

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

**INTOXICAȚIA ACUTĂ CU SUBSTANȚE DE ABUZ  
LA COPIL ȘI ADOLESCENT  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. CORIOLAN EMIL ULMEANU**

**Doctorand:**

**CĂTĂLIN CORNELIU STEMATE**

**2019**

## **Mentorilor mei**

## CUPRINS

Introducere.....	5
I. Partea generală .....	6
1. Considerații generale privind drogurile .....	6
1.1. Definiții și aspecte referitoare la terminologie.....	6
1.2. Scurt istoric privind evoluția consumului de droguri.....	7
1.3. Legislația în domeniul drogurilor.....	7
1.4. Incidența și prevalența consumului de substanțe psihoactive în România.....	7
1.5. Clasificarea substanțelor de abuz .....	7
2. Principalele substanțe de abuz .....	8
2.1. Opioide .....	8
2.1.1. Opiul .....	8
2.1.2. Morfina .....	8
2.1.3. Heroina (3,6-diacetilmorfina).....	8
2.1.4. Metadona .....	8
2.1.5. Codeina (metilmorfina) .....	9
2.1.6. Fentanil .....	9
2.1.7. Oxycodona.....	9
2.1.8. Buprenorfina.....	9
2.2. Alcool etilic .....	9
2.3. Sedativ-hipnotice.....	9
2.3.1. Benzodiazepine.....	9
2.3.2. Barbiturice .....	10
2.3.3. Sedativ-hipnotice non-benzodiazepinice.....	10
2.3.3.1. Acidul gama-hidroxi-butiric .....	10
2.3.3.2. Meprobamat.....	10
2.3.3.3. Alte sedativ-hipnotice non-benzodiazepinice.....	10
2.4. Amfetamine.....	10
2.4.1. Metilendioxi-metamfetamina (MDMA, Ecstasy).....	10
2.5. Cocaina (benzoilmetil ecgonină).....	11
2.6. Cannabis .....	11
2.7. LSD .....	11
2.8. Fenciclidina (Fenilciclohexil piperidina, PCP).....	11

2.9. Ketamina .....	11
2.10. Dextrometorfan (DXM) .....	11
2.11. Mescalina (peyote) .....	11
2.12. Substanțe volatile .....	12
2.12.1. Aurolac .....	12
2.13. Substanțe psihoactive noi (SPN, substanțe etnobotanice).....	12
2.13.1. Definiție. Date generale .....	12
2.13.2. Clasificare .....	13
2.13.3. Diagnosticul intoxicației acute .....	13
2.13.4. Diagnosticul de laborator.....	13
2.13.5. Tratamentul în intoxicația acută cu etnobotanice.....	13
2.13.6. Canabinoidele sintetice.....	13
2.13.7. Catinonele sintetice .....	14
2.13.8. Piperazinele .....	14
2.13.9. Halucinogene de origine vegetală.....	14
2.13.9.1. Khat Khat (Catha edulis, Celastraceae).....	14
2.13.9.2. Kratom.....	14
2.13.9.3. Salvia divinorum .....	14
2.13.9.4. Ciuperci halucinogene (magice). Psilocibina .....	14
2.13.9.5. Mandragora (Mandrake).....	14
II. Partea personală .....	15
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	15
4. Metodologia generală a cercetării .....	15
5. Analiza datelor privind pacienții cu intoxicație acută cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic.....	18
5.1 Analiza datelor în funcție de consumul de substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic.....	18
5.2. Analiza datelor celor mai frecvente substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, consumate.....	18
5.2.1. Metadonă .....	18
5.2.2. Opiu .....	18
5.2.3. SPN.....	18
5.2.4. Substanțe halucinogene .....	19
5.2.5. THC .....	19
5.2.6. Cocaină .....	20
5.2.7. Fenciclidină .....	20

5.2.8. Heroină .....	20
5.2.9. LSD.....	20
5.2.10. Asocierea de substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic .....	20
5.3. Analiza datelor în funcție de vârstă.....	20
5.4. Analiza datelor în funcție de sex .....	20
5.5. Analiza datelor în funcție de mediul de proveniență.....	21
5.6. Analiza datelor în funcție de simptomatologie .....	21
5.6.1. Analiza celor mai frecvente simptome .....	22
5.6.1.1. Agitația psihomotorie .....	22
5.6.1.2. Agresivitatea.....	22
5.6.1.3. Bradicardia.....	22
5.6.1.4. Cefaleea .....	22
5.6.1.5. Confuzia .....	22
5.6.1.6. Coma.....	22
5.6.1.7. Convulsiile.....	23
5.6.1.8. Dezorientarea temporo-spațială.....	23
5.6.1.9. Dispneea .....	23
5.6.1.10. Epigastralgiile .....	23
5.6.1.11. Euforia .....	23
5.6.1.12. Halucinațiile .....	23
5.6.1.13. Halucinațiile vizuale.....	23
5.6.1.14. Hiperemia conjunctivală.....	23
5.6.1.15. Hipotonia musculară.....	23
5.6.1.16. Logoreea .....	24
5.6.1.17. Mialgiile .....	24
5.6.1.18. Midriaza.....	24
5.6.1.19. Palpitațiile.....	24
5.6.1.20. Paresteziile.....	24
5.6.1.21. Pierderea stării de conștiență .....	24
5.6.1.22. Precordialgiile.....	24
5.6.1.23. Somnolența .....	24
5.6.1.24. Tahicardia .....	25
5.6.1.25. Tulburările de mers și echilibru.....	25
5.6.1.26. Vărsăturile .....	25
5.6.1.27. Vertijul.....	25

5.7. Analiza datelor în funcție de durata de spitalizare .....	25
6. Analiza datelor privind pacienții intoxicați cu alcool etilic .....	27
Concluzii.....	28
Propunere de protocol de tratament al intoxicațiilor cu substanțe psihoactive noi în Unitatea Primire Urgențe.....	31
Bibliografie .....	33
Anexă.....	37

## Introducere

Centrul European de Monitorizare a Consumului de droguri a semnalat prezența României pe piața de consum a drogurilor din 1996. Semne de creștere a producției și consumului de droguri în Europa au fost semnalate permanent începând din acel an, cei mai noi consumatori fiind adolescenți și tineri din grupa de vârstă 15-24 ani.

Teza de doctorat este structurată în două părți principale (partea generală și partea personală), cuprinzând 6 capitole.

În partea generală, pe baza unei documentații cât mai variate și recente, am prezentat tema la momentul actual în practica și literatura de specialitate.

În partea personală am prezentat rezultatele obținute în urma cercetării efectuate.

Capitolul 1 prezintă considerații generale privind drogurile: definiții și aspecte referitoare la terminologie, un scurt istoric privind evoluția consumului de droguri, legislația în domeniu, incidența și prevalența consumului de substanțe psihoactive în România și o clasificarea substanțelor de abuz. Capitolul 2 tratează principalele substanțe de abuz: definiții, nume de stradă, modul de administrare, clasificare, farmacocinetica și farmacodinamica acestora, tabloul clinic întâlnit în intoxicații, complicațiile și tratamentul în urgență. Capitolul 3 prezintă ipoteza de lucru și obiectivele generale. Capitolul 4 prezintă metodologia generală a cercetării. Capitolul 5 prezintă o analiză a intoxicațiilor cu substanțe psihoactive prezentate la Unitatea Primire Urgențe a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" și internate în secția de Toxicologie (analiză în funcție de vârstă, sex, mediul de proveniență, de consumul de substanțe de abuz singure sau în combinație, de cele mai frecvente substanțe de abuz consumate, de simptomatologia întâlnită și de durata spitalizării). Capitolul 6 prezintă o analiză asemănătoare în ceea ce privește intoxicațiile cu alcool etilic.

Lucrarea prezintă în final concluziile cercetării mele și o propunere de protocol de tratament al intoxicațiilor cu substanțe psihoactive noi în Unitatea Primire Urgențe.

# I. Partea generală

## 1. Considerații generale privind drogurile

### 1.1. Definiții și aspecte referitoare la terminologie

În prezent, din 1982, OMS definește drogul (în sens strict de drog de abuz) ca fiind: "Orice substanță cu efecte psihoactive (capabilă să producă modificări de percepție, a stării de spirit, conștiință și comportament) și susceptibilă de a fi autoadministrată cu un uz nemedical"<sup>1</sup>. Substanțele psihoactive sunt substanțe care, atunci când sunt administrate, afectează procesele mentale (ex. cogniția sau afectul).

Cu toate că există multe definiții date noțiunii de "drog", nu s-a stabilit o terminologie unanim acceptată privind substanțele psihoactive. În prezenta lucrare vom folosi următorii termeni:

- **drog** - substanța supusă controlului internațional, sintetizată sau extrasă prin diverse procedee din produse naturale, cu scopul de a fi utilizată, în afara cadrului medical, în vederea determinării, în mod voluntar și conștient, a unor stări temporare de plăcere care au la bază mutații produse la nivelul funcțiilor organismului uman<sup>2</sup>;
- **precursori** - substanțe chimice supuse controlului internațional, utilizate în mod frecvent în diverse procese tehnologice legale care nu au legătură cu drogurile, dar care sunt esențiale, în sinteza și extracția drogurilor<sup>2</sup>;
- **toxicomanie** - comportament de dependență față de una sau mai multe substanțe psihoactive<sup>3</sup>;
- **dependență** - necesitatea administrării unor doze repetate de drog pentru apariția stării de bine sau pentru a evita starea de rău<sup>4</sup>.;
- **sevrăj** - un grup de simptome variate ca manifestare și gravitate care apar la întreruperea sau reducerea utilizării unei substanțe psihoactive care a fost administrată în mod repetat, de obicei pentru o perioadă îndelungată și/sau în doze crescute<sup>4</sup>;
- **toleranță** - stare adaptivă caracterizată prin scăderea răspunsului la aceeași cantitate de drog sau prin faptul că o doză crescută este necesară pentru a produce același efect farmacodinamic<sup>5</sup>;
- **abuz** - modalitatea prin care (a) un medicament nespecificat este utilizat într-un mod și într-o cantitate nespecificate, și (b) o astfel de utilizare a fost judecată de o persoană sau de un grup ca fiind greșită (ilegală sau imorală) și/sau dăunătoare utilizatorului sau societății sau ambilor.



## **1.2. Scurt istoric privind evoluția consumului de droguri**

Utilizarea de către om a substanțelor psihoactive pentru propria plăcere, în scopuri terapeutice, în ceremonii religioase și ritualuri mistice, se pierde în negura timpului.

## **1.3. Legislația în domeniul drogurilor**

Deși de mii de ani oamenii au cunoscut și utilizat multe droguri naturale (ex. frunza de coca, canabis, opiu, cactus peyote), o reglementare juridică a acestora și impunerea de sancțiuni penale sunt în majoritatea cazurilor apanajul secolului XX.

”Convenția unică privind stupefiantele” din anul 1961 este considerată o piatră de hotar în istoria controlului internațional asupra drogurilor. Aceasta a sistematizat toate tratatele multilaterale privind controlul drogurilor și a extins sistemele de control existente pentru a include și plantele cultivate ca materie primă pentru droguri. Convenția a fost modificată prin ”Protocolul” din 1972.

## **1.4. Incidența și prevalența consumului de substanțe psihoactive în România.**

Raportul ANA 2016 a prezentat incidența drogurilor consumate în România la nivelul populației școlare preluând datele din Studiul național în școli privind consumul de tutun, alcool și droguri (ESPAD 2015). Conform acestor date, canabisul este cel mai consumat drog, în special în rândul tinerilor. Se remarcă o tendință de creștere a consumului de SPN<sup>6-8</sup>.

La nivelul anului 2015 noile substanțe psihoactive (SPN) se situau pe locul doi, după canabis, în topul celor mai consumate droguri, 5,1% dintre elevii de 16 ani incluși în eșantion declarând consumul experimental de SPN și 3,1% menționând că au consumat recent.

## **1.5. Clasificarea substanțelor de abuz**

Drogurile reprezintă o clasă eterogenă de substanțe. Clasificarea acestora după un sistem riguros, științific, este imposibil de realizat.

Clasificarea substanțelor psihotrope se poate face după nenumărate criterii:

1.5.1. Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mintale DSM-V clasifică drogurile în 10 clase care nu sunt complet diferite una de cealaltă<sup>9</sup>.

1.5.2. Clasificare după natură și modalități de obținere<sup>2</sup>.

1.5.3. Clasificare după starea de agregare<sup>2</sup>.

1.5.4. Clasificare după modul de administrare<sup>2</sup>.

1.5.5. Clasificare după dependența generată<sup>10</sup>.

1.5.6. Clasificare după mecanismul de acțiune<sup>11</sup>.

1.5.7. Clasificare după regimul juridic.

1.5.8. Clasificare internațională<sup>12</sup>, în funcție de utilizarea medicală legitimă și de gravitatea dependenței.

1.5.9. Clasificări după efectele asupra sistemului nervos central

1.5.10. Clasificări bazate pe criteriile sociale și de politici sanitare

## **2. Principalele substanțe de abuz**

### **2.1. Opioide**

În sens strict, opioidele sunt acei compuși naturali, semi-sintetici sau sintetici derivați din opiu care se leagă specific de receptorii opioizi și au proprietăți asemănătoare cu unul sau mai mulți opioizi endogeni<sup>13</sup>. În sens mai larg, prin opiaceu se înțelege orice opioid natural derivat din opiu<sup>13</sup>.

Considerații speciale asupra principalilor compuși ai clasei:

#### **2.1.1. Opiul**

Opiul este un latex alb, lăptos care se obține prin incizarea capsulei necoapte a macului (*Papaver somniferum*) și conține două clase farmacologice de substanțe<sup>3,14,15</sup>: fenantreni (morfină, codeină și tebaină) și benzilzochinoline (papaverină, laudanină, noscapină și narceină).

#### **2.1.2. Morfina**

Morfina, cel mai puternic alcaloid natural care se extrage din opiu, este opioidul etalon la care se raportează toți ceilalți derivați în ceea ce privește efectul analgezic și reacțiile adverse.

#### **2.1.3. Heroina (3,6-diacetilmorfina)**

Heroina este un opioid semisintetic sintetizat prin acetilarea morfinei.

#### **2.1.4. Metadona**

Metadona, agonist pur al receptorilor opioizi  $\mu$  cu durată lungă de acțiune, folosit ca drog de sevraj pentru consumatorii cronici de heroină sau ca antialgic în intervenții chirurgicale, cancer, arsuri și alte situații<sup>10,16-19</sup>, este o difenilheptilamină constând dintr-un amestec racemic de dextro- și levo-metadonă (forma activă, responsabilă pentru majoritatea efectelor opioide)<sup>17,20</sup>.

### **2.1.5. Codeina (metilmorfina)**

Codeina este un alcaloid natural al opiului, dar se poate obține și în laborator prin metilarea morfinei. Este folosită în principal pentru combaterea tusei, având și proprietăți analgezice moderate.

### **2.1.6. Fentanil**

Fentanilul este un foarte puternic agonist opioid cu durată scurtă de acțiune și cu largă utilizare medicală. Derivații ilegali sunt sintetizați în laborator în scop de abuz. Determină o foarte mare dependență iar simptomele de sevraj sunt mai severe decât cele ale heroinei<sup>21</sup>.

### **2.1.7. Oxycodona**

Este un agonist opioid semisintetic derivat de tebaină care acționează pe toți receptorii opioizi (cu precădere pe receptorii  $\mu$ ). Cu toate că este similară structural cu codeina, din punct de vedere farmacodinamic este comparabilă cu morfina, având o echivalență de 1:2 față de aceasta<sup>17,22</sup>.

### **2.1.8. Buprenorfina**

Buprenorfina este un derivat semisintetic de tebaină folosit ca analgezic sau ca alternativă la metadonă în tratamentul sevrajului la opioide. Poate fi utilizată și în scop de abuz, mai ales în combinație cu alte substanțe (alcool, benzodiazepine, cocaină, heroină, crack)<sup>66-68</sup>.

## **2.2. Alcool etilic**

Etanolul ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), lichid incolor, volatil, este cel mai folosit drog în întreaga lume.

## **2.3. Sedativ-hipnotice**

Sedativ-hipnoticele reprezintă o grupă eterogenă de substanțe care determină o deprimare a sistemului nervos central, deprimare care este nespecifică, de intensitate diferită și dependentă de doză. La doze mici se produce o deprimare cunoscută sub numele de sedare, doze mai mari au efect hipnotic, dozele foarte mari produc somn anestezic, iar la doze și mai mari survine decesul<sup>26</sup>.

Sedativele deprimă activitatea psihică și motorie, iar hipnoticele sunt medicamente care favorizează instalarea și creșterea duratei somnului, producând o senzație de odihnă și reîmprospătare<sup>19</sup>.

### **2.3.1. Benzodiazepine**

Benzodiazepinele, numite și ”opiul maselor”<sup>27</sup> sunt compuși cu efecte sedative, hipnotice, tranchilizante, miorelaxante și anticonvulsivante.

### **2.3.2. Barbiturice**

Barbituricele, derivați de acid barbituric (rezultat din acid malonic și uree) sunt depressoare ale SNC, cu acțiune sedativă, hipnotică sau anestezică generală. Au un indice terapeutic îngust între sedare și comă sau moarte și reprezintă a doua cauză de intoxicații acute voluntare medicamentoase.

### **2.3.3. Sedativ-hipnotice non-benzodiazepinice**

#### **2.3.3.1. Acidul gama-hidroxi-butiric**

Numit și ”drogul violului”, acidul  $\gamma$ -hidroxi-butiric (acidul 4-hidroxi-butiric, gama-hidroxi-butirat, GHB) este o substanță de abuz care acționează în special ca depressoare a sistemului nervos central, putând fi letală în combinație cu alcoolul sau alte depressoare ale SNC. GHB este și un metabolit endogen al principalului neurotransmițător inhibitor al sistemului nervos central, acidul  $\gamma$ -aminobutiric (GABA). În organism, mai poate fi găsit și în cord, rinichi, ficat, mușchi și țesut adipos brun.

#### **2.2.3.2. Cloralhidrat**

Este folosit în combinație cu alcoolul în scop de abuz. Cloralhidratul și alcoolul au acțiune sinergică, rezultând o sedare profundă care poartă numele ”knock-out drops” sau ”Mickey Finn”<sup>28,29</sup>.

#### **2.3.3.2. Meproamat**

Meproamatul este un derivat de carbamat cu acțiune sedativă la nivelul sistemului nervos central care este de multe ori preferat benzodiazepinelor de către consumatorii cronici de substanțe de abuz. Reduce anxietatea și are acțiune miorelaxantă și de calmare. De obicei este abuzat în combinație cu alcool.

#### **2.3.3.3. Alte sedativ-hipnotice non-benzodiazepinice**

Există date în literatură despre utilizarea în scop de abuz și a altor sedativ-hipnotice non-benzodiazepinice (zolpidem, zaleplon, zopiclonă, glutetimidă, metaqualonă, ș.a.), dar asemenea cazuri sunt izolate.

### **2.4. Amfetamine**

Amfetaminele reprezintă un grup de substanțe cu similitudini structurale și biologice, înrudite cu catecolaminele endogene (epinefrina și norepinefrina) și care, din punct de vedere chimic, sunt derivați de feniletilamină<sup>30-32</sup>.

#### **2.4.1. Metilendioximetamfetamina (MDMA, Ecstasy)**

MDMA este un derivat sintetic de amfetamină (3,4-metilendioximetamfetamină), abuzat pe scară largă mai ales la petreceri și în cluburi.

## **2.5. Cocaina** (benzoilmetil ecgonină)

Cocaina este un alcaloid natural care se extrage din frunzele plantei de coca (*Erythroxylon coca*). Are proprietăți anestezice locale, vasoconstrictoare și stimulante. Este folosită pe scară largă în scop de abuz.

## **2.6. Cannabis**

Canabisul (marijuana) este un preparat obținut din cânepa indiană (*Cannabis sativa*). Această plantă conține peste 489 de substanțe chimice care contribuie la efectele farmacologice și toxicologice ale canabisului. Peste 70 dintre aceste substanțe sunt canabinoizi farmacologic activi aparținând unor subclase sau tipuri diferite: canabigerol (CBG), canabicromen (CBC), canabidiol (CBD), (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahidrocanabinol, (-)- $\Delta^8$ -trans-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^8$ -THC), canabiciclol (CBL), canabielsoin (CBE), canabinol (CBN), canabinodiol (CBND), canabitriol (CBT), diverse alte tipuri de canabinoizi<sup>32,84,195-21</sup>.

## **2.7. LSD**

LSD (D-Dietilamida acidului lisergic, 9,10-didehidro-N,N-dietil-1-6-metilergolin-8-carboxamida), un compus halucinogen cu cele mai puternice efecte psihoactive, a fost sintetizat de Albert Hofmann din acidul lisergic, o substanță naturală extrasă dintr-o ciupercă ce parazitează secara, ergotul ("cornul secarei", *Claviceps purpurea*)<sup>19,54,55</sup>.

## **2.8. Fenciclidina** (Fenilciclohexil piperidina, PCP)

Fenciclidina este o arilciclohexamină, înrudită cu ketamina, utilizată inițial ca anestezic și ulterior abandonată datorită reacțiilor psihotice postoperatorii. PCP prezintă caracteristici halucinogene, depresive și stimulante.

## **2.9. Ketamina**

Ketamina ( $\alpha(\pm)$ -2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona) este un anestezic disociativ care, în funcție de doză, poate fi utilizat ca analgezic, sedativ, anestezic și agent de întreținere a anesteziei. Este o arilcicloalchilamină înrudită structural cu PCP.

## **2.10. Dextrometorfan (DXM)**

Dextrometorfanul este un antitusiv cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, structural înrudit cu codeina.

## **2.11. Mescalina (peyote)**

Mescalina (3,4,5-trimetoxifenetilamina) este un alcaloid natural din clasa fenetilaminelor având asemănări structurale cu adrenalina, noradrenalina și dopamina și cu efecte halucinogene comparabile cu psilocibina și LSD<sup>28,56,57</sup>.

## **2.12. Substanțe volatile**

Sunt substanțe cu structuri chimice variate folosite datorită prețului scăzut, legalității lor, disponibilității pe scară largă și capacității lor de a induce rapid euforie<sup>58</sup>. Sunt utilizate substanțe care pot determina prompt o reacție senzorială plăcută, cu disipare rapidă și simptome minime de mahmureală<sup>59</sup>.

### **2.12.1. Aurolac**

Aurolacul este un lac ce conține diferiți solvenți volatili și este utilizat pentru a vopsi obiecte metalice. Intoxicația cu aurolac este specifică României<sup>16</sup>.

## **2.13. Substanțe psihoactive noi (SPN, substanțe etnobotanice)**

### **2.13.1. Definiție. Date generale**

Comercializate ca "substanțe euforizante legale" (legal highs), "plante euforizante" (herbal highs), "droguri sintetice" (designer drugs), "substanțe chimice de cercetare" (research chemicals), "reactivi de laborator" (laboratory reagents), "îngrășămintele pentru plante", "săruri de baie" (bath salts), "pastile de petrecere" (party pills) substanțele psihoactive noi (SPN) se înmulțesc într-un ritm fără precedent și sunt o provocare semnificativă pentru sănătatea publică. Numărul lor total este în continuă creștere<sup>60</sup>.

Biroul Națiunilor Unite pentru Droguri și Crimă (United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC) folosește doar termenul "new psychoactive substances (NPS)" - substanțele psihoactive noi (SPN), care sunt definite ca „substanțe de abuz, în formă pură sau de preparat, care nu sunt controlate de către Convenția unică privind stupefiantele din 1961 sau de către Convenția Națiunilor Unite privind substanțele psihotrope din 1971, dar care pot constitui o amenințare la adresa sănătății publice”. Termenul de "nou" nu se referă neapărat la descoperiri recente - unele SPN au fost sintetizate în urmă cu 40 de ani - ci la substanțe care au apărut recent pe piață și care nu au fost cuprinse în convențiile mai sus menționate<sup>60,61</sup>.

La rândul său Observatorul European pentru Droguri și Toxicomanie (OEDT - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - EMCDDA) are o viziune similară asupra SPN și le definește astfel: „substanță psihoactivă nouă” înseamnă un nou stupefiant sau un nou drog psihotrop în formă pură sau în preparat; „stupefiant nou” înseamnă o substanță în formă pură sau în preparat, care nu a fost inclusă în tabelele anexate Convenției unice privind stupefiantele din 1961 a Organizației Națiunilor Unite și care poate reprezenta o amenințare la adresa sănătății publice; „drog psihotrop nou”

înseamnă o substanță în formă pură sau în preparat, care nu a fost inclusă în tabelele anexate Convenției privind substanțele psihotrope din 1971 a Organizației Națiunilor Unite și care poate reprezenta o amenințare la adresa sănătății publice<sup>62</sup>.

În România apariția consumului de substanțe psihoactive noi s-a făcut simțită încă din anul 2009, dar a luat amploare începând cu anul 2010 (ajungând și în atenția toxicologilor și a autorităților spre sfârșitul anului 2009, odată cu răspândirea pe scară largă în rândul adolescenților și tinerilor a fenomenului "SPICE"<sup>16</sup>; acest fenomen constă în fumatul unor amestecurile de plante distribuite sub marca "Spice", prezentate ca un "amestec de tămâie exotică care eliberează o aromă bogată", care "nu sunt pentru consumul uman" și care produc efecte similare cu cele ale canabisului<sup>63</sup>).

### **2.13.2. Clasificare**

Deoarece compușii psihoactivi adăugați în SPN se modifică permanent ca răspuns la măsurile de control impuse în diferite țări, combinațiile posibile fiind practic extraordinar de multe, o clasificare unitară a acestora este destul de greu de realizat.

Cele mai frecvente patru criterii ale clasificărilor existente sunt în funcție de sursă, de statutul juridic/medical, de efectul psihoactiv (asupra creierului și minții) și de structura chimică<sup>64</sup>.

În România, în anul 2013, au fost identificate următoarele substanțe cu potențial psihoactiv aflate sub control național<sup>65</sup>: canabinoide sintetice, catinone sintetice, amfetamine, barbiturice, benzodiazepine, analogi de cocaină, piperazine, fenetilamine, triptamine.

### **2.13.3. Diagnosticul intoxicației acute**

Se stabilește pe baza anamnezei și a examenului clinic.

**2.13.4. Diagnosticul de laborator** al intoxicațiilor cu SPN. Este foarte dificil, datorită varietății și permanentei schimbări a structurii compușilor psihoactivi din componența produselor etnobotanice. Necesitând diagnostic prin cromatografie de gaze sau lichide cuplată cu spectrofotometrie de masă<sup>16,66,67</sup>.

**2.13.5. Tratamentul în intoxicația acută cu etnobotanice.** Nu există tratament antidotic. Tratamentul este nespecific și se adresează simptomatologiei pacientului<sup>16</sup>.

### **2.13.6. Canabinoidele sintetice**

**Definiție.** Canabinoidele sintetice (cunoscute și sub numele de canabimimetice sau agoniști sintetici ai receptorilor canabinoizi) sunt substanțe asemănătoare  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinolului ( $\Delta^9$ -THC), principiul activ al canabisului<sup>68</sup>.

### **2.13.7. Catinonele sintetice**

**Definiție.** Catinona ((S)-2-amino-1-fenil-1-propanonă) este un analog natural de beta-ceto-amfetamină care se găsește în frunzele plantei *Catha edulis* (Khat)<sup>69</sup>.

### **2.13.8. Piperazinele**

Piperazinele au fost descrise ca fiind "medicamente nereușite", deoarece unele au fost evaluate ca potențiali agenți terapeutici, dar nu au fost utilizate niciodată. Cea mai cunoscută piperazină care este folosită ca substanță psihoactivă nouă este 1-benzilpiperazina (BZP), dezvoltată ca un potențial medicament antidepresiv, dar s-a constatat că are proprietăți similare cu amfetamina și, prin urmare, poate fi folosită ca substanță de abuz<sup>70</sup>.

### **2.13.9. Halucinogene de origine vegetală**

#### **2.13.9.1. Khat Khat (*Catha edulis*, Celastraceae)**

Arborele khat (*Catha edulis*) este o plantă originară din Cornul Africii și din Peninsula Arabică. Constituenții activi ai plantei sunt alcaloizi simpatomimetici (catina, catidina, catinona)<sup>70</sup>.

#### **2.13.9.2. Kratom**

Kratom este un derivat provenit din arborele "*Mitragyna speciosa*"<sup>71</sup>. Există mai mult de 40 de compuși activi în kratom<sup>72</sup>. Cei mai importanți alcaloizi sunt mitraginina (alcaloidul major, care poate constitui până la 66% în extractul de frunze), mitrafilina și 7-hidroxitmitraginina, având efecte farmacologice asemănătoare morfinei<sup>71</sup>.

#### **2.13.9.3. *Salvia divinorum***

*Salvia divinorum* este o plantă psihoactivă care se găsește în zonele de pădure din Oxaca, Mexic<sup>72</sup>. Dintre toate terpenele izolate din *Salvia divinorum*, singurul cu acțiune halucinogenă dovedită este Salvinorinul A, cel mai puternic halucinogen natural cunoscut până în prezent (fiind activ la o doză de 200 μg)<sup>16</sup>.

#### **2.13.9.4. Ciuperci halucinogene (magice). Psilocibina**

Ciupercile halucinogene, denumite și "ciuperci magice", sunt ciupercile psihotrope care conțin psilocibină și psilocină<sup>72</sup>.

#### **2.13.9.5. Mandragora (Mandrake)**

Cea mai cunoscută este *Mandragora officinarum*. *Mandragora* este cunoscută din vechime pentru efectele sale afrodisiace, vindecătoare, halucinogene și otrăvitoare<sup>72</sup>.



## II. Partea personală

### 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

**Scopul** acestei lucrări doctorale este de a cuantifica în detaliu pacienții minori care fac abuz de substanțe psihotrope sau alcool, analizând vârsta medie din fiecare an de studiu, distribuția pe sex, și mediu de proveniență. De asemenea, un alt obiectiv principal este de a studia consumul fiecărui drog în parte, dar și efectele acestora.

**Obiectivul secundar** este de a calcula numărul de zile de internare necesar pentru fiecare tip de substanță de abuz sau alcool, pentru a putea anticipa ulterior cazurile complexe în funcție de drogurile consumate, de combinațiile dintre acestea sau asocierile cu diverse medicamente.

### 4. Metodologia generală a cercetării

#### Material și metode

Pentru realizarea prezentei teze de doctorat au fost utilizate date culese din fișele de prezentare la Unitatea Primire Urgențe și din foile de internare ale secției de Toxicologie din Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" în perioada 2013-2017. Pentru determinarea tipului de substanță folosită în scop de abuz au fost utilizate teste rapide de screening urinar toxicologic pentru substanțe de abuz și determinări calitative urinare realizate în laboratorul Spitalului Clinic de Urgență București. În perioada studiată, în UPU s-au prezentat 274685 pacienți. Dintre aceștia, s-au internat 52941 într-o secție a spitalului. Numărul de pacienți internați pentru intoxicație cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, a fost de 238, iar numărul de intoxicații cu alcool etilic a fost de 375.

În perioada studiată, cea mai abuzată substanță a fost alcoolul etilic (375 pacienți, 61% din totalul pacienților), intoxicațiile cu etanol menținându-se la un nivel aproape constant pe tot parcursul celor 5 ani. Consumul celorlalte substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, a prezentat o creștere marcată în primii 3 ani, cu un vârf în anul 2015 și o ușoară descreștere în ultimii 2 ani.

Cu excepția anilor 2015 și 2016, când cele două tipuri de abuz au fost la niveluri aproximativ egale, în toți ceilalți ani abuzul de alcool etilic a fost net superior.

Teza de doctorat prezintă două studii:

Primul studiu concentrează toți pacienții internați pentru intoxicații acute cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic. Studiul este prospectiv, observațional, randomizat, realizat în clinica de Toxicologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii ”Grigore Alexandrescu”. Au fost incluși pacienții ce au făcut abuz de droguri de mare risc. Analiza a fost făcută pe o perioadă lungă de timp (5 ani) și include 238 de pacienți. Pacienții au fost pe rând împărțiți în funcție de:

1. Sex;
2. Vârstă;
3. Mediul de proveniență;
4. Substanța de abuz, alta decât alcoolul etilic consumată;
5. Asocierea drogurilor cu alcoolul;
6. Asocierea drogurilor cu alte droguri de mare risc;
7. Asocierea drogurilor cu diverse medicamente;
8. Durata de spitalizare;
9. Simptome sau combinația de simptome.

Al doilea studiu se referă la pacienții cu intoxicații acute cu alcool etilic. Studiul este prospectiv, observațional, randomizat, realizat în clinica de Toxicologie a Spitalului de Urgență pentru Copii ”Grigore Alexandrescu”. Analiza a fost făcută pe o perioadă 5 ani (2013-2017). Astfel că, lotul total este alcătuit din 375 pacienți. Pacienții au fost împărțiți în funcție de:

1. Sex;
2. Vârstă;
3. Mediu de proveniență;
4. Asocierea alcoolului cu drogurile de mare risc;
5. Asocierea alcoolului cu diverse medicamente;
6. Durata de spitalizare.

### **Reprezentabilitatea eșantionului**

Cercetarea de față a fost una selectivă, așadar reprezentativitatea eșantionului, dar și precizia acestuia, au fost o provocare. Mărimea eșantionului a fost condiționată, conform teoriei sondajului statistic, de următoarele criterii: omogenitatea populației raportată la factorii de interes luați în calcul la realizarea studiului, probabilitatea de garantare a

rezultatelor și mărimea intervalului de încredere (eroarea de estimare a rezultatelor). Probabilitatea cu care se garantează datele, adică nivelul de încredere, a fost prestabilită la 95%, în faza de selectare a lotului de studiu. Metoda de calcul a volumului eșantionului ( $n$ ) a depins de volumul colectivității generale ( $N$ ), eroare acceptată de reprezentativitate ( $\Delta x$ ), coeficientul „ $t$ ” corespunzător probabilității de garantare a rezultatelor, proporția ( $p$ ) a componentelor care conțin caracteristica cercetată.

În urma aplicării formulei la numărul și structura pacienților internați în clinica în care a avut loc studiul, pentru intervalul de încredere de 95%, s-a putut identifica un necesar minim de 180 subiecți (pentru o eroare acceptată de maxim 10%) sau 210 pacienți (pentru o eroare acceptată de 5%). Modul de alegere a subiecților participanți și încadrarea într-un volum minim garantat a asigurat eșantionului atât reprezentativitate, cât și precizie.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programelor GraphPad 6 Prism, MedCalc 14.1 și SPSS.

Pentru compararea diferențelor dintre medii au fost folosite testele  $t$  student pentru două loturi, iar când a fost necesară analiza a trei sau mai multe loturi am folosit testul ANOVA, cu corectura Bonferroni.

Pentru analiza corelațiilor au fost folosite testele de corelație disponibile în programul MedCalc 14.1. S-a analizat coeficientul de corelație  $r$ , care poate lua valori între -1 și 1. O corelație invers proporțională între parametrii studiați este definită de o valoare  $r$  între -1 și 0. O valoare de 0, sau apropiată acesteia arată lipsa oricărei corelații, iar relația uniliniară, direct proporțională este definită ca o valoare între 0 și 1 a coeficientului de corelație. Pentru fiecare analiză în parte s-a studiat distribuția Gaussiană a datelor, astfel încât să se folosească coeficientul Pearson, dacă aceasta se respectă și coeficientul Spearman dacă nu se respectă. Analizele cu o valoare  $p$  mai mică de 0,05 au fost validate și considerate semnificative statistic. Aceste corelații au fost reprezentate grafic prin metodele grafice disponibile la analizele de regresie liniară.

Au mai fost necesare și comparații ale frecvențelor de distribuție, a diferiților parametri, pentru care am folosit testul Chi Square și după caz riscul relativ (RR) sau odds ratio (OR) pentru a ridica suspiciuni referitoare la șanse sau riscuri.

Pentru determinarea unor valori ”cut-off-point” au fost folosite curbele ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Această analiză ne relevă și sensibilitatea, specificitatea acestei valori dar, bineînțeles, și aria de sub curbă (AUC). Valoarea  $p$  considerată a fi semnificativă statistic este o valoare sub 0,05, care se obține prin compararea ariei de sub curba analizată cu o arie de sub curbă de 0,5.

## **5. Analiza datelor privind pacienții cu intoxicație acută cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic**

### **5.1 Analiza datelor în funcție de consumul de substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic**

Substanță de abuz, alta decât alcoolul etilic, cea mai utilizată în consum singular sau în combinație, a fost THC, urmat de SPN și substanțele halucinogene.

Există o scădere cu circa 20% a consumului de THC în anul 2015 față de 2013, urmată de creșterea cu aproape același procent a acestui consum în 2016. De asemenea, se observă o evoluție relativ constantă a consumului de SPN, precum și o evoluție relativ oscilantă a consumului de THC+etanol, dar ambele la un nivel mult mai redus (aproximativ un sfert) comparativ cu consumul de THC.

Cea mai frecventă combinație de substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, a fost THC+etanol, urmată de THC+benzodiazepine, LSD+etanol și SPN+etanol.

### **5.2. Analiza datelor celor mai frecvente substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, consumate**

#### **5.2.1. Metadonă**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de metadonă este de 9,33 ani, cu o valoare minimă de 1 an și una maximă de 16 ani.

În cazul pacienților de sex masculin, a existat un vârf al consumului de metadonă în anul 2016, an în care nu s-au înregistrat paciente care să fi folosit această substanță. În anii 2014 și 2017 nu s-a înregistrat consum de metadonă în mediul rural.

#### **5.2.2. Opiu**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de opiu este de 13,35 ani, cu o valoare minimă de 3 ani și una maximă de 16 ani, cea mai mare proporție a consumului înregistrându-se la grupa de vârstă 16 ani.

Cu excepția anului 2013, în care pacientele de sex feminin au consumat mai mult opiu decât pacienții de sex masculin, în toți ceilalți ani, proporția a fost inversă.

#### **5.2.3. SPN**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de SPN este de 15,33 ani, cu o valoare minimă de 1 an și una maximă de 18 ani. Cu excepția anului 2013, când s-a înregistrat un consum de SPN asemănător la ambele sexe și a anului 2016 când au predominat consumatorii de sex feminin, în ceilalți ani pacienții de sex masculin au fost

mai mulți. În anii 2013, 2014 și 2016 nu s-au înregistrat pacienți consumatori de SPN din mediul rural. Consumul de SPN a fost maxim la vârsta de 16 ani în 2014 și 2016.

#### **5.2.4. Substanțe halucinogene**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de substanțe halucinogene este de 15,23 ani, cu o valoare minimă de 13 ani și una maximă de 17 ani. Consumul de substanțe halucinogene a fost mai mare la pacienții de sex feminin doar în anul 2013. În anul 2015 s-au consumat mai multe substanțe halucinogene în mediul rural. Un vârf al consumului de substanțe halucinogene s-a înregistrat în anii 2015 (grupa de vârstă 15 ani) și 2017 (grupa de vârstă 17 ani).

#### **5.2.5. THC**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de THC este de 15,65 ani, cu o valoare minimă de 10 ani și una maximă de 18 ani. Cu excepția anului 2014, în care proporțiile dintre sexe au fost egale, în restul anilor s-au înregistrat mai mulți pacienți de sex masculin. Cei mai mulți pacienți consumatori de THC s-au înregistrat în mediul urban în toată perioada studiată. Se constată că tendința anuală a consumului de THC este crescătoare, cu un maxim în 2014 la grupa de vârstă 16.

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de **THC în combinație cu alte substanțe sau medicamente** este de 15,33 ani, cu o valoare minimă de 12 ani și una maximă de 18 ani. Diferența de vârstă între pacienții care au consumat doar THC și pacienții care au consumat și alte substanțe în combinație cu THC este minimă, de aproximativ 4 luni și nesemnificativă statistic.

**THC în combinație cu benzodiazepine** a fost consumat exclusiv de către pacienții de sex feminin în anii 2014 și 2016, în 2015 fiind consumat doar de sexul masculin (nu s-a consumat în 2013 și 2017, și deloc în mediul rural). Combinația THC-benzodiazepine s-a întâlnit exclusiv la grupa de vârstă 14 ani în 2014 și 2015 și în proporții egale la grupele de vârstă 14 și 15 ani în 2016.

Cel mai frecvent, abuzul de **THC în combinație cu etanol** a fost întâlnit în anul 2016 la grupa de vârstă 13 ani și în 2017 la grupa de vârstă 17 ani. Cu excepția anului 2015, când ambele sexe au consumat în proporții egale THC+etanol, în restul anilor această combinație a fost preferată mai ales de către pacienții de sex masculin. Combinația THC+etanol a fost preferată de către pacienții din mediul urban, iar în mediul rural nu a fost utilizată în anul 2016.

### **5.2.6. Cocaină**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de cocaină este de 15 ani, cu o valoare minimă de 14 ani și una maximă de 16 ani.

### **5.2.7. Fenciclidină**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de fenciclidină este de 15 ani, cu o valoare minimă de 14 ani și una maximă de 16 ani.

### **5.2.8. Heroină**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de heroină este de 15,66 ani, cu o valoare minimă de 14 ani și una maximă de 17 ani.

### **5.2.9. LSD**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după consum de LSD este de 16,66 ani, cu o valoare minimă de 16 ani și una maximă de 18 ani.

### **5.2.10. Asocierea de substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic**

Vârsta medie a pacienților care s-au prezentat la spital după asociere de droguri de mare risc este de 15,44 ani, cu o valoare minimă de 14 ani și una maximă de 18 ani.

## **5.3. Analiza datelor în funcție de vârstă**

Cei 238 de pacienți prezentați la Unitatea Primire Urgențe a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu", de la care s-au prelevat date, au avut vârste cuprinse între 1 an și 18 ani împliniți.

Din analiza datelor rezultă că media de vârstă este de 15,11 ani. Cea mai frecventă valoare este cea de 16 ani, constatată la 29% dintre pacienții investigați.

La grupa de vârstă 13-18 ani, cea mai consumată substanță este THC, singur sau în combinație cu etanolul, precum și SPN.

## **5.4. Analiza datelor în funcție de sex**

Lotul celor 238 de pacienți a fost format din 96 pacienți de sex feminin (reprezentând 40,3% din total) și 142 pacienți de sex masculin (reprezentând 59,7% din total).

Pentru sexul feminin, procentajul maxim se întâlnește în anul 2013 (48,1%), urmat de cel din anul 2016 (45,8%). În toți anii, numărul de pacienți de sex masculin a fost mai mare decât cel al pacienților de sex feminin.

Numărul pacienților de sex masculin este mai mare, atât în ceea ce privește numărul total de consumatori, cât și (cu mici excepții) în cazul fiecărei substanțe în parte.

În cazul sexului feminin există o tendință de înlocuire a consumului de SPN prin cel de THC, mai ales în ultimii doi ani. Consumul de metadonă se menține relativ constant, la un nivel scăzut.

Pentru sexul masculin, se observă mai întâi preponderența consumului de THC, apoi, la un nivel mai scăzut (la circa un sfert), a consumului de SPN, care au o tendință de ușoară creștere în ultimii ani. În cazul opiului există tendința de renunțare la consumul acestuia.

### **5.5. Analiza datelor în funcție de mediul de proveniență**

Lotul celor 238 de pacienți intoxicați cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, a fost format din 44 pacienți proveniți din mediul rural (reprezentând 18,5% din total) și din 194 pacienți din mediul urban (reprezentând 81,5% din total).

Se poate observa că, independent de sex, pacienții din mediul urban sunt majoritari.

Abstracție făcând de vârsta de 10 ani, procentajul maxim pentru mediul rural se află la vârsta de 18 ani (30,8%), urmat de cel de la vârsta de 17 ani (25,6%). Procentajul maxim pentru mediul rural se regăsește în anul 2015 (30,6%), urmat la distanță de cel din 2017 (15,6%).

În mediul urban predomină consumul de THC, iar în mediul rural consumul de LSD+etanol, metadonă, SPN+etanol, SPN+cocaină+etanol și substanțe halucinogene este peste cel din mediul urban, în timp ce consumul de SPN este asemănător în ambele medii de proveniență.

În mediul rural, consumul de THC are o evoluție explozivă în ultimii ani, tinzând să înlocuiască substanțele halucinogene, iar la metadonă și opiu apare tendința de renunțare la consumul acestora.

În mediul urban, consumul de THC se menține, cu variații sensibile, la un nivel foarte ridicat. De asemenea, consumul de SPN se menține relativ constant, dar la un nivel mult mai scăzut.

### **5.6. Analiza datelor în funcție de simptomatologie**

Simptomele cu care s-au prezentat pacienții la spital în urma abuzului de substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, sunt: agitație psihomotorie, agresivitate, alterarea stării generale, amnezie, bradicardie, bradilalie, cefalee, comă, confuzie, convulsii, dezorientare temporo-spațială, dislalie, dispnee, epigastralgie, euforie, greață, halucinații, halucinații vizuale, halucinații vizuale și auditive, hiperemie conjunctivală, hipotonie musculară, logoree, mialgii, midriază, palpitații, parestezii membre superioare și inferioare, pierderea stării de conștiență, pierderea tonusului postural, precordialgii, precordialgii/bradicardie, somnolență, somnolență alternând cu perioade de agitație psihomotorie, tahicardie, tulburări de mers și echilibru, tulburări de vedere, vărsături, vertij.

Cele mai frecvente simptome au fost vărsăturile, somnolența, tulburările de mers și echilibru și agitația psihomotorie.

Din analiza datelor se constată că în anul 2015, s-au prezentat cei mai mulți pacienți (168) cu simptomatologie variată.

### **5.6.1. Analiza celor mai frecvente simptome**

#### **5.6.1.1. Agitația psihomotorie**

Cel mai frecvent, agitația psihomotorie a fost întâlnită în anul 2014, la grupa de vârstă 16 ani (62,5% din cazuri), iar la sexul feminin a fost întâlnită mai frecvent doar în anul 2017.

Agitația psihomotorie nu pare a fi un simptom specific administrării unei substanțe anume. Totuși, cel mai frecvent a apărut în cazul abuzului de THC și SPN. Cocaina, fenciclidina, heroina au fost și ele implicate.

#### **5.6.1.2. Agresivitatea**

Cel mai frecvent, pacienții agresivi au asociat THC cu alte substanțe (în proporție de 60%). Astfel de reacție au mai provocat și cocaina și fenciclidina.

#### **5.6.1.3. Bradicardia**

Bradycardia pare să fie specifică consumului de THC, sau a asocierii THC cu alte substanțe și a consumului de heroină.

#### **5.6.1.4. Cefaleea**

Cefaleea a apărut mai frecvent la grupa de vârstă 15 ani și în mediul urban precum și în proporții egale la ambele sexe.

Cefaleea pare a fi un simptom absolut nespecific, chiar dacă cele mai multe cazuri cu acest simptom la prezentare au făcut abuz de THC sau THC și alte substanțe. Aceasta apare și în cazul administrării de fenciclidină, heroină, opioide sau opiu.

#### **5.6.1.5. Confuzia**

Confuzia a apărut mai frecvent la grupa de vârstă 16 ani, la sexul feminin și în mediul urban.

Confuzia este un simptom absolut specific abuzului de SPN. Aceasta nu a apărut în nici un alt tip de consum ce a necesitat spitalizarea.

#### **5.6.1.6. Coma**

Coma a apărut cu cea mai mare frecvență la pacienții din grupa de vârstă 16 ani, la celelalte grupe de vârstă apărând în proporții egale. De asemenea, coma a apărut mai frecvent în cazul pacienților de sex masculin și la pacienții din mediul urban.

Pacienții ajunși la spital în comă se pare că au consumat opiu în marea lor majoritate (65%) sau au asociat alte substanțe cu THC (35%).



#### **5.6.1.7. Convulsiile**

Convulsiile sunt un simptom absolut tipic și specific abuzului de THC. Acestea nu au apărut la nici un alt tip de internare pentru pacienții toxicomani.

#### **5.6.1.8. Dezorientarea temporo-spațială**

60% dintre pacienții cu dezorientare temporo-spațială au consumat fie THC, fie au asociat THC cu alte substanțe. 40% dintre internările pentru abuzuri cu dezorientare temporo-spațială au fost pentru abuz de SPN.

#### **5.6.1.9. Dispneea**

Dispneea pare să fie un simptom tipic pentru consumul de THC. Aceasta nu a apărut în nici o altă formă de abuz, cu nici un fel de substanță.

#### **5.6.1.10. Epigastralgiile**

Epigastralgiile au apărut cu o frecvență asemănătoare abuzului de THC asociat altor substanțe și abuzului de metadonă. Acestea par să fie specifice, întrucât nu apar și în alte cazuri de internări.

#### **5.6.1.11. Euforia**

Euforia a apărut mai frecvent la pacienții din grupa de vârstă 15 ani, în cazul pacienților de sex masculin și în mediul urban.

Euforia pare să fie, de asemenea, tipică consumului de THC și într-o mai mică măsură cocainei. Euforia nu a mai fost prezentă în nici un alt caz de abuz cu altă substanță.

#### **5.6.1.12. Halucinațiile**

Cel mai frecvent, halucinațiile au apărut în anul 2015 la grupa de vârstă 15 ani, la sexul feminin (cu excepția anului 2013, când au apărut în proporții egale la ambele sexe) și în mediul rural.

#### **5.6.1.13. Halucinațiile vizuale**

Halucinațiile vizuale s-au întâlnit cel mai frecvent la grupa de vârstă 15 ani, la sexul masculin și în mediul urban.

Halucinațiile vizuale sunt un simptom destul de specific, întrucât apar în cazul abuzului de THC și a asocierii THC cu alte substanțe sau în cazul consumului de substanțe halucinogene (50%, 5%, 45%).

#### **5.6.1.14. Hiperemia conjunctivală**

Hiperemia conjunctivală este un simptom absolut specific consumului de THC, întrucât nu apare în nici un alt tip de abuz.

#### **5.6.1.15. Hipotonia musculară**

Ca în cazul precedent, hipotonia musculară este absolut specifică abuzului de THC.

#### **5.6.1.16. Logoreea**

Logoreea pare să fie specifică consumului de SPN. Nici un alt tip de abuz nu a indus logoree în studiul acesta.

#### **5.6.1.17. Mialgiile**

De asemenea, ca în analiza statistică anterioară, mialgiile sunt absolut specifice consumului de SPN.

#### **5.6.1.18. Midriaza**

Midriaza pare să fie specifică consumului de cocaină (în proporție de 73%), dar și abuzului de THC asociat cu alte substanțe (27%).

#### **5.6.1.19. Palpitațiile**

Palpitațiile au avut frecvența maximă la grupa de vârstă 17 ani, la sexul masculin și la pacienții din mediul urban.

Palpitațiile sunt un simptom nespecific și apar în mai multe tipuri de abuz, dar cel mai frecvent în consumul de THC, THC asociat altor substanțe, opiu și SPN.

#### **5.6.1.20. Paresteziile**

Exact ca în cazul midriazei și al mialgiilor, paresteziile sunt absolut specifice abuzului de SPN, acestea nemaiapărând în alte tipuri de consum.

#### **5.6.1.21. Pierderea stării de conștiență**

Pierderea stării de conștiență a fost prezentă în special la grupa de vârstă 15 ani, în cazul sexului feminin și în mediul urban.

Pierderea stării de conștiență a fost observată în cazul abuzului de THC și SPN și nu a mai fost implicată în alte tipuri de consum.

#### **5.6.1.22. Precordialgiile**

Precordialgiile au apărut în mod egal la grupele de vârstă 14, 17 și 18 ani, la sexul masculin și în mediul urban.

Și precordialgiile par să fie un simptom nespecific, acestea fiind frecvente în abuzurile de THC, heroină, cocaină, SPN și substanțe halucinogene.

#### **5.6.1.23. Somnolența**

Somnolența a apărut cel mai frecvent la grupa de vârstă 16 ani și în mediul urban.

În anul 2013 somnolența a fost mai frecventă la sexul feminin, în 2014 a fost întâlnită în proporții egale la ambele sexe, în restul anilor a predominat la sexul masculin.

Somnolența este cel mai nespecific simptom al abuzurilor de substanțe din acest studiu. Aceasta apare cu cea mai mare frecvență în cazul consumului de THC, sau în cazul

asocierii THC-ului cu diferite substanțe (42%, 25%), dar și în cazul utilizării fenciclidinei (2%), metadonei (12%), opioidelor (5%) și a opiului (14%).

#### **5.6.1.24. Tahicardia**

Tahicardia apare în frecvențe aproape egale în cazul abuzului de cocaină, heroină și SPN (30%, 30% și 40%).

#### **5.6.1.25. Tulburările de mers și echilibru**

Tulburările de mers și echilibru au apărut cel mai frecvent la grupa de vârstă 16 ani și în mediul urban (în 2013 și 2014 nu au apărut în mediul rural). Tulburările de mers și echilibru au predominat la sexul feminin doar în anul 2013.

#### **5.6.1.26. Vărsăturile**

Vărsăturile s-au întâlnit cel mai frecvent la grupa de vârstă 16 ani, la sexul masculin și mediul urban.

Vărsăturile par să fie un simptom la fel de nespecific ca somnolența. Sindromul emetic apare în principal după abuzul de THC, dar și după asocierea THC cu alte substanțe. Consumul de heroină, metadonă, opioide și opiu pare să fie, într-o măsură mai mică, legat de acest simptom.

#### **5.6.1.27. Vertijul**

Cel mai frecvent, vertijul a apărut la pacienții din grupa de vârstă 16 ani, la sexul masculin (cu excepția anului 2016, când a fost întâlnit în proporții egale la ambele sexe) și în mediul urban.

Vertijul este un simptom nespecific. Apare în cazul abuzului de: THC, THC asociat altor medicamente, cocaină, fenciclidină, heroină, opioide și opiu.

### **5.7. Analiza datelor în funcție de durata de spitalizare**

Durata de spitalizare a pacienților cu intoxicație cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, a fost cuprinsă între 1 și 6 zile, majoritatea (71,4%) fiind spitalizată doar pentru o zi. Aceeași concluzie este valabilă pentru fiecare sex în parte și pentru fiecare mediu de proveniență în parte.

Indiferent de mediul de proveniență, cei mai mulți pacienți au avut o durată de spitalizare de o zi, predominant fiind cei din mediul urban. Un singur pacient, din mediul rural, a rămas internat 6 zile.

În cele mai multe cazuri, după abuzul de **THC** pacienții au fost spitalizați o singură zi. Totuși, în funcție de vârstă, în general mai mică, au fost necesare și mai multe zile de spitalizare, până la maxim 4.

Și în cazul abuzului de **THC asociat altor substanțe** a fost necesară o singură zi de spitalizare în cele mai multe cazuri dar au fost necesare de multe ori și câte două zile.

Dacă vine vorba de comparat medii, în ceea ce privește zilele de spitalizare ale consumatorilor de THC și a celor de THC care au asociat și alte substanțe, se observă că cei din al doilea lot au nevoie de o spitalizare mai lungă. (1,2 zile față de 1,4 zile). Diferența există și, deși nu este semnificativă statistic, este importantă pentru orice clinică datorită implicațiilor economice.

Consumatorii de **cocaină** au nevoie în medie de două zile de spitalizare.

Consumatorii de **fenciclidină** au nevoie în medie de 1,6 zile de spitalizare.

Un rezultat surprinzător a reieșit din analiza pacienților consumatori de **heroină**. Aceștia au nevoie în medie de 1,3 zile de spitalizare. Doar în cazuri excepționale au fost necesare două sau trei zile de internare.

Numărul de zile de spitalizare pentru consumatorii de LSD este cel mai mare, în medie de 2,6 zile. Cel mai puțin au stat internați pacienții cu reacții minore, dar în general au fost necesare între 2 și 6 zile.

Numărul de zile de spitalizare necesare pentru consumatorii de **metadonă** este mic, în medie de 1,4 zile. Cea mai lungă perioadă de spitalizare a fost de 3 zile.

Pentru consumul de **opiu** au fost necesare maxim 3 zile de internare, în medie 1,6. Deviația standard de 0,7, arată o oarecare complexitate a reacțiilor care pot apărea și complica fiecare caz în parte.

Consumul de **SPN** a dus la un necesar de zile de internare între 1 și 4, cu o medie de 1,6. Totuși este de remarcat faptul că există un număr destul de mare de pacienți cu simptome diverse, grave, ce a dus la spitalizări mai lungi decât în cazul celorlalte droguri analizate.

Consumul de **substanțe halucinogene** a dus în general la o spitalizare redusă, de o zi în majoritatea cazurilor. Pacienții care au stat internați 4 zile au fost considerați cazuri excepționale, programul statistic considerându-i ca fiind valori aberante.

## 6. Analiza datelor privind pacienții intoxicați cu alcool etilic

În intervalul de timp studiat s-au internat 375 de pacienți cu intoxicație acută cu alcool etilic. Aceștia au avut vârste cuprinse între sub 1 an (0 ani) și 18 ani împliniți.

Media de vârstă este de 14,34 ani. Cea mai frecventă valoare este cea de 16 ani, constatată la peste un sfert dintre pacienții investigați.

Pentru sexul feminin, abstracție făcând de vârstele mici, procentajul maxim se întâlnește la 14 ani (41,4%), urmat de cel de la 18 ani (38,9%).

Procentajul maxim pentru mediul rural se regăsește în anul 2014 (41,5%), urmat la distanță de cel din 2017 (27,5%).

Tendința vârstelor pacienților internați pentru abuz de alcool se menține în ultimii ani în jurul vârstei de 14 ani, cu foarte mici variații de aproximativ 6-8 luni.

Pentru sexul feminin, procentajul maxim se întâlnește în anul 2016 (45,1%), urmat de cel din anul 2015 (35,6%).

Lotul celor 375 de pacienți a fost format din 100 pacienți (reprezentând 26,7% din total) proveniți din mediul rural și din 275 pacienți (reprezentând 73,3% din total) proveniți din mediul urban.

În mediul urban proporția pacienților de sex feminin a fost mai mare decât cea a pacienților de sex masculin.

Abstracție făcând de vârstele sub 13 ani, procentajul maxim pentru mediul rural se află la vârsta de 18 ani (33,3%), urmat de cel de la vârsta de 16 ani (27,0%).

Lotul celor 375 de pacienți a fost format din 133 pacienți (reprezentând 35,5% din total) de sex feminin și din 242 pacienți (reprezentând 64,5% din total) de sex masculin.

Durata de spitalizare a fost cuprinsă între 0 și 4 zile, majoritatea pacienților (81,9%) fiind spitalizată doar o zi. Aceeași concluzie este valabilă atât pentru fiecare sex în parte, cât și pentru fiecare mediu de proveniență în parte.

Pacienții care au asociat alcoolului, alte substanțe de abuz sau medicamente nu au o vârstă semnificativă statistic mai mare decât cei care au consumat doar alcool, vârsta medie a ambelor grupuri fiind în jur de 15 ani.

Există o diferență semnificativă statistic între numărul zilelor de internare necesar pentru pacienții care au asociat alcoolul cu drogurile (2 zile) față de cei care au consumat doar alcool.

## Concluzii

1. Studiul personal este primul studiu național care cuantifică în detaliu intoxicațiile cu substanțe de abuz la copil și adolescent, urmărind succesiunea informațiilor de la prezentarea în unitatea de primire urgențe până la externarea din secția de toxicologie și terapie intensivă pediatrică, utilizând metoda prospectivă, observațională.

2. Etiologia intoxicațiilor acute cu substanțe de abuz este dominată de alcoolul etilic fiind notată la un număr de 375 de pacienți (61% din numărul total al cazurilor analizate), intoxicațiile acute etanolice menținându-se la un nivel aproximativ constant pe tot parcursul celor 5 ani studiați.

3. Cu toate acestea, comparând datele studiului personal cu datele publicate în literatura de specialitate referitoare la grupa de vârstă analizată, am constatat că numărul pacienților cu intoxicații cu alcool etilic este cu mult sub valoarea națională și europeană.

4. După alcoolul etilic, substanțele cel mai frecvent implicate în intoxicațiile acute cu substanțe de abuz sunt canabisul și canabinoidele de sinteză (singure sau în combinație) identificate în examenele toxicologice prin compusul THC urmate la mare distanță de alte substanțe psihoactive noi și de substanțele halucinogene.

5. Intoxicațiile acute cu canabis și canabinoide de sinteză au avut o creștere explozivă în ultimii ani în detrimentul celorlalte substanțe psihoactive noi și al substanțelor halucinogene, în special în ultimii 2 ani ai perioadei studiate.

6. Intoxicațiile acute cu metadonă, deși înregistrate într-un număr mic s-au menținut la un nivel constant pe întreaga perioadă analizată.

7. Au fost evidențiate de asemenea frecvente combinații mai ales în intoxicațiile mai severe, cele mai frecvente fiind THC+etanol, urmată de THC+benzodiazepine, LSD+etanol și SPN+etanol.

8. În ceea ce privește repartiția pe sexe, în lotul studiat nu s-a evidențiat o diferență semnificativă statistic între sexul masculin și cel feminin.

9. Analizând însă corelația între sex și substanța de abuz incriminată, am constatat că sexul masculin este preponderent în intoxicația acută cu canabis și canabinoide de sinteză, dar și în intoxicația acută cu metadonă, în timp ce combinația acestora cu benzodiazepine a fost întâlnită numai la sexul feminin.

10. Un alt parametru analizat a fost mediul de proveniență al pacienților cu intoxicații acute cu substanțe de abuz, studiul evidențiind că nu există o diferență semnificativă statistic între mediul urban și cel rural în lotul total de 613 pacienți.

11. Analizând separat cele două categorii (subloturi), intoxicațiile acute cu alcool etilic și intoxicațiile acute cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, am constatat însă că acest lucru este valabil în cazul alcoolului etilic în timp ce în cazul substanțelor de abuz, altele decât alcoolul etilic, proveniența din mediul urban este predominantă comparativ cu mediul rural (194 pacienți = 81,5% față de 44 pacienți = 18,5% din totalul celor 238 de cazuri cu intoxicații acute cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic). De asemenea, s-a observat că în mediul rural intoxicațiile acute cu combinații între alcoolul etilic și alte substanțe de abuz sunt mai frecvente decât în mediul urban.

12. Vârsta medie a pacienților cu intoxicații acute cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic, a fost 15,11 ani, cel mai frecvent implicată fiind vârsta de 16 ani (29% dintre pacienții investigați).

13. Analizând parametrul vârstei medii separat pe cele două subloturi, s-au constatat valori similare - 14,34 ani, cu cea mai frecventă vârstă implicată, 16 ani în cazul intoxicațiilor acute cu alcool etilic și respectiv 15,11 ani cu maxim de incidență 16 ani în cazul intoxicațiilor acute cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic.

14. Analizând vârsta medie la fiecare tip de substanță implicată, am constatat că cea mai mică vârstă medie a fost înregistrată în cazul metadonei - 9,33 ani, iar cea mai mare în cazul LSD - 16,66 ani, aceasta variind nesemnificativ în jurul valorii lotului: 14,33 ani la celelalte substanțe.

15. Cele mai frecvente simptome întâlnite în intoxicația acută cu substanțe de abuz, altele decât alcool etilic au fost: vărsăturile, somnolența, tulburările de mers și echilibru și agitația psihomotorie.

16. În cazul intoxicațiilor acute cu alcool etilic, tabloul clinic este dominat de vărsături, tulburări de mers și echilibru, alterarea senzoriului mergând de la somnolență până la comă de diferite grade.

17. Somnolența este cel mai nespecific simptom în intoxicațiile acute cu substanțe de abuz apărând însă cu frecvența cea mai mare în cazul intoxicațiilor acute cu alcool etilic, canabis și canabinoide de sinteză. Intoxicațiile acute cu alcool etilic au fost responsabile de cel mai mare număr de cazuri cu comă observate.

19. Agitația psihomotorie nu pare să fie un simptom specific unei anumite intoxicații, fiind totuși unul din simptomele care pun probleme deosebite în ceea ce privește îngrijirea acestor pacienți; trebuie să menționăm că a fost cel mai frecvent întâlnită în intoxicațiile cu canabis și substanțe psihoactive noi.

20. Euforia, simptom întâlnit în intoxicațiile acute cu alcool etilic, a mai fost întâlnită și în intoxicațiile cu canabis și canabinoide de sinteză și cocaină.

21. În cadrul manifestărilor neurologice, o mențiune specială trebuie acordată convulsiilor care, deși s-au înregistrat într-un număr foarte mic de cazuri, studiul relevă faptul că este un simptom absolut tipic și specific intoxicațiilor cu canabis și canabinoide de sinteză.

22. Tulburările cardiovasculare: precordialgii, bradicardie sau tahicardie, au fost notate predominant în intoxicațiile acute cu substanțe de abuz, altele decât alcoolul etilic.

23. În intoxicațiile acute cu substanțe psihoactive noi au fost întâlnite simptome absolut specifice care nu au mai fost notate în cazul celorlalte substanțe de abuz: mialgiile și paresteziile, precum și simptome similare cu cele din intoxicațiile acute cu alcool etilic, dar care nu se întâlnesc la celelalte substanțe de abuz: logoreea și confuzia.

24. În lotul studiat, hiperemia conjunctivală este un simptom absolut specific intoxicațiilor acute cu alcool etilic și intoxicațiilor acute cu canabis și canabinoide de sinteză, nemaifiind întâlnită în cazul altor substanțe de abuz.

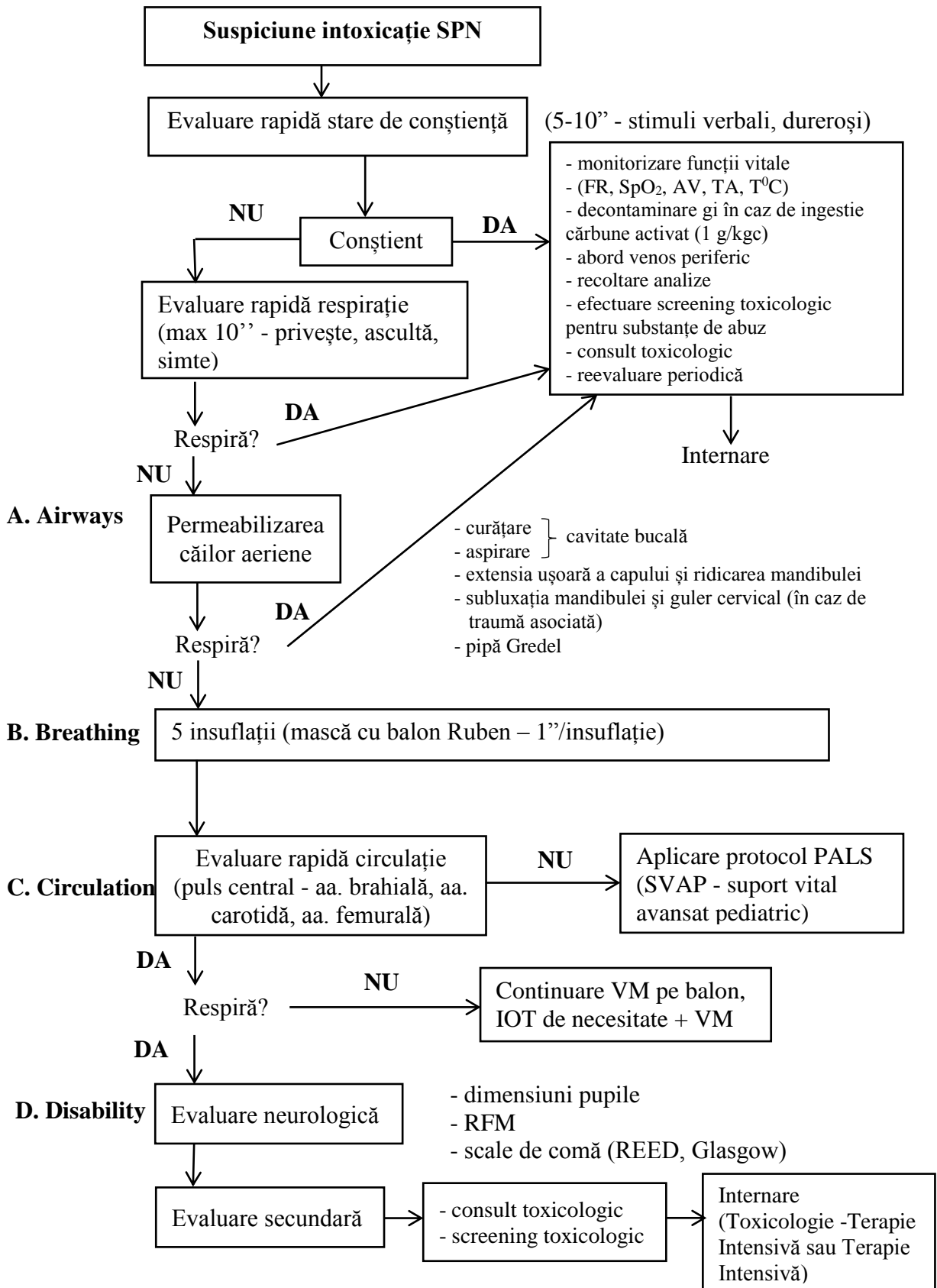
25. Durata de spitalizare a pacienților cu intoxicații acute cu substanțe de abuz a fost între 1 și 6 zile, majoritatea (77,81%) fiind spitalizată pentru o zi, prelungindu-se în mod excepțional la 2-3 zile în cazul alcoolului etilic, sau mai mult, maximum 6 zile în cazul substanțelor de abuz altele decât alcoolul.

26. Factorii care au determinat prelungirea duratei de spitalizare au fost gravitatea simptomatologiei (neurologică sau cardiovasculară) și uneori încadrarea pacienților drept „probleme sociale”. În cazul alcoolului etilic, singurul factor care a dus la creșterea duratei de spitalizare a fost asocierea acestuia cu alte substanțe de abuz.

27. Intoxicațiile acute cu substanțe de abuz la copil și adolescent, deși nu reprezintă o incidență crescută în patologia de urgență pediatrică - 0,22% din prezentările UPU și 1,16% din internări, prin gravitatea, varietatea, nespecificitatea simptomelor, precum și datorită dificultăților de diagnostic, constituie una din problemele deosebite cu care se confruntă atât medicul urgentist cât și pediatrul.



## Propunere de protocol de tratament al intoxicațiilor cu substanțe psihoactive noi în Unitatea Primire Urgențe



Principii de tratament:

1. Decontaminare gastro-intestinală (lavaj gastric, cărbune activat);
2. Corectarea hipoxemiei prin menținerea unei ventilații adecvate;
3. Acces vascular - intravenos sau intraosos;
4. Tratamentul complicațiilor:
  - a. hipotensiune arterială/șoc - repleție volemică - fluide - soluție NaCl 0,9% - 20ml/kg ±  
Noradrenalină - 0,01-0,5 μg/kg/min;
  - b. tratamentul agitației: benzodiazepine (Midazolam - 0,05-0,1 mg/kg)
  - c. tratamentul convulsiilor: benzodiazepine sau barbiturice;
  - d. tratamentul aritmiilor cardiace;
  - e. corectarea acidozei metabolice: corectarea hipoxiei și hipovolemiei, eventual bicar-  
bonat de sodiu 8,4%;
  - f. în caz de manifestări de tip psihotic - Clorpromazină 0,3 mg/kg.

## Bibliografie

1. Agenția Națională Antidrog. Clasificarea drogurilor [Internet]. Available from: [http://www.ana.gov.ro/reducereaofertei\\_clasificarea.php](http://www.ana.gov.ro/reducereaofertei_clasificarea.php)
2. Trandafir FD. Traficul ilicit de droguri și terorismul. Bioterra; 2007.
3. Richard, Denis; Senon JL. Dictionar de droguri, toxicomanii și dependențe. Abraham P, editor. București: Editura Științelor Medicale, Editura Juridică; 2005. 752 p.
4. World Health Organization (WHO). Lexicon of Alcohol and Drug Terms. World Health Organization; 1994. 65 p.
5. Kramer, J.F., Cameron DC. A manual on drug dependence. WHO (World Health Organization); 1975. 106 p.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). ESPAD Report 2015 - Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. 2016.
7. Agenția Națională Antidrog. Studiul național în populația generală privind consumul de tutun, alcool și droguri GPS - 2013. 2015.
8. Agenția Națională Antidrog. Studii în domeniul drogurilor Raport de cercetare Vol. 3, Issue 1, Studiul național în școli privind consumul de tutun, alcool și droguri ESPAD - 2015. București; 2016.
9. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL manual of MENTAL DISORDERS DSM 5.
10. Macovei, Radu Alexandru; Galetescu, Emanoil; Vasilescu, Lucian; Tihan, Eusebiu; Căpăstraru C. Elemente de toxicologia drogurilor. Aspecte medicale, toxicologice, psihosociale, psihiatrice și juridice. București: FOCUS; 2006. 772 p.
11. Lüscher C, Ungless MA. The Mechanistic Classification of Addictive Drugs [Internet]. PLoS Medicine Public Library of Science; Nov 14, 2006 p. e437. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030437>
12. Gârbuleț I. Traficul și consumul ilicit de droguri. Editura Hamangiu; 2008. 384 p.
13. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnutt C. Pharmacology of Opioids – Part 1 [Internet]. Vol. 64, Anaesthesia Tutorial of the Week. 2007. Available from: <https://www.aagbi.org/sites/default/files/64-Pharmacology-of-Opioids-part-I.pdf>
14. Zedeck BE, Zedeck MS, Zedeck, Beth E., Zedeck MS. Forensic Pharmacology. 1 edition. Chelsea House; 207AD p. 88–111.
15. Maisto SA, Galizio M, Connors GJ (Gerard J. Drug Use and Abuse. Belmont: Wadsworth; 2011. 510 p.
16. Ulmeanu C.E. NVG. Intoxicațiile acute la copil și adolescent. Oltenița: Ed. Tridona; 2015. 357 p.
17. Shafer SL, Flood P. The pharmacology of opioids. Geriatric Anesthesiology. 2008. p. 209–28.
18. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Terminology and Information on Drugs. United Nations Office at Vienna; 2016. 83 p.
19. Șorodoc, Laurențiu; Lionte, Cătălina; Frasin, Mihai; Andrei, Radu; Simionescu, Victorița; Petriș O. Toxicologie clinică de urgență - volumul 1. Iași: Editura Junimea; 2005. 345 p.
20. Prelipceanu, D., Cicu G. Ghid clinic de tratament substitutiv al dependenței de opiacee. București: Editura Asociației Psihiatrice Române; 2010. 106 p.
21. Bigelow, Barbara C.; Edgar KJ. UXL Encyclopedia of drugs and addictive substances. Farmington

- Hills: Thomson Gale; 2006.
22. Ordóñez Gallego A, González Barón M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2007 May;9(5):298–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525040>
  23. Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. *Curr Drug Abuse Rev* [Internet]. 2011 Mar;4(1):28–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466501>
  24. Varescon I, Vidal-Trécan G, Nabet N, Boissonnas A. Buprenorphine abuse: high dose intravenous administration of buprenorphine. *Encephale* [Internet]. 28(5 Pt 1):397–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12386540>
  25. Vigezzi P, Guglielmino L, Marzorati P, Silenzio R, De Chiara M, Corrado F, et al. Multimodal drug addiction treatment: A field comparison of methadone and buprenorphine among heroin- and cocaine-dependent patients. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2006 Jul;31(1):3–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814005>
  26. Fulga I. *Farmacologie*. Ed. II-a. București: Editura Medicală; 2015. 828 p.
  27. Lader M. Benzodiazepines - the opium of the masses? *Neuroscience* [Internet]. 1978 Feb;3(2):159–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0306452278900982>
  28. Tintinalli, Judith E.; Stapczynski, Stephan J.; Ma, John O.; Yealy, Donald M.; Meckler, Garth D.; Cline DM. *Tintinalli's Emergency Medicine*. eighth edi. McGraw-Hill Education; 2016. 2173 p.
  29. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Therapeutics*. 12 th edit. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education; 2011. 2109 p.
  30. Brent J, Dargan, Paul; Burkhart K, Hatten, Benjamin; Megarbane B, Palmer, Robert; White J, editors. *Critical Care Toxicology Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. second ed. Springer International Publishing AG; 2005. 2988 p.
  31. Nelson, L.S., Lewin, N.A., Howland, M.A., Hoffman, R.S., Goldfrank, L.R., Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Ninth Edit. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. 1940 p.
  32. Nichols DE. Differences Between the Mechanism of Action of MDMA, MBDB, and the Classic Hallucinogens. Identification of a New Therapeutic Class: Entactogens. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 1986 Oct;18(4):305–13. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.1986.10472362>
  33. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry* [Internet]. 2012;7(4):149–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408483><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3570572>
  34. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* [Internet]. 2007 Aug 1;4(8):1770–804. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbdv.200790152>
  35. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2000 Aug 15;97(17):9561–6. Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920191>
36. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* [Internet]. 2000 Mar 2;404(6773):84–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716447>
  37. Rock E, Bolognini D, Limebeer C, Cascio M, Anavi-Goffer S, Fletcher P, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2012 Apr;165(8):2620–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827451>
  38. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-) 9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1998 Jul 7;95(14):8268–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653176>
  39. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic Effect of the Synthetic Cannabinoid CT-3 on Chronic Neuropathic Pain. *JAMA* [Internet]. 2003 Oct 1;290(13):1757. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519710>
  40. McCarberg BH, Barkin RL. The Future of Cannabinoids as Analgesic Agents: A Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Overview. *Am J Ther* [Internet]. 2007 Sep;14(5):475–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890938>
  41. Russo EB, McPartland JM. Cannabis is more than simply  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2003 Feb 19;165(4):431–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12491031>
  42. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2007;9(4):413–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286801>
  43. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2012;2(6):241. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736954/>
  44. Mechoulam R. Plant cannabinoids: A neglected pharmacological treasure trove. Vol. 146, *British Journal of Pharmacology*. 2005. p. 913–5.
  45. Kauert GF, Ramaekers JG, Schneider E, Moeller MR, Toennes SW. Pharmacokinetic Properties of 9-Tetrahydrocannabinol in Serum and Oral Fluid. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2007 Jun 1;31(5):288–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579974>
  46. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2014 Mar;14:56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509411>
  47. Perez-Reyez M, Reid White W, McDonald SA, Hicks RE, Robert Jeffcoat A, Edgar Cook C. The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1991 Nov 1;40(3):691–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009130579190384E>
  48. Appendino G, Chianese G, Tagliatela-Scafati O. Cannabinoids: Occurrence and Medicinal Chemistry. *Curr Med Chem* [Internet]. 2011 Mar 1;18(7):1085–99. Available from:

- <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=18&issue=7&spage=1085>
49. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci* [Internet]. 2005 Dec 22;78(5):539–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199061>
  50. Shannon, Michael; Borron, Stephen W.; Burns M, editor. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Philadelphia, PA.: Saunders, Elsevier Inc.; 2007. 1527 p.
  51. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2012 Jul;109(29–30):495–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008748>
  52. Felder CC, Joyce KE, Briley EM, Mansouri J, Mackie K, Blond O, et al. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* [Internet]. 1995 Sep;48(3):443–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7565624>
  53. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems. *JAMA* [Internet]. 2015 Jun 23;313(24):2474. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103031>
  54. Jacobs BL, Trulson ME. Mechanisms of action of LSD: The study of serotonin-containing neurons in the brain may provide the key to understanding drug-induced hallucinations and their relationship to dreams and psychosis [Internet]. Vol. 67, *American Scientist*. Sigma Xi, The Scientific Research Honor Society; p. 396–404. Available from: <https://www.jstor.org/stable/27849328>
  55. Kuhar, Michael J.; Liddle H. *Drugs of abuse*. Marshall Cavendish Reference; 2012. 321 p.
  56. Bruhn JG, De Smet PAGM, El-Seedi HR, Beck O. Mescaline use for 5700 years. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 May 25;359(9320):1866. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044415>
  57. Cengisiz C, Bal U, Ulutas K, Daglioglu N. Mescaline abuse via peyote cactus: the first case report in Turkey. *Anatol J Psychiatry* [Internet]. 2016;17(3):68. Available from: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=227565>
  58. Baydala L. Inhalant abuse. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2010 Sep;15(7):443–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886449>
  59. Williams, Janet F.; Storck MC on SAC on NACH. Inhalant abuse. *Pediatrics* [Internet]. 2007 May 5;119(5):1009–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510062>
  60. Agenția Națională Antidrog. Info DROG [Internet]. Available from: <http://www.infodrog.ro/substante-psihoactive.html>
  61. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). What are NPS? [Internet]. Available from: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
  62. Consiliul Uniunii Europene. Decizia Consiliului Uniunii Europene nr 2005/387/JAI din 10 mai 2005 privind schimbul de informații, evaluarea riscurilor și controlul noilor substanțe psihoactive [Internet]. *Jurnalul oficial al Uniunii Europene* 2005 p. 170–5. Available from:

- <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/1220f240-3f1a-4a14-9df7-9cd2b297f4bb/language-en>
63. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Understanding the Spice Phenomenon [Internet]. Thematic Papers. 2009. p. 25. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>
  64. Measham F, Newcombe R. What's So 'New' About New Psychoactive Substances? Definitions, Prevalence, Motivations, User Groups and A Proposed New Taxonomy. In: The SAGE Handbook of Drug and Alcohol Studies [Internet]. 1 Oliver's Yard, 55 City Road London EC1Y 1SP: SAGE Publications Ltd; 2016. p. 576–96. Available from: <http://sk.sagepub.com/Reference/the-sage-handbook-of-drug-alcohol-studies-v1/i4432.xml>
  65. Agenția Națională Antidrog. Raport național privind situația drogurilor 2014 - Raportul anual către Sistemul European de Avertizare Timpurie [Internet]. 2015. Available from: [http://www.ana.gov.ro/rapoarte\\_nationale.php](http://www.ana.gov.ro/rapoarte_nationale.php)
  66. Dignam G, Bigham C. Novel psychoactive substances: a practical approach to dealing with toxicity from legal highs. *BJA Educ* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Jun 3];17(5):172–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534917300525>
  67. Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging Drugs of Abuse. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2014 Feb;32(1):1–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862713000813>
  68. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). BZP/piperazines profile (chemistry, effects, other names, synthesis, mode of use, pharmacology, medical use, control status) [Internet]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>
  69. Prosser JM, Nelson LS. The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *J Med Toxicol* [Internet]. 2012 Mar 23;8(1):33–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13181-011-0193-z>
  70. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). The challenge of new psychoactive substances [Internet]. United Nations Publication. 2013. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/the-challenge-of-new-psychoactive-substances---global-smart-programme.html>
  71. Patil V, Tewari A, Rao R. New psychoactive substances: Issues and challenges [Internet]. *Journal of Mental Health and Human Behavior* Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2016 p. 98. Available from: <http://www.jmhbb.org/text.asp?2016/21/2/98/193427>
  72. Ling-yi F, Altansuvd B, Eunyoung H, Heesun C, Jih-Heng L. New psychoactive substances of natural origin: A brief review [Internet]. Vol. 25, *Journal of Food and Drug Analysis*. 2017. p. 461–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.conricyt.org/science/article/pii/S1021949817300844>

## Anexă