

Il contenuto di quanto riportato nell'argomento è completamente
acquisito dalle fonti bibliografiche.
dott. giuseppe montefrancesco

Kratom

1. Introduzione

Da sempre gli esseri umani si impegnano nel consumo di sostanze che non sono necessarie per la sopravvivenza. Tali sostanze possono cambiare i parametri fisiologici del corpo e /o la percezione soggettiva e il comportamento.

Quindi i composti psicoattivi, sono consumati con l'intenzione di cambiare lo stato mentale e il comportamento del consumatore.

Tale obiettivo è comunemente presente in quasi tutte le culture umane note e può essere rintracciato tra le più antiche testimonianze dell'uomo e dei suoi manufatti.

Tuttavia, le sostanze consumate e la loro 'utilizzazione' sta cambiando in molte culture e i mercati della droga possono attingere a fonti naturali di qualche luogo.

Di norma i composti naturalmente presenti nelle piante in particolari regioni del mondo, hanno una lunga storia di utilizzo ma se l'uso è inizialmente un fatto locale, la costante ricerca di nuove sostanze psicoattive li spinge all'interno dei mercati globali; così se l'uso naturale', nei paesi di origine può essere poco associato alla dipendenza e a problemi di salute, al contrario quando queste sostanze vengono assunte in quantità e con differente modalità possono diventare fonte di dipendenza ed di altri problemi di salute.

Da tempo immemorabile, i fito-farmaci, di derivazione vegetale, sono stati gli strumenti per trattare e/o prevenire una vasta gamma di malattie umane. Anche se molti aspetti di queste fonti fitofarmaceutiche sono ancora da indagare, i consumatori non hanno mostrato alcun intenzione di astenersi dall'uso, in particolare nei paesi economicamente svantaggiati in cui l'accesso alla medicina moderna rimane scarsamente accessibile.

Un esempio di tale fonte fitoterapica è una pianta conosciuta come *Mitragina speciosa* Korth (*M. speciosa*) della famiglia delle Rubiaceae (caffè), una pianta medicinale indigena della Malesia e della Thailandia.

La *M. speciosa* cresce principalmente nelle zone tropicali e subtropicali regioni del Sud-Est asiatico e in Africa. E' nota anche come Biak-Biak o Ketum in Malesia e kratom, Kakuam, Kraton, Ithang Thom in Thailandia.

Kratom e Ketum sono utilizzati come sinonimi in questa recensione.

Kratom

Il **Kratom**, è una preparazione vegetale legale, (foglie) utilizzato per secoli per vari usi medici oltre che per il trattamento dell'astinenza da oppiacei ed è disponibile tramite Internet, ovviamente senza ricetta.

Esso deriva dalla *Mitragyna speciosa* Korth, un albero del sud-est asiatico, **ha insolite doppie proprietà sia di stimolazione che di analgesia.**

Quest'albero – di 5 metri di diametro - raggiunge un'altezza di circa 4-10 metri ma può essere alto anche i 15-30 metri. Le foglie sono di un verde scuro lucido; le parti utilizzate sono appunto le foglie (possono essere di quasi 20 cm di lunghezza e 10 di larghezza) e i piccoli arbusti dell'albero.



Il Kratom è stato vietato dalla Thailandia dal 1940 e dalla Malesia nel 2003.

Nonostante la Drug Enforcement Administration (DEA) americana abbia listato il kratom come una droga verso cui rivolgere attenzione, la popolarità del Kratom persiste su Internet ed è uno delle **prime cinque droghe** da sballo legali nel Regno Unito.

Preparazione

Il kratom si presenta come **foglie** (secche o fresche) di *M. speciosa* che possono essere masticate fresche, fumate o sciolte nel tè.

Le foglie fresche possono essere masticate con noci di betel (*Areca catechu*) o da sole con la rimozione, prima di masticarle, delle parti più coriacee della foglia. Il sale viene solitamente aggiunto per prevenire la costipazione intestinale

Le foglie possono essere polverizzate e mischiate ad acqua calda; la bevanda è poi bevuta come un tè. Succo di limone è spesso aggiunto per facilitare l'estrazione degli alcaloidi vegetali. Lo zucchero o miele possono essere aggiunti per mascherare il gusto amaro della bevanda

Un altro metodo di preparazione prevede la polverizzazione delle foglie secche e la bollitura in acqua fino a quando non si formi lo sciroppo. Lo sciroppo può essere miscelato con foglie tritate di una palma (*Lincuala paludosa*) e trasformato in pillole. La pillola è noto come '**madatin**' in Malesia e viene fumato in lungo tubi di canne di bambù.

Nel sud della Thailandia e Malaysia settentrionale, l'uso di Kratom non è percepito come 'una droga', è piuttosto una parte del modo di vita strettamente dipendente dalle tradizioni e costumi locali.

Nel sud della Thailandia, negli ultimi anni, viene preparato in casa un cocktail ghiacciato chiamato '4 ×100', diventato popolari tra i giovani musulmani per presunta imitazione degli effetti dell'alcol.

I cocktail sono fatti da foglie di *M. speciosa*, da una bevanda leggera contenente caffeina, e da uno sciroppo per la tosse contenente codeina- o difenidramina - come i tre ingredienti di base; a questi viene aggiunto un ansiolitico, un antidepressivo o un farmaco analgesico. Il consumo di questo cocktail può avere conseguenze fatali a causa dell'azione di tanti farmaci.

I consumatori

Gli utilizzatori di Ketum segnalano, secondo varie ricerche, che i principali benefici auto-percepiti sono:

- **aumento della produzione di lavoro e maggiore tolleranza alla luce solare**
- **maggiore forza muscolare e resistenza fisica**
- **aumentato desiderio sessuale**
- **aumentato appetito**

Gli utilizzatori si descrivono come felici, forti e attivi cinque-dieci minuti dopo il consumo di *M. speciosa* e tali effetti durano per 1-1 ora e mezza.

Oltre questi effetti il kratom viene consumato **per ridurre la dipendenza da altre droghe**; il consumo giornaliero di una soluzione di kratom è di 3 ×250 mL per ridurre i **sintomi di astinenza da oppiacei** e contiene circa 68 -75 mg mitraginina.

I prodotti commerciali su internet

I prodotti commerciali della *M. speciosa* sono ora ampiamente disponibili su Internet. Sono offerti come resina, come foglie secche o in polvere o come gomma da masticare sotto la voce "Kratom" 'Mitragyna', 'Kratom concentrato' o ' campione di pianta Kratom' e molti altri ancora.

Tuttavia, le qualità variano e i preparati non sempre contengono i prodotti della *M. speciosa*. Il contenuto di mitraginina in questi prodotti variava 1,2-6,3% e quella del 7-HMG da 0,01 al 0,04%.

Al contrario delle nuove droghe psicoattive, di cui molto poco si sa quando iniziano a diffondersi, la lunga storia di *M. speciosa* nel sud-est Asia consente agli utenti via Internet di avere informazioni equilibrate e scientificamente confermate circa la sicurezza, le dosi, gli effetti collaterali e il suo potenziale di dipendenza. Gli individui dipendenti da oppiacei spesso cercano modi e sostanze per evitare i sintomi astinenziali quando gli oppioidi non sono loro disponibili.

In alcuni casi, la *M. speciosa* e /o la mitraginina possono anche servire come un ingrediente di preparati cosiddetti naturali e legali a base di erbe che sono distribuiti sotto vari nomi, come Krypton o K2.

Campioni di urina dopo il consumo Krypton rivelano la presenza di mitraginina e di altri alcaloidi *speciosa M.*, ma anche di sostanze sintetiche come ad es. O-demetil-tramadolo.

5. Epidemiologia

Secondo un recente rapporto, in Thailandia il Kratom è la sostanza illecita usata più popolare.

La frequenza d'uso una tantum tra gli studenti delle medie superiori nel sud della Thailandia è stata tra il 2,3 e il 4,9% nel periodo 2002-2004..

Comunque l'uso di kratom non è più confinato nel Sud-Est asiatico. Recenti rapporti indicano che il suo uso si è diffuso negli Stati Uniti e in Europa; esso ampiamente venduto in Internet come "sballo legale" e relazioni sugli effetti del consumo di kratom nell'uomo sono emersi di recente in entrambi i Paesi.

Questo, come prima riportato, ha attratto molti consumatori ad utilizzare la pianta come auto trattamento della astinenza alcolica o da oppiacei o nel dolore cronico. In realtà esso rappresenta un'alternativa più economica alla consolidate terapie di sostituzione oppiacea ed è ottenibile senza prescrizione medica.

Farmacologia / Farmacocinetica

Dalle foglie della *M. 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.

La **mitraginina** (strutturalmente simile alla **yohimbina**) è il più abbondante di questi alcaloidi e si ritiene che sia primariamente responsabile degli effetti simil-oppioidi del kratom. Tuttavia, la mitraginina è strutturalmente diversa dagli oppiacei, come la morfina e la codeina.

Modelli animali suggeriscono che la mitraginina agisca:

- a livello sopraspinale, soprattutto sui recettori mu-**oppioidi**, verso i quali mostra una elevata affinità; verso i recettori delta e kappa ha minore affinità comunque superiore a quella della morfina
- nel midollo spinale sulle vie serotoninergiche e noradrenergiche

L'azione analgesica e gli altri effetti della mitraginina sono dovuti ad una azione di inibizione del rilascio di neurotrasmettitori attraverso il blocco dei canali del Ca (stabilizzano la membrana e così l'impulso non viene trasmesso; **come gli oppiacei**)

Gli studi sugli animali suggeriscono che la mitraginina può stimolare i recettori alfa-2 **adrenergici** post-sinaptici e /o bloccare la stimolazione dei recettori 5-HT_{2A} serotoninergici.

La mitraginina è di circa 13 volte più potente della morfina, mentre la 7-idrossimitraginina (un componente minore del Kratom) è quattro volte più potente mitraginina.

In modelli di ratto, il picco della concentrazione plasmatica di mitraginina si osservava a 1, 26 h mentre il t_{1/2} era pari a 3,85 h.

I vantaggi segnalati dall'uso del Kratom includono:

- analgesici, anestetico locale, antitosse, antidiarroici,
- antiipertensivo,
- anti-infiammatori, antipiretici,
- ipoglicemico,
- effetti antimalarici;

- altri benefici presunti sono di indurre l'appetito e di prolungare il rapporto sessuale.

Gli effetti sono dose dipendenti; cominciano 5- 10 minuti dopo il consumo ed hanno la durata di 1 h-1 h e 30.

- **a basse dosi si produce un effetto stimolante,**
- **a dosi più alte, predomina l'effetto oppioide.**

Gli effetti

- **analgesci:** possono essere bloccati dalla pre-somministrazione di naloxone e ciò vuol dire chiaramente che l'azione è mediata dai recettori oppioidi.
La maggiore potenza e il più rapido effetto del 7-HMG, rispetto alla morfina, è stato ipotizzato dipendere dal suo carattere più lipofilo e dalla sua capacità di penetrare più facilmente la barriera ematoencefalica
Anche il i sistemi noradrenergici e serotoninergici paiono implicati nell'attività antinocicettiva della M. speciosa.
- **antipiretici-antiinfiammatori:**
le proprietà anti-infiammatoria paiono dovute alla inibizione della sintesi, rilascio e azione di numerosi mediatori iperalgesici e infiammatori. Essa sopprime le prime fasi dell'edema che è caratteristica dell' infiammazione acuta.
L'acido arachidonico e i suoi metaboliti potrebbero essere responsabili dell'attività inibente dell'estratto per un periodo di 4 ore. Gli autori hanno suggerito che l'inibizione del rilascio di mediatori pro-infiammatori e la inibizione della permeabilità vascolare in combinazione con rafforzata immunità, la stimolazione di tessuto di riparazione e di processi di guarigione possono contribuire alla proprietà antiinfiammatoria della M. speciosa.
- **antidiarroici** ; riduce il transito intestinale, riduce la defecazione, come gli oppiacei
- **euforizzanti, anti-depressivi e ansiolitico:** azione tipo cocaina ed oppiacea
- **antidiabetici** : aumenta la percentuale di ingresso del glucosio nelle cellule e i livelli di proteine che trasportano il glucosio
- **anoressizzanti** (perdita di peso e dell'appetito) : per diretta inibizione dei neuroni nell'ipotalamo laterale; riduce anche il transito intestinale (riducendo la defecazione)
- **rilassa la muscolatura:** bloccano la conduzione , l'ampiezza e la durata del potenziale di azione dei nervi, effetti presenti anche sulla giunzione neuromuscolare

Il kratom può funzionare anche come potenziatore del sistema immune, ipotensivo anti-virali; oltre a questo, esso può causare bocca secca, ridotta diuresi e costipazione dopo lungo uso ad alte dosi.

Effetti a lungo termine del consumo causano una pelle più scura, anche se l'utente rimane chiuso in casa. Ciò è dovuto all'aumento dell'MSH e così si ipotizza che la mitraginina possa incrementare la produzione di tale ormone.

I consumatori a lungo termine sono segnalati come magri, con lo stomaco dilatato, una carnagione insalubre, scura, labbra scure e pelle secca.

Effetti tossici

Tra gli effetti clinici o tossici vengono riportati casi di:

convulsioni che non rispondevano alle benzodiazepine.

segni di astinenza "ansia, agitazione, tremore, sudorazione e **desiderio** per la sostanza all'interruzione dell'uso

danno colestatico

in una serie di casi la miscela di polvere detta "Krypton" è stata coinvolta in **nove decessi umani** nel periodo di 1 anno.

La presenza di entrambi mitraginina e O-demetiltramadolo (il metabolita attivo del tramadolo aggiunto intenzionalmente per ottenere un rafforzato agonismo oppiaceo) sono stati confermati nei campioni di sangue post-mortem.

Usi medici

In Malesia e Thailandia, le foglie sono tradizionalmente utilizzati per il trattamento di:

- **infezioni intestinali**
- **dolori muscolari**
- **tosse e per ridurre la diarrea**

Le prime segnalazioni dell'uso Kratom in Malesia risalgono al 1836, quando viene riportato il suo uso in sostituzione dell'oppio.

Nel 19° secolo, la M. speciosa è poi segnalata agire come **sostituto dell'oppio** nel **trattamento della dipendenza da oppio** in Malaysia e della Thailandia

Potenzialità di indurre dipendenza

La M. speciosa ha effetti sia di tipo narcotico che stimolante; entrambi potrebbero costituire un potenziale abuso.

Ci sono annotazioni storiche che confermano un uso sistematico e un potenziale di abuso dei preparati di M. speciosa e più recentemente della stessa mitraginina.

L'uso di M. speciosa come un sostitutivo dell'oppio è descritto per la prima nei primi anni del 1800.

Le foglie di M. speciosa contengono un numero di alcaloidi attivi che producono effetti narcotici quando vengono fumate, masticate o bevute in una sospensione liquida.

Indipendentemente dal metodo di somministrazione, esse producono effetti simili all'oppio, ed esse erano utilizzate quando l'oppio non era disponibile o troppo costosi.

L'esposizione cronica a preparazioni di *M. speciosa* può essere seguita da sintomi di astinenza negli esseri umani.

Sintomi di astinenza tipici sono ostilità, aggressione, lacrimazione eccessiva, incapacità di lavorare, dolore di muscoli, ossa, e movimenti a scatti degli arti.

Consumatori a lungo termine sperimentano anoressia, perdita di peso, insonnia, iperpigmentazione scura della pelle, in particolare su le guance.

Altri effetti collaterali includono secchezza delle fauci, minzione frequente, e costipazione accoppiato con piccole feci nerastre.

Alcuni case report indicano anche sintomi psicotici a causa dell'abuso di *M. speciosa*.

I tossicodipendenti di *M. speciosa* sono in grado di soddisfare le loro esigenze di lavoro nella fase iniziale dell'abuso. Tuttavia, dopo il consumo prolungata attività lavorative sono disturbati a causa di problemi fisici e psichiatrici.

Ansia, agitazione, tremori, sudorazione e potente desiderio (**craving**) di *M. speciosa* sono altri sintomi dovuti allo sviluppo di dipendenza da *M. speciosa*

Data affinità della mitraginina per i recettori oppioidi, si può speculare che la dipendenza e l'astinenza possono essere mediati attraverso questa via.

Gli effetti stimolanti psicomotori li portano a continuare a consumare *M. speciosa* fino a che il consumo non si trasforma in necessità.

Economicità e relativa disponibilità locale possono essere fattori che contribuiscono aumentare gradualmente il dosaggio giornaliero di *M. speciosa*.

Un'indagine sistematica della epidemiologia della dipendenza da *M. speciosa* nonché dei problemi di salute correlato ad essa è fortemente giustificato. Questo è particolarmente importante alla luce della crescente disponibilità del costituente principale, mitraginina, come una sostanza pura.

Nel loro insieme, i dati disponibili dalle relazioni umane e studi su animali suggeriscono che *M. estratti speciosa* e la sua psicoattive composti possono avere la capacità di **indurre potenzialmente dipendenza**.

Vi è **evidenza di sviluppo di tolleranza** durante l'uso prolungato che può indurre un aumento della dose per mantenere gli effetti desiderati. Dosi crescenti sembrano aumentare gli effetti collaterali spiacevoli, il che rende il consumo un crescente rischio per la salute.

Il mancato uso sembra indurre avversative **effetti astinenziali**.

Attualmente può essere ipotizzato che questi effetti possono essere guidati dalle interazioni con i sistemi monoaminergico in particolare i sistemi serotoninergici e noradrenergici, nonché quelli con i recettori oppioidi.

Tuttavia, le prove di effetti neurofisiologici in fase acuta che a lungo termine sui della sistemi ricompensa e della memoria del cervello attualmente sono mancanti e necessitano ulteriori ricerche .

Conclusioni

Kratom / Ketum è un preparato psicoattivo vegetale (che deriva da una pianta) con un lungo e stabilito impiego nel sud est asiatico.

È derivato dalla pianta *M. speciosa* in varie preparazioni.

Mentre l'abuso costituisce un problema locale in questa regione del mondo, i preparati di *M. speciosa* e del suo composto attivo puro, la mitraginina, sono attualmente diffusi su scala mondiale e quindi il problema della dipendenza e degli altri effetti negativi per la salute presto potrebbero interessare ampie regioni del mondo.

Attualmente, le leggi riguardo la *M. speciosa* e composti derivati sono molto limitate in ragione delle scarse evidenze farmacologiche, tossicologiche, neurofisiologiche e sul comportamento di queste sostanze.

Prove scientifiche numerose affermano con certezza **l'azione antinocicettivo, anti-infiammatoria ed effetti gastrointestinali**, che potrebbero permettere l'uso come farmaco nel trattamento di varie condizioni. D'altra parte, un consumo incontrollato di entrambi, preparati vegetali e mitraginina, può aumentare sino allo sviluppo di tolleranza e una sindrome da astinenza al momento dell'astensione dal consumo.

Sebbene i dati disponibili mancano di un approccio sistematica le evidenze disponibili indicano una dipendenza potenziale della mitraginina e dei preparati di *M. speciosa*. I meccanismi di azione nel cervello sono ancora ben conosciuti.

Gli studi futuri dovranno sorvegliare l'epidemiologia di utilizzo, strumentalizzazione i modelli di utilizzazione e il rischio di sviluppo della dipendenza.

Per una corretta classificazione di mitraginina e altri composti derivati *speciosa M.*, è necessaria una piena comprensione degli effetti neurofisiologici e comportamentali..

Fonte bibliografica

Zurina Hassana et al., From Kratom to mitragynine and its derivatives: physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction., *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37 (2013) 138–151.