

Substanțele psihoactive noi și riscurile consumului la copii și adolescenți

Viorela Nițescu

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, România

REZUMAT

Conform definiției stabilite de Monitorul European pentru Droguri și Toxicomanie (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA), o „substanță psihoactivă nouă este considerată orice substanță narcotică sau psihotropă în formă pură sau în preparate, care nu este controlată prin Convențiile privitoare la droguri ale Națiunilor Unite și care reprezintă o amenințare la adresa sănătății umane comparabilă cu cea realizată de substanțele înregistrate în aceste convenții considerate substanțe ilicite” (1). Au fost descrise 4 clase principale de substanțe psihoactive noi: canabinoidele sintetice, catinonele sintetice, halucinogenele naturale și piperazinele. Canabinoidele sintetice sunt agoniști sintetici ai receptorilor canabinoizi, constituind un grup de substanțe de sinteză care mimează efectele $\Delta 9$ tetrahidrocanabinolului (THC), principalul produs al canabisului răspunzător de efectele psihoactive ale acestuia (4). Simptomele intoxicației sunt asemănătoare cu cele ale intoxicației cu canabis, dar mai severe, tabloul clinic cuprinzând cel mai frecvent: agitație, greață, palpitații (9). Catinonele sintetice sunt compuși derivați din catinonă – principalul constituent al plantei *Catha edulis*, cunoscută sub denumirea de KHAT (12). Cei mai cunoscuți reprezentanți ai grupului sunt: metcatinona, mefedrona (4-metilcatinona), metilona, metedrona, naftilprovalerona și numeroși substituenți ai MDMA (Ecstasy): MDAI, MMAI, MDMAT. Simptomele intoxicației sunt asemănătoare, dar mai severe cu cele ale intoxicațiilor cu amfetamine, metamfetamine sau cocaină, în funcție de tipul substanței (2,12). Halucinogenele sunt substanțe care în doze mici au ca efect principal alterarea percepției, gândirii și stării de spirit, cu păstrarea lucidității, alături de efecte minore asupra memoriei și orientării (23,24). Cele mai cunoscute halucinogene naturale sunt: salvinorin A, psilocibina și psilocina, muscimolul și acidul ibotenic. Piperazinele sunt compuși sintetici similari cu amfetaminele, dar cu efecte mai slabe. Cele mai cunoscute sunt: benzilpiperazinele și fenilpiperazinele (28).

Concluzii. Consumul ocazional care poate duce la intoxicații acute sau consumul cronic de substanțe psihoactive noi reprezintă o problemă importantă de sănătate, ocupând un loc care nu trebuie neglijat în patologia adolescenților și tinerilor.

Cuvinte cheie: substanțe psihoactive noi, canabinoide, catinone, halucinogene, piperazine

INTRODUCERE

Conform definiției stabilite de Monitorul European pentru Droguri și Toxicomanie (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA), o „substanță psihoactivă nouă este considerată orice substanță narcotică sau psihotropă în formă pură sau în preparate, care nu este controlată prin Convențiile privitoare la droguri ale Națiunilor Unite și care reprezintă o amenințare la adresa sănătății umane comparabilă cu cea realizată de substanțele înregistrate în aceste convenții considerate substanțe ilicite” (1).

Sunt conținute în așa-numitele „produse legale” – „legal highs”, care sunt vândute pe internet, pe stradă sau în unele țări chiar în magazine autorizate, așa-numitele “head and smart” shops. Aceste „produse legale” sunt amestecuri de plante, pulberi, pastile, sare de baie, îngrășăminte de plante, lacuri de curățat etc.,

invariabil fiind etichetate în prezent nefiind destinate consumului uman (2,3).

Consumul acestor substanțe de către adolescenți și tineri a devenit un fenomen, așa-numitul fenomen “spice”, începând de la mijlocul anului 2000, atingând un vârf în perioada 2008-2012, ulterior înregistrând o scădere semnificativă, dar menținându-se la un nivel constant al consumului ca urmare a reglementărilor legislative din întreaga Uniune Europeană.

În țara noastră, primele cazuri de intoxicații cu substanțe psihoactive noi au fost înregistrate la sfârșitul anului 2009, odată cu apariția în număr mare în întreaga țară a magazinelor care vindeau aceste „produse legale”. Termenul folosit inițial atât de publicul larg, cât și de specialiști pentru denumirea acestor produse a fost de „etnobotanice”, termen la care s-a renunțat, ulterior fiind înlocuit de cel de „substanțe psihoactive noi”. Vârful consumului și, în consecință, și al intoxicațiilor cu acest tip de substanțe a fost atins

în perioada 2010-2012, când ponderea lor în cadrul consumului și al intoxicațiilor cu substanțe de abuz era majoritară, iar fenomenul luase o amploare deosebită, constituind o amenințare foarte serioasă la adresa sănătății și vieții adolescenților și tinerilor. Ca urmare a acestui fapt, în anul 2011, autoritățile române, urmând exemplul majorității țărilor europene, au interzis prin lege comercializarea și consumul acestor tipuri de produse, rezultatul fiind o scădere semnificativă atât a consumului, cât și a intoxicațiilor, care s-au stabilizat ulterior la un nivel constant. Acest lucru este relevat de statisticile efectuate în Centrul Național Antitoxic Pediatric din Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii din București, care au arătat că, în perioada 2010-2012, intoxicațiile acute cu substanțe psihoactive noi reprezentau 88,42% din totalul intoxicațiilor acute cu substanțe de abuz, în timp ce, începând cu anul 2013, incidența lor a scăzut semnificativ, în perioada 2013-2017 reprezentând numai 12,6% din totalul intoxicațiilor acute cu substanțe de abuz.

CLASIFICARE

Au fost descrise 4 clase principale de substanțe psihoactive noi:

- canabinoide sintetice (conținute în amestecuri de plante)
- catinone sintetice (conținute în diverse pulberi de tip sare de baie)
- halucinogene naturale
- piperazine (conținute în tablete sau capsule)

CANABINOIDELE SINTETICE

Canabinoidele sintetice sunt agoniști sintetici ai receptorilor canabinoizi, constituind un grup de substanțe de sinteză care mimează efectele $\Delta 9$ tetrahidrocanabinolului (THC), principalul produs al canabisului răspunzător de efectele psihoactive ale acestuia (4). Aceste substanțe sintetice se leagă de receptorii canabinoizi, realizând efecte THC-like, dar cu intensitate și durată mai mare (5). Reprezintă grupul cel mai mare de substanțe psihoactive noi monitorizate de Observatorul European pentru Droguri și Toxicomanie prin sistemul de avertizare timpurie: dintre cele 731 de substanțe psihoactive noi monitorizate de EMCDDA prin sistemul de alertă timpurie, 190 erau canabinoide sintetice, în fiecare an fiind raportate în jur de 50 de substanțe noi (6). Principalele țări de proveniență sunt China și India (7), dar în ultimii ani au fost descoperite și pe teritoriul Uniunii Europene câteva mici laboratoare artisanale în Polonia și Danemarca (6).

Din punct de vedere chimic, canabinoidele sintetice conțin un lanț lateral cu patru până la nouă atomi de carbon saturați. Componentul comun al acestor compuși este reprezentat de $\Delta 9$ tetrahidrocanbinol.

Din punctul de vedere al structurii chimice, au fost descrise șapte categorii majore de canabinoide sintetice:

1. Naftoilindoli – ex. JWH018, JWH073, JWH-398
2. Naftilmetilindoli
3. Naftoilpiroli
4. Naftilmetilindeni
5. Fenilacetilindoli – ex. JWH-250
6. Ciclohexifenoli – CP47,497
7. Canabinoidele clasice – ex HU-210

Numele canabinoidelor sintetice este legat fie de modul de descoperire, fie de structura chimică (2). De exemplu, primul cannabinoid sintetic, JW018, provine de la numele lui John W. Huffman, care i-a descris structura chimică. În alte cazuri, numele provin de la numele institutelor unde au fost sintetizate pentru prima oară, HU – Hebrew University, CP – Carl Pfizer. În ultimii ani, datorită numărului din ce în ce mai mare de compuși sintetizați, numele au fost alocate legat de structura chimică, de exemplu: APICA – adamantil-pentil-indol carboxamida sau APINACA – N-ladamantil-1-pentil-1-indazol 3-carboxamida.

Efectele consumului de canabinoide sintetice sunt următoarele:

- relaxare, spontaneitate, percepția de trecere lentă a timpului, amețeli
- alterarea senzoriului, dificultăți în executarea unor funcții mentale complexe precum învățarea, comunicarea verbală sau memoria (8)
- creșterea apetitului, gura uscată, hiperemie conjunctivală, ochi strălucitori
- tahicardie, transpirații, diminuarea coordonării mișcărilor

Consumul repetat poate duce la fenomenul de dependență (adicție).

Simptomele intoxicației sunt asemănătoare cu cele ale intoxicației cu canabis, dar mai severe, tabloul clinic cuprinzând cel mai frecvent: agitație, greață, palpitații (9).

Mai puțin comune sunt: accidentul vascular cerebral, convulsile, infarctul miocardic, distrugerii ale fibrei musculare, afectarea renală, vărsături incoercibile, psihoză și chiar deces (10,11).

Una dintre cele mai frapante caracteristici ale consumului de canabinoide sintetice este apariția unor intoxicații în masă, intoxicații ce apar la sute de persoane într-o perioadă scurtă de timp. De exemplu, intoxicația în masă cu MDMB-FUBINACA descrisă

în Rusia în 2014 și intoxicația cu ADB-FUBINACA în SUA în 2015 sau intoxicația cu produsul denumit „Mocarz“ în Polonia în 2015.

CATINONELE SINTETICE

Sunt compuși derivați din catinona (fig 4) – principalul constituent al plantei *Catha edulis*, cunoscută sub denumirea de KHAT (12). Din punct de vedere chimic, acestea sunt analogi β -keto(β k) ai fentilaminei (fig 5), fiind identificați până în prezent peste 138 de compuși (6,13).

Cei mai cunoscuți reprezentanți ai grupului sunt:

- metcatinona – prima catinona sintetică apărută pe piața drogurilor ilicite
- mefedrona (4-metilcatinona), cunoscută sub numele de stradă Miaow, M-Cat, este cel mai des utilizată din grupul catinonelor sintetice (6,14)
- metilona – are structură asemănătoare cu MDMA (Ecstasy) și este cunoscută sub numele de stradă Top-Cat (12)
- metedrona
- naftilpirovalerona – substanță similară pirovaleronei (2)
- numeroși substituenți ai MDMA (Ecstasy): MDAI, MMAI, MDMAT

Catinonele sintetice se prezintă sub formă de pulbere albă sau maronie, amorfă sau cristalină, în amestecuri diferite vândute ca „îngrășământ de plante“, „sare de baie“ sau reactivi chimici (15). Mai rar, se găsesc sub formă de capsule sau tablete fiind vândute drept Ecstasy.

Efectele consumului depind de tipul substanței, fiind deci asemănătoare cu cele ale amfetaminelor, metamfetaminelor sau cocainei. Pot fi consumate atât sub formă de capsule, cât și prizate (16,17). De exemplu, mefedrona este atât prizată, cât și consumată în capsule, în timp ce metilona este consumată predominant sub formă de capsule și rareori prizată, deoarece pulberea este foarte iritantă pentru mucoasa nazală (18).

Simptomele intoxicației sunt asemănătoare, dar mai severe cu ce ale intoxicațiilor cu amfetamine, metamfetamine sau cocaină în funcție de tipul substanței (2,12).

Astfel, au fost descrise:

- efecte simpaticomimetice similare amfetaminelor și derivaților acestora (19,20)
- efecte cardiovasculare severe: tahicardie, aritmii, tulburări circulatorii (21)
- efecte neurologice: convulsii
- hipertermia care este un efect tipic catinonelor sintetice

Primele catinone sintetice au aceeași neutotoxicitate cu amfetaminele și metamfetaminele, în timp ce compușii mai noi (MDAI, MDAT) sunt mai puțin neurotoxici comparativ cu MDMA (Ecstasy) fiind din acest motiv preferate de consumatori (22).

HALUCINOGENELE NATURALE

Halucinogenele sunt substanțe care în doze mici au ca efect principal alterarea percepției, gândirii și stării de spirit, cu păstrarea lucidității, alături de efecte minore asupra memoriei și orientării (23,24). În ciuda numelui, aceste substanțe rareori produc halucinații adevărate.

Halucinogenele cuprind trei clase principale: indolalchil amine sau triptamine (ex. LSD, psilocina și psilocibina), fentilamine (mescaline și metilendioxi-metamfetamina – MDMA) și canabinoidele.

Cele mai cunoscute halucinogene naturale sunt:

- salvinorinul A
- psilocibina și psilocina
- muscimolul și acidul ibotenic

Salvinorinul A este cel mai puternic halucinogen natural cunoscut până în prezent, fiind active la doze foarte mici de ordinul a 200 μ g. A fost identificat în planta *Salvia divinorum*, care face parte din familia mentei și care este foarte asemănătoare, dar nu identică cu planta utilizată în alimentație *Salvia officinalis* (23). Este un agonist al receptorilor opioizi k și produce efecte halucinogene de tip psihedelic (2,25).

Fosfatul esteric de psilocibină este conținut în ciupercile halucinogene: *Psilocybe*, *Conocybe* și *Hygrocybe*. *In vivo* este hidrolizat în psilocină, acesta având efecte asemănătoare cu serotonina (26,27).

Muscimolul și acidul ibotenic sunt compuși identificați în ciuperca *Amanita muscaria*. Sunt analogi ai acidului Y-hidroxitubiric (GHB).

PIPERAZINELE

Piperazinele sunt compuși sintetici similari cu amfetaminele, dar cu efecte mai slabe.

Au fost descrise două categorii majore de piperazine: benzilpiperazinele și fenilpiperazinele (28).

Cea mai cunoscută benzilpiperazină este benzilpiperazina A2, având ca nume de stradă Legal X, Pep X.

Fenilpiperazinele constituie un grup mai numeros, cei mai importanți reprezentanți fiind: 1,3 cloripiperazina – mCPP, 1-3 trifluorometifenilpiperazina (TFMPP) și 1,4 metoxifenilpiperazina (MeOPP).

Piperazinele se găsesc sub formă de capsule sau tablete.

Efectele consumului sunt similare cu cele ale MDMA (Ecstasy) (29).

Simptomele intoxicației sunt următoarele:

- durere epigastrică, greață, tremor
- tulburări de somn, confuzie, iritabilitate, stare de rău convulsiv (30,31)
- sindrom serotoninergic, tipic pentru mCPP: anxietate, migrenă, atacuri de panică.

ALTE SUBSTANȚE PSIHOACTIVE NOI

Din cauza apariției numeroase de la an la an, au apărut și multe alte substanțe sau grupe care nu aparțin niciunuia din grupul de mai sus (29).

Acestea sunt următoarele:

- Derivați sintetici de cocaină: dimetocaina și 4-fluorotropocaina – efecte ușoare dopaminergice
- Derivații de ketamină și fenciclidină (Angel Dust)
- Triptaminele naturale și sintetice: psilocina și bufotenin
- Mitragina: alcaloid conținut în frunzele arborelui asiatic Myragina, cunoscut sub numele de Kratom sau Biak-Biak
- Lisergamida – alcaloid de tip ergot cu structură chimică și acțiune asemănătoare cu LSD-25 și care se găsește în semințele plantei „Gloria dimineții” (30).

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU SUBSTANȚE PSIHOACTIVE NOI

Simptomele în intoxicațiile acute cu substanțe psihoactive noi sunt variate și polimorfe (tabel 1). Tabloul clinic cuprinde atât manifestări nespecifice, cât și manifestări specifice, în funcție de tipul substanței sau modul de consum (33).

Manifestările nespecifice cuprind: somnolență, agitație, greață.

Manifestările specifice în funcție de tipul substanței consumate sunt: agitație, greață, uneori varsături, în cazul canabinoidelor sintetice, manifestări cardiovasculare, în special tahicardie și aritmii în cazul catinonelor sintetice, modificări ale percepției și stării de spirit în cazul halucinogenelor, convulsii ce pot realiza chiar stare de rău convulsiv în cazul piperazinelor, dar și al catinonelor sintetice (6,12).

În cazul consumului prin inhalație, pacientul va prezenta tuse, bronhoplegie, depresie respiratorie, în caz de ingestie dureri abdominale, varsături, diaree, în caz de administrare injectabilă efecte sistemice instalate uneori rapid.

Debutul simptomelor depinde, de asemenea, de modul consumului. Astfel, în caz de inhalație sau fumat,

acestea vor debuta imediat după consum, intensitatea maximă va fi la 20-30 de minute și vor persista 3-4 ore. În caz de ingestie, ele debutează la 30-60 de minute până la 6 ore, iar în caz de injectare se pot instala aproape imediat în minutele ce urmează administrării.

TABEL 1. Principalele manifestări clinice în intoxicațiile acute cu substanțe psihoactive noi

Nr. crt	Categorie	Forme de prezentare	Manifestări clinice ale intoxicației
1.	Canabinoide sintetice	Amestecuri de plante	Asemănătoare canabisului, dar mai severe Agitație, psihoză Palpitații Vărsături incoercibile, greață Accident vascular, convulsii, deces
2.	Catinone sintetice	Pulbere albă sau maronie „Sare de baie” „Îngrășământ de plante” sau „reactivi chimici”	Asemănătoare amfetaminei, metamfetaminei sau cocainei, dar mai severe Efecte simpaticomimetice Efecte cardiovasculare severe: tahicardie, aritmii, tulburări circulatorii Efecte neurologice – convulsii Hipertermie – tipic
3.	Halucinogene naturale	Plante (<i>Salvia divinorum</i>) Ciuperci	Efecte halucinogene
4.	Piperazine	Tablete, capsule	Asemănătoare MDMA (Ecstasy) Dureri epigastrice, greață Confuzie, tremor, tulburări de somn Iritabilitate, stare de rău convulsiv Sindrom serotoninergic: anxietate, migrenă, atacuri de panică

ANALIZE TOXICOLOGICE

Nu există teste screening urinare sau de sânge pentru identificarea substanțelor psihoactive noi. Cu toate acestea, ele pot da reacții fals pozitive la testele screening urinare. De exemplu, unele catinone sintetice pot da reacții fals pozitive pentru metamfetamine, având în vedere structura asemănătoare (2,34).

Unii compuși pot fi identificați numai în laboratoare înalt specializate dotate cu aparatură performantă (35).

Identificarea substanțelor psihoactive noi este foarte dificil de efectuat din cauza varietății mari a

structurii chimice, dar mai ales din cauza schimbărilor rapide și continue a structurii acestora în laboratoarele ilicite, în fiecare an fiind raportate în jur de 50 de structuri noi (6,12).

DIAGNOSTICUL POZITIV

Prin urmare, diagnosticul pozitiv de intoxicație acută cu substanțe psihoactive noi se va stabili exclusiv pe baza anamnezei și a examenului clinic.

TRATAMENT

Tratamentul este nespecific și simptomatic, incluzând terapie de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, monitorizare cardiacă, sedare etc.

CONSUMUL CRONIC

Consumul cronic de substanțe psihoactive noi poate determina tulburări severe la nivelul întregului organism. Au fost descrise tulburări cardiovasculare: tulburări de ritm, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, tulburări respiratorii sau digestive. O atenție deosebită trebuie acordată tulburărilor neurologice și psihice care cuprind: încetinirea mecanisme-

lor psihice complexe (capacitatea de învățare, de concentrare și memorie), afectarea lucidității mentale și coordonării psihomotorii care sunt implicate în activități complexe cum ar fi conducerea automobilului (36,37). Au fost descrise chiar tulburări psihice de tip schizofrenie la persoanele ce au o predispoziție în acest sens (38).

Consumul cronic va conduce în timp la fenomenul de toleranță (necesitatea expunerii la cantități din ce în ce mai mari de substanță pentru a obține același efect obținut inițial la doze mai mici) dar și la fenomenul de dependență atât psihică cât și fizică (39,40).

CONCLUZII

Consumul ocazional care poate duce la intoxicații acute sau consumul cronic de substanțe psihoactive noi reprezintă o problemă importantă de sănătate ocupând un loc care nu trebuie neglijat în patologia adolescenților și tinerilor.

Analizând caracteristicile acestor substanțe de la modul de producere, structura chimică și până la rapiditatea cu care sunt introduse și schimbate, se poate spune că singura modalitate de a preveni consumul este o educație susținută și permanentă în școli și licee.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. New psychoactive substances (NPS) | www.emcdda.europa.eu. www.emcdda.europa.eu/topics/nps_en- acces septembrie-
2. Simon Gibbons. Legal Highs – novel and emerging psychoactive drugs: A chemical overview for the toxicologist. *Clin Tox*, 50(1), 15-24.
3. Sumnall HR, Evans-Brown M, McVeigh J. Social, policy, and public health perspectives on new psychoactive substances. *Drug Test*. 2011;3: 515-523.
4. Synthetic cannabinoids in Europe | www.emcdda.europa.eu. www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids_en.
5. Cooper DZ. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18(5): 52.
6. Highlights from the EU Drug Market Report for policy and practice, EMCDDA, EUROPOL, Lisbon, November 2019.
7. US Department of Justice National Drug Intelligence Center Situation report: Synthetic cathinones (bath salts) – an emerging domestic threat 2011. Available from: <http://www.justice.gov/archive/ndic/pubs44/44571/44571p.pdf>.
8. Tyndall JA, Gerona R, De Portu G et al. An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Clin Toxicol*. 2015;53(10):950-956.
9. Phillips J, Lim F, Hsu R. Synthetic cannabinoid poisoning. A growing health concern. *Nursing*. 2019;46(11):34-41.
10. Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ*. 2015;24:e162-e163.
11. Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS et al. A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol*. 2014;52:973-975.
12. EMCDDA | Synthetic cathinones profile (chemistry, effects). www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones.
13. Riley AL, Nelson KH et al. Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., "Bath salts"). *Neurosci Biobehav Rev*. 2019. pii: S0149-7634(18)30319-1.
14. European Drug Report 2019 –Trends and Developments, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019: 56-62.
15. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG et al. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol*. 2011;49:499-505.
16. Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM*. 2010;103(11):875-879.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salts" MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(19):624-627.
18. Dargan P, Sedefov R, Gallegos A et al. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test. Analysis*. 2011: 454.
19. Sammler EM, Foley PL, Lauder GD, Wilson SJ, Goudie AR, O'Riordan JI. A harmless high? *Lancet*. 2010;376(9742):742.
20. Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food". *Toxicol Lett*. 2012;211(2):144-149.
21. Hohmann N, Mikus G, Czock D. Effects and Risks Associated with Novel Psychoactive Substances. Mislabeling and Sale as Bath Salts, Spice, and Research Chemicals. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(9): 139-147.
22. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: A review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol*. 2012;8(1):33-42.

23. EMCDDA – Hallucinogenic mushrooms profile (chemistry, effects...) www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mushrooms.
24. Martins PB, Freeman S, Alder JF et al. Profiling psychoactive tryptamine-drug synthesis by focusing on detection using mass spectrometry. *TrAC*. 2010;29(4):285-296.
25. Williams RH, Erickson T. Evaluating Hallucinogenic or Psychedelic Drug Intoxication in an Emergency Setting. *Lab Med*. 2000; 31(7):394-401.
26. Gibbons S. 'Legal Highs' – Novel and emerging psychoactive drugs a chemical overview for the toxicologist. *Clin. Toxicol*. 2012;50(1):15-24.
27. Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F et al. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(1): 26-46.
28. EMCDDA – BZP/piperazines profile (chemistry, effects, other...) www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp.
29. King LA, Kicman AT. A brief history of 'new psychoactive substances' *Drug Test. Analysis*. 2011;3: 401-403.
30. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here Today, Gone Tomorrow... and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, Salvia divinorum, Methoxetamine, and Piperazines. *J Med Toxicol*. 2012; 8(1): 15-32.
31. Schep LJ, Slaughter RJ, Vale AJ, et al. The clinical toxicology of the designer "party pills" benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine. *Clin Tox*. 2011;49(3):131-141
32. Juszczak GR, Swiergiel AH. Recreational Use of D-Lysergamide from the Seeds of *Argyrea Nervosa*, *Ipomoea Tricolor*, *Ipomoea Violacea*, and *Ipomoea Purpurea* in Poland. *J Psychoactive Drugs*. 2013; 45(1):79-93.
33. Elliott S, Evans J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Science International*. 2014;243:55-60.
34. Elliott S. Cat and mouse: The analytical toxicology of designer drugs. *Bioanalysis* 2011;3: 249-251.
35. Dignam G, Bigham C. Novel psychoactive substances: A practical approach to dealing with toxicity from legal highs. *BJA Education*. 2017;17(5): 172-177.
36. Graziano S, Orsolini L, Concetta Rotolo M et al. Herbal Highs: Review on Psychoactive Effects and Neuropharmacology. *Current Neuropharmacology*. 2017;15: 750-761.
37. Darke S, Kaye S, Ketin RMC et al. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev* 2008; 27: 253-62.
38. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C et al. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Front Neurosci*. 2016;10(153):1-21.
39. Lopes GM, Araujo Nobrega B, Del Prette G et al. Use of psychoactive substances by adolescents: current panorama. *Brazilian J Psychiatry* 2013;35:S51-S61.
40. Scherbaum N, Schifano F, Bonnet U. New Psychoactive Substances (NPS) - a Challenge for the Addiction Treatment Services. *Pharmacopsychiatry*. 2017.50(3):116-122.