

DALL'AMERICA ALL'ASIA: SALVIA DIVINORUM E MITRAGYNA SPECIOSA

di

Andrea Ossato, Isabella Canazza, Matteo Marti

Il numero di nuove sostanze psicoattive (NSP) acquistabile in internet e le informazioni relative alla loro modalità di assunzione a scopi curativi, ricreazionali e spirituali, stanno aumentando costantemente (Corazza et al., 2011; Schmidt et al., 2011).

Nomi come “legal highs”, “herbal highs” e “etno-drugs”, inducono i consumatori a credere che questi prodotti siano sicuri e naturali, sottostimandone o volutamente trascurandone le loro potenzialità farmaco-tossicologiche (Fattore and Fratta, 2011). Oltre a questo, l'impiego di sostanze naturali tradizionalmente impiegate all'interno di un rituale ben definito in etnie specifiche, in nuovi contesti ricreativi, porta spesso all'abuso delle stesse sostanze (Marti, 2013; 2015). Infatti, mentre l'uso tradizionale/etnico di queste sostanze naturali, non sembra essere associato a dipendenza, intossicazioni o problemi legati alla salute, una volta raggiunto il mercato mondiale, si assiste invece ad una escalation di problematiche ed intossicazioni (Hassan et al., 2013). Queste derivano soprattutto dal fatto che uscendo da un contesto tradizionale per accedere in uno prettamente

ricreazionale, cambiano numerosi fattori fondamentali tra cui: la via di somministrazione, la quantità assunta, l'assunzione di sostanze pure e la co-somministrazione con altre sostanze psicoattive.



Figura 1 - Confezioni di prodotti contenenti *Salvia divinorum* e *Mitragyna speciosa* (foglie) in taglio tisana, vendute on-line.

La *Salvia divinorum* e La *Mitragyna speciosa* (*Kratom*), sono due piante psicoattive tra le più note e vendute nei negozi online europei

(<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom>) e tra il 2009 e il 2013, sono state

riscontrate anche nel territorio italiano e segnalate dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (New drugs, 2013; Cornara et al., 2013).

Tuttavia, nonostante la loro origine naturale e l'impiego tradizionale le dipinga come alternativa sicura alle più note sostanze oppioidi di sintesi, in letteratura sono presenti vari studi scientifici, che mettono in luce intossicazioni e casi di decesso in seguito al loro uso ricreativo, sia esso effettuato da solo, sia in co-somministrazione con altre sostanze naturali e di sintesi (Karinen et al., 2014; Winslow and Mahendran, 2014; Dueweke, 2013; Kapp et al., 2011; Neerman et al., 2013; Kronstrand et al., 2011). Nonostante ciò, la legislazione a tal proposito non si esprime in modo univoco a livello mondiale, infatti ad oggi non in tutti i paesi la *Salvia divinorum* e la *Mitragyna speciosa* rientrano nelle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Nello specifico, in Italia, solo *Salvia divinorum* e il relativo principale costituente psicotropo (Salvinorina A), rientrano, dal 2005 nella Tabella I del DPR 309/90 (www.ministerosalute.it).

Salvia divinorum

La *Salvia divinorum*, nota anche come Maria Pastora o Ska Pastora, Magic Mint, Divine's Sage, Seer's Sage e Sally-D (Meyer and Writer, 2012) è una pianta erbacea perenne appartenente alla



famiglia delle Lamiaceae che cresce nella regione Mazateca della Sierra Madre Orientale dello stato messicano di Oaxaca.

Il nome scientifico del genere deriva dal latino *Salvus* "sicuro", mentre il nome specifico *divinorum* indica "del veggente" e si riferisce al curioso utilizzo che ne viene fatto dagli Indiani Mazatechi, ovvero come enteogeno sciamanico nella divinizzazione delle cause delle malattie (Ott, 1962). Si trova principalmente nelle foreste pluviali o foreste tropicali sempreverdi, fra

Figura 2 - *Salvia divinorum* i 300 e i 1800 metri di altitudine, fiorendo sporadicamente da Settembre a Maggio. Dalla superficie epidermica delle foglie di cui la pianta si compone, dallo stelo e apparati riproduttivi, emergono numerosi peli ghiandolari (tricomi). Nello specifico, la *Salvia divinorum* presenta due tipologie di tricomi, i non ghiandolari hanno la funzione di proteggere la pianta mentre quelli ghiandolari secernono una resina ricca di terpeni che si accumula nello spazio sottocuticolare. Le secrezioni causano il sollevamento e l'espansione della cuticola donandole un aspetto globulare.

Le analisi chimiche effettuate sui peli ghiandolari, isolati dal resto della superficie delle foglie, rivelano che queste strutture sono ricche di salvinorine dove la salvinorina A rappresenta la molecola farmacologicamente attiva (Valdes, 1994). La concentrazione di questo principio attivo nelle foglie può variare tra i 0,89 ed i 3,7 mg/g di peso secco. La *Salvia divinorum* è largamente coltivata dagli sciamani del Nord America ed è facilmente reperibile negli Stati Uniti a partire dagli anni '80. Questo tipo di salvia messicana è l'unica, di cui si conosce il ricercato effetto allucinogeno e per questo riscontrata recentemente tra le sostanze ad uso ricreativo. E' spesso consumata in associazione ad altri allucinogeni quali LSD, funghi psilocibinici, ketamina e Ayahuasca (Gonzalez et al., 2006; Casselman and Heinrich, 2011).

Mitragyna speciosa



Figura 3 - *Mitragyna speciosa* Korth.

La *Mitragyna speciosa* Korth o Kratom è una pianta erbacea appartenente invece alla famiglia delle Rubiaceae le cui foglie sono contraddistinte da un marcato colore verde scuro. Originaria della Malesia, Thailandia e delle regioni sud est asiatiche (Hassan et al., 2013; Prozialeck and Edwards, 2012), è utilizzata da tempo per le sue due complesse ed antitetiche proprietà dose-dipendenti (Babu et al., 2008; Hassan et al., 2013; Prozialeck and Edwards, 2012); quella stimolante (effetto "cocaina-like" a medio-basse dosi 1-5g) e quella sedativa (effetto "morfina-like" a medio-alte dosi >5g). Gli alberi di *Mitragyna speciosa* di solito crescono fino a 9 metri d'altezza e 4,5 m di larghezza, anche se nelle giuste condizioni alcuni esemplari possono raggiungere i 12-30 metri d'altezza. Il fusto è eretto e ramificato, le foglie sono di forma ovato-acuminata, i fiori sono gialli e crescono a grappoli e durante la fase di fioritura sono circondati e completamente ricoperti da numerose brattee che si sovrappongono. I nativi distinguono due principali tipi di Kratom, in base al colore della venatura centrale della foglia: rossa o verde/bianca (Grewal, 1932). La varietà con la venatura bianca sembra avere effetti più marcati, anche se i consumatori thailandesi preferiscono usare una miscela di due tipi, probabilmente perché più facilmente reperibile (Suwanlert, 1975). Dalle foglie di Kratom e da alcune parti di pianta sono stati isolati oltre 25 diversi alcaloidi di cui però il principale è la mitraginina seguita, in minor

quantità da un suo analogo e metabolita, la 7-idrossimitraginina (Hassan et al., 2013; Karinen et al., 2014; Manda et al., 2014). Tradizionalmente le foglie di *Mitragyna speciosa* vengono masticate fresche deprivate della nervatura, ma possono essere fumate, polverizzate e assunte come resina o come infuso. In quest'ultimo caso, per facilitarne l'estrazione degli alcaloidi, viene comunemente agginuto del succo di limone e l'infuso viene assunto con miele o zucchero per coprirne il sapore amaro (Kapp et al., 2011; Hassan et al., 2013). Come per la *Salvia divinorum*, l'uso delle foglie di Kratom sembra essersi mutato da un antico rimedio tradizionale ad un recente surrogato dell'oppio, portando con se, oltre ad un potenziale rischio d'abuso e dipendenza (Hassan et al., 2013; Matsumoto et al., 2005), anche il rischio di pericolosi effetti avversi ed intossicazioni (Kapp et al., 2011; Hassan et al., 2013; Kronstrand et al., 2011; Neerman et al., 2013; Karinen et al., 2014).

Impiego tradizionale e moderno

Nonostante la differente origine geografica, *Salvia divinorum* e *Mitragyna speciosa* risultano accumulate non solo da un remoto utilizzo storico, le cui origini vantano un importante impiego sia



Figura 4 - Sciamano di origine mazateca rappresentato nell'atto antecedente ad una iniziazione con *Salvia divinorum*.

ritualistico che terapeutico, ma anche dalla recente metamorfosi del loro utilizzo, passando da un uso pressoché folkloristico locale ad un uso ricreativo mondiale (Casselman and Heinrich, 2011; Zawilska and Wojcieszak, 2013; Hassan et al., 2013; Casselman et al., 2014). Da molti secoli infatti, la *Salvia divinorum* è conosciuta ed utilizzata dagli sciamani delle popolazioni mazateche della regione di Oaxaca in Messico. E' noto, tuttavia, che nelle pratiche sciamaniche usavano principalmente, oltre alle foglie di *Salvia divinorum*, anche altre due specie vegetali psicoattive: funghi del genere *psilocybe* e semi di *Ipomea violacea L.* (Casselman et al., 2014). I mazatechi conoscevano dunque sia le proprietà allucinogene, sfruttate nelle iniziazioni sciamaniche o durante cerimonie di guarigione, che le proprietà terapeutiche. La *Salvia divinorum* infatti, veniva impiegata per trattare diverse malattie, come cura palliativa in pazienti terminali, per trattare diarrea, mal di testa e reumatismi (a basse dosi) e anche un disturbo mazateco noto come panzòn de

arrego o swollen belly (ritenuto essere causato da una maledizione; Valdés et al., 1983; Casselman and Heinrich, 2011; Casselman et al., 2014).



Figura 5 - Contadino consumatore di Kratom

Diversamente, l'impiego tradizionale di *Mitragyna speciosa* o Kratom è tipico del sud est asiatico (soprattutto Thailandia, Malesia, Filippine e Nuova Guinea), ed il suo impiego, proprio come quello della *Salvia divinorum*, risale a tempi molto antichi, nonostante le modalità di assunzione furono descritte per la prima volta da Wray solo nel 1907 (Hassan et al., 2013; Ujváry, 2014).

Nella medicina tradizionale il Kratom, a differenza della *Salvia divinorum*, viene impiegato solamente a scopo terapeutico (raramente associato con noci di Betel, semi di *Areca catechu L.*) come antidiarroico, analgesico, nel dolore muscolare, per calmare la tosse, per curare la dipendenza da oppio e per i suoi effetti tonico/stimolanti (Prozialeck and Edwards, 2012; Hassan et al., 2013; Ujváry, 2014). Gli utilizzatori di Kratom, infatti, sono soprattutto contadini e agricoltori maschi con un'età mediamente alta, i quali impiegano le foglie come stimolante/adattogeno per sostenere la fatica quotidiana del loro lavoro (Grewal, 1932).

Tradizionalmente sia per la *Salvia divinorum* che per la *Mitragyna speciosa* si utilizzano le foglie, che solitamente vengono masticate fresche o infuse nell'acqua calda. Tuttavia, mentre nel consumo di *Salvia divinorum* per la buona riuscita della guarigione sciamanica risulta determinante il binomio rappresentato sia dal ruolo del "curandero" (colui che guida e gestisce il rituale) che dal luogo in cui viene consumata (soprattutto nei riti sciamanici), nel caso del consumo di Kratom, sembra assumere maggiore importanza la modalità di assunzione (Hassan et al., 2013; Casselman et al., 2014). Alla foglia di Kratom, infatti, se masticata fresca, veniva rimossa la venatura centrale, aggiungendo del sale per prevenire la costipazione e bevendo poi acqua calda o caffè (Suwanlert, 1975). Anche le foglie essiccate potevano essere masticate ma, poiché dopo l'essiccazione risultavano dure, si preferiva sminuzzarle o polverizzarle prima dell'uso. Dalle foglie essiccate e

sminuzzate inoltre, si ricava per infusione, una bevanda consumata come un tè, alla quale spesso veniva aggiunto succo di limone per favorire l'estrazione degli alcaloidi e zucchero o miele per coprirne il gusto amaro. Un ulteriore uso molto popolare consiste nella realizzazione di una poltiglia ottenuta tramite lenta bollitura delle foglie secche polverizzate. L'impasto che si ottiene viene in seguito miscelato con foglie tritate di una palma (*Lincuala paludosa*) e trasformato in pillole (note

Mazatec use	Novel use
Large number of leaves chewed	Leaves (usually fortified) are smoked
Used as a part of a unified spiritual practice	Used outside of any unified practice
Geographically restricted to parts of Oaxaca, Mexico	Used throughout North America and Europe
Strict sociocultural control of the species, its production and use	No such control
Administered by a Curandero or Curandera	Self administered

in Malesia come "madatin") che vengono fumate attraverso lunghi tubi di canne di bambù (Hassan et al., 2013).

Figura 6 - *Salvia divinorum*. Usi tradizionali e ricreativi a confronto (Casselman and Heinrich, 2011).

Intorno agli anni 1990, è progressivamente avvenuta per

entrambe le piante una radicale trasformazione del loro utilizzo, sia come contesto geografico-culturale sia come modalità di assunzione.

Salvia divinorum e *Mitragyna speciosa* iniziano infatti ad essere utilizzate anche fuori dalle relative e circoscritte aree geografiche d'origine, complici probabilmente la rapida diffusione della rete Internet e la crescente fama dei loro potenziali effetti ricreativi (allucinogeni e stimolanti).

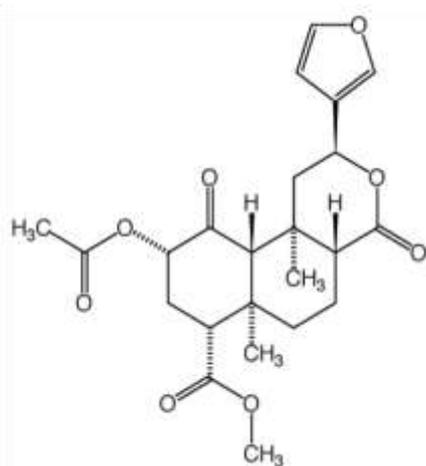
Ad oggi, diversamente dal loro uso tradizionale, vengono comunemente assunte per via inalatoria (fumate) e riscontrate nel mercato globale non solo come semplice miscela di foglie essiccate. Il più delle volte, infatti, tale miscela risulta fortificata (viene cioè spruzzato sul materiale vegetale una soluzione contenente Salvinorina A o Mitraginina) o implementata anche da altre sostanze come cannabinoidi sintetici (JWH-250, JWH-122) e O-desmetil-tramadolo. Si sono riscontrati anche preparati sotto forma di capsule contenenti un estratto secco di Kratom o *Salvia divinorum* e ancora cocktail composti da un mix di sostanze di sintesi e foglie di Kratom (Casselman and Heinrich, 2011; Hassan et al., 2013; Zawilska and Wojcieszak, 2013; Casselman et al., 2014; Ujváry, 2014; www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom).

Attualmente l'utilizzo di queste piante è riconducibile ad un impiego prevalentemente ricreativo non scevro da rischi per la salute dei consumatori, come già evidenziato anche in passato (Suwanlert, 1975; Hassan et al., 2013). Inoltre, la potenziale tossicità relativa all'impiego di queste

sostanze è sicuramente incrementata nel cosiddetto “polydrug use” che causa la comparsa di effetti sinergici tra le nuove sostanze psicoattive (Ossato et al., 2016).

Aspetti Farmacologici a confronto

La *Salvia divinorum* e la *Mitragyna speciosa*, agiscono come agonisti dei recettori per gli oppioidi anche se con una selettività distinta per i tre diversi recettori, mu, delta e kappa. Il principio attivo presente in maggior quantità nella *Salvia divinorum* è la salvinorina A, un diterpene neoclerodano, considerato il principale responsabile dell'effetto psicotropo. Tuttavia, sono stati isolati dalla pianta



numerosi altri composti come salvinorine, salvidivine, salvinicine e divinorine la cui attività biologica rimane però ancora sconosciuta (Zawilska and Wojcieszak, 2013).

Figura 7 - Struttura chimica della salvinorina A

L'elevato potenziale dispercettivo e allucinogeno potrebbe far supporre che il meccanismo d'azione della salvinorina A sia strettamente connesso a quello dei classici allucinogeni (LSD, DMT, psilocibina e mescalina), i quali esplicano la loro azione interagendo con il recettore serotoninergico 5-HT_{2A} (Yan and Roth, 2004). Tuttavia, in contrasto con i classici psichedelici, la Salvinorina A non interagisce con i recettori 5-HT_{2A} ma esplica i suoi effetti psicotropi attraverso l'attivazione dei recettori oppioidi K con una potenza paragonabile a quella dell'LSD. Inoltre, recenti studi evidenziano un'interazione anche con i recettori cannabinoidi, in particolare con i CB₁ (Casselmann et al., 2014). I recettori K oppioidi sono localizzati sia nel midollo spinale che a livello cerebrale e la loro stimolazione produce psicotomimesi, diuresi, analgesia spinale sino ad evocare stati allucinatori.

La comparsa di effetti psicoattivi in seguito all'assunzione di *Salvia divinorum* e Salvinorina A dipende in massima parte dalla via di assunzione e dalla dose. La Salvinorina A assunta oralmente viene assorbita in minima parte attraverso le mucose (coerentemente con quanto riportato dall'uso tradizionale) e successivamente degradata nel tratto gastro-intestinale, subendo anche un significativo “effetto di primo passaggio”. Necessita infatti di soluzioni concentrate per essere attiva

poiché dosi orali fino a 4 mg non inducono effetti psicoattivi, mentre fino a 10 mg non inducono allucinazioni (Babu et al., 2008; Zawilska and Wojcieszak, 2013; Casselman et al., 2014). Diversamente, la via inalatoria (tipica assunzione nell'uso ricreativo), considerata il metodo più efficiente per ottenere l'effetto psicoattivo/allucinogeno, risulta attiva anche a dosaggi inferiori ai 200µg. E' stato stabilito infatti, che sono sufficienti meno di 10µg di Salvinorina A nel cervello, per indurre effetti psicoattivi (Gonzalez et al., 2006). Effetti che insorgono molto rapidamente (in meno di un minuto) e hanno una breve durata (circa 15-30 minuti), contrariamente a quelli indotti in seguito all'assunzione orale che durano invece fino a 30-60 minuti circa (masticando o tenendo le foglie in bocca per circa 20 minuti; Babu et al., 2008; Zawilska and Wojcieszak, 2013).

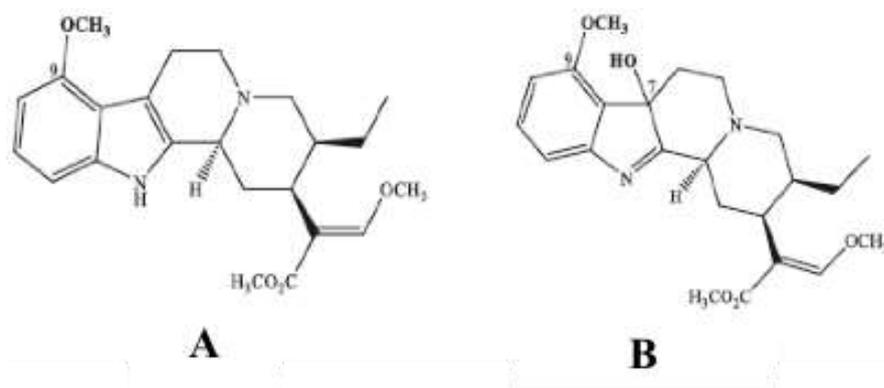


Figura 8 - Struttura chimica della mitraginina (A) e del suo analogo 7-OH-mitraginina (B).

In entrambi i casi, gli effetti descritti dagli "users" sono simili a quelli riportati in seguito all'assunzione di marijuana, ketamina ed a alte dosi di classici psichedelici agonisti dei recettori 5-HT_{2A}. Si assiste appunto alla comparsa di sinestisie ovvero effetti dispercettivi descritti come alterata capacità di percepire i sensi, si sentono i colori o si annusano i suoni, allucinazioni visive, possibili stati dissociativi e sensazione di calma e benessere interiore. In generale gli eventi allucinatori sono tipicamente di breve durata e in confronto ad altri allucinogeni sembrano essere insoliti. Infatti, in letteratura vengono descritti anche effetti negativi quali: perdita di controllo, senso di pesantezza nella testa, confusione mentale, attacchi di panico e ansia, vertigini, esaurimento fisico, amnesia e temporanea afasia. Non mancano inoltre case report che riportano casi di intossicazione dopo assunzione di *Salvia divinorum* (Meyer and Writer, 2012; Zawilska and Wojcieszak, 2013; Winslow and Mahendran, 2014).

Dalle foglie della *Mitragyna speciosa* Korth., si possono estrarre più di 25 alcaloidi che variano nella loro composizione specifica a seconda della localizzazione geografica della zona di crescita della pianta e del periodo di raccolta delle foglie. Tuttavia, i principali alcaloidi riscontrati sono: la mitraginina (alcaloide presente in maggior quantità, circa lo 0,2% in peso delle foglie e il 66% della totalità degli alcaloidi presenti) e i suoi analoghi quali: painanteina, specioginina, e in minor quantità, speciociliatina e 7-idrossimitraginina (7-HMG; analogo e metabolita della mitraginina). Proprio quest'ultimo tuttavia, sembra essere insieme alla mitraginina, il principale responsabile degli effetti simil-oppioidi del Kratom. Tuttavia, la mitraginina è strutturalmente diversa dagli oppiacei (come la morfina e la codeina) ed è circa 13 volte più potente della morfina, mentre la 7-HMG (pur rappresentando circa il 2% degli alcaloidi totali) è 46 volte più potente della mitraginina stessa (Adkins et al., 2011; Hassan et al., 2013). Questa maggior potenza e rapidità d'azione della 7-HMG, sembra correlata alla sua maggior lipofilità e quindi alla capacità di passare più facilmente e velocemente la membrana emato-encefalica. Strutturalmente la mitraginina e il suo analogo strutturale idrossilato sono simili alla yohimbina, un alcaloide naturale (estratto dalla *Pausinystalia johimbe* (K. Schum.) Pierre ex Beille, 1906) avente effetti stimolanti sul sistema nervoso centrale. In particolare, la mitraginina e il suo analogo esplicano principalmente la loro attività a livello sovraspinale, soprattutto sui recettori mu-oppioidi (μ), verso i quali mostra una elevata affinità; mentre presenta una minore affinità verso i recettori delta (Δ) e kappa (κ) anche se comunque superiore a quella della morfina (Matsumoto et al., 2004; Hassan et al., 2013). Tuttavia, proprio come gli oppiacei, l'azione analgesica e gli altri effetti indotti del Kratom sono dovuti, a livello cellulare, ad un'azione di inibizione del rilascio di neurotrasmettitori attraverso il blocco dei canali del Ca^{2+} neuronali (stabilizzano la membrana impedendo così la trasmissione dell'impulso). Inoltre, entrambe le vie serotoninergiche e noradrenergiche discendenti nel midollo spinale sembrano essere implicate nell'attività analgesica del Kratom. Infatti, studi preclinici nel modello animale suggeriscono che la mitraginina può stimolare i recettori alfa-2 adrenergici post-sinaptici e/o bloccare la stimolazione dei recettori 5-HT_{2A} serotoninergici, agendo anche come agonisti D₁ (Babu et al., 2008; Hassan et al., 2013; Ujváry, 2014). Il Kratom però, produce una tipologia di effetti che si percepiscono dopo pochi minuti dall'assunzione e possono durare fino a 6 ore, e a seconda della dose assunta, possono essere suddivisi in effetti euforico/stimolanti ed effetti sedativi/oppioidi. Infatti, a dosi basse (1-5 g) causa solitamente blandi effetti stimolanti e adattogeni, che consentono

di sentire meno la fatica fisica e aumentano la libido. Mentre a dosi moderate/alte (5-15 g) sono riportati effetti simil-oppiacei.

A queste dosi infatti viene usato per il trattamento del dolore e della diarrea, ma anche per le proprietà euforizzanti e per il trattamento dei sintomi astinenziali indotti proprio dall'abuso di oppioidi. Infine, a dosi molto elevate (>15 g) prevalgono gli effetti sedativi, potenzialmente molto pericolosi (Prozialeck and Edwards, 2012). E' stato inoltre ampiamente dimostrato che l'esposizione cronica a *Mitragyna speciosa* può portare a dipendenza con l'instaurarsi di sintomi astinenziali quali: ansia e agitazione, sudorazione, lacrimazione, dolore muscolare e articolare,



.Figura 9 - Etichetta di un preparato a base di Kratom in capsule, (Prozialeck and Edwards, 2012)

tremore degli arti, anoressia, insonnia e aumento della pigmentazione della pelle, in particolare sulle guance (Suwanlert 1975; Hassan et al., 2013). Altri effetti collaterali includono secchezza delle fauci, frequente minzione, costipazione, disidratazione, craving e un caso di colestasi epatica. Infine, anche per quanto riguarda il Kratom, alcuni case report riportano anche sintomi psicotici, casi di tossicità acuta e morte correlati al suo uso spesso associato con altre sostanze psicoattive e sintetiche (Prozialeck and Edwards, 2012; Hassan et al., 2013; Karinen et al., 2014).

Aspetti tossicologici

Paracelso (1493 – 1541), medico, alchimista e astrologo svizzero, in uno dei suoi trattati scrisse “...*Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit...*”¹.

Questa osservazione è stata negli anni ampiamente dimostrata anche se nell'ambito delle “sostanze psicoattive derivate da piante”, la tossicità, come già riportato anche per l'Ayahuasca (Ossato et al.,

¹ Traduzione: “Tutto è veleno: nulla esiste di non velenoso. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto”. (Paracelso, *Responsio ad quasdam accusationes & calumnias suorum aemulorum et obtrectatorum. Defensio III. Descriptionis & designationis nouorum Receptorum*).

2015), è spesso il risultato di più fattori, in primis la trasformazione di un uso tradizionale (ampiamente consolidato nel tempo) e geograficamente circoscritto di una pianta, in un uso voluttuario e globale

Già nei primi anni '70 era noto che il Kratom, conosciuto anche come “Legal opioid” proprio per i suoi effetti oppiacei-like (Prozialeck and Edwards, 2012), se utilizzato per periodi prolungati, poteva arrecare dipendenza, sintomi psicotici, convulsioni, confusione mentale e disturbi paranoici (Suwanlert, 1975). Quindi i potenziali effetti avversi/tossici indotti da *Mitragyna speciosa* erano già ben documentati, nonostante fosse tradizionalmente usata (nel sud-est asiatico) per curare numerosi disturbi come: infezioni intestinali, diarrea, tosse e dolori muscolari (Suwanlert, 1975; Hassan et al., 2013).

Negli ultimi decenni però, da quando l'uso del Kratom ha varcato i confini autoctoni del sud-est asiatico, il solo uso tradizionale si è trasformato sempre più in un uso pressoché ricreativo, facendo crescere notevolmente sia l'interesse globale (aumento delle informazioni, dell'offerta e della domanda on-line (Prozialeck and Edwards, 2012; Schmidt et al., 2011) sia, di conseguenza, anche il numero di case report scientifici che documentano casi di tossicità correlati al suo uso ed abuso.

Nello specifico, i casi di intossicazione da Kratom documentati in letteratura, si riferiscono o all'assunzione di elevati dosaggi dello stesso o alla sua combinazione con altre sostanze, di sintesi e



non. Tra il 2011 e il 2013 infatti nel sud della Thailandia si è diffuso un cocktail chiamato “4x100” diventato popolare soprattutto tra alcuni giovani musulmani probabilmente alla ricerca di una bevanda non alcolica ma che ne imitasse gli effetti. Questo cocktail, prodotto con foglie di *Mitragyna speciosa* unite ad un soft drink contenente caffeina e codeina o difenidramina, unito a sostanze ansiolitiche, antidepressive o analgesiche, ha prodotto nei consumatori conseguenze fatali per l'azione combinata delle diverse sostanze (Hassan et al., 2013).

Figura 10 - Confezioni vendute on-line.

Altri casi di morte si sono verificati invece in seguito all'assunzione del "Krypton", una forma molto potente di Kratom alla quale erano state aggiunte alte dosi di O-desmetiltramadololo, una sostanza ad attività oppioide e neuro-modulatoria (Kronstrand et al., 2011). Sono riportati inoltre altri casi di intossicazioni fatali che vedono la mitraginina in combinazione con propilesedrina (un simpaticomimetico usato negli USA come decongestionante nasale), oppure con destrometorfano (antitussivo), difenidramina (antistaminico), temazepam e 7-amino-clonazepam (benzodiazepine) o ancora con zopiclone, citalopram e lamotrigina (Karinen et al., 2014; Hassan et al., 2013; Kapp et al., 2011; Neerman et al., 2013). Particolare non poco rilevante, che sicuramente giustifica in parte l'elevato numero di intossicazioni, è caratterizzato dal fatto che non sempre ciò che viene riportato in etichetta è coerente con ciò che si trova all'interno della confezione (Hanna, 2012).

Diversamente dalla *Mitragyna speciosa*, per quanto riguarda *Salvia divinorum*, i casi di intossicazione riportati in letteratura sono limitati. La Salvinorina A è correlata infatti ad una bassa tossicità verificata attraverso numerosi studi (sia in vivo che vitro; Casselman and Heinrich, 2011). Inoltre a differenza del Kratom, non sono stati descritti fenomeni di dipendenza correlata al suo uso, anche se prolungato (Babu et al., 2008). Nonostante ciò, anche se le esperienze dei consumatori sembrano essere tempisticamente di breve durata, vengono riportate come terrificanti e insolite rispetto a quelle descritte dopo l'uso di altre sostanze allucinogene classiche come ketamina o LSD (Winslow and Mahendran, 2014). Va segnalato inoltre che, in corso d'intossicazione acuta, gli "users" provano distorsioni profonde nella percezione della realtà, l'individuo infatti vede immagini, sente suoni e prova sensazioni tattili che sembrano vere ma non corrispondono alla realtà del mondo esterno, senza avere, al termine del "trip", alcuna memoria di quanto accaduto (Siebert, 1994). Altri aspetti dell'intossicazione acuta sono dati da diuresi, ipertermia e nausea, sensazioni di prurito cutaneo, tremore muscolare e acufeni, il tutto accompagnato da una sensazione di esaurimento psichico (Meyer and Writer, 2012; <http://www.psychonaut.com>).

Nonostante quindi nel web e tra gli "users", la *Salvia divinorum* passi per un sostanza pressoché innocua, va ricordato che, a seguito dell'assunzione di Salvinorina A, sono state descritte in letteratura la comparsa di psicosi (Meyer and Writer, 2012; Winslow and Mahendran, 2014) e in un caso è stata diagnosticata una psicosi tossica selettivamente indotta proprio da *Salvia divinorum* caratterizzata da episodi di disforia, ansia, ipervigilanza paranoia e confusione mentale (Paulzen and

Grunder, 2008). Uno degli aspetti preoccupanti che accomuna in generale le sostanze allucinogene infatti, è che gli effetti possono verificarsi in qualsiasi momento della giornata e dopo diverse ore dall'assunzione, di conseguenza perfino durante lo svolgersi di attività quotidiane come la guida di autoveicoli e/o il lavoro, compromettendo così l'incolumità propria e delle persone che ci circondano (Meyer and Writer, 2012). Infine, nonostante gli alti dosaggi possono indurre perdita di coscienza e di memoria, non sono noti casi di morte per overdose da *Salvia divinorum* o da Salvinorina A, anche se viene riportato in letteratura un suicidio possibilmente correlato al consumo di *Salvia divinorum* in un adolescente (Wolowich et al., 2006).

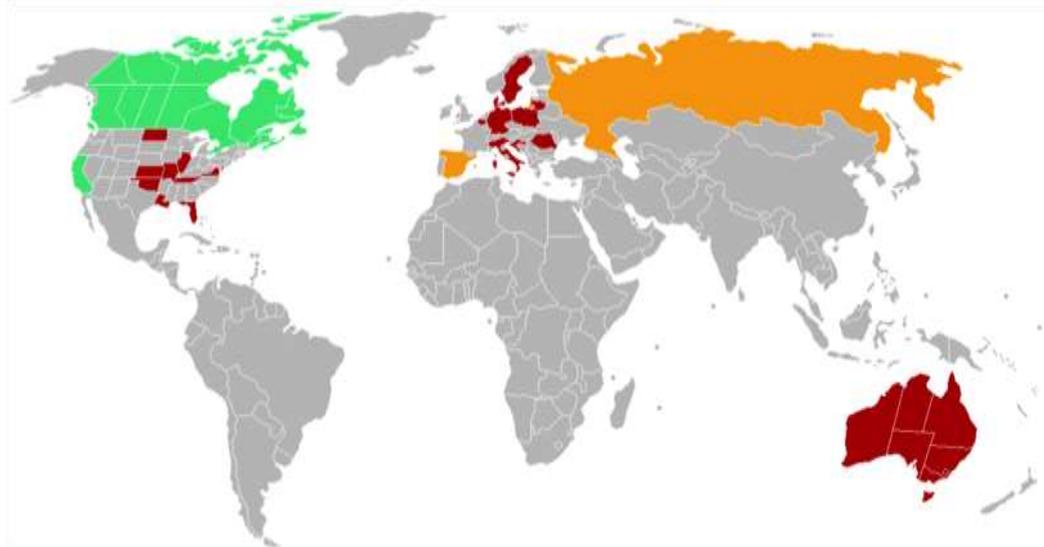


Figura 11 - *Salvia divinorum* e *Mitragyna speciosa*, paesi di commercializzazione e uso. Nei paesi evidenziati in rosso *Salvia divinorum* è illegale mentre *Mitragyna speciosa* è illegale solo in Australia. Nei paesi evidenziati in arancione sono legali entrambe, mentre nei paesi evidenziati in verde sono proibite ai minori.

A differenza di altre sostanze quindi (vedi Ayahuasca, Ossato et al., 2015), gli analoghi di sintesi derivati dalla *Salvia divinorum* e progettati proprio per scopi terapeutici non sono ancora stati riscontrati in tali contesti.

Infatti, tutte le modificazioni strutturali fin'ora conosciute a carico della Salvinorina A sono volte a trovare analoghi sfruttabili solo dal punto di vista terapeutico (Munro et al., 2008; Holden et al., 2007; Harding et al., 2005). Questo per certi aspetti, può risultare una novità nel campo delle sostanze psicoattive. Le ultime tendenze infatti, tendono a sfruttare le strutture di molecole psicoattive note per crearne di nuove e magari più potenti da usare in contesti ricreativi.

Infine, secondo studi scientifici, review e case report presenti in letteratura *Mitragyna speciosa*, nonostante non sia contemplata nel DPR 309/90, né come pianta intera né come principio attivo, risulta essere molto più pericolosa rispetto *Salvia divinorum* che paradossalmente rientra invece nella tabella delle sostanze stupefacenti e psicotrope.

Legislazione

La veloce diffusione delle informazioni attraverso la rete, raggiunge sempre più anche quella parte di pubblico che non intende rinunciare ad uno stato alterato della coscienza ma che vorrebbe cercare una via “naturale” per raggiungerlo.

La droga su internet è infatti un “gioco goliardico” che ammicca sullo scaffale virtuale come un fumetto o un nuovo videogame da provare. Si presentano così sul mercato europeo ed internazionale un ventaglio di sostanze di origine vegetale che promettono gli stessi effetti “da sballo” delle pasticche sintetiche. In tale contesto trovano ampio spazio l'uso ricreativo di *Salvia divinorum* e *Mitragyna speciosa*, la cui crescente popolarità negli ultimi anni è conseguenza del fatto che i principi attivi contenuti in esse sono agonisti dei recettori oppioidi capaci di provocare importanti effetti psicoattivi.

Nel 2008, la US Drug Enforcement Administration (DEA) ha riferito che il numero di sequestri di droga identificati come *Salvia divinorum* erano aumentati di cinque volte rispetto all'anno precedente. Nello stesso anno, la DEA calcolava che a livello nazionale circa 1,8 milioni di persone, soprattutto giovani adulti e adolescenti, avevano utilizzato la *Salvia divinorum* nella loro vita. In Italia, già nel 2005 (con il Decreto Ministeriale n. 11 del gennaio 2005, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 7 marzo 2005), la *Salvia divinorum* e la salvinorina A, principale principio attivo in essa contenuto, sono inserite nella Tabella I delle sostanze stupefacenti e psicotrope (http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_484_allegato.pdf). Tuttavia, al momento, in molti stati dell'Europa, America ed Asia l'utilizzo di *Salvia divinorum* non è vietato poiché né l'intera pianta né alcuna parte dei suoi costituenti sono inseriti nell'elenco delle sostanze sottoposte a controllo. In particolare, proprio gli Stati Uniti, nonostante i rapporti della DEA, consentono la detenzione e la commercializzazione della *Salvia divinorum* (ad eccezione della Louisiana e di una città nel Missouri, St. Peter).

In Europa, l'utilizzo della *Salvia divinorum* invece è proibito in Danimarca, Finlandia, Spagna e Belgio. Dal 2006 è inoltre proibita in Svezia e dal 2008 anche in Germania è stata aggiunta all'Appendice I delle sostanze ad effetto narcotico. Nel corso del 2009 anche la Russia ne ha vietato l'utilizzo e risulta essere posta sotto controllo legislativo anche in Australia, in Corea del Sud e in Giappone, mentre in Canada il suo commercio è illegale senza l'autorizzazione del "Natural Health Products Regulation" (<http://www.sagewisdom.org>).

Contrariamente a quanto evidenziato in merito alla situazione legislativa della *Salvia divinorum*, in Italia né la mitraginina, la specioginina, la painanteina, la speciociliatina, la 7-a-7idrossi-mitraginina come pure l'intera pianta (*Mitragina speciosa*) o parti di essa sono incluse nella Tabella contenente le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. La *Mitragina speciosa* (Kratom) è legale in tutta l'Europa e in gran parte degli Stati Uniti mentre è illegale, come la *Salvia divinorum*, in Australia dal febbraio 2004 (Schedule 9 SUSPD: Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons). In Thailandia e Myanmar è stato proibito il consumo della pianta a causa dei suoi effetti narcotici (Takayama, 2004; Jansen and Prast, 1988), mentre è stato posto sotto controllo in Finlandia, Danimarca, Romania, Germania e Nuova Zelanda (<http://entheology.com/preservation/kratom-legal-status/>). Quello delle sostanze psicotrope naturali è un fenomeno in crescita e di rilevanza mondiale in termini di tutela della salute pubblica che purtroppo, vista la mancanza di una legislazione comune tra i diversi paesi e complesse questioni etico-religiose, sembra essere arginato solo in parte.

Conclusioni

L'attenzione suscitata da *Salvia divinorum*, *Mitragyna speciosa* e loro rispettivi derivati, è andata progressivamente aumentando anche in ragione dei nuovi mezzi di comunicazione che nel frattempo si sono sviluppati e diffusi. Sono entrambe infatti due piante ad attività psicoattiva facilmente rintracciabili su internet la cui diffusione, nel commercio di nuove sostanze psicoattive, si sta a mano a mano espandendo nonostante se ne conoscano i rischi indotti dalla loro assunzione. Malgrado ciò il mercato tende a presentare sia *Salvia divinorum* che *Mitragyna speciosa* come

piante pressochè innocue, prive di effetti apparentemente tossici, sfruttando l'immagine del loro consolidato uso tradizionale.

Salvia divinorum viene vista e proposta come sostanza utile per “guardarsi dentro l'anima”, per entrare in contatto con entità sovrannaturali e/o per darsi serenità. Infatti, uno degli aspetti più pericolosi annessi al suo uso è proprio la credenza di scarsa pericolosità, in quanto prodotto naturale e adoperato in riti magici di guarigione. In ragione di ciò, anche se questa specie di *Salvia* non sembra produrre danni cerebrali, quantomeno in acuto, è una pianta estremamente pericolosa per l'elevato potere allucinogeno della Salvinorina A, che rende rischiosa la conduzione di veicoli e/o lo svolgimento di qualsiasi attività che richieda il pieno possesso delle proprie capacità mentali.

Allo stesso modo, *Mitragyna speciosa* viene ricondotta nelle credenze popolari alla “pianta del lavoratore” facendo riferimento alla ridotta sensazione di fatica percepita dai lavoratori thailandesi in seguito al suo utilizzo. Nonostante il noto uso tradizionale però, come è stato ampiamente descritto nei capitoli precedenti, anche per il Kratom sono documentati numerosi casi di intossicazione gravi e di morte che dimostrano il potenziale e non trascurabile rischio per la salute pubblica.

Bibliografia

Adkins JE., Boyer EW., McCurdy CR., (2011), *Mitragyna speciosa, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity*. Current topics in medicinal chemistry, 11:1165-1175.

Babu KM., McCurdy CR., Boyer EW., (2008), *Opioid receptors and legal highs: Salvia divinorum and Kratom*. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa), 46:146-152.

Casselmann I., Heinrich M., (2011), *Novel use patterns of Salvia divinorum: unobtrusive observation using YouTube*. J. Ethnopharmacol, 138:662-667.

Casselmann I., Nock CJ., Wohlmuth H., Weatherby RP., Heinrich M., (2014), *From local to global-fifty years of research on Salvia divinorum*. J. Ethnopharmacol, 151(2):768-83.

Corazza O., Schifano F., Farre M., Deluca P., Davey Z., Torrens M., Demetrovics Z., Di Furia L., Flesland L., Siemann H., Skutle A., Van Der Kreeft P., Scherbaum N., (2011), *Designer drugs on*

*the internet: a phenomenon out-of-control? the emergence of hallucinogenic drug Bromo-
Dragonfly.* Current clinical pharmacology, 6:125-129.

Cornara L., Borghesi B., Canali C., Andrenacci M., Basso M., Federici S., Labra M., (2013), *Smart
drugs: green shuttle or real drug?* International journal of legal medicine, 127:1109-1123.

Dueweke J.R., (2013), *Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the
Manchester Royal Infirmary. BET 3: what are the clinical features of Salvia divinorum toxicity?*
Emergency medicine journal: EMJ 30:341-342.

Fattore L., Fratta W., (2011), *Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs.*
Front Behav Neurosci 5:60.

Gonzalez D., Riba J., Bouso JC., Gomez-Jarabo G., Barbanoj MJ. (2006), *Pattern of use and
subjective effects of Salvia divinorum among recreational users.* Drug Alcohol Depend 85:157-162.

Grewal KS., (1932), *Observations on the pharmacology of mitragynine.* J.Pharmacol Exp Ther 46:
251-71.

Hanna J (2003), 'Bogus Kratom market exposed', The Entheogen Review, Volume 12(1), pp. 26-
28.

Harding WW., Tidgewell K., Byrd N., Cobb H., Dersch CM., Butelman ER., Rothman RB.,
Prisinzano TE., (2005), *Neoclerodane diterpenes as a novel scaffold for mu opioid receptor ligands.*
Journal of medicinal chemistry 48:4765-4771.

Hassan Z., Muzaimi M., Navaratnam V., Yusoff NH., Suhaimi FW., Vadivelu R., Vicknasingam
BK., Amato D., von Horsten S., Ismail NI., Jayabalan N., Hazim AI., Mansor SM., Muller CP.,
(2013), *From Kratom to mitragynine and its derivatives: physiological and behavioural effects
related to use, abuse, and addiction.* Neuroscience and biobehavioral reviews 37:138-151.

Holden KG., Tidgewell K., Marquam A., Rothman RB., Navarro H., Prisinzano TE., (2007), *Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from Salvia divinorum: exploration of the 1-position*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 17:6111-6115.

Jansen KL., Prast CJ., (1988), *Ethnopharmacology of kratom and the Mitragyna alkaloids*. J Ethnopharmacol, 23:115-119.

Kapp FG., Maurer HH., Auwarter V., Winkelmann M., Hermanns-Clausen M., (2011), *Intrahepatic cholestasis following abuse of powdered kratom (Mitragyna speciosa)*. Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology, 7:227-231.

Karinen R., Fosen JT., Rogde S., Vindenes V., (2014), *An accidental poisoning with mitragynine*. Forensic science international, 245C:e29-e32.

Kronstrand R., Roman M., Thelander G., Eriksson A., (2011), *Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbal blend Krypton*. J Anal Toxicol, 35:242-247.

Manda VK., Avula B., Ali Z., Khan IA., Walker LA., Khan SI., (2014), *Evaluation of in vitro absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and mitraphylline*. Planta medica, 80:568-576.

Marti M., (2012), *Psychoactive substances: from shamanic practice to destructive Cult. Società Italiana di Tossicologia: Antidotes in depth 2012, Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies*. Pavia, 19-21 settembre 2012.

Marti M., (2015), *Le sostanze psicoattive nei gruppi spiritualisti e nei culti distruttivi. X Corso Il Ministero del'esorcismo e la preghiera di liberazione*. Ateneo Pontificio Regina Apostolorum, (13-18 Aprile 2015, Roma).

Matsumoto K., Horie S., Ishikawa H., Takayama H., Aimi N., Ponglux D., Watanabe K., (2004), *Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb Mitragyna speciosa*. Life sciences, 74:2143-2155.

Matsumoto K., Horie S., Takayama H., Ishikawa H., Aimi N., Ponglux D., Murayama T., Watanabe K., (2005), *Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb Mitragyna speciosa*. Life sciences, 78:2-7.

Meyer EG., Writer BW., (2012), *Salvia divinorum*. Psychosomatics, 53:277-279.

Munro TA., Duncan KK., Xu W., Wang Y., Liu-Chen LY., Carlezon WA. Jr., Cohen BM., Beguin C., (2008), *Standard protecting groups create potent and selective kappa opioids: salvinorin B alkoxymethyl ethers*. Bioorganic & medicinal chemistry, 16:1279-1286.

Neerman MF., Frost RE., Deking J., (2013), *A drug fatality involving Kratom*. Journal of forensic sciences, 58 Suppl 1:S278-279.

New Drugs, (2013), *Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in internet*, a cura di: Serpelloni G., Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri.

Ossato A., Canazza I., Marti M., (2015), *Ayahuasca: Il vino dell'anima*. Profiling - I profili dell'abuso - Anno 6, N. 2, giugno 2015 (Giornale scientifico a cura dell'O.N.A.P. - Osservatorio Nazionale Abusi Psicologici).

Ossato A., Canazza I., Trapella C., Vincenzi F., De Luca MA., Rimondo C., Varani K., Borea PA., Serpelloni G., Marti M., (2016), *Effect of JWH-250, JWH-073 and their interaction on "tetrad", sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 67:31-50.

Ott J., (1962), *Salvia divinorum Epling e Jativa*. Eleusis Psychoactive Card, IV 4:31-39

Paulzen M., Grunder G., (2008), *Toxic psychosis after intake of the hallucinogen salvinorin A*. The Journal of clinical psychiatry, 69:1501-1502.

Prozialeck WC., Edwards JR., (2012), *Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions*. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 343:2-12.

Schmidt MM., Sharma A., Schifano F., Feinmann C., (2011), *"Legal highs" on the net-Evaluation of UK-based Websites, products and product information*. Forensic science international, 206:92-97.

Siebert DJ., (1994), *Salvia divinorum and salvinorin A: new pharmacologic findings*. J. Ethnopharmacol, 43:53-56.

Suwanlert S., (1975), *A study of kratom eaters in Thailand*. Bulletin on narcotics, 27:21-27.

Takayama H., (2004), *Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, Mitragyna speciosa*. Chemical & pharmaceutical bulletin, 52:916-928.

Ujváry I., (2014), *Psychoactive natural products: overview of recent developments*. Ann Ist Super Sanità. 50(1):12-27.

Valdes LJ., 3rd (1994), *Salvia divinorum and the unique diterpene hallucinogen, Salvinorin (divinorin) A*. Journal of psychoactive drugs, 26:277-283.

Valdés LJ., Díaz J., Paul AG., (1983), *Ethnopharmacology of ska María Pastora (Salvia divinorum, Epling AND Játiva-M.)*. Journal of Ethnopharmacology, 7:287-312.

Winslow M., Mahendran R., (2014), *From divination to madness: features of acute intoxication with Salvia use*. Singapore medical journal, 55:e52-53.

Wolowich WR., Perkins AM., Cienki JJ., (2006), *Analysis of the psychoactive terpenoid salvinorin A content in five Salvia divinorum herbal products*. Pharmacotherapy, 26:1268-1272.

Yan F., Roth BL., (2004), *Salvinorin A: a novel and highly selective kappa-opioid receptor agonist*. Life sciences, 75:2615-2619.

Zawilska JB., Wojcieszak J., (2013), *Salvia divinorum: from Mazatec medicinal and hallucinogenic plant to emerging recreational drug*. J. Hum Psychopharmacol, 28(5):403-12.

Sitografia

www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom

www.entheology.com/preservation/kratom-legal-status

www.ministerosalute.it

www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_484_allegato.pdf

www.psychonaut.com

www.sagewisdom.org.