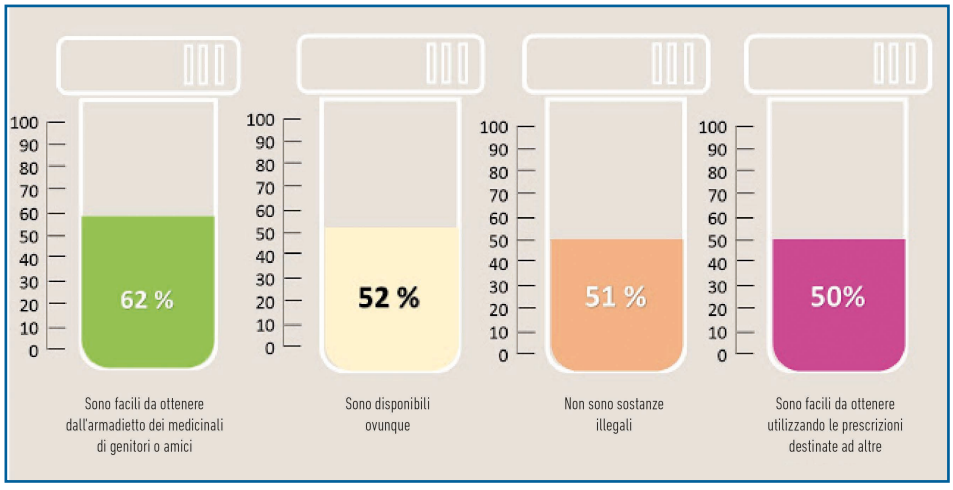

Figura 1
Motivi più frequentemente indicati dai giovani. *Modificata da NIDA, 2011 [13].*

Modalità

I modi attraverso cui si ottengono i farmaci da prescrizione sono molteplici e sia l'UNODC, che il NIDA, che il *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMSHA) hanno focalizzato l'attenzione su adolescenti e giovani adulti. Sono emerse le seguenti modalità di approvvigionamento, rappresentate in **Figura 2** [7, 11, 13, 16]:

- gratuitamente da parenti o amici, 54,2%;
- con prescrizione da un singolo dottore, 18,1%;
- tramite acquisto da parenti o amici, 16,6%;
- da venditori di droga o estranei, 3,9%;
- con prescrizioni da più dottori, 1,9%;
- tramite Internet, 0,3%.

Il 54,2% che ha dichiarato di ricevere i farmaci da prescrizione gratuitamente da parenti o amici ha altresì rivelato che questi ultimi a loro volta li avevano ottenuti [13]:

- da un solo dottore, 81,6%;
- da altri familiari o amici, non gratuitamente, 5,7%;
- da altri familiari o amici, gratuitamente, 5,5%;
- da più dottori, 3,1%;
- acquistandoli per strada o da sconosciuti, 1,9%;
- tramite Internet, 0,2%;
- in altri modi non meglio specificati, 2,2%.

Uno studio del 2005 condotto da Boyd e colleghi tra le scuole del distretto Sud-Est del Michigan ha evidenziato che su 1.086 studenti intervistati sono specialmente le

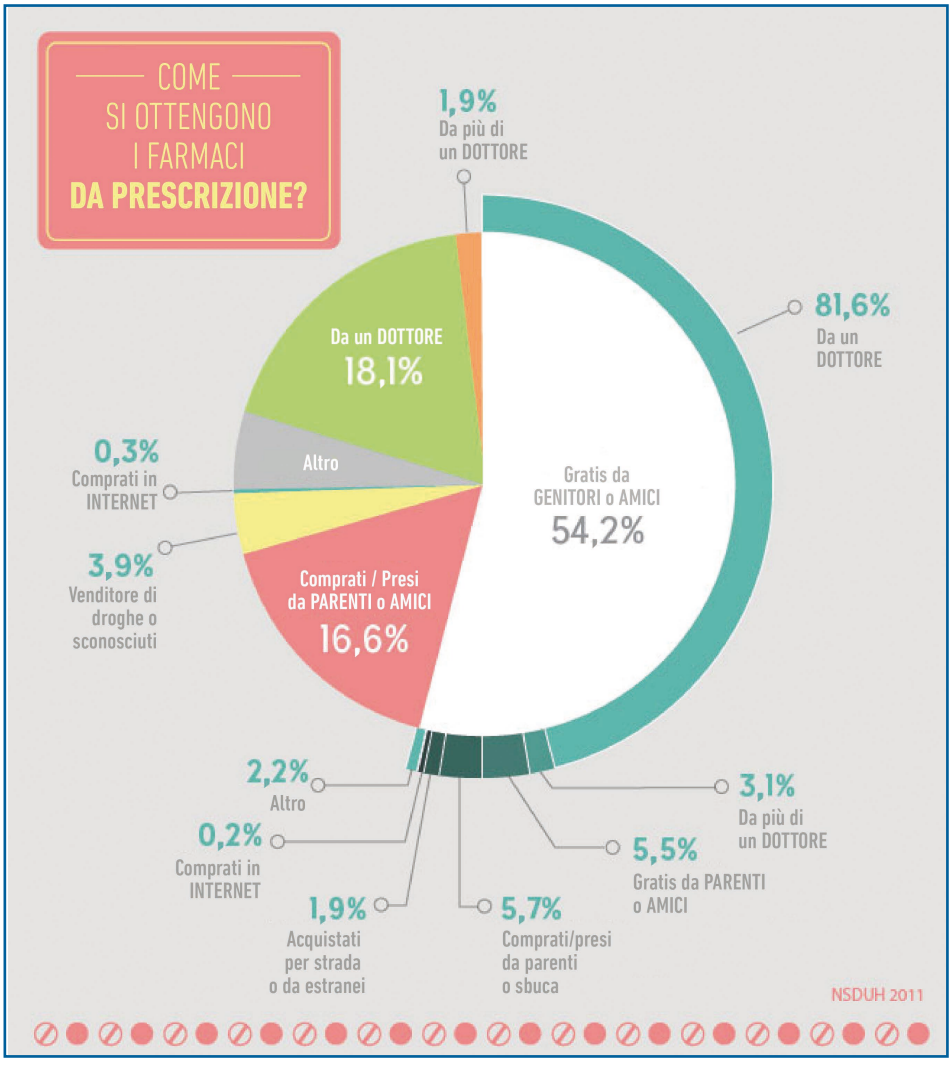

Figura 2
Fonti di farmaci da prescrizione. *Modificata da NIDA, 2011 [13].*

ragazze a cedere ad altri i propri farmaci rispetto ai ragazzi (27,5% rispetto 17,4%) e che le ragazze operano la *drug diversion* a favore delle proprie amiche o conoscenti femmine, così come i ragazzi lo fanno a favore di altri ragazzi maschi. Tuttavia il modo più diffuso per ottenere farmaci da prescrizione è quello di riceverli in regalo da persone cui sono stati correttamente prescritti o tramite prestito e condivisione con altri ragazzi, sia che li abbiano ottenuti correttamente che non [17].

Per quanto riguarda internet, hanno un ruolo importante il "Dark Web" ed il "Deep Web" che permettono di navigare e trovare risorse in assoluta privacy, poiché utilizzano un *web proxy*, che si connette usando un indirizzo internet IP non visibile ai più noti motori di ricerca. I siti internet più famosi e relativi al commercio di sostanze illegali sono "Silk Road", "Black Market Reloaded", "The Armory" e "The General Store" che possono essere considerati come siti eBay per le sostanze d'abuso. Il nome del sito Silk Road, ovvero la Via della Seta, è un velato riferimento all'oppio che in passato proveniva dall'Asia. Ad oggi conta più di 200.000 utenti e nel biennio 2013-2014 ha fatturato 9,5 milioni di *bitcoins*, che corrispondono a 1,2 miliardi di dollari. Il *bitcoin* è la moneta virtuale che viene utilizzata per effettuare le transazioni on-line, tramite la tecnologia *peer-to-peer* che consente di non essere "tracciabili" dalle autorità centrali. Nel 2014, dopo che l'FBI è riuscito ad introdursi nel sistema e a scoprire dati sensibili, 1 *bitcoin* valeva circa 625$ [18].

Anche i social network (SN) possono essere utilizzati per l'acquisto di sostanze on-line, tra cui i farmaci. Katsuki e colleghi hanno focalizzato la propria attenzione su Twitter, che conta circa 316 milioni di utenti, un terzo dei quali adolescenti, sebbene non sia il SN più utilizzato dai teen [19].

Twitter è invece molto utilizzato dai soggetti in età adulta e circa il 23% di tutti gli adulti non estranei ai social network ha un account su questa piattaforma digitale. Grazie al largo utilizzo di Twitter è stato possibile attestare l'influenza dei social network sul NMUPD.

L'analisi si è svolta in tre momenti distinti: per prima cosa sono stati individuati i farmaci maggiormente oggetto di abuso da parte di adolescenti e giovani adulti attraverso i dati riportati dal NIDA. Sono stati poi scelte delle parole chiave da utilizzare come filtri nella ricerca, ovvero sia i nomi commerciali dei farmaci (ad esempio: Adderal, Valium, OxyContin), sia quelli dei principi attivi (ad esempio: metilfenidato, alprazolam, ossicodone), sia i nomi utilizzati nello slang (ad esempio: eg, oxy, oxycotton). Questi tre diverse tipologie di filtro sono state utilizzate in altrettante ricerche, ognuna delle quali ha portato a un'ingente raccolta di dati, per un totale di 2.417.622 *tweet* analizzati nelle due settimane comprese tra il 1° ed il 14 aprile 2015.

Dall'unione e dalla codifica dei dati è emerso che l'81,72% dei *tweet* analizzati conteneva i nomi di principi attivi mentre il 12,78% il nome in slang dei farmaci. Di tutti questi, il 75,72% includeva un *hyperlink* che rimandava a market o farmacie on-line per l'acquisto di farmaci e di altre sostanze senza richiedere la prescrizione medica. In base a quanto osservato da Katsuki, nell'adolescenza e nella prima età adulta le comunità virtuali e le relazioni sociali derivanti da esse sono considerate di vitali importanza. In questo scenario, le piattaforme come Twitter possono rappresentare un'efficace strumento per promuovere la sorveglianza inerente a nuovi e vecchi trend nell'abuso di sostanze [19].

Il *doctor shopping* è un altro modo molto utilizzato per ottenere le sostanze d'abuso, tuttavia è difficile fare stime a riguardo poiché tra la moltitudine di persone che ha prescrizioni per farmaci, è praticamente impossibile individuare chi ne fa un uso razionale e chi invece cerchi un uso non medico [20]. I risultati su questa pratica inerente ai farmaci oppioidi sono stati prodotti da McDonald e Carlson, nel documento *"Estimating the Prevalence of Opioid Diversion by Doctor Shoppers in the United States"* del 2013. I due ricercatori hanno analizzato 146,1 milioni di dati registrati sulle prescrizioni per farmaci oppioidi venduti soprattutto dalle farmacie nel 2008. Le prescrizioni, 908.000 per 48,8 milioni di pazienti singoli, hanno riguardato maggiormente buprenorfina, metadone e ossicodone. Attraverso modelli statistici, stratificazioni in gruppi e altri metodi qui non riportati, gli studiosi sono giunti alla conclusione che 135.000 soggetti hanno fatto uso del *doctor shopping* [20].

Fase evolutiva e sviluppo cerebrale

L'abuso di sostanze, tra cui i medicinali, durante l'età evolutiva può minare il delicato processo di sviluppo cerebrale. Il neuro-adattamento prodotto da esposizioni ripetute porta a tolerance e sindrome di astinenza: la dipendenza assume le caratteristiche di malattia mentale

L'NMUPD e in generale l'abuso di sostanze durante l'adolescenza possono produrre importanti alterazioni cerebrali [21]. Come attestato da molti studi inerenti allo sviluppo cerebrale, il cervello di un adolescente è diverso da quello di un adulto, poiché è proprio nella gioventù che si verificano importanti processi di maturazione di alcune strutture del SNC che spiegano molti comportamenti ritenuti irresponsabili e sconsiderati dagli adulti [21-24]. Dalle immagini di risonanza magnetica, raccolte da Giedd e collaboratori *National Institute of Mental Health* (NIMH, Stati Uniti), è stata costruita una mappa del cervello; essa mostra che le prime aree cerebrali a maturare sono quelle per la gestione delle funzioni primarie (sensorimotorie), mentre le aree con funzioni più avanzate (coinvolte nell'orientamento spaziale, nel linguaggio e nel ragionamento) maturano per ultime, tra la tarda adolescenza e la prima età adulta [22, 23]. Tra i 6 ed i 12 anni molti studi hanno documentato una fase di sinaptogenesi, ovvero di creazione di nuove sinapsi e la densità della sostanza grigia è massima tra gli 11 ed i 12 anni. Nella tarda adolescenza si assiste invece allo sfoltimento sinaptico *o synaptic pruning*, ovvero alla riduzione fisiologica del numero delle sinapsi, che si arresta all'inizio dei 20 anni [22, 23, 25]. Come spiegato da Edelmann attraverso la teoria *use it or loose it* o darwinismo neurale, rimangono e si strutturano solo quelle connessioni che vengono effettivamente utilizzate; al contrario, le connessioni meno utilizzate, vengono definitivamente eliminate [26, 27]. Le evidenze di questa teoria stanno nel fatto che si assiste ad una demielizzazione, ovvero ad una riduzione della sostanza bianca, che ha inizio e continua nella corteccia prefrontale fino alla terza decade di età e a cui consegue lo sviluppo dell'autocontrollo e della capacità di giudizio per almeno una decade dopo la pubertà, come mostrato in **Figura 3** [21, 23, 27].

La correlazione tra comportamenti a rischio intrapresi nell'adolescenza e disequilibrio tra la parte emozionale e le capacità cognitive può essere quindi imputata a questa "immaturità" delle regioni cerebrali che presiedono al comportamento e alle emozioni, spiegando perché alcuni adolescenti sono particolarmente inclini a incorrere in comportamenti devianti quali l'uso di droghe [21, 24]. Lo sbilanciamento conseguente tra emozioni e capacità esecutive porta alla ricerca di sensazioni forti e atteggiamenti estremi nella pubertà che non vengono controbilanciati dalle strutture inibitorie perché ancora in via di maturazione. Questo configura l'uso compulsivo di sostanze non come una "cattiva scelta" operata volontariamente dall'individuo, ma come una conseguenza inevitabile determinata da cambiamenti cerebrali prodotti dall'uso ripetuto di droghe, come la *tolerance* e la sindrome di astinenza, che nulla hanno a che vedere con la volontà [3, 11, 21, 24]. Il NIDA considera questo neuro-adattamento prodotto dall'abuso come la prova che la dipendenza è una malattia mentale [3, 11].

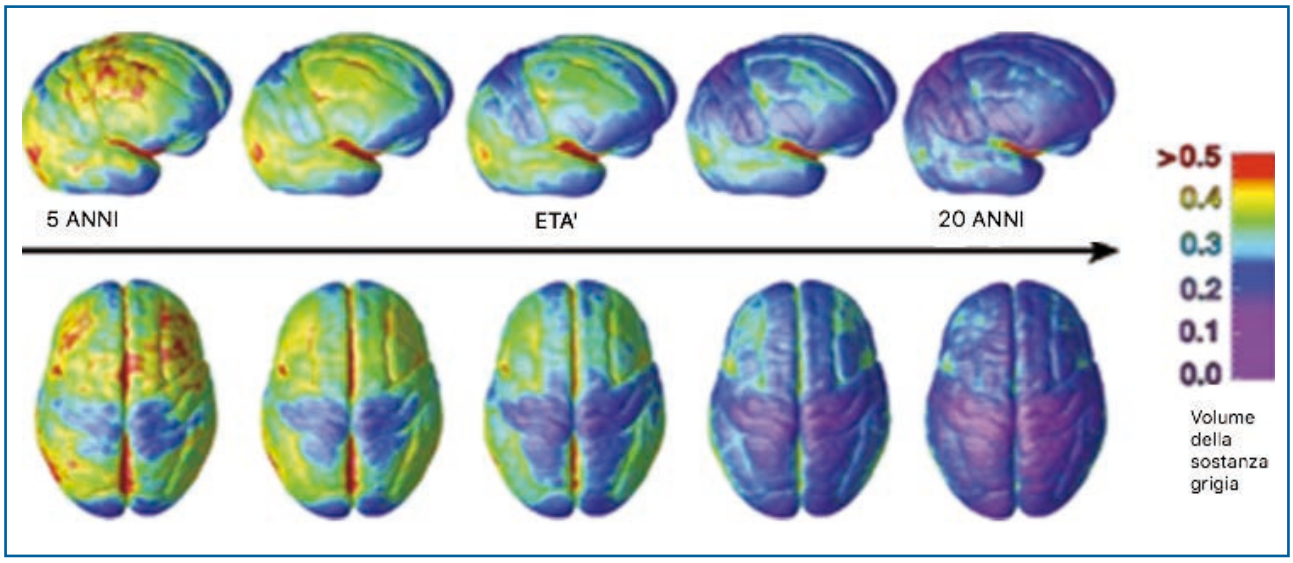

Figura 3 Assottigliamento della corteccia corticale durante l'infanzia e l'adolescenza. *Modificata da Giedd, 2008 [23].*

Classi di farmaci

Tutti i medicinali possono essere oggetto di NMUPD, ma tra i giovani sono particolarmente diffusi i farmaci oppioidi e i cognitive enhancer.

I farmaci da prescrizione di cui si effettua maggiormente un uso improprio sono quelli che agiscono a livello del SNC, in particolare gli oppioidi, gli ipnotici-sedativi e i farmaci stimolanti, ma anche medicinali di automedicazione (OTC, *over the counter medication*) [3, 11]. Nel 2014 negli Stati Uniti, il NSDUH ha pubblicato un documento intitolato *"Behavioral health trend in United States: results from the 2014 National Survey on Drugs Use and Health"* riportante numeri e le età maggiormente coinvolte nell'uso improprio di queste categorie di farmaci da prescrizione, suddivise nei seguenti range: dai 12 ai 17 anni, dai 18 ai 25 anni e dai 26 anni in su [16].

Oppioidi

Gli oppioidi sono la classe di farmaci di cui negli Stati Uniti si abusa maggiormente: nel 2014 il NSDUH ha stimato che 4,4 milioni di persone ne abbiano fatto un uso improprio, indicato con la sigla NMUPO (*non medical use of prescription opioids).* Per dare una realistica dimensione del problema, il *Center of Disease Control and prevention* (CDC) ha asserito che l'NMUPO ogni anno uccide più degli incidenti stradali [28].
Di seguito sono riportati i suddetti numeri per adolescenti e giovani adulti:

- 12-17 anni: nel 2014, 467.000 adolescenti hanno fatto correntemente uso non medico di antidolorifici oppioidi, ovvero l'1,9%. Sono valori più bassi di quelli registrati tra il 2002 ed il 2009, ma simili a quelli riportati nel 2013.
- 18-25 anni: si contano 978.000 giovani, ovvero il 2,8% del totale. Come per la fascia di età precedente, i valori sono più bassi di quelli registrati tra il 2002 ed il 2009, ma simili a quelli riportati nel 2013 [16].

Gli oppioidi sono farmaci generalmente prescritti per il trattamento del dolore da moderato a severo, spesso dovuto a patologie di grave entità, talvolta incurabili come i tumori e per questo sono indicati col termine *pain killer* [11, 29].
Secondo il NIDA, gli oppioidi di cui si abusa maggiormente negli USA sono idrocodone (Vicodin), ossicodone (OxyContin, Percocet), morfina (Kadian, Avinza), codeina e derivati [11]. L'effetto degli oppioidi dipende dal recettore cui si legano, tra i più conosciuti μ, κ e δ. I recettori μ sono i più diffusi e mediano la maggior parte degli effetti farmacologici [29]. L'effetto primario porta a depressione del SNC che si manifesta come analgesia spinale e sovraspinale, inoltre possono verificarsi anche depressione respiratoria ed euforia, Quest'ultimo è probabilmente l'effetto ricercato da chi compie NMUPO, ma non è il solo a manifestarsi dopo l'assunzione [11, 29, 30]. Tutti i farmaci elencati dal NIDA hanno capacità di legarsi a questo recettore; l'assunzione di un oppioide in mancanza di una patologia recante un dolore significativo scatena effetti e sensazioni di piacere paragonabili all'eccitamento durante l'atto sessuale, portando all'uso ripetuto e compulsivo del medicinale. Queste sensazioni sono dovute al rilascio di dopamina nel *nucleus accumbens*, dopo stimolazione dei neuroni dell'area ventrale tegmentale da parte dei neuroni del sistema mesolimbico. Questo sistema dopaminergico è chiamato anche "sistema del piacere" e l'assunzione di oppioidi stimola i cosiddetti circuiti della ricompensa perciò, oltre alla dipendenza, si instaura anche il fenomeno del *craving,* ovvero al desiderio incontrollabile che porta all'assunzione della sostanza, pur conoscendone gli effetti *in toto* [30]. Inoltre, il cervello subisce modifiche a seguito di esposizioni ripetute agli oppioidi, tali per cui necessita della presenza dell'oppioide d'abuso stesso per funzionare correttamente, mentre agisce in maniera scorretta quando si è in assenza della droga stessa [11, 21, 29, 30]. Questo fenomeno, la *tolerance*, è particolarmente dannoso se si verifica durante l'adolescenza, poiché è stato osservato che l'abuso di oppioidi in questa età può portare ad anomalie della corteccia prefrontale in termini di depauperamento di neuroni adrenergici e dopaminergici. La corteccia prefrontale è l'ultima parte del cervello che si sviluppa nel corso dell'adolescenza e un suo mancato accrescimento si traduce pertanto in una incapacità di giudizio e di governare gli impulsi, che portano ad assumere atteggiamenti compulsavi. Le alterazioni cerebrali che portano alla dipendenza sembrano risolversi dopo la disassuefazione da oppioidi, mentre quelle che portano all'*addiction* sono più durature e complesse e sono il motivo principale di ricadute [11, 23, 27, 30].
In Europa i farmaci oppioidi sono oggetto di abuso in proporzione minore rispetto agli Stati Uniti e vengono assunti prevalentemente da soggetti tossicodipendenti in cura

per la disassuefazione, per limitare le crisi di astinenza [6, 16]. Facendo riferimento all'Italia, il Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci del 2015 dell'AIFA mostra che il consumo di farmaci oppioidi è quadruplicato rispetto al 2007 [6]. Nel documento rilasciato dal Policlinico di Verona, intitolato: "Analgesici oppioidi. Uso, abuso e *addiction.* Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso" del 2015 [31], si legge che in Italia: *"Il consumo rispetto al 2013 di morfina, idromorfone, ossicodone e codeina in associazione, tramadolo e tapentadolo è aumentato".* Tuttavia, come sottolineato nel documento stesso: *"I dati commentati da AIFA vanno letti considerando che in Italia il livello di partenza era molto modesto e che nonostante l'incremento, l'uso di oppioidi nel nostro Paese rimane tra i più bassi in Europa"*. È importante sottolineare che in Italia la prescrizione di farmaci oppioidi avviene difficilmente a causa di perduranti resistenze culturali di pazienti e di medici prescrittori e questo spiega il modesto abuso di farmaci oppioidi [31].

Molte volte l'NMUPD di oppioidi conduce all'abuso di eroina, proprio perché la dipendenza che si viene a creare è così forte che il soggetto è spinto a cercare sostanze diverse, per ottenere l'effetto ricercato [32]. Le esposizioni ripetute all'eroina possono portare alla morte per overdose. Il dato è particolarmente significativo ancora una volta tra i giovani statunitensi: il *National Survey on Drugs Use and Health*, negli anni tra il 2004 ed il 2011, ha raccolto le testimonianze di 223.354 giovani di età compresa tra i 12 ed i 21 anni e ha evidenziato che il picco di inizio dell'uso di eroina avviene tra i 17 e i 18 anni [16]. Quelli che iniziano a fare NMUPO all'età di 10-12 anni mostrano il rischio più alto di ricorrere successivamente all'eroina. Per esempio vi è spesso un passaggio dall'abuso di Oxycontin (ossicodone) all'eroina [33]. Negli Stati Uniti nel 2010 è stata infatti introdotta una nuova formulazione di Oxycontin, con lo scopo di diminuirne l'abuso. Dopo aver notato che la via di assunzione primaria era l'inalazione o l'iniezione endovenosa, previa polverizzazione della compressa, TJ Cicero ha studiato una nuova formulazione che prevedeva una minor quantità di principio attivo e una maggior resistenza alla rottura, di modo da rendere più difficoltoso il *crushing* e quindi anche l'iniezione endovenosa. Lo studio pubblicato nel 2012 dallo stesso Cicero, *"Effect of Abuse- deterrent Formulation of OxyContin"*, ha riportato dati raccolti dal 1° luglio 2009 al 31 marzo 2012. I questionari compilati anonimamente hanno rivelato una diminuzione di utilizzo della nuova formulazione di Oxycontin, passando in 21 mesi dal 35,6% di preferenze per la vecchia formulazione al 12,8% per quella nuova. Contemporaneamente c'è stato però un aumento di richiesta, dal 20,1% al 32,3%, di idrocodone e altre formulazioni di ossicodone, ma anche di fentanyl e idromorfone, medicinali molto potenti. Tra i partecipanti alla *survey* solo il 24% è riuscito a utilizzare la nuova formulazione come la precedente, ovvero polverizzandola e inalandola; il 66% è invece ricorso a un'altra sostanza, molto spesso l'eroina, perché più facile da trovare e da utilizzare. È molto importante sottolineare un'altra triste evidenza: nessun consumatore di Oxycontin ha smesso di abusare di oppioidi dopo l'immissione sul mercato della nuova formulazione, ma ha semplicemente cambiato il proprio *drug of choice* [33].

Ipnotico-sedativi

I farmaci ipnotico-sedativi sono farmaci deprimenti il SNC, in grado di rallentare le normali funzioni cerebrali. Fanno parte di queste classe i barbiturici, le benzodiazepine (BZD) ed i cosiddetti *"zeta drugs",* quali zolpidem, zopiclone e zaleplon. Vengono prescritti per curare i disturbi della sfera dell'umore, in particolare ansia, depressione maggiore, insonnia ed altre patologie correlate. L'ansia e la depressione sono i due disordini mentali maggiormente diffusi in tutto il mondo; essi interessano circa il 10% della popolazione mondiale e questo numero è in aumento. La WHO stima che dal 1990 al 2013 ci sia stato un incremento del 50% e i soggetti colpiti da depressione e/o ansia siano passati da 416 milioni a 615 milioni [34]. In Italia, secondo lo studio ESEMeD la prevalenza della depressione maggiore e della distimia nell'arco della vita è dell'11,2% (14,9% nelle donne e 7,2% negli uomini) [35].

Secondo il NSDUH nel 2014 erano 1,9 milioni le persone aventi un'età minima di 12 anni che facevano costantemente uso non medico di tranquillanti, circa lo 0,9% della popolazione in questa fascia d'età. Questi valori sono simili a quelli registrati tra

il 2002 ed il 2013. Nello specifico, i dati relativi ad adolescenti e giovani adulti sono i seguenti:

- 12-17 anni: 103.000 adolescenti nel 2014 hanno abusato di questi farmaci, circa lo 0,4% dei soggetti in questa fascia d'età. Il dato è inferiore a quelli registrati dal 2002 al 2008, ma in linea con quello riportato nel 2013. Inoltre, circa 41.000 adolescenti, ovvero lo 0,2%, ha utilizzato barbiturici a scopo ricreativo, un dato simile a quelli registrati tra il 2002 ed il 2014.
- 18-25 anni: 416.000 (1,2%) giovani adulti hanno abusato di questi farmaci. Il valore è pressoché analogo a quello riportato nel 2013. Tra il 2002 ed il 2008 invece le cifre erano inferiori. L'uso di barbiturici a scopo ricreativo ha colpito 56.000 (0,2%) soggetti di età compresa tra i 18 ed i 25 anni, un valore percentuale che si è mostrato simile a quello del 2013 [16].

I medicinali apparenti a questa classe possono causare sedazione in maniera più meno accentuata. Fino a qualche decennio fa, i barbiturici venivano usati a bassi dosaggi per i loro effetti ansiolitici e, a dosaggi più alti, per indurre il sonno. Dosi eccessive di questi farmaci provocano perdita di coscienza e, spesso, morte a causa della depressione respiratoria che inducono. L'introduzione delle benzodiazepine nel 1961 ha reso disponibile una classe di farmaci ansiolitici più sicuri, in quanto privi di tutti gli effetti deprimenti sul SNC causati dai barbiturici, e che hanno rapidamente sostituito in terapia i vecchi composti ansiolitici e ipnotici [29].

Gli effetti indesiderati delle benzodiazepine consistono in un'accentuazione delle loro proprietà farmacologiche (eccessiva sedazione, astenia, diminuzione delle prestazioni psicomotorie e cognitive, *hangover,* cioè un effetto post-ubriacatura) e in un aumento della tolleranza e della dipendenza fisica, specialmente in individui dipendenti da sostanze d'abuso. Inoltre, la contemporanea assunzione di alcolici o di altri farmaci deprimenti il SNC può essere particolarmente pericolosa [29]. Secondo il NIDA, negli USA i barbiturici maggiormente oggetto di uso non medico sono pentobarbital (Nembutal®) e fenobarbital (Luminal®) e le benzodiazepine sono alprazolam (Xanax®), diazepam (Valium®), lorazepam (Ativan®), triazolam (Halcion®) [11].

L'utilizzo concomitante di benzodiazepine ed oppioidi ha ricevuto molta attenzione da parte di ricercatori e medici a partire dal 1970 [36-38]. Al momento la letteratura suggerisce che l'NMUPD di BZD avvenga soprattutto all'interno dei centri operanti il trattamento per la disassuefazione da oppioidi, indicato dall'acronimo OST (*Opiod Substitution Treatment*). L'EMCDDA ha pubblicato un'analisi dal titolo: *"The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe"* in cui si legge che tali pazienti, spesso in cura con metadone, si iniettano benzodiazepine per via endovenosa per aumentarne gli effetti [39]. Questi soggetti vengono quindi indicati con il termine di *high-risk abuser, ovvero* consumatori di oppioidi ad alto rischio. È giusto sottolineare che la prescrizione di benzodiazepine ai tossicodipendenti è giustificata da legittimi scopi terapeutici, seppur essi siano pazienti ad alto rischio; tuttavia vi sono preoccupazioni sulle conseguenze per la salute associate al loro utilizzo per periodi più lunghi, (ad es. 2-3 settimane), alla poli-assunzione di droghe e all'utilizzo non conforme alle linee guida sulla prescrizione [39, 40].

Anche le persone che soffrono di episodi psicotici o di disturbi dell'umore come ansia e depressione, assumono le benzodiazepine senza parere medico, come sorta di medicinali di automedicazione, per mitigare le varie patologie.

Per quanto riguarda gli effetti, l'EMCDDA rivela che l'uso prolungato di benzodiazepine può portare a sedazione costante, depressione e danni al sistema immunitario. In particolare, Jermaine e colleghi nel 2012 hanno scritto che le benzodiazepine potenziano la depressione respiratoria provocata dagli oppioidi. Questi ultimi si legano ai recettori μ e δ nei centri respiratori midollari, ove però sono anche riccamente presenti i recettori GABA-A delle benzodiazepine: il rispettivo legame recettore-substrato si traduce in un potenziamento della depressione respiratoria [38, 39].

Psicostimolanti

Gli psicostimolanti sono sostanze la cui assunzione comporta conseguenze sul piano comportamentale e percettivo a causa dell'effetto stimolante che esse hanno sul SNC. Il NSDUH stima che nel 2014 fossero 1,6 i milioni di persone di età ≥12 anni che

assumevano abitualmente stimolanti, 569.000 dei quali consumavano solo metamfetamina (0,2%). Ciò significa che i 2/3 del totale faceva invece uso non medico di stimolanti con obbligo di prescrizione diversi dalla metamfetamina, ovvero lo 0,6%. Si riportano ancora una volta i dati provenienti dal NSDUH relativi alle fasce di età di interesse:

- 12-17 anni: nel 2014, 169.000 ragazzi di questa età facevano abitualmente uso di stimolanti per uso ricreativo (0,7%), di cui 45.000 assumeva metamfetamina (0,2%). Le stime inerenti all'uso non medico di stimolanti sono risultate più alte di quelle registrate tra il 2008 ed 2013, mentre per la metamfetamina sono rimaste stabili dal 2002 al 2014.
- 18-25 anni: in questa fascia di età sono 406.000 i ragazzi che hanno assunto impropriamente stimolanti per tutto il 2014, compresi circa 86.000 che facevano uso di metamfetamina (0,2%). Tale ultima percentuale è più bassa di quelle registrate tra il 2002 ed il 2006, ma comparabile a quelle registrate tra il 2007 ed il 2013 [16].

Come suggerisce il nome, gli psicostimolanti sono farmaci che migliorano lo stato d'allerta e il tono dell'umore, aumentano l'attenzione e le prestazioni intellettuali [29]. Tutti questi effetti sono indicati con il termine di *neuro enhancement* e i medicinali utilizzati a tale scopo vengono detti *cognitive enhancers* (CE) [41, 42]. In questa classe si annoverano le amfetamine, alcune delle quali, come la metamfetamina e la destramfetamina, entrano nella formulazione di medicinali (Desoxyn e Zenzedi) approvati solo negli USA per il trattamento della sindrome di iperattività/deficit di attenzione (ADHD), narcolessia e obesità [43]. In Italia tutte le amfetamine sono sostanze proibite in termini di possesso, commercio e/o vendita ai sensi del DPR 309/90 e l'unica sostanza amfetamino-simile approvata come medicinale per il trattamento dell'ADHD è il metilfenidato (Ritalin), prescrivibile solo dietro attestazione di tale disturbo e dispensabile in farmacia esclusivamente tramite presentazione di Ricetta Ministeriale a Ricalco (RMR) [44]. Gli psicostimolanti usati come CE sono soprattutto metilfenidato e modafinil, sulla cui impropria utilizzazione sono stati svolti molti studi, poiché oggetto di abuso principalmente da parte di giovani studenti di varie età [41, 42, 45].

In Svizzera, Maier e colleghi nel 2013 hanno condotto un'indagine sugli studenti di tre università (Zurigo, Basilea e lo *Swiss Federal Institute of Tecnology*) [45]. Sono stati contattati 28.118 studenti via mail ed invitati a partecipare a una *survey* on-line. Di questi 6.275 hanno risposto e completato il questionario che è stato poi ritenuto valido per l'analisi. Il 13,8% dei rispondenti ha dichiarato di aver fatto uso almeno una volta di farmaci e di altre sostanze stupefacenti, come l'alcol, con il solo scopo di aumentare le proprie funzioni intellettuali. I farmaci maggiormente utilizzati per il *neuro-enhancement* sono stati: metilfenidato 4,1%, sedativi 2,1% e beta bloccanti 1,2%. L'alcol è stato utilizzato a questo scopo dal 5,6% dei partecipanti, seguito da cannabis 2,5%, amfetamine 0,4% e cocaina 0,2%. Riguardo ai motivi, il 66,2% ha fatto uso di CE per ottenere un miglior apprendimento, il 51,2% per una maggior rilassatezza e miglioramento del sonno, il 39,1% perché diminuiscono il nervosismo, il 34,9% perché può far fronte a situazioni in cui si sente sotto pressione, il 32,2% perché aumentano le *performance* intellettuali e il 20% solo per provare. Questa pratica è prevalente tra i *senior student* che presentano un alto livello di stress e tra studenti con una storia pregressa di uso di sostanze illegali. Oltre all'uso dei *cognitive enhancer,* molti studenti ricorrono in maniera meno frequente ai cosiddetti *soft enhancer,* come caffeina e bibite energetiche, utilizzati quotidianamente per conseguire un potenziamento intellettivo, poiché i farmaci sono talvolta assunti solo durante il mese antecedente alla sessione d'esami [45].

Per quanto riguarda l'Italia, uno studio condotto da Castaldi e collaboratori, nel 2012 dal titolo *"Use of cognitive enhancement medication among Northern Italian University students"* ha valutato l'uso di farmaci per il potenziamento cognitivo tra gli studenti dalla Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Milano e rappresenta il primo tentativo di creare dati relativi al panorama nazionale [42]. Lo studio, iniziato a marzo 2010, ha indagato 34 studenti del corso di laurea di medicina, 43 di altri corsi di laurea (sempre appartenenti alla Facoltà di Medicina). Dei soggetti studiati, 26 erano uomini (età media: 23,5) e 51 erano donne (età media: 22,6). Lo studio era

basato su un campionamento trasversale (*cross-sectional*) ed ha analizzato i dati ottenuti attraverso un questionario (*paper-and-pencil survey*) contenente 27 domande. La *survey* è stata portata a termine da 77 studenti non ancora laureati. Di questi, il 16% (12 studenti) ha dichiarato di fare uso di CE. Dall'analisi dei motivi è risultato che 9 studenti su 12 assumevano CE per vincere la stanchezza e il sonno, 4 studenti su 12 per migliorare la propria memoria, 3 su 12 per migliorare la propria concentrazione e 2 su 12 per studiare più ore al giorno. Nessuno ha affermato di assumerli per poter studiare più velocemente o per aumentare le proprie performance intellettuali. Quattro studenti dei precedenti 12 hanno dichiarato di aver assunto CE dopo consiglio di uno psicologo, 9 hanno detto di essere ricorsi a queste sostanze solo in situazioni particolari in cui erano richieste memoria e concentrazione maggiore del solito. Riguardo a come si sono procurati i CE, 8 su 12 hanno riportato di averli ottenuti da una farmacia senza prescrizione medica, 2 da una farmacia dopo aver esibito ricetta medica prescritta da uno psicologo, altri 2 attraverso amici, famiglia, coinquilini e 1 di essi in erboristeria. Nessuno è ricorso alla vendita on-line. Tutti gli studenti del terzo anno hanno dichiarato di essere stati avvisati dell'esistenza di questi CE e di come usarli da altri studenti, coinquilini, amici, e familiari (17 su 25), 6 su 25 dallo psicologo, 4 su 25 dal farmacista o da un chimico, 1 da un collega. Tutti gli studenti del secondo anno hanno ammesso di conoscere qualcuno che utilizzava CE [42].

Le conseguenze di un abuso protratto nel tempo di stimolanti sono la dipendenza e la sindrome d'astinenza una volta che si interrompe il consumo, i cui sintomi sono fatica, depressione, incapacità a dormire. Inoltre gli stimolanti aumentano il battito cardiaco e la pressione arteriosa, quindi un uso improprio può alla lunga portare a problemi cardiaci o a episodi di epilessia [11].

Con l'abuso di amfetamine molte aree cerebrali legate alla memoria, alle emozioni e al sistema di gratificazione vengono danneggiate in maniera estesa, soprattutto durante la maturazione cerebrale. Nello specifico, si assiste ad una riduzione del volume della sostanza grigia nelle regioni frontali di chi abusa di amfetamine, tra cui il metilfenidato, in particolare nella regione orbito-frontale e della corteccia frontale mediale, le quali, come già ricordato, sono connesse con le strutture limbiche ed implicate nei processi emotivi, affettivi, nella capacità di prendere decisioni finalizzate ad uno scopo e al comportamento. Sentimenti di ostilità, specialmente di paranoia e paura, ed episodi psicotici sono pertanto frequenti a seguito del ripetuto abuso di stimolanti [24, 46].

Farmaci di automedicazione

Gli OTC sono oggetto di abuso per i principi attivi ad azione psicoattiva in esso contenuti, per la più facile accessibilità con cui possono essere reperiti a fronte di un costo economico. Negli Stati Uniti sono oggetto di abuso soprattutto gli OTC contenenti destrometorfano (DXM) o altri a base di prometazina o codeina. Da alcune testimonianze Internet, sembra che il DXM sia ricercato anche in Italia perché presente in medicinali di automedicazione come Bronchenolo, mentre nessun farmaco a base di codeina in Italia è disponibile senza presentazione di ricetta medica. La pericolosità dell'abuso di OTC sta nel fatto che accanto ai principi attivi ad azione psicoattiva ve ne sono altri, come espettoranti e antistaminici che possono causare effetti indesiderati [3, 11].

Destrometorfano (DXM) Il destrometorfano è utilizzato come prodotto di automedicazione per la cura di raffreddore e delle principali affezioni delle vie respiratorie. È l'isomero destrogiro del levometorfano, un analgesico oppioide, e esplica i propri effetti a livello del centro bulbare della tosse [47-49]. Se il medicinale viene assunto alle dosi prescritte, si può riportare secchezza delle fauci, tachicardia e una ridotta capacità di concentrazione dovuti al moderato effetto anticolinergico del destrometorfano. L'ingestione di un dosaggio maggiore può portare a stati dissociativi simili a quelli osservati nell'intossicazione di fenciclidina e ketamina, come per esempio ipereccitabilità, stati di trance, depersonalizzazione, discinesia, ritardi nella risposta e disordini nel parlato. Nel caso di ingestioni ancora maggiori, sopra i 2 mg/kg, si può incorrere in allucinazioni visive e uditive [49, 50]. È proprio questo secondo effetto farmacologico che viene ricercato da chi abusa di DXM e che ha reso così comune l'uso ricreativo di medicinali che lo contengono. Esso è spesso indicato come "robo-

tripping" o "robo-ing" o "robo-copping" per via del famoso sciroppo per la tosse che lo contiene, il Robitussin (Pfizer, USA). Si specifica che sotto il nome Robitussin sono presenti numerose formulazioni diverse, alcune contenenti anche codeina (si veda oltre), tutte con l'indicazione terapeutica della cura della tosse e del raffreddore *(cough and cold medicine)*. Un numero imprecisato di adolescenti statunitensi ed europei si intossica di DXM, utilizzando mega-dosi, 5 o 10 volte maggiori di quelle consentite. Inoltre il 5% dell'etnia europea ha una ridotta capacità di metabolizzare correttamente il farmaco perciò in questi soggetti si raggiungono più velocemente i livelli tossici del DXM [50]. In Italia ha fatto scalpore l'episodio di cronaca avvenuto a Senigallia nel luglio 2013, con protagonisti due compagni di scuola che hanno assunto per circa un paio di settimane con frequenza e in grande quantità il farmaco Aricodil gocce, contenete destrometorfano. Da questa assunzione effettuata non a fini medici è scaturita una violenta aggressione ai danni della ragazza 16enne, da parte dell'amico 20enne il quale, dopo denuncia della giovane e dei medici sull'incongruo livello di DXM presente nel sangue, è stato arrestato [51].

Il DXM è spesso presente nelle specialità in associazione con clorfenamina (Coricidin, USA) ad azione anti istaminica e l'abuso di questa associazione può aumentare il rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica, la quale produce uno spettro di sintomi molto vasti che interessano la sfera cognitiva (mal di testa, agitazione, mania e allucinazioni) il sistema nervoso autonomo e somatico (brividi e sudorazione, tachicardia, tremori e contrazioni muscolari) [3, 11].

Un altro principio attivo che spesso accompagna il DXM negli sciroppi per la tosse è la guaifenesina, un espettorante costituito da glicerolo guaiacolato che provoca forti nausee se assunto ad alti dosi. Per questo i giovani americani preferiscono il Coricidin che contiene DXM ed una dose minore di guaifenesina; in gergo è chiamato "C-C-C" o "triple C". I sintomi più frequenti dati dall'abuso sono la tachicardia, la sonnolenza, midriasi ipertensione, agitazione, disorientamento [3, 11].

Sciroppo di codeina La codeina rientra in un'altra formulazione di Robitussin che negli Stati Uniti viene consumato sempre più di frequente poiché la prescrizione è facile da ottenere da medici o dalle assicurazioni ed è in questo modo acquistabile a costo zero; inoltre è percepito come più sicuro rispetto alle sostanze illegali e le eventuali conseguenze per chi lo detiene illegalmente non sono molto severe [52]. Lo sciroppo a base di codeina è assunto come tale o diluito. In particolare i giovani sono attratti dal colore viola che si produce mischiandolo con Sprite, ottenendo così il famoso *Purple drunk*. In Italia nessun OTC contiene codeina, per questo motivo secondo varie testate giornalistiche, alcuni giovani si recano nella vicina Svizzera dove lo sciroppo Makatussin a base di codeina viene reperito nelle farmacie senza necessità di ricetta medica [53].

Dimenidrinato La difenidramina salificata con cloro-teofillina è utilizzata come antiemetico, in America nota con il nome di Gravol o Dramamine, in Italia è la nota Xamamina, usata per placare la nausea nei viaggi in auto, in mare o in aereo. Chi ne abusa lo fa per gli effetti di euforia e le allucinazioni da esso prodotte, poiché il dimenidrato interagisce sia col recettore H1 che con altri ricettori del sistema colinergico, serotoninergico, adrenergico e oppioide e quindi ad esempio i pazienti psichiatrici ne abusano per i suoi effetti ansiolitici [54, 55].

Negli ultimi mesi in Italia compaiono numerose testimonianze in Internet riguardanti l'NMUPD di beta-bloccanti. Essi vengono assunti prima di colloqui o esami orali, per mitigare l'agitazione e l'ipersudorazione. Si riportano nel **Box 1** alcuni post tratti dal forum psiconauti.net, di cui si tratterà più ampiamente in seguito.

Situazione in Italia

L'uso non medico di farmaci da prescrizione in Italia è sicuramente un problema di secondaria importanza rispetto alle già note droghe d'abuso.

Anche se ad oggi non sono disponibili dati statistici certi per quantificare il fenomeno, vi sono però molte testimonianze in rete (Internet) dell'uso di determinate categorie di farmaci a scopo ricreativo, soprattutto da parte dei giovani.

La spesa pubblica sanitaria registra un incremento nel consumo di farmaci oppioidi e vi è un rafforzamento delle raccomandazioni da parte delle istituzioni italiane sull'appropriatezza prescrittiva di queste sostanze [56].

Box 1 NMUPD di beta bloccanti da psiconauti.net.

Betabloccanti (atenololo) e colloqui di lavoro (maggio 2017)
Sapevo che i beta bloccanti fossero prescritti per trattare i sintomi fisici dell'ansia qualora questi fossero molto forti [..]. Avendo per le mani una molecola appartenente ai betabloccanti (pur non essendo quella prescritta specificamente per l'ansia) ho deciso di adoperarla in maniera "smart" per vedere se le mie performance in un colloquio di lavoro migliorassero [..]. La discreta autostima mi permette in genere di affrontare le prove ma spesso il batticuore e la secchezza delle fauci indirizzano parte della concentrazione mentale verso questi fastidiosi sintomi.
Dunque assumo la molecola e un'ora e mezza dopo mi presento al colloquio, eseguito da due donne.
Sto in campana, sotto adrenalina, il giusto che serve per avere la giusta concentrazione. [..].
Ho condotto il colloquio con il controllo della situazione e commesso pochissimi errori legati all'ansia (parlare troppo, troppo velocemente, dire una cosa che era meglio non dire). Ma come sappiano i bbloccanti non agiscono sulla psiche. [..]. Sono molto soddisfatto. Penso che queste molecole avrebbero potuto togliermi molta inutile sofferenza all'università.

Betabloccanti (giugno 2016)
U 1: Possono avere un uso non strettamente medico?
Ad esempio prima di un esame orale universitario per tenere sotto controllo il sistema adrenergico.
Penso a fastidiosi sintomi come la scarsa salivazione e l'aumento di frequenza e gittata cardiaca. [..]. Gli ansiolitici calmano ma non permettono di affrontare la prova al 100% delle performance mentali.
U2: Ti do un consiglio, nicotina+beta-bloccanti, ho letto che i beta-bloccanti riducono l'effetto adrenergico della nicotina un po' come la teanina riduce l'effetto 'shaking' della caffeina. Credo sia una buona combo per gli esami o insomma, casi in cui serva calma.
U1: Difficile ricevere la prescrizione per aumentare le performance agli esami o al lavoro o al primo appuntamento con una ragazza, ma forse, e dico forse, un uso intelligente e oculato potrebbe aiutare a migliorare la propria vita. [..]. Mi sono venuti in mente perché ne arrivano a quintali in laboratorio e pensavo di recuperare le confezioni buttate.
U3: Non posso negare, però, che i betabloccanti (che personalmente assumo una tantum per l'insonnia) NON interferiscono con le capacità cognitive. Ma te li sconsiglio vivamente se sei ipoteso e/o bradicardico.

Le preoccupazioni relative al potenziale di abuso di certi medicinali non devono precludere l'utilizzo appropriato per la cura di patologie importanti, tuttavia l'uso di tali farmaci al di fuori della prescrizione medica desta una concreta preoccupazione e la dimensione non trascurabile del fenomeno nel territorio italiano richiede un costante monitoraggio.

La sensazione è quindi che questo fenomeno in Italia esista e che possa aumentare di proporzioni; tuttavia resta "sommerso" a causa dell'assenza di dati statistici pubblicati e dell'abuso predominante di altre sostanze, come marijuana, cocaina, eroina, e altre "droghe sui generis", quali alcol e gioco d'azzardo.
Come suggerito nel documento del Policlinico di Verona, l'atteggiamento riguardo all'abuso di farmaci da prescrizione dovrebbe essere quello di una "sufficiente, ma non allarmante, preoccupazione" [31].
I dati relativi all'Italia sono disponibili nel documento: "*ITALY: new developments and trends-2014 National Report (2013 data) to the EMCDDA by the Reitox Italian focal Point*" [39]. In esso si legge che in Italia è stata condotta un'analisi su scala nazionale relativa alle nuove tendenze in fatto di droghe in soggetti di età compresa tra i 15 e 64 anni che ha confermato la diminuzione del numero di persone che fa ricorso a sostanze illecite. Tuttavia non si parla di abuso di farmaci da prescrizione, bensì di sostanze stupefacenti, nel senso inteso dalla nostra legislazione, quindi cannabis, cocaina, eroina, allucinogeni e amfetamine (illegali in Italia). Inoltre, se si compara l'uso di droghe in Italia con gli altri Paesi europei si osserva che per il consumo di cannabis l'Italia è al 23° posto, per la cocaina al 18° e al 29° per l'ecstasy [39].

Forum psiconauti

In Italia gli adolescenti non sono immuni al fascino dei *party-drug* e il web offre dati d'analisi interessanti. Dai forum di specifici siti internet, quali www.psiconauti.net e www.erowid.org, emerge che le motivazioni dell'uso di farmaci a scopo non medico sono principalmente la voglia di ricercare lo sballo o di provare nuove esperienze, la curiosità suscitata dai racconti altrui e, a volte, anche la sola possibilità di poterlo fare. Dalle testimonianze si legge che i ragazzi sono ben disponibili a parlare delle proprie esperienze per capire la pericolosità del gesto e prendere delle precauzioni per evitarle,

senza rinunciare all'uso, oppure per il semplice fatto di condividerle coi coetanei. Le esperienze sono raccontate sia se negative che positive e molti utenti riportano indicazioni sulle conseguenze negative cui sono andati incontro. Alcuni sono anche molto informati dal punto di vista chimico e farmacologico *("la passiflora è un MAO inibitore ed è pericolosissimo assumere farmaci e mischiarli con MAO-I, rischi anche la vita"*) e in materia di pericolosità e dipendenza *("i miei amici non capiscono la pericolosità degli oppiacei; può essere anche pericoloso: in macchina l'incidente è assicurato; è stata una fortuna che hanno chiamato il 118; te ne ritrovi dipendente che neanche te ne sei accorto")*.
A maggio 2017, su *psiconauti.net* nella sezione *Molecole>Assunzione* sono presenti 82 argomenti diversi, per un totale di 1161 messaggi. Diciassette di questi argomenti riguardano l'abuso di medicinali.
Nella sezione *Molecole>Molecole* sono presenti 129 argomenti, 39 dei quali parlano di farmaci, due dei quali recano lo stesso nome, ma sono scritti in periodi e da persone diverse. Sempre nello stesso sito nella sezione *Psichedelia e altro>Esperienze* sono presenti 308 argomenti trattati per un totale di 2604 messaggi scambiati tra utenti. Tra i vari argomenti, 15 parlano di abuso di farmaci. I titoli sono riportati rispettivamente nelle **Tabelle 1, 2** e **3** con i relativi numeri di accessi.

Tabella 1 Esperienze con medicinali e numeri di accessi, nella sezione "*molecole: assunzione*".

SEZIONE Molecole>Assunzione	**N° di accessi**
• Assunzione destrometorfano (DXM)	462
• Assunzione di Xanax	59
• Assunzione nicotina liquida per via cutanea	112
• Utilizzo ricreativo di tapentadolo	133
• Assunzione di noopept	323
• Uso ricreativo delle BNZ	4.014
• Assunzione nasale	146
• Assunzione di modafinil	366
• Mix alcol e dissociativi	351
• Assunzione di antidepressivi	463
• Assunzione di etilfenidato	220
• Oxiracetem e alpha-GPC (alfa- glicerolfosfocolina)	114
• Assunzione di aniracetam	150
• Assunzione di Actigrip	845
• Assunzione di codeina	999
• Stack Nootropi	300
• Interazione MDMA e prozac	146

I restanti argomenti trattano l'assunzione di sostanze stupefacenti illegali, di cui molte sono droghe vegetali.
Da una analisi di questi post è stato possibile notare che i motivi principali per cui gli iscritti abusano di medicinali sono i seguenti, non necessariamente in ordine decrescente di rilevanza:

- per una curiosità personale: gli utenti hanno sentito parlare di certe sostanze in rete o dal racconto di amici, reali e virtuali (altri iscritti al forum) e decidono di emularli;
- possibilità di farlo (e quindi, perché non provare?);
- sperimentare, fare ricerca;
- per divertirsi e provare lo sballo, soprattutto sotto forma di allucinazioni;
- restare attivi, concentrati e migliorare la memoria;
- placare la noia o far fronte ad un brutto periodo.

Il tema della ricerca è particolarmente sentito dagli iscritti al forum ed è a questa curiosità che si deve la scelta del termine psiconauta per il sito web. Infatti, usando le parole dei ragazzi, nel *topic* "psiconauta *versus* assuntore" nella sezione "psichedelica e altro>discussioni generali", la differenza che incorre tra uno "psiconauta" ed un "assuntore" sta in alcuni punti principali: *"Lo psiconauta teme la dipendenza*

Tabella 2 Esperienze con medicinali e numeri di accessi, nella sezione "*molecole: molecole*".

SEZIONE Molecole>Molecole	N° di accessi
• Purple drunk	11.637
• Scelta nootropo	1.415
• Emulare gli effetti dell'alcol	441
• Etizolam	115
• Stilnox (zolpidem)	679
• Lista di stimolanti legali	307
• Lormetazepam	153
• Acquisto di molecola Research Chemical (RC) non tabellata	398
• Research Chemicals dissociativi	372
• Oppiacei e "voglia di fare"	219
• Fentanyl	437
• Buprenorfina	580
• Anoressizzanti	187
• Benzidamina (2 post diversi con stesso nome, 30/07/2016 e 16/11/2015)	347 e 729
• Scelta di stimolanti	242
• Research Chemicals oppiacei	612
• Luminale	360
• Beta-bloccanti	334
• Etanolo	406
• Dosaggi delle pastiglie	216
• Tipi di diamorfina	516
• Codeina e dipendenza	5.450
• Molecole veterinarie	103
• Tramadolo	204
• Fladrafinil	245
• Research Chemical	774
• Stimolanti e sudorazione	250
• Lidocaina	125
• Etilfenidato	249
• Piracetam	366
• Propofol (Diprivam)	114
• Pompelmo, itraconazolo ed enzima CYP3A4	327
• Crisi serotoninergica destrometorfano (DXM)	104
• Caffeina e pensiero	177
• Neurotrasmettitore e MAO-I	177
• Tolleranza crociata ketamina e oppiacei	105
• Research Chemicals situazione in Europa	846

Tabella 3 Esperienze con medicinali e numeri di accessi, nella sezione *"psichedelia e altro: esperienze"*.

SEZIONE Psichedelia e altro>Esperienze	N° di accessi
• Diazepam	114
• Betabloccanti (atenololo) e colloqui di lavoro	198
• Prima volta di DXM	190
• Sbornia oppiacea: il mare è soave e ovattato	252
• Destrometorfano e pseudoefedrina	168
• Esperienza con morfina	1.460
• Esperienza catastrofica con Dropaxin	407
• Esperienza codeina	1.628
• Come liberarsi del metadone	903
• Oppio	775
• Esperienza strana con benzodiazepine (BZD)	282
• Pseudoefedrina e caffè	221
• Prova DXM	286
• Oppio e MD	1.116
• Clonazepam 2mg	220

e la sua più grande soddisfazione è imparare qualcosa di nuovo; ricerca in modo ossessivo le interazioni e gli effetti avversi; non dedica tutto il suo tempo a sperimentare, perché ha altri interessi ("ha una vita") e quando lo fa, testa basse dosi. È interessato anche a usi medici e improntato a una valutazione scientifica: per questo è informato sulle combinazioni ("combo") e mette al centro se stesso, non la sostanza, che percepisce come un mezzo da esplorare e non come una "pillola magica" che risolve tutte le situazioni [..]". Al contrario, un assuntore è definito come: *" [..] Chi abusa di sostanze, di ogni tipo, senza preferenze o limiti ("Che è sta roba? Proviamola!"), senza porsi domande e ne è probabilmente dipendente. Ha molte esperienze che ama raccontare, sui vari effetti; non conosce i termini scientifici ("Steady state, emivita? Parla italiano per favore!") e la sua più grande paura è di non avere qualcosa per far passare il week-end".*

La categoria dei *Research Chemicals* (conosciuti anche come RC) raggruppa tutte quelle sostanze sintetiche con effetti psicoattivi le cui caratteristiche sono ancora in gran parte ignote. Attraverso la modifica delle strutture chimiche delle principali sostanze illegali, vengono «progettate» dai produttori, detti *designer drugs*, delle nuove sostanze che non rientrano negli elenchi delle sostanze stupefacenti o degli analoghi proibiti e possono quindi essere commercializzate via Internet, specialmente attraverso il *dark web.* Per essere vendute liberamente, le sostanze hanno la specifica indicazione di prodotti puri per ricerca, in quanto sono generalmente venduti sotto forma di polveri e non di capsule o compresse, e di non essere diretti all'uso o al consumo umano. Le sostanze vendute come *Research Chemical* sono spesso derivati della feniletilamina, della triptamina e della benzilpiperazina; in Italia molte sono già presenti nella Tabella I del DPR 309/90 e sue modifiche, ma talune non lo sono ancora e quindi al momento risultano essere perfettamente legali. Alcuni ragazzi iscritti al forum si comportano quindi come *chemical resecher* e adempiono alla missione di psiconauta sperimentando le sostanze e fornendo così le proprie esperienze.

Non è stato possibile determinare con precisione se gli autori dei post fossero adolescenti o adulti: alcuni nickname suggeriscono un'età giovane (es. Chiara97), in altri casi, leggendo il racconto di esperienze personali si evince un'età adulta (es.: "assumo sostanze da 25 anni...").

La maggior parte, se non tutti, chiede informazioni per poter poi ripetere le stesse esperienze in modo più sicuro, perchè già sperimentato, e scrive per condividere la propria esperienza, senza riportare il perché, ma solo gli effetti ottenuti e la soddisfazione provata rispetto alle aspettative. Nel **Box 2** sono riportate alcune testimonianze riprese dal sito internet *psiconauti.net*.

Queste testimonianze sono tutte dimostrazioni di quanto possa essere sottile il confine tra uso e abuso di farmaci da prescrizione. Dall'analisi del già descritto forum, si può concludere che l'abuso di farmaci in Italia è diffuso, specialmente tra i giovani, ma non è indice di un'epidemia in atto. Per motivi culturali e per via di una legislazione diversa che permette di acquistare certi medicinali solo in farmacia, non corriamo gli stessi rischi degli Stati Uniti. Allo stesso tempo non bisogna dimenticare che spesso in Italia sono stati replicati fenomeni di consumo simili a quelli avvenuti prima negli Stati Uniti; le testimonianze provenienti dalla rete sono di fatto la prova che l'NMUPD non deve essere trascurato, anche in senso preventivo, poiché si tratta di farmaci pericolosi che possono provocare danni gravi quando utilizzati al di fuori della prescrizione e del controllo medico.

Box 2 I racconti degli "psiconauti".

Etizolam (maggio 2017)
Qualcuno di voi ha provato questa benzodiazepina così ricercata sui siti di rc? La cosa bella è che in Italia e Giappone (mi sembra) è legale. [..]. Io personalmente, avendo provato circa la metà delle 26 benzo presenti in Italia, mi sento di metterla nella top 3 delle benzo italiane.

Scelta del nootropo (maggio 2017)
Sono intenzionato ad assumere questi farmaci in quanto a settembre dell'anno prossimo sono intenzionato a ritornare a studiare dopo circa 4 anni di lontananza dagli studi, mi sto preparando per vari test e noto come mi sia difficoltoso approcciarmi allo studio e sono facilmente distraibile da qualsiasi cosa... ho deciso di tentare questa via almeno agli inizi, però non riesco a capire assolutamente quale possa essere un buono stack per iniziare!
Vedo che i farmaci -racetam vanno per la maggiore, ma quale è più efficace? Piracetam, oxiracetam, aniracetam? La posologia media varia tra i 2.400 e i 4.800 mg, ma è possibile mescolare tutti e tre i farmaci sopracitati? Inoltre consigliano di assumere integratori di colina, in quanto sinergica con essi.

375mg destrometorfano (DXM) da gocce per tosse (ottobre 2016)
U1: Consigli su come assumerlo? Dosi? Qualcuno lo ha mai provato?
U2: C'è chi lo diluisce...io consiglio di togliere il "contagocce" di plastica e buttare giù il tutto come un cicchetto, dopodiché addentare subito un frutto succoso tipo un'arancia oppure un bel sorso di birra. In quanto ai dosaggi devi tener conto di peso corporeo ed esperienze che hai con le sostanze, in particolare con i dissociativi. [..]. Io consiglio in ogni caso di bere mezza boccetta la prima volta, senza mischiare con altro.

Assunzione Nasale (settembre 2016)
Avrei delle curiosità da togliermi, se qualcuno è disposto ad aiutarmi mi farebbe piacere. [..]. Quando qualcuno assume un semplice oki, lo si fa sciogliere in acqua e poi se lo beve; ma se tu invece di fare questo, te lo sniffi? [..].

Acquistare nootropi in Italia? (agosto 2016)
U1: Ciao a tutti, da un paio d'anni non sento più la caffeina e ho iniziato a cimentarmi nella ricerca di qualcosa di sostitutivo. Qualcuno ha esperienza con questa classe di sostanze?
U2: Io ho provato del modafinil comprato nel darknet e alcune pasticche funzionano, altre invece non fanno effetto. Evidentemente si tratta di merce in qualche modo scadente o parzialmente contraffatta. Adesso ho ordinato la feniletilamina da un negozio UK.

Luminale (luglio 2016)
Utente 1: Dunque ho 2 blisters di luminale da 15g. So che si tratta di barbiturici, non vorrei esagerare [..] una pastiglia la prendo da diversi giorni con una tisana super relax fatta in casa, effetti di entrambe blandi, carini ma insufficienti, con 3 compresse iniziamo a ragionare?
U2: Chiedo al solo titolo informativo: il pheno [fenobarbital N.d.A] è una sostanza d'abuso che i tossicodipendenti reperiscono dove? Strada, mercato nero, medico compiacente?
U3: Per strada mi sembra un po' strano [..] direi più medico compiacente o direttamente in farmacia raccontando qualche balla o con una bella rapina com'era successo col rivotril.

Sniffare Actigrip (gennaio 2016)
U1: QUALCUNO LO HA MAI FATTO?
U2: Spero di no!
U3: Perché farlo?
U1: Sono incuriosito! [..] ero tutto tappato giorni fa e ho trovato l'actigrip in casa e leggendo la composizione ho letto la pseudoefedrina ed infatti chiedevo se qualcuno come me lo ha mai provato a tirare... Io ne sto prendendo 2 paste tritate al giorno e un po' la bottina tipo speed la sento ma molto leggera niente di allucinante! Sarebbe da levare il resto ma non so come fare, sarebbe bello però!

Uso ricreativo delle benzodiazepine (ottobre 2015)
Volevo condividere con voi la mia esperienza con le benzodiazepine, precisamente con gocce di bromazepam. Mi furono prescritte con una facilità allucinante quando avevo circa 16/17 anni. Inutile dire che hanno una presa davvero sconvolgente, te ne ritrovi dipendente che neanche te ne sei accorto [..] Devo dire che è stato bello, era tutto molto ovattato [..] prima di cadere in un piacevolissimo sonno.

Dipendenza da codeina (settembre 2015)
Nella mia compagnia si sta iniziando a fare uso di Codeina (Purple Drank) io sono un po' preoccupato perché credo che i miei amici non comprendano appieno la pericolosità degli oppiacei [..]. I miei amici sono attratti dalla sostanza semplicemente per la facilità di acquisto in farmacia, tutto qui.

Research chemicals (luglio 2015)
Ciao [..] per rispondere alla tua domanda su cosa può spingere una persona a usare una RC ti dico che, per quanto mi riguarda, a parte il fatto che molte sostanze non sono ancora vietate dalla legge, tendo a fidarmi molto di più di una sostanza su cui mi sono riuscito a documentare piuttosto che di una sostanza che mi viene venduta da uno sconosciuto come "presunta md" specie se vogliono rifilarmi paste!

Benzidammina...ne vale la pena? (marzo 2013)
Verso dicembre ho sentito dire che bevendo una lavanda [vaginale, N.d.A.] si sarebbero manifestate allucinazioni e trip interessanti. Detto fatto [..] ho assunto oralmente una bustina e mezzo (per un totale di 750 mg circa) [..]. Per una mezz'ora mi sento come brilla, muovermi è piacevole e tutto scorre fluido [..] poi sono iniziate le allucinazioni [..]. Parlerei degli effetti postumi, che ho trovato abbastanza (molto) spiacevoli. Internamente ero molto felice e serena [..] Fisicamente, invece, ero molto stanca, ho faticato a reggermi in piedi per gran parte dei due giorni successivi, camminavo sbandando. Ma la cosa più brutta è stata non riuscire a parlare per 3 giorni [..] ho avuto davvero paura di esserci rimasta [..].

Bizzarri trip con zolpidem tartrato (Stilnox) (luglio 2012)
*U1: Lo Stilnox lo conosco bene, è un potente ipnotico e sedativo. Si dovrebbe assumere prima di coricarsi e aspettare che faccia effetto per potersi addormentare. Se invece di andare a dormire te ne rimani sveglio ha effetti sorprendenti ma anche assurdi. [..]. Io prendevo sempre una due [..] e stando sveglio assistevo a fenomeni assurdi [..] ero in grado di fare cose che da sano non avrei mai fatto, alla pari delle c***** colossali che puoi fare da sbronzo per intenderci. Quindi può essere anche pericoloso. (Per dire, in macchina è un incidente assicurato!)*
*U2: Una volta mi ricordo presi delle compresse e dietro una tazza di infuso di passiflora (era davvero tanta ed io ero un gran c******* perché la passiflora è un MAO-inibitore ed è pericolosissimo assumere farmaci e mischiarli con MAO-I, rischi anche la vita). Ho ricordi offuscati, ricordo solamente che mi sedetti, poi mia madre che urlava e mi prendeva a schiaffi per farmi rinvenire, ero con la saliva alla bocca che mi colava, non capivo un c**** e stavo di un male, è stata una fortuna che non hanno chiamato il 118 [..].*
U3: Ragazzi lo Stilnox lo prescrive il medico per una leggera insonnia. Penso che se gliela girate bene ve lo prescrive tranquillamente per l'insonnia. Lo Stilnox non è un farmaco così pesante [..]. Tanto vale prendersi il Rivotril e lì davvero fai i danni [..]. Ora come ora mi pare tanto stupido prendere gli psicofarmaci, ho il cassetto pieno di codeina e Halcion (che mi hanno prescritto perché lo Stilnox mi rimbalzava dopo poco) però non uso mai queste cose a meno che ho bisogno di riposare sul serio una volta.

Pericolosità delle benzo (maggio 2012)
[..] quel che possono indurti a fare non è da sottovalutare. Circa 5 anni fa [..] ero a casa della mia ragazza e decisi di iniettarmi in ev un po' di Rivotril che di tanto in tanto prendevo quando non avevo più la roba, per far passare il tempo fino all'assunzione successiva. [..]. Ad un certo punto ho aperto la boccetta del Rivotril [..] l'ho versato tutto in un bicchiere normale [..] e l'ho ingerito d'un fiato [..] sono tornato circa due ore dopo con due bag di ketamina che non ho idea di dove posso aver preso [..] tornando poi a casa sono andato a prendere la macchina e ho con grande terrore notato che il muso era completamente sfondato [..] in quelle due ore ho levato chissà come a qualcuno due bag di k [..] Posso anche aver messo sotto qualcuno e chissà che altro [..] ma comunque è a me impossibile sapere e ciò è piuttosto inquietante. Non ho più abusato di benzo dopo quella volta.

Bibliografia

[1] UNODC. World drug report 2010. 2010. https://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo- res.pdf.
[2] Quello SB, Brady TK, Sonne SC. Mood Disorders and Substance Use Disorder: A Complex Comorbidity. Sci Pract Perspect. 2005; 3(1):13-21.
[3] NIDA. Comorbidity: Addiction and Other Mental Illnesses. 2010. https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/comorbidity-addiction-other- mental-illnesses.
[4] Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, et al. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. Psychol Res Behav Manag. 2014; 7:223-49.
[5] UNODC. World drug report 2015. 2015. https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.
[6] EMCDDA. European drug report. 2015; http://www.emcdda.europa.eu/edr2015.

[7] UNODC. Non medical use of prescription drug. 2011. https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/nonmedical-use- prescription-drugs.pdf.
[8] CeSDA. Genere e uso non non medico di farmaci da prescrizione. 2015. http://www.cesda.net/?p=8787.
[9] Maglietta V. Auxologia e fisiologia dell'età evolutiva. Ed. Zanichelli. 1996.
[10] Treccani 2017. http://www.treccani.it/enciclopedia/ricerca/adolescenza/Scuola.
[11] NIDA. Prescription drugs abuse. 2014. https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/prescription-drugs-abuse.
[12] Drazdowski TK. A systematic review of the motivations for the non-medical use of prescription drugs in young adults. Drug Alcohol Depend. 2016; 162: 3-25.
[13] NIDA. Misuse of prescription drugs. 2011. https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/prescription-over-counter- medications.
[14] McCabe SE, Boyd CJ, Cranford JA, Teter CJ. Motives for Nonmedical Use of Prescription Opioids among High School Seniors in the United States: Self-Treatment and Beyond. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009; 163(8): 739-44.
[15] Kurtz SP, Buttram ME, Surratt HL. Benzodiazepine Dependence among Young Adult Participants in the Club Scene Who Use Drugs. J Psychoactive Drugs. 2016; 1-8.
[16] SAMHSA. Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. 2014. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1- 2014.pdf.
[17] Boyd CJ, McCabe SE, Cranford JA, Young A, Prescription Drug abuse and diversion among adolescents in a Southeast Michigan School District. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161(3): 276-81.
[18] UNODC. World drug report 2014. 2014. https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf.
[19] Katsuki T, Mackey TK, Cuomo R. Establishing a Link Between Prescription Drug Abuse and Illicit Online Pharmacies: Analysis of Twitter Data. J Med Internet Res. 2015; 17(12): e280.
[20] McDonald DC, Carlson KE. Estimating the prevalence of opioid diversion by "doctor shoppers" in the United States.PLoS One. 2013; 8(7): e69241.
[21] Patton GC, Viner R. Pubertal transition in health. Lancet. 2007; 369(9567): 1130-9.
[22] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellans FX, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci. 1999; 2(10): 861-3.
[23] Giedd JN, Keshavan M, Paus T. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? Nat Rev Neurosci. 2008; 9(12): 947-957.
[24] Bricolo F, Serpelloni G, Gomma M. Elementi di Neuroscienze e Dipendenze, II edizione. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Politiche antidroga. 2010.
[25] http://www.neuroscienzedipendenze.it/modules/pubbdetails/652/Elementi+di+Neuroscie nze+e+Dipendenze%3Cbr%3E+2%C2.html.
[26] Edelman GM, Gally JA. Reentry: a key mechanism for integration of brain function. Front Integr Neurosci. 2013; 7: 63.
[27] McDowell JJ. Behavioral and neural Darwinism: selectionist function and mechanism in adaptive behavior dynamics. Behavioural processes 2010; 84(1): 358-65.
[28] CDC. Understanding the epidemic. 2016. https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic.
[29] Foye WO. Foye's. Principi di chimica farmaceutica. 2014, VII edizione, Piccin-Nuova Libraria.
[30] Kosten TR, George TP. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. Journal List Sci Pract Perspective 2002; 1(1). Unità operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G.B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Analgesici oppioidi. Uso, abuso e addiction. Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso. 2015. *http://www.centrosoranzo.it/pdf/Analgesici_oppioidi_uso_abuso_e_addiction.pdf*.
[31] Cerdá M, Santaella J, Marshall BDL, Kim JH, *et al*. Nonmedical Prescription Opioid Use in Childhood and Early Adolescence Predicts Transitions to Heroin Use in Young Adulthood: A National Study. J Pediatr. 2015; 167(3): 605-12.e1-2.
[32] Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL. Effect of abuse-deterrent formulation of OxyContin. N Engl J Med. 2012; 367(2):187-9.
[33] WHO. Depression: a global crisis-World Mental Health Day. 2012. http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf.
[34] Ministero della Salute. In Italia la depressione maggiore e la distimia colpiscono, nell'arco della vita, l'11,2% della popolazione. 2013. *http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=164&area=Disturbi_psichici*.
[35] Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. JAMA. 2000; 283(13): 1710-4.
[36] SAMSHA. Results from the 2008-National Survey on Drug Use and Health: National Findings. *http://archive.samhsa.gov/data/NSDUH/2k8nsduh/2k8results.pdf. Ultimo accesso il 23 gennaio 2017.*
[37] Jermaine JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. Drug Alcohol Depend. 2012; 125(1-2): 8-18.
[38] EMCDDA. The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe. 2015. *http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/benzodiazepines*.
[39] Unità operativa "Medicina delle dipendenze" Policlinico G.B. Rossi-Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona. Benzodiazepine. Uso, abuso e dipendenza. Dall'epidemiologia al trattamento. 2015. *http://www.centrosoranzo.it/pdf/BENZODIAZEPINE_USO_ABUSO_E_DIPENDENZE.pdf*
[40] Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. Trends Cogn Sci. 2011; 15(1): 28-36.
[41] Castaldi S, Gelatti U, Orizio G, Hartung U, *et al*. Use of cognitive enhancement medication among Northern Italian University student. J Addict Med. 2012; 6(2): 112-7.
[42] DEA. Controlled Substance Schedule. 2017https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/
[43] AIFA. Banca Dati Farmaci. 2017. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci. Ultimo accesso il 19 gennaio 2017.
[44] Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. PLoS One. 2013; 8(11): e77967.
[45] Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, *et al*. Abuse of Amphetamines and Structural Abnormalities in Brain. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1141: 195-220.
[46] Schwartz RH1. Adolescent abuse of dextromethorphan. Clin Pediatr (Phila). 2005; 44(7): 565-8.
[47] Miller SC, Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. Addict Biol. 2005; 10(4): 325-7.
[48] Ryan T, Brewer M, Small L. Over-the-counter cough and cold medication use in young children. Pediatr Nurs. 2008; 34(2): 174-80, 184.
[49] Wilson MD, Ferguson RW, Mazer ME, Litoviz TL. Monitoring trends in dextromethorphan abuse using the National Poison Data System: 2000-2010. Journal**.** Clin Toxicol (Phila) 2011; 49(5): 409-15.
[50] Redazione AnconaToday. Senigallia: abuso di farmaci e alcool, 20enne sevizia e cerca di uccidere 16enne. 2013. *http://www.anconatoday.it/cronaca/tentato-omicidio-a-ripe- senigallia-11-dicembre-2013.html*.

[51] Elwood WN. Sticky business: patterns of procurement and misuse of prescription cough syrup in Houston. J Psychoactive Drugs. 2001; 33(2): 121-33.
[52] Guerra A. Lo sciroppo per la tosse è uno sballo: caccia alla nuova droga oltre confine. 2015. *http://www.ilgiorno.it/milano/cronaca/purple-drank-droga-1.1601636*.
[53] Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Mechanisms and abuse liability of the anti- histamine dimenhydrinate. Neurosci Biobehav Rev. 2002; 26(1): 61-7.
[54] CADTH. Abuse and Misuse Potential of Dimenhydrinate: A Review of the Clinical Evidence [Internet]. 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985532.
[55] AIFA. L'uso dei farmaci in Italia-Rapporto OsMed 2015. 2016. http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed- 2015.