



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

Implicații medico-legale ale consumului de substanțe psihoactive la copii și tineri

Rezumatul tezei de doctorat

Medico-legal implication of psychoactive substance use among youth

PhD Thesis abstract

Ghionea Monica (Moraru)

Coordonator Științific

Prof. dr. Aurel Nechita

Bucuresti, 2017

**Elaborarea acestei tezei de doctorat a fost realizată cu sprijinul Serviciului Clinic de
Medicină Legală Galați din cadrul Spitalului Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei"
Galați.**

**Mulțumesc totodată Laboratorului de Cromatografie și Imagistică, Facultatea de Știința și
Ingineria Alimentelor, Universitatea Dunărea de Jos Galați pentru sprijinul acordat în
realizarea unor experimente cuprinse în această teză.**

CUPRINS

Introducere. Justificarea, scopul și obiectivele științifice	15
Capitolul 1. Studiul abuzului de substanțe psihoactive	20
1.1. Introducere. Incidența și prevalența consumului de substanțe psihoactive în România	20
1.2. Tipuri de studii privind consumul de substanțe psihoactive	21
1.3. Consecințele legale a consumului de substanțe psihoactive	24
1.4. Tipuri de droguri. Clasificare și efecte	26
1.4.1 Clasificarea substanțelor psihoactive	26
1.4.2. Principalele categorii de substanțe psihoactive	28
1.4.2.1 Opiacee. Morfina, heroina, codeina, metadona	28
1.4.2.2 Cannabis, marijuana, hasis	30
1.4.2.3. Cocaina	31
1.4.2.4 Amfetamine. Ecstasy	33
1.4.2.5. Ketamina	35
1.4.2.6. Mescalina	35
1.4.2.7. Psilocibina	36
1.4.2.8. Noi substanțe cu proprietăți psihoactive (NSPP)	36
1.4.2.9. Solvenții	39
1.4.2.10 Alcoolul	39
1.4.2.11. Abuzul de medicamente psihoactive	40
1.5. Testarea pentru consumul de substanțe psihoactive. Toxicologia medico-legală	43
1.5.1 Testarea medico-legală	44

1.5.2.	Toxicologia post-mortem	48
1.6.	Toxicodependențe	53
1.6.1.	Patternuri de consum. Profilul adolescentului utilizator de droguri	53
1.6.2.	Expertiza psihiatrică medico-legală	58
1.7.	Concluzii	58
Capitolul 2. Aspecte medico-legale ale consumului de droguri		59
2.1.	Introducere	59
2.2.	Aspecte medico-legale ale consumului de droguri	61
2.3	Decese prin ingestia de substanțe psihoactive la tineri. Cazuri raportate în ultimii 5 ani la SCML Galați	70
2.4.	Concluzii	81
Capitolul 3. Rapoarte de caz		83
3.1.	Consecințele fatale ale policonsumului de substanțe psihoactive. Raport de caz	83
3.2.	Un caz neobisnuit de sinucidere prin ingestia de lidocaină și diazepam la o tânără diagnosticată cu cardiomiopatie Takotsubo. Raport de caz și revizuirea literaturii	90
3.3.	Decese indirecte legate de abuzului de „substanțe noi cu proprietăți psihoactive” (SNPP)	99
3.4.	Analize toxicologice în două cazuri de agresiune sexuală asociată cu consumul de substanțe psihoactive	107
3.5.	Consumul de droguri la conducătorii auto. Prezentare cazuri	118
3.6.	Evaluarea și îmbunătățirea metodologiei investigațiilor toxicologice	123
3.7.	Concluzi	124
Capitolul 4. Analize statistice pentru evaluarea consumului de droguri la tineri în		125

județul Galați pe baza datelor înregistrate la Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Clinic Județean de Urgență Galați	
4.1. Introducere	125
4.2. Materiale și metode	126
4.3. Rezultate și discuții	128
4.6. Concluzii	132
Capitolul 5. Instrumente software pentru diagnosticarea intoxicațiilor în serviciile de urgență	135
5.1. Introducere	135
5.2. Materiale și metode	135
5.3. Rezultate și discuții	137
Capitolul 6. Discuții și verificarea ipotezelor	139
5.1. Raportarea datelor obținute la literatura de specialitate și interpretarea datelor din perspectiva medicinei-legale	139
5.2. Evidențierea unui model de consum de substanțe psihoactive la tineri pe baza datelor obținute	142
Capitolul 6. Concluzii generale	143
Capitolul 7. Contribuții originale și direcții viitoare de cercetare	147
Referințe	149

LISTA DE LUCRĂRI PUBLICATE SAU COMUNICATE LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE

M. Moraru, I. Fulga, M. Craescu, C. Serban, A. Nechita, Deaths related to psychoactive substances among youth. A 5-years cross-sectional study in the Legal Medicine Service of Galati, Romania. Acceptat pentru publicare in *Anal. of "Dunărea de Jos" University of Galați Medicine*, **2017**

M. Moraru, C. L. Chitescu, S. Moraru, I. Fulga, A. Nechita. Case presentation an unusual suicide due to ingestion of lidocaine and diazepam in a young adult with takotsubo cardiomyopathy—a case report and literature review. *Anal. of "Dunărea de Jos" University of Galați Medicine*, Fasc. XVII, no 1, **2015**.

M. Moraru, C. L. Chitescu, I. Fulga, A. Nechita. Case presentation a fatal case of multiple drug abuse. *Anal. of "Dunărea de Jos" University of Galați Medicine*, Fasc. XVII, no 1, **2015**.

M. Moraru, C.L Chitescu, A. Nechita, I. Fulga, LC-High-Resolution MS Analysis of the Designer Drugs Methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) and Methylenedioxy –alpha –pyrrolidinobutyrophenone (MDPBP) and their Main Metabolites in Human Urine. Trimis pentru evaluare si publicare la Revista de Chimie, **2017** (Factor de impact 1.23).

Prezentări la conferințe naționale și internaționale:

C. L. Chitescu, M. Moraru (Ghionea), S. Petrea. Exploring high resolution accurate mass spectrometry in comprehensive drug screening for research and legal-medicine use. *Congress of Toxicology*. Bucharest, România 16-18 Oct. **2015**.

M. Moraru, C. L. Chitescu , S. Moraru, I. Fulga. Toxicological findings in a case of alleged sexual assault associated to „ethnobotanical” drugs use. *National Congress of Legal Medicine*, Sovata, România, Mai **2015**.

M. Moraru, C. L. Chitescu, S. Moraru, C. Lis, I. Fulga, A. Nechita An unusual suicide due to ingestion of lidocaine and diazepam in a young adult with Takotsubo cardiomyopathy – a case report and literature review. Poster prezentat la 23rd *Congress of the International Academy of Legal Medicine*, Dubai, 19 - 21 Ianuarie **2015**.

M. Moraru, C. L. Chitescu, I. Fulga. Consecintele fatale ale abuzului multiplu de substante psihoactive. Raport de caz. Prezentare orala la *Congresul National de Medicina Legala*, Sinaia România, Mai **2014**.

INTRODUCERE. JUSTIFICAREA, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE ȘTIINȚIFICE

Ultimii zece ani au adus o schimbare extraordinară pe piața drogurilor ilicite prin apariția rapidă a unor noi substanțe psihoactive, ceea ce creează în mod constant provocări profesioniștilor din domeniul sănătății, psihologiei, asistenței sociale sau din domeniul juridic. Internetul pare să joace în prezent un rol important în distribuirea de droguri, devenind o piață majoră a acestora. Adolescenți și adulți tineri care caută pe internet informații cu privire la diferite substanțe psihoactive pot deveni expuși la mii de site-uri care se referă la presupusele efecte pozitive ale acestor substanțe și minimalizează sau negă orice efecte negative.

Complexitatea fenomenului abuzului de substanțe psihoactive presupune o abordare multidisciplinară care necesită o coordonare a tuturor informațiilor cu autoritățile corespunzătoare precum și identificarea unor proceduri comune pentru instituțiile implicate în procesul de identificare și prevenire a consumului de droguri. Odată cu apariția unor noi surse de droguri, creșterea disponibilității altora, precum și apariția unor compuși sintetici noi, problema abuzului de substanțe psihoactive necesită nu numai cunoștințe științifice ci și o abordare dinamică și cuprinzătoare.

Medicina legală corelează aspectele legate de cercetarea la fața locului, criminalistice, cu cele anatomo-patologice, clinice, cu examenele toxicologice, examinări psihologice și psihiatrice oferind astfel o interpretare interdisciplinară a acestui fenomen. Rapoartele de caz medico-legale bazate pe analize de laborator reale, supuse unei analize statistice corespunzătoare, pot fi utile în descoperirea de noi tendințe într-o populație reprezentativă.

Teza de față se referă la impactul direct și indirect al substanțelor psihoactive asupra cazuisticii medico-legale (deceselor și infracționalității) prin efectele pe care aceste substanțe le au asupra comportamentului utilizatorilor și prin asocierea cu acte violente.

În ciuda răspândirii practicii abuzului de substanțe în România în ultimii ani, tipul de studiu prezentat în această teză nu este comun, pe de o parte datorită faptului că abuzul de droguri

și aspectele complexe asociate acestuia sunt în curs de schimbare continuă în timp, pe de altă parte datorită problematicei semnificative existente în raportarea oficială a cazurilor.

Lucrarea de față și-a propus o abordare multivariabilă din perspectiva aspectelor medico-legale, studiind relația și dinamica factorilor ce conduc la o fatalitate sau un alt fapt ce intră în categoria celor vizate de medicina legală.

Teză se concentrează pe analiza rezultatelor toxicologice de laborator completate cu informațiile de anchetă emise în sesizări și rapoartele medico-legale/certIFICATELE de deces întocmite de către medicii legisti din Serviciului Clinic de Medicină Legală Galați între anii 2012-2016 pentru a oferi o mai bună înțelegere a fenomenului abuzului de substanțe psihoactive în cazuistica medico-legală.

Obiectivele generale ale lucrării au avut ca punct de plecare situațiile problematice legate de consumul de droguri la tineri constatate în practica medicol-legală în cadrul Serviciului Clinic de Medicină Legală Galați. Astfel se conturează următoarele obiective generale ale lucrării:

- Fundamentarea științifică a problemei consumului de substanțe psihoactive la copii și tineri prin conturarea și sistematizarea particularităților medico-legale;
- Estimarea riscului și a factorilor de risc pentru inițierea consumului de substanțe psihoactive la copii și tineri, precum și surprinderea particularităților fenomenului consumului de droguri pentru zona de est a României, ca punct de frontieră.

Actualitatea temei este determinată de faptul că problema consumului de droguri este și continuă să fie una dintre cele mai grave probleme ale societății contemporane, cu implicații pentru milioane de oameni din toate păturile sociale și de toate vârstele, cea mai afectată categorie reprezentând-o însă tinerii, înregistrându-se o scădere a vârstei de debut de la an la an. Tema propusă are astfel un impact social larg.

Atingerea obiectivelor în lucrarea de doctorat s-a realizat prin efectuarea unor cercetări empirice și reprezintă o contribuție la eforturile depuse de specialiști în domeniul prevenirii consumului de droguri.

Studiile observaționale cuprind studii transversale și studii caz retrospective. Studiile analitice au fost proiectate astfel încât să permită evaluarea ipotezelor de lucru și anume asocierea dintre un factor de risc suspectat și efectul vizat. În acest caz factorul de risc îl reprezintă consumul de droguri iar efectul a fost urmărit din punct de vedere medico-legal.

Raportările de cazuri descriu observații neobișnuite și constituie prima etapă de recunoaștere a ipotezei de lucru. Oferind informații complexe din perspectiva socială a subiecților (sex, vârsta, mediul de proveniență, educație), medicală (istoric medical, acte medicale și medico-legale anterioare) și toxicologică, studiile de caz au fost utile în descoperirea unor noi tendințe de consum.

Studiile transversale și analiza statistică au fost efectuate pe informații selectate din două surse și anume Spitalul de Urgență Galași și Serviciul Clinic de Medicină Legală (SCML) Galați, verificând ipotezele formulate și oferind seturi de date cuprinzătoare. Studiul este de tip ne-intervențional, identitatea subiecților a fost protejată și în același timp date culese sunt reale și obiective.

Astfel se conturează principalele obiective specifice ale studiului și anume:

- Raportarea rezultatelor studiului la datele din bibliografia de specialitate
- Evaluarea cantitativă prin tehnici de prelucrare statistică a datelor obținute din:
 - foi de observație a pacienților prezentați la Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Clinic Județean Galați în perioada 2012-2016
 - rapoartele de expertiză medico-legală ale SCML Galați din perioada 2012-2016
 - rapoartele de constatare – expertiză necropsie medico-legală ale SCML Galați din perioada 2012-2016
- Evaluare calitativă prin studii de caz
- Evaluarea aspectelor medico-legale în relație cu consumul de droguri la copii și tineri din perspectiva cazurilor studiate și a rezultatelor studiului statistic
- Evidențierea pattern-urilor de consum de substanțe psihoactive
- Evaluarea și îmbunătățirea metodologiei investigațiilor toxicologice

Mentionând raportul Agenției Naționale Antidrog din 2016, ce cuprinde, referitor la cazuistica asociată consumului de droguri, numai date furnizate de instituții medicale din București (INML Mina Minovici București, Spitale și Institutul Național pentru Sănătate Publică București) pentru că la nivelul celorlalte județe nu există o centralizare a informațiilor, se evidențiază importanța rezultatelor ce au fost obținute în urma prezentei cercetări.

Lucrarea este structurată în 7 capitole principale.

Capitolul 1 cuprinde informații din literatură privitoare la identificarea problemelor legate de consumul de droguri la tineri. Scopul acestui capitol introductiv este de realiza o trecere în

revista a tipurilor de studii în legătură cu abuzul de droguri realizate și tendințele actuale în acesta direcție în Europa și în lume. Astfel, datele despre incidența și prevalența consumului de droguri în România sunt completate de o clasificare a tipurilor de substanțe psihoactive în raport direct cu efectele acestora. Accentul este pus pe așa numitele „substanțe noi cu proprietăți psihoactive” (NSPP). Sunt subliniate aspectele legislative ale consumului de droguri și particularitățile testării toxicologice a abuzului de substanțe psihoactive ținând cont de implicațiile legale.

Capitolul 2 ofera o imagine concreta asupra prevalenței și semnificației consumului de substanțe psihoactive (inclusiv alcool) asupra cauzelor de deces prematur la tineri. Capitolul prezintă un studiu observațional transversal ce vizează decesele legate de consumul de substanțe psihoactive inclusiv alcool la tineri în perioada 2012-2016 înregistrate la SCML Galați în perioada menționată. Analiza statistică a datelor obținute relevă că decesele asociate în mod direct sau indirect de consumul de substanțe psihoactive exclusiv alcoolul în județul Galați, la tineri sub 30 ani, în perioada 2012-2016, sunt mai ales o consecință directă a consumului de a medicamente aflate pe lista substanțelor farmaceutice cu regim special de eliberare, predominând sedativele și tranchilizantele. Referitor la consumul de alcool, în 50% din cazurile de morți violente la tineri sub 30 de ani a fost depistată prezența acestuia în probele biologice. Vârsta medie a victimelor în cazurile în care s-a evidențiat prezența alcoolului în probele biologice a fost de 25,6 ani, cea mai tânără victimă fiind în vârstă de 15 (cauza morții, înec). În cea ce privește consumul de substanțe în scop recreativ, în perioada menționată s-au înregistrat 2 cazuri de deces direct și un caz de deces indirect. Deși există o similitudine a tiparelor, numărul de decese consecutive consumului de droguri ilegale este semnificativ mai mic decât cele înregistrate în municipiul București.

Ca studiu observațional, cercetarea poate contribui la înțelegerea posibilelor legături dintre prejudiciul provocat de consumul de substanțe psihoactive ca factor de risc pentru decesul prematur la tineri.

Capitolul 3 prezintă rapoarte de caz în care au fost implicate substanțe psihoactive cu accentul pe interpretarea rezultatelor analitice din perspectiva medico-legală. Cazurile selectate se referă la consecințele fatale ale abuzul multiplu de droguri, la sinucideri sau agresiuni sub influența drogurilor. Indicatori urmăriți au fost starea de intoxicație existența în momentul comiterii infracțiunii sau producerii fatalității și relația temporală între instalarea

comportamentului de consum de droguri conform antecedentele cunoscute ale subiecților și momentul producerii fatalității. În toate cazurile descrise au existat elemente care au evidențiat consumul cronic de droguri/substanțe psihoactive.

Spectrul substanțelor detectate cuprinde: opiacee, benzodiazepine, barbiturice, triptamine și substanțe de tip NSPP – Metilenedioxipirovalerona (MDPV), Metilenedioxi- α -pirrolidinobutiropenona (MDPBP) din clasa catinonelor sintetice. Din cunoștințele noastre, acesta primul raport al abuzului de MDPBP în România, un compus care nu se găsește în mod obișnuit în produsele așa numite „etnobotanice”, însă care este cunoscut pentru efectele similare cu MDPV.

În toate decesele direct asociate cu consumul de droguri prin supradoză (un caz de deces accidental și o sinucidere) au fost implicate mai multe substanțe psihoactive (policonsum).

Capitolul este încheiat de o trecere succintă în revista a cazurilor de conducere sub influență substanțelor psihoactive analizate la SCML Galați în perioada 2012-2016.

Capitolul 4 este reprezentat de un studiu statistic asupra datelor înregistrate în Unitatea de Primiri Urgențe ale Spitalul Clinic Județean Galați privind solicitările datorate consumului de substanțe psihoactive. Datele au fost prelucrate statistic pentru conturarea unui patern de consum și identificării categoriilor de substanțe care sunt asociate cu cel mai mare risc. Rezultatele studiului se referă vârsta, sexul, calea de administrare a substanțelor și diagnosticul persoanelor ce au apelat la servicii medicale de urgență în legătură cu consumul de substanțe psihoactive, evidențiind totodată dificultățile majore cu care se confruntă serviciile de urgență în diagnosticarea și identificarea intoxicațiilor cu substanțe noi cu proprietăți psihoactive (NSPP).

Capitolul 5 propune un instrument software bazat pe corelarea simptomelor ce ar putea veni în sprijinul diagnosticării intoxicațiilor cu substanțe psihoactive noi în serviciile de urgență.

Capitolul 5 realizează o interpretarea rezultatelor studiului din perspectiva medicinei legale prin compararea cu date din literatură de specialitate. Sunt verificate ipotezele inițiale și îndeplinirea obiectivelor studiului. Se conturează primele concluzii și un model de consum printre tineri în populația studiată.

Capitolul 6 conține concluziile generale ale studiului elaborate pe baza datelor prezentate, evidențiază contribuțiile originale și noile direcții de cercetare.

CAPITOLUL 2. ASPECTE MEDICO-LEGALE ALE CONSUMULUI DE SUBSTANȚE PSIHOACTIVE

2 .3. Decese prin ingestia de substanțe psihoactive la tineri. Cazuri înregistrate în ultimii 5 ani la SCML Galați

Având în vedere creșterea semnalată a abuzul de droguri în România (Raport Național privind situația drogurilor ANA – 2016) și considerând că soluția majoră de intervenție o reprezintă o politică de atenuare a impactului, orice informații privind factorii contributivi și cauzatori la populație consumatorilor de droguri/substanțe psihoactive este de mare importanță. Studiile periodice indică modificările factorilor de risc în acest domeniu (Copeland et al., 2004).

Capitolul de față prezintă un studiu observațional transversal retrospectiv, populația statistică fiind formată din persoanele a căror deces a fost înregistrat în Serviciul de Medicină Legală Galați în cursul unei perioade de cinci ani.

Numărul deceselor premature la tineri este un indicator important al calității vieții, al bunăstării fizice, mentale și sociale într-o populație dată într-un anumit interval de timp.

Că studiu observațional, cercetarea poate contribui la înțelegerea posibilelor legături dintre prejudiciile provocate de consumul de substanțe psihoactive că factor de risc pentru decesul prematur la tineri, demonstrând unele dintre interconexiunile dintre abuzul de substanțe și rănirea violentă - și consecințele tragice pe care aceste experiențe le pot avea.

Materiale și metode

În scopul acestui studiu au fost revizuite rapoartele medico-legale pentru toate autopsiile efectuate între 2012 și 2016 la SCML Galați pentru persoane cu vârstă de până la 30 ani.

Datele colectate pentru fiecare caz în parte se referă la vârstă, sexul, dată decesului, naționalitate, educație, locul morții, cauza decesului, abuz de substanțe în istoricul cazului, consum de alcool, orice patologie asociată.

Probele toxicologice rezultate în urma autopsiei au fost examinate în cadrul testelor de rutină atât calitativ, cât și cantitativ, investigându-se totodată și prezența metabolitelor substanțelor psihoactive. Metodele de laborator utilizate au inclus: 1) determinarea alcoolemiei prin metoda Cordebard, 2) extracția lichid în lichid folosind solvenți adecvați, extracție în faza solidă, 3) cromatografia în strat subțire (TLC), 4) cromatografie de lichide (HPLC) utilizând o bibliotecă de spectre, 5) spectrometria de masă (LC-MS) în mod full – scan pentru screening și în mod SIM (selected ions monitoring) folosind fragmentarea controlată pentru elucidarea structurii chimice în cazul analizelor confirmatorii. Metodologia acestor analize va fi detaliată în capitolele referitoare la rapoartele de caz. Analizele toxicologice au fost efectuate în Laboratorul SML Galați și în laboratorul de Cromatografie și Imagistică din cadrul Universității Dunărea de Jos Galați. Datele au fost compilate și a fost realizată o analiză statistică.

Rezultate și discuții

Conform celor enumerate în rapoartele post-mortem de patologie medico-legale au fost identificate și atribuite patru categorii de cauze de deces în relație cu substanțele psihoactive:

1. Deces prin supradoză de substanțe psihoactive (inclusiv alcool) – cauza morții este direct legată de un episod de toxicitate acută fiind datorată unui efect fiziologic sau consecinței directe a substanței implicate;
2. Decesul se datorează suprapunerii toxicității substanțelor implicate pe o condiție medicală preexistentă, inclusiv tulburări psihiatrice;
3. Decesul nu e legat de consumul de substanțe psihoactive ci de o condiție medicală preexistentă care nu e legată de abuzul de droguri însă examenul toxicologic a relevat prezența de substanțe psihoactive;
4. Decese atribuite unor leziuni traumatice cauzate de comportamente legate de consumul de substanțe psihoactive.

Circumstanțele morții au fost clasificate în trei grupe, incluzând morți accidentale, suicidare și traumatice.

Dintr-un număr total de 202 decese în care victimele au avut vârstă sub 30 de ani, în 124 cazuri (61 %) au fost implicate substanțe psihoactive, inclusiv alcool. Sinuciderile au avut o prevalență de 42,5% (86 cazuri).

În perioada la care se referă prezentul studiu, 2012-2016, au fost înregistrate 10 cazuri de intoxicație etilică, toți bărbați cu vârstă cuprinsă între 18 și 30 de ani, vârstă medie de 26.6. Un număr de 2 cazuri erau persoane incluse într-o formă de învățământ, iar din celelalte 8 cazuri, doar trei persoane 3 erau încadrate într-o activitate lucrativă.

Într-un număr de cazuri 15 din care 2 femei și 13 bărbați, decesul nu e legat de consumul de alcool ci de o condiție medicală preexistentă, însă examenul toxicologic a relevat prezența alcoolului. Dintre acestea, cauza morții a fost atribuită unor patologii cardiace în 9 cazuri, patologii hepatice 5 cazuri, epilepsie, un caz.

În cazul sinuciderilor, în majoritatea cazurilor, cauza morții a fost asfixia mecanică prin spânzurare și toxicitatea substanțelor ingerate (substanțe psihoactive sau alte substanțe toxice). Din 86 cazuri, 25 (29%) au fost femei. Vârstă medie a victimelor este de 24 ani. În 43 de cazuri (50%) a fost confirmat consumul de alcool (Figura 2.2.1).

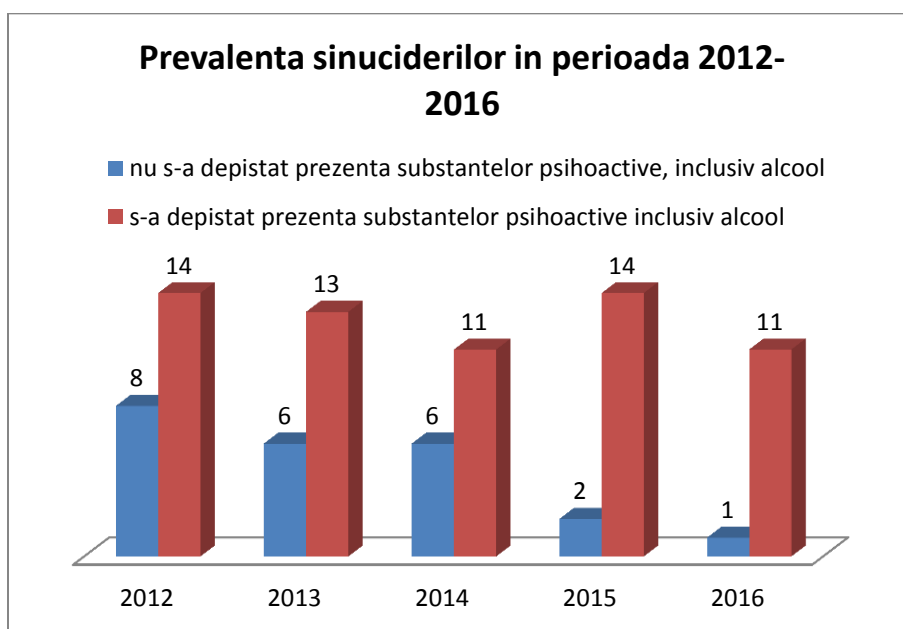


Figura 2.2.1. Prevalența sinuciderilor în perioada urmărită în studiu, în funcție de prezența alcoolului în probele de sânge ale victimelor

Cea mai mare prevalență au avut-o sinuciderile prin spânzurare (73%). Victimele sunt mai ales bărbați (în 85 % din cazuri) ce provin mai ales din mediu rural. În 65% cazuri este implicat consumul de alcool. Nu s-a putut stabili o legătură directă între comportamentul suicidal și consumul de alcool, majoritatea acestor cazuri nefiind în evidență vreunei clinici de psihiatrie.

Alte cazuri de sinucideri înregistrate se referă la căderea de la înălțime, inhalare de gaze toxice (LPG), autoagresiune. Cazurile mai deosebite vor fi discutate în capitolele următoare, evidențiindu-se cauzele complexe care au condus la deces, interacțiunea dintre diferite substanțe sau modificări ale comportamentului ce au contribuit la decesul victimelor.

De-a lungul perioadei urmărite, s-au înregistrat 18 cazuri de deces în care cauza morții a fost politraumatismele rezultate prin agresiuni umane. Din acestea 4 au fost femei. Vârsta medie a victimelor este de 24.4. În 14 cazuri (78 %) a fost implicat consumul de alcool (Figura 2.2.2).

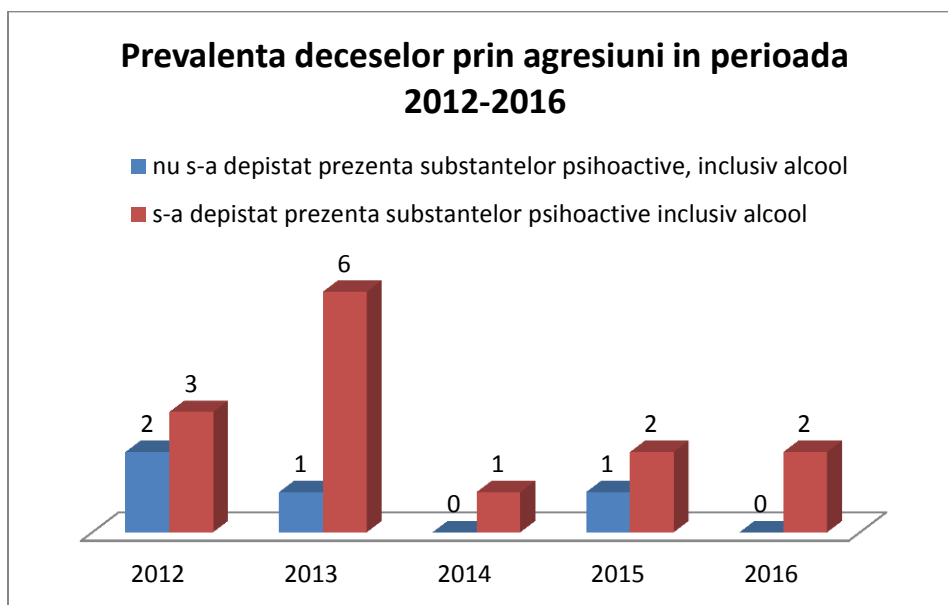


Figura 2.2.2. Prevalența deceselor prin agresiuni umane în perioada studiată în funcție de prezența alcoolului în probele de sânge ale victimelor

Atât în cazul sinucideilor cât și în cazul deceselor datorate agresiunilor se observă o prevalență mai mare a cazurilor în care este implicat consumul de alcool. În ambele situații (sinucidere sau agresiune) s-au înregistrat cazuri în care vârsta victimelor este sub 18 ani. Cea mai tânără victimă a fost un băiat în vârstă de 13 ani (cauza morții asfixie mecanică prin spânzurare). În ambele cazuri, numărul victimelor bărbați a fost semnificativ mai mare decât a femeilor.

Alte cauze de deces ale tinerilor înregistrate de-a lungul perioadei luat în studiu au fost accidentele rutiere, electrocutări, inec, intoxicații cu monoxid de carbon. Situația cazurilor de deces înregistrate în relație cu consumul de alcool este prezentată în Figura 2.2.3.

Alcoolul a fost prezent în 41% cazuri de deces prin politraumatisme rezultate în urmă accidentelor de circulație.

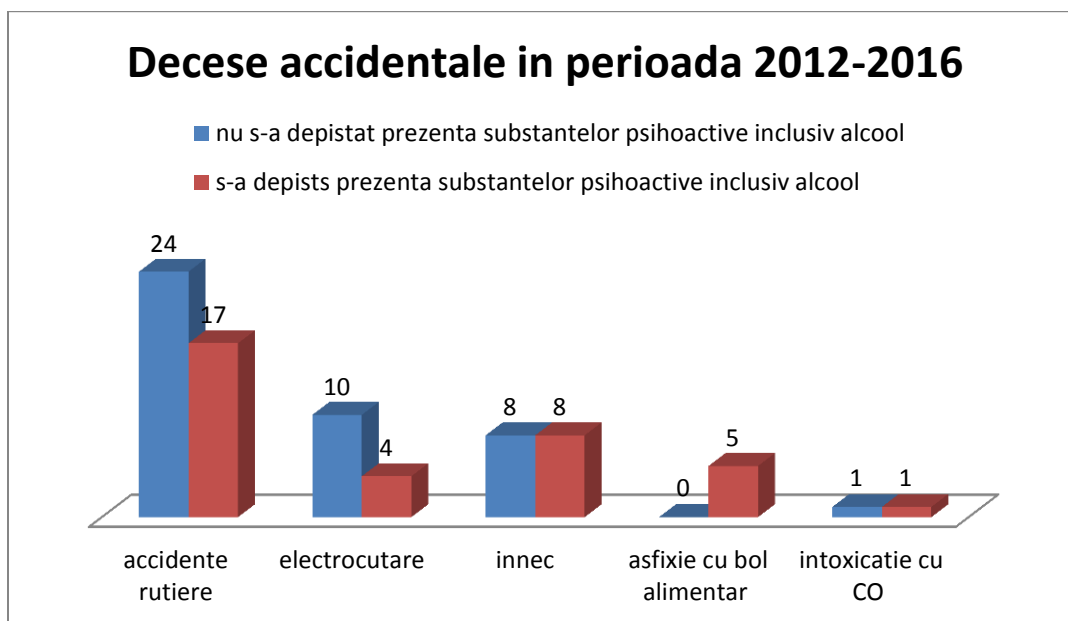


Figura 2.2.3. Prevalența deceselor accidentale în perioada 2012-2016, în funcție de cauza morții și de prezența alcoolului în probele de sânge ale victimelor

În ceea ce privește decesul datorat intoxicațiilor, cu excepția intoxicațiilor etilice, în 18 cazuri din care, 6 femei și 12 bărbați, cauza morții a fost legată direct sau indirect de acțiunea substanțelor psihoactive. În majoritatea cazurilor a fost vorba despre sinucideri prin ingerarea de substanțe, însă au existat și cazuri de moarte accidentală prin supradoze de substanțe psihoactive sau de sinucideri prin autoagresiune sub efectul substanțelor psihoactive.

În raport cu existența istoricului consumului de substanțe psihoactive, în conformitate cu înregistrările existente sau declarațiile rudelor sau prietenilor, în 72 cazuri de deces s-au solicitat analize care să confirme sau nu abuzul de droguri. În 19 cazuri rezultatele toxicologice au confirmat prezența substanțelor psihoactive.

Conform datelor prezentate, se desprind următoarele concluzii:

Abuzul de substanțe psihoactive legale sau ilegale în scop recreativ a fost implicat direct în două cazuri de deces prin supradoză și indirect într-un caz de autoagresiune, toate trei cazuri detaliate în subcapitolele următoare. În ambele cazuri de deces prin supradoză au fost implicate mai multe substanțe. În al treilea caz, drogul depistat face parte din clasa așa numitelor „noi substanțe psihoactive”. Nici una dintre victime nu se aflau oficial în evidențele spitalului de psihiatrie. Un deces a fost accidental iar două sau fost inucideri. În toate cazurile, istoricul confirmă un consum cronic.

În 5 din cele 19 cazuri de deces în care au fost depistate substanțe psihoactive (23%) a fost identificat un istoric de tulburare depresivă, epilepsie sau alte tulburări psihice.

În ceea ce privește substanțele implicate, predomină sinuciderile cu supradoze de medicamente psihoactive din tratamentul victimelor: carbamazepina, fluvoxamina, acid valproic, midazolam, paroxetina, etc. Intoxicatiile poli-medicamentoase reprezintă un procent de 47 %. Predomină intoxicațiile cu benzodiazepine și sedative.

Numărul victimelor femeii este semnificativ mai mic decât cel al bărbaților, ceea ce este în corelație cu studii similare (Steentoft, et al. 2001, Pedersen et al., 2005) care relevă faptul că numărul victimelor femeii este sub 20 % din numărul total de decese datorate direct sau indirect consumului de substanțe psihoactive.

Un alt punct important de menționat este vârstă victimelor în cazurile în care s-a evidențiat prezența alcoolului în probele biologice. Astfel cea mai tânără victimă era în vârstă de 15 (cauza morții, inec), vârstă medie fiind de 25.6, ceea ce presupune pentru majoritatea cazurilor un consum cronic, nu doar ocazional.

În ceea ce privește aspectele sociale, în mare parte, victimele la care a fost determinată prezența alcoolului în sânge sunt persoane necăsătorite, provenind din mediul rural. În cazul deceselor în care sunt implicate alte substanțe decât alcoolul, acestea provin mai ales din mediul urban, sunt de asemenea necăsătorite și în general fără ocupație. Persoanele cu vârstă sub 18 ani erau incluse cel puțin la nivel declarativ într-un sistem de învățământ. Un număr de 5 din 19 cazuri se aflau în evidență spitalului de psihiatrie și aveau prescripții medicale pentru substanțe psihoactive. Toate aceste persoane nu erau la prima tentativă de sinucidere, conform istoricului.

Referitor la locul de deces, 13 victime au decedat la domiciliu, 4 în spital, una la hotel și una într-un spațiu public (club).

În România, studii de acest tip sunt puține, în principal datorată limitărilor laboratoarelor de toxicologie în ceea ce privește aparatură necesară acestor tipuri de analize. Dermengiu și colaboratorii publică în 2013 un studiu retrospectiv pentru perioada 2008-2011, bazându-se pe raportările Serviciilor Județene Medico-Legale. În ceea ce privește zona Moldovei, din care face parte și Galațiul, studiul amintit raportează un total de 56 cazuri din care, pentru 47 analizele au confirmat consumul de substanțe psihoactive. Din cele 47 cazuri pozitive doar în 2 cazuri a fost confirmată prezența drogurilor ilegale, în celelalte fiind vorba de substanțe psihoactive medicamentoase.

Se observă astfel că acest trend se păstrează și în anii următori, și anume cei incluși în prezentul studiu (2012-2016), SCML Galați raportând 3 cazuri de deces în care sunt implicate substanțe psihoactive utilizate în scop recreativ. Menționez că, făcând excepție de categoria de vârstă la care se referă prezentul studiu, nu s-au mai înregistrat la SCML Galați alte cazuri de deces în care să fie implicate droguri ilegale. Totodată, ținând cont că IML Iași efectuează analize pentru toată zona Moldovei în care nu există aparatură necesară analizelor complexe, se poate trage concluzia că există o creștere a consumului de substanțe psihoactive în scop recreativ în perioada la care se referă prezentul studiu în județul Galați.

În ceea ce privește ultimul raport ANA (2016) referitor la decesele asociate consumului de droguri, acesta se fundamentează pe cazuistică IMNL București. La nivel național au fost semnalate de către Serviciile județene de Medicină Legală în 2015 doar 4 cazuri de deces în județele Ilfov, Sibiu, Constanța. Această situație poate fi explicată pe de o parte prin lipsa de personal specializat, a aparaturii necesare iar pe de altă parte prin nesolicitarea sistematică a analizelor toxicologice și nu în ultimul rând a formatului chestionarelor prin care aceste date sunt raportate.

Se observă o tendință scăzută de asociere a substanțelor psihoactive cu alcoolul (22% din cazuri). Nu au fost identificate substanțe halucinogene de tipul LSD sau mescalină, amphetamine, metadonă, canabinoizi sintetici.

În ceea ce privește consumul de alcool, în 50% din cazurile de morți violente la tineri sub 30 de ani a fost depistată prezența acestuia în probele biologice. În majoritatea cazurilor, atât a morților accidentale cât și a sinuciderilor, consumul de alcool poate fi considerat o circumstanță pentru diferite grade de alterarea a discernământului.

În concluzie, în ceea ce privește obiectivul general al studiului, și anume, stabilirea unei asocieri între abuzul de substanțe psihoactive și incidente cu implicații medico-legale, se poate concluziona că, între consumul de substanțe psihoactive și morțile violente sau alte incidente ce intră sub incidența examinării medico-legale există o legătură strânsă, chiar dacă această legătură nu este lineară și implică și de alți factori situaționali că: mediul de proveniență, modul de viață, sănătatea mintală și fizică, personalitatea, suportul social și al familiei. Prin impactul și consecințele sale, consumul de substanțe psihoactive este una din cauzele principale de deces la tineri (în 61% analizele toxicologice au depistat prezența substanțelor psihoactive, inclusiv alcool).

CAPITOLUL 3. RAPOARTE DE CAZ

3.1. Consecințele fatale ale policonsumului de substanțe psihoactive.

Raport de caz.

Prezentul raport de caz, descrie decesul unei persoane datorat unei intoxicații multiple cu substanțe psihoactive. În probele prelevate post-mortem, analizele toxicologie au identificat și cuantificat prin cromatografie de lichide de înalta performanță diazepam, amobarbital, codeină. Rezultatele au fost discutate luând în considerare interacțiunile între substanțele psihoactive.

Raport de caz

Un bărbat în vârstă de 22 de ani, a fost adus în comă la Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Județean Galați după ce a fost găsit acasă în comă de către rude. Rudele confirmă ingestia de droguri și alcool. Trăsăturile clinice au inclus: comă GCS 5 pc., insuficiență respiratorie, pneumonie acută prin aspirație, hemoragie digestivă superioară, mioză. În ciuda tratamentului intensiv pacientul a murit datorită insuficienței cardiorespiratorii. Nu a fost găsit vreun bilet care să ridice suspiciunea unei sinucideri. Conform declarațiilor familiei, tânărul nu manifesta tendințe suicidare sau stări depresive, însă avea o un istoric de policonsum de substanțe psihoactive.

Analiză toxicologică

Probele postmortem prelevate pentru analiza toxicologică au inclus urină, sânge, fragment rinichi și țesutul hepatic, conținutul gastric. Urina a fost testată prin metoda imunologică. Testul a fost pozitiv pentru barbiturice și opioide. Concentrația de alcool în sânge a fost de 0,30 ‰. Probele de sânge și omogenatele de țesuturi (1/3 cu apă) au fost supuse extracției cu solvenți organici cu polaritate medie (clorură de metilen) în mediu acid și bazic.. S-au efectuat cu analize cromatografice folosind un cromatograf de lichide HPLC Agilent 1260 HPLC Infinity Sistem DAD (Agilent Technologies, SUA). Coloana HPLC pentru separare:

Lichrosphere PR8ec (Merck / Darmstadt, Germania). Faza mobilă a constat din acetonitril și tampon fosfat, pH 2,3 (37:63).

Identificarea s-a bazat pe compararea spectrului de absorbție UV și a parametrului de retenție (timpul relativ de retenție) cu date corespunzătoare stocate în biblioteca spectre ale compusilor toxici Pragst (ediția 2007).

Rezultate obținute

Codeina, amobarbital și diazepam au fost identificate în toate probele prelevate post-mortem. Metabolitul diazepamului, nordiazepam a fost identificat în sânge și urină. Norcodeina și morfina (metaboliți codeină) au fost identificate în probele de sânge. Analiza cantitativă a relevat concentrații sanguine de 3 mg/L pentru diazepam, 2.5 mg /L pentru amobarbital și 0.25 mg/L pentru codeină. Pentru toate substanțele identificate concentrațiile măsurate au fost mai mici decât concentrațiile toxice raportate de literatură de specialitate (Musshoff et al., 2004; Molina, 2010). Nu au fost identificate alte substanțe psihoactive sau toxice.

În acest caz particular, concentrațiile de diazepam, de barbiturice și codeină din probele analizate, fiind sub concentrația letală raportată de literatură de specialitate (Molina, 2010) nu au sugerat o tentativă de sinucidere. Astfel se poate trage concluzia că, efectul sinergetic de deprimare a sistemului nervos central (SNC) a substanțelor ingerate în asociere cu alcool a condus la deprimarea cardiacă și respiratorie, comă și deces.

Există numeroase interacțiuni între cele trei clase de substanțe identificate în cazul de fata, legate de mecanismul farmacocinetic sau farmacodinamică, cercetările preclinice demonstrând că opioidele și benzodiazepinele exercită efecte modulatorie semnificative între ele (Megarbane et al., 2003; Poisnel et al., 2009;). Un posibil mecanism pentru a explică această interacțiune modulatorie este că benzodiazepinele pot modifică farmacocinetica opioidelor. Studiile efectuate de Spaulding și colab. (1974) și Liu et. al (1979) au arătat că diazepamul se comportă ca un inhibitor necompetitiv al metabolismului metadonei, determinând o creștere a concentrațiilor de metadonă în țesuturile hepatice și cerebrale. Complicațiile co-abuzul de benzodiazepine și de opioide constau în principal în depresia respiratorie (Megarbane et al., 2003). Opiaceele inhibă centrul respiratoriu în special prin acțiunea receptorilor opioizi μ - și δ - (Megarbane et al., 2003; White și Irvin, 1999). Co-localia acestora cu receptorii GABA precum și existența unei posibile reactivități încrucișate și cai comune de transducție, poate explica

acțiunea toxică asupra diferitelor componente neuromusculare ale respirației (Megarbane et al., 2003). Prin urmare, ambele clase de substanțe, opioidele și benzodiazepine, folosite separat sau concomitent, sunt de natură să modifice frecvența respirației. Depresia respiratorie prelungită ca urmare a consumului medical de opiacee în asociere cu benzodiazepina s-a observat de către anesteziști încă din anii 1980 (Forrest, 1983).

Barbituricele își manifestă efectul sinergic prin modificarea conformației spațiale a receptorilor GABA și creșterea afinității pentru benzodiazepine ai receptorilor specifici (Miller, 1988). Receptorul GABAA asigură situsuri pentru fixarea stereospecifică a benzodiazepinelor, barbituricelor, alcoolului (Olsen și Li, 2011). Această proprietate poate explica sinergia farmacologică a acestor substanțe în toleranță încrucișată dar și și riscul de supradozare prin consumul concomitent.

Etanolul acționează sinergic cu barbituricele și benzodiazepinele prin alterarea potențialelor de membrane, potentând astfel acțiunea inhibitoare a GABA (McCabe et al., 2006).

În consecință, o supradozare accidentală se poate produce și la doze mici de medicamente ca barbiturice, benzodiazepine sau opioide cu atât mai mult în cazul consumului concomitent al acestora.

Cauza morții în acest caz fost stabilită că fiind stopul cardio-respirator datorat co-ingestiei simultane de medicamente psihoactive și alcool. Abuzul multiplu de substanțe și interacțiunile farmacologice și farmacocinetice dintre acestea au fost cauza supradozajului și decesului consecutiv.

3.2. Un caz neobisnuit de sinucidere prin ingestia de lidocaină și diazepam la o tânără diagnosticată cu cardiomiopatie Takotsubo. Raport de caz și revizuirea literaturii

În acest capitol este raportat și discutat un caz rar de sinucidere prin inhalare și ingestie orală de aerosol cu lidocaină (spray-10% pentru uz stomatologic), în combinație cu ingestie diazepam. Aspectele toxicologice și histologice ale cazului sunt discutate în ceea ce privește această modalitate particulară de suicid, istoricul medical și circumstanțele morții.

Raport de caz

O tână femeie în vârstă de 21 de ani, a fost găsit decedată într-o camera de hotel întinsă pe podea. Un recipient tip spray sigilat, gol de lidocaină Spray 10% a fost găsit în baie. În conformitate cu eticheta produsului, "Lidocaină Spray 10%", acesta conține 38 g soluție - respectiv 3.8 g lidocaină – și eliberează 4,8 mg lidocaină la fiecare puf. Înainte de a comite actul suicidal, victima a trimis mesaje SMS către membrii familiei, mesaje prin care își făcea cunoscută intenția. Conform relatărilor acestora victima avea în istoric administrarea lidocainei sub formă de aerosoli ca drog recreațional. Nu a mai fost cunoscută o altă tentativă de sinucidere. În istoricul medical al victimei, a fost raportat un stop cardiorespirator, cu patru luni înainte de sinucidere. Că urmare a acestui episod, ea a fost investigată și diagnosticată cu cardiomiopatie Takotsubo. Autopsia completă a fost efectuată la 24 de ore după deces.

Constatările autopsiei

Examinarea internă arată o mărire a cordului, cu peretele ventriculului stâng îngroșat: o ușoară ateroscleroza aorto-coronariană. Cavitățile cordului contin sânge lichid. Alte modificări patologice: distrofie hepatică, congestie pulmonară și edem. În interiorul stomacului a fost găsit 80 ml de lichid cu miros de mentă. Nu au fost notate alte modificări remarcabile în celelalte organe, cu excepția congestiei.

Examenul histologic

Probele de organe au fost colectate, fixate în 10% formaldehidă, încorporate în parafină și apoi s-a executat colorarea cu hematoxină și eozină. Secțiunile în cord au arătat miocardul cu aspect de hipertrofie a fibrelor musculare caracterizate prin miocite individuale sau grupuri de miocite cu o colorație sporită a eozinofilelor, stază și edem interstital cu fibroză perivasculară.

Analiza toxicologică

Probele prelevate post-mortem în timpul autopsiei (sânge periferic, urină, fragment ficat, fragment rinichi, conținutul gastric, fragment esofag, fragment plămân) au fost depozitate în stare congelată (-20 ° C) până la efectuarea analizelor toxicologice. A fost solicitată o examinare toxicologică completă. Pentru efectuarea analizelor a fost folosită tehnica de cromatografie lichidă de înaltă performanță cu sistem de diode (HPLC – DAD) folosind UV biblioteca spectrală Pragst pentru a identifica și cuantifica substanțele individuale prezente în probele biologice.

Rezultatele analizei toxicologice a relevat prezența lidocainei în toate probele analizate. Concentrațiile lidocaină au fost după cum urmează: din sânge $27 \mu\text{g mL}^{-1}$, ficat $63 \mu\text{g g}^{-1}$, rinichi $30 \mu\text{g g}^{-1}$, plămân $38 \mu\text{g g}^{-1}$, conținutul gastric $17,5 \mu\text{g g}^{-1}$, esofag $17 \mu\text{g g}^{-1}$, urină $9 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Diazepamul a fost, de asemenea, identificat în sânge, ficat și conținutul gastric. Concentrațiile măsurate de diazepam au fost: sânge $12 \mu\text{g mL}^{-1}$, ficat $1,5 \mu\text{g g}^{-1}$, conținutul gastric $26 \mu\text{g g}^{-1}$, rinichi $< \text{LOD}$ (limita de detecție), urină $< \text{LOD}$.

Metabolitii diazepamului (nordiazepam, oxazepam) au fost identificați în sânge. Prin tehnica utilizată nu au fost identificate alte substanțe medicamentoase sau toxice. Nivelul de alcool etilic în sânge a fost de 0,25 ‰.

Discuții

Supradozarea sau injectarea intravenoasă rapidă determină apariția simptomele de toxicitate ale lidocainei. Toxicitatea asupra SNC devine tot mai evidentă odată cu creșterea concentrației plasmatice peste $4 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Denaro și Benowitz, 1989; Peralta et al., 2013). Simptomele includ: confuzie, amețeli, tulburări de vedere, dureri de cap, furnicături, amorțeală sau furnicături la nivelul limbii, sedare, tulburări de concentrare, disartrie, tinitus, spasme musculare, tremor (Denaro și Benowitz, 1989). Progresiv, la doze mai mari, pacientul poate prezenta crize tonico-clonice și, în cele din urmă, hipertensiune, tahicardie, pierderea cunoștinței urmate de comă, bradicardie, hipotensiune și deprimarea respirației (Peralta et al., 2013). De obicei, convulsiile apar odată cu creșterea concentrației plasmatice de lidocaină peste $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Donald și Derbyshire, 2004; Peralta et al., 2013).

Toxicitatea cardiovasculară se manifestă mai rar decât toxicitatea la nivelul SNC (Denaro și Benowitz, 1989; Peralta et al., 2013). Riscul de toxicitate cardiacă crește însă la pacienții cu tulburări de ritm cardiac sau după un infarct miocardic (Heavne, 2002; Chang et al., 2005). Efectele asupra ritmului cardiac includ lărgirea intervalului PR, a duratei durată QRS, tahicardie sinusală, bloc sinusal și disociație atrioventriculară parțială sau totală (Denaro și Benowitz, 1989; Heavne, 2002). Toxicitatea cardiacă este potențată de acidoză, hipercapnie și hipoxie, care cresc șansele de aritmie (Heavne, 2002). Concentrații de $5\text{--}10 \mu\text{g mL}^{-1}$ pot provoca hipotensiune arterială, atât prin inițierea supresiei cardiace cât și prin relaxarea musculaturii netede vasculare (Heavne, 2002; Cox, 2003). Concentrații de lidocaină peste $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ sunt asociate cu colaps cardiovascular (Denaro și Benowitz, 1989).

Modalitatea particulară de administrare a medicamentului în cazul prezentat în acest capitol, a putut conduce la apariția unor concentrații ridicate în sânge și organe datorită pe de o parte, duratei mari de administrare continuă, pe de altă parte, faptului că o parte din substanță activă a fost absorbită prin mucoasa orală și inhalată în plămâni, absorția făcându-se direct, fără a trece prin primul pasaj hepatic (prin care medicamentul este metabolizat intensiv în proporție de 65-70%, (Becker și Reed, 2012). Concentrația de lidocaină găsită în stomac și ficat a demonstrat că cea mai mare parte a medicamentului a fost ingerat prin înghițirea lichidului pe care victima și l-a pulverizat în gură.

În acest caz particular, diazepamul foarte eficient în prevenirea convulsiilor fiind a întârziat și mascat simptomele de toxicitate ale supradozajului de lidocaină asupra SNC, permițând victimei să continue ingerarea de pulverizare până la manifestarea toxicității cardiovasculare. Mai mult decât atât, victima dezvoltase un anumit nivel de toleranță la nivelul SNC, din cauza abuzului prealabil de lidocaină în scop recreativ, ceea ce a permis administrarea de doze mari.

În cazul nostru, concluziile examenului histologic au relevat că: deteriorarea focală a fibrelor miocardice, fibroză perivasculară, și o îngroșare a peretelui ventricular, având în vedere vârsta victimei, arată o afecțiune cardiacă preexistentă.

Pe scurt, în conformitate cu concluziile autopsiei și rezultatele toxicologice, cauza morții a fost legată de insuficiența cardiacă consecutivă intoxicației acute cu lidocaină. Sindromului takotsubo ar putea fi inclusă o condiție care a contribuit la deces, dar care nu are legătură cu cauza directă a morții.

Din moment ce există doar câteva rapoarte cu privire la decese prin ingestie de lidocaină, prezentul capitol furnizează informații utile pentru această modalitate neobișnuită de deces.

3. 3. Sinucidere neobișnuită pe fondul abuzului de SNPP „substanțe noi cu proprietăți psihoactive”

Studiul prezentat în rândurile următoare se referă la o sinucidere neobișnuită în care a fost utilizat un fierăstrău circular, victima fiind sub influența metilen-dioxi-pirovalenona (DMPV). Circumstanțele morții sunt discutate în raport cu istoricul de abuz de droguri al victimei și rezultatele analizelor toxicologice. Abordarea toxicologică utilizată folosește una din cele mai

moderne metode de detecție – spectrometria de înalta rezoluție - în încercarea de a confirma consumul de SNPP.

Raport de caz

Victima, un tânăr de 27 ani a fost găsită în garajul sau, cu o plaga anterocervicală și un fierăstrău circular alături. Pe pereții garajului au fost găsite mesaje de adio scrise cu vopsea roșie. Pereții garajului erau stropiți de sânge. Totodată cantități, notabile de sânge se găseau pe podeaua garajului. Conform relatărilor familiei, victima avea un istoric în consumul de droguri “etnobotanice” și suferă de depresie. Deși nu apărea în evidențele spitalului de psihiatrie, se pare că tânărul ar fi încercat să urmeze un tratament psihiatric la un cabinet medical privat pentru dependență de droguri.

Constatări în timpul autopsiei

La autopsie se remarcă o plaga liniară, orizontală, în regiunea anterocervicală, cu lungimea de 16 cm și deschiderea de 5 cm, cu aspect de zig-zag la extremitatea stângă și câte un mic lambou cutaneo-muscular la nivelul marginilor, către extremitatea dreaptă, cu infiltrat hematic în buzele plăgii (Fig 3.3.1). Leziunea interesează mușchiul omohioidian, mușchiul sterno-cleidohipoidian și mușchiul tiro-hipoidian; faringele este sectionat complet, pe aceeași linie cu laringele. Coloana cervicală este integră. Traheea și bronhiile prezintă lumenul manjit cu sânge. Se constată anemia organelor interne.

Cauza morții a fost anemie acută prin hemoragie externă masivă, consecutiv unei plăgi taiate, cervical anterior cu secțiune de pachet vasculo-nervos profund al gâtului.

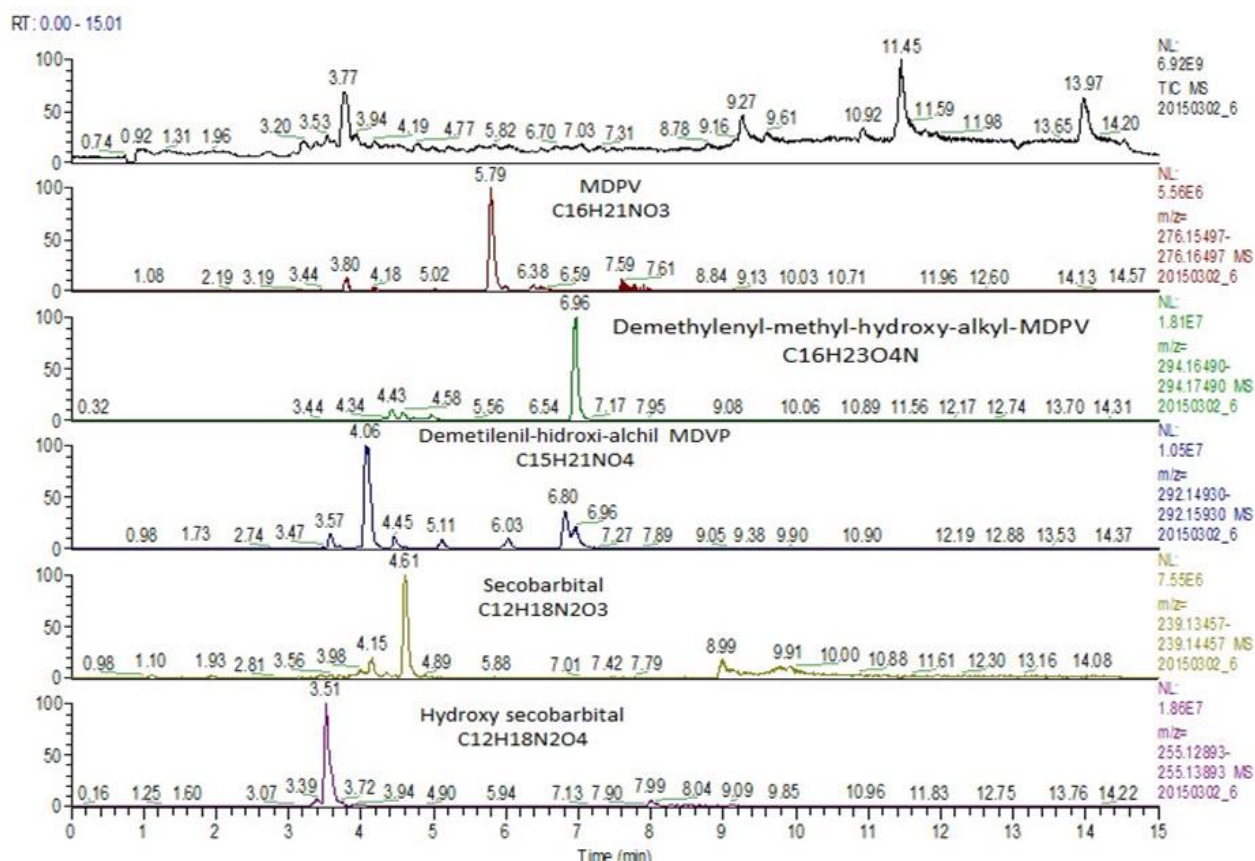
Analiza toxicologică

Au fost prelevate post mortem probe de sânge și urină. Analiză alcoolemiei a înfirmat consumul anterior de alcool. Testul de droguri imunologic rapid efectuat pe urină a fost pozitiv pentru barbiturice. Probele de sânge și urină au fost prelucrate (extracție și purificare) prin aceeași tehnică descrisă la cazul anterior. Prin analiză HPLC-DAD (cromatografie de lichide de înalta performanță cu detector cu șir de diode), utilizând Librăria Spectrală UV Pragst, s-a identificat în probele de sânge prezența cafeinei iar în probele de urină prezența secobarbitalului. Nu au fost identificate alte medicamente antidepressiv sau anxiolitice.

Pentru analizele prin spectrometria de masă s-a folosit tehnică reprezentată de echipamentul UHPLC-Q Exactive Orbitrap HRMS (cromatografie de lichide de ultraperformanță cuplată cu spectrometria de masă de înalta rezoluție). A fost folosită o abordare de post-target full screening, utilizând o lista completă de peste 130 compuși psihoactivi.

Analiză de screening de a relevat următoarele:

- în proba de sânge s-a identificat secobarbital și metabolitul hidroxi-secobarbital;
- în proba de urină s-au identificat metilen-dioxi-pirovalenona (MDPV), demetilenil-metil-oxo-MDPV-G (metabolit faza I), demetilenil-metil-oxo-MDPV (metabolit faza ÎI), demetilenil-hidroxi-alchil MDPV (metabolit faza ÎI), secobarbital, dihidroxi-secobarbital (metabolit secobarbital), (Figura 3.3.2).



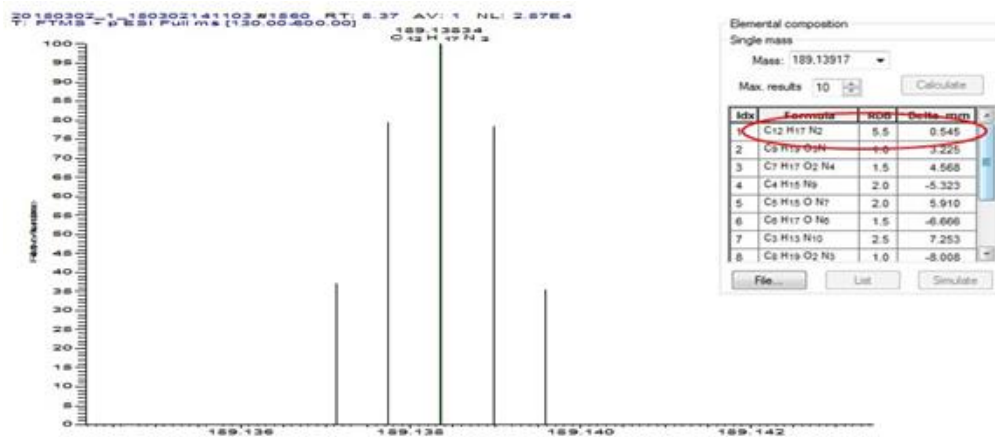


Figura 3.3.2. Cromatograma HRMS și spectrul de masă rezultat în urma analizei probei de urină. De sus în jos: TIC (total ion curent). DMPV $m/z = 276.1599$, $Tr = 5.79$; secobarbital $m/z = 239.1395$, $Tr = 4.61$; și metaboliții. Cromatograma a fost prelucrată folosind o fereastră de extracție de 3 Δppm

În plus, pentru confirmarea consumului s-a urmărit identificarea metaboliților compusului MDPV raportați până în prezent de literatură de specialitate (Meyer et al., 2010; Ibáñez et al., 2015). Trei metaboliți au fost identificați în probele de urină analizate.

Discutii

În cazul prezentat, localizarea plagii într-o regiune anatomică accesibilă mâinilor victimei, adâncimea mică a acesteia, fără sectionea coloanei cervicale confirmă ipoteza presării lanțului de rulare a fierăstrăului la nivelul gâtului într-un mod relativ staționar. Ipoteza sinuciderii este susținută de mai multe elemente: dispunerea și adâncimea plagii (o tăiere accidentală ar fi produs o leziune mai adâncă), tulburările psihice preexistente, mesajele scrise cu vopsea pe pereții garajului unde a fost găsită victima, abuzul de droguri, profesia victimei nu solicita manipularea acestui tip de utilaj, decedatul avea capacitatea să efectueze acest act.

În acest caz, se presupune că depresia și abuzul repetat de droguri au avut un rol determinant. Examenul toxicologic a evidențiat prezența catinonei 3,4-metilenedioxipirovalerona (MDPV) și metaboliților acestuia precum și prezența barbituricelor. 3,4-metilen-dioxipirovalenona (MDPV) acesta constituie unul din cele mai noi droguri din clasa catinonelor sintetice apărute pe piață drogurilor sub denumirea așa numitelor “săruri de baie”.

Că și cocaina, metamfetamina și LSD, MDVP este un drog psihoactiv cu proprietăți stimulative, care acționează ca un inhibitor al receptorilor noradrenalinei-dopaminei (Zawilska et al., 2013). În intoxicația severă au fost raportate următoarele simptome: agitație severă, psihoza, hipertermie, tahicardie, sindrom serotoninergic sever, insuficiență a organelor cum ar fi rabdomioliza, insuficiență hepatică sau renală (Kyle et al., 2011; Mugele et. al, 2012) fiind deasemenea raportate decese (Borek și Holstege, 2012) Substanța are un înalt potențial de abuz și efecte severe în plan psihic de la halucinații și agitație psihomotorie până la psihoze paranoide (Capriola, 2013).

În lumina acestor considerații, sinuciderea într-un mod barbar și neobișnuit a tânărului din cazul descris mai sus pare să fie indusă de tulburările psihice consecutive abuzului de MDVP. Elementul hotărâtor a fost reprezentat de analiza toxicologică efectuată cu ajutorul unor tehnologii de ultima ora. Astfel, rezultatele prezentate mai sus sunt primele de acest fel din țară, abordarea analitică de această manieră fiind o premieră în România pentru efectuarea analize toxicologice medico-legale.

3.4. Analize toxicologice în două cazuri de agresiune sexuală asociată cu consumul de substanțe psihoactive

Studiul de față evidențiază importanța rezultatelor analizelor toxicologice în două cazuri de pretinsă agresiune sexuală expertizate de către Serviciul Clinic de Medicină Legală din Galați. În ambele cazuri analizele au arătat că, atât victima cât și presupusul agresor au fost sub influență substanțelor psihoactive.

Cazul I. Raport de caz

O victima a unui pretins viol – o tânără în vârstă de 17 ani – a fost prezentată de un lucrător al poliției Galați la Serviciul Clinic de Medicină Legală pentru examinare medico-legală, împreună cu presupusul agresor (un tânăr în vârstă de 21 ani). Conform relatărilor presupusei victimei, bărbatul a agresat-o sexual la ea acasă, după ce au fumat împreună droguri etnobotanice. Bărbatul declara că nu își amintește nici un fapt ulterior consumului de droguri. Asupra tinerilor a fost găsit un pliculeț cu un amestec de plante uscate și mărunțite.

Conform constatărilor medico-legale, tânăra prezintă semne de violență, însă în secreția vaginală a victimei nu s-au pus în evidență spermatozoizi și nu au fost remarcate leziuni.

De la ambii tineri au fost prelevate probe de sânge total și probe de urină în vederea determinării consumului de alcool, droguri comune, medicamente și substanțe cu potențial stupefiant și halucinogen. Probele au fost prelevate la aproximativ 18 ore de la presupusul viol.

Rezultatele analizelor toxicologice

Concentrația de alcool în sânge a fost de 0,25 ‰ la bărbat și 0,0 ‰ la tanara. Testul rapid pentru urină (metoda imunologica) a fost pozitiv pentru canabinoizi în cazul tânărului.

Întrucât analiza HPLC-DAD nu a confirmat prezența vreunei substanțe psihoactive, s-a utilizat o tehnică cu o sensibilitate net superioară și anume cromatografia de lichide de ultra - performanță în tandem cu spectrometria de masă de înaltă rezoluție (UHPLC–HRMS).

Deoarece unul dintre cele mai dificile aspecte ale expertizei toxicologice în cazul consumului de așa-zisele droguri "etnobotanice" este diversitatea și multitudinea compusilor ce pot fi conținute de aceste droguri, abordarea utilizată în acest caz a fost o analiză de screening post – target. Corpul delict format dintr-un amestec de plante uscate și mărunțite a fost analizat sub formă de extract alcoolic prin aceeași metodă.

Astfel:

- în extractul de plante au fost identificate: DMT (N–dimetiltriptamina), harmalina, acid harmalic, scopoletina (Fig 3.4.2).
- în proba de sânge a tânărului au fost identificate: acid harmalic (harmalinol), tetrahydro-harmina.
- în proba de urină a tânărului au fost identificate: acid harmalic, tetrahydro-harmina, NMT (N-metiltriptamina), scopoletina, THC – COOH (metabolitul THC).
- în proba de urină a tinerei au fost indentificate: NMT (N-metiltriptamina), acid harmalic, scopoletina.

Pentru confirmarea rezultatelor s-a utilizat analiza MS-MS urmată de identificarea fragmentelor specifice și compararea cu modelul de fragmentare generat de softul Mass Frontier.

Rezultatele au fost interpretate din punct de vedere al efectului psihoactiv și toxicologic al substanțelor menționate.

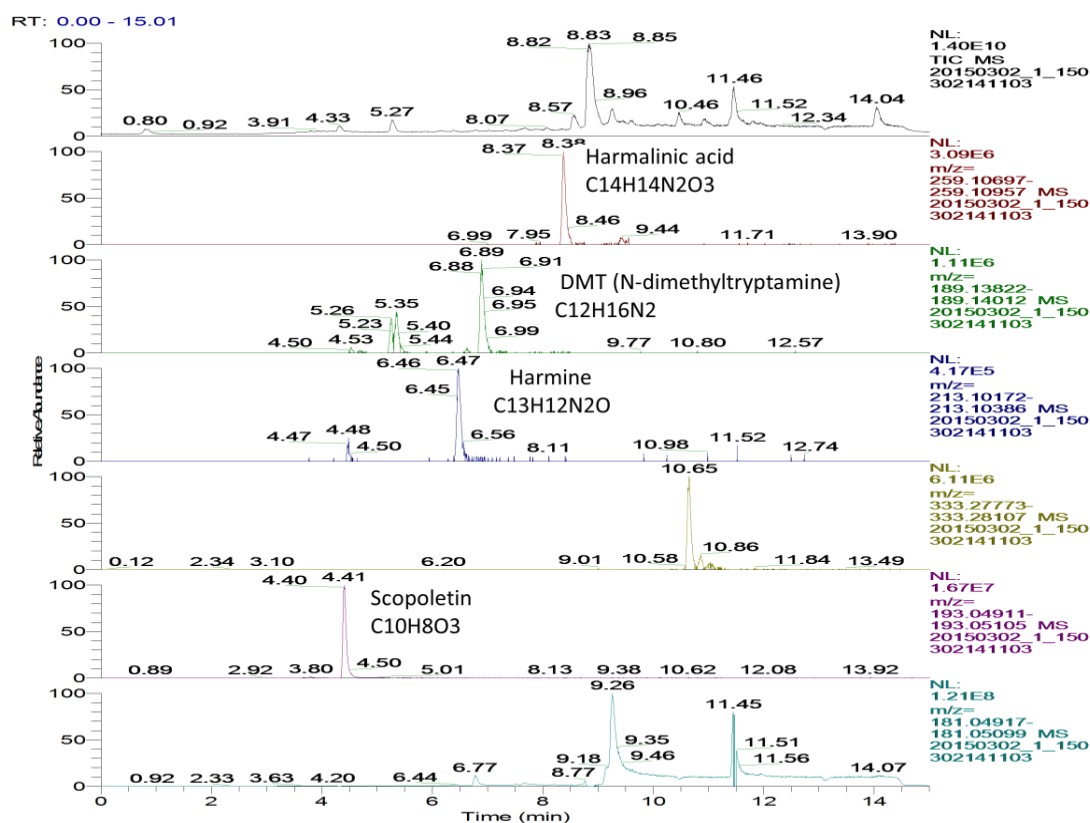


Figura 3.4.2. Identificarea compusilor prin spectrometria de înaltă rezoluție HRMS. N-dimetil-triptamina (DMT) a fost identificată pe baza masei exacte cu o precizie de 0,5 Δppm

Discuții

DMT are o structură chimică asemănătoare neurotransmițătorului serotonină (ChemIDplus Advanced, N,N-dimethyltryptamine or serotonin). În general această substanță poate produce puternice halucinații vizuale și experiențe interpretate de unii că fiind de factură religioasă (Riba et al., 2001). Agresiuni sexuale ulterioare/sau sub efectul consumului de DMT asociată cu β carboline au fost raportate în câteva lucrări științifice sau comunicate de presă (Hearn, 2013; Peluso, 2014; Obourn, 2015). Victimele aflate sub influență DMT relatează o stare de hiper-sugestibilitate, dezorientare temporal-spațială, slăbiciune fizică și psihică, incapacitatea de a riposta (Peluso, 2014; Obourn, 2015).

Cazul II. Raport de caz

Victima unui viol, o tanara in varsta de 20 de ani a fost adusa in Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Clinic Judetean Galați, prezentând multiple traumatisme consecutive unei căderi de la înălțime. Deoarece victima pretinde ca a fost violata și agresată, politia a solicitat Serviciului Clinic de Medicină Legală o expertiză medico-legală.

În urmă anchetei efectuate de către Poliție a reieșit că tineri au consumat alcool și droguri în timpul nopții. Victima recunoaște consumul voluntar de alcool, însă nu și pe cel de droguri. La față locului au fost găsite pliculețe din plastic (6 x 4 cm) goale, neinscriptionate, pe care tinerii le cunoșteau sub denumirea de „Magic”.

De la ambii tineri au fost prelevate probe de urină la un interval de aproximativ 6 ore de la producerea evenimentului (aproximativ 10 ore de la consumul de droguri).

Rezultatele analizei toxicologice

Dozarea alcoolului în urină a evidențiat consumul de alcool: 0,60 g‰ în urină prelevată de la tânără; 0,40 ‰ în urină prelevată de la bărbat.

Testul rapid pentru droguri (metodă imunologică pe urină) a fost negativ pentru ambele probe. Screeningul post-target utilizând cromatografia de lichide de ultra -performanță în tandem cu spectrometria de masă de înaltă rezoluție (UHPLC–HRMS) a relevat consumul de două substanțe psihoactive din categoria NSPP, clasa catinonelor sintetice și anume: MDPV (3,4-Metilen-dioxi-pirovalenona) și MDPBP (3',4'-Metilen-dioxi- α -pirrolidinobutirofenona). Substanțele sunt înrudite fiind stimulenți omologi ai mefedronei.

În ambele probe au fost detectate atât substanțele active nemodificate, cât și principalii metaboliți ai acestora (Figura 3.4.3).

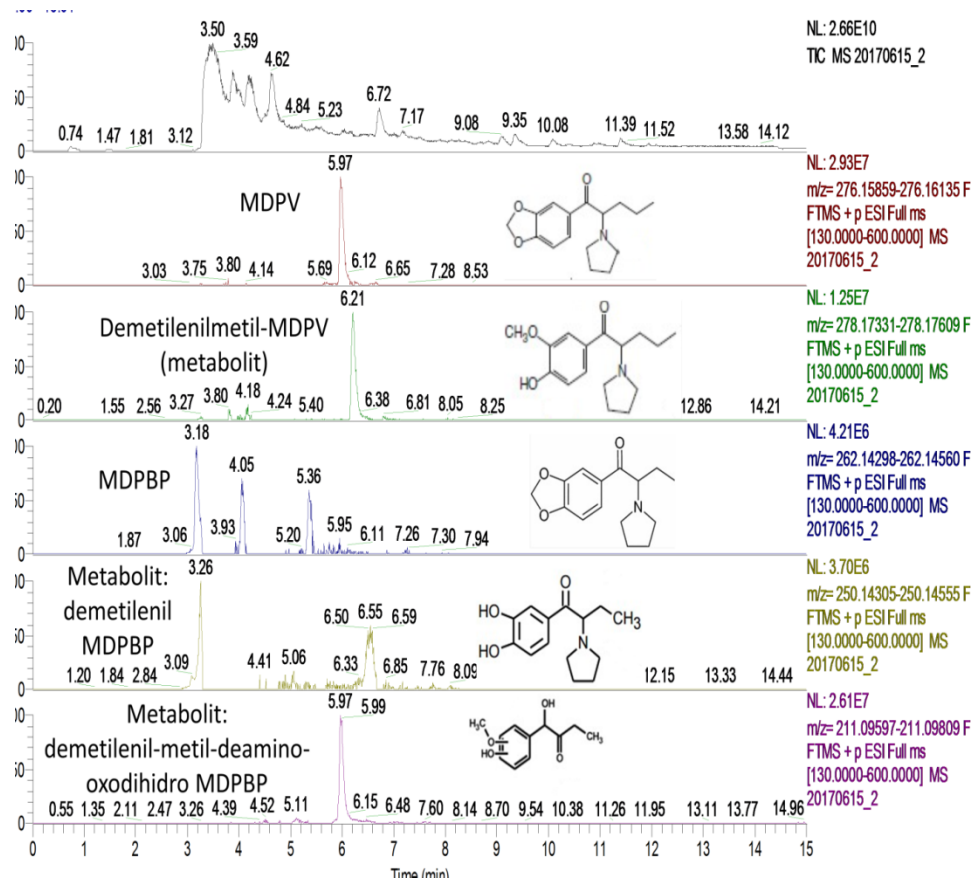


Figura 3.4.3. Cromatograma LC-HRMS full-scan pentru proba de urină a tinerei: TIC; ionul corespunzător MDPV, $T_r = 5,97$; metabolitul principal al MDPV, $T_r = 6,21$; ionul corespunzător MDPBP, $T_r = 3,18$; metabolit MDPBP, $T_r = 3,28$; metabolit MDPBP, $T_r = 5,97$

Discuții

Potrivit Raportului Național privind situația drogurilor din România pentru anul 2016 și prevalențele consumului de produse etnobotanice cel puțin o dată în viață, NSPP se plasează printre cele mai consumate droguri în rândul tinerilor din România, alături de cannabis și substanțe inhalante. Majoritatea consumatorilor le procură on-line, unde sunt vândute ca înghețată pentru plante, săruri de baie, reactivi chimici.

În ceea ce privește produsul implicat în acest caz, produs pe care tinerii îl numeau „Magic”, studiile semnalează existența a trei produse pe piața românească sub denumirea de „Pure by Magic”, „Flower Magic” și „Magic” care fiind cele mai cunoscute și implicit consumate (Corlade, 2015). Toate aceste produse conțin stimulente din categoria drogurilor sintetice și au compoziții diferite. Toate dau o dependență puternică încă de la prima administrare. Diferitele

situri de profil pe de internet sugerează o compoziție aproximativă a acestor substanțe: produsul „Magic” este asociat cu mefedrona, iar „ Magic Flower” cu piperidina.

Un studiu efectuat la Facultatea de Medicină Iași de M. Corlade (2015) asupra unor produse „etnobotanice” disponibile on-line evidențiază în produsul numit „Pure by Magic” aceeași compoziție identificată și în cazul de față (MDPBP și MDPV).

Din cunoștințele noastre, acesta primul raport al abuzului de MDPBP în România, efectuându-se nu numai caracterizarea spectrală a compusului ci și identificarea a doi metaboliți urinari. Deoarece se cunoaște încă puțin despre efectele toxice periculoase observate după consumul de NSPP de compoziție discutabilă și / sau nespecificată, efecte ce pot apărea pot apărea, de asemenea, și datorită interacțiunii între diferiți compuși utilizați în amestec, informațiile și datele analitice legate de identificarea în probe biologice atât a compusiilor inițiali, cât și a metabolitilor, sunt esențiale pentru recunoașterea intoxicării cu catinone sintetice.

În ambele cazuri prezentate, consumul de substanțe psihoactive halucinogene a alterat percepția realității atât la victimă cât și la presupusul agresor conducând pe de o parte la interpretarea greșită a unor comportamente prietenoase sau familiare ale fetei ca o invitație sexuală, iar pe de altă parte, la diminuarea capacității de răspuns și adaptare a victimei la situația dată sau chiar la incapacitatea de a se apăra. Examinarea medico-legală a victimelor a fost hotărâtoare în stabilirea violului. Conform rezultatelor analizelelor toxicologice, se poate presupune că a tinerii erau sub influența drogurilor în momentul petrecerii faptelor reclamate. Cu toate acestea, la examenul medico-legal s-au constatat unele semne de violență, nu au fost remarcate leziuni în zona genitală și nici nu s-au pus în evidență spermatozoizi. Astfel că violul nu a putut fi probat.

CAPITOLUL 4. ANALIZE STATISTICE PENTRU EVALUAREA CONSUMULUI DE DROGURI LA TINERI ÎN JUDEȚUL GALAȚI PE BAZA DATELOR ÎNREGISTRATE LA SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚA GALAȚI

4.1. Introducere

Dat fiind că, utilizarea drogurilor sau a substanțelor psihoactive este asociată cu tulburări neurovegetative primare de tip cardiac, accidente vasculare cerebrale, HIV / SIDA, hepatită, leziuni, tulburări cognitiv-comportamentale și alte consecințe asupra sănătății, unul din indicatorii monitorizați pentru estimarea consumului de droguri în populația generală este numărul de solicitări în legătură cu drogurile înregistrate în serviciile de urgență medicală.

Deși îmbunătățirea identificării și a tratamentului simptomelor asociate consumului de substanțe este o prioritate cât se poate de actuală, date complete referitoare la cazurile întâlnite în Unitățile de Primire Urgențe lipsesc sau nu sunt prelucrate în vederea elaborării unor politici de prevenție/tratament. Datorită priorităților concurente în camera de urgență, consumul de substanțe - în special a drogurilor ilicite sau utilizarea medicamentelor în scop recreativ - nu este supus în mod obișnuit unui screening cuprinzător, tulburările asociate fiind deseori raportate că fiind intoxicații cu substanțe nedetectate (Rockett et al., 2003; Wu, et al., 2012).

Obiectivul studiului de față a fost revizuirea pe o durată de 5 ani (2012 – 2016) a “Fișelor standard de înregistrare a urgenței medicale” în legătură cu problemele legate de droguri care au avut ca rezultat vizita la departamentului de urgență în vederea identificării tendințelor de consum în rândul tinereilor, a problemelor apărute în sistemul sanitar la diagnosticarea intoxicațiilor cu substanțe psihoactive, estimarea ratei de spitalizare și identificarea categoriilor de substanțe care sunt asociate cu cel mai mare risc. Indicatori că: vârstă pacienților, consumul

simultan de alcool, calea de administrare a drogurilor, tipul de teste efectuate, au fost considerate în vederea unei analize statistice.

4.2. Materiale și metode

Studiul de față examinează situația cazurilor asociate consumul de substanțe (diferite clase de droguri/substanțe psihoactive, asociate sau nu cu consumul de alcool) la persoane sub 30 ani înregistrate în Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Clinic Județean Galați în perioada 2012-2016. Nu au fost incluse în studiu urgențele în care s-a menționat exclusiv consumul de alcool.

Datele au fost preluate din “Fișa standard de înregistrare a urgenței medicale”

Datele au fost analizate statistic în vederea estimării și evidentierii atât unor tendințe de consum la populația tânără cât și a consecințelor acestuia.

Pentru prelucrarea statistică a datelor a fost conceput un script în limbajul de programare Python. Limbajul de programare ales pentru acesta aplicație, este un limbaj dinamic de programare, cu un cod clar și intuitiv, ce poate opera cu cantități mari de date.

4.3. Rezultate și discuții

În perioada studiată a fost înregistrat un număr de 483 de cazuri datorate consumului singular sau multiplu de substanțe psihoactive în asociere sau nu cu alcool.

În funcție de tipul substanțelor psihoactive care a determinat prezentarea în departamentul de urgență al pacientului, cazurile înregistrate se raportează astfel:

- 5.5 % droguri ilicite
- 1 % alcool și substanțe psihoactive
- 92.5% substanțe necunoscute (a fost consemnat generic consumul de substanțe psihoactive, fără că substanța consumată să fie identificată sau fără să se efectueze teste de droguri)
- 1 % medicamente psihoactive

Distributia cazurilor in functie de substanta consumata

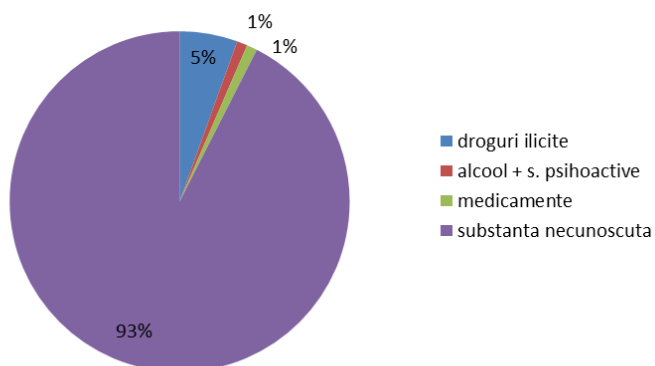


Figura 4.3.1. Distribuția cazurilor de urgență care au raportat consum de substanțe psihoactive, în funcție de categoria de substanțe consumate

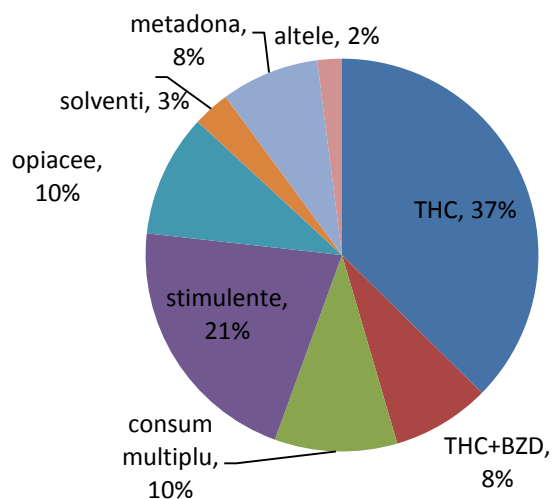


Figura 4.3.2. Distribuția categoriilor de substanțe psihoactive identificate

În 274 cazuri (56.7%) au fost efectuate determinări toxicologice calitative. Pentru un număr de 36 (7.5%) pacienți s-a putut stabili o legătură directă între substanță consumată și identificată la teste și urgență medicală. Dintre substanțele identificate de testele imunologice o prevalență mai mare o are cannabisul (37 %), uneori în combinație cu alcool, benzodiazepine sau alte stimulente; în ansamblul cazuisticii datorate consumului de droguri stimulentele au fost

menționate într-un număr de 8 cazuri (21%), opiaceele în 4 cazuri (10%) și metadonă în 3 cazuri (8%).

În fiecare din anii studiați se observă că testele imunologice folosite în serviciul de urgență pentru identificarea substanțelor psihoactive consumate sunt inefficiente, ponderea rezultatelor pozitive fiind aporape nesemnificativă în raport cu numărul de cazuri înregistrate

Distribuția pe sexe a cazurilor de urgențe medicale datorate consumului de substanțe psihoactive la persoane sub 30 ani, raportate în perioada 2012-2016, prezintă o repartitie inegală între bărbați și femei, cu o pondere semnificativ crescută în cazul bărbaților.

În ceea ce privește vârsta persoanelor care au apelat la servicii medicale de urgență, aplicarea unei distribuții Gauss pentru acest parametru a relevat faptul că, dacă la femei se înregistrează un maxim al consumului în jurul vârstei de 21, 5 ani, la bărbați această este 22.7 ani. În plus deviația standard a vârstei calculată pentru femei este mai mică în comparație cu cea calculată pentru bărbați, ceea ce sugerează că modelul de consum al femeilor este mai degrabă experimental sau circumstanțial, pe perioade scurte, în jurul vârstei de 20-22 ani, pe când la bărbați se observă un model de consum recurent pe o plajă de vârstă mai extinsă între 18-27 ani.

În afara aspectului menționat, în ceea ce privește modelul de consum, în cazurile de urgență în care testele au relevat prezența vreunei substanțe psihoactive, în majoritatea cazurilor s-a înregistrat consumul unei singure substanțe, în timp ce în 36 % s-a înregistrat consumul multiplu.

Referitor la modalitatea de administrare a drogurilor, în majoritatea din cazurile înregistrate, pacienții nu declară consumul de droguri. Pentru cei care au confirmat consumul, calea de administrare este majoritar prin fumat/ inhalare, sau prizare în timp ce, administrarea pe cale orală a fost precizată în 2 din cazuri. Un număr de 2 pacienți și-au administrat drogul pe cale injectabilă.

În urma prelucrării statistice a datelor se remarcă următoarele concluzii:

- modelul de consum este predominant prin inhalare; dintre substanțele identificate cea mai mare pondere o are canabisul; Cazurile de urgență datorate consumului singular predomină față de consumul multiplu. În 8.2 % cazuri a fost menționată asocierea substanțelor psihoactive cu alcoolul;
- consumatorii sunt în marea lor majoritate bărbați cu vârstă cuprinsă între 13 – 30 ani; femeile sunt mai predispuse spre un model de consum experimental în intervalul de vârstă

18-24 ani cu un maxim la 21 ani, în timp ce, în cazul bărbaților se observă un model de consum recurent intru-un interval mai larg al vârstei de consum (18 -28 ani, cu un maxim la 23 ani);

- cea mai mare pondere a cazurilor în care a fost raportat consumul de substanțe noi cu proprietăți psihiactice (NSPP) au fost diagnosticate că „intoxicații cu etnobotanice” sau „status post consum”. Intoxicația acută poate include greață, vomă, delirul, lipotimie, comă, convulsiile și alte complicații medicale;

- diagnosticile ce sugerează dependență sau sevraj au fost: sindrom confuzional, sindrom cefalalgic, tulburări de ritm cardiac, sindrom dispeptic, tulburări cognitiv-comportamentale; în 10 cazuri au fost identificate simptome de sevraj;

- printre tulburările psihice raportate sunt: depresie, anxietate, agitație psihomotorie, stări confuzionale, atacuri de panică, tentative de suicid;

- majoritatea pacienților au refuzat internarea;

- în cele 15 cazuri de comă înregistrate (3%), deși au fost efectuate teste toxicologice imunologice nu s-a putut identifica substanța consumată, nefiind astfel posibil să se identifice factorii de risc mai mare pentru pacienți.

- în legătură indirectă cu consumul de droguri, în perioada studiată au fost înregistrate 9 cazuri (1.8%) de traumatisme produse prin autoagresiune, agresiune, accidente de circulație, căderi; deși în toate cazurile au fost efectuate teste toxicologice imunologice, în doar două din aceste cazuri a fost identificată substanță implicată (canabis);

- se remarcă dificultăți majore în identificarea corectă a substanțelor ingerate, testele de droguri efectuate în serviciul de urgență limitându-se la teste imunologice pe urină sau salivă. Aceste teste sunt ineficiente în cazul noilor substanțe psihoactive (NSP) – așa numitele „etnobotanice” – substanțe de sinteză apărute în ultimii ani cu o rapiditate ce depășește capacitatea de dezvoltare a metodelor de identificare a laboratoarelor specializate;

- în ceea ce privește distribuția cazurilor pe ani se remarcă o creștere semnificativă a solicitărilor în anul 2015 față de anii anteriori. În 2016, numărul cazurilor a scăzut, rămânând totuși crescut în raport cu anii 2013, 2014;

CAPITOLUL 5. INSTRUMENTE SOFTWARE PENTRU DIAGNOSTICAREA INTOXICAȚIILOR ÎN SERVICIILE DE URGENȚĂ

În secțiile de urgență este uneori dificil de stabilit dacă simptomatologia prezentată de pacient este o consecință directă a unei intoxicații, a expunerii la un toxic, a uzului unui medicament sau a abținente de la uzul unei substanțe. Cu atât mai mult, în cazul intoxicațiilor cu noi substanțe psihoactive (NSPP) manifestările clinice nu sunt încă bine sistematizate datorită varietății structurale deosebite a acestora, a schimbării permanente atât a compusilor activi cât și a aditivilor adăugați. În plus, în majoritatea laboratoarelor de toxicologie (clinică sau medico-legală) aceste substanțe nu se pot identifica.

Prin sistematizarea simptomatologiei și actualizarea permanentă a informațiilor conform cu datele din literatura de specialitate, un instrument software ar putea fi considerat util pentru oferirea de linii directe generale pentru a preciza dacă simptomele prezentate sunt explicate cel mai bine de efectele directe ale unei substanțe psihoactive. În acest capitol se propune un astfel de instrument atât pentru a veni în sprijinul clinicienilor, dar și ca instrument educațional.

Pentru conceperea scriptului a fost folosit limbajul de programare Python. Acesta operează cu o listă a diagnosticelor pe de o parte și o listă a simptomelor pe de altă parte, efectuând corelații între acestea și stabilind grade de corelație între simptomatologia indicată și diagnosticul prezumtiv. Lista de diagnostice au urmărit diagnosticele indicate de DMS 5 (Manual de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale) – capitolul referitor la Tulburările legate de consumul unei substanțe psihoactive. Pentru diagnosticele incluse în DMS 5 au fost folosite simptomele descrise pentru fiecare diagnostic în parte. În cazul substanțelor din clasa NSPP, neincluse în DSM 5, au fost folosite date din literatură de specialitate.

Pe baza calculării unor coeficienți de corelație programul afișează diagnosticele prezumtive. Pentru demonstrarea utilității acestui program ar fi necesară implementarea softului în serviciul de urgență, mai întâi cu titlul experimental, în forma actuală. Un avantaj îl constituie faptul că programul poate fi actualizat pe măsură ce apar noi informații în literatura de specialitate.

CAPITOLUL 7. CONCLUZII GENERALE

Scopul prezentei teze a fost acela de a contribui la cercetarea curentă în domeniu prin identificarea atât unor modele și tendințe de consum de substanțe psihoactive în rândul tinerilor cât și a consecințelor acestui fenomen.

Acest obiectiv a fost atins prin studierea și evidențierea unor aspecte medico-legale ale consumului de substanțe psihoactive întâlnite în practica curentă a Serviciului Clinic de Medicină Legală Galați cum ar fi: decesul direct sau indirect consecutiv consumului de substanțe psihoactive, agresiuni produse sub influența acestora sau conducerea sub influență substanțelor psihoactive.

Pe plan mondial, datorită amplitudinii fenomenului, există o preocupare din ce în ce mai mare cu privire la consumul substanțelor psihoactive în special la adolescent și tineri.

Relația dintre consumul de substanțe și decesele datorate direct sau indirect acestuia este considerată un indicator principal de estimare a consumului de droguri. Astfel, pentru elaborarea tezei a fost efectuat un studiu observațional transversal retrospectiv, populația statistică fiind formată din persoanele sub 30 de ani a căror deces a fost înregistrat în Serviciul Clinic de Medicină Legală Galați în cursul perioadei cuprinse între 2012-2016. Prevalența cazurilor în care au fost implicate substanțe psihoactive, inclusiv alcool a fost de 61 %.

Vârsta medie victimelor în cazurile în care s-a evidențiat prezența alcoolului în probele biologice a fost de 26 de ani, ceea ce presupune pentru majoritatea cazurilor un consum cronic nu doar ocazional. Vârsta medie în cazurile de deces direct/indirect datorat substanțelor psihoactive, inclusiv medicamentele cu regim special de eliberare și exclusiv alcool este de 27 de ani.

Aproximativ 17% din suicidul tinerilor sub 30 ani este asociat cu consumul de substanțe psihoactive în momentul decesului. Intoxicațiile poli-medicamentoase reprezintă un procent de 47 % din totalul intoxicațiilor. Numărul victimelor de sex feminin este semnificativ mai mic decât cel al bărbaților. În perioada la care se referă studiul au existat 3 cazuri de deces în care au

fost implicate substanțe psihoactive ilegale. Concluzia acestui studiu evidențiază o creștere a riscului de deces la tineri în cazul consumului de substanțe psihoactive.

În paralel, au fost aprofundate 5 rapoarte de caz în care au fost implicate substanțe psihoactive. Metodele de analiză moderne și abordările analitice originale utilizate au permis formularea expertizei toxicologice, care a stat la baza redactării raportului medico-legal alături de examenul anatomo-patologic și observațiile din timpul autopsiei sau a examinării medico-legale. Astfel, a fost investigată prezența substanțelor psihoactive în 3 cazuri de deces și două cazuri de agresiune sexuală. Abuzul de substanțe psihoactive utilizate în scop recreativ a fost implicat direct în două cazuri de deces prin supradoză și indirect într-un caz de autoagresiune. În ambele cazuri de deces prin intoxicație au fost implicate cel puțin două substanțe active.

Printre substanțele identificate se numără: diazepam, codeină, amobarbital, lidocaină, N-dimetiltriptamina (DMT) și catinonele sintetice 3,4-metilenedioxipirovalerona (MDPV), 3',4'-metilen-dioxi- α -pirrolidinobutirofenona (MDPBP), consumul acesta din urmă fiind pentru prima dată raportat în România. Interpretarea corectă a datelor analitice s-a realizat prin identificarea metabolitilor urinari alături de compușii activi și prin considerarea datelor de farmacocinetică și metabolism sau după caz a efectului sinergic a compușilor activi în cazul policonsumului.

Studiul acestor cazuri evidențiază atât creșterea riscului de deces cât și creșterea riscului apariției de probleme psihiatrice sau tendința de implicare în acte violente a tinerilor ce consumă substanțe psihoactive în scop recreativ. Totodată, se remarcă orientarea tinerilor către NSPP.

Datorită lipsei de personal specializat și aparaturii necesare există în România o subraportare a cazurilor de deces în relație cu substanțele psihoactive ilegale în special a celor din categoria „noi substanțe cu proprietăți psihoactive” (NSPP), ceea ce face deosebit de importante informațiile cuprinse în prezența teza, cu atât mai mult cu cât se cunoaște încă foarte puțin despre efectele, metabolismul și toxicitatea acestor substanțe.

Conducerea sub influență substanțelor psihoactive este un alt aspect medico-legal studiat în teza de față. În perioada studiată, 13 probe biologice de la persoane implicate în accidente de circulație sau surprinse în trafic au fost analizate, 4 din ele fiind pozitive. Rezultatele analizelor au probat consumul de: tetrahidrocanabinol (THC), diazepam, crack cocaină, extasy, demonstrând în același timp o creștere îngrijorătoare a incidenței acestui fenomen în ultimii ani.

Un alt indicator monitorizat pentru estimarea consumului de droguri în populația generală este numărul de solicitări în legătură cu drogurile înregistrate în serviciile de urgență medicală.

Studiul prezentat în capitolul 4 al prezentei teze examinează solicitările asociate consumul de substanțe psihoactive la persoane sub 30 ani înregistrate în Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului de Județean Galați în perioada 2012-2016. Concluziile studiului au relevat următoarele:

- Din totalul de 483 cazuri înregistrate în perioada menționată, în 92.5% cazuri a fost consemnat generic consumul de substanțe psihoactive, fără ca substanță consumată să poată fi identificată, ceea ce evidențiază ineficientă testării toxicologice actuale din serviciile de urgență din teritoriu și subliniază necesitatea înființării de laboratoare de toxicologie clinică dotate cu aparatură performantă.
- Modelul de consum este predominant consumul singular, calea de administrare a substanțelor fiind predominant prin inhalare, asocierea cu alcoolul fiind în general redusă. Dintre substanțele identificate ponderea cea mai mare o are canabisul. Consumatorii sunt în marea lor majoritate bărbați cu vârstă cuprinsă între 13 – 30 ani, vârstă medie 23 de ani, cu o predispoziție mai accentuată spre consumul recurent sau cronic, comparativ cu femeile.
- Diagnosticile menționate se referă la: intoxicații acute, traumatisme, tulburări psihice sau sevraj. În cazurile de comă înregistrate (3%) substanță consumată nu a fost identificată. Substanțele noi cu proprietăți psihoactive, a căror potențial toxic nu este încă bine stabilit reprezintă un factor de risc crescut pentru apariția de probleme grave de sănătate. Nu există informații sistematizate privind reacțiile provocate de consumul de NSPP în special atunci când sunt asociate cu alte substanțe psihoactive inclusiv alcool

Rezultatele studiilor cuprinse în teza de față oferă o sursă valoroasă de informații în ceea ce privește prevalența substanțelor psihoactive, noile tendințe de consum și profilul utilizatorilor.

Conform estimărilor este de așteptat că utilizarea în scop recreativ a substanțelor psihoactive să fie în continuare o preocupare publică semnificativă. Monitorizarea continuă a deceselor direct sau indirect legate de acestea, dezvoltarea de noi metode de analiză a acestor substanțe, achiziția de aparatură performantă în laboratoarele de toxicologie, instruirea personalului și adaptarea metodologiei din practică medico-legală la astfel de cazuri este impetuos necesară. În mod similar este necesară înființarea de laboratoare de toxicologie clinică

și actualizarea procedurilor referitoare la diagnosticarea corectă a intoxicațiilor cu NSPP în Unitățile de Primiri Urgențe.

Având în vedere riscul sporit de deces prematur printre tineri este de asemenea recomandată aplicarea permanentă a măsurilor de prevenire. Ar trebui să existe o evaluare mai atentă în prescrierea, distribuirea și administrarea de medicamente potențial periculoase pentru tineri deoarece consumul nesupravegheat care poate expune adolescentul/tânărul la un risc crescut de supradozaj. În plus, organele abilitate trebuie să își intensifice eforturile pentru informarea tinerilor în ceea ce privește pericolul reprezentat de consumul de alcool, substanțe psihoactive sau droguri ilegale în special a celor din categoria NSPP.

CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Datele prezentate în acesta lucrare se bazează în mare parte pe interpretarea rezultatelor analizelor toxicologice în raport cu datele culese în timpul autopsiei sau la persoane în viață în timpul examenului clinic, examenul anatomo-patologic, datele de anchetă, istoricul persoanelor implicate și circumstanțele producerii faptelor.

În cadrul studiilor efectuate pentru elaborarea prezenței teze au fost utilizate următoarele metode analitice:

- Metoda de identificare și dozare a compusilor farmaceutici psihoactivi prin cromatografie de lichide de înaltă performanță cu detector cu șir de diode (HPLC-DAD, asistată de biblioteca de spectre Pragst, 2007)
- Metoda de screening pentru compuși psihoactivi din probe biologice, utilizând cromatografia de lichide de ultra-performanță și spectrometria de masă de înaltă rezoluție (U-HPCL Q-Exactive Orbitrap MS)
- Diferitele tehnici de extracție utilizate (lichid-lichid, extracția în faza solidă SPE), purificarea și concentrarea probelor au fost optimizate pentru înlăturarea efectelor matricei.
- Compușii analizați au fost foarte variați și au inclus clase diferite de compuși farmaceutici psihoactivi sau de droguri ilegale inclusiv noi substanțe cu proprietăți psihoactive (NSPP). În cazul drogurilor ilegale toate rezultatele au fost confirmate prin analiză MS-MS, asistată de softul Mass Frontier pentru simularea mecanismelor de fragmentare atunci când standardul analitic a lipsit.

Metodele și abordările analitice utilizate sunt originale și au permis identificarea de substanțe psihoactive ilegale în probele analizate că: tetrahidrocanabiol (THC) și metabolitul

urinar THC-COOH, metilen-dioxi-pirovalenonă (MDPV), 3,4-metilendioximetamfetamină (MDMA), N-dimetiltriptamină (DMT), metilendioxi-alfa-pirolidinobutirofenonă (MDPBP).

În ceea ce privește ultimul compus menționat, este prima oară când este identificat în probe biologice în România. Cu ocazia prezentului studiu de caz a fost realizată caracterizarea spectrală a acestui compus și identificarea unor metaboliti urinar. În toate cazurile analizate s-a urmărit și identificarea metabolitilor compusilor psihoactivi, precum și interpretarea toxicologică a rezultatelor analizelor.

Rapoartele de caz prezentate în mod detaliat au fost completate de studii observaționale și analize statistice pentru perioada cuprinsă între 2012 – 2016.

Aceste studii urmăresc pe de o parte prevalența deceselor în relație cu substanțele psihoactive (inclusiv alcool) la copii și tineri, conform înregistrărilor existente în Serviciul Clinic de Medicină Legală Galați iar pe de altă parte, incidența consumului de substanțe psihoactive/droguri ilegale conform solicitărilor înregistrate la Unitatea de Primiri Urgențe Spitalului Clinic Judetean “Sf. Apostol Andrei” Galați. Rezultatele obținute au permis atât conturarea unui model de consum și evidențierea unor noi tendințe în consumul de substanțe psihoactive la tineri cât și evaluarea statistică a efectelor consumului.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat într-un mod original cu ajutorul unui script original conceput în limbajul de programare Python. Programul conceput poate fi utilizat în viitor pentru prelucrarea statistică a unei cantități mari de date.

Același limbaj de programare a fost utilizat pentru conceperea unui software ce folosește un algoritm de corelare a simptomelor pentru a veni în sprijinul diagnosticării intoxicațiilor datorate substanțelor psihoactive.

Informațiile furnizate în teza sunt cu atât mai valoroase cu cât există o subraportare la nivel oficial a cazurilor de consum sau abuz de droguri/substanțe psihoactive datorată în principal lipsei dotărilor specifice în laboratoarele de toxicologie.

Astfel, continuarea monitorizării și raportării atât din punct de vedere statistic cât și din punct de vedere a incidenței consumului de noi substanțe psihoactive este necesară pentru elaborarea de programe în domeniul prevenirii consumului de droguri.

REFERINȚE SELECTIVE

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, 2013VA: American Psychiatric Publishing.

Becker D.E., Reed K.L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations, *Anesth. Prog.*, 2012; 59(2):90-10.

Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann Emerg Med* 2012; 60:103–5.

Capriola M. Synthetic cathinone abuse. *Clin Pharmacol.* 2013; 5: 109–115.

Chang Y.Y., Ho C.M., Tsai S.K. Cardiac arrest after intraurethral administration of lidocaine, *J. Formos Med. Assoc.*, 2005; 104(8):605-6.

Copeland L., Budd J., Robertson J.R., Elton R.A. Changing patterns in causes of death in a cohort of injecting drug users, 1980-2001. *Arch Intern Med* 2004; 164(11):1214-20.

Corlade M., Studii clinico si chimico- toxicologice ale unor produse etnobotanice Rezulamul tezei de Doctorat, Iasi, 2015. Disponibil la: http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/rezumat_teza_ro_corlade_mihaela.pdf. Accesat, iunie 2017.

Denaro C.P, Benowitz N.L. Poisoning due to class 1B antiarrhythmic drugs. Lignocaine, mexiletine and tocainide. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, 1989; 4(6):412-28.

Dermengiu D., Gorun G. Toxicologie Medico Legală. Ed. Viata Romaneasca, Bucuresti, 2006.

Dermengiu D., Hostiuc S., Radu D. et al., Drug related deaths between 2008 and 2011. A retrospective study in 32 Romanian counties. *Cent. Eur. J. Med.* DOI: 10.2478/s11536-013-0190-5. 2013

Forrest AL. Buprenorphine and lorazepam. *Anaesthesia.* 1983; 38:598.

Fulga I. Farmacologie. Editia II revizuita si adaugita. Editura Medicală, Bucuresti, 2015

Heavne J. E.. Cardiac Toxicity of Local Anesthetics in the Intact Isolated Heart Model: A Review, *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2002; 27:545-555.

Ibáñez M., Pozo Ó. J., Sancho J. V., Orengo T., Haro G., Hernández F. Analytical strategy to investigate 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) metabolites in consumers'

urine by high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2015; DOI 10.1007/s00216-015-9088-1.

Kyle PB, Iverson RB, Gajagowni RG, Spencer L. Illicit bath salts: not for bathing. *J Miss State Med Assoc* 2011; 52:375–377.

LeBeau M, Moyazani A. Drug-facilitated sexual assault. A forensic handbook. London: Academic Press; 2001.

Liu S, Evans DB, Wang R. Correlation of urinary excretion of methadone metabolites with methadone metabolism and analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1978; 204(1):67-76.

McCabe S.E., Cranford J.A., Morales M., Young A. Simultaneous and concurrent polydrug use of alcohol and prescription drugs: Prevalence, correlates, and consequences. *J Stud Alcohol* 2006; 67:529-537.

Meyer M.R., Du P., Schuster F., Maurer H.H., Studies on the metabolism of the alphapyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS, *J Mass Spectrom*. 2010; 45:1426-1442.

Molina D. K. Handbook of forensic toxicology for medical examiners. Ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, New York, SUA, 2010.

Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med* 2012; 60:100–102

Obourn E., febr 2015. Jennifer Logan's death in Peru puts focus on purging ceremonies . CBCnews Canada. Available at: <http://www.cbc.ca/news/canada/jennifer-logan-s-death-in-peru-puts-focus-on-purging-ceremonies-1.2948955>.

Olsen R.W., Li G.D. GABAA receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can J Anesth*, 2011; 58:206–215

Peralta R., Poterack K., Langfield S. Lidocaine Toxicity Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/167309-clinical>, accesed 09.11.2013

Riba J., Rodriguez-Fornells A., Urbano G., Morte A., Antonijoan R., Montero M. *et al*. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage *ayahuasca* in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 154: 85–95.

White J.M., Irvine R.J. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*. 1999; 94:961–972.

Young A., Grey M., Boyd C.J., McCabe S.E.. Adolescent sexual assault and the medical and nonmedical use of prescribed medication. *J. Addict Nurs*. 2011. 11:25-31.

Agencia Națională Antidrog (2015). Studiul național în populația generală privind consumul de tutun, alcool și droguri GPS – 2013. Studii în domeniul drogurilor, 2, (1). <http://www.ana.gov.ro/studii/Raport%20GPS%202013%20site.pdf> EMCDDA, ESPAD (2016).

Comunicat de presa ANA 26 Sep. 2016, Agentia nationala de presa Agerpress, disponibil la: <https://www.agerpres.ro/comunicate/2016/09/26/comunicat-de-presa-ana-15-02-36>.

Raport național privind situația drogurilor 2016 România. Noi evoluții și tendințe. Ministerul Afacerilor Interne, Agenția Națională Antidrog, Bucuresti, 2016.