

615.0
R49

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU**

Laboratorul de narcologie

Mircea Revenco, Stanislav Grosu,
Ion Coșciug

BREVIAR PRIVIND UNELE ADICȚII

**Recomandare metodică pentru medici specialiști
și medici rezidenți**

**CHIȘINĂU
2019**

613.8
R.13
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Laboratorul de narcologie

Mircea Revenco, Stanislav Grosu,
Ion Coșciug

BREVIAR PRIVIND UNELE ADICȚII

**Recomandare metodică pentru medici specialiști
și medici rezidenți**

756871

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu
Biblioteca Științifică Medicină

sl.3

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2019

CZU: 615.21+613.81

R 49

Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medical,
Extras din proces-verbal nr. 7 din 26.11.2018

Autori:

Mircea Revenco, dr. hab. șt. med., profesor universitar
Stanislav Grosu, asistent universitar, master în fiziologie
Ion Coșciug, dr. șt. med., conferențiar universitar

Recenzenți:

Oleg Cobîleanschi, dr. hab. șt. med., profesor universitar
Inga Deliv, dr. șt. med., conferențiar universitar

În redacția autorului.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Revenco, Mircea.

Breviar privind unele adicții: Recomandare metodică pentru medici specialiști și medici rezidenți / Mircea Revenco, Stanislav Grosu, Ion Coșciug; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Lab. de narcologie. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2019. – 56 p.: fig., tab.

În red. aut. – Referințe bibliogr. la sfârșitul temelor. – 400 ex.

ISBN 978-9975-82-144-5.

615.21+613.81

R 49

ISBN 978-9975-82-144-5

© CEP *Medicina*, 2019

© **Mircea Revenco**, 2019

CUPRINS

1. CLASIFICAREA UNOR SUBSTANȚE PSIHOACTIVE NOI	4
2. CATINONE SINTETICE	9
3. CAFEINA	20
4. NICOTINA.....	25
5. ANABOLICELE ANDROGENE STEROIDIENE	30
6. INTERNET ADICȚII NON-CHIMICE	35
7. HIPERFAGIA ADICȚII CHIMICE NON-PSIHOTROPE	42
8. NALMEFENE ASISTENȚA MEDICAMENTOASĂ ÎN TRATAMENTUL DE ALCOOLISM	45
9. PUERARINA ASISTENȚA FITOTERAPEUTICĂ ÎN TRATAMENTUL DE ALCOOLISM	46
10. CANNABIDIOL (CBD).....	48

1. CLASIFICAREA UNOR SUBSTANȚE PSIHOACTIVE NOI

Substanțele psihoactive noi (NPS, *eng.* new psychoactive substances) sunt cunoscute în mare parte ca “designer drugs”. Substanțele psihoactive noi reprezintă substanțele chimice sintetizate, care la modificarea unui atom, legături de atomi, număr de atomi, sau a poziției acestora sau prin adăugare de anumite grupe chimice și atomi noi, în rezultat pot forma o substanță psihoactivă nouă. Aceste substanțe reprezintă variante asemănătoare ale drogurilor cunoscute drept clasice, de exemplu cocaina, amfetamina, heroina, MDMA, LSD etc.

Clasificare generală a unor substanțe psihoactive noi (droguri sintetice noi):

1. Psihostimulante, care imită efectele amfetaminei, cocainei, MDMA, metamfetaminei.
2. Canabimimetice sintetice care imită efectele cannabis/rășină.
3. Compuși psihedelici care exercită efecte asemănătoare halucino-genelor clasice LSD (acid lysergic), psilocibina.
4. Compuși disociațivi cu efecte asemănătoare ketaminei, fenciclidinei.
5. Opiozi sintetici care imită efectele heroinei, morfinei.
6. Sedative/hipnotice, analogi benzodiazepinici.

În cele ce urmează sunt prezentate unele substanțe psihoactive noi care dețin potențial înalt de abuz și adicție (*Tabelul 1*).

Tabelul 1

Clasificare chimică a unor categorii de substanțe psihoactive noi (parțială)

Descrierea chimică de grup	Exemple de substanțe psihoactive
Canabimimetice sintetice (canabinoide sintetice, spice-uri, etnobotanice)	
Compuși JWH	JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-210
Naftoilindoli	WH-175
Naftimetilindoli	JWH-147
Naftoilpiroli	JWH-176
Naftimetilindene	JWH-203, JWH-250, JWH-253
Amantoilindoli	AB-001
Aminoalchilindoli	WIN-55, WIN-212
Benzoilindole	AM-2201, AM-679, RCS-4
Ciclohexilfenoli	CP 47, CP 497
Dibenzopirani	HU-210

Indazol	AKB-48 (APINACA), ADB-PINACA, MDMB-CHMICA
Compuși TMCP	TMCP-H, TMCP-018, TMCP-2201, TMCP-200, TMCP-1220
Diverse	UR-144, 5F-UR-144 (XLR-11), PB-22, BB-22 (QUCHIC), AB-FUBINACA
Psihostimulante	
Catinone sintetice (β -keto- α -metil-fenilachilamine; β -keto amfetamine)	Butilona Mefedrona 4-metiletationona (4-MEC) 3,4-metilenodioxipirovalerona (MDPV) α -pirovalerona (α -PVP)
Piperazine	1-benzilpiperazin (BZP) (3-trifluorometilfenil)piperazin (TFMPP) 1-(4-metoxifenil)piperazin (MeOPP) 1-(4-clorofenil)-piperazin (mCPP) 1-(4-fluorofenil)piperazin (pFPP)
Piperidine și Pirolidine	2-(difenilmetil) piperidin (dezoxipradol, 2-DPMP) Difenil-2-pirolidinilmetanol (difenilprolinol, D2PM)
Triptamine	5-(2-aminopropil)-indol (5-IT, 5-API)
2,5-dimetoxiamfetamine	4-bromo-2,5-dimetoxiamfetamina (dob) 4-iodo-2,5-dimetoxiamfetamina (doi) 2,4,5-trimetoxiamfetamina (TMA-2)
2-Aminoindane	5-iodo-2-aminoindan (5-IAI) 5,6-metilenodioxi-2-aminoindan (MDAI) 5,6-metilenodioxi-N-metil-2-aminoindan (MMDAI)
Benzofurane	5-(2-aminopropil)benzofuran (5-APB) 6-(2-aminopropil)benzofuran (6-APB) 1-benzofuran-5-il-N-etilpropan-2-amina (5-EAPB)
Halucinogene	
A. Psihedelice	
Triptamine	
1. Triptamine simple 1.a. Fără modificarea inelului de indol 1.b. Cu modificare în poziția 4 a inelului de indol 1.c. Cu modificare în poziția 5 a inelului de indol	α -etiltriptamina (AET), N-N-dimetiltriptamina (DMT), diisopropiltriptamina (DiPT). Psilocin, psilocibina. Bufotenina, 5-metoxi- α -metiltriptamina (5-MeO-AMT), 5-metoxi-N-N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

2. Lisergamide	Dietilamida acidului lysergic (LSD), 2,4-dimetilazetidida acidului lysergic (LSZ), amida acidului lysergic (LSA)
Fenetilamine	
1. 2,5-dimetoxifenetilamine (compuși 2C-)	2,5-dimetoxi-4-clorofenetilamina (2C-C) 2,5-dimetoxi-4-iodofenetilamina (2C-I) 2,5-dimetoxi-4-metiltofenetilamina (2C-T)
2. <i>N</i> -(metoxibenzil)-2,5- dimetoxifenetilamine (compuși 25-NBOMe)	4-bromo- <i>N</i> -(metoxibenzil)-2,5- dimetoxifenetilamina (25B-NBOMe) 4-iodo- <i>N</i> -(metoxibenzil)-2,5-dimetoxifenetilamina (25I-NBOMe)
3. Dibenzodifuran	2C-B-FLY
Halucinogene	
B. Disociative	
Arilciclohexilamine	Metoxetamina (MXE) 2-metoxiketamina (2-MK) 4-metoxifenciclidina (4-MeO-PCP)
Diariletilamine	Efenidina, difenidina, metoxifenidina
Benzodiazepine	
Pirazolam, flubromazepam, iso-flubromazepam	
Opioide	
Analogi de fentanil	Acetilfentanil, acriliofentanil, 3-metilfentanil, 4-fluorobutilfentanil, ocfentanil
Altele	MT-45, AH-7921, U-4700

În Republica Moldova actele normative care reglementează statutul juridic al substanțelor psihoactive noi sunt *Legea № 382 din 06.05.1999* cu privire la circulația substanțelor stupefiante, psihotrope și a precursorilor, *HG nr. 1088 din 05.10.2004* cu privire la aprobarea tabelelor și listelor substanțelor stupefiante, psihotrope și precursorilor acestora, supuse controlului, *HG nr. 79 din 23.01.2006* privind aprobarea Listei substanțelor narcotice, psihotrope și a plantelor care conțin astfel de substanțe depistate în trafic ilicit, precum și cantitățile acestora, Codul penal RM ș.a.

Conform datelor Direcției nr. 4 Antidrog a Inspectoratului Național de Investigații IGP MAI și a Centrului Tehnico-Criminalistic și Expertize Judiciare IGP MAI, s-a prezentat că pe parcursul anului 2017 în cadrul expertizelor chimice supuse spre examinare au fost depistate următoarele substanțe psihoactive noi: MDPV, mefedrona, α -PVP (catinone

sintetice) și AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, MDMB(N)-2201 (5F-ADB), MMB(N)-BZ-F (MDMB-FUBINACA), XLR-11 (canabinoide sintetice) ș.a. Cantitatea totală a formelor de prezentare a substanțelor psihoactive noi depistate și cercetate a constituit masa în jur de 21 kg.

Procuratura pentru Combaterea Criminalității Organizate și Cauze Speciale (PCCOCS) în comun cu Inspectoratul Național de Investigații al IGP au organizat o conferință de presă pe 10 august 2018, despre documentarea și deconspirarea la o grupare criminală care a planificat și a pus în aplicare o schemă infracțională privind introducerea prin contrabandă (colete poștale din China și pe baza rutelor de transport internațional de pasageri), a drogurilor sintetice pe teritoriul Republicii Moldova. Totodată, avea loc comercializarea drogurilor, cu folosirea mai multor conturi bancare și metode de plată. Este prima dată în istoria organelor de drept din R. Moldova în care s-a reușit identificarea unei asemenea scheme majore infracționale a unei grupări organizate care timp de cca 18 luni de activitate a pus în circulație droguri sintetice substanțe psihoactive noi (de ex. α -PVP, mefedrona) de o cantitate exorbitantă.

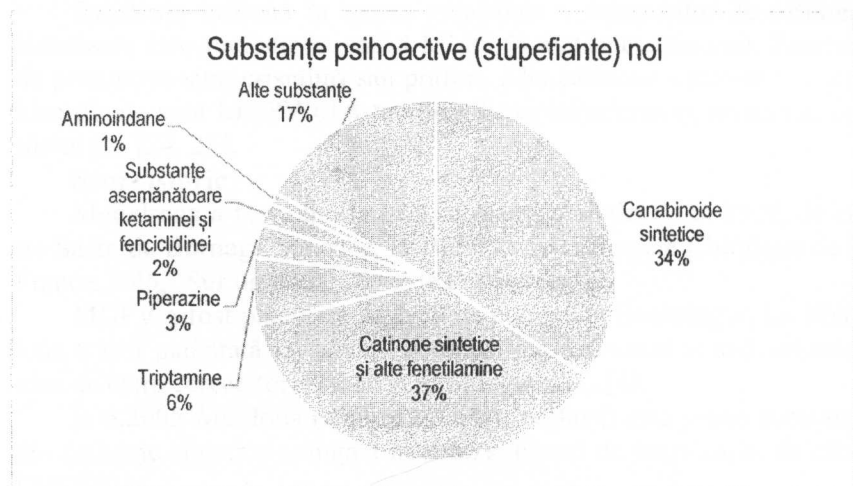


Figura 1. Proporția estimativă a substanțelor psihoactive noi "NPS", întocmit de Oficiul pentru Droguri și Criminalitate ONU, pentru perioada 2008-2015. Sursa: United Nations Office on Drugs and Crime (2016) World Drug Report 2016.

Referințe

1. J. B. Zawilska (ed.) (2018) Synthetic Cathinones, Current Topics in Neurotoxicity 12. Chapter 2, J.B. Zawilska, J. Wojcieszak Novel Psychoactive Substances: Classification and General Information, pp.11-24.
2. Inspectoratul Național de Investigații, scrisoare nr. INI/4-2713 din 14.03.2018 către laboratorul narcologie, USMF Nicolae Testemițanu.
3. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016. Raportul mondial privind drogurile, Oficiul Națiunilor Unite pentru Droguri și Criminalitate.

2. CATINONE SINTETICE

Prezentare generală

Catinonele sintetice reprezintă derivați chimici ai catinonei (cathinone), din grupa chimică β -keto fenetilamine, alcaloid prezent în planta *Catha edulis* [1]. Această plantă se folosea tradițional în regiuni precum cornul Africii (cea mai estică regiune a continentului, ce include țări precum Etiopia, Somalia) și peninsula arabică (Yemen, Emiratele Arabe Unite, Qatar ș.a.) pentru proprietățile stimulante [2].

Primele catinone sintetice intrate în uz ilicit sunt mefedrona, MDVP, ulterior metilona, butilona, nafirona, 4-fluorometcatinona ș.a.[1].

Mefedrona devine cunoscută în SUA în a.2007 și a avut o creștere bruscă în utilizare, în special între 2009-2011, evaluare pentru perioada 2009-2013[3].

Produsele de comercializare includ deseori sintagma „bath salt” – *trad.* sare de baie, „research chemicals” – *trad.* agenți pentru cercetare, „glass cleaner” – *trad.* curățător de sticlă, cu nota informativă pe ambalaj „not intended for human use” sau “not for human consumption” – *trad.* nu se recomandă pentru uz uman.

Substanța întâlnită în marea majoritate a compușilor de catinone sintetizate este mefedrona sau 4-MMC (4-metilmecatinona). Formele de prezentare sunt cristaluri sau prafuri. Alte catinone sintetice frecvent identificate sunt MDPV (3-4-metilenedioxipirovalerona), metilona, butilona ș.a. [24, 25].

Scurt istoric

Mefedrona a fost raportată ca substanță sintetizată în 1929, de către Saem de Burnaga Sanchez, în Bulletin de la Societe Chimique de la France, N45, ‘Sur un homologue de l’ephedrine’.

MDPV a fost patentată în 1969 de compania Boehringer, iar Metilona a fost patentată în calitate de agent antidepresant și antiparkinsonian de către cercetătorii Jacob P. și Shulgin A.T. [4].

În a.2005 Metilona (analog MDMA, ecstasy) este prima substanță din catinone sintetice anunțată în abuz și cazuri de intoxicație, de către EMCDDA.

Mecatinona (efedrona) era utilizată ca antidepresant în Uniunea Sovietică în perioada interbelică și postbelică, ulterior descoperit în consum ilicit la începutul anilor 1980. De asemenea, putea fi sintetizată relativ sim-

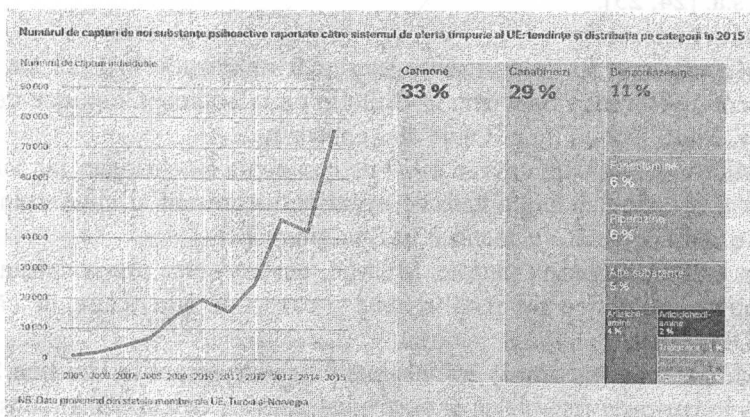
plu din efedrin, substanță cunoscută ca parte componentă în picături nazale legale în URSS [13].

În perioada 2005-2014 au fost identificate în jur de 80 catinone sintetice și derivați psihostimulanți noi conform EU Early Warning System (EU-EWS) [EMCDDA Report 2017].

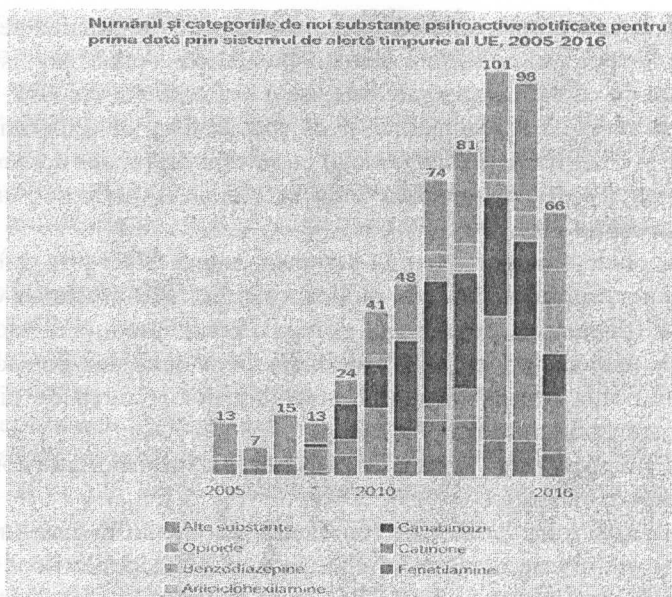
Catinona și metcatinona introdusă în lista de substanțe de control internațional, în *Tabelul I* (substanțe psihoactive deosebit de adictive și periculoase și fără utilizare medicală) al Convenției ONU privind substanțele psihotrope a. 1971, iar pilovalerona în *Tabelul IV*, substanțe cu risc particular și cu utilizare limitată sau absentă în medicină, toate înainte de a.2010. În Marea Britanie în 2010 sunt incluse mefedrona, fiefedrona, metilona și butilona, în adausul listelor documentului Misuse of Drugs Act din 1971. În SUA în 2011 mefedrona, metilona, MDPV au fost incluse în DEA Controlled Substances Act [21]

În 2015 la ședința Comisiei pentru substanțe narcotice sub egida ONU (Commission on Narcotic Drugs), substanțele mefedrona, metilona și MDVP se plasează în *Tabelul II* al Convenției ONU asupra substanțelor psihotrope din 1971 [4].

The Psychonaut Web Mapping Project reprezintă un proiect elaborat de Comisia Europeană în care se includeau 8 centre academice de cercetare din 7 țări europene. Proiectul s-a focusat pe studierea apariției și disponibilității substanțelor psihoactive noi pe Internet, ca piață de desfacere, în perioada Ianuarie 2008 – Decembrie 2009.



EMCDDA 2017, Raportul European privind Drogurile: Tendințe și Evoluții



Mefedrona este primar descoperită în razie în Europa în 2007 în Franța [8], iar Europol a confirmat identificarea ei în a.2008 în Finlanda, Danemarca, Marea Britanie [9].

Motivația consumului

Motivația utilizării catinonelor poate fi privită ca: *a)* externă – accesibilitate pe internet sau alte rețele digitale, nedetectibilitatea în teste screening expres și biochimice standard, prețul comparativ, statutul legal ambiguu etc. și *b)* internă – curiozitate, plăcere, socializare, psiho-nautică, utilizare ambiguă etc.

Efectele subiective scontate de utilizatorii de catinone sintetice sunt energizare, libido crescut, senzație de satisfacție, atenție, socializare. Cu toate acestea, numeroase efecte adverse survin la administrări repetate în interval scurt, mai ales în doze comparativ crescute. Această administrare sporește imprevizibilitatea și accentuează toxicitatea lor înaltă [11].

Farmacologie

Căi de administrare la catinone sintetice – intranasală prizată, fumată sau injectată i/v. La introducere parentrală deseori se amestecă cu apă, asemănător amfetaminei. Catinonele se manifestă ca stimulanți ai SNC, însă cu o potență mai mică decât analogul corespunzător de fenetilamină (vezi *Caseta 1*). Potența mai joasă este cauzată de gruparea

β -keto ce induce o polarizare crescută, respectiv cu diminuarea permeabilității moleculei pentru bariera hemato-encefalică. Totuși, predispunerea la consum de cantități exagerate este reală și foarte periculoasă. Studiile privind modelul farmacodinamic și de metabolism pe experimente de laborator și cazurile cu subiecți umani au relevat un proces de demetilare a catinonelor, așa cum gruparea keto- se reduce în hidroxil-, iar inelul alchil este oxidat [10].

Catinonele sintetice exercită acțiunea asupra SNC prin stimularea eliberării neurotransmițătorilor monoaminergici sau creșterea concentrației lor (dopamina, serotonina, norepinefrina), producând efecte stimulante și psihodisleptice [29]. Mecanismele de bază sunt considerate:

a) Inhibiția recaptării neurotransmițătorilor (fixarea de situsurile proteinei transportatoare);

b) Fenomenul de ‘reversal’ – inversare a transportatorilor membranari monoaminergici.

Inversarea transportatorilor reprezintă fenomenul în care substratul transportatorului este deplasat în direcția opusă funcționării considerate obișnuite la transportatorul dat. Așa încât funcția primară a transportatorului membranar rezidă în deplasarea monoaminei din spațiul extracelular în citosol, inversarea va presupune mișcarea în direcția opusă a substratului, din interiorul celulei în spațiul extracelular (fanta sinaptică). Aceasta are loc de regulă prin fosforilarea de către o proteinkinază, ca rezultat nivelul neurotransmițătorilor în fanta sinaptică va crește, ce va cauza suprastimularea receptorilor, respectiv cu inducerea efectelor excesive fiziologice și comportamentale ale DA, 5-HT, și NE, la nivel central și periferic [17,19].

Caseta 1. Paralele între psihostimulantele noi și cele clasice

Cocaina – inhibitor de recaptare de neurotransmițători monoaminergici, cu afinitate pentru dopamină (efecte similare mefedronă, catinonă)

Amfetamina, D-amfetamina – facilitează eliberarea de monoamine în fanta sinaptică, în special dopamină și norepinefrină, comparativ cu serotonina (efecte similare la efedronă, MDPV).

Ecstasy (MDMA) – facilitează eliberarea de monoamine, în special serotonină (efecte similare la etilonă) [10,11].

Mefedrona este stimulator de eliberare a monoaminelor de spectru larg, DA, 5-HT, NE, fiind la moment cea mai cunoscută substanță din grupul catinonelor sintetice [20].

Acțiunea neurofarmacologică a catinonelor sintetice este similară psihostimulantelor ilicite deja cunoscute, precum cocaina, amfetamina, D-amfetamina, ecstasy.

Antidepressantul Bupropiona (denumiri comerciale Wellbutrin, Zyban) este similar catinonelor și amfetaminelor, având utilitate medicală, fiind cu structură de aminocetonă, grupul fenetilamine. Ea se include în antidepressantele atipice, cu efect inhibitor de recaptare de norepinefrină și dopamină.

Toxicitate letală

Mortalitate asociată cu catinone sintetice, în special la combinarea mai multor droguri sintetice (catinone, canabinoide, opoide sintetice):

Mefedrona, MDPV, butilona, metedrona – unele substanțe psihoactive depistate individual în cazuri post-mortem [14,17].

Efectele adverse la consum (selectiv): tahicardie, euforie, inadecvată socializare și libido crescut, paranoia, agitație, halucinații, epistaxis, transpirații, bruxism, greață, insomnie, iritabilitate, depresie, ideeație autolitică, atacuri de panică, tahipsihie, logoree.

Consecințele grave abuzului de lungă durată – rabdomioliză, insuficiență renală, cardiotoxicitate, afectare cognitivă, psihoză, comă de supradozare, deces.

Utilizarea catinonelor sintetice este asociată cu toxicitate crescută asupra mai multor organe, stările de urgență majoră asociate consumului de catinone sintetice fiind cunoscute ca ‘toxidrom simpatomimetic’ sau ‘sindrom hiperadrenergic’ [14, 20, 29].

Catinone sintetice de generația a 2-a (catinone substitutive):

Nafirona (naftilpilorvalerona)	4-MEC (4-metil-N-etilcatinona)
3-FMC (3-fluormetcatinona)	4-MePPP
Flefedrona (4-FMC)	4-FMC (flefedrona)
Butilona (βk-MBDB)	Pentedrona (4-fluoro-N-metilcatinona) ș.a.
Pentilona (βk-MBDP)	

Asistența terapeutică

Tratamentul în cazurile de abuz de catinone sintetice prevede ca în stările de intoxicație să fie esențială asistarea prin abordarea terapiei antipsihotice, simptomatice, de dezintoxicare și eutimizante, cu monitorizare adecvată și continuarea vizitelor și evaluărilor medicale ulterior, cu recomandările de rigoare [11,12].

Efectele adverse la catinone sintetice [14-17, 20, 21, 29]

Efecte adverse la administrare de scurtă durată (utilizare curentă sau utilizare dăunătoare)

Hipertermie
 Creșterea tensiunii arteriale sistolice/diastolice
 Puls iregulat
 Logoree, agitație motorie
 Euforie
 Fatigabilitate redusă
 Xerostomie
 Midriază
 Cefalee
 Greață
 Palpitații

Comportament sexual exagerat
 Tremor, contracturi musculare
 Exagerare de dexteritate
 Dezinhibiție socială
 Paranoia, irascibilitate

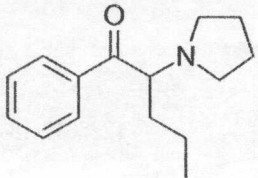
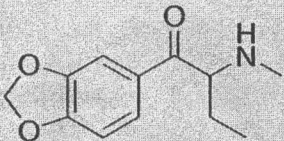
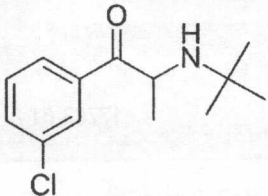
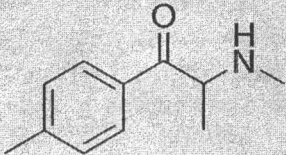
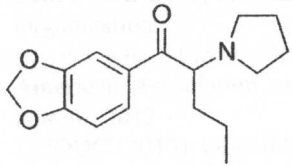
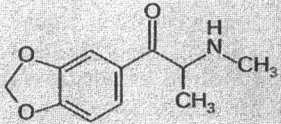
Efecte adverse la administrare de lungă durată (abuz și dependență)

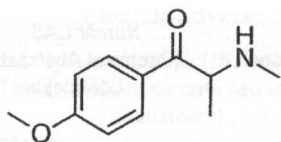
Delirium, psihoze
 Dezechilibru hidroelectrolitic
 Confuzie, dezorientare
 Vertij, fotopsii
 Tulburări mintale și de comportament
 Depresie, disforie
 Fatigabilitate
 Aritmie cardiacă
 Episoade convulsive
 Mișcări repetitive sau stereotipale
 Capacitate de concentrare și memorizare foarte precară
 Ulcerații gastrointestinale
 Malnutriție, hipovitaminoză
 Patologii ale pielii
 Comă
 Deces

Sumar de manifestări în intoxicațiile de la catinone sintetice
[14-17, 20,21,29]

Sistemul de organe	Manifestări de intoxicație moderată	Intoxicație severă
Sistem nervos central	Confuzie mintală	Delir, psihoză
	Hiperreflexie	Comportament compulsiv și repetitiv
	Agitație moderată și extremă	Sindrom serotoninergic
	Tremor, spasme musculare	Șoc adrenomimetic
Sistem cardiovascular	Aritmie, puls modificat	Șoc cardiogen
	Tensiune arterială ridicată sau joasă	Hemoragie cerebrală Colaps circulator
	Tahipnee, respirație superficială	Edem pulmonar Hipertensiune pulmonară Alcaloză pulmonară
Sistem musculoscheletal	Mialgii pronunțate	Rabdomioliză
Sistem urinar	Micțiuni durabile	Oligurie, anurie
	Retenție de urină	Insuficiență renală
Altele	Creșterea t° corporale	Hiperpirexie, hipertermie
	Midriază	Acidoză metabolică

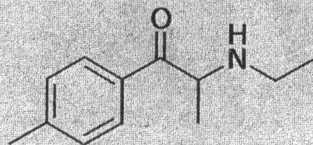
Figura 2. Descrieri chimice de catinone sintetice

Structura chimică	Denumirea catinonei	Număr CAS (Chemical Abstracts Service)
	alpha-PVP	14530-33-7
	Butilona	802575-11-7
	Bupropiona	34991-55-2
	Mefedrona (4-MMC)	1189805-46-6
	MDPV	687603-66-3
	Metilona	186028-79-5



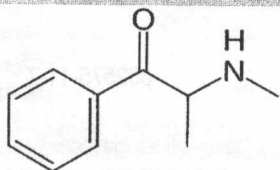
Metedrona

530-54-1



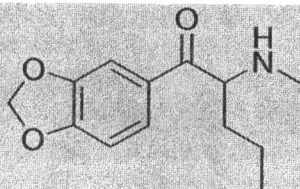
4-Metiletcatinona
(4-MEC)

1225617-18-4



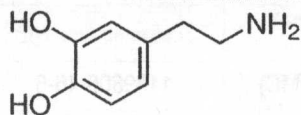
Metcatinona
(efedrona)

5650-44-2

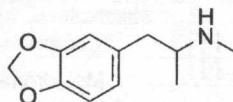


Pentilona

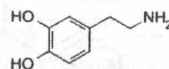
17763-01-8



Amfetamina



Dopamina



MDMA

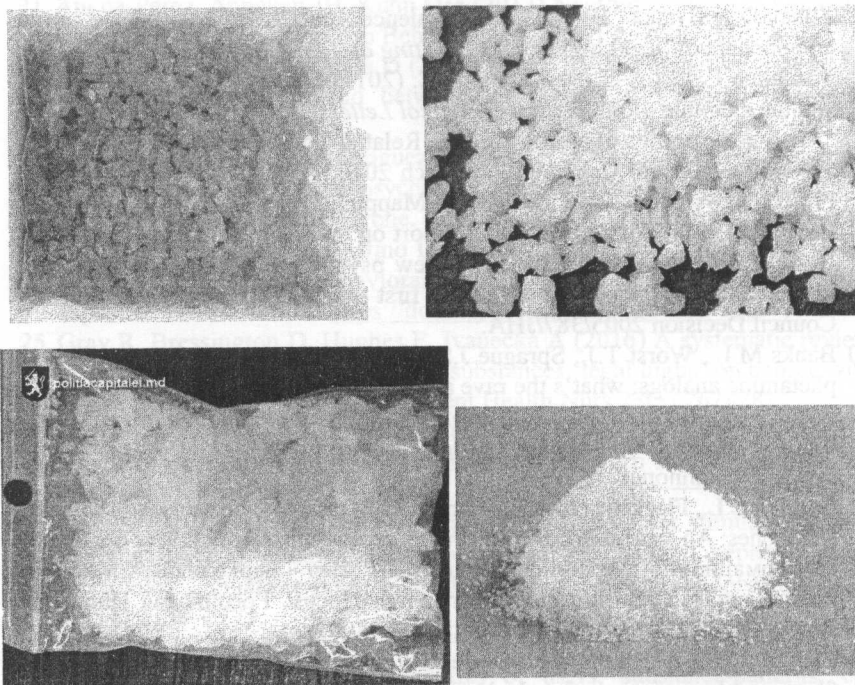


Figura 3. Catione sintetice, unele forme de prezentare.

Referințe

1. Zawilska J.B., Wojcieszak J. (2013) Designer cathinones – an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Science International*, 231(1-3):42-53.
2. 34th ECDD 2015, Assessment of khat (*Catha edulis* Forsk) – World Health Organization
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.4KhatCritReview.pdf
3. American Association of Poison Control Centers. Bath Salts Data. 2013 Apr 30; 2013
4. UNODC (2015), Oficiul ONU pentru Droguri și Criminalitate, *Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials* https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR49_Synthetic_Cathinones_E.pdf
5. Transnational Institute (2015), *Primer UN Conventions* https://www.tni.org/files/publication-downloads/primer_unconventions_24102015.pdf

756871

6. Zuba D., Byrska B (2013) Prevalence and co-existence of active components of ‚legal highs‘. *Drug Testing and Analysis*, 5(6): 420-429.
7. Vardakon I., Pistos C., Spiliopoulou C. (2011) Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone. *Toxicol Letters*, 201(3):191-195.
8. "Analytical profiles of Methcathinone Related Compounds" (PDF). London Toxicology Group. Retrieved 22 March 2010. "Psychonaut Web Mapping Project Newsletter". Psychonaut Web Mapping Project.
9. EMCDDA–Europol 2008 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA; Annex 2: New psychoactive substances reported to the EMCDDA and Europol for the first time in 2008 under the terms of Council Decision 2005/387/JHA.
10. Banks M.L., Worst T.J., Sprague J.S. (2014) Synthetic cathinones and amphetamine analogs: what’s the rave about? *J Emerg Med*, 46(5): 632-642.
11. EMCDDA, Publications, Drug profile, Synthetic cathinones drug profile, accesat online <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>
12. German C.L., Fleckenstein A.E., Hanson G.R. (2014) Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. *Life Sci*, 97(1): 2-8.
13. Информационно-публицистический сайт "Нет – наркотикам", Московский Научно-Практический Центр Наркологии. Российская Наркологическая Лига. http://www.narkotiki.ru/5_5390.htm
14. Richards J.R., Albetson T.E., Derle R.W. et al (2015) Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: A systematic clinical review. *Drug Alcohol Depend*, 150: 1-13.
15. Mas-Morey P., Visser M., Winkelmoen L Touw D.J. (2013) Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones (bath salts). *J Pharmacol Practice*, 26(4): 353-357.
16. Baumann M.H., Solis E., Watterson L.R. et al (2014) Bath Salts, Spice, and Related Designer Drugs: The Science Behind the Headlines. *Journal Neurosci*, 34(46): 15150-15158.
17. Glennon R.A. (2014) Bath salts, mephedrone and methylenedioxypropylone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Advances in Pharmacology*, 69:581-620.
18. Drug Enforcement Administration (2014) "Schedules of controlled substances: temporary placement of 10 synthetic cathinones into Schedule I" 21CFR Part 1308, Docket No. DEA-386, US Department of Justice <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-01-28/pdf/2014-01172.pdf>
19. Birmingham D.P., Blakely R.D. (2016) Kinase-dependent regulation of monoamine neurotransmitter transporter. *Pharmacol Rev* 68(4): 888-953.
20. 36th meeting ECDD, WHO (2014) Mephedrone – Critical review report. Agenda item 4.12. http://www.who.int/medicines/arcas/quality_safety/4_12_review.pdf

21. Angoa-Pérez, Anneken JH, Kuhn DM (2017) Neurotoxicology of Synthetic Cathinone Analogs. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;32:209-230.
22. Byrska B, Stanaszek R, Zuba D (2017) Alpha-PVP as an active component of herbal highs in Poland between 2013 and 2015. *Drug Test Anal* 9(8):1267–1274.
23. Dolengevich-Segal H, Rodríguez-Salgado B, Gómez-Arnau J, Sánchez-Mateos D (2016) Severe psychosis, drug dependence, and hepatitis C related to slamming mephedrone. *Case Rep Psychiatry* 2016:8379562.
24. Giannotti G, Canazza I, Caffino L et al (2017) The cathinones MDPV and a-PVP elicit different behavioral and molecular effects following acute exposure. *Neurotox Res.* <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9769-y>
25. Gray R, Bressington D, Hughes E, Ivanecka A (2016) A systematic review of the effects of novel psychoactive substances ‘legal highs’ on people with severe mental illness. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 23(5):267–281.
26. Lantz SM, Rosas-Hernandez H, Cuevas E et al (2017) Monoaminergic toxicity induced by cathinone phthalimide: an in vitro study. *Neurosci Lett* 655:76–81.
27. Nguyen JD, Aarde SM, Cole M et al (2016) Locomotor stimulant and rewarding effects of inhaling methamphetamine, MDPV, and mephedrone via electronic cigarette-type technology. *Neuropsychopharmacology* 41(11):2759–2771.
28. Romanek K, Stenzel J, Schmoll S et al (2017) Synthetic cathinones in Southern Germany — characteristics of users, substance-patterns, co-ingestions, and complications. *Clin Toxicol (Phila)* 55(6):573–578.
29. Schifano F, Orsolini L, Papanti D, Corkery J (2017) NPS: medical consequences associated with their intake. *Curr Top Behav Neurosci* 32:351–380.
30. Grosu S, Nacu A (2018) New psychoactive substances – a major challenge for addictology and mental health, Abstract book 2nd Eastern European Conference of Mental Health, Sibiu, Romania. ISBN:978-606-12-1569-0, p.63.
31. Coșciug I., Deliv I., Condratiuc S. Fenomenul de co-dependență în coraport cu dependența de substanțe psihoactive la tineri, îndrumar metodic, USMF Nicolae Testemițanu 2018, 36p.
32. politia.md, IGP MAI.

3. CAFEINA

Introducere

Cafeina reprezintă un alcaloid care se găsește în peste 50 plante, cu structură moleculară ce aparține grupului trimetilxantin. Este considerată cea mai utilizată substanță psihoactivă de pe Glob, inclusiv cel mai utilizat stimulant al SNC [11], cu influență asupra mai multor procese, în special rezistență, somnolență, percepția durerii și unele aspecte cognitive [1].

Pe lângă consumul în formă de cafea sau băuturi ce conțin cafeină, această substanță se găsește în unele medicamente analgezice, inclusiv cele prescrise pentru cefalee. Cele mai răspândite surse de cafeină reprezintă ceaiul, cacao, ciocolata. O ceașcă de cafea spre exemplu poate conține 50-150mg cafeină. În medicină cafeina este indicată ca stimulant al SNC, în sindromul de apnee la nou-născuți prematuri, în cefalea (în combinație cu alte substanțe) indusă de anestezia subarahnoidă [2].

Farmacologie

După administrare orală concentrația plasmatică maximă se stabilește în 30-100min, cu biodisponibilitate de 100% și solubilitate înaltă în apă și solvenți organici non-polari. Cuplarea cu albumina plasmatică este de 10-35%, cu penetrare crescută pentru membranele celulare, la fel bariera hematoencefalică și placentară.

Cafeina acționează asupra mai multor locusuri moleculare, așa ca receptori adenzinici, GABA-ergici, la fel și asupra fosfodiesterazelor (inhibitor de fosfodiesteraze), canalelor de Ca^{2+} , ș.a. (vezi *Tabelul 4*). Mobilizarea de Ca^{2+} intracelular de rînd cu inhibiția fosfodiesterazei conduce inclusiv la eliberare de noepinefrină, iar modularea receptorilor adenzinici influențează eliberarea de dopamină și acetilcolină. Acțiunile cafeinei se concentrează în mare parte pe monoaminele biogene [4].

O serie de studii *in vivo* corelează efectul stimulator al cafeinei în raport cu dopamina, prin activarea regională a sistemului dopaminergic. De exemplu studii cu antagoniști dopaminergici D1 și D2, sau prin modelarea leziunilor contralaterale ale căilor dopaminergice, au indicat la abolirea efectelor stimuloare ale cafeinei privind activitatea locomotorie. Alte efecte psihoemoționale corelate, inclusiv cele corelate cu stimularea psihomotorie au fost cercetate, așa ca influența concomitentă asupra receptorilor dopaminergici și receptorilor adenzinici, sau a celor dopaminergici și adrenergici. Concluziile generale asociază efectele psi-

hoemoționale induse de cafeină cu unele similarități provocate de unele substanțe psihoactive ilicite așa ca amfetaminele sau cocaina [5].

Tabelul 4

Locurile de acțiune ale cafeinei și mecanismele modulate

Locul de acțiune	Mecanisme modulate
1. Antagonism non- selectiv de receptori adenozinici A1, A2a, A2b	1. Inhibiția eliberării de DA, rol analgetic, proconvulsant.
2. Inhibitor de fosfodiesterază	2. Prelungirea efectului și timpului de acțiune AMPc și crește influența catecolaminelor, rol catalizator și stimulator.
3. Inhibitor receptori GABA-A	3. Influență canale ionice de Cl și receptori adrenergici, rol afectiv, anxiolitic.
4. Inhibitor canale de Ca ²⁺ tip L	4. Mobilizarea Ca ²⁺ din organite celulare și diminuarea influxului exterior de Ca ²⁺ , acțiune proconvulsantă.
5. Activator receptori serotonergici 5-HT ₁ , 5-HT ₂ și receptori adrenergici β ₁ și β ₂ .	5. Mărește numărul receptorilor de suprafață, stimulează eliberarea de serotonină, rol afectiv și stimulator.

Efecte indезirabile la consum cronic

Utilizarea frecventă, abuzivă sau îndelungată ar putea conduce la anumite probleme de sănătate. Totuși, cafeina nu este direct corelată cu dezvoltarea și instalarea de patologie hipertensivă. În pofida datelor existente despre alterarea metabolismului lipidic și a funcției endoteliale, rapoartele și review-urile de pînă acum sunt contradictorii cu referire la creșterea riscului de patologie coronariană. Simptome nedorite și modificări patologice sunt reducerea densității osoase, incontinență urinară la femei, tulburări de vedere sau de fiziologie oculară (cum ar fi xeroftalmus). Legătura dintre cafeină și ulcere gastrice sau duodenale este imprecisă, însă exacerbarea refluxului gastroesofagian a fost documentată și discutată frecvent [6, 7].

Sindrom de abstenență

Sindromul de abstenență la cafeină a fost notat la unele specii de animale și la om. Simptomele clinice cu intensitate maximă decurg 12-72 ore de la sistarea consumului, cu o durată de cca 10 zile. Unele din simptomele mai frecvente și mai accentuate se consideră cefaleea,

astenia, demotivarea, iritabilitate, impulsivitate, tulburări de vedere, dispepsia, somnolența ș.a [3].

Efecte adverse

Datorită variabilității între indivizi și cantității inexacte sau excesive de cafeină administrată se pot manifesta cel mai des următoarele efecte adverse:

- Palpitații
- Tremor
- Irascibilitate
- Insomnie
- Dereglări gastrointestinale
- Anxietate
- Impulsivitate.

Doze mai mari de 200-250 mg cafeină, în special consumată repetat timp de 1-3 zile, pot cauza atacuri de panică, angoasă, migrenă, aritmie, hiperemia tegumentelor, reducerea tonusului sfincterului esofagian, fasciculații neuromusculare. Simptomele psihice grave care se asociază la această stare de intoxicație sunt agitația, halucinații vizuale și tactile, akatizie, insomnie, psihoză [3].

Potențial de abuz, semnele de intoxicație și sevrăjul la cafeină

Cafeina, după cum s-a menționat anterior, influențează eliberarea presinaptică a neurotransmițătorului dopamina. Aceasta are loc prin antagonismul pentru receptorii adenozeinei, care are efect inhibitor asupra eliberării de dopamină. Eliberarea și concentrația crescută de dopamină în nucleus acumbens și habenula mediană explică în mare parte potențialul adictiv și unele semne de sevrăj la cafeină. Totodată, s-a demonstrat că unul din principalii metaboliții activi ai cafeinei, anume paraxantina, are la fel efect de inhibitor de fosfodiesterază, cu creșterea zonală a concentrației extracelulare de dopamină și influențare psihostimulantă motorie și cognitivă. La fel paraxantina, potențează neurotransmisia prin oxid nitric. Potențialul adictiv al cafeinei se explică și de influxurile glutamatergice din proiecțiile talamo-limbic-corticale și influxul dopaminergic mezencefalic cu implicarea substantia nigra și aria tegmentală ventrală [9,10].

În DSM 5 a fost introdus și caracterizat sindrom de sevrăj la cafeină, o deosebire de ediția precedentă DSM IV a manualului Asociației americane de psihiatrie. Doza letală de intoxicație cu cafeină o constituie cantitatea de 5-10 g la administrare internă sau parenterală. Intoxi-

cația acută cu cafeină poate surveni la o cantitate de 300 mg, cca 3 cești de cafea în decurs de 1 oră, sau cca 1000-1200 mg pe zi. Intoxicația este tratată de obicei simptomatic, inclusiv lavaj gastric sau laxativ, cu monitorizare, în cazuri severe fiind necesară hemodializă cu hemofiltrare. Sindromul de sevraj include manifestări comportamentale, fiziologice și cognitive. Acesta include în special cefalee, astenie, irascibilitate, somnolență, dificultăți de concentrare. O descriere succintă și comparativă a intoxicației și sevrajului la cafeină poate fi studiată în *Caseta 1, 2* [8].

Caseta 1. Criteriile de diagnostic a intoxicației cu cafeină după DSM 5

- A. Consum recent sau repetat de cafeină, de regulă cu o doză peste 250 mg.
- B. Cel puțin 5 simptome prezente din următoarele: 1. Neliniște motorie 2. Iritabilitate 3. Excitabilitate 4. Insomnie 5. Diureză mărită 6. Tulburări gastrointestinale 7. Tremor și spasme musculare 8. Logoree sau tahipsihie 9. Perioade îndelungate de lipsă de oboseală 10. Agitație psihomotorie 11. Tahicardie sau aritmie 12. Hiperemia tegumentelor sau față congestionată (față, gât, torace).
- C. Simptomele enumerate în punctul B crează dezechilibru clinic semnificativ sau intervine major în funcționarea socială sau ocupațională.
- D. Semnele și simptomele clinice descrise nu pot fi atribuite altei condiții medicale sau nu pot explica altă tulburare mintală, inclusiv intoxicație cu altă substanță psihoactivă.

Caseta 2. Criteriile de diagnostic a sevrajului de cafeină după DSM 5

- A. Urmează consumului îndelungat și regulat de cafeină.
- B. Oprirea bruscă a consumului cu manifestarea în următoarele 24 ore a cel puțin 3 din semnele sau simptomele enumerate 1. Cefalee 2. Fatigabilitate marcată sau vertijuri pronunțate 3. Dispoziție disforică, depresivă sau iritabilitate 4. Dificultăți de concentrație 5. Simptome gripale (grețuri, vărsături, dureri/rigiditate musculară).
- C. Simptomele enumerate în punctul B crează dezechilibru clinic semnificativ sau intervine major în funcționarea socială sau ocupațională.
- D. Semnele și simptomele clinice descrise nu pot fi atribuite altei condiții medicale sau nu pot explica altă tulburare mintală, inclusiv intoxicație cu altă substanță psihoactivă.

Referințe

1. Daly JW Caffeine analogs: biomedical impact (2007). *Cell Mol Life Sci*; 64: 2153-2169.
2. Sawynok J Methylxanthines and pain (2011). *Hand Exp Pharmacol*; 200:311-329.
3. Juliano LM, Griffiths RR A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs incidence, severity and associated features (2004). *Psychopharmacol*; 176: 1-29.
4. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action (2004). *Cell Mol Life Sci*; 61(7-8): 857-872.
5. Morelli M, Simola N Methylxantines and drug dependence: a focus on interactions with substance abuse (2011). *Handb Exp Pharmacol*; 200: 483-507.
6. Ribeiro JA, Sebastio AM Caffeine and adenosine (2010). *J Alzh Dis*; 20: S3-S15.
7. Tavares C, Zakata KK Caffeine in the treatment of pain (2012). *Rev Bras Anesthesiol*; 62(3): 387-401.
8. Meredith SE, Juliano LM, Huglas JR, Griffiths RR Caffeine use disorder: A comprehensive review and research agenda (2013). *J Caffeine Res*; 3(3): 114-130.
9. Planning Committee for a Workshop on Potential Health Hazards Associated with Consumption of Caffeine in Food and Dietary Supplements (2014); Food and Nutrition Board; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US).
10. Budney AJ, Lee DC, Juliano LM. Evaluating the Validity of Caffeine Use Disorder (2015). *Curr Psychiatry Rep*; 17(9):74.
11. DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013.

4. NICOTINA

Introducere

Nicotina (alfa-3-piridil-N-metilpirolidina) este un alkaloid pirolidinic extras din frunzele speciilor de *Nicotiana tabacum*, *N. rustica* și *N. americana*. Dependența de nicotină prin utilizarea produselor de tutun cauzează numeroase probleme socio-economice, dar în primul rând de sănătate. Nicotina reprezintă o amină terțiară, care se găsește în tutun și se cuplează stereoselectiv la receptorii colinergici nicotinici, canale ionice ligand dependente (nAChR) [1]. Datele statistice OMS indică la o mortalitate și morbiditate crescută de la maladiile cauzate de tutun sau fumat pasiv. Se exemplifică sumar prin maladii cardiovasculare, pulmonare, oncologice, la fel și susceptibilitate înaltă la infecții [13].

Farmacologie

Nicotina este un drog care influențează eliberarea mai multor neurotransmițători, cu precădere a dopaminei. Stimularea receptorilor nicotinici centrali permite eliberarea dopaminei în aria mezolimbică, corpus striatum, cortex frontal ș.a. Neuronii dopaminergici din aria tegmentală ventrală din mezencefal, cu eliberarea dopaminei în special în nucleul accumbens prezintă calea critică în mecanismul de recompensă indus la utilizarea nicotinei și altor substanțe psihoactive [4].

Studii neuroimagingice demonstrează că nicotina se concentrează maximal în cortexul prefrontal, talamus, ariile vizuale, cu activarea consistentă a circuitelor neuronale talamus-ganglioni corticobazali [2]. Alți neurotransmițători la fel se eliberează sub influența nicotinei, cum ar fi norepinefrina, acetilcolina, serotonina, GABA, care mediază aspecte comportamentale și afective ale dependenței de nicotină. Majoritatea neurotransmițătorilor eliberați prin influența nicotinei țin de modularea presinaptică a receptorilor nAChR. Eliberarea dopaminei este de asemenea facilitată de augmentarea eliberării glutamatului mediat de nicotină, sau de inhibiția eliberării acidului gamma-aminobutiric [5].

Adițional la stimularea directă și indirectă a eliberării de neurotransmițători, fumatul de țigări reduce activitatea monoaminoxidazei MAO-A, MAO-B. Aceasta se corelează cu creșterea zonală a neurotransmisiei monoaminergice, așa ca dopamina și norepinefrina, cu accentuarea efectelor celulare ale nicotinei și contribuție la dezvoltare de dependență [6]. Alte zone interconectate și implicate în neurofarmacologia adicției de nicotină sunt habenula mediană și nucleul interpedun-

cular al tegmentului mezencefalic [3]. Diminuarea în activitatea circuitelor cerebrale de recompensă demonstrată în sevrajul nicotinic este la fel o componentă centrală în dependența de nicotină și în decurgerea clinică a perioadei de abinență [7].

Cu administrarea repetată a nicotinei la majoritatea subiecților se dezvoltă toleranța (neuroadaptarea), respectiv se denotă o creștere a numărului de receptori nAChR. Această creștere se consideră a fi consecința desensitivizării receptorilor nicotinici în urma medierii de nicotină. Fenomenul de “upregulation” – regularea prin majorarea numărului de situsuri disponibile pe suprafața celulei se include alături de alte mecanisme complexe în dezvoltarea toleranței și dependenței de nicotină [7].

Efectele psihoactive ale nicotinei

Efectele psihoactive subiective la utilizarea nicotinei din produse de tutungerie includ stimulare, senzație de plăcere, reducerea stresului. Fumatul de țigări ar putea influența benefic doar pe termen scurt în ceea ce privește abilitatea de concentrare, timpul de reacție și performanța în anumite sarcini conform unor cercetări [3].

Comportamentele de utilizare de droguri sunt condiționate și ca rezultat sunt învățate. În afară de consecințele farmacologice ale administrării drogului, utilizatorul asociază anumite stări, circumstanțe sau evenimente cu efectul dinaintea sau după administrarea de drog, dar în special cu efectul de recompensă perceput subiectiv. Asocierea anumitor factori de mediu sau habituali, plăcuți sau neplăcuți, la utilizarea nicotinei (țigărilor) pot deveni semnale-imagini (*eng.* “cue”) puternice pentru dorința de a fuma. Studii imagistice au arătat despre activarea preponderentă a regiunilor corticale și a insulei la evidențierea și asocierea acestor semnale, indicii [8].

Aspecte fiziologice și comportamentale ale sevrajului nicotinic

Sevrajul nicotinic este asociat cu dezechilibru emoțional negativ, în special anxietate, irascibilitate, vulnerabilitate la factori de stres, și unele modificări fiziologice, cum ar fi tulburări de somn, constipația, bradicardia, tulburări de atenție ș.a. Există studii ce dovedesc implicarea factorului extrahipotalamic de eliberare a corticotropinei (CRF) în manifestările de sevraj, iar receptorii CRF tip 1 din nucleul central amigdalian (CEA), cu neurotransmitere preponderent dopaminergică, dețin rol asociat în manifestările fiziologice, afective și cognitive în sevrajul de nicotină. CEA reprezintă o zonă de releu și procesare a informației din regiuni precum cortex cingulat anterior, cortex orbitofrontal și cor-

tex prefrontal, cu mai multe implicații, inclusiv anxietate, irascibilitate și percepția de durere [8,10].

Atunci când persoana fumătoare renunță la acest viciu se dezvoltă simptomele sevrajului, dintre care iritabilitatea, hipotimie, neliniște motorie, dificultăți de concentrare, dificultăți de socializare, apetit alimentar crescut, hiperfagie, tulburări de somn, disbalanță hedonică ș.a. Se consideră că deficiența relativă de dopamină, care este precedată de perioade lungi de utilizare de tutun este unul din factorii primari în dezvoltarea anhedoniei și altor perturbări afective și comportamentale, care pot persista o perioadă mai îndelungată după renunțarea la fumat [3, 7].

Toxicitate

Fumătorii sunt expuși la cel puțin 50 de substanțe cancerigene cunoscute odată cu inhalarea fumului care influențează nefavorabil toate sistemele de organe. O relevanță distinctă în efectele nocive deține monoxidul de carbon CO și oxidanții chimici, responsabili de disfuncțiile endoteliale, activare plachetară, tromboliză și vasoconstricție coronariană. Fumatul țigărilor produce un dezechilibru în sistemul proteolitic-antiproteolitic pulmonar, cu repercursiuni nefaste asupra proceselor de protecție imunitară și antiinflamatorie, și predispune în mod direct la patologii cronice obstructive și cancer pulmonar sau al căilor respiratorii [1]. Fumătorii pasivi sunt expuși atât la fumul de țigară cât și la cel expirat de fumători, cel din urmă avînd chiar concentrații mai mari pentru unele toxine. Din această cauză, fumătorii pasivi reguțați la aceste substanțe sunt predispuși la patologie acută și cronică coronariană, patologii acute și cronice pulmonare, cancer de sinus nazal, iritație și inflamație oftalmică sau lacrimală etc. [6].

Genetica și terapia farmacologică în dependența de nicotină

Studiile gemelare indică la un grad de predispoziție genetică de cca 50% la urmași pentru: *a)* fumat, *b)* dependența de fumat și *c)* corelație cu numărul de țigări pe zi. Aprofundarea domeniului de genetică în dependența de nicotină este complexă, așa cum fumatul este determinat de mai multe gene și factori de mediu, și datorită la mai multe fenotipuri ale dependenței de nicotină care se identifică și pot fi cercetate. Studiile de linkaj familial și de asociere a genelor candidat au indicat la mai multe locusuri ale unor gene particulare care sunt asociate cu fumatul [9]. În așa fel, cele mai puternice asociații genetice s-au relevat pentru genele receptorilor nicotinic α -5, α -3, β -4, pentru neurexin 1, proteina de sortare și fuziune vacuolară (VSP13a), canale ionice de potasiu

(KCNJ6) și receptorul GABAA4. Proteina neuroxin, alături de alte substanțe endogene ca neuropeptid și sinaptotagmin sunt implicate în formarea și orientarea sinaptică, adică adeziunea intercelulară între neuroni sau celule gliale. Totodată, corelația și activitatea altor gene pot influența matrixul molecular extracelular, fenomene caracteristice la mai multe tipuri de adicții. Se relevă că plasticitatea neuronală și mecanismele de recunoaștere neuronală sunt factori determinanți în diferențele individuale pentru vulnerabilitatea la nicotină [11, 4].

În prezent se cunosc 3 clase de medicamente aprobate pentru ajutor în sistarea și abținerea de nicotină. Acestea sunt produse ce conțin nicotină – “replacement therapy”, terapia de substituție (plasture, gumă de mestecat, spray etc.), bupropionă (inhibitor de recaptare de dopamină și norepinefrină, și antagonist nicotinic) și vareniclină (agonist receptori nAChR, subtip $\alpha 4\beta 2$). Unele studii au indicat la eficacitatea relativă a nortriptilinei și clonidinei, considerate tratament de linia a 2-a. Rezultativitatea terapiei farmacologice în dependența de nicotină se include în intervalul 5-35%, iar metodele non-farmacologice, în special psihoterapia și terapia de grup sunt la fel abordări necesare [12].

Referințe

1. Benowitz NL Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease and therapeutics (2009). *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 49: 57-71.
2. Brady AL Functional brain imaging of tobacco use and dependence (2006). *J Psychiatr Res*; 40: 404-418.
3. Gofti C, Zoli M, Clementi F Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance (2006). *Trends Pharmacol Sci*; 27: 482-491.
4. Dani JA, De Biasi M Cellular mechanism of nicotine addiction (2001). *Pharmacol Biochem Behav*; 70: 439-446.
5. Mansvelder HD, McGehee DS Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction (2002). *J Neurobiol*; 53: 606-617.
6. Lewis A, Miller JH, Lea RA Monoamine oxidase and tobacco dependence (2007). *Neurotoxicol*; 28: 182-195.
7. Hughes JR Clinical significance of tobacco withdrawal (2006). *Nicotine Tab Res*; 8: 153-156
8. Wang H, Sun H Desensitized nicotine receptors in brain (2005). *Brain Res Rev*; 48: 420-437
9. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML et al Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy (2008). *Biochem Pharmacol*; 75: 178-195.

10. Besson M, Forget B Cognitive dysfunction, affective states and vulnerability to nicotine addiction: a multifactorial perspective (2016). *Front Psychiatry*; 7: 160.
11. Dani JA, Harris RA Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing and treating tobacco addiction (2008). *Clin Pharmacol Ther*; 83: 531-541.
12. Prochaska, J. J., & Benowitz, N. L. The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy (2016). *Annual Review of Medicine*, 67, 467–486.
13. WHO report on the global tobacco epidemic 2017 http://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/
14. WHO Neuroscience of psychoactive substance use and dependence, Publication 2004 (accesat online) http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf

5. ANABOLICELE ANDROGENE STEROIDIENE

Introducere

Anabolicile androgene steroidiene (AAS) sunt compuși chimici derivați ai testosteronului. De la descoperirea androsteronului în anii 1930 și pînă în 1990 marea majoritate de AAS erau agenți farmacologici folosiți în medicină umană și veterinară. Ulterior, diferiți precursori de androgeni au devenit disponibili ca suplimenți nutritivi. Precursorii sunt androgeni slabi sau inactivi pe care organismul le transformă în androgeni potenți, activi. AAS se deosebesc după origine ca precursori de testosteron și precursori de AAS sintetice (*Tabelul 5*) [1].

Tabelul 5

Tipuri de AAS

Precursori de testosteron	Precursori de AAS sintetice (se convertesc în Nandrolonă)
4 – androstenediol	4 – norandrostenedion
5 – androstenediol	4 – norandrostenediol
4 – androstenedione	5 – norandrostenediol
Dehidroepiandrosteron	

Utilizarea medicală și non-medicală de AAS

Anabolicile androgene se utilizează inclusiv în scopuri medicale. Unele indicații pentru aceste substanțe se consideră sindromul de deficiență androgenă, angioedema ereditară, unele tulburări hematologice, catabolice (cașexia canceroasă), tulburări metabolice induse de arsuri grave, în radioterapie. Datele științifice în prezent nu indică la dezvoltarea de utilizare dăunătoare sau dependență în cazurile de utilizare medicală, la doze terapeutice indicate de medici specialiști.

Utilizarea de AAS în scopuri non-medicale deseori poate conduce la abuz sau dependență de aceste substanțe. Doze mari de AAS pot induce creșterea masei musculare, de asemenea a vitezei și forței de contracție musculară. Un mecanism indirect este și stimularea eritropoietică, cu facilitarea transferului de oxigen către țesuturi. Consumul de doze mari non-mediceale de obicei decurge în cicluri de 6-12 săptămîni, urmat de o perioadă de 6 săptămîni de pauză (eng. “wash-out”), însă frecvent perioada de pauză poate deveni scurtată sau evitată, cu precipitare în consum continuu [2,4].

Consumul abuziv de AAS deseori se poate asocia cu utilizare de substanțe psihoactive ilicite, așa ca amfetamine sau opiacee, în particular combinarea de AAS și amfetamine induce cardiotoxicitate sporită. Cel mai mare studiu efectuat în raport cu AAS s-a desfășurat în SUA pe un eșantion de 4746 elevi în colegii și a constatat utilizarea de AAS prevalent la elevi cu dispoziție depresivă, rezultate academice comparativ mai joase, comportamente alimentare dăunătoare, comportament heteroagresiv sau utilizare de substanțe psihoactive ilicite [3].

Efectele asupra sistemului de recompensă și potențialul adictiv al AAS

Se consideră că mecanismele adictive ale AAS decurg cu precădere prin sistemul endogen opioid, fiind și o cauză pentru predispoziția la consumul asociat de droguri opiacee. Utilizarea de opiacee se datorează inclusiv la efectele adverse la consumul îndelungat de AAS sau la sevrajul în cazul abținței de AAS. La fel, contextul socio-cultural, tipul personalității și istoricul medical anterior dețin relevanță în cazurile asocierii AAS cu droguri opiacee sau alte droguri [4].

Factori de risc la utilizarea de AAS în asociere cu substanțe psihoactive:

- Personalitate psihopatologică (histrionică, borderline ș.a.);
- Participare asiduă la sport competitiv, cu frecvența înaltă a antrenamentelor cu efort sporit;
- Testosteron endogen diminuat.

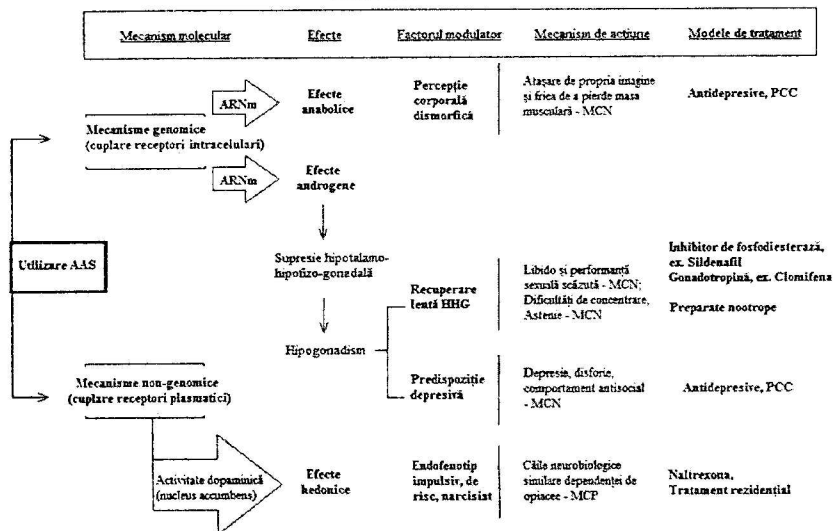
Date plauzibile exacte despre mecanismele moleculare ale dependenței de AAS lipsesc, însă există o serie de corelări constatate care orientează cercetările pe mai departe la acest subiect. Instalarea dependenței implică mecanisme fiziopatologice diferite și se poate induce selectiv și cu anumite caracteristici la diferiți indivizi. Receptori androgeni intranucleari cu activare de ARNm și transcripție, influențează o serie de proteine structurale, enzime și receptori membranari. Aceste efecte celulare, alături de medierea dopaminergică în unele structuri SNC, ex. nucleu accumbens, dar și unele modificări endocrine, realizează efectele metabolice, androgene și hedonice. O prezentare rezumativă a mecanismelor fiziologice inițiate de consumul de AAS și consecințele acestora, împreună cu modele de asistare terapeutică optimă poate fi studiată în Diagrama 1 [5,6].

Aspecte neurochimice și comportamentale în adicția de AAS

Se cunosc studii care indică corelarea directă între agresivitate și administrarea de anabolice androgene steroidiene. În studii cu subiecți umani sunt variabile diferite, bunăoară co-administrarea de mai multe androgene steroidiene sau administrarea concomitentă cu substanțe psihoactive, care pot influența exactitatea datelor și chiar face dificilă studiarea și replicarea din anumite perspective. În studiile pe modele de animale se poate elucida cu mai multă exactitate corelația între agresivitate și AAS. Un model frecvent utilizat în modelarea experimentală de manifestare și studiere a agresivității este testul băștinașului și intrusului (*eng.* "resident-intruder" test). Aceste studii cu expunere la doze ridicate de testosteron concluzionează despre corelația indicelui răspunsului agresiv cu factori precum sexul, vârsta, profilul hormonal, provocările fizice și contextul ambiental (ex. cușca băștinașului, cușca oponentului, cușcă și spațiu deschis neutru). Studiarea altor substanțe decât testosteron, cum ar fi stanozolol, sau nandrolona decanoat, a identificat unele aspecte ambivalente în raport cu subiecți castrați sau intacti sau de vârstă diferită și același sex [7].

Diagrama 1

Modificări fiziologice, mecanisme adictive și asistare terapeutică la utilizare de AAS



MCN - mecanism de consolidare negativ; MCP - mecanism de consolidare pozitiv; PCC - psihoterapie cognitiv-comportamentală

Datele neurobiologice ale studiilor cu testosteron și nandrolonă pe rozătoare de laborator au relevat micșorarea cantitativă a neurotransmițătorului serotonină în unele zone de encefal. În hippocampus nivelul de serotonină (5-HT), metaboliți de 5-HT, acid 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA) au fost diminuați, iar în striatum și cortex frontal s-au atestat valori crescute de acești compuși. Totodată, o diminuare semnificativă a receptorilor 5-HT1A, 5-HT1B a fost stabilită prin metode de impregnare imunoreactivă în zona hipotalamusului anterolateral și amigdală [4,6]. De asemenea, au fost efectuate studii neurochimice care au cercetat influența AAS asupra sistemului monoaminergic. În acest fel, administrarea subcronică de doze înalte de AAS a redus proteina receptor D1-like și nivelul de ARNm în nucleus accumbens și a sporit expresivitatea ARNm la receptorul D4 dopaminic. O modulare pozitivă a transportatorului de dopamină (DAT) se denotă în striatum la administrare cronică de nandrolonă, cu implicarea în circuitele de recompensă și reflectare în comportamentul agresiv și hedonic [4,7]. Altă direcție de cercetare a constituit corelația cu sistemul opioid endogen și AAS. Peptidele și receptorii opioizi denotă o creștere zonală după administrare de doze înalte de AAS, în special β -endorfina în nucleul talamic paraventricular și aria ventrotegmentală. Administrarea de nandrolonă este asociată cu sensibilizarea receptorilor miu, delta și kappa în hipotalamus, striatum, și zona periaeductală mezencefalică [7, 8].

Referințe

1. Mhillaj E, Morgese, Tucci P, Bove M, Schiavone S Trabace L Effects of anabolic androgens on brain reward function (2015). *Front Neurosci* 9: 295.
2. Kanayama G, Hudson J, Pope H Illicit anabolic-androgenic steroid use (2010). *Horm Behav*; 58(1):111-121.
3. Kanayama G, Brower K, Wood R et al. Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: emerging evidence and its implications (2010). *Drug Alcohol Depend*; 109 (1-3): 6-13.
4. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI et al. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder (2009). *Addiction*; 104(12): 1966-1978.
5. Brower KJ Anabolic steroid abuse and dependence in clinical practice (2009). *Physician and sportsmedicine*; 37:1-11.
6. Wood RI Anabolic-androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans (2008). *Front Neuroendocrinol*; 29(4): 490-506.

7. Nyberg F, Hallberg M Interactions between opioids and anabolic androgenic steroids: implications for the development of addictive behavior (2012). *Int Rev Neurobiol*; 102: 189-206.
8. Hildebrandt T, Yehuda R, Alfano L What can allostasis tell us about anabolic-androgenic steroid addiction? (2011); *Dev Psychopathol* 23(3): 907-919.

6. INTERNET

ADICȚII NON-CHIMICE, COMPORTAMENTE ADICTIVE

Adicția la internet sau dependența de internet face parte din categoria comportamentelor adictive, deseori în corelare cu tendințe și compulsii obsesive, și a fost introdusă în DSM 5 ca problemă de studiu în viitor, pentru început doar ce privește categoria de jocuri pe internet. Conceptual, această diagnoză se încadrează în spectrul compulsiv al tulburărilor afective și cu aspectul central de utilizare de Internet.

Modele de cercetare neuroimagică au corelat adicția la internet cu modificări structurale în cortexul prefrontal, inclusiv raportul de substanță albă și substanță cenușie, dar și unele modificări de circuite și coeziuni neuronale [8].

Tipuri de utilizare excesivă de Internet (în conformitate cu preocupările utilizatorului):

1. Rețele de socializare; 2. Conținut adult, cybersex; 3. Jocurile pe Internet. 4. Studiere de informații și învățare excesivă din surse găsite în Internet ș.a.

Componente de bază la constatarea adicției la Internet:

- a) utilizare excesivă și îndelungată
- b) semne de sevraj la o perioadă fără acces la Internet
- c) apariția toleranței (mai mult timp acordat navigării pe Internet, echipamente de computer, variația conținutului exploatat ș.a.)
- d) repercursiuni negative (izolare socială, reușite slabe, focusarea preocupărilor către Internet ș.a.).

De asemenea, se relevă și petrecerea timpului pentru cumpărături pe Internet (*eng.* on-line shopping) sau pentru jocuri de noroc pe Internet, însă aceste compulsii sunt cercetate preponderent separat, ca entități nozologice, la fel din categoria adicțiilor non-chimice [1,7].

Țările dezvoltate și în special cele asiatice sunt cele mai afectate de această nosologie conform estimărilor existente. În Coreea de Sud ultimele date oficiale înregistrează peste 250.000 copii cu vârsta de la 6 la 18 ani (~2.5%) care utilizează excesiv Internetul cu manifestări adictive certe, din care cca 80% necesită terapie psihofarmacologică. În China această cifră este mult mai mare, în jur de 13%, iar în prezent oficialitățile au dispus legislativ limitarea la 3 ore/zi pentru jocuri pe Internet spre exemplu. Tratamentul adicției la Internet este deseori rezistentă la

asistența terapeutică, avînd riscuri de eșec și o probabilitate înaltă a recidivelor [8].

Variatele efecte de condiționare pozitivă (eng. "reinforcement") ale utilizării de Internet conform teoriei VRRS (Variable Ratio Reinforcement Theory) și anume diferite forme de recompensă disponibile și nu neapărat previzibile sunt cauza principală a adicției la Internet. Anumite jocuri, în special acele cu multipli jucători concomitenți din mediul online care se întruchipează în anumite personaje – MMPORG (massively multiplayer online roleplaying games), sunt un exemplu elocvent de comportament adictiv la jocuri de Internet, așa cum majoritatea din ele efectiv nu au sfîrșit (World of Warcraft, Everquest ș.a.) [1, 9].

Adicția la Internet a fost evaluată spre comparație și cu alte comportamente adictive sau adicții chimice utilizînd criteriile clinice de dependență și alte criterii suplimentare. Indicii precum dezvoltarea toleranței, modificări de dispoziție și comportament, preocuparea excesivă cu pierderea interesului pentru alte activități, recăderile, starea de abstenență prezintă similități certe în dependența de Internet. În așa fel, au fost dezvoltate instrumente de evaluare și cuantificare, pornind de la criteriile jocurilor de noroc patologic și aspectele generale ale adicției chimice.

Cu toate acestea, una din problemele estimării adicției de Internet reprezintă lipsa de unanimitate privind criteriile de includere și lipsa terminologiei tipice consistente. Majoritatea studiilor elaborate au inclus grupuri care nu reprezintă neapărat populația generală, criteriile de selecție fiind variate, în așa fel proporția indivizilor cu utilizare patologică de internet variază de la 5-30%, în dependență de grupul populațional studiat [4].

Semne și simptome care pot indica la utilizare adictivă (adicție) de Internet:

1. Petrece de fiecare dată mai mult timp pe Internet decît cel premeditat
2. Izolare de membrii familiei și prieteni, singurătate
3. Defensiv și combativ referitor la timpul petrecut pe internet, și exaltat la implicarea în activități on-line
4. Dispoziție depresivă, sentimente de vinovăție
5. Anxietate, sentimente de inferiorizare, anxietate socială

Simptome fizice care pot indica la utilizarea adictivă de Internet:

1. Dureri de spate, dureri la muschii gîtului, dureri de cap
2. Insomnie

3. Sindrom de tunel carpal
4. Igienă personală precară
5. Schimbări în masa corporală (îngrășare sau slăbire)
6. Xeroftalmie sau tulburări de vedere

Criteriile după Beard KW:

Îndrumarea diagnostică în tulburarea adictivă la Internet în populația generală: *a)* Persoana este preocupată și îngîndurată despre utilizarea anterioară și ulterioară de Internet; *b)* Petrece mult timp pe Internet și perioada de timp de obicei este în creștere; *c)* Persoana a avut încercări eșuate de a controla sau diminua timpul petrecut pe Internet; *d)* Se manifestă iritat, indispus, depresiv cînd încearcă să controleze timpul petrecut pe Internet; *e)* Persoana a petrecut mai mult timp online, însă cu insatisfacție.

Totodată, după Beard se sugerează ca suplimentare cel puțin un criteriu din următoarele, care la fel descrie situația persoanei: *a)* A dat dovadă de eșecuri privind menținerea sau angajarea la un serviciu, sau la o instituție educațională, din cauza Internetului; *b)* A recurs la falsuri în relație cu familia, medicul sau alte persoane pentru a ascunde implicarea în navigarea pe Internet; *c)* Utilizează Internetul ca metodă de refugiu sau refuz ale unor dificultăți, inclusiv pentru a dezorienta pe alții de la perturbările afective și stările emoționale negative proprii [2].

Instrumente de evaluare

Scalele de evaluare dezvoltate pentru studierea utilizării adictive de Internet – Generalized Problematic Internet Use Scale (GPIU 15 itemi), Internet Addiction Test (IAT 20 itemi), Compulsive Internet Use Scale (CIUS 14 itemi) ș.a. Scala CIUS deține proprietăți psihometrice apreciabile, avînd potențial și caracteristici inclusiv pentru studii epidemiologice. Aceasta este de durată mai mică în interpretare și utilizare, avînd avantajul unei corelații mai directe cu durata utilizării Internetului. Selecția grupului de studiu deseori intervine drept cauză de divergență în estimările de incidență. Majoritatea studiilor existente au constatat în cercetarea subgrupurilor non-representative sau a grupurilor de o anumită vîrstă preselectată, iar astfel de abordări pot conduce la supraestimare. Se cunosc 2 studii pe grupuri populaționale reprezentative și eșantion numeros. Studiul din SUA utilizînd chestionare (intervievare) prin apel pe telefonul de domiciliu ($n=2.513$), iar altul din Norvegia ($n=3.399$) unde au fost completate chestionare pe poșta electronică [5, 3].

Asistența utilizării adictive de Internet

Asistența profesională acordată în aceste cazuri demonstrează că abținerea totală de la Internet sau computer/gadget nu este o manieră terapeutică adecvată. Managementul adicției la Internet include consilierea și psihoterapia, totodată cu evaluarea detaliată a tulburărilor afective, de somn și de altă natură. De asemenea, dacă se constată o tulburare mintală co-existentă, atunci asistarea psihofarmacologică a comorbidității (anxioase sau depresive, cele mai des constatate) influențează potențator comportamentul adictiv pe Internet. Așa de exemplu, unele studii au arătat o eficacitate considerabilă în prima etapă de tratament cu antidepresive, cu micșorarea orelor petrecute on-line de la 35+ ore pe săptămână pînă la 16-18 ore. Asocierea terapiei de grup sau a unor forme de psihoterapie individuală la fel se înscrie benefic în asistența utilizării adictive de Internet [5].

Referințe

1. Shaw M, Black DW Internet addiction: definition, assessment, epidemiology and clinical management (2008). *CNS Drugs*; 22: 353-365.
2. Beard KW Internet addiction: a review of current assessment techniques and potential assessment questions (2005). *Cyberpsychol Behav* 8(1): 7-14.
3. Aboujaoude E, Koran LM, Gamel N, Large MD, Serpe RT Potential markers for problematic Internet use: a telephone survey of 2,513 adults (2006). *CNS Spectr*; 11:750-755.
4. Korkeila J, Kaarlas S Jaaskelainen M et al. Attached to the web – harmful use of the Internet and its correlates (2010). *Eur Psychiatry*; 25: 236-241.
5. Tsitsika A, Critselis E, Janikian M et al. Association between Internet gambling and problematic Internet use among adolescents (2011). *J Gamb Stud*; 27: 389-400.
6. Guertler D, Rumpf HJ, Bishof A et al. Assessment of problematic Internet use by the Compulsive Internet Use Scale and Internet Addiction Test: A sample of problematic and Pathological Gamblers (2014). *Eur Addict Res*; 20: 75-81.
7. Rumpf HJ, Vermulst AA, Bischof A et al. (2014) Occurrence of Internet Addiction in a General Population Sample: A latent class analysis. *Eur Addict Res*; 20: 159-166.
8. Ilsen CM "Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions" (2011). *Neuropharmacology*. 61 (7): 1109-1122.
9. Revenco M, Deliv I, Coșciug I (2009) Dependența de internet. *Analele științifice USMF Nicolae Testemițanu* 3(10): 417-423

TESTUL DE ADICȚIE LA INTERNET (Internet Addiction Test, evaluare de screening)

Instrucțiuni:

Citiți fiecare întrebare în parte. Răspundeți la întrebare după felul în care aceasta caracterizează starea lucrurilor în prezent. Alegeți răspunsurile prin încercuire.

Numărul și enunțul întrebării	Rar	Ocazional	Frecvent	Foarte des	Permanent	Deloc
1 Deseori realizați că petreceți mai mult timp on-line (pe Internet) decât ați planificat?	1	2	3	4	5	0
2 Deseori neglijați treburile casnice ca să petreceți timpul on-line?	1	2	3	4	5	0
3 Deseori alegeți să vă excitați prin Internet pentru intimidare cu partenerul Dvs	1	2	3	4	5	0
4 Deseori stabiliți relații cu alți utilizatori de internet?	1	2	3	4	5	0
5 Deseori persoane apropiate vă fac remarcă despre timpul on-line?	1	2	3	4	5	0
6 Deseori reușitele Dvs academice sau profesionale suferă din cauza timpului petrecut on-line?	1	2	3	4	5	0
7 Deseori verificați e-mailul înaintea altor lucruri care trebuie de făcut?	1	2	3	4	5	0
8 Deseori munca sau productivitatea suferă din cauza Internetului	1	2	3	4	5	0
9 Deseori deveniți defensiv sau tăinuit când sunteți întrebat ce faceți pe Internet?	1	2	3	4	5	0

10	Deseori blocați/evitați gânduri neplacute din viața Dvs cu navigarea pe Internet?	1	2	3	4	5	0
11	Deseori anticipați când veți reveni din nou on-line?	1	2	3	4	5	0
12	Deseori aveți teama că viața fără Internet ar fi plictisitoare și goală?	1	2	3	4	5	0
13	Deseori deveniți nervos dacă cineva vă întrerupe când sunteți on-line?	1	2	3	4	5	0
14	Deseori pierdeți ore de somn de la navigarea pe Internet?	1	2	3	4	5	0
15	Deseori sunteți preocupat de Internet atunci când nu navigați pe Internet?	1	2	3	4	5	0
16	Deseori vă spuneți în sinea voastră "încă un pic mai stau on-line"?	1	2	3	4	5	0
17	Deseori încercați să reduceți timpul pe Internet și nu reușiți?	1	2	3	4	5	0
18	Deseori încercați să ascundeți timpul petrecut pe Internet?	1	2	3	4	5	0
19	Deseori alegeți să fiți on-line decât să ieșiți afară cu cineva?	1	2	3	4	5	0
20	Deseori se întâmplă să fiți trist și capricios când nu sunteți pe Internet și când începeți să navigați această stare să dispară?	1	2	3	4	5	0

TOTAL _____

Sursa: The Internet Addiction Test (IAT), Kimberly Young.

Young KS. Internet Addiction: The Emergence of a New Clinical Disorder. Cyber Psychology & Behavior 1998 Jan; 1 (3):237-244

Internet Addiction Test IAT – Interpretarea rapidă a scorului

Scor 20-49: utilizare la limită, dețineți controlul timpului navigat pe Internet, dar ocazional ar putea fi prea îndelungat

Scor 50-79: întâmpinați ocazional sau mai frecvent anumite dificultăți legate de utilizarea Internetului

Scor 80-100: navigarea pe Internet vă crează probleme majore în viața Dvs și trebuie să reconsiderați impactul nefast al Internetului, inclusiv prin asistare profesională medicală sau psihoterapeutică.

7. HIPERFAGIA ADICȚII CHIMICE NON-PSIHOTROPE, COMPORTAMENT ADICTIV

Relația între hrană, hiperfagie, comportamente adictive și abuzul de substanțe poate deveni controversată. Preponderent abordarea medicală se focusează pe tulburări induse de utilizare de substanțe, însă odată cu introducerea în DSM 5 a capitolului “Adicția și alte tulburări asociate”, înlocuind categoria anterioară de “Tulburări induse de consum de substanțe” se oferă o posibilitate de abordare mai largă a unor itemi asemănători, deși aparent distincți. [1,2].

În prezent este acceptat conceptul precum adicția la hrană poate fi conceptualizată ca un pattern inadecvat comportamental, la unele subgrupuri de persoane obeze sau supraponderale. Hormonul leptina poate fi considerat o legătură chimică care se transpune mijlocitor și protectiv între hiperfagie și adicția indusă de alimente. La fel, hiperfagia este privită și din profil obsesiv-compulsiv, similar comportamentului adictiv, de exemplu bulimia nervosa sau hrana compulsivă (eng. binge-eating disorder) [1,2]. Totodată, clasificarea internațională a maladiilor ediția a 11-a vine să includă un domeniu suplimentar pentru comportamente adictive, asemănător tulburărilor de personalitate [3].

Unul din punctele comune în relația hiperfagie și adicție constă în modelul molecular al unor neurotransmițători, mai cu seamă dopamina și glutamat, și neuroni dopaminergici originari din aria tegmentală ventrală din nucleul accumbens. În cazul alimentației, la fel sunt activate circuitele cerebrale de recompensă, cu anumite procese motivaționale și impulsuri de comportament ulterior [1,6].

Leptina este o substanță activă endogenă care acționează în striatum și induce primordial senzația de sațietate, fiind implicată respectiv în circuitele neuronale activate la ingerarea treptată a hrănilor. Leptina posedă expresivitate și în regiunea mezolimbică dopaminergică, cu rol în recompensă și motivare, și cu proprietăți anorexigene relevante. Totodată, leptina posedă roluri în metabolismul energetic, în special glucidic, în sistemul imun și reproductiv [4].

Hiperfagia frecventă sau aparent continuă este unanim acceptată ca un comportament compulsiv și adictiv. La fel ca leptina, un alt hormon recent descoperit, anume grelina, este implicat similar în procesul de

hrană, avînd rol în instalarea sațietății și regularea hipotalamică a procesului de alimentație și homeostaza energetică [4].

În comportamentul adictiv alimentar o conotație clinică importantă are sistemul hipotalamo-hipofizo-adrenal, componenta de stres emoțional și ambiental, care influențează procesele de recompensă și stările afective. Secreția factorului de eliberare a corticotropinei (CRF) în mai multe modele de adicție chimică, dar și în comportamentul compulsiv alimentar a fost cercetat cu evidențierea aspectelor comune de influență a sistemului de recompensă, inclusiv pe componentele și regiunile, aria tegmentală ventrală, nucleu accumbens și proiecțiile dopaminergice. În mod fiziologic, secreția de CRF este reglată prin feedback negativ la secreția de cortisol. Stresul repetitiv și intensiv conduce la o supraproducție de CRF și cortisol cu diminuarea efectului de feedback negativ, respectiv predispunerea către consolidarea stimulului alimentar nefast. Mutațiile genei receptorului tip 4 al melanocortinei este la fel elucidat drept una din cauzele moleculare ale hiperfagiei [5]. Totodată, se menționează unii aditivi alimentari sau conservanți de origine chimică, zahărul în băuturi și alimente, care se consideră că pot influența secreția unor substanțe biologice active și neuromediatorii, și drept urmare pot cauza dezechilibru [8].

Consilierea psihoterapeutică și examinarea simptomelor psihice globale sunt strict necesare în abordarea pacientului cu comportament alimentar inadecvat. Tratamentul psihofarmacologic este cel mai des necesar, în special abordarea cu preparate antidepresante (SSRI inhibitori selectivi de recaptare de serotonină, IMAO inhibitori de monoaminoxidază) [8].

Referințe

1. Corsica JA, Pelchat ML Food addiction: true or false? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 165-169.
2. DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013.
3. WHO ICD-11 Task force Working group, Organizația Mondială a Sănătății, Grupul de lucru Clasificarea Internațională a Maladiilor ed.11 (accesat online).
4. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD Reward, dopamine and the control of food intake. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 37-46.
5. Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010; 36: 233-241.

6. Albayrak O, Wolfle SM Hebebrand J Does food addiction exist? A phenomenological discussion based on the psychiatric classification of substance-related disorders and addiction. *Obes Facts* 2012; 5: 165-179.
7. Maldonado R (2017) Addictive-like behavior induced by palatable food: neurobiological bases. 11th Albatros International Congress of addictology - 11^{me} Congrès International d'Addictologie de l'ALBATROS, 2017.
8. Coccorello R, Maccarrone M (2018) Hedonic eating and the delicious circle: from lipid - derived mediators to brain dopamine and back. *Frontiers in neuroscience* (12):2H-281.

8. NALMEFENE

ASISTENȚA MEDICAMENTOASĂ ÎN TRATAMENTUL DE ALCOOLISM

Prezentare generală

Nalmefene este un antagonist opioid aprobat în 2012 de Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) pentru reducerea consumului de alcool și prelungirea abinenței la alcool, anterior avînd indicații și în dependența de opiacee. De asemenea, este aprobat în 2014 de Serviciul Național în Sănătate (NHS) din Marea Britanie și descris în ghidurile din Marea Britanie pe alcoolism.

Consumul de alcool a fost demonstrat a fi în corelație inclusiv cu sistemul opioid endogen și eliberarea de dopamină în nucleul accumbens. Legătura în special cu dinorfina și receptorii opioizi kappa (DYN/KOR) și Nalmefene este considerată o cale de eficacitate terapeutică a substanței, în mecanismul de recompensă din alcoolism. Primul studiu cu pacienți cu dependență de alcool și Nalmefene a fost realizat în 1994 de către Mason și colab., cu durata de 12 săptămîni și doze de 10mg/zi, 40mg/zi și placebo. Aprobarea de către EMA s-a realizat preponderent în baza a 6 studii clinice randomizate, cu durată maximă de 6-12 luni de administrare Nalmefene, și în baza analizei eficacității și posibilității de reacții adverse de către NICE din Marea Britanie [1,2].

Totuși, utilitatea în alcoolism nu este clar demonstrată și unanim acceptată, fiind încă un subiect studiat, cu cele mai bune rezultate pentru reducerea consumului și cantității de alcool utilizate se remarcă la o doză Nalmefene de 30-80mg/zi [3,4].

Referințe

1. Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R et al. Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLOS Medicine* 2015.
2. Paille F, Martini H Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Rehab* 2014; 5:87-94.
3. Soyka M. (2014) Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: a current update, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17 (4), 675-684.
4. Di Nicola, M., De Filippis, S., Martinotti, G. et al. (2017). Nalmefene in Alcohol Use Disorder Subjects with Psychiatric Comorbidity: A Naturalistic Study. *Advances in therapy*, 34(7), 1636-1649.

9. PUERARINA

ASISTENȚA FITOTERAPEUTICĂ ÎN TRATAMENTUL DE ALCOOLISM

Introducere

Pueraria lobata (chineză Gegen, Kudzu) este specia vegetală utilizată în alcoolism în medicina chineză și prezintă istoric în Farmacopeea chineză și texte medicale vechi. Este utilizată și pentru alte indicații medicale. Puerarina a fost extrasă în 1952. Isoflavonele principale *puerarina* și *daidzen* sunt extrase din rădăcină și petale. *Puerarina thomsonii* este o subspecie relevată recent în raport cu potențialul de clearance al acetaldehidei umane serice, cu cercetări orientate pentru reducerea toxicității acetaldehidei asupra organismului.

Efecte biologice ale Puerarinei:

- Antagonist de receptori serotoninici 5HT_{2C},
- Inhibiția ALDH2 mitocondrial,
- Modificări în calea metabolică MAO-ALDH2 (monoaminoxidaza-alcooldehidrogenaza),
- Influență asupra circuitelor de recompensă amigdaliene.

La fel se notează posibilitatea măririi C% de acetaldhidă serică, cu efect aversiv. Hepatoprotecția se realizează prin activarea celulelor Kupffer și diminuarea procesului inflamator prin inhibiția căilor TNF- α /NK- κ B. Efect antioxidant prezent prin superoxidismutaza SOD \uparrow și malondialdehida MDA \downarrow . Mecanismul exact de reducere a consumului de alcool este la moment necunoscut.

Studii desfășurate

Din primele studii experimentale se poate menționa Overstreet et al. 1996, 1998 (0.25-1g/kg i.p., 1-1.5g/kg p.o.), Lin et al 1996 (100-300 mg/kg/zi, p.o.), Benlhabib et al 2000 (500mg p.o.). Din primele studii clinice: Shebek and Rindone 2000, Lucas et al 2005 (750mg), Lucas et al 2012 (1000mg). Instrumente de verificare: Alcohol Urge Questionnaire (Bohn, 1995), Profile of Mood States POMS (McNair, 1971), Visual Analog Scale ș.a. Studii recente notează și efectul hepato- și neuroprotector în consum de alcool.

Puerarina, extractul din *Pueraria lobata* este singura metodă fitoterapeutică aprobată de Institutul pe Alcoolism și Abuz de Alcool, NIAAA (SUA) pentru tratamentul complex de prevenire a recidivelor în

alcoholism, de reducere a cantității de alcool consumat, și de prevenire a dipsomaniei (eng. „binge drinking”).

Referințe

1. Liang J, Olsen RW Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA, *Acta Pharmacologica Sinica* (2014), 35:981-993.
2. Swift RM, Aston ER Pharmacotherapy for alcohol use disorder: Current and Emerging Therapies, *Harv Rev Psychiatry* (2015), 23(2): 122-133.
3. Penetar DV, Toto LH, Farmer SL et al The Isoflavone Puerarin Reduces Alcohol Intake in Heavy Drinkers: A Pilot Study, *Drug Alcohol Depend* (2012), 126(1-2), 251-256.
4. Wanf F, Li Y, Zhang Y et al Natural products for the prevention and treatment of hangover and alcohol use disorder, *Molecules* (2016), 21, 64-69.
5. Zhou, Yan-Xi & Zhang, Hong & Peng, Cheng. (2014). Puerarin: A Review of Pharmacological Effects. *Phytotherapy research: PTR.* 28. 10.1002/ptr.5083.

10. CANNABIDIOL (CBD)

Substanța Cannabidiol (formula moleculară $C_{21}H_{30}O_2$, sinonim CBD) nu este considerată substanță psihotropă sau stupefiantă, totodată de către Organizația Mondială a Sănătății, nu este inclusă în Convențiile ONU asupra drogurilor din 1961, 1971 și 1988.

Substanța Cannabidiol reprezintă un cannabinoid natural din planta *Cannabis sativa* L. și posedă un potențial terapeutic în mai multe modele și cazuri de adicții, așa ca sevraj nicotinic, dependența de opiacee, abuzul drogurilor psihostimulante și tulburări afective asociate.

Câteva căi specifice de acțiune intracelulară ale CBD sunt caracterizate în continuare:

1. Modularea concentrației celulare a Ca^{2+} (canale T, L, Maxi K4), cu efect anticonvulsivant, cognitiv și aport benefic de protecție pentru excitotoxicitate;

2. Inhibarea hidrolazei amidei acizilor grași FAAH și limitarea hidrolizei endocannabinoidelor de tip anandamida, cu efecte antipsihotice și eutimice;

3. Activarea agonistă a receptorilor vaniloizi TRPV1 și TRPA1, având proprietate de tip anxiolitic, antiinflamator și antalgic;

4. Activarea agonistă a receptorului serotonininei 5HT1A, prin urmare, cu rol antidepresiv, anxiolitic și influență neuroprotectivă;

5. Reglarea sinapselor și a circuitelor, cu preponderență în receptori NMDA și flux de cationi, cu efecte antipsihotice, eutimice și anticonvulsivante;

6. Interacțiunea agonistă cu receptorul de adenosină A2a cu impact benefic asupra funcționării neuronale adecvate în condiții de stres sau toxicitate.

Există studii care indică la utilitatea CBD în tulburări de anxietate, tulburări psihotice, maladii neurodegenerative ș.a. Cannabidiol are utilitate medicală și în alte patologii, de exemplu epilepsie, fiind aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Autoritatea Administrativă privind Alimentele și Medicamentele din SUA (FDA). De asemenea aplicațiile terapeutice au fost studiate și prezentate de la a 39-a reuniune a Comitetului de Experti în Dependențe de Droguri al OMS [1-22].

Cu privire la utilizarea dăunătoare și abuzul de cannabis a fost dezvoltat un nou instrument CUDIT-R (Cannabis Use Disorders Identifica-

tion Test-Revised), Test de identificare a tulburărilor de utilizare a cannabisului – Revăzut, avînd rolul unei scale succinte și valabile de screening pentru tulburări de utilizare de cannabis. CUDIT-R diferă de la testul CUDIT propus în a.2000 prin prezența a 8 itemi față de 10 itemi în exemplarul CUDIT, și parțial prin enunțurile întrebărilor [23].

În corespundere cu HG nr. 1433 din 07.11.2002, cu privire la aprobarea Regulamentului instituției narcologice a Ministerului Sănătății și Regulamentului Centrului de dezintoxicare medicală din cadrul instituțiilor medicale subordonate Ministerului Sănătății (MSMPS), pct. 6 “instituția narcologică poate servi drept bază clinică, instructivă și științifică pentru instituțiile de învățămînt medicale, precum și pentru instituțiile de cercetări științifice”.

De asemenea, planta de cannabis cu conținut THC <0.3% nu se încadrează la definiția propriu-zisă în pct. 7 al HG nr. 79 din 23.01.2006, la categoria cannabis, hașiș, ulei de hașiș, așa cum conținutul THC <0.3% exclude cantitatea necesară pentru a iniția efecte psihotrope și aceste specii nu pot fi considerate ca precursori sau substanțe stupefiante.

În prezent, mai multe organizații sunt orientate pe studierea și aplicarea adecvată a cannabinoidelor în medicină, de exemplu International Cannabis and Cannabinoids Institute – Cehia, International Association for Cannabinoid Medicines – Germania, International Cannabinoid Research Society – Canada.

TEST DE IDENTIFICARE A TULBURĂRILOR DE UTILIZARE A CANABISULUI

Instrument de screening

Instrucțiuni:

Citiți fiecare întrebare în parte. Răspundeți la întrebare după felul în care aceasta caracterizează starea lucrurilor în prezent. Alegeți răspunsul prin încercuirea unei cifre din dreptul la fiecare întrebare.

CUDIT-R, Cannabis Use Disorders Identification Test – Revised				
1. Cît de frecvent folosiți cannabis sau produse de cannabis				
Niciodată	Mai puțin de o dată pe lună	Aproape o dată pe lună	Aproape în fiecare săptămînă	Zilnic, aproape în fiecare zi
0	1	2	3	4
2. Cîte ore orientativ rămîneți sub influență stupefiantă la un consum curent				
Mai puțin de 1 oră	Între 1-2 ore	Între 3-4 ore	5-6 ore	Peste 7 ore
0	1	2	3	4
3. Pe parcursul ultimilor 6 luni de cîte ori s-a întîmplat să nu puteți opri consumul de cannabis odată ce ați reînceput				
Niciodată	Mai puțin de o dată pe lună	Aproape o dată pe lună	Aproape în fiecare săptămînă	Zilnic, aproape în fiecare zi
0	1	2	3	4
4. Pe parcursul ultimilor 6 luni de cîte ori s-a întîmplat ca din cauza consumului să nu finalizați/faceți lucruri de care dvs erăți responsabil				
Niciodată	Mai puțin de o dată pe lună	Aproape o dată pe lună	Aproape în fiecare săptămînă	Zilnic, aproape în fiecare zi
0	1	2	3	4
5. Pe parcursul ultimilor 6 luni de cîte ori ați acordat mult timp pentru obținerea, utilizarea, recuperarea de la consum de cannabis				
Niciodată	Mai puțin de o dată pe lună	Aproape o dată pe lună	Aproape în fiecare săptămînă	Zilnic, aproape în fiecare zi
0	1	2	3	4

6. Pe parcursul ultimilor 6 luni de câte ori ați avut probleme semnificative de memorie sau concentrare				
Niciodată	Mai puțin de o dată pe lună	Aproape o dată pe lună	Aproape în fiecare săptămână	Zilnic, aproape în fiecare zi
0	1	2	3	4
7. Pe parcursul ultimilor 6 luni de câte ori ați consumat cannabis în situații potențial periculoase și care necesită vigilență (conducere mijloace de transport, lucru aparataj mecanic, altă activitate care implică atenție, alertă sau altă activitate fizică asemănătoare)				
Niciodată	Mai puțin de o dată pe lună	Aproape o dată pe lună	Aproape în fiecare săptămână	Zilnic, aproape în fiecare zi
0	1	2	3	4
8. Dvs ați considerat deseori să reduceți considerabil sau să opriți consumul				
Niciodată	S-a întâmplat mai mult de 6 luni în urmă		S-a întâmplat în ultimile 6 luni	
0	2		4	

TOTAL _____

Sursa: Adamson SJ, et al. 2010. CUDIT-R

Scala CUDIT-R – Interpretarea rapidă a scorului

Scor 8-11: utilizare hazarduoasă, vicioasă. Scor 12 și mai mult – posibil abuz și efecte adverse de la consum, necesară consultația specializată prompt.

Referințe

1. Gonzalez-Cuevas, Gustavo, Remi Martin-Fardon, Tony M. Kerr, David G. Stouffer, Loren H. Parsons, Dana C. Hammell, Stan L. Banks, et al. (2018) Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology*. 43(10):2036-2045.
2. C. Hindocha, T. P. Freeman, M. Grabski, H. Crudgington, A. C. Davies, J. B. Stroud, R. K. Das, W. Lawn, C. J. A. Morgan and H. V. Curran, The effects of cannabidiol on impulsivity and memory during abstinence in cigarette dependent smokers, *Scientific Reports*, 10.1038/s41598-018-25846-2, 8, 1, (2018).

3. Hindocha, Chandni, Tom P. Freeman, Meryem Grabski, Jack B. Stroud, Holly Crudgington, Alan C. Davies, Ravi K. Das, William Lawn, Celia JA Morgan, and H. Valerie Curran. "Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal" *Addiction* (2018).
4. Morgan, C. J., Das, R. K., Joye, A., Curran, H. V., & Kamboj, S. K. (2013). Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addictive behaviors*, 38(9), 2433-2436.
5. Mahmud, A., Gallant, S., Sedki, F., D'Cunha, T., & Shalev, U. (2017). Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats. *Journal of Psychopharmacology*, 31(1), 96-104.
6. Prud'homme, M., Cata, R., & Jutras-Aswad, D. (2015). Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence. *Substance abuse: research and treatment*, 9, SART-S25081.
7. Lee, J. L., Bertoglio, L. J., Guimarães, F. S., & Stevenson, C. W. (2017). Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British Journal of Pharmacology*, 174(19), 3242-3256.
8. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report Agenda Item 5.2 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting Geneva, 6-10 November 2017 http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf
9. 10. B K. O'Connell, D Gloss, O Devinsky Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior* 70 (2017) 341–348.
10. E C. Rosenberg, P H. Patra, B J. Whalley Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy & Behavior* 70 (2017) 319–327.
11. M Tzadok, S Uliel-Siboni, I Linder, U Kramer, et al. CBD enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure* (2016) 35:41–4.
12. CI Bih, T Chen, AW Nunn et al Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* (2015) 12(4) 699-730.
13. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2012, 2: e94 Nature Publishing Group.
14. Zuardi AW, Crippa J, Hallak J, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology* 2009, 23 (8): 979-983.
15. Schubert CD, Sommer IE, Fusar-Poli P et al. Cannabidiol as a potential treatment of psychosis. *European Neuropsychopharmacology* 2014, 24 (1): 51-64.

16. Seuderi C, Fillipis DD, Iuvone T, et al. Cannabidiol in medicine: a review on its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytotherapeutic Research* 2009, 23: 597-602.
17. Izzo AA, Borrelli F, Cappasso R, et al. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutical opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009, 30 (10): 515-527
18. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment *Journal of Psychopharmacology* 2013, 27 (1): 19-27
19. Hermann D, Schneider M Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis *Current Pharmacological Design* 2012, 18 (32): 4897-4905.
20. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. A critical review of antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Current Pharmacological Design* 2012, 18 (32): 5131-5140.
21. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, et al. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs amisulpride in acute schizophrenia. *European Psychiatry* 2007, 22: S14.02.
22. Jones NA, Hill AJ, Smith I, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vivo and in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010, 332 (2): 569-577.
23. Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Lewin TJ, Thornton L, Kelly BJ, Seliman JD (2010) An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test – Revised (CUDIT-R). *Drug Alcohol Depend* 110(1-2):137-43.
24. Grosu S, Deliv I, Coşciug I (2015) Cannabidiol: presentation of antipsychotic, anticonvulsant, anxiolytic and neuroprotective properties. World Psychiatric Association, WPA Bucharest International Congress, published materials in *Romanian Journal of Psychiatry* 2015:17(2): 133-134.

TERMENI GENERALI

Abuz – continuarea utilizării substanței sau reluărilor de comportament în pofida existenței de repercurșiuni interpersonale, profesionale și de sănătate individuală

Adicția – patologie cerebrală caracterizată prin angajare compulsivă pentru repetarea stimulilor de recompensă în pofida consecințelor negative variate

Adictologie – știință medicală interdisciplinară în privința studiului adicțiilor și substanțelor psihoactive în raport cu sănătatea umană și societatea contemporană

Co-dependența – o stare interioară specifică de preocupare exagerată emoțională, socială sau uneori fizică, și o raportare de asociere extremă cu o persoană sau obiect

Comportament adictiv – comportament care implică recompensa și consolidarea deprinderii

Dependența – stare adaptativă patologică cerebrală asociată cu sindrom de sevraj la încetarea consumului de substanță psihoactivă după expunere repetată, sau la oprirea comportamentului repetitiv și vicios

Dependența fizică (fiziologică) – stare patologică cu prezența de manifestări somatice și psihice și stare de sevraj iminent la încetare bruscă de administrare de substanță sau de modificare de comportament

Dependență psihologică – stare de atracție psihologică și beneficii subiective față de substanța psihoactivă, cu simptome afectiv-motivaționale în sevrajul la sistarea consumului sau în comportamentul adictiv non-chimic

Indiciu – (*eng.* cue) fragment din memorie sau o formă de percepție curentă senzorială care recheamă și predis pune către reluarea unei noi doze a substanței psihoactive sau reinducerii comportamentului

Patologie duală (*eng.* dual pathology, dual disorders) – coexistența tulburării mintale induse de consum de substanțe psihoactive și a altei patologii mintale de origine endogenă sau de altă origine.

Sensitizare sau toleranță inversă – efect escaladat al substanței, răspuns amplificat la stimul, ca rezultat al administrării repetate la o anumită doză deja cunoscută de aceeași substanță psihoactivă

Sevraj – totalitate de simptome care apar la încetarea consumului repetat în doze însemnate de substanță psihoactivă sau la încetarea comportamentului repetitiv vicios

Tulburare privind utilizare de substanță psihoactivă – condiție medicală în care utilizarea de substanță a condus la repercusiuni negative funcționale și clinice și cu tulburări persistente.

Referințe

1. American Society of Addiction Medicine Resources, accesat online
2. Canadian Centre on Substance Use and Addiction, accesat online
3. Glossary of Terms, Mount Sinai School of Medicine, Department of Neuroscience, accesat online
4. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE (2009). "Chapter 15: Reinforcement and Addictive Disorders". In Sydor A, Brown RY. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. pp. 364–375
5. Nestler EJ "Cellular basis of memory for addiction" (2013). *Dialogues Clin. Neurosci.* 15 (4): 431–443.