

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

*Cercetări privind caracterizarea consumatorilor de droguri și
diagnosticul analitic al consumului*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BACONI DANIELA LUIZA**

**Student-doctorand:
CIUCĂ (CĂS. ANGHEL) DANIELA-MĂDĂLINA**

2023

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

*Cercetări privind caracterizarea consumatorilor de droguri și
diagnosticul analitic al consumului*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BACONI DANIELA LUIZA**

**Student-doctorand:
CIUCĂ (CĂS. ANGHEL) DANIELA-MĂDĂLINA**

2023

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate.....	9
Lista cu abrevieri și simboluri	11
Introducere.....	15
1. Motivarea alegerii temei	15
2. Ipoteze de lucru	16
I. Stadiul actual al cunoașterii.....	18
1. Considerații generale privind consumul de substanțe de abuz.....	18
1.1. Aspecte privind terminologia – definiții	18
1.2. Evoluția consumului de droguri la nivel mondial și la nivel național	18
1.2.1. Evoluția consumului de droguri la nivel mondial	18
1.2.2. Evoluția consumului de droguri la nivelul României	20
1.3. Testarea pentru consumul de droguri.....	21
2. Principalele substanțe de abuz.....	24
2.1. Opiacee.....	24
2.2. Stimulante.....	27
2.2.1. Amfetamine	27
2.2.2. Cocaina.....	28
2.2.3. Metilendioxi-amfetamina	30
2.2.4. Khat.....	31
2.2.5. Catinone sintetice	33
2.3. Halucinogene	36
2.3.1. Mescalina	38
2.3.2. LSD.....	39
2.3.3. Ketamina	40

2.3.4.	Dextrometorfan.....	41
2.3.5.	Fenciclidina (PCP).....	42
2.3.6.	Acidul γ -hidroxibutiric (GHB).....	43
2.3.7.	Canabis.....	44
2.3.8.	Canabinoizi sintetici	46
2.4.	Substanțe de abuz medicamentoase.....	50
2.4.1.	Barbiturice.....	50
2.4.2.	Benzodiazepine.....	50
2.5.	Inhalanți.....	51
2.6.	Substanțe de abuz ale cotidianului.....	52
2.6.1.	Alcool etilic	52
3.	Evaluarea critică a metodelor analitice publicate în literatură pentru analiza canabinoizilor sintetici și a catinonelor din probe biologice.....	54
4.	Evaluarea critică a metodelor analitice publicate în literatură pentru determinarea metadonei și a metabolitului EDDP din probe biologice.....	58
II.	Contribuții personale.....	61
	Introducere.....	61
5.	Evaluarea gradului de cunoaștere și a consumului de droguri pe baza unui studiu internațional în populația generală.....	63
5.1.	Introducere.....	63
5.2.	Metoda de cercetare.....	63
5.2.1.	Analiza preliminară.....	63
5.2.2.	Metoda de cercetare.....	66
5.3.	Designul studiului.....	67
5.4.	Rezultate.....	70
5.4.1.	Prima parte a chestionarului.....	70

5.4.2. Partea a doua a chestionarului	78
5.5. Limitările studiului	87
5.6. Concluzii	88
6. Conturarea tendințelor în consumul de droguri prin analiza bazei de date a Asociației Române Anti-SIDA (ARAS).....	89
6.1. Introducere.....	89
6.2. Metoda de cercetare	89
6.3. Rezultate.....	89
6.4. Limitări.....	92
6.5. Concluzii	92
7. Studiu retrospectiv cu privire la caracterizarea hematologică, biochimică și cardiologică a consumatorilor de droguri incluși în programul de tratament în cadrul C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”	93
7.1. Introducere.....	93
7.2. Metoda de cercetare	97
7.3. Rezultate.....	98
7.3.1. Caracterizarea demografică a grupului de studiu	99
7.3.2. Tipul de substanță de abuz	101
7.3.3. Tratament de substituție – doza de metadonă, perioada maximă de abstenență	107
7.3.4. Corelația statistică a simptomelor cu substanța de abuz.....	107
7.3.5. Corelația statistică a tipului de drog cu prezența unor comorbidități	111
7.3.6. Corelația statistică a tipului de drog cu examenele paraclinice.....	113
7.4. Limitările studiului	121
7.5. Concluzii	122
8. Studiu retrospectiv cu privire la caracterizarea psihologică și psihiatrică a consumatorilor de droguri incluși în programul de tratament în cadrul C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”	124

8.1.	Introducere.....	124
8.2.	Metoda de cercetare	127
8.3.	Rezultate.....	128
8.3.1.	Vârsta și sexul.....	128
8.3.2.	Diagnosticul la internare	129
8.3.3.	Tipul de substanță de abuz	131
8.3.4.	Evaluarea stării mintale.....	132
8.4.	Limitările studiului	139
8.5.	Concluzii	139
9.	Interviuri cu persoane dependente de droguri	141
9.1.	Introducere.....	141
9.2.	Metoda de cercetare	142
9.3.	Rezultate.....	145
9.3.1.	Caracteristicile grupului.....	152
9.3.2.	Corelații între substanța de abuz (noile substanțe psihoactive) și efectele adverse 154	
9.3.3.	Corelații între consumul de droguri și aspecte psihologice	156
9.3.4.	Analiza calitativă	158
9.4.	Limitările studiului	159
9.5.	Concluzii	159
10.	Identificarea substanțelor de abuz din probe biologice provenite de la pacienți consumatori de droguri prin metoda GC-MS.....	161
10.1.	Introducere.....	161
10.1.1.	Spectrele de masă ale canabinoizilor sintetici.....	161
10.1.2.	Spectrele de masă ale catinonelor sintetice	162
10.2.	Metoda de cercetare	163

10.2.1. Prelevarea probelor.....	164
10.2.2. Analiza probelor biologice prin metoda GC-MS	165
10.3. Rezultate.....	170
10.3.1. Analiza demografică și descriptivă a grupului de studiu	171
10.3.2. Rezultatele analizelor privind detecția NSP prin metoda GC-MS	177
10.4. Limitări.....	179
10.5. Concluzii	180
11. Identificarea și dozarea metadonei și a metabolitului EDDP din plasmă și urină provenite de la pacienți aflați în tratament substitutiv, prin metoda GC-MS.....	181
11.1. Introducere.....	181
11.2. Metoda de cercetare	181
11.2.1. Prelevarea probelor biologice.....	182
11.2.2. Analiza probelor biologice prin metoda GC-MS	183
11.3. Rezultate.....	185
11.3.1. Analiza demografică și descriptivă a grupului de studiu	185
11.3.2. Rezultatele analizelor probelor biologice prin metoda GC-MS.....	187
11.4. Limitări.....	193
11.5. Concluzii	193
III. Concluzii și contribuții personale	195
Concluzii.....	195
Măsura în care au fost atinse obiectivele de cercetare științifică	195
Avantajele și dezavantajele tehnico-economice	200
Problemele rămase nerezolvate	201
Direcțiile în care trebuie continuată cercetarea	201
Contribuții personale	202

Bibliografie.....	204
Anexa 1	1
1.1. Aprobare UMF	1
1.2. Chestionar (în limba română).....	2
Anexa 2.	1
Aprobare studiu ARAS.....	1
Anexa 3.	1
Aprobare studiu retrospectiv – C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”.....	1
Anexa 4.	1
4.1. Aprobare UMF	1
4.2. Interviu.....	2
4.3. Chestionar reacții adverse	4
4.4. Chestionar lot martor	8
Anexa 5	1
Aprobare studiu prospectiv – probe biologice – C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”	1
Anexa 6 - Listă de tabele.....	1
Anexa 7 - Listă de figuri	1

Introducere

1. Motivarea alegerii temei

Noile substanțe psihoactive (NSP), clasele cele mai cunoscute fiind canabinoizii sintetici și catinonele sintetice, sunt cunoscute de publicul larg sub denumiri precum „*legale*” și „*etnobotanice*”. S-a observat că, substanțele de tipul canabinoizilor sintetici (molecule care imită efectele canabisului) și catinonelor sintetice (molecule care imită efectele amfetaminei) dezvoltă o simptomatologie polimorfă în rândul consumatorilor de droguri astfel încât este greu de conturat un toxidrom.

Prin urmare, prezenta teză de doctorat dorește să răspundă necesității unei diagnosticări facile a consumului de noi substanțe psihoactive, în contextul unei extinderi a acestuia, cauzată de apariția de noi molecule aparținând celor două clase anterior menționate.

Rezultatele cercetării au evidențiat o expunere îngrijorătoare a populației generale la consumul de droguri. Reacțiile adverse cele mai frecvente s-au dovedit a fi cele din sfera psihologică, studiul subliniind posibile corelații între diversele manifestări (halucinații, afectarea gândirii, etc.) și anumite categorii de substanțe de abuz. Metoda de extracție și analiză prin tehnica cromatografiei de gaze cuplată cu spectrometria de masă (GC-MS) a permis detecția unor substanțe de interes dar și a metadonei și a metabolitului ei EDDP (2-etiliden-1,5-3,3-difenil pirolidina).

2. Ipoteze de lucru

Una dintre problemele care fac obiectul cercetării o reprezintă detecția și posibila determinare cantitativă a drogurilor și metaboliților lor în probe biologice cu scopul de a furniza specialiștilor (medici, autorități în domeniul sănătății, reprezentanți ai legii) un mijloc obiectiv de diagnosticare a consumului. În completarea metodelor de analiză, cercetările prezentei teze urmăresc evidențierea unor caracteristici proprii consumului de NSP, despre care presupunem că pot contribui, de asemenea, la diagnosticarea rapidă a consumului.

Pentru atingerea obiectivelor, s-au abordat mai multe metode de cercetare. Inițial am dorit o analiză a situației actuale a consumului de droguri și a expunerii populației generale la droguri, printr-o cercetare internațională bazată pe tehnica sondajului, urmată de căutarea țintită a unor aspecte definitorii pentru diagnosticarea consumului de NSP precum: identificarea celor mai frecvente reacții adverse și corelarea lor cu anumite clase de substanțe de abuz (pe baza

cercetării prin tehnica sondajului, dar și a interviului), identificarea parametrilor hematologici, biochimici, cardiologici, psihiatrici și psihologici care se modifică în contextul consumului de diverse droguri (pe baza unui studiu retrospectiv, realizat asupra consumatorilor de droguri aflați în programe de tratament) dar și analizarea acelor aspecte ce țin de personalitatea individuală care predispun individul la consumul de droguri, jucând astfel rol de declanșatori ai comportamentului dependogen (pe baza interviurilor).

În vederea detecției și determinării cantitative a drogurilor și a metaboliților lor în probe biologice s-a avut în vedere punerea la punct a unei metode optime de extracție a NSP din probele biologice și s-a aplicat cu succes o metodă GC-MS validată pentru determinarea metadonei și a metabolitului ei principal EDDP în probe biologice pentru a verifica complianța la tratamentul cu metadonă a pacienților incluși în studiu. De asemenea, în studiul analitic am urmărit și selectarea tipului optim de probă biologică pentru dozarea metadonei în cursul tratamentului substitutiv.

I. Stadiul actual al cunoașterii

1. Considerații generale privind consumul de substanțe de abuz

Consumul de droguri rămâne ridicat pentru totalitatea țărilor membre ale Uniunii Europene, fiecare având particularitățile sale de consum (OEDT 2022, p. 8), aceeași tendință de creștere a consumului de droguri existând și la nivelul României (ANA 2021, p. 23). „Cel mai consumat drog la nivel european” este canabisul (OEDT 2022, p. 8), în timp ce la nivel național locul întâi este ocupat de noile substanțe psihoactive (ANA, 2021, p. 50). Îngrijorător este și faptul că au crescut raportările de consum de canabis modificat cu canabinoizi sintetici, substanțe care imită efectele tetrahidrocanabinolului (THC) și a căror toxicitate, deși nu este pe deplin clarificată, este de luat în considerare (OEDT, 2022, p. 12). Noile substanțe psihoactive au o evoluție dinamică, la sfârșitul anului 2021, Observatorul European pentru Droguri și Toxicomanie monitorizând 880 de noi molecule cu proprietăți psihoactive, din care 52 fiind la prima raportare în Europa (OEDT, 2022, p. 38).

2. Principalele substanțe de abuz

În încercarea de a combate abuzul și dependența de droguri, cercetările din ultimele decenii s-au axat pe înțelegerea mecanismului de acțiune a substanțelor cu potențial de abuz ridicat. Ținând cont de acțiunea celor mai uzuale tipuri de droguri la nivelul sistemelor și receptorilor, se constată puncte comune între clasele de droguri după cum urmează:

- la nivelul sistemului **opioidergic** acționează heroina (receptorii μ , κ , δ), alcoolul (receptorul μ);

- la nivelul sistemului **GABAminergic** acționează alcoolul (receptorii GABA_A și GABA_C), benzodiazepinele (receptorii GABA_{2 α} și GABA_{1 α}), acidul γ -hidroxibutiric (receptorul GABA_B), derivați barbiturici (receptorul GABA_A);

- la nivelul sistemului **serotoninerpic** acționează catinonele sintetice (transportori de serotonină 5-HT), LSD (receptorul 5-HT_{2A}), amfetaminele (receptorii 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), alcoolul (receptorul 5-HT₃), MDMA, khat, mescalina (receptorii 5-HT_{1A} și 5-HT_{2A});

- la nivelul sistemului **dopaminergic** acționează catinonele sintetice (transportori de dopamină DAT), LSD (receptorii D₂, D₃), amfetaminele, MDMA, khat, alcoolul, cocaina, fenciclidina (receptorul D₂);

- la nivelul sistemului **adrenergic** acționează catinonele sintetice (transportori de norepinefrină NET), LSD (receptorul α_2), amfetaminele, cocaina, khat, mescalina (receptorul α_2);

- la nivelul sistemului **cannabimimetic** acționează canabinoizii sintetici (receptorii CB₁ și CB₂), THC (receptorii CB₁ și CB₂) și alcoolul;

- la nivelul sistemului **glutamaterpic** acționează pe receptorii NMDA (N-metil-D-aspartat): ketamină, dextrometorfan, fenciclidină, alcool.

În ceea ce privește simptomatologia, clasei de *opioid* îi sunt caracteristice deprimarea respiratorie, mioza (Trecot et al., 2008, p. S134-S135), instalarea dependenței psihice și fizice (manifestată prin sindrom de abinență cu rinoree, midriază, mialgii, frisoane cu piloerecție, tahicardie și anxietate) (Baconi & Bălălaşu, 2013, p. 43; Wang, 2019, pp. 234-235). Efectele consumului acut de *amfetamine* sunt majoritatea de natură psihiatrică și merg până la psihoză asemănătoare schizofreniei (Harro, 2015, p. 179). Consumul de *cocaină* determină „creșterea subiectivă a performanțelor și a forței fizice” dar pot apărea și diverse halucinații (vizuale, auditive, tactile – asociate cu iluzii de parazitoză (Brewer et al., 2008, p. 483)), iluzii și idei paranoide (Brady et al., 1991, p. 509). Efectele consumului de *MDMA* includ simptome precum tahicardie, durere în piept, greață, transpirație, hipertensiune, midriază, bruxism, tahipnee și stop cardiac, dar și hepatotoxicitate (Luethi & Liechti, 2020, p. 1085). Consumul de *khat* induce euforie ușoară, creșterea energiei, scăderea poftelor de mâncare, creșterea vigilenței și creșterea încrederii în sine (Omar et al., 2015, p. 1; Kelly, 2011, p. 1). Utilizarea *catinonelor sintetice* este

asociată în principal cu toxicitate simpatomimetică (Luethi & Liecthi, 2020, p. 1092) dar și leziuni ale mușchilor scheletici (Zhou et al., 2019, p. 2). Sindromul caracterizat prin paranoia, agitație severă și comportament violent a fost descris sub denumirea de „*delir de excitație*” (Weinstein et al., 2017, p. 4-5). Consumul de *mescalina* a fost asociat cu „experiențe mistice” (Uthaug et al., 2022, p. 312). Consumul de *LSD* nu produce dependență și nici simptome de abținere însă conduce la o alterare profundă a psihicului. Caracteristicile consumului de *LSD* sunt perturbările senzoriale („flashback”) și de percepție. Intoxicația acută cu *ketamina* a fost asociată cu efecte precum greață, vomă, amețelă, disforie, confuzie, halucinații (rar). *Dextrometorfanul* conduce la efecte de tip disociativ, halucinații vizuale, potențarea memoriei de lungă durată. Intoxicația acută cu *acidul γ -hidroxibutiric* debutează cu greață, sedare, amețeli, mioclonii, comă profundă, bradicardie și deprimare respiratorie, hipotermie și chiar moarte. Consumul cronic de *canabis* duce la dependență și la apariția sindromului de abținere, manifestat prin tremor, nistagmus, transpirații, iritabilitate (Patel & Marwaha, 2022, p. 6). *Canabinoizii de sinteză* induc efecte asemănătoare canabisului, dar mai puternice și de durată. Studii recente confirmă de asemenea efecte disociative și psihodisleptice (Theunissen et al., 2022, p. 1256). Riscul de psihoză și de complicații de natură psihiatrică este dovedit mai mare la canabinoizii de sinteză comparativ cu canabisul natural (Hervas 2017, p. 45). Intoxicația acută cu *derivați barbiturici* se manifestă prin deprimare SNC până la comă (Suddock & Cain, 2021, p. 3). Manifestările intoxicației acute cu *benzodiazepine* includ letargie, vorbire neclară, ataxie, comă și stop respirator, hiporeflexie (Andrade et al., 2021). Consumul de *alcool* conduce la instalarea dependenței și manifestarea sindromului de abținere care include halucinații, tremor, convulsii (Costardi et al., 2015, p. 383).

3. Evaluarea critică a metodelor analitice publicate în literatură pentru analiza canabinoizilor sintetici și a catinonelor din probe biologice

Studiile au demonstrat că vacutainerul folosit la recoltarea probelor de sânge poate influența stabilitatea analitului/metabolitului. Catinonele sintetice sunt mai stabile dacă probele biologice sunt recoltate în vacutainere cu conservant NaF față de probele cu EDTA (acid etilendiaminotetraacetic) / sânge integral (Aldubayyan et al., 2021, p. 54; Toennes & Kauert 2001, p. 343), în timp ce pentru canabinoizii sintetici se folosesc preferențial vacutainere fără conservanți (Toennes & Kauert, 2001, p. 341). Cel mai adecvat solvent organic (cu cele mai bune recuperări și o influență minimă a tipului de probă biologică) pentru extracția catinonelor

prin metoda lichid-lichid, este acetatul de etil iar pentru canabinoizii sintetici, solvenții organici folosiți cu rezultate bune sunt acetatul de etil sau amestecul de hexan:acetat de etil. De asemenea, un rol crucial în extracția analitului îl are pH-ul. Astfel, pentru catinone, majoritatea derivaților au pK_a mai mare decât 9, este necesară alcalinizarea probei înainte de extracție, în timp ce pentru canabinoizii sintetici, pH-ul variază dependent de structura chimică a compusului analizat. Deși metodele cromatografice de lichide permit identificarea cu succes a analiților, metoda GC-MS prezintă avantajul că este mai ușor accesibilă, timpul de analiză este scurt, interfața este simplă și există posibilitatea de analiză în modurile FULL scan și SIM (*selected ion monitoring*).

4. Evaluarea critică a metodelor analitice publicate în literatură pentru determinarea metadonei și a metabolitului EDDP din probe biologice

Recoltarea probelor de sânge se realizează în vacutainere cu EDTA (pentru obținerea plasmei). Rezultate satisfăcătoare privind extracția din probele biologice au fost obținute prin extracția lichid-lichid, utilizând solvenți organici (fie în amestec, fie separat) la pH alcalin (având în vedere pK_a -ul metadonei, care are valoarea 8,3). Atât metadona, cât și metabolitul său principal 2-etiliden-1,5,3,3-difenil pirolidina (EDDP), pot fi ușor determinați prin analiza urinei și a plasmei, aplicând o metodă de extracție lichid-lichid cu un solvent organic, la pH alcalin, urmată de analiza prin tehnica GC-MS, atât în modul FULL scan, cât și în modul SIM. Studiile anterioare au dovedit faptul că EDDP, deși este inactiv, poate fi folosit ca biomarker în probele de urină pentru monitorizarea tratamentului cu metadonă (Baconi et al., 2016, p. 521).

II. Contribuții personale

5. Evaluarea gradului de cunoaștere și a consumului de droguri pe baza unui studiu în populația generală

Pentru a aduna mai multe informații privind expunerea populației la consumul de droguri, și în particular pentru a aduna informații cu privire la efectele adverse ale NSP, am realizat o cercetare la nivel internațional bazată pe tehnica sondajului. Chestionarul a fost aplicat în 3 limbi (română, engleză și spaniolă) și a constat în 45 de întrebări.

Obiectivele întrebărilor incluse în prima parte a chestionarului au fost: caracterizarea loturilor de studiu ținând cont de parametrii socio-demografici; determinarea gradului de expunere la consumul de droguri a populației participante; evaluarea aspectelor privind percepția consumatorilor în legătură cu drogurile, consumul acestora și conștientizarea

consecințelor determinate de consum; determinarea gradului de cunoaștere a substanțelor de abuz în rândul populației; definirea prevalenței consumului și caracterizarea acestuia (modalități de consum, frecvența consumului, posibilul caracter adictiv).

Obiectivele principale ale întrebărilor incluse în a doua parte a chestionarului au fost: identificarea modelelor de utilizare (drog singular, asociat cu substanțe similare sau cu alcool), identificarea efectelor dorite de utilizatori atunci când consumă aceste substanțe și identificarea efectelor adverse resimțite după consum.

Cercetarea a totalizat 840 de participanți, din care 760 în România. S-a constatat că toate clasele sociale sunt afectate. Cele mai cunoscute substanțe de abuz sunt canabis, cocaină și heroină. Denumirea de „catinone” este mai puțin cunoscută, însă are o popularitate destul de mare denumiri precum droguri etnobotanice și „săruri de baie”. Cele mai utilizate substanțe de abuz sunt canabisul și alcoolul. Cele mai resimțite efecte adverse sunt palpitațiile (cardiovascular), uscăciunea gurii (ORL), greața (gastrointestinal), creșterea libidoului (genito-urinar), furnicături (musculoscheletic), amețeala (neurologic), midriaza (oftalmologic), tahicardia (toxidrom simpatomimetic), stare de somnolență și creșterea energiei (psihologic).

6. Conturarea tendințelor în consumul de droguri prin analiza bazei de date a Asociației Române Anti-SIDA (ARAS)

Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea dinamicii noilor substanțe psihoactive prin accesarea bazei de date ARAS.

În urma analizei datelor colectate între anii 2017 – 2020 în rândul consumatorilor de droguri care se află în program național anti-SIDA prin ARAS, s-au înregistrat 71248 de solicitări, 72,40% fiind persoane de sex masculin. Se observă un trend ascendent constant în ceea ce privește consumul de heroină (de la 93,09% înregistrat în 2017 până la 96,03% în anul 2020). „Legalele” au avut o tendință de a fi mai puțin consumate în perioada 2017-2019 (scădere progresivă de la 1,94% până la 0,12%), cu o resuscitare a interesului pentru ele începând cu 2020 (creștere de la 0,12% la 0,38%). Majoritatea consumatorilor înregistrați asociază heroina cu diferite alte tipuri de droguri, modalitatea de consum fiind cea injectabilă, motiv pentru care aceștia se prezintă la centrele de primire seringi (în cadrul programului „Seringa”).

7. Studiu retrospectiv cu privire la caracterizarea hematologică, biochimică și cardiologică a consumatorilor de droguri incluși în programul de tratament în cadrul C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”

În vederea determinării parametrilor semnificativ statistic corelați cu abuzul unor anumite clase de substanțe de abuz, am realizat un studiu retrospectiv în colaborare cu Centrul de Evaluare și Tratament a Toxicodependențelor pentru Tineri - C.E.T.T.T „Sf. Stelian”, pe o perioadă retrospectivă de 6 ani (ianuarie 2015 – ianuarie 2021).

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost: determinarea parametrilor hematologici, biochimici și urinari modificați în contextul consumului de substanțe psihoactive și obținerea unor corelații privind modificările cardiologice și consumul de substanțe de abuz, folosind testul Chi-pătrat pentru independență (exprimat prin formula X^2 (DF=grade de libertate, N=mărime lot) = valoare statistică *chi*-pătrat, p = valoarea p) (Mihalaș & Lungeanu, 2011, pp. 101-104).

Din totalul de 2572 de pacienți, majoritatea au fost de sex masculin.

Rezultatul testului Chi (X^2 (3, 1820) = 312,9504 valoarea p este <0,00001) indică diferențe statistice între categoriile de droguri. Halucinațiile par să fie corelate cu precădere cu consumul de canabis și „legale” (Żukiewicz-Sobczak et al., 2012, p. 310).

Deși opiaceele au caracter dependogen cunoscut, analiza statistică evidențiază o corelație crescută a sevrajului și cu legalele (X^2 (4, 2433) = 161,54. p-value este <0,00001).

Dintre parametrii hematologici și biochimici, relația dintre aceste variabile s-a dovedit a fi ne semnificativă pentru majoritatea parametrilor, cu excepția GGT (gama-glutamyltransferazei) (X^2 (3, 452) = 12,5153, valoarea p 0,005816). Dintre categoriile de droguri analizate, alcoolul este substanța care a determinat cea mai mare frecvență de apariție a creșterilor valorilor GGT. Studiile au demonstrat că GGT este un biomarker binecunoscut pentru a evalua consumul intens de alcool (Peterson, 2004, pp. 32-33) și că există o relație cauzală între creșterea valorilor GGT și aportul intens de alcool (Whitfield, 2001, p. 263). Se observă o scădere a seriei eritrocitare și o creștere a limfocitelor în mod omogen (coeficient de omogenitate, CV < 20) în toate grupurile analizate ($CV_{MCH} = 13,01$; $CV_{MCHC} = 4,55$; $CV_{LYM} = 13,22$).

Au fost înregistrate un total de 584 de examene cardiologice din care 54,62% au prezentat cel puțin o modificare a unui parametru. Există diferențe semnificative statistic între grupurile de consumatori X^2 (4, 393) = 31,2219, p value < .00001, consumatorii de alcool fiind mai predispuși afectării cardiace comparativ cu celelalte grupuri de consumatori. În grupul consumatorilor de opiacee, s-au înregistrat frecvențe ridicate de apariție a blocului de ramură (12,81%), deviației de axă (10,31%), infarct (10%) și EKG anormal (34,68%), aceste rezultate

fiind susținute de rezultatele altor studii de specialitate (Wallner et al., 2008, pp. 1988-1992). În grupul consumatorilor de cannabis, 11,11% au avut un infarct, în timp ce 48,14% dintre aceștia au avut un EKG anormal. În rândul consumatorilor de „legale”, cea mai frecventă modificare cardiacă a fost blocul de ramură (18,33%). În cadrul grupului au fost evidențiate de asemenea creșteri ale intervalului QT, deviație de axă, creșterea segmentului ST și a undei P. Rezultate similare cu ale noastre au fost, de asemenea, subliniate în diferite rapoarte de caz în timpul investigării parametrilor electrocardiografici la pacienții care consumă canabinoizi sintetici: creșterea undei P (Ozturk et al., 2018, pp. 296-300; Aydin Sunbul et al., 2016, p. 486), creșterea intervalului QT (Ozturk et al., 2018, pp. 296-300; McKeever et al., 2015, p. 129) dar și fibrilație (Efe et al., 2017, p. 362).

8. Studiu retrospectiv cu privire la caracterizarea psihologică și psihiatrică a consumatorilor de droguri incluși în programul de tratament în cadrul C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”

Parte a studiului retrospectiv „Consumul de noi substanțe psihoactive”, realizat în colaborare cu C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”, cercetarea a vizat determinarea parametrilor psihiatrici și psihologici modificați în contextul consumului de substanțe psihoactive cu evaluarea posibilelor corelații privind modificările acestor parametri și consumul de substanțe de abuz.

Grupul de studiu a inclus 604 pacienți, din care 183 au fost supuși examenului psihologic iar 421 au fost examinați din punct de vedere psihiatric. Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost de sex masculin. Din punct de vedere al vârstei dar și al tendinței în consum, nu sunt diferențe considerabile între participanții de sex masculin și cei de sex feminin.

Ținând cont de diagnosticul la internare, s-au obținut diferențe statistice între categoriile de consumatori de droguri și s-a constatat că tulburările psihotice sunt declanșate cu precădere de consumul de cannabis ($X^2(2, 514) = 10,9104$, valoarea $p = 0,004274$), în timp ce tulburările de personalitate și comportament sunt corelate cu consumul de opiacee ($X^2(3, 593) = 8,1516$, valoarea $p = 0,04298$). Consumatorii de „legale” sunt mai susceptibili de a dezvolta schizofrenie ($X^2(2, 484) = 17,7272$, valoarea $p = 0,000141$) comparativ cu celelalte grupuri de consumatori. Tulburările depresive sunt comune pentru toate grupurile de consumatori.

La examinarea psihiatrică, rezultatele demonstrează următoarele:

Consumatorii de cannabis sunt mai susceptibili să sufere de deficit de atenție ($X^2(3, 414) = 9,5446$, p value .022861), consumatorii de „legale” prezintă modificări ale conștienței bolii

($X^2(2, 358) = 7,1637$, p value .027824) iar consumatorii de opiacee au o predispoziție spre diminuarea gândirii ($X^2(3, 414) = 8,278$, p value .040602) și a instinctelor de conservare ($X^2(3, 414) = 8,9039$, p value .030596). Aceste rezultate sunt susținute de datele din literatura de specialitate (Urits et al., 2021, p. 7 ; Schuster et al., 2018, p. 9). În concordanță cu rezultatele obținute de alți cercetători, rezultatele noastre indică faptul că modificările de percepție (traduse majoritar prin apariția halucinațiilor) apar cu precădere în cazul consumului de „legale” ($X^2(3, 414) = 17,2647$, p value .000623) (Żukiewicz-Sobczak et al., 2012, p. 310). Fără diferențe notabile între grupurile de consumatori, modificările ritmului nictemeral (manifestat fie prin insomnii fie prin scăderea calității somnului ca urmare a întreruperii acestuia sau a existenței coșmarurilor) apar indiferent de substanța de abuz consumată, aspect susținut și de rezultatele altor studii din domeniu (Flemmen, Unhjem & Wang, 2014, p. 12).

La examinarea psihologică, rezultatele indică consumatorii de „legale” ca fiind mai susceptibili de a manifesta modificări ale gândirii precum ideea delirantă sau de suicid comparativ cu alți consumatori ($X^2(1, 130) = 13,4625$, p value .000243), rezultat susținut și de alte studii în domeniu (Urban et al., 2011, p. 431).

9. Interviu cu persoane dependente de droguri

În colaborare cu C.E.T.T.T. „Sf. Stelian”, am realizat un studiu bazat pe tehnica interviului. Acesta a ținut cont de principiile Adleriene (cu precădere) și Freudiene și a constatat în realizarea interviului, intitulat „Consumul de droguri. Relația cauză – efect: traumă - adicție”, cu 20 de pacienți ai spitalului. Aceștia li s-a dat spre completare și chestionarul „Evaluarea consumului de droguri – efecte resimțite de pacient în urma consumului de droguri”. În paralel a fost aplicat chestionarul „Consumul de droguri. Relația cauză – efect: traumă - adicție” la 20 de voluntari neconsumatori (grup comparator).

Obiectivele studiului au fost: determinarea posibilor factori declanșatori ai comportamentului dependogen, evidențierea principalelor efecte adverse resimțite în trecut de către consumatorii de droguri și determinarea unor posibile corelații între consumul de noi substanțe psihoactive și anumite reacții adverse resimțite. Pentru a realiza analiza statistică, răspunsurile la întrebări au fost înlocuite cu cifre (conform metodologiei) și am aplicat testul de corelație Pearson, unde r (grade de libertate) = r static, p = valoarea p . Rezultatul testului Pearson este semnificativ la valori ale lui $p < .05$ (Mihalaș și Lungeanu, 2011, pp. 101-106).

S-au obținut corelații semnificative statistic între consumul de droguri și sexul masculin ($R(38) = -0,603$ cu valoarea $p = .000038$), educație ($R(38) = -0,928$ cu valoarea $p < .00001$), copilărie nefericită ($R(38) = -0,405$; $p = .009532$), violență ($R(38) = 0,436$; $p = .004875$) și conștientizarea riscurilor ($R(38) = -0,616$; $p = .000024$).

În privința reacțiilor adverse specifice consumului de NSP, s-au confirmat corelațiile cu paranoia ($R(18) = 0,798$; $p = 0.000025$), halucinațiile vizuale ($R(18) = 0,704$; $p = .00054$), halucinațiile auditive ($R(18) = 0,707$; $p = .00049$) dar și mirosul specific al pielii imprimat de aceste substanțe ($R(18) = 0,905$; $p < .00001$). Rezultate similare au fost obținute și în urma cercetării internaționale privind expunerea populației la droguri (Ciucă Anghel et al., 2022b, p. 430).

În urma analizei calitative, a fost evidențiat faptul că persoanele dependente devin vulnerabile la consumul de droguri prin diversele slăbiciuni din personalitatea lor, aspect susținut și de rezultatele obținute de alți cercetători (Hokm et al., 2018, p. 537). Măsurată prin discrepanța dintre sine și sinele ideal, stima de sine scăzută este puternic corelată cu consumul de droguri. Rezultatul este susținut și completat de corelarea puternic pozitivă a consumului de droguri cu sentimentele de anxietate (Taylor & Del Pilar, 1992, p. 896) și cu sentimentele de inferioritate (Matthews, Dwyer & Snoek în 2017 (p. 281) din alte studii.

10. Identificarea substanțelor de abuz din probe biologice provenite de la pacienți consumatori de droguri prin metoda GC-MS

Studiul „Intoxicația cu noi substanțe psihoactive” a fost realizat în colaborare cu C.E.T.T.T. „Sf. Stelian” și a avut ca scop principal diagnosticarea rapidă a consumului de noi substanțe psihoactive, în particular a canabinoizilor și a catinonelor sintetice.

Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți consumatori de substanțe psihoactive, în speță droguri cunoscute sub denumirile de stradă: legale, etnobotanice, canabinoizi sintetici, catinone, „Spice”, „Pure Magic”, „sare de baie”; vârsta mai mare de 18 ani; examen pozitiv al probei de urină pentru consumul de droguri; recomandarea medicului curant pentru analiză, ca urmare a suspiciunii unui comportament modificat în contextul abuzului de substanțele incriminate; pacientul declară voluntar consumul de „legale”.

Prelevarea probelor s-a realizat folosind vacutainere cu anticoagulant (EDTA tripotassium /dipotassium/disodium), vacutainere fără activatori de coagulare și urocultoare sterile. Probele

de sânge au fost centrifugate și separate. Atât serul și plasma astfel obținute cât și probele de urină au fost congelate la -20 °C.

Pentru extracția analiților de interes din probele biologice s-a aplicat o extracție de tip lichid-lichid, folosind un amestec de solvenți organici (n-hexan și acetat de etil, 9:1, v/v), la pH alcalin (pH 10). Rportul probă/solvent de extracție a fost 1:2,5. Probele s-au supus extracției, prin agitare la vortex, timp de 15 minute, apoi au fost centrifugate 15 minute, la 3500 rpm, la 4 °C. Stratul superior organic a fost separat și evaporat în curent de azot, la 40 °C. Reziduurile au fost reluate cu metanol. Volumul injectat în GC-MS a fost de 1 μL.

Probele au fost analizate prin metoda GC-MS, parametrii de lucru fiind următorii:

- temperatura coloanei de 100 °C, 2 minute, apoi creștere cu 15 °C/minut până la 160 °C, menținere 1 minute, urmată de creștere cu 15 °C/minut până la 280 °C, cu menținere 5 minute; timp de analiză 20 de minute.
- Gaz purtător: heliu, debit 1 mL/minut;
- Parametri de lucru ai MS: timp de eliminare solvent 2 min, domeniu de masă: 20 – 500 u.a.m., ioni pozitivi, temperatura injectorului 200 °C; se lucrează în modul split, temperatura liniei de transfer 250 °C, temperatura sursei de ionizare 200 °C.
- Achiziția cromatogramelor în modul FULL scan.

Prezența ionilor caracteristici 149 și 121 la t_R 10,76 în cazul pacientului 3 a dus la suspiciunea existenței în probă a unui compus cu inel metilendioxfenil, precum: metilonă, butilonă, pentilonă, MDPPP, MDPBP sau MDPV.

Rezultatele sugerează posibila prezență a flefedronei (t_R 13,20) la pacienții 10 (Fig. 10.1) și 11, dar în lipsa standardului pentru această substanță, nu se poate susține o identificare certă.

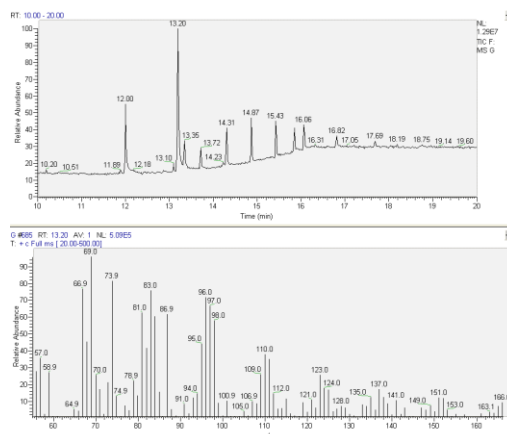


Fig. 10.1. Cromatograma obținută în urma analizei probei de ser a pacientului 10, t_R 13,20; prezenți ionii m/z 55, 69, 74, 83, 97, 110, 123 și 151

Întrucât spectrele la anumiți timpi de retenție sunt identice în cazul pacientului 3 cu pacientul 9, pacientului 10 cu pacientul 11, respectiv pacientului 11 cu pacientul 2, s-a suspionat că aceste similitudini ar putea fi datorate unui medicament comun din schema de tratament. Prin analiza fișelor pacienților, deși s-au identificat medicamente comune în schemele de tratament (pacienții 3 și 9: diazepam și acid valproic; pacienții 10 și 11: acidul valproic; pacienții 2 și 11: paracetamol), compararea cu spectrele substanțelor suspionate (conform bazei Institutului Național de Standarde și Tehnologie, NIST) a dus la infirmarea acestei ipoteze. Conform fișelor medicale ale pacienților incluși în studiu, participanții cu numerele de ordine 9, 11 și respectiv 13 sunt evidențiați ca fiind suspecți de consum de noi substanțe psihoactive. Acest consum nu a putut fi confirmat prin analizarea probelor disponibile.

Prezența ionilor caracteristici m/z 72 pentru metadonă (la t_R 13,80), respectiv m/z 277 pentru EDDP (la t_R 13,12) în spectrele probelor de urină ale pacienților indică posibilitatea aplicării cu succes a metodei de analiză și pentru depistarea acestor analiți (Tabel X.I). Faptul că acești ioni nu au fost depistați în probele de ser indică urina ca probă biologică preferată pentru detecția și determinarea metadonei, respectiv a EDDP (aspect ce va fi confirmat și în *capitolul 11*).

Tabelul X.I. Rezultate obținute la detecția metadonei și a EDDP în probele de urină ale pacienților suspecți de consum de „legale”

Cod pacient	EDDP (m/z 277, t_R 13,12)	MTD (m/z 72, t_R 13,80)
1	-	-
2	+	+
3	-	-
4	-	+
5	-	+
7	-	+
8	+	-
10	-	-

„+” : rezultat pozitiv ; „-”: rezultat negativ

11. Identificarea și dozarea metadonei și a metabolitului EDDP din plasmă și urină provenite de la pacienți aflați în tratament substitutiv, prin metoda GC-MS

Parte a studiului „Intoxicația cu noi substanțe psihoactive”, cercetarea a vizat colectarea datelor medicale ale pacienților incluși în studiu și determinarea substanței de interes

(metadona) și a metabolitului acesteia (EDDP) din probe biologice prin metode cromatografice performante.

Obiectivele au fost: dozarea nivelurilor de metadonă din lichidele biologice ale pacienților dependenți de opiacee, aflați în tratament de substituție cu metadonă pentru a verifica complianța la tratament; detecția metabolitului EDDP în lichidele biologice; compararea probelor de urină și de plasmă în vederea identificării probei biologice adecvate pentru depistarea rapidă a substanțelor analizate; confirmarea unei relații între concentrațiile plasmatice de metadonă și doza de metadonă administrată.

Prelevarea probelor s-a realizat conform procedurii descrise în *capitolul 10*.

În vederea realizării curbelor de calibrare, inițial s-a preparat o soluție standard stoc de metadonă cu o concentrație de 1 mg/mL, urmată de diluare în metanol 1:100, obținându-se soluția de lucru de concentrație 10 μg/mL. Prin diluarea soluției de lucru în urină martor și plasmă martor, s-au obținut probe de concentrații succesive, pentru realizarea curbei de calibrare. Pentru probele de urină intervalul curbei de calibrare privind concentrația de metadonă a fost 0,025 – 3 μg/mL iar pentru probele de plasmă 0,1 – 1 μg/mL. S-a folosit difenilamina 0,01% în metanol ca standard intern.

Pentru extracția metadonei și a EDDP din probele biologice s-a aplicat o extracție de tip lichid-lichid, folosind un amestec de solvenți organici (n-hexan : 2-propanol, 97:3, v/v), la pH alcalin (pH 10, realizat cu KOH 2M). Raportul probă biologică : solvent de extracție a fost de 1:4 v/v. S-a folosit difenilamina 0,01% în metanol ca standard intern. Eprubetele au fost agitate timp de 15 minute la vortex, și centrifugate timp de 10 minute la 3400 rpm, la 15 °C. Stratul organic superior a fost separat și transferat într-o eprubetă nouă (uscată și curată) și evaporat sub curent de azot la 40°C. Reziduul a fost reconstituit în 100 μL de metanol și 1 μL a fost injectat în GC-MS.

Probele au fost analizate prin metoda GC-MS, parametrii de lucru fiind următorii:

- temperatura coloanei de 150 °C, 1 minut, apoi creștere cu 10 °C/minut până la 220 °C, urmată de creștere cu 30 °C/minut până la 280 °C, cu menținere 1 minut; timp de analiză 12 de minute.
- Gaz purtător: heliu, debit 1 mL/minut;

- Parametri de lucru ai MS: timp de eliminare solvent 6 min, domeniu de masă: 50 – 650 u.a.m., ioni pozitivi, temperatura injectorului 220 °C; se lucrează în modul split, temperatura liniei de transfer 260 °C, temperatura sursei de ionizare 200 °C.
- Achiziția cromatogramelor în modul FULL scan dar și în modul de lucru SIM (Selected Ion Monitoring), utilizând pentru metadonă ionul cu $m/z = 72$, iar pentru EDDP, ionul cu $m/z = 277$.

Majoritatea participanților la studiu au fost bărbați, cu vârste între 20-30 de ani, aspect ce poate fi explicat prin faptul că inițierea consumului de droguri are loc de obicei în prima parte a vieții, în adolescență și prima tinerețe. Majoritatea pacienților au fost consumatori de opiacee și 50% au istoric de tratament de substituție cu metadonă, aspect ce se explică prin specificul centrului.

În privința dozelor de metadonă administrate în schema de tratament, deși literatura de specialitate specifică doze optime de metadonă cuprinse între 80 – 150 mg/zi (Durrani & Bansal 2022, p. 4), rezultatele studiului nostru sunt în conformitate cu rezultatele altor studii din domeniu, care reliefează preferința pentru doze moderate de metadonă (cuprinse între 90 – 100 mg/zi) cu scopul evitării sindromului de abstenență (Anderson & Kearney, 2000, p. 43; Baconi et al., 2018; Loimer & Schmid, 1992, p. 241). Totuși administrarea unor doze mai mari de metadonă scad considerabil șansele de recădere și consum ilicit de droguri (Strain et al., 1999, p. 1000).

Majoritatea pacienților au pe lângă tratamentul cu metadonă și alte medicamente din clasa anticonvulsivantelor (37,5%), anxiolitice (18,75%), antipsihotice (18,75%), respectiv antidepressive (25%) indicând, așa cum a fost dovedit și de rezultatele altor studii din domeniu, o rată crescută a comorbidităților din sfera psihiatrică la consumatorii de opiacee (Zhu et al., 2021).

Procedura GC-MS pentru determinarea metadonei folosind extracția lichid-lichid cu amestec de solvenți organici la pH alcalin a fost aplicată, discutată comparativ pentru probele de urină și plasmă.

Analiza calitativă, realizată prin scanarea probelor în modul FULL, a condus la obținerea unor rezultate pozitive pentru prezența metadonei atât în probele de urină, cât și în probele de plasmă la aproape toți pacienții care au avut metadonă în schema de tratament. Rezultatele

pozitive în cazul pacienților care nu aveau tratament cu metadonă la momentul prelevării probelor biologice sunt indicație clară pentru extraconsum.

Analiza cantitativă, realizată prin scanarea probelor în modul SIM, a condus de asemenea la obținerea unor rezultate concludente (Tabel XI.1).

Relația de proporționalitate între doza zilnică de metadonă, nivelurile urinare de metadonă și prezența EDDP în probele de urină a fost obținută de diverse studii în domeniu (Baconi et al., 2018; George & Braithwaite, 1999). Studiile au demonstrat prezența unor niveluri urinare crescute ale metabolitului EDDP în cazul pacienților cu administrare continuă de metadonă ca urmare a inducției metabolizării metadonei (Wolf et al., 2014, p. 137). Concentrațiile urinare diferite de metadonă în situația administrării aceleiași doze zilnice de metadonă la pacienți diferiți, se explică fie printr-un extraconsum la unul dintre pacienți, fie prin particularitățile individuale ce țin de metabolizarea metadonei, așa cum a fost demonstrat în studii anterioare (Kharasch, 2017).

Rezultatele au indicat faptul că în urină se regăsesc niveluri de metadonă mai mari decât în plasmă, evidențiind o distribuție mai largă a analitului de interes în urină. Nivelurile plasmatice mai scăzute pot fi explicate de fluctuațiile plasmatice (ce apar din cauza toleranței) și randamentul scăzut la recuperarea din plasmă (randamentul de extracție), aspecte susținute și de rezultatele altor studii din domeniu (Moffat, Osselton & Widdop, 2011, p. 1649; Vasile et al., 2014, p. 1209; Baconi et al., 2016, p. 526).

Tabel XI.1. Determinarea nivelurilor plasmatice și urinare de metadonă (Ciucă Anghel et al., 2022a, p. 7)

Nr.	MTD (mg)	U	P	Urină		Plasmă		Q _{MTD} aria picului	concentrația. MTD (μg/mL)
				q _{MTD}	q _{EDDP}	q _{MTD}	q _{EDDP}		
1	-	Da	-	+	+ slab	NA	NA	32982 _U	0,41
2	100	-	Da	NA	NA	+	+	77755 _P	0,072
3	-	Da	-	+ slab	-	NA	NA	9158 _U	0,29
4	100	Da	-	+	+ slab	NA	NA	167055 _U	1,06
5	100	Da	-	+	+	NA	NA	1490729 _U	> 3 (*4,366)
6	110	Da	-	+	+	NA	NA	2787530 _U	> 3 (*3,012)
7	110	Da	-	+	+	NA	NA	3523925 _U	> 3 (*6,697)
8	-	Da	-	+	+	NA	NA	53850 _U	0,51
9	-	Da	Da	+	+ slab	+ slab	+	10513 _U	0,30

								2506 _P	0,165
10	-	-	Da	NA	NA	-	-	-	-
11	-	-	Da	NA	NA	+ slab	-	4624 _P	0,93
12	50	-	Da	NA	NA	+	+	32958 _P	>1
13	-	-	Da	NA	NA	-	-	-	-
14	100	-	Da	NA	NA	+	-	4779 _P	0,013

Nr. (numărul de ordine al pacientului); MTD (doza orală de metadonă), U (probă de urină disponibilă), P (probă de plasma disponibilă), EDDP (2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenil pirolidină), „-“ (rezultat negativ al analizei), „+” (rezultat pozitiv al analizei); q_{MTD} (analiza calitativă metadonă), q_{EDDP} (analiza calitativă EDDP); Q (analiza cantitativă); NA (probă indisponibilă); Aria picului: A_U – arie urină, A_P – arie plasmă; *concentrație obținută prin ajustarea diluției.

III. Concluzii și contribuții personale

Studiile efectuate au îmbinat aspecte ce țin de laboratorul clinic, cardiologie, psihologie și psihiatrie evidențiind caracterul interdisciplinar al acestora. Rezultatele astfel obținute pot servi ca suport în cercetări viitoare privind noile substanțe psihoactive pentru oricare dintre domeniile enumerate.

Dintre concluziile cercetărilor efectuate, se desprind ca semnificative cele prezentate în continuare.

Nicio clasă de substanțe de abuz nu are exclusivitate pentru un anumit sistem de receptori.

Deși „legalele” sunt foarte populare pe piața drogurilor ilicite, acestea rămân necunoscute din punct de vedere al compoziției.

Majoritatea simptomelor adverse resimțite de consumatori sunt de ordin psihologic, urmate de efecte în sfera ORL, efecte cardiace, neurologice și oftalmologice.

În privința tendințelor în consum, datele subliniază **o revenire a „legalelor” în atenția consumatorilor**, justificând tema abordată în cadrul cercetărilor din această teză de doctorat.

Halucinațiile par să fie corelate cu precădere cu consumul de cannabis și de „legale”.

Deși opiaceele au caracter dependogen cunoscut, **analiza statistică evidențiază o corelație crescută a sevrajului și cu „legalele”**. În cazul consumului de cannabis, apariția sindromului de retragere nu s-a manifestat cu regularitate.

Apariția pigmentilor biliari sau a urobilinogenului în urină nu se corelează cu un anumit tip de substanță de abuz.

Prezența diverselor comorbidități (examen pozitiv pentru HIV, HVB, HVC) poate fi corelată deopotrivă cu consumul de canabis, dar și cu calea de administrare intravenoasă (în cazul consumatorilor de opiacee).

Există diferențe semnificative statistic privind creșterea GGT între grupurile de consumatori, aceasta fiind asociată cu consumul de alcool. Creșterea valorii parametrului GGT ar putea fi explicată ca urmare a existenței afecțiunilor hepatice, dar și ca urmare a asocierii alcoolului cu heroina, care, prin metoda de administrare injectabilă, crește semnificativ riscul de a contracta HIV, HVB sau HVC.

Se remarcă omogenitate (coeficient de variație $CV < 20$) în privința parametrilor hematologici: creștere LYM (limfocite), scădere MCH (hemoglobina eritocitară medie) și MCHC (concentrația eritocitară medie de hemoglobină).

Modificările electrocardiogramei sunt frecvente în contextul consumului de droguri. Afectarea cardiacă poate fi indusă și de dozele mari de metadonă administrate.

Afectarea cardiacă este determinată în principal de consumul de alcool, existând diferențe semnificative statistic între grupurile de consumatori. Vârsta înaintată a consumatorilor de alcool contribuie și ea la afectarea cardiacă în cadrul acestui grup de consumatori.

Modificările EKG înregistrate la 48,14% dintre consumatorii de canabis incluși în studiu indică **efectele nocive ale cannabisului asupra miocardului.**

Blocul de ramură este cea mai frecventă modificare cardiacă în rândul consumatorilor de „legale”. Au fost evidențiate de asemenea creșteri ale intervalului QT, deviație de axă, creșterea segmentului ST și a undei P.

Tulburările psihotice sunt declanșate cu precădere de consumul de canabis, în timp de tulburările de personalitate și comportament sunt corelate cu consumul de opiacee. Tulburările depresive sunt comune pentru toate grupurile de consumatori.

Deficitul de atenție este corelat cu consumul de canabis, conștiența este modificată în contextul consumului de „legale”, gândirea și instinctele de conservare sunt diminuate în cazul consumului de opioide și **modificările de percepție (halucinații) apar cu precădere în cazul consumului de „legale”**.

Consumatorii de „legale” sunt mai susceptibili de a dezvolta schizofrenie și dereglări psihotice comparativ cu celelalte grupuri de consumatori.

În privința modificărilor ritmului nictemeral, nu există diferențe notabile între grupurile de consumatori.

În privința profilului psihologic, comparativ cu ceilalți consumatori, **consumatorii de „legale” sunt mai susceptibili de a manifesta modificări ale gândirii, precum ideatie delirantă sau de suicid.**

Bărbații sunt mai predispuși consumului de droguri.

Diversele traume din copilărie precum sentimentele de nefericire, existența coșmarurilor sau a visurilor urâte în prima copilărie, dar și expunerea la violență (atât asupra propriei persoane, cât și ca observator) pot induce o tendință spre comportamentul de tip adictiv.

Principalul factor declanșator al comportamentului adictiv rămâne lipsa accesului la informație (lipsa educației) corelat cu lipsa conștientizării riscurilor. La acestea contribuie diversele slăbiciuni din personalitatea individului, complexul de inferioritate și stima de sine scăzută.

În privința reacțiilor adverse specifice consumului de NSP, s-au confirmat corelațiile cu paranoia, halucinațiile (atât vizuale cât și auditive), dar și mirosul specific al pielii imprinat de aceste substanțe.

Pentru detecția NSP, hidroliza acidă a probelor de urină nu aduce un plus în analiză.

Durata lungă de timp de la momentul consumului până la momentul recoltării probelor biologice, respectiv de la momentul prelevării probei până la momentul analizei, poate influența negativ rezultatul analizelor.

Metoda de extracție și de analiză propusă permite detecția NSP dar și a metadonei și a EDDP, fiind necesare noi studii pentru validarea acesteia, inițial pentru probe delictive, iar apoi pe probe biologice de la consumatori de droguri. Proba biologică preferată analizei este urina.

Pentru tratamentul de menținere cu metadonă sunt preferate doze moderate de metadonă (cuprinse între 90 – 100 mg/zi) cu scopul evitării sindromului de abstenență.

Există o rată crescută a comorbidităților din sfera psihiatrică la consumatorii de opiacee.

Concentrațiile urinare diferite de metadonă în situația administrării aceleiași doze zilnice de metadonă la pacienți diferiți, fie indică extraconsumul, fie indică particularități individuale ce țin de metabolizarea metadonei.

În urină se regănesc niveluri de metadonă mai mari decât în plasmă, evidențiind o distribuție mai largă a analitului de interes în urină ceea ce face ca urina să fie, comparativ cu plasma, mai potrivită pentru metoda aleasă.

Procedura propusă de analiză oferă rezultate satisfăcătoare, putând fi utilizată în laboratoarele clinice pentru determinarea rapidă a nivelurilor de metadonă, având utilizare în verificarea complianței la tratament (prin depistarea extraconsumului).

Concentrațiile de metadonă în lichidele biologice s-au dovedit a fi în legătură cu dozele administrate iar urina este, comparativ cu plasma, mai potrivită pentru metoda aleasă.

Originalitatea cercetării

În primul rând, o notă de originalitate a lucrării este dată de faptul că este **pentru prima dată în România când printr-o cercetare bazată pe tehnica sondajului se investighează atât expunerea populației la droguri cât și efectele adverse resimțite de consumatori.**

În cadrul tezei, am realizat o **caracterizare complexă a diverselor categorii de consumatori de droguri sub aspecte hematologice, biochimice, cardiologice, psihologice și psihiatrice**, care nu a fost realizată până la acest moment. **Rezultatele obținute ar putea avea un impact major în abordarea pacienților consumatori de droguri, în special din perspectiva diagnosticării mai facile a acestora.**

Cercetările realizate evidențiază anumite aspecte semnificative asociate consumului de „legale”: apariția sevrajului, susceptibilitatea de a manifesta modificări ale conștiinței și ale gândirii (ideație delirantă sau de suicid), precum și modificări de percepție (halucinații). De asemenea, consumatorii de „legale” sunt mai susceptibili de a dezvolta patologie psihiatrică, schizofrenie și dereglări psihotice comparativ cu celelalte grupuri de consumatori. Prin aceste rezultate, **teza aduce o contribuție importantă în ceea ce privește caracterizarea profilului toxicologic al acestor substanțe**, întrucât, în prezent, specialiștii se confruntă cu un deficit de date științifice privind noile substanțe psihoactive.

Prin corelarea unor aspecte privind copilăria și personalitatea individului cu consumul de droguri, sondajele sau interviurile anonime realizate la scală mai mare, fie în centre de dezintoxicare, fie în școli, pe subiectul consumului de droguri ar putea fi utile în depistarea precoce a unor posibile comportamente dependogene ale adolescenților. De asemenea, rezultatele studiului confirmă necesitatea unor campanii de informare privind consumul de droguri, ca măsură de prevenție în școli.

Rezultatele obținute la analiza probelor biologice oferă o bază în dezvoltarea unei noi metode de detecție și determinare a NSP și a metadonei și EDDP deopotrivă.

Prezenta lucrare deschide o serie de cercetări viitoare posibile, precum validarea metodei analitice propuse pentru detecția și determinarea NSP din probele biologice, determinarea caracterului reversibil/irreversibil al modificărilor ce apar în sfera psihologică a acestor consumatori, dar și studii comparative privind afectarea cardiacă ce survine în rândul consumatorilor de canabinoizi sintetici vs. consumatorii de catinone.

Prin tangențele cu domeniul psihiatriei, lucrarea deschide noi direcții de cercetare privind modelele de activare și procesare neuropsihică, precum asocierea alexitimiei (definită ca incapacitatea de a recunoaște și verbaliza emoțiile) cu consumul de droguri.

❖ **Limitările cercetării**

Reticența oamenilor de a răspunde la chestionare în general este acutizată de atingerea unui subiect extrem de sensibil, atât din punct de vedere social cât și legal, precum declararea utilizării ilegale a diverselor tipuri de substanțe.

Compararea parametrilor hematologici, biochimici, urinari, cardiologici, psihologici și psihistrici s-a făcut față de valorile normale (ale individului sănătos), o evaluare a acestora înainte de consumul de droguri nefiind posibilă.

În ceea ce privește analiza reacțiilor adverse resimțite de participanții la interviuri, acestea sunt confesiuni bazate pe percepția subiectivă a participantului și nu au fost atestate de un cadru medical la momentul când au fost experimentate.

La analiza probelor biologice, în majoritatea cazurilor nu se cunoaște cu exactitate dacă substanța de abuz consumată face parte din clasa de interes (respectiv dacă este o catinonă sau un canabinoid sintetic). De asemenea, lipsa substanțelor de referință, face dificilă identificarea strict prin compararea cu biblioteca de spectre și datele disponibile din literatura de specialitate. Probele biologice au fost cantitativ limitate, fiind necesară utilizarea lor atât pentru depistarea unor canabinoizi și catinone sintetice, precum și pentru identificarea și dozarea metadonei și a EDDP. În plus, pentru analiza probelor de plasmă dezavantajul major îl reprezintă volumul disponibil de probă, mult mai mic, comparativ cu cel al probelor de urină.

Bibliografie selectivă

1. Agenția Națională Antidrog (ANA) (2021) *Raport Național Privind Situația Drogurilor*, disponibil la http://ana.gov.ro/wp-content/uploads/2022/03/RN_2021.pdf (accesat 01 februarie 2023).
2. Aldubayyan, A.A., Castrignanò, E., Elliott, S. & Abbate, V. (2021) „Stability of synthetic cathinones in clinical and forensic toxicological analysis-Where are we now?” *Drug testing and analysis*, 13(1), pp. 44–68.
3. Anderson, I.B. & Kearney, T.E. (2000) „Use of methadone”, *The Western Journal of Emergency Medicine*, 172(1), pp. 43–46.
4. Andrade, A.L.M., De Micheli, D., Silva, E.A. da, Lopes, F.M., Pinheiro, B. de O. & Reichert, R.A. (Eds.) (2021) „Psychology of Substance Abuse: Psychotherapy, Clinical Management and Social Intervention”, *Springer International Publishing*.
5. Aydin Sunbul, E., Sunbul, M., Terzi, A., Calli, S., Koca, E., Bilici, R., & Citak, S. (2016) „The Effect of Synthetic Cannabinoids on P-Wave Dispersion: An Observational Study”, *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 25(5), pp. 483–487.
6. Baconi D.L. & Bălălău C. (2013) „*Toxicologia substanțelor de abuz*”, Editura Universitară Carol Davila, București, p. 7.
7. Baconi, D.L., Ciobanu, A.-M., Margină, D., Negrei, C., Bârcă, M., Ilie, M. & Bălălău, D. (2008) „Dynamics of the biochemical parameters in heroin addict patients during the methadone substitution therapy”, *Toxicology Letters*, 180.
8. Baconi, D.L., Ciobanu, A.-M., Vasile, R.D., Vlăsceanu, A.M., Nedelescu, M. & Stan, M. (2018) „Methadone Treatment for Heroin Dependence” in *Drug Addiction* Zhao, F. and Li M., (Eds.), *IntechOpen*, London, United Kingdom, pp.117-133.
9. Baconi, D.L., Popescu, G., Ciobanu A.-M., Stan, M., Vlăsceanu, A.M., & Bălălău, C. (2016) „EDDP metabolite as biomarker for monitoring of methadone substitution treatment”, *Farmacia*, 64, pp. 521-527.
10. Brady, K.T., Lydiard, R.B., Malcolm, R., & Ballenger, J.C. (1991) „Cocaine-induced psychosis”, *The Journal of clinical psychiatry*, 52(12), pp. 509–512.

11. Brewer, J.D., Meves, A., Bostwick, J.M., Hamacher, K.L. & Pittelkow, M.R. (2008) „Cocaine abuse: dermatologic manifestations and therapeutic approaches”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59, pp. 483–487.
12. **Ciucă Anghel, D.-M.**, Stan, M., Bălălău, C., Tudor, G. & Baconi, D. L. (2022). „Toxicology of new psychoactive substances: an exposure to drug use”, *Farmacia*, 70(3), pp. 425-433.
13. **Ciucă-Anghel, D.-M.**, Stan, M., Bălălău, C., Anghel., E.E., Bălălău, D., Paunica, I., Dimitriu, A.S., Paunica, S. & Baconi, D.L. (2022) „Adverse effects of new psychoactive drug use. Psychological insights of addiction”, *Mediterranean Journal of Clinical Psychology* 10(3).
14. Costardi, J.V., Nampo, R.A., Silva, G.L., Ribeiro, M.A., Stella, H.J., Stella, M.B. & Malheiros, S.V. (2015) „A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency”, *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 61(4), pp. 381–387.
15. Durrani, M. & Bansal, K. (2022) Methadone. *In StatPearls* [Internet]. Publisher: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
16. Efe, T.H., Felekoglu, M.A., Çimen, T. & Doğan, M. (2017) „Atrial fibrillation following synthetic cannabinoid abuse. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi”, *Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 45(4), pp. 362–364.
17. Flemmen, G., Unhjem, R. & Wang, E. (2014) „High-intensity interval training in patients with substance use disorder”, *BioMed research international*, 616935.
18. George, S. & Braithwaite, R.A. (1999) „A pilot study to determine the usefulness of the urinary excretion of methadone and its primary metabolite (EDDP) as potential markers of compliance in methadone detoxification programs”, *Journal of Analytical Toxicology*, 23(2), pp. 81–85.
19. Harro J. (2015) „Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine”, *International review of neurobiology*, 120, pp. 179–204.
20. Heal, D.J., Smith, S.L., Gosden, J. & Nutt, D.J. (2013) „Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective”, *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(6), pp. 479–496.

21. Hokm Abadi M.E., Bakhti M., Nazemi M., Sedighi S. & Mirzadeh Toroghi E. (2018) „The relationship between personality traits and drug type among substance abuse”, *Journal of Research & Health*, 8(6), pp. 531–540.
22. Kelly J.P. (2011) „Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology”, *Drug testing and analysis*, 3(7-8), pp. 439–453.
23. Kharasch E.D. (2017) „Current Concepts in Methadone Metabolism and Transport”, *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 6(2), pp. 125–134.
24. Liechti M.E. (2017) „Modern Clinical Research on LSD”, *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), pp. 2114–2127.
25. Loimer, N., Schmid, R. (1992) „The use of plasma levels to optimize methadone maintenance treatment”, *Drug Alcohol Dependence*, 30(3), pp. 241–246.
26. Luethi D, Liechti M.E. (2020) „Designer drugs: mechanism of action and adverse effects”, *Archives of Toxicology*, 94(4), pp. 1085-1133.
27. Matthews, S., Dwyer, R., & Snoek, A. (2017) „Stigma and Self-Stigma in Addiction”, *Journal of bioethical inquiry*, 14(2), pp. 275–286.
28. McKeever, R.G., Vearrier, D., Jacobs, D., LaSala, G., Okaneku, J., & Greenberg, M.I. (2015) „K2-not the spice of life; synthetic cannabinoids and ST elevation myocardial infarction: a case report”, *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 11(1), pp. 129–131.
29. Mihalaş G.I., & Lungeanu D. (2011) *Biostatistică*. Timișoara: Editura Victor Babeş; pp. 101-104.
30. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds) (2011) *Clarke’s analysis of drugs and poisons*, 4th ed., Publisher: Pharmaceutical Press: London, Chicago, pp. 1649.
31. Observatorul European pentru Droguri și Toxicomanie (OEDT) (2022), *Raportul european privind drogurile 2022: Tendințe și evoluții, Oficiul pentru Publicații al Uniunii Europene, Luxemburg*. Disponibil la:
https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/2022.2419_RO_02_wm.pdf
 (accesat 14 iulie 2022).

32. Omar, Y.S., Jenkins, A., Altena, M. v., Tuck, H., Hynan, C., Tohow, A., Chopra, P., & Castle, D. (2015) „Khat Use: What Is the Problem and What Can Be Done?“, *BioMed research international*, 472302.
33. Ozturk, H.M., Erdogan, M., Alsancak, Y., Yarlioglues, M., Duran, M., Boztas, M.H., Murat, S.N., & Ozturk, S. (2018) „Electrocardiographic alterations in patients consuming synthetic cannabinoids“, *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(3), pp. 296–301.
34. Patel, J., & Marwaha, R. (2022) Cannabis Use Disorder. *In StatPearls*. StatPearls Publishing.
35. Peterson K. (2004) „Biomarkers for alcohol use and abuse--a summary“, *Alcohol research & health*, 28(1), pp. 30–37.
36. Sanchez Hervas, E. (2017) „Synthetic cannabinoids: characteristics, use and clinical implications“, *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 19(2), pp. 42-48.
37. Schuster, R.M., Gilman, J., Schoenfeld, D., Evenden, J., Hareli, M., Ulysse, C., Nip, E., Hanly, A., Zhang, H., & Evins, A.E. (2018) „One Month of Cannabis Abstinence in Adolescents and Young Adults Is Associated With Improved Memory“, *The Journal of clinical psychiatry*, 79(6), 17m11977.
38. Strain E.C., Bigelow G.E., Liebson I.A., Stitzer M.L. (1999) „Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial“, *JAMA*, 281, pp. 1000-1005.
39. Suddock, J.T., & Cain, M.D. (2021). Barbiturate Toxicity. *In StatPearls*. StatPearls Publishing.
40. Taylor, D.N., & Del Pilar, J. (1992) „Self-Esteem, Anxiety, and Drug Use“, *Psychological Reports*, 71(3), pp. 896–898.
41. Theunissen, E.L., Reckweg, J.T., Hutten, N., Kuypers, K., Toennes, S.W., Neukamm, M.A., Halter, S., & Ramaekers, J.G. (2022) „Psychotomimetic symptoms after a moderate dose of a synthetic cannabinoid (JWH-018): implications for psychosis“, *Psychopharmacology*, 239(5), pp. 1251–1261.
42. Toennes, S.W., & Kauert, G.F. (2001) „Importance of vacutainer selection in forensic toxicological analysis of drugs of abuse“, *Journal of analytical toxicology*, 25(5), pp. 339–343.

43. Trescot, A.M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008) „Opioid pharmacology”, *Pain physician*, 11(2 Suppl), pp. S133–S153.
44. Urban, M., Rudecki, T., Wróblewski, D., & Rabe-Jabłońska, J. (2011) „Zaburzenia psychotyczne związane z przewlekłym przyjmowaniem mefedronu. Opis przypadku [Psychotic disorders related with chronic use of mephedrone. Case report]”, *Psychiatria polska*, 45(3), pp. 431–437.
45. Urits, I., Charipova, K., Gress, K., Li, N., Berger, A.A., Cornett, E.M., Kassem, H., Ngo, A.L., Kaye, A.D., & Viswanath, O. (2021) „Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis”, *Psychopharmacology bulletin*, 51(1), pp. 94–109.
46. Uthaug, M.V., Davis, A.K., Haas, T.F., Davis, D., Dolan, S.B., Lancelotta, R., Timmermann, C., & Ramaekers, J.G. (2022) „The epidemiology of mescaline use: Pattern of use, motivations for consumption, and perceived consequences, benefits, and acute and enduring subjective effects”, *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(3), pp. 309–320.
47. Vasile, R.D., Baconi, D.L., Hudiță, C., Bârcă, M., Bălălău, C., Ciobanu, A.-M. (2014) „Methadone plasma levels in heroin addict patients during substitution therapy”, *Farmacia*, 62(6), pp. 1202-1213.
48. Wallner, C., Stöllberger, C., Hlavin, A., Finsterer, J., Hager, I., & Hermann, P. (2008) „Electrocardiographic abnormalities in opiate addicts”, *Addiction (Abingdon, England)*, 103(12), pp. 1987–1993.
49. Wang S. (2019) „Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors”, *Cell transplantation*, 28(3), pp. 233–238.
50. Weinstein, A.M., Rosca, P., Fattore, L., & London, E.D. (2017) „Synthetic Cathinone and Cannabinoid Designer Drugs Pose a Major Risk for Public Health”, *Frontiers in psychiatry*, 8, 156.
51. Whitfield J.B. (2001) „Gamma glutamyl transferase”, *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 38(4), pp. 263–355.
52. Wolf, C.E., Goldstein, A., Poklis, J.L., Poklis, A. (2014) „Evaluation of an enzyme immunoassay for the detection of methadone metabolite EDDP [2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine] in urine”, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(2), pp. 136–140.

53. Zhou X., Luethi D., Sanvee G.M., Bouitbir J., Liechti M.E., Krähenbühl S. (2019) „Molecular Toxicological Mechanisms of Synthetic Cathinones on C2C12 Myoblasts”, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1561.
54. Zhu, Y., Mooney, L.J., Yoo, C., Evans, E.A., Kelleghan, A., Saxon, A.J., Curtis, M.E., Hser, Y.I. (2021) „Psychiatric comorbidity and treatment outcomes in patients with opioid use disorder: Results from a multisite trial of buprenorphine-naloxone and methadone”, *Drug Alcohol Dependence*, 228:108996, pp. 1-17.
55. Żukiewicz-Sobczak, W., Zwoliński, J., Chmielewska-Badora, J., Krasowska, E., Piątek, J., Sobczak, P., Wojtyła, A., Fornal, E., Kuczumow, A., & Biliński, P. (2012) „Analysis of psychoactive and intoxicating substances in legal highs”, *Annals of agricultural and environmental medicine*, 19(2), pp. 309–314.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Ciucă Anghel, D. M.**, Stan, M., Bălălău, C., Tudor, G., Baconi, D. L. (2022) „Toxicology of new psychoactive substances: an exposure to drug use”, *Farmacia*, 70(3), pp. 425-433. Link către publicație: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.3.7>
2. **Ciucă Anghel, D. M.**; Anghel, E. E.; Stan, M.; Tudor, G.; Dumitriu, A. S.; Paunica, S.; and Baconi, D. L. (2022) „Psychological and psychiatric characterization of various groups of drugs users”, *Journal of Mind and Medical Sciences*: Vol. 9: Iss. 2, Article 8, p. 255-265; Link către publicație: <https://scholar.valpo.edu/jmms/vol9/iss2/8>
3. **Ciucă Anghel, D.-M.**, Ciobanu A.-M., Guțu C. M., Stan M., Tudor G., and Baconi D. L. (2022) „GC-MS Analysis of Methadone and EDDP in Addicted Patients under Methadone Substitution Treatment: Comparison of Urine and Plasma as Biological Samples”, *Molecules* 27(23): 8360. Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/molecules27238360>
4. **Ciucă-Anghel, M.D.**, Stan, M., Bălălău, C., Anghel., E.E., Bălălău, D., Paunica, I., Dimitriu, A.S., Paunica, S., Baconi, D.L. (2022) „Adverse effects of new psychoactive drug use. Psychological insights of addiction”, *Mediterranean Journal of Clinical Psychology* 10(3). Link către publicație: <https://doi.org/10.13129/2282-1619/mjcp-3572>
5. **Ciucă Anghel D.-M.**, Vlăsceanu A.M., Tudor G., Ciobanu A.-M., Stan M., Nițescu G.V., Florou D., Tsatsakis A.M., Baconi D.L. (2023) „Characterization of various groups of drugs users. Highlights on legal highs users”, *Farmacia* 71(1):18-28. Link către publicație: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.1.3>
6. Gheorghiu, O. R. C., Ciobanu, A. M., Guțu, C. M., Chițescu, C. L., Costea, G. V., **Anghel, D. -M.**, Vlasceanu, A. M., et al. (2023) „Determination of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors (PDE-5) in Dietary Supplements”, *Molecules*, 28(10), 4116. MDPI AG. Link către publicație: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28104116>
7. **Ciucă Anghel, D.-M.**, Nițescu, G. V., Tiron, A., Guțu, C. M., Baconi, D. L. (2023) „Understanding the Mechanisms of Action and Effects of Drugs of Abuse” *Molecules*, 28(13), 4969. Link către publicație: <https://doi.org/10.3390/molecules28134969>