



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

# MANAGEMENTUL ADICȚIEI LA ADULT

## GHID CLINIC PENTRU MEDICI PSIHIATRI



# **MANAGEMENTUL ADICȚIEI LA ADULT**

**GHID CLINIC**  
**PENTRU MEDICI PSIHIATRI**

**COLECTIV DE AUTORI**

**Coordonator elaborare ghiduri, Doctor Ileana Mihaela Botezat Antonescu**

**Coordonator grup de lucru, Doctor Florin Ene**

**Expert elaborare ghiduri, Doctor Gabriel Cicu**

**Expert elaborare ghiduri, Psiholog Ana Maria Moldovan**

**Voluntar, Doctor Cristina Dude**

**Voluntar, Doctor Valentin Radoi**

## **CUVÂNT ÎNAINTE**

Prezentul Ghid a fost realizat prin proiectul „*Creșterea competențelor profesionale ale personalului medical implicat în depistarea tulburărilor afective și preventia comportamentului suicidar*”, proiect cu finanțare europeană obținută prin competiție de Centrul Național de Sănătate Mintală și Luptă Antidrog, în cadrul Programului Operațional Capital Uman.

Cu o valoare totală de 8.942.691,34 lei (aprox. 2 mil. euro) proiectul a avut ca obiectiv general îmbunătățirea nivelului de sănătate a populației și creșterea calității serviciilor medicale oferite către populație, în special în cele 7 regiuni mai puțin dezvoltate ale României, prin creșterea nivelului competențelor profesionale ale personalului angajat în sistemul public de sănătate mintală, în conformitate cu prevederile Programului Național de Sănătate Mintală, prin participarea la cursuri de formare profesională și schimburi de experiență și bune practici.

Proiectul a avut ca obiective specifice:

- competențe profesionale îmbunătățite prin cursuri de formare profesională acreditate, cu durata de 36 de ore, pentru 930 de cadre din sistemul medical public de sănătate mintală care lucrează cu adulți, din care 910 certificate (credite EMC);
- competențe profesionale îmbunătățite prin participări la schimburi de experiență și bune practici internaționale pentru 120 de cadre din sistemul medical public de sănătate mintală;
- 6 ghiduri și proceduri/ protocoale de lucru în domeniul sănătății mentale elaborate la nivel național pentru o practică unitară în domeniu, la standarde europene.

Prin nevoile identificate și soluțiile propuse, proiectul a dus la implementarea unui program complex de măsuri de natură să îmbunătățească nivelul de competențe al profesioniștilor din sistemul medical implicat în activități de sănătate mentală. De asemenea a stabilit direcții de acțiune care au contribuit la atingerea obiectivelor din domeniul sănătății mentale, ca domeniu prioritar, aşa cum sunt prezentate în Strategia Națională de Sănătate 2014 –2020 care stipulează că “asigurarea sănătății mentale a populației presupune accesul la servicii adecvate și eficace”.

Nu în ultimul rând a contribuit la soluționarea nevoii identificate prin Strategia Națională de Sănătate 2014 – 2020, respectiv aceea de a crește numărul de specialiști disponibili, de a spori calitatea serviciilor din spitalele de specialitate, de a schimba modelul prevalent de îngrijire în servicii spitalicești „învechit, necentrat pe client” într-unul modern, la standarde europene, centrat pe nevoile pacientului cu probleme de sănătate mintală.

**Coordonator elaborare ghiduri,  
Dr. Ileana Botezat-Antonescu**

## **DESPRE PROIECT**

Ghidul a fost realizat în cadrul proiectului: „Creșterea competențelor profesionale ale personalului medical implicat în depistarea tulburărilor afective și prevenția comportamentului suicid”, COD SMIS 111477, derulat de Centrul Național de Sănătate Mintală și Luptă Antidrog (C.N.S.M.L.A.).

## **Disclaimer**

Recomandările acestui ghid nu înlocuiesc pregătirea teoretică profesională și judecata clinică.

Este important de avut în vedere faptul că întotdeauna vor exista situații în care recomandările clinice nu vor putea fi utilizate/ respectate. Astfel, acest ghid nu surclasază responsabilitatea individuală a profesionistului din domeniul sănătății mintale pentru a lua cea mai bună decizie clinică, ținând cont de circumstanțele unice ale fiecărei persoane, în consultare cu aceasta și cu aparținătorii acesteia.

# CONTEXT

## I. METODOLOGIA DE ELABORARE A GHIDULUI

Ghidurile de practică clinică sunt din ce în ce mai utilizate pentru furnizarea serviciilor de sănătate eficace, deoarece includ recomandări bazate pe evidențe științifice actuale de cea mai bună calitate.

Ghidul este elaborat ca răspuns la nevoile medicilor din asistența din domeniul sănătății mintale, de a avea și utiliza un document cu recomandări și instrumente suport pentru derularea activităților de prevenire (inclusiv screening), evaluare, diagnostic, tratament și reabilitare relevante, de calitate, eficace, efectuate sistematic și planificate.

*Elaborarea unui nou ghid de practică clinică* este un proces care necesită acces la literatură științifică actuală, de cea mai bună calitate, resurse umane specializate și timp îndelungat. O metodă alternativă la elaborare a noilor ghiduri de practică agreată la nivel internațional este *adaptarea ghidurilor de practică clinică* sau a unor recomandări ale celor existente, pe baza metodologiei ADAPTE. Această metodă are scopul de a utiliza mai eficiente resursele existente și evită duplicarea eforturilor<sup>1</sup>.

Metoda adaptării permite modificarea ghidurilor produse într-o anumită locație, pentru aplicarea lor într-un cadru cultural și organizațional diferit<sup>1</sup>.

Elaborarea ghidului s-a făcut în cadrul activităților proiectului: „**Creșterea competențelor profesionale ale personalului medical implicat în depistarea tulburărilor afective și preventia comportamentului suicidar**”, gestionat de Centrul Național de Sănătate Mintală și Luptă Antidrog (C.N.S.M.L.A.) și finanțat din fonduri europene obținute prin competiție în cadrul Programului Operațional Capital Uman 2014-2020.

Având în vedere resursele limitate existente la nivel național, elaborarea ghidului pe baza metodologiei ADAPTE a fost considerat procesul optim. Adaptarea ghidurilor - europene și internaționale existente, la contextul asistenței medicale pentru sănătate mintală din România, conform procedurii propuse de The ADAPTE Collaboration (2009), s-a făcut în trei etape (de pregătire, adaptare și finalizare), fiecare etapă având un anumit număr de activități și module corespunzătoare, conform următorului rezumat.

## REZUMAT PROCES ADAPTE: Etape, Activități și Module

Etape	Activități	Module
PREGĂTIREA	Pregătirea procesului de adaptare	Pregătire
	Definirea întrebărilor /temei	Scop și domeniul de aplicare
	Căutarea și citirea ghidurilor existente	Căutare și citire
ADAPTAREA	Evaluarea ghidurilor	Evaluare
	Deciderea utilizării și selecția ghidurilor/ recomandărilor	Decizie și selecție
	Elaborarea versiunii inițiale a ghidului	
FINALIZAREA	Revizuirea externă	Revizuire externă
	Planificarea revizuirii viitoare și actualizării	Planificare pentru actualizare
	Elaborarea versiunii finale a ghidului	Produsul final

### I.1 PREGĂTIREA

Etapa de pregătire include toate activitățile din procesul de inițiere a adaptării ghidurilor/recomandărilor existente. Obiectivele acestei etape au fost: definirea problemei/ temei abordate, organizarea echipei de lucru - formată din coordonatorul de elaborare a ghidului, experți, voluntari și recenzori, stabilirea profesioniștilor care vor utiliza ghidul, documentarea și stabilirea structurii ghidului.

**Modalitățile de lucru, de colaborare și organizare a echipei de lucru** au inclus următoarele activități:

1. Coordonarea generală a elaborării ghidului, care s-a efectuat de către Centrul Național de Sănătate Mintală și Luptă Antidrog, în cadrul proiectului *Creșterea competențelor profesionale ale personalului medical implicat în depistarea tulburărilor afective și prevenția comportamentului suicidar*.
2. Stabilirea echipei de experți pentru elaborarea prezentului ghid, constituită din experți după cum urmează:
  - a. **Coordonatorul echipei de elaborare a ghidului** - medic cu specialitatea psihiatrie, experiență în domeniul adicțiilor, interes și expertiză în elaborarea de ghiduri de practică clinică, nominalizat dintre experți.
  - b. **Echipa metodologică** – cu rol în elaborarea metodologiei ghidului conform metodologiei ADAPTE, compusă din medic cu specialitatea sănătate publică și management sanitar – cu expertiză și interes pentru cercetarea în domeniul sănătății mintale, care a lucrat în colaborare cu coordonatorul echipei.
  - c. **Echipa de experți** – medici cu specialitatea psihiatrie, cu expertiză în domeniul adicțiilor.
  - d. **Voluntari** - medici cu specialitatea psihiatrie precum și medici rezidenți care au

colaborat la și au susținut tehnic elaborarea ghidurilor.

- e. **Echipa de recenzori**, cu rol în recenzarea și revizuirea formei intermediare a ghidului, care au elaborat observații și recomandări, cu scopul de îmbunătățire a materialului elaborat înainte de finalizarea ghidului.
3. Colaborarea echipei de experți cu expertul în domeniul metodologic.
4. Elaborarea fiecărui capitol s-a efectuat în responsabilitatea câte unui expert.
5. Identificarea stakeholderilor relevanți pentru validarea practică a ghidului (stakeholderi: directori medicali și profesioniști din domeniul sănătății mintale, din spitale și clinici de specialități medicale pentru comorbiditatea adicților – cardiologie, gastroenterologie, diabet, boli metabolice și nutriție, toxicologie, UPU/urgențe, ONG relevante etc.).
6. Revizuirea de către recenzori provenind din rândul stakeholderilor a documentului reprezentând ghidul preliminar și elaborarea de observații și/ sau recomandări în urma dezbatelor.
7. Analizarea observațiilor și recomandărilor reprezentanților stakeholderilor, de către coordonatorul echipei de elaborare a ghidului împreună cu responsabilul corespunzător de capitol, documentarea, după caz și elaborarea de concluzii pe baza cărora s-a revizuit ghidul.

## I.2. ADAPTAREA

### I.2.1. DEFINIREA TEMEI

Tema prezentului ghid se focalizează pe intervențiile dovedite eficace, aplicabile în asistență psihiatrică medicală din România, pentru managementul cazurilor de adicții.

### I.2.2. CĂUTAREA DE GHIDURI ȘI BIBLIOGRAFIE RELEVANTĂ

Strategia de căutare a ghidurilor a avut ca fundament tema stabilită și anume adicțiile.

Experții și-au definit propria strategie de căutare și au parcurs următoarele etape în procesul de căutare:

**I. Pentru ghidurile și protocoalele existente și utilizate în România, pe regiuni de dezvoltare**, experții au contactat profesioniștii/ unitățile sanitare relevante din regiunea geografică alocată și au solicitat ghidurile și protocoalele specifice domeniului.

**II. Pentru ghidurile și protocoalele existente și utilizate în toate celelalte state membre ale Uniunii Europene și pentru cele internaționale și elaborate de organizații europene:**

1. A fost stabilită limba în care s-a efectuat căutarea: engleză și franceză.
2. Au fost stabilite următoarele elementele esențiale care au ajutat la definirea unor întrebări de cercetare structurate, la care ghidul elaborat oferă răspuns: **Populația** căreia îi este aplicabil ghidul (adulți, persoane vârstnice), **caracteristicile bolii** (abuzul de alcool, dependența de alcool, sevrajul etanic, alte tulburări psihice determinate de uzul de alcool, tulburările psihice și de comportament determinate de consumul de alcool asociate cu alte tulburări psihiatriche sau somatice, evaluarea riscului pentru

sine și ceilalți etc.), **intervențiile** care interesează (screening, depistare precoce în general, management de caz, evaluare și diagnostic, tratament medicamentos și non medicamentos, reabilitare și psihoterapie), **rezultate așteptate** pentru *pacient* și *aparținători/familie* (facilitarea înțelegerei aspectelor clinice și evolutive ale tulburărilor asociate abuzului de alcool și a participării active în procesul/ relația terapeutică; îmbunătățirea calității vieții, îmbunătățirea funcționalității globale), pentru *sistemul de sănătate* (diminuarea numărului de internări, scăderea duratei episoadelor netratate, management organizațional și integrat între furnizorii de servicii îmbunătățit, sisteme de trimitere predictibile, planificare mai bună a serviciilor și resurselor) și pentru *sănătatea publică* (diminuarea prevalenței tulburărilor asociate abuzului de alcool, diminuarea incidenței suicidului, identificarea unor arii specifice prioritare de intervenție, planificarea unor strategii viitoare de intervenție), **instituția sanitară** și contextul în care ghidul este implementat (spital, cabinet medical individual, centru comunitar de sănătate mintală, cabinet psihologic, camera de gardă - Unitatea de Primiri Urgențe, ambulanță, echipă mobilă, ONG).

3. Au fost stabiliți termenii principali pentru căutare și au fost formulate sintaxele utilizate la căutarea ghidurilor, ținând cont de elementele anterior stabilite.
4. Au fost identificate bazele de date și website-urile unde s-a efectuat căutarea (World Health Organization, PubMed, Cochrane library, European Psychiatric Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, EseMED, PubMED, [europsy.net](http://europsy.net), [nhs.uk](http://nhs.uk), [nice.org.uk](http://nice.org.uk), [guidelines.co.uk](http://guidelines.co.uk), [psychiatryonline.org](http://psychiatryonline.org), Karger European Addiction Research).
5. S-au efectuat căutări pentru identificarea altor surse bibliografice, cum ar fi studii de referință, studii calitative și cantitative cu sumarul evidențelor, recenzii sistematice (RS) și tratate de specialitate în vederea completării cu informații relevante, care au fost folosite pentru a răspunde la întrebări neacoperite în ghidurile deja găsite și selectate pentru adaptare.

### I.2.3. ANALIZA ȘI EVALUAREA GHIDURILOR IDENTIFICATE

Analiza și evaluarea inițială a ghidurilor identificate a avut ca obiective principale:

- eliminarea unor ghiduri și recomandări pe baza evaluării „rigorii”, cu ajutorul instrumentului AGREE<sup>2</sup> și
- selectarea celor care vor fi ulterior utilizate pentru adaptare.

De la început, au fost selectate ghiduri publicate începând cu anul 2010.

Au fost analizate atât ghidurile și protocoalele identificate în România, cât și cele europene și internaționale. În procesul de analiză, au fost parcuse următoarele etape:

1. Citirea, de cel puțin două ori, în integralitate și summarizarea conținutului.
2. Identificarea întrebărilor la care răspund ghidurile după formula PICO (populație, intervenție, comparație, rezultat).
3. Evaluarea calității ghidurilor protocolului, a rigorii metodologice și a transparenței în care a fost elaborat ghidul, utilizând cadrul oferit de instrumentul The Appraisal of Guidelines

for REsearch & Evaluation II (AGREE II).

4. Eliminarea ghidurilor și recomandărilor cu scoruri AGREE scăzute.

The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation II (AGREE II) (Analiza Ghidurilor – Cercetare și Evaluare") este un instrument internațional de evaluare a calității ghidurilor de practică clinică care include 6 domenii și 23 de dimensiuni. Acesta nu evaluează conținutul clinic al recomandărilor.

Au fost elaborate liste cu recomandările propuse a fi selectate pentru adaptare. Aceste recomandări au fost încadrate în **matrici de recomandări** care au fost utilizate pentru analiza conținutului recomandărilor, menționarea nivelului recomandărilor (acolo unde au fost găsite menționate în ghidurile sursă), evaluarea acceptabilității și aplicabilității recomandărilor în sistemul de sănătate din România.

Cazurile în care au fost găsite recomandări diferite pentru aceeași problemă (care să răspundă la aceeași întrebare) au fost discutate de echipa de experți și au fost alese prin consens cele agreeate de către aceștia pe baza unor criterii precum gradul de recomandare pentru o calitate mai bună.

### Evaluarea acceptabilității și aplicabilității recomandărilor

Metodologia ADAPTE recomandă evaluarea **acceptabilității și aplicabilității recomandărilor**. A fost necesar ca recomandările să fie adaptate contextului cultural, organizațional al sistemului de sănătate din România, populației țintă și resurselor naționale disponibile. Acceptabilitatea face referire la măsura în care recomandarea ar putea fi pusă în practică iar aplicabilitatea la cea în care o organizație sau un grup este capabil să pună recomandarea în practică. Evaluarea dacă o recomandare este acceptabilă și/ sau aplicabilă sau nu, s-a efectuat pe baza discutării de către experți a fiecărei recomandări, pe baza unor criterii/ întrebări referitoare la: existența unui beneficiu suficient al intervenției, comparativ cu alte modalități de management, compatibilitatea recomandării cu cultura și unitatea sanitatără unde este destinată a fi utilizată, aplicabilitatea intervenției pentru pacienți în contextul utilizării, disponibilitatea de resurse (medicație, personal instruit etc.) în contextul utilizării, existența unor constrângeri, legislație, politici în unitățile sanitare de utilizat, care ar împiedica implementarea recomandării.

#### I.2.4. SELECȚIA GHIDURILOR ȘI A RECOMANDĂRILOR PENTRU A CREA UN GHID ADAPTAT

Decizia cu privire la adoptarea, modificarea, eliminarea unora dintre recomandări a fost facilitată de expertul coordonator al prezentului ghid. În procesul decizional și selecția recomandărilor s-a ținut cont de rezultatele revizuirilor efectuate pe baza metodologiei AGREE, rezultatele discuțiilor pe baza matricilor de recomandări și a evaluărilor acceptabilității și aplicabilității recomandărilor.

Deciziile luate s-au încadrat într-una dintre următoarele cinci opțiuni posibile:

1. *Respingerea întregului ghid.*
2. *Acceptarea întregului ghid și a tuturor recomandărilor incluse în ghid.*

3. *Acceptarea în sinteză a dovezilor din ghid.* După revizuire, evaluări și discuții, grupul de experți a decis să accepte descrierea dovezilor (sau anumite părți din dovezi) dar respinge interpretarea dovezilor și recomandările.
4. *Acceptarea unor recomandări specifice.* După revizuirea recomandărilor din ghid, echipa de experți a decis ce recomandări acceptă și ce recomandări respinge.
5. *Modificarea unor recomandări specifice.* După revizuirea recomandărilor din ghid, echipa de experți a decis care dintre acestea sunt acceptabile dar trebuie să fie modificate.

### **I.2.5. ELABORAREA VARIANTEI PRELIMINARE A GHIDULUI ADAPTAT**

Pe baza recomandărilor decise a fi utilizate, echipa de experți a elaborat o formă preliminară a ghidului, plecând de la structura ghidului, formulată într-o etapă anterioară și ținând cont de recomandările ADAPTE. Elaborarea capitolului s-a făcut prin contribuția prin contribuția specifică a experților.

### **I.3. FINALIZAREA**

#### **I.3.1. FEEDBACKUL EXTERN**

Acesta fost obținut în urma analizei Tulburărilor mentale și de comportament asociate consumului de alcool, de către membrii colectivului de recenzori.

#### **I.3.2. ACTUALIZAREA**

Pe baza recomandărilor ADAPTE, revizuirea și actualizarea ghidului implică căutarea și identificarea unor dovezi actuale relevante și decizia de a actualiza versiunea inițială a ghidului. Echipa de experți care a elaborat ghidul a decis actualizarea sa la un interval de 3 ani.

**I.3.3.** Pe baza metodologiei ADAPTE, finalizarea ghidului s-a realizat ținând cont de feedbackul asupra documentului, venit din partea utilizatorilor ghidului.

# **Partea I - Tulburări psihice și de comportament asociate consumului de alcool**

## **CUPRINS**

<b>1. Ghiduri clinice</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Clasificarea tulburărilor psihice și de comportament determinate de consumul de alcool</b>	
<b>1.2. Nivele de recomandare</b>	<b>13</b>
<b>2. Screening și diagnostic al intoxicației etanolice, al abuzului de alcool și al dependenței în practica psihiatrică</b>	<b>17</b>
<b>3. Dependența de alcool - Evaluare și tratament</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Evaluarea și diagnosticul dependenței</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Tratament</b>	<b>21</b>
<b>3.2.1. Scopurile tratamentului în cazul dependenței de alcool</b>	
<b>3.2.2. Strategii farmacologice</b>	
<b>3.2.2.1. Acamprosat</b>	
<b>3.2.2.2. Naltrexona</b>	
<b>3.2.2.3. Nalmefene</b>	
<b>3.2.2.4. Disulfiram</b>	
<b>3.2.2.5. Topiramat și Gabapentina</b>	
<b>3.2.2.6. Baclofen</b>	
<b>3.2.2.7. Ondansetron</b>	
<b>3.2.2.8. Carbamazepină</b>	
<b>3.2.2.9. Vareniclină</b>	
<b>3.3. Alte intervenții biologice</b>	<b>28</b>
<b>4. Intervenții psihosociale</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Terapii psihosociale în tulburările uzului de alcool</b>	

<b>5. Tratamentul situațiilor clinice acute asociate cu uzul de alcool</b>	<b>32</b>
<b>5.1. Intoxicația acută</b>	
<b>5.2. Sevrajul etanolic</b>	
<b>5.2.1. Tratamentul cu benzodiazepine</b>	
<b>5.2.2. Alți compuși utilizați în tratamentul sevrajului etanolic</b>	
<b>5.2.2.1. Anticonvulsivantele</b>	
<b>5.2.2.2. Beta-blocantele și clonidina</b>	
<b>5.3. Sevraj etanolic complicat cu convulsii</b>	
<b>5.4. Sevraj etanolic complicat cu Delirium tremens</b>	
<b>5.5. Tulburare psihotică etanolică</b>	
<b>5.6. Encefalopatia Wernicke-Korsakoff</b>	
<b>6. Tratamentul comorbidităților</b>	<b>38</b>
<b>7. Anexe</b>	<b>39</b>
<b>8. Bibliografie</b>	<b>51</b>
<b>9. Listă abrevieri</b>	<b>55</b>

# 1. Ghiduri clinice

## 1.1. Clasificarea tulburărilor psihice și de comportament determinate de consumul de alcool

Consumul nociv de alcool precum și alte probleme determinante de consumul de alcool reprezintă grave probleme de sănătate publică la nivel mondial și național iar managementul pacienților cu tulburări asociate consumului de alcool prezintă interes crescut în cadrul organizațiilor mondiale, a sistemelor naționale de sănătate, inclusiv cel românesc.

Conform OMS, în anul 2016, 57% (3.1 miliarde de persoane) din populația adultă la nivel global (peste 15 ani), nu a consumat alcool în ultimele 12 luni, raportat la perioada de referință, în timp ce 2,3 miliarde de persoane consumă alcool în mod curent. Din rapoartele OMS publicate în anul 2018 reiese faptul că APC (consumul total de alcool pe cap de locitor, având peste 15 ani) a crescut de la 5.5 litri alcool pur în 2005 la 6.4 litri în 2010, menținându-se apoi la acest nivel în perioada vizată de aceste rapoarte. La nivel european, deși s-a înregistrat o scădere - de la 12.3 litri alcool pur consumat în 2005 la 9.8 litri în 2016, aceasta rămâne cea mai mare valoare înregistrată la nivel global. În ceea ce privește cantitatea de etanol pur consumat pe zi, aceasta era de 32.8 grame la nivel Mondial, în perioada vizată, în creștere comparativ cu anul 2000.

Referitor la forma în care este consumat alcoolul pe plan mondial, 44.8% este reprezentat de băuturile spirtoase, urmat de bere (34%) și vin (11.7%). În Europa se observă o scădere a consumului de băuturi spirtoase (cu 3%), în favoarea consumului sporit de bere și de vin.

Din punct de vedere al modalității de consum, OMS a evidențiat o prevalență a episoadelor de consum abuziv (HED- heavy episodic drinking – peste 60 grame de etanol pur consumat la o singură ocazie, cel puțin o dată pe lună): 18.2% în 2016, în scădere față de 22.6% - valoare înregistrată în 2000, fiind însă întâlnite la peste 60% dintre consumatorii actuali de alcool.

La nivelul populației adulte, în funcție de distribuția pe genuri, s-a înregistrat - în ceea ce privește consumul, frecvența și cantitatea de alcool consumată, o diferență în favoarea bărbaților. În ultimul deceniu însă, se observă o creștere a numărului de femei care consumă alcool.

Conform OMS, în 2016, consumul nociv de alcool a dus la aproximativ 3 milioane de decese (5,3 % din totalul deceselor) la nivel mondial, mortalitatea rezultată din consumul de alcool fiind mai mare decât cea cauzată de boli precum tuberculoza, HIV/SIDA și diabetul zaharat. În 2016 s-au înregistrat 2,3 milioane decese din cauza consumului de alcool în rândul bărbaților și 0,7 milioane astfel de decese în rândul femeilor.

Conform Anderson et al 2016, în Europa, 23 milioane persoane erau dependente de alcool (5,4% dintre bărbații de 18-64 ani și 1,5% dintre femei) iar conform Rehm et al 2016, 9 din 10 persoane dependente nu primeau niciun tratament.

Conform ultimului Raport disponibil publicat de OMS (2018) precum și Analizei de situație pentru anul 2019, realizată de Centrul Național de Evaluare și Promovare a Stării de Sănătate, în colaborare cu Ministerul Sănătății, Institutul Național de Sănătate Publică și Centrul Regional de Sănătate Publică Sibiu, în România, în ultimele 12 luni raportat la perioada de referință a surselor de informare, aproximativ 70% din populația adultă a consumat alcool (80% bărbați și 54,4% femei) iar în ceea ce privește consumul mediu de alcool pe cap de locitor în 2016, acesta a fost de 12,6 litri. Referitor la consumul de alcool pe cap de locitor (doar la populația băutoare), în funcție de gen, s-a observat că acesta este mai crescut la bărbați (26,6 litri), față de femei (9 litri).

OMS constata în 2016 că 1,3% din populația adultă a României este dependentă de alcool iar în ceea ce privește forma de consum, peste 56% preferă berea, 28% vinul și 16% băuturile spirtoase.

În România, în anul 2017, tulburările consumului de alcool au cauzat 0,24% din totalul deceselor (44,33 decese la 100.000 de locitori, la grupa de vîrstă de 15-49 ani, 308 decese la 100.000 locitori la cea de 50-59 ani și 793 decese la 100.000 la cea de peste 70 ani).

Aceasta parte a ghidului se referă la entitățile clinice asociate consumului de alcool și care sunt prezентate după structura ICD 10. Tulburările asociate consumului de alcool sunt prezентate după structura ICD 10 încărcat, în prezent, după această clasificare funcționează întregul sistem medical românesc, până la implementarea ICD 11.

Tulburările, conform ICD 10, sunt:

- F10.0 – Intoxicația acută etanolică
- F10.1 – Utilizarea nocivă de alcool
- F10.2 – Sindromul de dependență etanolică
- F10.3 – Sevrajul etanolic, necompliCAT +/- convulsii
- F10.4 – Sevrajul etanolic complicat cu delirium +/- convulsii
- F10.5 – Tulburarea psihotică indușă de alcool
- F10.6 – Sindromul amnestic etanolic
- F10.7 – Tulburarea psihotică reziduală și cu debut tardiv determinată de alcool
- F10.8 – Alte tulburări mentale și de comportament determinate de alcool
- F10.9 – Tulburări mentale și de comportament determinate de alcool, nespecificate

## 1.2.Nivele de recomandare

Prezentul capitol al Ghidului Clinic utilizează expresiile de nivel de evidență și de

recomandare, pentru a aduce clarificări alături de informațiile prezentate iar în capitolul următor sunt prezentate recomandările și evidențele specifice fiecărui ghid clinic la care se face referire.

**Ghidul American Psychiatric Association (APA)** evaluează recomandările și forța de susținere a acestora, folosind un concept ce pune accent pe balanța dintre beneficii și riscuri. Acest concept este specific evaluării GRADE (Grading of Recommendations Assessments, Developement and Evaluation), în care o recomandare este măsurată prin prisma evaluării siguranței că beneficiile unei declarații depășesc riscurile acesteia și care identifică dacă cheltuielile rezultate merită beneficiile așteptate în urma recomandării respective. Aceasta propune următoarele concepte (preluate din APA):

- *Recomandare* (notată cu cifra 1), indică convingerea faptului că beneficiile intervenției depășesc în mod cert riscurile;
- *Sugestie* (notată cu cifra 2), indică un grad mai înalt de incertitudine: deși beneficiile afirmației încă depășesc riscurile/ efectele negative, fie ponderea acestora este mai greu de evaluat, fie beneficiile ori risurile sunt mai puțin evidente.

Pentru *evaluarea forței de susținere a dovezilor de cercetare* sunt utilizate trei grade:

- *înalt* (căruia îi corespunde litera A)
- *moderat* (căruia îi corespunde litera B)
- *scăzut* (căruia îi corespunde litera C)

Acestea reprezinta nivelul de încredere a faptului că dovezile asupra afirmațiilor din ghid reflectă un efect real bazat pe consistența concluziilor din cadrul studiilor, impactului efectului asupra stării de sănătate, preciziei estimării efectului și riscului existenței unui bias în studiile disponibile.

**Ghidul German de Screening, Diagnostic si Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool (German Guidelines on Screening, Diagnosis and Treatment of Alcohol Use Disorders)** folosește recenzii sistematice, meta-analize și studii independente care au fost evaluate metodologic utilizând liste de control ale "Scottish Intercollegiate Guidelines Network". În baza tipului și a calității metodologice ale studiilor, a fost atribuit un anumit nivel de evidență, folosit ca bază pentru gradarea recomandărilor și cu corespondență în evaluarea GRADE (folosită de APA) și în Oxford Centre of Evidence-based Medicine.

Nivelul de evidență – preluat după Ghidul German de Screening, Diagnostic si Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, cuprinde 5 grade:

Nivelul **LoE** se referă la terapie/ prevenție, etiologie/ risc (efect negativ).

Nivelul **1a** de evidență se referă la recenzii sistematice (cu omogenitate) ale studiilor clinice randomizate (RCT); **1b** la studii clinice randomizate individuale (cu un nivel slab de încredere) iar **1c** se referă la totul sau nimic (înainte ca Rx să devină disponibil, toți pacienții vizitați mureau iar în prezent, unii supraviețuiesc pe Rx sau toți pacienții vizitați mureau înainte ca Rx să devină disponibil dar nici unul nu mai moare în prezent).

Nivelul **2a** se referă la recenzii sistematice (cu omogenitate) ale studiilor de cohortă; **2b** se referă la studiul independent de cohortă (inclusiv studii clinice randomizate de calitate slabă); **2c** se referă la cercetarea rezultatelor și la studii ecologice.

Nivelul **3a** se referă la recenziile sistematice (cu omogenitate) ale studiilor caz-control iar **3b** se referă la studiul caz-control independent.

Nivelul **4** constă în serii de cazuri (studii cohortă și caz-control de slabă calitate) iar nivelul **5** se referă la opinia expertului fără o estimare critică explicită sau bazată pe fiziologie, cercetare biomedicală.

Grade de recomandare – clasificare preluată din Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool:

Gradul **A** reprezintă o recomandare de tipul “Trebuie să” și presupune cel puțin un studiu clinic randomizat de calitate și consistență bună care se referă, în mod direct, la recomandarea respectivă și care nu a fost extrapolat (nivel de dovardă 1a,1b,1c)

Gradul **B** reprezintă o recomandare de tipul “Ar trebui să” și presupune studiu clinic (non-randomizat) foarte bine implementat, care se referă, în mod direct, la recomandare (nivel de dovardă 2a,2b,2c) sau extrapolare la nivelul de dovardă 1, dacă referința la o problemă specifică lipsește.

Gradul **O** reprezintă o recomandare de tipul “Poate să” sau “Deschis”: (categoriile 3,4 și 5) și presupune rapoarte ale grupurilor de experți sau opinia experților și/ sau experiența clinică a autorităților recunoscute sau extrapolarea la nivelele de dovardă 2a, 2b sau 2c. Această categorie indică faptul că aplicarea directă a studiilor clinice de calitate bună nu există sau nu este disponibilă.

Gradul **CCP** (Punct de consimțământ clinic) = recomandat ca o practică clinică bună în acord și, datorită experienței clinice a membrilor grupurilor de studio, ca fiind standardul în tratament, pentru care nicio explorare științifică experimentală nu este posibilă sau intenționată.

În **Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică (The World Journal of Biological Psychiatry)**, un grup de lucru a evaluat, a identificat în literatură, ținând cont în special de puterea dovezilor pentru eficiența fiecărei medicații și a categorizat informația în 6 nivele de evidență (de la **A** la **F**) și pe 5 nivele de recomandare (**1-5**).

Categorii de evidență – preluate din Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică

**A:** Dovezile complete din studii clinice controlate se bazează pe două sau mai multe studii clinice randomizate dublu-orb pe grupuri paralele, care au arătat superioritate față de placebo (sau, în cazul studiilor de psihoterapie – superioritate față de placebo-ul psihologic) și unul sau mai multe studii clinice randomizate pozitive, care își arată superioritatea sau echivalența în eficacitate față de un tratament consacrat comparator într-un studiu cu trei brațe cu un placebo de control sau într-un studiu de non-inferioritate cu putere statistică ridicată (necesar numai dacă există un astfel tratament standard).

De menționat: în cazul în care există studii negative (studii care nu-și arată superioritatea față de placebo sau inferioritatea față de un tratament), acestea trebuie să fie depășite de cel puțin două studii pozitive sau de metaanalize ale tuturor studiilor disponibile, arătând superioritate față de placebo și non-inferioritate față de tratamentul comparativ deja stabilit. Studiile trebuie să îndeplinească standardele metodologice stabilite. Decizia este bazată pe măsura primară de eficacitate.

**B:** Dovezile pozitive limitate din studiile clinice controlate se bazează pe unul sau mai multe studii clinice randomizate care prezintă superioritate față de placebo (sau, în cazul studiilor din

psihoterapie – superioritatea față de placebo-ul psihologic) **SAU** o comparare clinică randomizată cu un tratament standard în lipsa unui placebo de control dar cu un eșantion suficient de mare pentru un studiu de non-inferioritate **SI** în lipsa studiilor negative.

**C:** Dovezi rezultate din studii necontrolate sau studii de caz/ opinia experților

**C1** – În cazul studiilor necontrolate, dovezile se bazează pe unul sau mai multe studii naturaliste deschise pozitive (cu cel puțin 5 pacienți evaluați) **SAU** o comparație cu medicament de referință, cu un eșantion insuficient de mare pentru un studiu de non-inferioritate **SI** lipsa studiilor clinice controlate negative.

**C2** – În cazul studiilor de caz, dovezile se bazează pe: unul sau mai multe studii de caz pozitive **SI** lipsa studiilor clinice controlate negative.

**C3** – Dovezile sunt bazate pe opiniile experților din teren sau pe experiența clinică.

**D:** Rezultate inconsecvente: studiile clinice randomizate pozitive sunt compensate de aproximativ același număr de studii negative.

**E:** Dovezi negative: majoritatea studiilor clinice randomizate sau a studiilor exploratorii arată o non-superioritate față de placebo (sau, în cazul studiilor psihoterapeutice – non-superioritate față de placebo-ul psihologic) sau inferioritate față de tratamentul comparativ.

**F:** Lipsa dovezilor: lipsa studiilor adecvate care dovedesc eficacitatea sau non-eficacitatea.

Gradele de recomandare - preluate din Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, bazate pe:

- 1** – Categoria de dovezi **A** și raport bun risc/ beneficii
- 2** – Categoria de dovezi **A** și raport moderat risc/ beneficii
- 3** – Categoria de dovezi **B**
- 4** – Categoria de dovezi **C**
- 5** – Categoria de dovezi **D**

Ghidul National Institute for Health and Clinical Excellence's (NICE) propune, la finalul fiecarui capitol, un sumar de recomandări cu putere egală a recomandărilor.

## **2. Screening, evaluare și plan de tratament al intoxicației etanolice, al abuzului de alcool și al dependenței în practica psihiatrică**

***Screening-ul pentru consumul de alcool*** este un obiectiv de prevenție care se aplică prin politicile publice la orice nivel de asistență, în mod special în asistența medicală primară.

Pentru screening-ul consumului cronic de alcool, Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologilor asociate Consumului de Alcool consemnează că AUDIT-ul și o combinație de markeri de stare indirecți trebuie să fie aplicati conform unei recomandări de grad A, nivel de evidență 1b.

Informațiile culese pentru persoanele cu tulburări ale uzului de alcool, pot viza uzul curent, uzul pe perioada ultimelor 12 luni, uzul de-a lungul vieții. Printre elementele urmărite în acest interval de timp, frecvența, cantitatea de alcool consumată și tipul de băutură alcoolică sunt elemente importante, alături de alte instrumente utilizate în judecata clinică. Alte elemente urmărite sunt reprezentate de circumstanțele utilizării alcoolului, beneficiile percepute de persoana ce consumă alcool, precum și de consecințele asociate consumului.

Ghidul APA recomandă (1c) ca evaluarea psihiatrică inițială a pacientului suspectat de tulburări ale uzului de alcool să includă atât evaluarea utilizării curente, cât și istoricul consumului de alcool, tutun sau al consumului de alte substanțe, inclusiv suplimentele alimentare sau medicamentele libere de prescripție.

Aceste informații sunt obținute în cadrul interviului, de la pacienți sau, dacă este posibil, informații adiționale obținute de la membrii familiei, persoane ce îngrijesc pacienții, de la alți profesioniști în sănătate mentală sau din orice document medical.

Acelasi ghid recomandă (1c) ca evaluarea psihiatrică inițială a pacientului suspionat de tulburări ale uzului de alcool să includă măsurarea cantitativă a comportamentului, pentru a detecta consumul abuziv de alcool și a evalua severitatea acestuia.

Ghidul APA, citând NIAAA, face referire la utilizarea unei singure întrebări de screening foarte utilă în îngrijirea primară: „de câte ori, în ultimul an, ați consumat 4 unități de alcool (pentru femei iar pentru bărbați, numărul este de 5 unități de alcool)”. Se consideră screening pozitiv, dacă răspunsul este cel puțin de 2 ori. O unitate de alcool („drink”), în Statele Unite ale Americii, reprezintă aproximativ 14 grame de alcool.

Conform cu Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologilor Uzului de Alcool, pentru screening-ul consumului de alcool la risc, al abuzului de etanol sau al dependenței, testul AUDIT (Testul pentru identificarea tulburărilor uzului de alcool) trebuie să fie aplicat, cu o recomandare de grad A, nivel de evidență 1a. Conform aceluiași ghid, dacă testul AUDIT este prea complex, se poate utiliza varianta scurtă (AUDIT-C), cu un grad de recomandare CCP, nivel de evidență n.a. Pentru scopul de screening, testul AUDIT sau AUDIT-C ar trebui să fie aplicat tuturor pacienților, în toate tipurile de unități medicale, având un grad de recomandare CCP, nivel de evidență n.a. Alte instrumente rapide de screening sunt scala CAGE sau scala CRAFT.

Testul AUDIT este un test standardizat, format din 10 itemi, fiecare item fiind cotat cu valori între 0 și 4. Cu cât scorurile sunt mai mari, cu atât cresc riscurile asociate consumului și probabilitatea dependenței de alcool. Rezultatele studiului realizat de OMS pentru elaborarea testului AUDIT au arătat că termenul de unitate de alcool (drink) pentru întrebarile 2 și 3 se referă la o cantitate de alcool între 8 și 13 grame.

- Scor sub 8 puncte – indică nivel scăzut al problemelor asociate uzului de alcool
- Scor peste 8 puncte - indică un consum de alcool nociv și problemele asociate acestui consum sunt cu atât mai mari cu cât scorul este mai mare
- Scor peste 20 de puncte - riscul de a fi dependent este crescut, în consecință este obligatoriu de evaluat dependența de alcool.

În ceea ce privește biomarkerii fiziolegici, ghidul APA utilizează doar termenul de sugerează atunci când se referă la folosirea acestora pentru a identifica niveluri crescute persistente de consum de alcool, ca parte a evaluării inițiale a pacienților cu tulburări ale uzului de alcool sau în tratamentul persoanelor ce au o indicație pentru monitorizarea evolutivă a uzului de alcool.

Biomarkerii sunt clasificați în direcți și indirecți. Cei direcți măsoără alcoolul sau metabolitii acestuia din organism pe o perioadă de timp variabilă. Nivelul alcoolului din sânge este frecvent utilizat în faza de intoxicație acută și este valabil pentru o perioadă de ore după ingestie. Fosfatidiletanolul este un biomarker sanguin ce devine pozitiv după mai multe săptămâni de consum zilnic, de cel puțin 20-50 grame și rămâne crescut după încetarea consumului pe o perioada de 2-3 săptămâni, având o sensibilitate de 100% dar fără a putea indica nivelul acestui consum. (Isaksson și colab. 2011, Walter și colab. 2015, Wurst și colab. 2015). Etilglucuronidul este produsul de conjugare al alcoolului, ce poate fi detectat în urină sau în păr după un interval de timp variabil, de la 2-5 zile în urină, până la luni, în păr, în funcție de durata consumului de alcool. Acesta este foarte sensibil la orice cantitate de alcool cu care organismul intră în contact, inclusiv expunerea incidentală la produse ce conțin alcool (McDonell și colab. 2015).

Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool prezintă indicatorii pentru consumul de alcool acut (din ultimele ore sau zile), nivelul concentrației de alcool în aerul expirat și sânge - etilglucuronidul și etilsulfatul din urină, ca trebuind să fie aplicați în diferite contexte clinice, conform unei recomandări de grad A, nivel de evidență 1b. Același ghid prezintă, ca indicatori ai consumului de alcool cronic (ultimele săptămâni sau luni), etilglucuronidul în păr și fosfatidiletanolul în sânge, ce pot fi aplicați în diferite contexte clinice (nivel de recomandare B, nivel de evidență 1b).

Biomarkerii indirecți reflectă o disfuncție fiziolitică sau o afectare de organ în urma unui consum abuziv de alcool. Printre aceștia sunt CDT (transferina carbohidrat deficientă), GGT (gamma-glutamil-transferaza), ALT (alaninaminotransferaza), AST(aspartataminotransferaza), MCV (volum corpuscular mediu). Nivelul CDT este crescut deseori dacă persoana a consumat aproximativ 1 săptămână, o cantitate de peste 50 g alcool/ zi.

Conform cu Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, dacă consumul cronic de alcool trebuie să fie atestat, o combinație de markeri indirecți precum GGT, MCV, CDT trebuie să fie aplicați pentru a crește specificitatea și sensibilitatea în diferite contexte clinice (practica medicului de familie, internarea pacientului, internarea în urgență, screening-ul preoperator, unitate de terapie intensivă), conform unei recomandări de grad A, nivel de evidență 1b.

Pentru a diagnostica tulburările uzului de alcool, evaluarea clinică trebuie să țină cont de

criteriile relevante, fundamentale din clasificarea internațională a maladiilor.

Ghidul APA recomandă (1c) ca pacienții să fie evaluați pentru condițiile de comorbiditate ce se referă la tulburări ale uzului de alte substanțe, alte tulburări psihiatric sau somatice ce pot influența selecția farmacoterapiei pentru tulburările uzului de alcool. Pe lângă problemele de sănătate mentală sau fizică ale pacienților, trebuie evaluate alte probleme sociale, psihologice, funcționarea cognitivă și pregătirea pentru schimbare. Evaluarea acestora nu implică ideea că ar fi determinate de consumul de alcool, acestea fiind doar probleme ce coexistă cu consumul de alcool.

Relația dintre uzul de alcool și simptomele psihiatric este complexă și probabil bidirecțională (Grant și colab. 2004, Kenneson și colab. 2013, Martins și Gorlick, 2011).

Pentru a **evalua alte tulburări psihiatric sau somatice** se folosesc anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice. Dacă se evaluatează doar uzul de alcool, evaluarea cuprinde următoarele:

- I. Evaluarea consumului în termeni de cantitate, frecvență, tip de băutură, circumstanțe
- II. Aspecte legate de abuz, dependență sau alte tulburări determinante de consum
- III. Probleme legate de consum din perspectiva atât a cauzalității, cât și a consecințelor consumului de alcool
- IV. Evaluarea motivației pentru schimbare
- V. Evaluarea nevoii pentru tratament urgent, incluzând sevrajul asistat
- VI. Evaluarea riscurilor asociate pentru sine și ceilalți
- VII. Prezența oricăror comorbidități sau a altor factori care să necesite evaluare sau intervenție din partea altor specialiști.

**Evaluarea consumului de alcool** cuprinde elementele pe baza cărora se construiesc scopurile intervențiilor, acestea putând fi:

- I. Screening pentru problemele asociate consumului de alcool
- II. Intervenții pentru consumul de alcool la risc, consum abuziv de alcool, dependență etanolică, sevraj etanolic și alte tulburări asociate consumului de alcool
- III. Intervenții pentru comorbidități și complicații asociate consumului de alcool
- IV. Intervenții motivaționale
- V. Stabilirea scopurilor în tratamentul depedenței de alcool
- VI. Intervenții de urgență pentru sevrajul etanolic, alte tulburări psihiatric și a riscurilor asociate pentru sine și pentru ceilalți

**Planul de tratament** este construit în funcție de scopurile intervențiilor și adaptat în funcție de nevoile pacientului dar și ale societății.

## **3. Dependența de alcool - diagnostic și tratament**

### **3.1. Diagnostic**

Dependența etanolică este un ansamblu de semne și simptome care se referă la aspecte fiziologice, cognitive și comportamentale. Așa precum îi spune numele, dependența de alcool presupune elemente care țin de sindromul de dependență, sindrom comun multor substanțe sau comportamente. Cea de-a doua parte a definiției se referă la particularități ce țin de consumul alcoolului etilic.

Sindromul de dependență este definit, conform ICD 10, prin 6 criterii, pornind de la dorința puternică, compulsivă de a folosi substanțe, pierderea controlului în ceea ce privește substanța, existența toleranței față de substanță, consumul acesteia, neglijarea altor interese și plăceri în favoarea consumului de substanță, consumul de substanță în ciuda consecințelor negative asupra sănătății psihice și fizice și nu în ultimul rând, sindromul de sevraj la reducerea sau întreruperea consumului de alcool. Pentru ca diagnosticul de dependență de alcool să fie îndeplinit conform ICD 10, trebuie să fie prezente cel puțin 3 din cele 6 caracteristici descrise anterior. Substanța la care s-a făcut referire trebuie să fie reprezentată doar de alcool iar ultima condiție este reprezentată de prezența criteriilor menționate anterior, pe o perioadă de 12 luni precedente. Cu cât sunt îndeplinite mai multe dintre cele 6 criterii ale ICD 10, cu atât se pune problema unei dependențe moderat-severe, pe când îndeplinirea minimă a acestora denotă o dependență ușoară.

Judecata clinică, în ceea ce privește prezența celor 6 criterii din ICD 10, precum și gravitatea fiecărui criteriu în parte, ajută clinicianul să stabilească dacă dependența de alcool este ușoară, moderată sau severă. De exemplu, dacă afectarea hepatică este ușoară, tranzitorie sau severă (ciroza hepatică). Aceasta este un indicator de gravitate pentru persistența utilizării substanței, în ciuda consecințelor negative asupra sănătății fizice a pacientului. Un alt exemplu este reprezentat de continuarea uzului de etanol în perioadele în care se desfășoară activități care necesită concentrare, cum ar fi condusul autovehiculelor. Un alt exemplu este reprezentat de neputința pacientului de a controla băutul, acasă, în perioada liberă și ajunge în situația de a consuma alcool în timpul programului de muncă. Astfel, judecata clinică reprezintă cea mai importantă metodă de stabilire a gradului de dependență. Optional, există în literatura internațională scale pentru evaluarea severității dependenței, cum ar fi scala SADQ (Chestionar de evaluare a severității dependenței).

Scala SADQ este formată din 20 de itemi, fiecare răspuns fiind cotat între 0 și 3 puncte. Scorul total este de 60 de puncte iar nivelurile apreciate ale severității dependenței la alcool fiind:

- Până în 15 puncte - dependență ușoară
- Între 15-30 puncte - dependență moderată
- Între 31-60 puncte - dependență severă

Pentru evaluarea problemelor determinante de consumul de alcool se pot folosi atât judecata clinică, cât și scalele LDQ și APQ.

## 3.2. Tratament

### 3.2.1 Scopurile tratamentului în cazul dependenței de alcool

În stabilirea scopurilor tratamentului, nivelul de severitate al dependenței de alcool este determinant în alegerea acestora. Alternativele luate în calcul sunt abstinенța de alcool, consumul moderat și strategiile de reducere a riscului.

Abstinența este scopul cel mai potrivit pentru dependența de alcool, fiind o recomandare a mai multor clinicieni. Conform ghidului NICE, abstința este de asemenea pentru persoanele care au tulburări ale uzului de alcool și comorbiditate fizică sau psihică severă, de exemplu depresie sau tulburări hepatică legate de alcool. Alcoholicii anonimi consideră dependența de alcool o boală cronică pentru care cel mai potrivit scop este reprezentat de abstința pe toată durata vieții. Atunci când o persoană are consum de alcool cu riscuri considerabile, clinicianul trebuie să susțină abstința ca scop corespunzător dar, în același timp, persoana nu trebuie refuzată dacă nu acceptă abstința și preferă consumul moderat, conform ghidului NICE.

Conform cu Ghidul German de screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, abstința este scopul terapeutic pentru sindromul de dependență la alcool (ICD10, F10.2). Dacă abstința în momentul evaluării este de neatins sau dacă consumul la risc este dăunător, există atunci strategia de reducere a riscurilor, ce poate reprezenta scopul prin reducerea consumului de alcool în termeni de cantitate, timp și frecvență (grad de recomandare A, nivel de evidență 1a).

APA sugerează (2C) că scopurile inițiale ale tratamentului tulburărilor uzului de alcool trebuie să fie un acord între pacient și clinician și acest acord trebuie să fie documentat în înregistrările medicale.

Atunci când se alege abstința, se consideră că aceasta poate fi întreruptă de căderi în consum sever de alcool dar cu cât perioadele de abstință sunt mai lungi și căderile sunt mai scurte, se consideră că evoluția este favorabilă și abstința capătă caracteristici de stabilitate. Conform ghidului NICE, consumul moderat de alcool poate fi un scop al tratamentului pentru uzul nociv de etanol și dependență ușoară, cu excepția situațiilor în care există și preferința pentru abstință a persoanelor cu tulburări ale uzului de alcool sau a prezenței altor motive care susțin abstința.

Strategia de harm reduction (reducere a riscurilor) este acceptată pentru pacienții nemotivați, care nu-și doresc abstința, ca o strategie temporară și paralelă cu încurajarea permanentă pentru ca scopul să devină abstință față de alcool. Aceasta strategie este menționată în Ghidul Federatiei Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică care citează EMA (Agenția Europeană a Medicamentului), conform unui studiu din 2010, ca scop intermediar.

Conform ghidului NICE, programele de harm reduction sunt menționate pentru oamenii cu dependență severă de alcool sau pentru aceia care au tulburări ale uzului de alcool, concomitant cu o comorbiditate semnificativă fizică sau psihică dar care nu doresc abstința sau care nu doresc să se angajeze într-un tratament structurat. Aceștia ar trebui să fie încurajați ca, în timp, scopul să devină abstință. Indiferent dacă vorbim de consumul nociv de etanol sau dependență, pacientul trebuie sfătuit să eliminate consumul de alcool în situațiile de mare risc, cum ar fi consumul de alcool la serviciu, consumul de alcool înainte de a conduce un autovehicul sau atunci când este responsabil de îngrijirea unui copil.

Conform Ghidului German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, intervențiile postacute de după faza de sevraj ar trebui să fie implementate ca tratament subsecvent fără pauză (grad de recomandare CCP, nivel de evidență n.a.). Conform aceluiași ghid, un tratament complex trebuie să fie oferit, acesta cuprinzând o combinație de intervenții diferite. Acestea ar trebui să fie implementate de o echipă multidisciplinară (grad de recomandare CCP, nivel de evidență n.a.).

Pentru tratamentul dependenței de alcool se folosesc atât strategii farmacologice, cât și psihosociale.

### **3.2.2 Strategii farmacologice**

Intervențiile farmacologice sunt folosite în dependența de alcool, cu scopul de a susține, prin mecanisme farmacologice, abstinенța.

Există mai multe tipuri de substanțe ce acționează prin mecanisme diferite, ce au fost dezvoltate și utilizate de-a lungul anilor, în dependența de alcool. Istoric, Disulfiramul are cea mai mare vechime în recomandare și utilizare. Diversele tipuri de substanțe utilizate pentru tratamentul dependenței de alcool au anumite condiții speciale fiecărei categorii, ce trebuie îndeplinite. Evaluarea implică, de obicei, aprecierea condițiilor fizice dar și psihice, înainte de utilizare. Ca de exemplu, evaluarea funcției hepatice, evaluarea electrolitilor, a funcției renale sunt condițiile obligatorii pentru marea majoritate a medicamentelor utilizate, datorită faptului că metabolizarea și eliminarea sunt, în marea majoritate, comune tuturor medicamentelor.

#### **3.2.2.1. Acamprosat**

Ghidul APA recomandă (1b) ca Naltrexona și Acamprosatul să fie oferite pacienților cu dependență moderată și severă de alcool, care îndeplinesc următoarele condiții: au ca scop încetarea consumului de alcool și obținerea abstinenței, preferă farmacoterapia sau nu răspund numai la tratamentele psihosociale, în cazul celor cu dependență usoara și nu au contraindicații pentru utilizarea acestor medicamente. Farmacoterapia cu Acamprosat sau Naltrexonă, în Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, este menționat că ar trebui să fie oferită pacienților ca parte a planului de tratament în faza post acută, după tratamentul sevrajului, fiind o recomandare de tip B și nivel de evidență 1a.

Acamprosatul nu se metabolizează hepatic dar se elimină renal, astfel că evaluarea Clearance-ului de Creatinină este obligatorie înainte de administrarea Acamprosatului. Astfel că, în cazul unui Clearance de Creatinină peste 50 ml/min, medicamentul se administrează în doza tipică de 666 mg de 3 ori/ zi. La Clearance de Creatinină între 30 și 50 ml/ min, dacă se alege totuși administrarea de Acamprosat, se aleg doze mai reduse. În cazul unui Clearance de Creatinină sub 30 ml/ min, nu se administrează Acamprosat. Totodată, doza de Acamprosat este redusă la 666 mg de 2 ori/ zi, în cazul pacienților cu o greutate sub 60 kg. Doza nu se ajustează în funcție de afectarea hepatică, medicamentul neavând metabolizare hepatică.

Mecanismele de acțiune ale Acamprosatului nu sunt foarte clare în totalitate dar se consideră că modulează neurotransmiterea glutamatergică. Se consideră că acționează la nivelul receptorilor NMDA, având efect modulator, scăzând astfel activitatea receptorilor NMDA și implicit hiperexcitabilitatea. Unul din posibilele efecte este acela că reduce efectele disforice care pot reprezenta factori declanșatori ai reluării consumului de alcool. Timpul de înjumătățire al Acamprosatului este de la 20 la 33 de ore.

Acamprosatul nu este considerat util dacă persoana este băutoare activă la debutul tratamentului. Nu este, de asemenea, eficient pentru tratamentul sevrajului la alcool. Ghidul NICE menționează că debutul tratamentului cu Acamprosat ar trebui făcut cât mai repede posibil după efectuarea sevrajului la alcool. Tot conform aceluiași ghid, se recomandă ca prescrierea Acamprosatului să fie obișnuită până la 6 luni sau mai mult, pentru acei pacienți care beneficiază de pe urma tratamentului și care vor să continue cu acesta dar nu pe o perioadă mai lungă de 12 luni. Acamprosatul ar trebui să fie oprit dacă consumul de alcool reluat persistă 4-6 săptămâni, concomitent cu tratamentul farmacologic.

Conform ghidului NICE, se recomandă ca în perioadele de tratament cu Acamprosat, pacienții să fie monitorizați lunar în primele 6 luni, apoi la intervale mai lungi de timp, atât din punct de vedere al menținerii abstenței, cât și al recăderilor dar și urmărirea îmbunătățirii funcției hepatice, aceasta fiind utilă motivational pentru pacienți. Acamprosatul nu și-a dovedit eficiența în obținerea abstenței la alcool, în cazul pacienților cu abuz multiplu de substanțe.

### **3.2.2.2 Naltrexona**

Naltrexona este un antagonist neselectiv al receptorilor dar cu afinitate diferită în descreștere de la afinitatea pentru receptorii miu ( $\mu$ ) opiozi, apoi mai mică față de receptorii delta ( $\delta$ ) opioizi și cea mai mică afinitate este pentru receptorii kappa ( $\kappa$ ).

Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, conform multiplelor cercetări științifice, începând de la studiul lui Koobs din 2003 până la Nutt în 2014, menționează că alcoolul stimulează eliberarea de  $\beta$ eta endorfine, enkefaline și dinorfine, substanțe ce reprezintă liganzi endogeni ai receptorilor opioizi. Odată sistemul opioid activat, stimularea acestui sistem duce la creșterea activității gabaergice din tegumentul ventral al trunchiului cerebral. Acestea la rândul lor, în urma stimulării, duce la creșterea dopaminei în nucleul Accumbens și stria ventrală, cu efect hedonic secundar consumului de alcool și mult mai mare în cazul consumului de opioide. Privit altfel, nestimularea receptorilor opioizi, mergând pe aceeași logică menționată anterior, este însoțită de o foame receptorală reprezentată psihologic de Craving față de alcool. Evident că acest craving este mai mic față de craving-ul pentru opioide cum ar fi Metadona, Heroina și Morfina, care în calitate de liganzi direcți opioizi, conduc la un grad de saturare al receptorilor opioizi, urmat de un efect hedonic intens. Naltrexona, având efectele de blocare a receptorilor opioizi, determină un efect antagonic pe întreaga cascadă glutamatergică, dopaminergică. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, în ceea ce privește Naltrexona, afirma că este eficientă în tratamentul dependenței de alcool, conform unei recomandări de tip 1A.

Condiții pentru administrarea Naltrexonei în dependență de alcool:

1. Evaluarea funcției hepatice trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului cu Naltrexonă, întrucât insuficiența hepatică acută reprezintă o contraindicație absolută.
2. Este utilă testarea funcției hepatice lunare, pe parcursul tratamentului, în caz de suspiciune a degradării hepatice.
3. În cazul pacienților care primesc substanțe opioide sau sunt în sevraj de opioide, nu se administrează Naltrexonă, decât după perioada de dezintoxicare caracteristică fiecarei substanțe opioide în parte.

Naltrexona este recomandată împreună cu intervențiile psihosociale care să aibă ca scop eficiența în obținerea obiectivelor terapeutice dar și a creșterii complianței pacientului față de tratament, complianță ce este semnificativă în obținerea eficienței tratamentului cu Naltrexonă.

Pe piață internațională sunt 2 forme de prezentare a Naltrexonei, sub formă de tablete de 50 mg și sub formă de fiole de 380 mg - Naltrexonă cu acțiune prelungită, ce se administrează intramuscular, profund, în mușchiul Gluteal, la 4 săptămâni. Forma de administrare orală are timpul de înjumătățire de 96 de ore. Metabolizarea se realizează la nivel hepatic, rezultând un metabolit 6-β-Naltrexonă, acesta fiind un antagonist opioid activ. Excreția se realizează renal, motiv pentru care trebuie să existe precauție în administrarea Naltrexonei în tulburările funcției renale.

Naltrexona orală se administrează după tratamentul sevrajului asistat. După ghidul NICE, prescrierea Naltrexonei se începe cu 25 mg/ zi, doza de menținere fiind de 50 mg/ zi, de obicei prescrisă până la 6 luni sau mai mult, pentru acei pacienți ce beneficiază de tratament și doresc să-l continue. În același timp, Ghidul NICE precizează că Naltrexona ar trebui să fie oprită dacă se reia consumul de alcool și persistă 4-6 săptămâni peste administrarea de Naltrexonă. Același ghid prevede că pacientul ar trebui monitorizat cel puțin lunar, în primele 6 luni, ulterior mai rar iar teste de sânge ar trebui efectuate în mod special pentru oamenii în vîrstă, cei cu obezitate și pacienții cu tulburări hepatice, pentru monitorizarea recuperării funcției hepatice și nu în ultimul rând, ca ajutor motivational ce demonstrează pacienților evoluția favorabilă.

Atât ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, cât și Ghidul APA nu pot indica o prioritate în alegerea între Naltrexona și Acamprosat, din punct de vedere al eficienței, alegerea depinzând de particularitățile pacientului. Mai multe studii, printre care și studiul COMBINE, au comparat utilizarea de Naltrexonă și Acamprosat, atât în mod individual, cât și în combinație. Acestea au arătat eficiență față de placebo dar nu sunt diferențe semnificative statistic, la comparația între ele.

Ghidul APA menționează că durata tratamentului cu Naltrexonă sau Acamprosat se bazează pe factori individuali, cum ar fi preferința pacientului, severitatea tulburării, istoric de recăderi, răspunsul clinic și tolerabilitate. Angajarea membrilor de familie sau a persoanelor apropiate poate fi utilă pentru creșterea complianței.

### **3.2.2.3.Nalmefene**

Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, citând un studiu realizat de Soyka și colab. în 2016, afirmă că Nalmefene, comparativ cu Naltrexona, este nu numai un antagonist opioid pe receptorii miu ( $\mu$ ) și delta ( $\delta$ ), ci și un agonist parțial pe receptorii opioizi kappa ( $\kappa$ ).

Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, în capitolul de farmacoterapie în tratamentul post acut, recomandă Nalmefene cu un grad de recomandare CCP, având nivel de evidență na. Recomandarea se referă la faptul că, în cazul în care se consideră că scopul primar este reducerea consumului de alcool, farmacoterapia cu Nalmefene poate fi oferită ca parte a planului general de tratament al pacientului, în faza post acută, după realizarea cu succes a tratamentului sevrajului. Ghidul emite această recomandare datorită faptului că aprobată din partea EMA a fost publicată în 2013, după o cercetare sistematică privind recomandările încheiate în anul 2012.

Conform ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică se precizează, citând EMA - conform unui studiu din 2014, că Nalmefene este aprobat pentru tratamentul alcoolismului, în mod special pentru a reduce consumul de alcool la pacienții adulți cu dependență de alcool, care sunt la un nivel de risc foarte mare, fără complicații fizice ale sevrajului și care nu solicită dezintoxicarea imediată. Același ghid recomandă Nalmefene în urma analizării a 6

trialuri clinice privind eficacitatea acesteia cu un nivel de recomandare A, RG1.

Conform aceluiași studiu realizat de Soyka și colab, în 2016, este analizată Naltrexona comparativ cu Nalmefene, arătând dovezi modeste în favoarea Nalmefene dar această dezbatere rămâne un subiect deschis pentru cercetări viitoare.

### **3.2.2.4. Disulfiram**

Ghidul APA sugerează (2c) că Disulfiramul trebuie oferit pacienților cu tulburarea uzului de alcool moderat-severă și care au ca scop abstinенța, nu au răspuns la Naltrexonă și Acamprosat sau sunt intoleranți la aceste substanțe sau preferă Disulfiramul. În același timp, pacienții trebuie să înțeleagă riscurile asociatei alcoolului cu Disulfiramul și să nu prezinte patologii ce contraindica utilizarea acestui medicament.

Disulfiramul este un medicament utilizat pentru dependența de alcool, încă din 1949, când a primit aprobarea FDA. Este o substanță chimică care acționează ca agent aversiv, care nu atinge elementele cheie ale dependenței. Metabolic, el inhibă enzima Acetaldehid-dehidrogenază, una dintre etapele de metabolizare ale alcoolului, având ca și consecință acumularea de Acetaldehida, care este însoțită de reacții fizice cum ar fi greață, înroșirea fetei, transpirații, vărsături și palpitații. Al doilea mecanism de acțiune al Disulfiramului este reprezentat de creșterea Dopaminei cerebrale prin inhibarea Dopamin-β-hidroxilaza.

Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool recomandă farmacoterapia cu Disulfiram în cazurile în care alte tratamente aprobate nu au fost eficiente, ca parte a unui plan de tratament postacut după tratamentul sevrajului. Efectele secundare trebuie luate în considerare iar pacientul trebuie să fie informat despre posibilele riscuri asociate cu acest medicament. Gradul de recomandare este de tip 0 și nivelul de evidență este 1b.

Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică face o recomandare de tip C, analizând mai multe studii clinice și făcând referire la eficiența Disulfiramului în dependența de alcool. Același ghid face o recomandare de tip B, RG3, atunci când se referă la uzul Disulfiramului în prevenția recăderilor, fiind considerat medicație de a doua linie, datorită efectelor secundare potențial periculoase și compliantei scăzută la tratament.

Ghidul NICE prevede ca debutul tratamentului cu Disulfiram să fie realizat la cel puțin 24 de ore de la ultimul consum de etanol. Alte opinii sunt că debutul tratamentului ar trebui făcut la minim 36 de ore de la ultimul consum de alcool. Tot ghidul NICE recomandă că fiind o condiție obligatorie înainte de administrarea tratamentului cu Disulfiram, evaluarea funcției hepatice și renale, căutarea situațiilor care contraindică utilizarea, cum ar fi sarcina, istoria de tulburare mentală severă care ar putea pune în pericol înțelegerea și complianta față de instrucțiunile complete legate de riscurile majore ale consumului de alcool în timpul tratamentului cu Disulfiram. Alte situații ce trebuie urmărite sunt fenomenologia suicidară, comportamentul psihotic unpredictibil și scăderea capacitatei cognitiv din demențe. În afară de situația menționată, istoricul de afecțiuni cardiovasculare cum sunt insuficientă cardiacă, istoric de accidente vasculare sau infarct prezintă o contraindicație relativă la tratamentul cu Disulfiram. Alte condiții ce contraindică utilizarea de Disulfiram se referă la uzul de medicamente care interacționează în procesul de metabolizare și care au particularități individuale, un exemplu fiind interacțiunea Disulfiram-Metronidazol.

Doza ușuală de Disulfiram este între 125-500 mg/ zi iar terapia de menținere ar putea să dureze luni până la ani. Debutul acțiunii Disulfiramului este până la 12 ore de la administrare, pe când durata de acțiune poate fi până la 14 zile. La asocierea între alcool și Disulfiram, reacțiile

fizice pot apărea la 10-20 de minute după ingestia de alcool și sunt direct proporționale atât cu doza de Disulfiram, cât și cu cantitatea de alcool ingerată.

Ghidul NICE recomandă pentru pacienții cărora li se recomandă Disulfiram, să fie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni, apoi lunar, în următoarele 4 luni și, dacă este posibilă, implicarea unui membru al familiei sau apropiat care să fie informat corespunzător în ceea ce privește folosirea Disulfiramului și supravegherea administrării tratamentului. Monitorizarea medicală după primele 6 luni de tratament trebuie să fie cel puțin o dată la 6 luni. Ghidul NICE recomandă, de asemenea, atenționarea pacienților care sunt sub tratament cu Disulfiram, cât și a familiilor acestora, în ceea ce privește faptul că acest medicament, prin el însuși, poate determina efecte secundare și că atunci când pacientul nu se simte bine sau dezvoltă febra și icter, aceștia ar trebui să stopeze ingestia de Disulfiram și să se adreseze unui medic, datorită complicațiilor de hepatotoxicitate, al cărei debut poate fi imprevizibil și rapid. Alte efecte adverse asociate Disulfiramului ar putea fi efecte toxice neurologice, nevrite optice, erupții cutanate, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie toxică cu convulsii și chiar comă. Aceste ultime efecte sunt caracteristice doar supradozei de tratament.

### ***3.2.2.5. Topiramat și Gabapentina***

APA sugerează (2c) că Topiramatul sau Gabapentina ar trebui oferite pacienților cu tulburarea uzului de alcool moderat-severă și care au că scop reducerea consumului de alcool sau atingerea abstenței și care nu au răspuns la Naltrexonă și Acamprosat sau sunt intoleranți față de acestea sau pacienți care preferă unul din aceste medicamente. O altă condiție obligatorie este ca pacienții să nu aibă contraindicații pentru aceste medicamente. Recomandări de utilizare a Gabapentinei sau Topiramatului nu sunt incluse în Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool și nici în Ghidul NICE.

Conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, Topiramatul este contraindicat că medicație de linia a doua sau alternativă pentru tratamentul dependenței de etanol. Același ghid menționează mai multe trialuri clinice în care Topiramatul a fost administrat în doze de 300 mg/ zi; comparativ cu placebo, acesta s-a dovedit superior, menționându-se, în acest sens, studiul lui Johnson și colab, 2007. În acest studiu, datorită eficienței administrării de 300 mg Topiramat, asociat cu consiliere pentru creșterea complianței, s-a făcut o recomandare de nivel B în dependență de alcool. Conform studiului lui Batki și colab. 2014, Topiramatul și-a dovedit eficiența la pacienții veterani suferind de stres posttraumatic și tulburările uzului de alcool.

În Ghidul APA se menționează multe studii clinice în care Topiramatul și-a dovedit eficiența în tulburările uzului de alcool și menționează că Topiramatul a fost administrat prin titrare lentă, până la doze de 200-300 mg/ zi. Printre efectele Topiramatului se pot menționa scăderea ponderală dar și alte efecte secundare, precum scăderea bicarbonatului, acidoză metabolică, risc secundar de nefrolitiază, scăderea funcției cognitive, hipoammonemie, mai ales în combinație cu Valproat. Aceasta poate duce până la encefalopatie și nu în ultimul rând, creșterea presiunii intraoculare.

Ghidul APA menționează evaluarea cognitivă și a funcției renale, înainte de inițierea tratamentului cu Topiramat. Topiramatul are că efect inhibiția glutamatului, de asemenea are efect de blocare a canalelor de sodiu voltaj-dependente și a canalelor de calciu. Timpul de înjumătățire este între 19-23 de ore. Este slab inhibitor al citocromului P4502C19 și slab inductor al citocromului P4503A4.

Gabapentina este un anticonvulsivant de a treia generație, pentru tratamentul epilepsiei

dar are indicație în prezent pentru durerea neuropată. Doza recomandată de Gabapentina este dependentă de Clearance-ul de Creatinină. Eliminarea este realizată aproape în întregime prin rinichi, de aceea dozele ar trebui reduse în disfuncțiile renale. Dozele uzuale sunt 900-1800 mg/zi, pe când în durerea neuropată și anxietate se pot administra până la 3600 mg/zi, Dozele sunt scăzute atunci când Clearance-ul de Creatinină este scăzut sub 60 ml/min. Gabapentina nu se metabolizează hepatic, eliminându-se prin excreție renală, având un timp de înjumătățire de 5-7 ore, ceea ce implică necesitatea administrării mai multor prize zilnice.

Ghidul APA, analizând studiul lui Mason și colab. 2014, arată că Gabapentina crește rată de abstinенță și reduce numărul de zile cu consum abuziv, la doze între 900-1800 mg/zi. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică citează același studiu efectuat de Mason. Acest studiu a fost efectuat pe un număr de 150 pacienți, pe o perioadă de 12 săptămâni, folosind 3 brațe: una în care Gabapentina este administrată într-o doză de 0 mg/zi (placebo), una de 900 mg/zi și una de 1800 mg/zi, dovedind rezultate mai bune pentru dozele de 900-1800 mg/zi, comparativ cu placebo. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, conform unui review Cochrane efectuat de Pani și colab. 2014, afirmă faptul că Gabapentina nu are efecte asupra consumului abuziv, comparativ cu placebo, nici în ceea ce privește craving-ul și nici abstinența.

Alte medicamente investigate și menționate că fiind utile în tulburările uzului de alcool sunt Ondansetronul, Zonisamida, Varenicrina, Aripiprazolul și Baclofenul.

Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică menționează în capitolul de Tratament farmacologic al dependenței, subcapitolul Medicație alternativă sau medicație de linia a doua. Aici sunt incluse Baclofenul, Ondansetronul, Anticonvulsivantele, Varenicrina și alte medicamente.

### **3.2.2.6.Baclofenul**

Baclofenul este aprobat pentru tulburările neurologice asociate cu spasticitate, fiind un agonist al receptorilor GABA, având ca efect inhibiția pe structurile postsinaptice. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică citează că, în martie 2014, Agenția Franceză a Medicamentului a aprobat temporar Baclofenul pentru cazurile de dependență de alcool rezistente la medicamentele prezentate anterior. Baclofenul, în 2015, este recomandat de Societatea Franceză de Alcoologie, într-un parteneriat cu Federația Europeană a Societăților de Adicții, ca terapie de linia a doua, în doze de până la 300 mg/zi, pentru a preveni recăderea și a reduce băutul.

În administrarea Baclofenului, trebuie luate în calcul efectele adverse cum ar fi episoadele de vertig, modificări de dispoziție, tulburări de vorbire și de mers, insomnie, aceste reacții adverse crescând o dată cu creșterea dozelor. Din acest motiv, Baclofenul se titră progresiv până la doza maximă de 300 mg/zi, conform unei recomandări de nivel B, RG1 a Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică. Se remarcă, totodată, anumite îngrijorări legate de utilizarea Baclofenului, datorită riscului de simptome de sevraj, inclusiv cele două tipuri de complicații - confuzie și delirium, conform studiului Franchitto și colab. 2014. Printre avantajele Baclofenului se enumerează faptul că se poate administra în bolile hepatice, acesta având eliminare renală. Timpul de înjumătățire este de 3-4 ore, astfel că sunt necesare mai multe prize zilnice de administrare.

### **3.2.2.7.Ondansetronul**

Ondansetronul este un antagonist al receptorilor 5HT3, cu efect de creștere a eliberării Norepinefrinei, Acetilcolinei și a Serotoninei în diferite circuite cerebrale. A fost folosit pentru

a crește efectele SSRI-urilor în Tulburare Obsesiv-Compulsivă, conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică. Doza de Ondansetron este între 1 și 8 mg/zi. În urmă analizării unui studiu realizat de Johnson și colab. 2000, este menționat faptul că Ondansetronul scade consumul de alcool și crește abstinența printre pacienții cu debut timpuriu al problemelor legate de alcool. Totodată, conform aceluiași ghid, Ondansetronul a fost studiat în asociere cu Topiramatul, în numeroase studii rezultând o recomandare de nivel D conform căreia Ondansetronul în combinație cu Topiramatul prezintă o potențială medicație pentru tratamentul dependenței de alcool.

### **3.2.2.8. Carbamazepina**

Carbamazepina este citată de Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, având un efect de reducere a consumului de etanol, în menținerea abstinenței în dependența de alcool, citând studiile lui Mueller și colab 1997 și Malcolm și colab 2002, conform unui nivel de recomandare de nivel C.

### **3.2.2.9. Varenicrina**

Varenicrina este menționată în ghidul APA ca fiind utilă în tratamentul tulburărilor uzului de alcool, în mod special la cei cu dependență de Nicotină concomitantă, conform studiilor lui Bejczy și colab 2015, Litten și colab 2013/2016. Varenicrina este un agonist parțial al receptorilor α<sub>4</sub>β<sub>2</sub> nicotinici, localizați în tegumentul ventral mezencefalic, ce controlează calea dopaminergică crescând nivelul de Dopamină în nucleul Accumbens, având că efect secundar scăderea craving-ului față de nicotină. Se consideră că ar putea avea efect similar în cadrul dependenței de nicotină și alcool și asupra alcoolului. Varenicrina prezintă un metabolism limitat, fiind excretată renal aproape în întregime. Timpul de înjunătățire este de 24 de ore.

Fiind un domeniu de interes, datorită numărului mare de oameni ce au tulburări legate de consumul de alcool, încă sunt numeroase medicamente cum ar fi substanțe ce modulează neurotransmiterea Glutamatergică sau receptorii pentru neuropeptidele destres (Neuropeptidul Y sau factorul de eliberare a corticotropinei). Deși o metaanaliză efectuată în 2013 arată că nu există dovezi ale eficienței antipsihoticelor în cazul tratamentului tulburărilor legate de alcool, există studii care sugerează o posibilă eficacitate a Aripiprazolului. Un alt medicament este substanța care blochează receptorul cannabinoid CD1, care este în studiu fără a exista încă o recomandare în ceea ce privește dependența de alcool.

## **3.3. Alte intervenții biologice**

Stimularea cerebrală profundă și stimularea magnetică transcraniană repetată sunt menționate în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică.

1. Stimularea cerebrală profundă este o intervenție terapeutică neurochirurgicală, utilizată în tulburările neurologice severe ale mișcării, cum ar fi Boala Parkinson. Studiile ce au încercat recrutarea pacienților dependenți de substanțe, au avut dificultăți în recrutare iar recomandarea curentă, bazată pe dovezi în efectuarea acestei manevre pentru tratamentul problemelor asociate consumului de alcool, are un nivel de recomandare de tip F.
2. Stimularea magnetică transcraniană repetată, studiată de Bellamoli și colab, 2014 pentru pacienții cu tulburarea uzului de alcool, a avut că țintă principală rețeaua corticală prefrontală dorso-laterală și cortexul orbito-frontal, regiune cunoscută ca având importante funcții în controlul inhibitor în tulburarea uzului de substanțe. Deși este o manevră neinvazivă, cu efecte pozitive asupra craving-ului și consumului în tulburarea uzului de alcool, dovezile

nu sunt suficient de consistente, astfel încât Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică face o recomandare de tip F, pentru această tehnică în tulburările uzului de alcool.

3. La momentul actual, se află în studii pentru efectul potențial antiadictiv substanțele psihedelice de tip LSD și psilocibina, conform unui studiu realizat pe 343 de respondenți de către Albert Garcia-Romeu, 2019.

## 4. Intervențiile psihosociale

Pacienții cu tulburări ale uzului de alcool, cu uz nociv de etanol sau dependenți de alcool, ce sunt supuși unui efect dăunător al alcoolului sau asociată pierderea controlului personal asupra consumului în termeni de cantitate, frecvență și durată, reprezintă o mare categorie de pacienți cu adresabilitate către terapiile psihoso-sociale. Pentru această ipoteză, este necesar ca persoana să aibă o atitudine critică și să conștientizeze problema. În cazul în care pacientul este căsătorit sau are o familie, consecințele psihologice ale problemei sale se răsfrâng asupra partenerului și a copiilor, apoi asupra tuturor membrilor familiei. Atitudinea acestora este variabilă, incluzând atât susținerea cât și respingerea, fuga sau preluarea controlului. Lărgind sfera consecințelor consumului la nivelul locului de muncă, pot apărea consecințe negative, la nivel de respectare a normelor și a regulilor pot apărea încălcări ale acestora, cu consecințe legale. Revenind la persoana ce consumă alcool, aceasta poate avea o atitudine variabilă față de consumul de alcool, pornind de la absența criticii, până la prezența, în diferite grade, a acesteia, prezența unor sentimente de vinovătie și a deznașdejdiei.

Intervențiile psihosociale în tulburările uzului de alcool se adreseză pacientului, cu scopul de a crește motivația pentru atingerea abstinenței, pentru menținerea acesteia, pentru a crește aderența la ansamblul de tratamente care să conducă la un prognostic mai bun al tulburărilor legate de alcool, atât pe planul sănătății fizice cât și psihice, familiar, relațional și social.

Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică recomandă ca cele mai frecvent folosite și bine investigate intervenții următoarele: interviu motivațional, intervențiile scurte, terapiile cognitiv-comportamentale, grupurile de întrajutorare și tratamentul rezidențial.

Ghidul NICE, referindu-se la interviul motivațional, afirmă că acesta trebuie să conțină următoarele elemente cheie: să ajute oamenii în recunoașterea problemelor existente sau potențial legate de consumul de alcool, să ajute oamenii să iasă din ambivalență legată de consum, să încurajeze schimbarea pozitivă și să crească convingerea în capacitatea proprie de schimbare. Aceste intervenții au că scop trecerea pacientului dintr-o fază motivațională în alta, pornind de la negare spre contemplare, apoi luarea unei decizii ce este pusă în practică în faza acțională, urmată de menținere, conform ciclului schimbării elaborat de Prochaska și DiClemente. Pentru persoana ce realizează interviul, ghidul NICE recomandă ca acesta să adopte o poziție persuasivă, suportivă mai curând decât una confruntativă și argumentativă.

Conform Ghidului German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, interviul motivațional și terapia cognitiv comportamentală trebuie să fie oferite după dezintoxicare, făcând o recomandare de tip A, cu un grad de evidență 1a. Același grad de recomandare și nivel de evidență 1b îl regăsim și în Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, în care se menționează că terapia de familie și implicarea rudelor trebuie să fie realizată.

Grupurile de Alcoolici Anonimi funcționează ca o organizație de întrajutorare. Se bazează pe prezumția că experiența împărtășită și sprijinul reciproc sunt necesare pentru recuperarea din dependență de alcool. Scopul organizației este de a susține membrii să atingă și să mențină abstinенța față de alcool. Ghidul NICE nu face nicio recomandare finală față de grupul de alcoolici anonimi. În 2014, o metaanaliză a datelor a 5 studii randomizate, însumând un număr total de 1582 pacienți, afirmă că o creștere a participării la grupurile de AA conduce la o scădere a consumului de alcool pe termen lung și scurt. (Keith Humphreys și colab 2014). Un studiu recent realizat de Kelly și Humphreys în 2020, ce a inclus 10565 de subiecți din 27 de studii, a arătat faptul că TSF (Twelve Steps Facilitation), din cadrul grupurilor alcoolicilor anonimi, s-a dovedit a fi mai eficientă în extinderea perioadei de abstinencă, decât alte terapii consacrate, cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală.

Tratamentele rezidențiale sunt variabile ca program și intensitate și sunt indicate pentru dependență de alcool moderat-severă sau în cazul apariției comorbidităților medicale și psihiatricse severe.

Intervențiile scurte sunt importante pentru a motiva persoanele cu consum de alcool problematic, în scopul reducerii ingestiei de alcool și al obținerii abstinței. Ele reprezintă intervențiile clinice care includ screening și evaluare și furnizează informații și un model de indicații și îndrumări. Ele constau, de cele mai multe ori, în elemente care aparțin interviului motivational, combinate cu diverse tehnici de consiliere putând fi oferite atât de psihiatru cât și de psihologi și psihoterapeuți. Modele de intervenții scurte sunt reprezentate de FRAMES și FLAGS.

O altă abordare a problemei alcoolului are la bază teoria sistemică, ecologică – socială, conform căreia consumul de alcool reprezintă de fapt un tip de comportament, un stil de viață. Cristalizarea și transpunerea practică a acestei ideologii este reprezentată de Cluburile Alcoolicilor în Tratament (CAT). Aceste cluburi reprezintă, în fapt, o formă de intervenție psihosocială compusă din comunități multifamiliale cu scopul menținerii abstinței la alcool pe termen lung precum și a schimbării stilului de viață și a modului de comportament. Abordarea sistemică, ecologică-socială a problemelor alcool-corelate a fost concepută de către profesorul Vladimir Hudolin, reputat neuropsihiatru croat, cu formarea primului Club al Alcoolicilor în Tratament în anul 1979.

În Italia, numărul Cluburilor a depășit 2300 și această metodologie s-a răspândit în 34 țări din întreaga lume, printre care și țara noastră. Numai în Italia sunt între 25000 și 30000 familii ce frecventează Cluburile. Aproximativ 10000 persoane au fost formate și instruite pentru a lucra în Cluburi și în cadrul altor programe teritoriale pentru probleme alcool-corelate și complexe.

Un studiu italian național pe 7522 subiecți relevă că, participând în programul CAT, peste 70% dintre participanți mențin abstința în ultimul an, cu aproximativ 90% abstinjenți în ultima lună.

## **5. Tratamentul situațiilor clinice acute asociate uzului de alcool**

### **5.1. Intoxicația acută**

Intoxicația acută este o situație clinică în care efectul sedativ al alcoolului este dependent de doze, întâlnindu-se preponderent în situațiile de intoxicație ușoară, ce poate fi însotită de dezinhibiție comportamentală dar cu cât dozele de alcool sunt mai mari, efectul sedativ este din ce în ce mai puternic, ajungând în situațiile critice la comă și deces.

Camerele de gardă ale spitalelor generale sunt cel mai adesea confruntate cu situații de intoxicații etanolice iar secțiile de Toxicologie se confruntă cel mai des cu cazuri de intoxicație severă. Recomandările generale în caz de intoxicație etanolica sunt administrarea de lichide și vitamine din grupul B, conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică.

În urmă analizei studiului Lheureus & Askenasi, 1991, se recomandă utilizarea Flumazenil-ului ca antagonist de receptor benzodiazepinic, în cazurile de sedare profundă, comă etanolică, fără a se face un nivel clar de recomandare. Intoxicația etanolică este frecvent întâlnită pe fondul tulburărilor uzului etanolic asociat cu dependență de alcool, asociate cu trecerea directă către sevraj etanolic și în alte tulburări ale uzului de alcool, cum sunt complicațiile sevrajului, psihoza etanolică, demența etanolică.

### **5.2. Sevrajul etanolic**

Conform ICD 10, se descrie sindromul de sevraj ce constă într-un ansamblu de simptome ce se grupează în modalități de severitate variabilă și care apar la întreruperea absolută sau relativă a consumului unei substanțe psihooactive, după un consum repetat și prelungit și/ sau în doze mari ale substanței. Debutul și evoluția sunt limitate în timp și sunt legate de dozele consumate în mod obișnuit imediat înainte de începutul perioadei de abstinенță.

Așa cum este subliniat în definiția ICD 10, severitatea sevrajului este determinată de întreruperea versus menținerea eventuală a aceleiași doze de alcool iar ceilalți factori importanți sunt: durata lungă de consum, cantitatea mare de alcool consumată, în mod special cantitatea din ultima perioadă. Factorii aceștia sunt factori strict legați de consumul de alcool dar factori adiționali ce pot influența evoluția sevrajului sunt bolile fizice sau psihice concomitente precum și istoria anterioară de sevraje etanolice complicate. Severitatea sevrajului este dependentă de toți factorii precedenți cu o prezentare clinică de la simptome minime și de durată scurtă, până la sevraj de alcool cu durată crescută și simptome severe, la care se pot adăuga complicații precum convulsii, delirium și delirium cu convulsii. Încadrarea diagnostică pentru situațiile

clinice menționate anterior se realizează în urma judecății clinice și optional, a folosirii unor scale de sevraj.

Intervențiile din sevrajul etanolic au ca obiective asigurarea măsurilor de siguranță ale pacientului, care se referă la internarea într-o unitate medicală pentru supravegherea și monitorizarea manifestărilor de sevraj dar și a celorlalte condiții comorbide sau complicații. Dacă comorbiditățile sau complicațiile somatice sunt mai importante decât sevrajul, medicii din aceste specialități ar trebui să joace rolul principal iar psihiatrul să rămână în rol secundar.

Sevrajul etanolic este considerat o urgență psihiatrică, menționată fiind în normele de aplicare ale legii sănătății mintale în curs, în România. Situații clinice în care se impune spitalizarea sunt: dependența moderat-severă de etanol, un pacient cu istoric de sevraj complicat sau manifestări de sevraj, prezența unei boli psihiatricice concomitente, risc de auto și heteroagresivitate, lipsa unei persoane de susținere sau a unui ambient stabil și suportiv, în condițiile în care patologia poate fi doar de abuz etanolic sau, indiferent de severitatea dependenței, existența unui consum etanolic în sarcină sau în cazul unei mame cu copil mic sau în cazul numeroaselor încercări de detoxifiere la domiciliu. Prezența unor boli fizice concomitente, existența unui traumatism sau a unei intervenții chirurgicale în trecutul apropiat sunt situații clinice care pot fi principale, sevrajul etanolic devenind secundar în evaluarea tipului de nevoi ale pacientului și în determinarea necesității de tratament în secții medicale sau chirurgicale.

Printre criteriile de trimitere și transfer în spitalele de urgență multidisciplinare și secții de terapie intensivă se numără urgențele medico-chirurgicale, comorbidități dezechilibrate cu insuficiență de organ, dezechilibre hidro-electrolitice severe, pacienți critici, insuficiență de organ (respiratorie, circulatorie, hepatică și renală). Criteriile pentru internare în secții de psihiatrie sau de alte specialități, când avem sevraj etanolic sau comorbidități/ complicații și sevraj etanolic, se fac pe baza judecății clinice care stabilește diagnosticile clinice și nevoile de îngrijire. Optional, se pot face și scale de evaluare, cum sunt scala Ciwa-Ar și scala AWS, pentru identificarea semnelor de sevraj și a nevoii de internare. Un exemplu este scala Ciwa-Ar peste 35 de puncte, care indică necesitatea internării într-o secție de terapie intensivă. Un alt exemplu ar fi scorul Glasgow care, sub 12 puncte, indică nevoia de terapie intensivă, știind faptul că sub 8 puncte, pacientul este comatos.

Scala CIWA-Ar este formată din 10 itemi, putând fi o metodă de monitorizare a managementului sevrajului asistat.

Scor sub 10 puncte - indică un sevraj ușor, nu necesită medicație adițională pentru sevrajul la alcool

Scor 11-15 puncte - sevraj mediu

Scor peste 16 puncte -sevraj sever

Scor peste 35 puncte - se decide transferul într-o secție de terapie intensivă

În managementul sevrajului etanolic, sunt importante asigurarea măsurilor, de la condiții ambientale propice la tratamentul specific al sevrajului, tratamentul comorbidităților și al complicațiilor.

### **5.2.1. Tratamentul farmacologic al sevrajului etanolic - Tratamentul cu benzodiazepine**

Regimurile de administrare a tranchilizantelor (benzodiazepinelor) în tratamentul sevrajului la alcool se clasifică în 3 mari tipuri:

- a. Regim cu doză fixă cu Diazepam de încărcare, acesta reprezentând administrarea de 20 mg Diazepam la fiecare oră, până la remiterea simptomelor. Este cea mai veche dintre abordări, fiind propusă de Seller în 1983.
- b. Regim de dozaj fix, un exemplu ar fi 10 mg Diazepam la fiecare 6 h sau Lorazepam 2 mg la 6 h, având un nivel de recomandare de grad C, RG2 conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică. Această doză cu regim fix nu este definită și implică ideea că benzodiazepinele se reduc la 0 în 7-10 zile. Această recomandare este prevăzută și în Ghidul NICE.
- c. Cel de-al treilea regim de administrare este cel în funcție de simptome, acesta fiind preferat de numeroși clinicieni. Studiul efectuat de Sakhdeva și colab în 2014 recomandă utilizarea Lorazepamului, demonstrând că acesta ajunge să fie utilizat în doze mai mici și pe durată mai scurtă decât administrarea în doze fixe. Această recomandare este de nivel C, RG1 în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică. În Ghidul NICE se menționează că administrarea tranchilizantelor în funcție de simptome se face prin administrarea adaptată în funcție de severitatea sevrajului și de prezența complicațiilor. Pacientul este monitorizat și administrarea medicamentelor pentru tratamentul sevrajului se face atâta timp cât există semne de sevraj. Semnele de sevraj sunt monitorizate de către personal specializat iar interpretarea severității acestora se face utilizând judecata clinică.

Dozele de benzodiazepine, mai ales în regimul de administrare în funcție de simptomologie, sunt menționate în multe manuale și tratate. Tratatul internațional Synopsis-Kaplan prezintă utilizarea benzodiazepinelor în funcție de aspectele sindromologice principale din sevrajul etanolic. Aceste aspecte enumerate de Kaplan sunt tremurăturile, agitație ușoară, moderată până la severă și extremă, halucinațiile, prezența crizelor convulsive, delirium tremens. Un exemplu este utilizarea Diazepamului în doze de 10-20 mg la 4-6 ore, în caz de tremurături și agitație ușoară până la moderată. Pentru halucinații în cazul unui pacient compliant, se recomandă administrarea de Lorazepam 2-10 mg, la fiecare 4-6h. Pentru situațiile de agitație extremă, crize convulsive sau delirium tremens se administrează benzodiazepine parenteral, datorită complianței scăzute și instalării efectului mult mai rapid. Un exemplu ar fi Diazepamul administrat intravenos în doze de 0,15 mg/kg corp pentru crize convulsive. Pentru dozele de tranchilizante în momentul utilizării, se recomandă verificarea unor tabele de echivalentă. Site-ul Australian oferă câteva exemple de corespondență. Astfel 5 mg Diazepam echivalează cu 0,5-1 mg Lorazepam și 5 mg Nitrazepam.

În multe țări, scala Ciwa-Ar este utilizată ca instrument de monitorizare al tratamentului, mai ales pentru cel cu doză în funcție de simptome. Ghidul NICE recomandă atenție sporită și doze reduse în folosirea benzodiazepinelor la copii, tineri adulți, oameni în vîrstă și pacienți cu tulburare hepatică. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică consideră că benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune sunt mult mai potrivite pentru pacienții vîrstnici, fiind o recomandare de grad C, RG2.

Benzodiazepinele acționează pe receptorii GABA-A și au toleranță agonist încrucisată cu alcoolul. Efectele postsinaptice sunt de inhibiție cerebrală. Benzodiazepinele se clasifică, în funcție de timpul de înjumătățire, în benzodiazepine cu durată scurtă, medie sau lungă. În funcție de modalitatea de metabolizare, acestea sunt catabolizate la nivelul citocromilor hepatici, metabolizați prin oxidare sau sunt metabolizate printr-o simplă conjugare la nivel hepatic, înainte de excreție. Această categorie de benzodiazepine ce sunt doar conjugate hepatic, cum ar fi Oxazepam, Lorazepam, sunt de preferat când există tulburări hepatice, în ciuda unei posibile evoluții ondulante a sevrajului. În practică, mulți clinicieni preferă benzodiazepine cu durată

lungă de acțiune datorită eficienței asupra convulsiilor, datorită unei evoluții mai lente a sevrajului și a dozelor mai puțin frecvente. În ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, benzodiazepinele se consideră că reduc efectiv atât severitatea cât și frecvența simptomelor de sevraj la alcool dar și frecvența complicațiilor severe, cum ar fi deliriumul sau convulsiile. Datorită acestei eficiențe, Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool afirmă că Benzodiazepinele trebuie să fie utilizate în tratamentul sevrajului la alcool, conform unei recomandări de grad A și nivel de evidență 1a.

### **5.2.2. Alți compuși utilizați în tratamentul sevrajului etanolic**

#### **5.2.2.1. Anticonvulsivantele**

Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool recomandă ca utilizarea anticonvulsivantelor să se facă pentru prevenția convulsiilor din sevrajul etanolic, conform unei recomandări de nivel B, cu nivel de evidență n.a.. Același ghid precizează că Acidul Valproic, Carbamazepina și Oxcarbamzaepina pot fi utilizate în tratamentul simptomelor ușoare și moderate de sevraj etanolic.

Gabapentina este menționată în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică ca fiind la fel de eficientă clinic ca Lorazepamul, în urma studiului lui Myrick și colab, 2009.

Carbamazepina, conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, este menționată ca fiind la fel de eficientă ca benzodiazepinele în tratamentul simptomelor de sevraj etanolic, în urma studiilor lui Malcolm și colab. 2002, conform unui grad de recomandare de nivel B. În Ghidul NICE, pentru diagnosticul și managementul complicațiilor fizice, se recomandă pentru tratamentul simptomelor de sevraj etanolic acut, utilizarea de benzodiazepine sau carbamazepina. În Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, în urmă analizării studiului lui Barons & Roberts, 2010 se menționează Carbamazepina și Oxcarbamazepina ca fiind eficiente în tratamentul simptomelor moderat-severe de sevraj etanolic la pacienții internați cu o recomandare de nivel C, RG4.

Valproatul de Sodiu este menționat în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică fără un grad concret de recomandare, în urma studiilor, ca reducând nevoia de benzodiazepine și scăzând probabilitatea de progresie a severității sevrajului, conform lui Reoux și colab. 2001.

Topiramatul în sevrajul etanolic este menționat în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică ca fiind la fel de eficient ca Lorazepamul, în tratarea sevrajului la etanol, referindu-se doar la un studiu efectuat pe pacienți internați, în urmă analizării studiului realizat de Choi și colab, 2005.

Lamotrigina, ca anticonvulsivant, este recomandat cu nivel D în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, ca fiind utilă în tratarea sevrajului etanolic, în urma analizei studiului lui Krupitsky și colab. 2007.

Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică remarcă existența rară a unor cazuri rezistente la Benzodiazepine, în care se recomandă utilizarea narcoticelor cu durată scurtă de acțiune, conform cu studiul lui Wong și colab, 2015.

#### **5.2.2.2.Beta-blocantele și Clonidina**

Conform Ghidului German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de

Alcool, Beta-blocantele și Clonidina nu sunt potrivite ca monoterapie în tratamentul sevrajului etanolic dar pot fi combinate cu benzodiazepinele, pentru tratamentul simptomelor vegetative cu o recomandare de grad O, cu nivel de evidență 4. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică recomandă utilizarea acestora în cazurile de hiperactivitate adrenergică severă, referindu-se la studiile lui Albertson și colab, 2014. De asemenea, același ghid conform unei recomandări de nivel C2, RG4 face o referire la evitarea Clonidinei și a Beta-blocantelor în cazul unui pacient deshidratat.

Referindu-ne doar la tratamentul sevrajului etanolic, vorbim despre tratament farmacologic al sevrajului dar și de condițiile clinice asociate acestuia, printre care deshidratarea, dezechilibrele hidro-electrolitice, deficitul de vitamine din grupul B, în special de Tiamină, ce trebuie evaluate, corectate și monitorizate. Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, recomandă că simptomele de sevraj la alcool moderat-severe să fie tratate farmacologic cu un grad de recomandare A, grad de evidență 1a. Același ghid referindu-se la simptomele de sevraj la alcool ușoare, afirmă că acestea pot fi tratate farmacologic cu un nivel de recomandare O, grad de evidență 1a.

### **5.3. Sevraj etanolic complicat cu convulsii**

Consumul de alcool etilic, mai ales pe o durată mai lungă, face ca organismul să se adapteze la acesta și să realizeze o balanță între inhibiție (efekte gabaergice) și excitație (efekte glutamatergice). Întreruperea consumului de alcool este urmată de undezechilibru al inhibiției și excitației, cu scăderea gabaergică, ce duce la manifestări de sevraj etanolic dar și scăderea pragului anticonvulsivant. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, în conformitate cu Federația de Științe Neurologice, în urma analizei studiului lui Brathen și colab, 2005, afirmă că 1/3 din internările pentru convulsii apar în contextul sevrajului la alcool. Convulsiile de sevraj etanolic apar, de obicei, în primele 48 de ore de la întreruperea consumului, fiind crize grand-mal. Orice convulsie nou apărută trebuie investigată neuro-imaginistic folosind CT și RMN, pentru a elimina o cauză structurală, cum ar fi o tulburare cerebro-vasculară, o tumoră, o tulburare posttraumatică, infecțioasă, toxică și metabolică, conform cu studiul lui Brathe și colab, 2005.

Pentru prevenția convulsiilor datorate sevrajului, Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică recomandă Diazepam și Lorazepam, cu un nivel de recomandare A, RG1. În Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, se recomandă în caz de funcționare hepatică afectată, Gabapentina și Levetiracetamul, ce pot fi utilizate pentru tratamentul convulsiilor și profilaxia lor, datorită absenței hepatotoxicității cu nivel de recomandare CCP, nivel de evidență n.a. Ghidul NICE recomandă revizuirea regimului de administrare a medicamentelor în sevraj, dacă convulsiile de sevraj se dezvoltă la o persoană în timpul tratamentului pentru sevraj la alcool. Același ghid recomandă a nu se folosi Fenitoină pentru tratamentul convulsiilor de sevraj etanolic.

### **5.4. Sevraj complicat cu Delirium Tremens**

Delirium tremens, conform ICD 10, este o stare confuzională toxică, de scurtă durată dar cu capacitatea de a periclită viața, cu tulburări fizice însoțitoare. În ICD 10 se menționează simptomele fizice prodromale ca fiind insomnia, tremorul și anxietatea marcată iar în alte situații se menționează că debutul poate fi precedat de convulsiile. Triada clasică include obnubilarea câmpului de conștiință (confuzie), halucinații/ iluzii și tremor marcat. Odată apărută confuzia și manifestările halucinatorii sau agitația, care uneori pot să fie extremă, acestea devin probleme importante, primele în managementul de tratament al sevrajului, urmate de întreg tratamentul.

Ghidul NICE, cu referire la managementul delirium-ului tremens, recomandă Lorazepam

oral ca prima linie de tratament iar dacă simptomele persistă sau medicația orală nu poate fi administrată, se recomandă utilizarea parenterală a Lorazepamului sau a Haloperidolului. Ghidul German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool recomandă utilizarea neurolepticelor, ca de exemplu Haloperidol, pentru delirium tremens asociat cu idei delirante și halucinații dar afirmă că acestea ar trebui combinate cu benzodiazepine, precizând că neurolepticele nu au efecte asupra simptomelor vegetative de sevraj, cu un grad de recomandare B, nivel de evidență 2. Ghidul NICE recomandă revizuirea regimului de tratament medicamentos al sevrajului, dacă delirium tremens se dezvoltă la o persoană în timpul tratamentului pentru sevraj etanic.

## 5.5. Tulburare psihotică etanolică

Tulburarea psihotică indusă de alcool reprezintă un grup de fenomene psihotice ce apar în timpul sau imediat după consumul de alcool, diferențierea față de delirium tremens fiind dată de absența confuziei. În delirium tremens, confuzia deși este intermitentă, este prezentă întotdeauna, în cazul psihozei ea neexistând. Diagnosticele clasice din această categorie sunt tulburările în care predomină halucinațiile (halucinoza alcoolică) sau cele în care ideea delirantă este mai accentuată (gelozia alcoolică și paranoia alcoolică). Conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, în urmă analizei studiului efectuat de Jordaan & Emsley, 2014, se recomandă utilizarea tratamentului antipsihotic pentru cei mai mulți pacienți cu psihoza alcoolică, în combinație optimă cu benzodiazepinele. Tulburarea se remite parțial în cel puțin o lună și total, în 6 luni, având ca și condiție abstinența pacienților, precum și în urma excluderii, în urma diagnosticului diferențial, a tulburărilor mai severe agravate sau precipitate de consumul de alcool, cum ar fi schizofrenia sau tulburări ale dispoziției afective.

## 5.6. Encefalopatia Wernicke-Korsakoff

Consumatorii cronici de etanol prezintă deseori deficiențe nutriționale, pe mai multe planuri. Dintre toate, deficitul de vitamina B1 este esențial datorită faptului că aceasta este cofactor esențial în metabolismul glucozei în structurile cerebrale. Deficitul de tiamină este codificat în ICD 10 la capitolul E51 iar Encefalopatia Wernicke este codată cu E51.2, dovedind legătură directă dintre cele două. În Ghidul NICE, pentru encefalopatia Wernicke, vitamina B1 se administrează profilactic la orice băutor care abuzează de alcool/ dependent de alcool sau dacă acesta este malnutrit, dacă are o tulburare hepatică decompensată sau dacă este în sevraj etanic. Administrarea parenterală trebuie să fie făcută înainte de administrarea parenterală de glucoză și imediat după confirmarea diagnosticului de Encefalopatie Wernicke-Korsakoff.

Conform Ghidului NICE, tiamina ar trebui să fie administrată în doze maximale. Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, în urmă analizei studiului realizat de Lingford-Hughes și colab, 2012 și în acord cu ghidurile Asociației de Farmacologie Britanică, recomandă ca o doză mai mare de 500 mg de tiamină să fie administrată timp de 3-5 zile, în cazul suspiciunii sau diagnosticului stabilit de Encefalopatie Wernicke Korsakoff. Administrarea de tiamină se continuă oral, fără a exista un consens în ceea ce privește durata de tratament, aşa cum este menționată în Ghidul Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică, analizând studiul lui Laat& Dore, 2014 și un review Cochrane al lui Day și colab, 2013.

## **6. Tratamentul comorbidităților**

Tratamentul tulburărilor asociate cu consumul de alcool, conform Ghidului Federației Mondiale a Societăților de Psihiatrie Biologică și în acord cu cercetarea realizată de Berglund și colab, 2003, ar trebui să fie integrat în tratamentul comorbidităților psihiatrice atunci când aceste entități clinice coexistă. În situațiile de tulburare a uzului de alcool, concomitantă cu uzul de opioide, Ghidul APA recomandă ca Naltrexona să nu fie utilizată ca tratament al tulburărilor uzului de alcool la persoanele care utilizează substanțe opioide sau se pune problema unei nevoi anticipate pentru acestea. Același ghid recomandă la pacienții cu tulburări asociate consumului de alcool concomitent cu tulburările uzului de opioide, ca Naltrexona să fie prescrisă la persoanele care au ca obiective terapeutice abstinенța la substanțe opioide, reducerea consumului de alcool și capacitatea de a se abține de la uzul de opioide, anterior inițierii Naltrexonei, pentru o perioada de timp clinic suficientă duraței de acțiune și a eliminării substanelor opioide.

Se recomandă ca abstinența la opioide să fie de aproximativ 7-14 zile, anterior administrării Naltrexonei, pentru a scădea riscul precipitării sevrajului la opioide. Conform Ghidului German de Screening, Diagnostic și Tratament al Patologiilor Uzului de Alcool, în cazurile în care există tulburări hepatice asociate consumului de alcool, abstinența la alcool trebuie să fie scopul, conform unei recomandări de grad A, nivel de evidență 1b. La pacienții cu tulburări somatiche asociate consumului de alcool, evaluarea pentru posibilele tulburări hepatice ar trebui să fie efectuată, grad de recomandare B, nivel de evidență 2. O recomandare de grad A, nivel de evidență 2b este necesitatea abstinenței, în caz de pancreatită cronică.

## 7. ANEXE

### Anexa 1- Testul AUDIT

#### Chestionar AUDIT

*Instrucțiuni:* Mai jos sunt descrise unele obiceiuri și deprinderi ale persoanelor, legate de consumul de alcool. Vă rugăm să citiți cu atenție fiecare întrebare și să încercuiți varianta care se potrivește cel mai bine cu situația dumneavoastră. Vă rugăm să realizați acest lucru cu toată sinceritatea. Chestionarul este anonim iar datele comunicate sunt confidențiale.

*O unitate de alcool ("drink") = 1 băutură=10 g alcool pur=40 ml de spirtoase sau 1 pahar cu vin sau 1 sticlă de bere (330 ml)*

1. Cât de des beți o băutură conținând alcool?

- a) Niciodată 0
- b) lunar sau mai rar 1
- c) 2-4 ori pe lună 2
- d) 2-3 ori pe săptămână 3
- e) 4 sau mai multe ori pe săptămână 4

2. Câte băuturi consumați într-o zi obișnuită, atunci când beți?

- a) Una sau două 0
- b) Trei sau patru 1
- c) Cinci sau şase 2
- d) Între şapte și nouă 3
- e) Zece sau mai mult 4

3. Cât de des beți şase sau mai multe băuturi de alcool, la o singura ocazie?

- a) niciodată 0

- b) lunar sau mai rar 1
- c) lunar 2
- d) săptămânal 3
- e) zilnic sau aproape zilnic 4

4. Cât de des ați constatat în ultimul an că nu puteți să vă opriți din băut, odată ce ați început?

- a) niciodată 0
- b) lunar sau mai rar 1
- c) lunar 2
- d) săptămânal 3
- e) zilnic sau aproape zilnic 4

5. Cât de des, în ultimul an, nu ați reușit să faceți ceea ce era de așteptat să faceți, din cauza băutului?

- a) niciodată 0
- b) lunar sau mai rar 1
- c) lunar 2
- d) săptămânal 3
- e) zilnic sau aproape zilnic 4

6. Cât de des, în ultimul an, ați avut nevoie să beți prima băutură de dimineață că să vă reveniți după o beție zdravănă?

- a) niciodată 0
- b) lunar sau mai rar 1
- c) lunar 2
- d) săptămânal 3
- e) zilnic sau aproape zilnic 4

7. Cât de des, în ultimul an, ați avut un sentiment de remușcare sau de vinovăție după ce ați băut?

- a) niciodată 0
- b) lunar sau mai rar 1
- c) lunar 2
- d) săptămânal 3
- e) zilnic sau aproape zilnic 4

8. Cât de des, în ultimul an, nu ați putut să vă amintiți ce s-a întâmplat în noaptea trecută, din cauză că ați băut?

- a) niciodată 0
- b) lunar sau mai rar 1
- c) lunar 2
- d) săptămânal 3
- e) zilnic sau aproape zilnic 4

9. Dumneavoastră sau altcineva a fost rănit, ca rezultat al faptului că ați fost băut?

- a) Nu 0
- b) Da dar nu în ultimul an 2
- c) Da, în ultimul an 4

10. O rudă, un prieten, un doctor sau o altă persoană a fost îngrijorată de băutul dumneavoastră, sau v-a sfătuit să-l reduceți?

- a) Nu 0
- b) Da dar nu în ultimul an 2
- c) Da, în ultimul an 4

SCOR CHESTIONAR: \_\_\_\_\_ PUNCTE

Vârstă ..... ani

Sexul: F M

Ocupația: .....

Starea civilă (căsătorit, necăsătorit, văduv, divorțat, altă situație): .....

## Anexa 2 - Scala CIWA-Ar

Numele pacientului: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Ora: \_\_\_\_\_ (exprimat 0-24h)

Puls/ Alura ventriculară (luată timp de un minut): \_\_\_\_\_

Tensiunea arterială: \_\_\_\_\_

### 1. Starea de greață și vomă

Întreabă: "Vă simțiți rău? Ati vomitat?" - Observă

0. fără greață și fără vărsături
1. greață ușoară, fără vărsături
2. simptomatologie mai severă
3. simptomatologie mai severă
4. greață intermitentă și extremități uscate
5. simptomatologie mai severă
6. simptomatologie mai severă
7. greață constantă, vărsături și extremități uscate

### 2. Tremor

Se verifică cu brațele întinse și degetele desfăcute - Observare

0. fără tremor
1. nu este vizibil dar poate fi simțit la atingerea vârfurilor degetelor
2. simptome mai severe
3. simptome mai severe
4. moderat cu brațele pacientului întinse
5. simptome mai severe
6. simptome mai severe
7. sever, chiar fără întinderea brațelor

### **3. Transpirații paroxistice: - Observare**

- 0.nicio transpirație vizibilă
- 1.transpirație abia perceptibilă, palmele umede
2. simptome mai severe
- 3.simptome mai severe
- 4.mărgele de transpirație evidente pe frunte
5. simptome mai severe
- 6.simptome mai severe
- 7.transpirație incontrolabilă

### **4. Anxietate:**

Întrebă:"Vă simțiți nervos?" și observă

0. fără anxietate
1. ușoară anxietate
- 2.....
- 3.....
4. anxietate moderată, este perceptibilă
- 5.....
- 6.....
7. echivalent cu stările de panică acută, aşa cum se observă în delirul sever sau în reacții schizofrenice.

### **5. Halucinatii tactile**

Întrebă:"Aveți vreo mâncărime, simțiți ace care vă înteapă, vreo amorțeală sau simțiți ceva ce se târâie pe sub piele?"" și observă

0. niciuna
1. mâncărime foarte ușoară, senzație de ace, arsură sau amorțeală
2. mâncărime ușoară, senzație de ace, arsură sau amorțeală
3. mâncărime moderată, senzație de ace, arsură sau amorțeală
4. halucinații moderat severe
5. halucinații severe
6. halucinații extrem de severe
7. halucinații continue.

## **6. Halucinații auditive**

Întrebă: "Auziți voci în jurul dumneavoastră? Sunt aspre? Vă judecă? Vă sperie? Auziți ceva ce vă deranjează? Auziți lucruri despre care știți că nu există?" și observă

0. nu există nicio halucinație
1. voci cu duritate foarte blandă sau capacitate de a crea spaimă
2. asprime sau capacitatea de a speria pacientul
3. asprime moderată
4. halucinatii moderat severe
5. halucinatii severe
6. halucinatii extrem de severe
7. halucinații continue

## **7. Halucinații vizuale:**

Întrebă: "Vi se pare că sunteți în lumina, sunteți luminos? Percepți diferit culorile? Vă doresc ochii? Veziți ceva ce vă deranjează?

0. nu e prezenta nicio halucinație
1. sensibilitate foarte ușoară la lumină
2. sensibilitate ușoară
3. sensibilitate moderată
4. halucinații moderat severe
5. halucinații severe
6. halucinații extrem de severe
7. halucinatii continue

## **8. Durere de cap, senzație de cap mare**

Întrebă: "Vă doare capul? Vă simțiți capul diferit? Simțiți că vă e capul strâns ca într-o menchină? Nu puncta ameteala pacientului. Altfel scorează severitatea

0. nu este prezenta nicio astfel de senzatie
1. senzație foarte blandă
2. senzație blandă
3. senzație moderată
4. senzație moderat severă
5. senzație severă

6. senzație foarte severă
7. senzație extrem de severă

## **9. Agitație psiho-motorie-Observare**

- 0.activitate normală
- 1.ceva mai mult decat activitate normală
- 2....
- 3.....
- 4.moderat de agitat, nelinistit
- 5....
- 6....

7. pacientul merge înainte și înapoi pe toată perioada interviului în mod constant, este foarte agitat.

## **11.Orientare și conștiență:**

Întrebă:"Ce zi este astăzi ? Cine sunt eu?"și observă

0. orientat și poate face adăugiri la întrebări, conștient
1. nu poate face adăugiri, nu este sigur în legatură cu data
2. dezorientat cu cel mult 2 zile calendaristice
3. dezorientat cu mai mult de 2 zile calendaristice
4. dezorientat raportat la locul unde se află la persoanele din jur

Scor CIWA-Ar obținut:\_\_\_\_\_

Inițialele numelui persoanei ce aplică testul:\_\_\_\_\_

**Maxim de scor: 67 puncte**

### **MAXIM SCOR: 67 PUNCTE**

- 1.Sevraj ușor- scor sub 10 puncte - nu necesită medicație adițională pentru sevrajul de alcool.**
- 2.Sevraj mediu- scor între 11 și 15 puncte**
- 3.Sevraj sever- peste 16 puncte**
- 4.Peste 35 puncte- se ia în considerare transferul în terapie intensivă**

### Anexa 3- Protocol CIWA-Ar.

<b>Protocolul de evaluare:</b>	data						
a. la semnele vitale	ora						
b Dacă scorul initial > 8, repetă la fiecare oră, timp de 8 ore.	puls						
dacă e stabil, evaluează la fiecare 2 ore timp de 8 ore, apoi dacă e stabil evaluează la fiecare 4 ore;	Frecvența Cardiacă						
c. dacă scorul inițial < 8, evaluează la fiecare 4 ore timp de 72 ore și dacă scorul crește, treci la (b)	Presiune sanguină						
d. daca este indicat, administreaza medicatia	Saturație de O2						

#### Evaluează și scorează, conform CIWA - Ar:

<b>Greață și vărsături: (0-7)</b> 0 Fără greață și vărsături; 1 Ușoară greață, fără vărsături 4 Greață intermitentă cu vărsături; 7 Greață constantă și vărsături.						
<b>Tremor: (0-7)</b> 0 Niciun tremor; 1 Nu este vizibil dar poate fi simțit când exminatorul atinge cu degetul degetele subiectului. 4 Moderat, când subiectul ține brațele întinse; 7 Sever, chiar când brațele nu sunt întinse.						
<b>Anxietate: (0-7)</b> 0 Nicio anxietate; 1. Ușoară anxietate; 4. Anxietate moderată; 7 Stare extremă de panică						
<b>Agitație: (0-7)</b> 0 Activitate normală; 1 Ceva mai multă decât în mod obișnuit; 4 Neliniște motore, nu poate sta locului; 7 Merge încolo și încoace în timpul interviului sau se foiește constant când stă în pat						

<b>Transpirații paroxistice: (0-7)</b> 0 Nicio transpirație vizibilă; 1 Foarte puțin perceptibilă, palme umede 4 Broboane de transpirație pe frunte; 7 Transpirații puternice					
<b>Orientare: (0-4)</b> 0 Orientare intactă și poate adăuga la ce a fost întrebăt; 1 Răspunde scurt și nu adaugă nimic 2 Dezorientare în timp dar nu mai mare de două zile; 3 Dezorientare în timp, mai mult de două zile 4 Dezorientare atât în timp cat și fata de locul unde se află.					
<b>Tulburări tactile: (0-7)</b> 0 Nu; 1 Foarte ușoare senzații de mâncărime, începuturi, arsuri, furnicături; 2 Ușoare senzații de mâncărime, începuturi, arsuri, furnicături; 3 Moderate senzații de mâncărime, începuturi, furnicături; 4 Halucinații moderate spre sever; 5 Halucinații severe; 6 Extrem de severe halucinații; 7 Halucinații continue.					
<b>Tulburări auditive: (0-7):</b> 0 Nimic prezent; 1 Foarte ușoară neplăcere sau frică; 2 Ușoară neplăcere sau frică; 3 Moderată neplăcere sau frică; 4 Halucinații moderate spre severe; 5 Halucinații severe; 6 Extrem de severe halucinații; 7 Halucinații continue.					
<b>Tulburări vizuale: (0-7)</b> 0 Nimic prezent; 1 Foarte ușoară sensibilitate; 2 ușoară sensibilitate; 3 Moderată sensibilitate; 4 Halucinații moderat spre sever 5 Halucinații severe; 6 Extrem de severe halucinații 7 Halucinații continue.					
<b>Dureri de cap: (0-7)</b> 0 Nu; 1 Foarte ușor; 2 ușor; 3 Moderat; 4 Moderat spre sever; 5 Sever; 6 Foarte sever; 7 Extrem de sever.					

<b>Scor total CIWA-Ar:</b>						
Medicație: (încercuiește unul)	Doza (mg)					
<b>Diazepam</b>	Administrare					
<b>Lorazepam</b>						
Ora la care s-a administrat						
Evaluarea răspunsului (scorul CIWA-Ar la 30- 60 minute după adm. medicamente						
Inițialele evaluatorului						
Scala de scorare: Scor total= 0-9 puncte-sevraj minim sau absent 10-19 puncte-sevraj usor-moderat Mai mult de 20 de puncte-sevraj sever	<u>Indicații pentru medicație la nevoie în sevraj:</u> a. Scor CIWA-Ar total de 8 sau peste 8 puncte-medicație de sevraj la nevoie (regim de administrare în funcție de simptomatologie) b. Scor CIWA-Ar total de peste 15 puncte-medicație programată plus medicație la nevoie  <u>Considera transferul în ATI pentru oricare din următoarele situații:</u> scor total >35 puncte, nevoie de reevaluare orară cu o durată mai lungă de 8 ore, mai mult de 4 mg de Lorazepam/ h timp de 3 ore sau 20 mg Diazepam/ h timp de 3 ore, insuficiență respiratorie.					
Semnătura/Titlu	Inițiale					

#### Anexa 4 - Scala SADQ - Scala de severitate a dependenței

Nume.....Vârstă.....Numar F.O:.....

Data:.....

(Instrucțiune pentru pacient): Vă rog să vă gândiți la o perioadă tipică de consum de alcool în cantitate mare, în ultimele 6 luni.

Când a fost această perioadă? Luna:.....Anul:.....

Vă rog să raspundeti la următoarele întrebări referitoare la consumul de alcool, prin încercuirea celor mai potrivite răspunsuri:

**În timpul acelei perioade de consum de alcool abundant la care v-ați gândit:**

1. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am trezit transpirat?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

2. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am trezit cu mâinile tremurând?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

3. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, întregul meu corp tremura dacă nu beam?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

4. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am trezit plin de transpirație?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

5. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am trezit înfricoșat?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

6. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am simțit însăpațit de întâlnirea cu oamenii?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

7. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am simțit disperat?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

8. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, m-am simțit foarte însăpațit?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

9. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, mi-ar fi plăcut să consum băutură dimineață?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

10. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, am înghițit primele mele băuturi cât mai repede posibil?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

11. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, am băut mai mult alcool pentru a scăpa de tremurături?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

12. În ziua următoare după ultimul consum de alcool, am avut o poftă puternică de a consuma din nou, atunci când m-am trezit?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

13. Am băut pe zi mai mult decât un sfert dintr-o sticlă de cărie de 700 ml (sau 1 sticlă de vin de 700 ml sau 7 sticle de bere de 330 ml) ?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

14. Am băut pe zi mai mult decât jumătate dintr-o 1 sticlă de cărie de 700 ml ? (sau 2 sticle de vin de 700 ml sau 15 sticle de bere de 330 ml)?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

15. Am băut pe zi mai mult de 1 sticlă de cărie de 700 ml (sau 4 sticle de vin de 700 ml sau 30 sticle de bere de 330ml)?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

16. Am băut pe zi mai mult de 2 sticle de cărie de 700 ml (sau 8 sticle de vin de 700 ml sau 60 sticle de bere)?

Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
-------------------	--------	---------	---------------------

Imaginati-vă, vă rog, următoarea situație:

1. Nu ați mai băut deloc de câteva săptămâni.

2. Apoi beți foarte mult timp de 2 zile.

Cum vă veți simti dimineața următoare celor 2 zile de băut?

17. Voi începe să transpir?

Deloc	Puțin	Moderat	Mult
-------	-------	---------	------

18. Mâinile vor tremura?

Deloc	Puțin	Moderat	Mult
-------	-------	---------	------

19.Corpul meu va tremura?

Deloc	Puțin	Moderat	Mult
-------	-------	---------	------

20.Voi avea pofta (dorința) de a bea băuturi alcoolice?

Deloc	Puțin	Moderat	Mult
-------	-------	---------	------

Scor: \_\_\_\_\_

Verificat de către: \_\_\_\_\_

**Prescriere dezintoxicare la alcool: DA/ NU**

## 8. Bibliografie

1. Albertson, T.E. et al., 2014. Is it prime time for alpha2-adrenoceptor agonists in the treatment of withdrawal syndromes? *J Med Toxicol*, X, pp.369–381.
2. Barrons, R., Roberts, N., 2010. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther*, [online], Available: [Accessed 08 December 2019]
3. Batki, S.L. et al., 2014. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial. *Alcohol Clin Exp Res*. XXXVIII, pp. 2169–2177.
4. Bellamoli, E., et al. 2014., rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies. *Behav Neurol*, MMXIV :815215.
5. Brathen, G. et al., EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. 2005. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, XII, pp.575–581
6. Centrul National de Evaluare si Promovare a Starii de Sanatate, Ministerul Sanatatii, Institutul National de Sanatate Publica si Centrul Regional de Sanatate Publica Sibiu. 2019. *Luna Națională A Informării Despre Efectele Consumului De Alcool*. [online]. Available: [Accsesed 17 February 2020].
7. Choi, E.A. et al, 2005. The efficacy and safety of topiramate in the treatment of alcohol withdrawal. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*, XLIV, pp.328–333.
8. COMBINE Study Research Group. 2003a. Testing combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence (the COMBINE study): a pilot feasibility study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, XXVII, pp.1123–1131.
9. COMBINE Study Research Group. 2003b. Testing combined pharmacotherapies and behavioural interventions in alcohol dependence: rationale and methods. *Alcohol Clin Exp Res*, XXVII, pp.1107–1122.
10. Day, E. et al., 2013. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke- Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst Rev*, VII:CD004033.
11. de Bejczy, A. et al. 2015. Varenicline for treatment of alcohol dependence: a randomized, placebocontrolled trial. *Alcohol Clin Exp Res* XXXIX(11), pp. 2189-2199.
12. Franchitto, N. et al., 2014. Self-Intoxication with baclofen in alcohol-dependent patients with co-existing psychiatric illness: an emergency department case series. *Alcohol Alcohol*. XLIX, pp. 79–83.
13. Grant, B.F. et al. 2004. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and

independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, LXI(8), pp.807–816.

14. Isaksson, A. et al., 2011. Phosphatidylethanol in blood (B-PEtH)a marker for alcohol use and abuse, *Drug Test Anal*, III(4), [online], Available: [Accessed 12 November 2019]
15. Johnson, B.A. et al., 2000. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. A randomized controlled trial. *JAMA*, CCLXXXIV, pp. 963–971.
16. Jordaan, G.P., Emsley, R., 2014. Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metab Brain Dis*. XXIX, [online], Available: [Accessed 29 November 2019].
17. Kaplan, H.I., Sadock B. J., Grebb, J. A., & Kaplan, H. I., 2015. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry*. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Kelly, J.F., Humphreys, K., Ferri, M. 2020. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, III: CD012880 [online], Available: [Accessed 12 March 2020].
19. Kenneson, A., Funderburk, J.S., Maisto, S.A. 2013. Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug Alcohol Depend*, CXXXIII(2), [online], Available: [Accessed 10 November 2019].
20. Koob, G.F., 2003. Alcoholism: allosterism and beyond. *Alcohol Clin Exp Res*, XXVII, pp.232–243.
21. Krupitsky, E.M. et al., 2007. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res*, XXXI, pp.604–611.
22. Latt, N., Dore, G., 2014. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J*. XLIV, pp.911–915.
23. Lheureux, P., Askenasi, R., 1991. Efficacy of flumazenil in acute alcohol intoxication: double blind placebo-controlled evaluation. *Hum Exp Toxicol*, [online], Available: [Accessed 10 December 2019].
24. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L., Nutt, D.J., 2012. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol (Oxford)*, XXVI, pp.899–952.
25. Litten, R.Z. et al. 2016. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: an evaluation of clinical efficacy and safety. *Subst Abus* XXXVII(2), pp.286–298.
26. Litten, R.Z. et al., 2013. NCIG (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Clinical Investigations Group) Study Group: A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med*, VII(4), pp. 277–286.
27. Malcolm, R. et al., 2002. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomised trial. *J Gen Intern Med*. XVII, pp. 349–355.
28. Malcolm, R. et al., 2002. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomised trial. *J Gen Intern Med*, XVII, pp. 349–355.

29. Malcolm, R., Myrick, H., Brady, K.T., Ballenger, J.C., 2001. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict*, X, [online], Available: [Accessed 01 January 2020].
30. Martins, S.S., Gorelick, D.A. 2011. Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorder or schizophrenia in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend* CXIX(1-2), pp. 28–36.
31. Mason, B.J., et al., 2014. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* CLXXIV(1), pp. 70–77
32. McDonell, M.G. et al. 2015. Using ethyl glucuronide in urine to detect light and heavy drinking in alcohol dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend*, CLVII, pp.184–187
33. Mueller, T.I. et al., 1997. A double-blind, placebocontrolled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. XXI, pp. 86–92.
34. Myrick, H., et al., 2009. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, XXXIII, pp. 1582–1588.
35. National Institute for Health and Care Excellence(NICE), 2011, *Alcohol-use disorders:Diagnosis, assessment and management of harmful drinking(high-risk drinking) and alcohol dependence*.[online] United Kingdom, Available: [Accessed 20 January 2019].
36. Nutt, D.J., 2014. The role of the opioid system in alcohol dependence. *J Psychopharmacol (Oxford)*, XXVIII, pp.8–22.
37. Organizația Mondială a Sănătății. 2016. *ICD-10 Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament. Descrieri clinice și îndreptare diagnostic*. A 10-a revizie. Bucuresti: Ed. Trei.
38. Pani, P.P., Trogu, E., Pacini, M., Maremmani, I., 2014. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, II: CD008544
39. Prochaska, J.O., DiClemente, C.C. 2005. The transtheoretical approach. In: Norcross, J.C., Goldfried, M.R.,eds.2005. *Handbook of psychotherapy integration*. Oxford series in clinical psychology, 2nd ed., Oxford. New York: Oxford University Press. pp. 147–171
40. Reoux, J.P. et al., 2001. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*, XXV, [online], Available: [Accessed 04 December 2019].
41. Romeu, A.G. et al. 2019. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*, XXXIII(9), [online], Available: [Accessed 13 March 2020].
42. Sachdeva, A., Chandra, M., Deshpande, SN., 2014. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptomtriggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol*. XLIX, pp. 287–291.
43. Sellers, E.M., et al., 1983. Diazepam loading: Simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [online], Available: [Accessed 15 December 2018].
44. Shield, K.D, Rylett, M., Rehm, J.2016. Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990-2014. [online]. Available: [Accessed 20 February 2020]

45. Soyka, M. et al. & The WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. 2017. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, XVIII(2), [online], Available : [Accessed 10 February 2019].
46. Soyka, M., 2016. Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential. *Expert Opin Pharmacother*, XVII (4), pp. 619–626.
47. Soyka, M., Friede, M., Schnitker, J. 2016. Comparing nalmefene and naltrexone in alcohol dependence: are there any differences? Results from an indirect meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. XLIX, pp. 66–75.
48. The American Psychiatric Association.2018. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. *American Journal of Psychiatry*, CLXXV, [online], Available:[Accessed : 15 April 2019].
49. Walther, L. et al. 2015. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin Exp Res*, XXXIX(11), [online], Available: [Accessed 13 November 2019].
50. Wong, A. et al., 2015. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine doseescalation with or without propofol. *Drug Alcohol Depend*, CLIV, [online], Available: [Accessed 25 November 2019].
51. World Health Organization. 2018. *Global status report on alcohol and health 2018* [online]. Available: [Accessed 17 February 2020]
52. Wurst, F.M. et al. 2015. Ethanol metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res*, XXXIX(11), pp. 2060–2072
53. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Ressouce Toolkit for Guideline adaptation. Version. 2.0. Disponibil la adresa: <http://www.g-i-n.net>
54. [https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)
55. Characteristics of Alcoholics Attending 'Clubs of Alcoholics in Treatment' in Italy: A National Survey Olivia Curzio, Angela Tilli, Lorena Mezzasalma, Marco Scalese, Loredana Fortunato, Roberta Potente, Guido Guidoni, Sabrina Molinaro Alcohol and Alcoholism, Volume 47, Issue 3, May/June 2012, Pages 317–321, <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags018> Published: 23 February 2012

## 9. Lista abrevieri

**AA** – Alcoolici anonimi

**ALT** – Alaninaminotransferaza

**APA** – American Psychiatric Association

**APQ** – Alcohol Problems Questionnaire

**AST** – Aspartataminotransferaza

**AUDIT** – Alcohol Use Disorder Identification Test

**AUDIT-C** – Alcohol Use Disorders Identification Test–Concise

**AWS** – Alcohol-Withdrawal Syndrome

**CAGE** – Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener

**CCP** – Punct de consimtamant clinic

**CDT** – Transferina Carbohidrat Deficiente

**CIWA-Ar** – Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised

**COMBINE** – Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence

**CRAFFT** – Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble

**CT** – Computer Tomograf

**FLAGS** – Feedback, Listen, Advice, Goals, Strategies

**FRAMES** – Feedback, Responsibility, Advice, Menu of options, Empathy, Self-efficacy

**GABA** – acidul gamma-aminobutiric

**GGT** – Gamma-Glutamil-Transferaza

**GRADE** – Grading of Recommendations Assessments Developement and Evaluation

**ICD 10** – International Classification of Diseases

**LDQ** – Leeds Dependence Questionnaire

**MCV** – Volum Corpuscular Mediu

**NDMA** – Anticorpi anti-receptor glutamat

**NIAAA** – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

**NICE** – National Institute for Health and Clinical Excellence's

**OMS** – Organizatia Mondiala a Sanatatii

**RMN** – Rezonanta Magnetica Nucleara

**SADQ** – Severity of Alcohol Dependence Questionnaire

**EMA** – European Medicines Agency

**FDA** – U.S. Food and Drug Administrati

**TSF** – Twelve steps facilitation

# **Partea a II- a - Tulburări legate de consumul de substanțe**

## **CUPRINS**

<b>1. Aspecte generale</b>	<b>58</b>
1) Evaluare;	59
2) Instrumente de evaluare;	65
3) Obiective de tratament;	69
4) Tratament;	72
5) Cadrul terapeutic ( <i>setting</i> )	81
6) Testarea prezenței drogurilor în lichide biologice;	87
7) Reducerea riscurilor asociate consumului de droguri – <i>Harm Reduction</i> ;	89
<b>2. Cannabis și canabinoizi sintetici</b>	<b>91</b>
<b>3. Stimulente și cocaine</b>	<b>101</b>
<b>4. Benzodiazepine</b>	<b>113</b>
<b>5. Opiacee</b>	<b>121</b>
<b>6. Psihodelice și disociative</b>	<b>146</b>
<b>7. Bibliografie</b>	<b>158</b>

# 1. ASPECTE GENERALE

Termenul „tulburare legată de consum de substanțe” cuprinde o serie de substanțe și tulburări diferite respectiv, abuz/ uz nociv, dependență, intoxicație, sevraj și sindroame și tulburări psihiatricice rezultate din consumul de substanțe. Abuzul/ uzul nociv de substanță și dependența de substanțe sunt două tulburări întâlnite frecvent în practica psihiatrică.

Tulburarea legată de consumul de substanțe este considerată o tulburare cronică, datorată funcționării defectuoase a creierului ('Ghidul OMS' - Davoli et al, 2009). În forma sa cea mai severă, această tulburare produce suferință pe durate foarte lungi de timp, cu îmbunătățiri și recăderi. Modificările de la nivelului creierului persistă pe perioade foarte lungi, chiar și după ce individul a întrerupt consumul (Stock et al, 2019, Volkow et al, 2001). Aceste modificări sunt responsabile pentru procentele mari de recădere. Nu este cunoscut în totalitate mecanismul prin care se produc aceste modificări și nici modul în care acestea pot deveni reversibile.

ICD-10 denumește aceste tulburări *Tulburări mentale și de comportament cauzate de utilizarea de substanțe psihoactive*. Recunoaște această categorie diagnostică pentru: alcool, opiațee, canabinoizi, sedative și hipnotice, cocaină, alte stimulente, halucinogene, tutun, solventi volatili și o categorie separată, pentru utilizarea a mai multor droguri sau substanțe psihoactive.

În cadrul acestei categorii, sunt recunoscute mai multe situații clinice cu criterii specifice de diagnostic:

- Intoxicație acută;
- Utilizare nocivă;
- Sindrom de dependență;
- Stare de sevraj (cu/ fără delirium);
- Tulburare psihotică;
- Sindrom amnezic;
- Tulburare psihotică reziduală și cu debut tardiv;
- Alte tulburări mentale și de comportament.

**Intoxicația acută** este o stare tranzitorie ce urmează administrării alcoolului sau altor substanțe psihoactive și care are ca rezultat perturbări în nivelul câmpului de conștiință, ale cogniției, percepției, afectului și ale altor funcții și răspunsuri fizioleice.

ICD-10 definește **utilizarea nocivă** ca pe un model de consum de substanță ce afectează sănătatea, fie la nivel somatic, fie la nivel mental.

**Sindromul de dependență** reprezintă un grup de fenomene fizioleice, comportamentale

și cognitive în care utilizarea unei substanțe capătă o prioritate crescută pentru un anume individ, față de alte comportamente care înainte erau valorizate de acesta. Pentru acest diagnostic, ICD 10 stabilește necesitatea îndeplinirii a minim trei criterii, observate pe perioada anului precedent, dintre următoarele:

- a. O dorință puternică sau compulsivă de a folosi substanță;
- b. Dificultăți ale capacitatei de a controla comportamentul legat de consumul de substanță, în ceea ce privește: debutul, încetarea consumului și cantitatea consumată;
- c. Starea psihologică de sevraj, când se reduce sau se începează consumul de substanță, fapt evidențiat printr-un sindrom caracteristic, pentru fiecare substanță;
- d. Existența toleranței, astfel încât sunt necesare doze crescute de substanță pentru a obține efectele produse inițial de doze mai mici;
- e. Neglijarea progresivă a plăcerilor sau intereselor, din cauza consumului de substanță, creșterea timpului necesar pentru obținerea sau administrarea substanței sau pentru revenirea de pe urma efectelor acesteia;
- f. Persistența în utilizarea substanței, în ciuda dovezii clare a unor consecințe nocive.

Acest diagnostic poate avea diferenți specificanți: în prezent abstinent; în prezent abstinent dar în mediu protejat; în prezent în supraveghere continuă sau tratament de înlocuire/substituție; în prezent abstinent dar în tratament cu medicamente aversive sau blocante; în dependență activă; utilizare continuă; utilizare episodică.

**Sindromul de sevraj** constă în ansamblul de simptome care apar la întreruperea absolută sau relativă a consumului unei substanțe psihoactive, după un consum repetat și prelungit și/ sau doze mari de substanță. Debutul și evoluția sunt limitate în timp și sunt legate de tipul de substanță și de dozele consumate imediat înainte de începutul perioadei de sevraj. Starea de sevraj poate fi complicată cu convulsiuni. (ICD 10)

## 1). EVALUARE

Conform 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006), o evaluare psihiatrică completă este esențială pentru a ghida tratamentul unui pacient cu o tulburare de consum de substanțe. Evaluarea include:

- 1. un istoric detaliat al consumului de substanță trecut și prezent al pacientului și efectele utilizării substanțelor asupra funcționării cognitive, psihologice, comportamentale și fiziologice a pacientului;
- 2. antecedente medicale și psihologice generale, inclusiv starea psihică prezentă și examen fizic și examinare;
- 3. istoric de tratamente psihiatricice;
- 4. istoric familial și social;
- 5. teste de laborator cu rol de screening (din sânge, respirație sau urină) pentru substanța folosită;
- 6. alte teste de laborator pentru a ajuta la confirmarea prezenței sau absenței afecțiunilor care apar frecvent în asociere cu tulburările de consum de substanțe;

7. cu permisiunea pacientului, contactarea unei persoane semnificative din viața pacientului, pentru informații suplimentare.

Abordarea clinicianului, în evaluarea unei tulburări de consum de substanțe, va fi diferită, în funcție de contextul în care persoana respectivă se prezintă pentru tratament. O persoană care recunoaște prezența unei tulburări de consum de substanțe se poate prezenta de bunăvoie pentru tratament și poate fi supusă unei evaluări amănunțite (așa cum este prezentat mai jos). Cu toate acestea, mulți indivizi nu vor fi la fel de motivați, iar retenția lor în tratament poate necesita adaptarea procesului de evaluare, în funcție de nivelul lor de insight și motivație. De exemplu, persoanele cu dependență de benzodiazepine se vor prezenta adesea pentru tratamentul unei tulburări de anxietate dar nu au nicio motivație de a reduce consumul de benzodiazepine. În mod similar, persoanele cu tulburare bipolară se vor prezenta adesea cu o tulburare de consum de substanțe care apare simultan dar pot să nu identifice sau să nu recunoască consumul substanței ca fiind problematic (de exemplu, consumul de alcool noaptea, pentru a facilita debutul somnului). În astfel de cazuri, pot fi de ajutor eforturile educaționale, pentru a ajuta individul să recunoască faptul că tulburarea de consum de substanțe reprezintă o problemă. Aceasta poate implica extinderea fazei de evaluare în timp, în locul încercării de a obține toate informațiile pacientului într-o singură întâlnire. Astfel, se va putea adapta intervenția la stadiul particular de schimbare al pacientului.

Într-un scenariu alternativ, o persoană poate fi constrânsă să facă o evaluare de către membrii familiei sau de sistemul de justiție. Aceste persoane pot fi reticente în procesul de evaluare și nu au nicio motivație pentru a-și schimba comportamentul, în afară de constrângerile familiei sau ale sistemului judiciar. În aceste condiții, clinicianul trebuie să încearcă să stabilească oalianță cu persoana respectivă, pentru a fi privit ca o sursă valoroasă de informații și ajutor, în loc să reprezinte o extensie punitivă a surselor de referință. Păstrarea individului în tratament va avea prioritate în tratarea tulburării dar acest lucru nu va fi întotdeauna posibil. Poate fi necesară o evaluare completă a tulburărilor de consum de substanțe în timp, cu detalii adăugate la imaginea inițială atunci când individul se simte mai confortabil să împărtășească informații pertinente cu privire la consum și mai motivat să contemple schimbarea.

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) recomandă ca toți indivizii care fac obiectul unei evaluări psihiatric generale să fie evaluati pentru consum de substanțe, indiferent de vîrstă, mod de prezentare sau sursă de trimitere.

În evaluarea unei persoane cu o tulburare suspectată sau confirmată de consum de substanțe, este esențială o evaluare psihiatrică completă. Informațiile ar trebui să fie solicitate de la persoana respectivă și, cu acordul acesteia, de la membrii familiei și colegii disponibili, profesioniștii din domeniul sănătății din prezent și din trecut, angajatorii și alții, după caz. Obiectivele evaluării sunt stabilirea unui diagnostic conform ICD 10, incluzând identificarea tulburărilor de consum de substanțe actuale și trecute, precum și a altor tulburări psihice și fizice comorbide și identificarea altor factori care sunt importanți pentru dezvoltarea unui plan de tratament. Elementele specifice ale evaluării pot include următoarele:

1. O analiză sistematică cu privire la modul de debut, cantitatea, frecvența și durata consumului de substanță; escaladarea consumului în timp; motivația de a consuma; circumstanțele specifice în care persoana consumă (de exemplu, unde, cu cine, cât, și pe ce cale de administrare); efectul dorit al substanței consumate; cea mai recentă doză a fiecărei substanțe consumate; timpul scurs de la consumul cel mai recent; gradul de intoxicație asociat; severitatea sindromului de abstinență asociat; efectele subiective ale tuturor substanțelor consumate, inclusiv ale celorlalte substanțe consumate pe lângă „drogul de elecție”. Pe măsură ce psihiatrul află istoricul consumului de substanțe, ar trebui să stabilească, de asemenea, dacă individul îndeplinește criteriile ICD 10 pentru uz nociv/

abuz sau dependență, pentru fiecare substanță consumată. Deoarece mulți pacienți care urmează tratament pentru o tulburare specifică consumului de substanțe consumă mai multe substanțe, evaluarea ar trebui să includă în mod regulat întrebări despre consumul mai multor substanțe, inclusiv ce substanțe sunt utilizate în combinație, în ce ordine și pentru ce efect. De asemenea, ar trebui să fie analizată și utilizarea medicamentelor fără prescripție medicală și a celor prescrise de medic. Dacă se folosesc medicamente pe bază de rețetă, este important să aflați dacă medicamentul a fost prescris pentru persoana respectivă sau pentru altcineva.

2. Istoric al oricărui tratament anterior pentru o tulburare de consum de substanțe, inclusiv caracteristicile tratamentului, cum ar fi tipul de serviciu; context (de exemplu, voluntar sau involuntar); modalitățile utilizate; durata și, dacă este cazul, doza de tratament; aderența la tratament; rezultatele pe termen scurt (3 luni), intermediare (1 an) și pe termen mai lung, măsurate prin consumul ulterior de substanțe, nivelul de funcționare socială și ocupațională și alte variabile de rezultat. Trebuie discutate și eforturile anterioare de a controla sau de a opri consumul de substanțe, în afara unui tratament formal. Pentru persoanele care au avut un tratament anterior sau perioade de abstinенță, istoricul suplimentar poate include durata abstinenței, factorii care au promovat sau ajutat la menținerea abstinenței, impactul abstinenței asupra funcționării psihiatricice, circumstanțele din jurul recăderii (de exemplu, dacă recaderea a fost legată de simptome de sevraj, exacerbarea unei tulburări psihiatricice sau stresori psihosociali), atitudinea individului față de tratamentul anterior, experiențele fără tratament și aşteptările privind tratamentele viitoare.
3. Un istoric general medical și psihiatric cuprinzător, inclusiv starea mentală și examinarea fizică, pentru a constata prezența sau absența tulburărilor psihiatric sau medicale coexistente, precum și semne și simptome de intoxicație sau sevraj. Testele psihologice sau neuropsihologice pot fi, de asemenea, indicate pentru unii indivizi (de exemplu, pentru a evalua nivelul deficitelor cognitive). Atunci când un clinician încearcă să constate consumul curent de medicamente al unei persoane, acesta trebuie să întrebe în mod specific despre medicamentele prescrise și care nu sunt prescrise, inclusiv vitamine și produse pe bază de plante.
4. Testarea calitativă și cantitativă a sângeului și a urinei pentru substanțele de abuz și teste de laborator pentru anomalii care pot însoții consumul acut sau cronic de substanțe. Aceste teste pot fi, de asemenea, utilizate în timpul tratamentului pentru a monitoriza eventuala recădere. Pentru unele substanțe, cum ar fi alcoolul și nicotina, testele respiratorii pot fi, de asemenea, utile.
5. Screening pentru boli infecțioase și alte boli frecvent întâlnite la persoane dependente de substanțe (de exemplu, virusul imunodeficienței umane [HIV], tuberculoză, hepatită). Aceste persoane, în special cele cu dovezi ale funcției imunitare compromise, prezintă un risc ridicat pentru aceste boli.
6. Un istoric familial și social complet, inclusiv informații despre consumul de substanțe în familie sau alte tulburări psihiatric; factori sociali care contribuie la dezvoltarea sau la perpetuarea tulburării de consum de substanțe (de exemplu, facilitarea socială a consumului de substanțe); probleme financiare sau legale; sprijin social, inclusiv relații între egali; integrare școlară sau vocațională; alte deficiențe funcționale. În momentul obținerii istoricului familial și social, psihiatrul poate, de asemenea, să ceară permisiunea de a vorbi cu membrii familiei, prietenii sau alte persoane semnificative din viața individului, care pot fi în măsură să furnizeze informații importante cu privire la tulburarea de consum de substanțe a acestuia. Pentru a evalua impactul mediului de trai actual al individului asupra capacitatei sale de a adera la tratament și de a se abține de la consumul de substanțe, este

important să se stabilească dacă membrii familiei și prietenii au susținut sau au intervenit în încercările anterioare de abstinенță și modul în care au făcut acest lucru. De asemenea, ar trebui să fie luate în considerare statusul în ceea ce privește consumul de substanțe al altor membri ai familiei, persoane cu care locuiește și prieteni apropiati (de exemplu, nu a consumat niciodată, fost consumator de substanțe, consumator de substanțe activ). Dacă alte persoane din locuință consumă în prezent substanțe, trebuie evaluată disponibilitatea lor de a renunța în același timp cu individul sau de a se abține de la consumul de substanțe în prezența acestuia.

7. Preferințe individuale, motivații și obstacole pentru tratament. Individii variază în funcție de preferințele pentru tratament, în ceea ce privește tratamentul medicamentos, terapia de grup, terapia individuală și tratamentele de autoajutor. Lucrul cu preferințele individului poate conduce la o mai bună aderență la tratament și la rezultate superioare. Pentru indivizii care au o tulburare psihiatrică coexistentă, exacerbarea simptomelor psihiatricice poate fi un obstacol suplimentar.

Când un clinician evaluează un nou pacient și stabilește un diagnostic, este adesea dificil să facă diferență între simptomele psihiatricice rezultate din consumul de substanță și cele determinate de o tulburare psihiatrică coexistentă. Anxietatea, depresia, mania și psihoza sunt induse, în mod obișnuit, de diverse substanțe și pot fi observate în consumul cronic, precum și în timpul stărilor specifice induse de substanțe, inclusiv în intoxicație și sevraj. Evaluarea simptomelor psihiatricice la persoanele care consumă substanțe poate fi îmbunătățită cu evaluări psihiatricice longitudinale repetitive. Ca parte a evaluării inițiale, poate fi utilă și trasarea unei cronologii a tuturor substanțelor consumate și a tuturor simptomelor și/ sau tulburărilor psihiatricice, care să includă și toate tratamentele anterioare. Această abordare poate ajuta la determinarea cronologiei dezvoltării simptomelor (adică dacă semnele și simptomele precedă sau urmează debutul consumului repetitiv de substanțe), prezența sau absența simptomelor în perioade mai îndelungate fără consum de substanțe (de exemplu, 3 luni sau mai mult) și impactul fiecărei afecțiuni asupra modului de prezentare, a evoluției clinice și a rezultatelor celeilalte.

Probabilitatea ca un individ cu o tulburare de consum de substanțe să aibă o tulburare psihiatrică coexistentă (**diagnostic dual**) și nu o tulburare psihiatrică indusă de substanță, este crescut dacă cel puțin o rudă de gradul întâi are un istoric documentat al unei tulburări similare, simptomele individului nu sunt observate în mod obișnuit, în combinație cu consumul unei anumite substanțe, există un istoric clar care indică faptul că simptomele psihiatricice au precedat debutul tulburării de consum de substanțe sau că simptomele au fost evidente în perioade îndelungate fără consum de substanțe. O astfel de distincție este relevantă atunci când clinicianul trebuie să decidă dacă trebuie să trateze simptomele psihiatricice cu medicamente și să stabilească cât timp trebuie menținut un medicament, după inițierea acestuia. De exemplu, persoanele cu anumite simptome psihotice induse de substanțe, cum ar fi paranoia care rezultă din utilizarea stimulentelor sau a feniciclidinei (PCP), pot beneficia de utilizarea pe termen scurt a unui medicament antipsihotic. În schimb, simptomele depresiei și anxietății care coexistă cu o tulburare de consum de substanțe pot fi abordate inițial cu tratament psihosocial dar pot necesita administrarea medicamentelor dacă nu se ameliorează în timp.

#### **Evaluarea conform 'Ghidului britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)**

Acest ghid recomandă ca la evaluare, cu acordul pacientului, să participe și unul sau mai mulți prieteni, parteneri sau rude sau alții profesioniști implicați deja. În cazul pacienților sub 16

ani, acest lucru este absolut necesar.

O abordare extinsă a evaluării nu ar trebui să conducă la întârzieri inutile în inițierea tratamentelor care pot fi începute într-o etapă timpurie, inclusiv de la prima programare. Un astfel de acces timpuriu la tratament poate îmbunătăți angajamentul inițial.

După o evaluare inițială în care sunt identificate riscurile, clinicienii pot găsi util să elaboreze scurte planuri inițiale de asistență cu pacienții, care să se adreseze îngrijorărilor imediate. Acestea pot include îmbunătățirea accesului la echipamentele sterile de injectare, reducerea riscurilor de supradoză și de contractare a bolilor cu trasmitere prin sânge și sprijinirea utilizării în siguranță a oricărui medicament prescris. Pentru pacienții cu probleme severe, procesul de evaluare poate implica aportul mai multor profesioniști. Acești pacienți pot avea nevoi de tratament, îngrijire și asistență în toate domeniile afectate de consumului abuziv de droguri și alcool, inclusiv sănătate (fizică și psihologică) și funcționare socială (inclusiv locuință, loc de muncă, criminalitate și justiție).

Conform 'Ghidului britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), evaluarea riscurilor este o parte importantă a evaluării. Utilizarea greșită a drogurilor poate prezenta riscuri specifice legate de supradozaj, abuz de polisubstanțe și alcool, sănătate mintală, practici de injectare și sexuale nesigure. Riscurile pot include auto-vătămare sau vătămarea altora. Evaluarea necesității oricăror acțiuni de punere în siguranță sau a altor acțiuni de protecție pentru adulții sau copiii la risc reprezintă un aspect important pentru profesioniști. Riscurile pentru copiii aflați în întreținere trebuie evaluate cât mai curând posibil, după contactul cu serviciile. Orice riscuri actuale importante ar trebui clarificate și reflectate într-un plan de gestionare a riscurilor.

Evaluarea cuprinzătoare a consumului de substanțe include identificarea nevoilor de tratament și stabilirea, de comun acord cu pacientul, a obiectivelor pentru tratament și recuperare. De asemenea, implică evaluarea riscurilor și planificarea gestionării acestora. Obiectivele unei evaluări complete sau complexe conform 'Ghidului britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

- identificarea și gestionarea oricărei probleme urgente sau acute;
- confirmarea faptului că pacientul consumă substanțe psihoactive (pe baza istoricului, examinării și testării și prin accesarea oricăror informații suplimentare relevante din istoria clinică);
- identificarea severității consumului problematic sau a dependenței:
  - tipuri de substanțe psihoactive consumate (inclusiv medicamente prescrise de medic, medicamente fără rețetă și tutun), cantitatea și frecvența consumului, modelul de consum, căile de administrare (inclusiv orice injectare), sursa drogurilor obținute și dovezi pentru consum nociv sau dependență (inclusiv orice experiență a sindromului de sevraj);
  - tipuri de alcool consumate, cantitatea și frecvența consumului, tiparul de consum și dacă există dovezi de consum periculos de alcool (peste nivelurile recomandate pentru consum de alcool cu risc scăzut) sau de consum problematic sau dependență (inclusiv experiența sindromului de sevraj la alcool);
- identificarea problemelor de sănătate fizică și psihică, inclusiv: complicații fizice actuale sau anterioare ale consumului de droguri și alcool, cum ar fi infecția cu virusi sau continuarea comportamentelor conexe riscante, boli hepatice, abcese, supradoze, prezența unor dizabilități fizice severe și probleme de sănătate sexuală; riscuri legate de sarcină; probleme

psihice actuale sau anterioare, cum ar fi probleme și tulburări de personalitate, auto-vătămare, istoric de abuzuri sau traume, depresie, anxietate și comorbiditate psihică severă (trebuie evaluate detalii despre contactul cu alte servicii de sănătate mintală);

- identificarea problemelor sociale, inclusiv: probleme în relațiile personale (inclusiv cu partenerii) și de integrare socială, inclusiv violența în familie și abuzul, familia, locuința și regimul de viață, educația, locul de muncă, beneficii și probleme financiare; probleme de îngrijire a copiilor; sarcină și protecția copilului; implicare infracțională, infracțiuni și alte probleme legale, inclusiv arestări, amenzi, acuzații și mandate restante, probațiune, încisoare, infracțiuni violente și activitate infracțională și contact cu sistemul de justiție penală;
- evaluarea istoricului familial pentru consumul de substanțe și dependență și factori medicali, psihiatrici sau psihosociali relevanți;
- determinarea înțelegerii pacientului, cu privire la opțiunile de tratament și motivația schimbării;
- explorarea și identificarea punctelor forte, incluzând: aspecte personale, familiale, sociale și de altă natură, rețele de suport pe care utilizatorul serviciului le poate folosi pentru a-și atinge obiectivele de tratament și recuperare - reușite din trecut și dificultăți în obținerea stabilizării sau în realizarea progresului (de exemplu, ceea ce a ajutat în trecut și ce nu a ajutat sau ce a provocat o recădere);
- determinarea oricărei necesități de medicație substitutivă sau alte prescripții pentru situații acute;
- evaluarea comportamentelor de risc, inclusiv a celor asociate cu injectarea:
- în cazul tinerilor, evaluarea capacitatei pentru consimțământul la tratament (dacă este necesar) și implicarea apartinătorilor, după caz. Pot fi, de asemenea, utilizate proceduri special concepute pentru tineri și pot fi necesare competențe profesionale diferite (evaluarea tinerilor poate necesita componente suplimentare, cum ar fi evaluarea nevoilor educationale și evaluarea nevoilor de dezvoltare).

Dacă pacientul are o problemă gravă de consum sau dacă are nevoi nesatisfăcute în diferite arii, un singur clinician va putea rareori să adreseze toate nevoile acestuia. Un pacient poate avea nevoie de prescripție de medicație plus intervenții psihosociale și ajutor cu locuința sau veniturile. Evaluarea trebuie să colecteze suficiente informații pentru a identifica aceste nevoi și pentru a facilita accesul sau trimiterea la o serie de alți profesioniști și servicii.

De asemenea, este important să fie evaluat nivelul cel mai adecvat de expertiză necesar pentru a gestiona pacientul respectiv (acest lucru se poate modifica în timp) și să se facă referiri cu alții profesionistii (de exemplu, cu clinicieni care au mai multe competențe în tratarea patologiei addictive sau în oferirea de intervenții psihosociale adecvate).

Clinicienii vor trebui, de asemenea, să colecteze și să raporteze informații relevante din evaluarea unui pacient către sistemele locale, regionale sau naționale de monitorizare a tratamentului medicamentos sau a fenomenului drogurilor, folosind diferite sisteme de raportare locale. Acest aspect poate ridica probele de confidențialitate și trebuie adresate cât de repede.

Procesul de evaluare ar trebui să conducă la un plan inițial de asistență, la care să poată face

referire și care poate fi utilizat că bază pentru a discuta cu pacientul obiectivele sale și planurile pentru realizarea acestora. Acest plan va fi „planul de tratament și recuperare al pacientului” sau va sta la baza planului de asistență complet, care este dezvoltat și adaptat permanent, din punct de vedere clinic.

Evaluarea și procesul inițial de planificare le vor oferi, de asemenea, clinicienilor o excelentă oportunitate de a oferi intervenții scurte pentru reducerea riscurilor imediate ale consumului de substanțe și pentru creșterea motivației pentru tratament. Indivizii care necesită acces rapid sau imediat la servicii de tratament de substituție pentru opioacee, din cauza severității nivelului de risc identificat, trebuie să aibă acces imediat la tratament. ‘Ghidul britanic’ (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

## 2). INSTRUMENTELE DE EVALUARE ÎN TULBURĂRILE LEGATE DE CONSUMUL DE SUBSTANȚE

Instrumentele de evaluare în dependență de droguri sunt numeroase. În ultimii ani, s-a produs o dezvoltare enormă în acest domeniu și în prezent ne aflăm într-un moment în care utilizarea acestora începe să se generalizeze.

Institutul Național privind Alcoolul și Alcoolismul din SUA (National Institute for Alcohol and Alcoholism – NIAAA), pe pagina sa web (<http://www.niaaa.nih.gov/>), prezintă o listă de 89 de instrumente, majoritatea dedicate ariei consumului de alcool, clasificate în funcție de tipul de populație spre care sunt orientate (adulți sau adolescenți) și ținând cont de obiectivul evaluării (screening, diagnostic, evaluarea comportamentului de consum, planificarea tratamentului, evaluarea tratamentului și a procesului terapeutic și evaluarea rezultatelor). La rândul său, Observatorul European pentru Droguri și Toxicomanii (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA) a realizat un proiect de colectare a instrumentelor utilizate în programele de prevenire și de tratament, plecând de la revizuirea bibliografiei internaționale în domeniu (Burkhart, 2000). Dintr-un total de 250 de instrumente identificate, după revizuirea caracteristicilor și a calității științifice și psihometrice, au fost selecționate în jur de 150, care au fost incluse într-o bază de date (Evaluation Instrument Bank – EIB) accesibilă pe pagina web <http://www.emcdda.org>. Instrumentele adunate sunt grupate pe două mari domenii:

- 1) cele dedicate evaluării pentru programele de prevenire, în total 24 de instrumente, clasificate în cinci arii de acțiune;
- 2) cele destinate tratamentului, unde sunt grupate 124 de instrumente corespunzătoare unui număr de cinci arii de evaluare diferite: costuri (1), necesități (58), rezultate (18), proces (42) și satisfacție (5).

Fiecare dintre aceste instrumente este însoțit de o fișă tehnică complete, în care sunt descrise detaliat caracteristicile acestora. Unele dintre instrumente pot fi regăsite în mai multe limbi și instrumentul poate fi accesat gratuit.

Este dificil de identificat o formă optimă de clasificare sistematică a ansamblului de instrumente de evaluare existente. La o primă aproximare, după criteriul obiectului și ariei de evaluare, putem clasifica aceste instrumente în două mari grupe: cele care se utilizează fundamental în evaluarea clinică și cele care se utilizează în evaluarea programelor. În primul caz, este vorba despre instrumente orientate spre evaluarea pacienților cu tulburări legate de consumul de substanțe; abordează diverse arii și au diverse medii de aplicare.

Prin *evaluare clinică* înțelegem un proces amplu și global care implică diverse aproximări valorice. Miller, Westerberg și Waldrog (1995) disting, în cadrul procesului de evaluare, șase funcții distincte dar complementare între ele: screening, diagnostic, evaluare, motivare, planificare și monitorizare. Fiecare dintre aceste funcții poate fi acoperită prin utilizarea instrumentelor de evaluare specifice. În cadrul fiecărui grup, toate au același obiectiv sau aria de evaluare deși pot dифeри prin alte aspecte structurale (de ex.: complexitate, tipul de administrare etc.) (Castillo I.I. și Saiz F.G., 2002).

### a) Instrumente de *screening*

Screeningul are ca obiectiv depistarea „potențialelor cazuri” de consum sau dependență de substanțe. Consta într-o procedură scurtă, care, în general, este efectuată de către serviciile de asistență primară sau ca parte a programelor epidemiologice (Cooney, Zweben și Fleming, 1995). Modelul tradițional, denumit „identificarea cazurilor” sau „screening pentru depistarea tulburării”, constă în evaluarea indivizilor aparent sănătoși, pentru identificarea celor care au simptome inițiale sau avansate de dependență de substanțe.

Există un număr mare de instrumente de screening, atât pentru populația adultă cât și pentru adolescenți. Printre cele mai cunoscute sunt CAGE (Ewing, 1984), Chestionarul Scurt pentru Alcoolici (CBA sau KFA) al lui Feuerlein (1976) și Michigan Alcoholism Screening Test, MAST (Selzer, 1971). Dintre instrumentele de screening pentru alcoolism mai recente menționăm Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) al lui Babor și Grantz (1989), o scală cu 10 itemi care și-a dovedit consistența internă, fiabilitatea și validitatea predictivă față de criteriile DSM IV-TR de abuz și dependență (Martinez Delgado, 1996). CAGE – AID (Brown, 1992) este o adaptare a instrumentului CAGE pentru screeningul consumului altor substanțe.

### b) Instrumente de *diagnostic*

Cea de-a doua funcție a evaluării clinice este cea de *diagnosticare a cazului*, înțeleasă ca procedură prin care se determină prezența simptomelor și semnelor de abuz/ uz nociv sau dependență după criteriile nosologice cele mai acceptate (DSM-V și ICD-10). Atribuirea categoriei de diagnostic „dependență de substanțe” este un pas necesar în cadrul procesului de evaluare clinică dar nu și suficient, deoarece aduce puține date pentru organizarea tratamentului. Adeseori este omisă validitatea aspectului dimensional al acestui diagnostic (ca indice al severității dependenței) și necesitatea de a fi realizat ca pas anterior stabilirii diagnosticului de patologie duală.

Instrumentele de referință pentru diagnosticul de dependență sunt interviurile clinice standardizate construite plecând de la criteriile sistemelor nosologice ale Asociației Americane de Psihiatrie (DSM IV-TR/DSM V) și ale Organizației Mondiale a Sănătății (ICD 10). Acestea se diferențiază prin gradul de structurare.

*Interviurile clinice structurate* sunt caracterizate prin faptul că au întrebări și răspunsuri închise, ceea ce permite utilizarea acestora de către persoane care nu sunt specialiști dar care au o formare în acest sens. Dintre aceste instrumente enumerăm: *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) (Robins et al., 1981), *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) (Robins et al., 1988) și modulul acestuia pentru droguri, *CIDI – SAM* (Cottler et al.).

*Interviurile Clinice Semistructurate* implică o apreciere/ judecată clinică și este necesară instruirea în psihopatologie, precum și o formare clinică pentru gestionarea acestora. Dintre acestea menționăm: *Structured Clinical Interview* (SCID-R) (Spitzer et al., 1988) și *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN) (Wing et al., 1990).

În cadrul acestui grup, putem include o serie de instrumente care nu sunt strict de diagnosticare, în sensul pe care l-am atribuit aici (deși uneori se confundă). Sunt scale de evaluare care, în general, măsoară „severitatea dependenței”, după niște construcțe mai mult sau mai puțin apropiate de criteriile nosologice cele mai acceptate. Respectă un model dimensional al evaluării (de la severitatea cea mai mică până la cea mai mare) față de modelul categorial, care urmărește criteriile de diagnostic („este cazul” sau „nu este cazul” dependenței). În orice caz, acestea sunt relative, deoarece unele dintre aceste scale au o funcție de examinare (pe baza analizei validității realizate: concurență sau discriminatorie) și, pe de altă parte secțiunile cu privire la droguri din SCAN oferă așa-numitul Indice de Definiție (aprecierea severității dependenței). Există un număr mare de instrumente care fac parte din această grupă. Merită să cităm *Severity of Dependence Scale* (SDS) (Gossop et al., 1995) și *Leeds Dependence Questionnaire* (LDQ) (Raistrick et al., 1994).

#### c) **Instrumente pentru evaluarea problemelor relaționate cu consumul de substanțe**

Aceste instrumente urmăresc realizarea unei estimări a gradului în care consumul de substanțe a afectat un ansamblu de dimensiuni sau arii de funcționare ale subiectului, cum ar fi starea generală de sănătate, probleme profesionale, familiale, legale, psihologice, calitatea vieții etc. Majoritatea instrumentelor de evaluare a dependenței de droguri fac parte din acest grup.

În cadrul acestora, putem stabili diferența dintre instrumentele *multidimensionale* sau generale și cele *unidimensionale* sau specifice. Primele au un anumit nivel de complexitate, fiind compuse din mai multe subscale, fiecare dintre acestea măsurând o dimensiune diferită. Instrumentele unidimensionale sunt scale de evaluare care apreciază severitatea problemelor specifice relaționate cu consumul (familiale, profesionale, psihologice etc.).

Interviurile multidimensionale, care pot fi pentru adulți sau pentru adolescenți, sunt clarificate la rândul lor în funcție de gradul de structurare. Dintre cele semistructurate sunt cunoscute *Addiction Severity Index* (ASI) (McLellan et al., 1985, 1992), cu varianta europeană *EuropASI* (instrument validat și astfel disponibil și în România), *Opiate Treatment Index* (OTI) (Drake et al., 1992) și *Maudsley Addiction Profile* (MAP) (Marsden et al., 1998). La rândul său, *Individual Assessment Profile* (IAP) (Flynn et al., 1995) ar fi un alt exemplu de interviu clinic structurat și multidimensional. În cadrul acestui grup, putem include instrumentele multidimensionale de culegere de date. Acestea sunt interviuri structurate care evaluatează diferite aspecte și probleme asociate cu consumul de droguri, grupate pe arii dar care nu sunt compuse din scale de evaluare (adică nu există un „punctaj final” pentru fiecare dimensiune). Dintre acestea menționăm *Encuesta sobre Consumidores de Heroína en Tratamiento* (ECHT) (PNSD, 1996).

#### d) **Instrumente pentru diagnosticarea comorbidității psihiatricice (diagnostic dual)**

În general, scalele specifice și secțiunile corespunzătoare instrumentelor multidimensionale care măsoară aspectul sau starea psihologică asociate cu consumul de substanțe (de ex.: GHQ-28, SCL-90 etc.) sunt scale dimensionale de afectare globală iar scopul acestora nu este stabilirea de categorii diagnostice de comorbiditate (patologie duală). Deoarece determinarea acesteia nu intră nici în conceptul de „diagnostic de caz” pe care l-am utilizat aici (prezența criteriilor de dependență), înțelegem că diagnosticul de patologie duală și explorarea altor comportamente adictive (non chimice) trebuie incluse ca segment independent, în cadrul procesului de evaluare clinică a pacientului cu o tulburare adictivă. Rounsaville (1992; 1993) propune luarea în considerare a unei anumite perioade de abstinență înainte de confirmarea validității simptomelor psihopatologice observate, având în vedere că simptomatologia produsă prin deprivarea de substanțe poate conduce la importante confuzii de diagnostic.

În cadrul acestui grup, vom include interviurile clinice structurate și semistrustructurate pe care le-am văzut deja în paragraful b) dar în versiunea lor completă (DIS, CIDI, SCID-R și SCAN). Avantajul acestor instrumente este *exhaustivitatea*, deoarece permit definirea prezenței diferitelor tulburări psihiatricice pe care le-ar putea avea subiectul, pe lângă cele asociate cu consumul de droguri. Totuși, aplicarea acestora în cazul concret al evaluării comorbidității psihiatricice la pacienții cu dependență de substanțe, prezintă inconvenientul *excluderii mutuale*. Ceea ce înseamnă că evaluează fiecare diagnostic în mod independent, astfel încât este dificil de precizat dacă o tulburare psihiatrică este anterioară (primară) sau este indusă de consum. Pentru a răspunde la această întrebare va trebui să ținem cont de profilul de consum al subiectului și de relația fiecărei tulburări cu acest profil, deoarece pentru diagnosticul de patologie duală sunt la fel de importante atât instrumentul, cât și procedura de evaluare (Weiss, Mirin și Griffin, 1992). În orice caz, unele dintre aceste instrumente au prezentat probleme. Astfel, *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) (Robins et al., 1981) tindea spre supradiagnosticarea tulburărilor psihiatricice la pacienții cu abuz sau dependență de alcool (Goethe și Ahmadi, 1991) și SCID prezenta o gravă problemă - lipsa stabilității temporale și a fiabilității la testare – retestare a tulburărilor psihiatricice comorbide (Williams et al., 1992; Ross, Swinson și Doumani, 1995).

Un instrument de generație nouă, creat special pentru diagnosticul comorbidității și patologiei duale este *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders* (PRISM și PRISM-IV) (Hasin et al., 1996). Este vorba despre un interviu semistrustructurat care evaluează tulburările de pe axele I și II ale DSM IV-TR/DSM V, cu o prevalență mai mare la populația dependentă de droguri. Începe cu diagnosticul tulburărilor asociate cu substanțele și cu stabilirea unei linii evolutive a tiparelor de consum, astfel încât simptomele și sindroamele psihiatricice pe care le-ar putea prezenta pacientul vor fi comparate cu această linie, cu scopul de a stabili dacă sunt tulburări primare sau induse de consum. Este foarte posibil ca PRISM să ajungă să se transforme într-un instrument de referință pentru diagnosticul patologiei duale. În orice caz, pentru diagnosticul de patologie duală sunt la fel de importante și instrumentul dar și procedura de evaluare (Weiss, Mirin și Griffin, 1992).

#### e) Instrumente pentru evaluarea aspectelor motivaționale și de dispoziție

În cadrul acestei grupe, vom include un ansamblu de instrumente pentru evaluarea atributelor cognitive sau cognitiv-comportamentale asociate cu dependența. O mare parte dintre instrumentele de măsură folosite în dependență de droguri fac parte din această grupă. Dintre aspectele ce trebuie evaluate sunt: stadiul schimbării, motivația pentru schimbare, balanța decizională, așteptările cu privire la autoeficacitate, nivelul de competență situațională față de situații de risc, analiza episoadelor de recădere etc. Menționăm, printre altele, *University of Rhode Island Change Assessment* (URICA) (McConaughy et al., 1989), *Situational Confidence Questionnaire* (SCQ) (Annis, 1987) și *Drug-Taking Confidence Questionnaire* (DTCQ) (Annis și Martin, 1985).

Evaluarea clinică în dependență de droguri este o necesitate resimțită de fiecare dată mai mult de către clinicieni și cercetători. Interesul pe care îl suscită instrumente multidimensionale, cum ar fi ASI și OTI, derivă din utilitatea lor practică, fiind unele dintre instrumentele care acoperă cele mai multe funcții în evaluarea clinică și evaluarea programelor. Aplicațiile clinice pot fi de cinci tipuri: *funcții de evaluare, de diagnostic, de prognosticare, de planificare a tratamentului și de monitorizare clinică*. Utilitatea diagnostică derivă din capacitatea acestora de a stabili un profil al *stării* pacientului, pe dimensiunile cel mai frecvent asociate cu consumul de droguri (înțeles ca nivel de severitate sau deteriorare).

De asemenea, au o *utilitate de evaluare „multidimensională”*, în sensul că fiecare dintre

scalele lor poate detecta diferențiat o arie disfuncțională, susceptibilă unei evaluări ample, cu instrumente mai extinse și specifice. Pe de altă parte și în virtutea evidențelor acumulate prin studii de urmărire, punctajele totale ale fiecărei scale în parte oferă o *estimare prognostică* generală a evoluției cazului. De asemenea, au capacitatea de a depista necesitățile de intervenție în fiecare dintre arii, pe care se bazează *planificarea tratamentului*. În sfârșit, una dintre aplicațiile cele mai interesante este în cîmpul *evaluării clinice (urmărirea cazului)*, ce permite aprecierea rezultatelor pe care le-a avut tratamentul asupra pacienților în diferite dimensiuni.

Pe de altă parte, aceste instrumente au o importantă aplicabilitate în *evaluarea programelor* deoarece informațiile clinice individuale, aggregate și sintetizate prin intermediul *indicatorilor de rezultat*, constituie baza *sistemelor de monitorizare a rezultatelor* care, la rîndul lor, reprezintă instrumentul fundamental aflat în serviciul *programelor de îmbunătățire continuă a calității asistenței*.

Înceeace privește selecția instrumentelor ce trebuie utilizate, situația ideală ar fi selecționarea unui grup de instrumente de bază pentru utilizarea clinică (de comun acord cu întreaga echipă) și care, la rîndul lor, ar putea obține informații suficiente pentru derivarea indicatorilor utili în evaluarea programului. Este indispensabilă formarea profesioniștilor în utilizarea clinică a acestor instrumente și, mai ales, aplicarea lor sistematică și de rutină în serviciile de asistență a consumatorilor de droguri. Cicu G. et. al, 2007, după Castillo I.I. și Saiz F.G., 2002.

### 3). OBIECTIVE DE TRATAMENT

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) sugerează că indivizi dependenți de substanțe care reușesc menținerea abstenței la substanța de consum au cele mai bune rezultate pe termen lung. Psihiatrii vor întâlni, însă, frecvent persoane care doresc să-și reducă consumul de substanțe la un nivel „controlat” (adică, să consume fără consecințe funcționale aparente). Deși unii dintre acești indivizi, în special cei cu probleme mai puțin grave, pot fi ajutați să atingă un nivel stabil de utilizare (de exemplu, băutul „controlat”) care nu provoacă morbiditate, un obiectiv al consumului „controlat” de substanțe este complicat de menținut pe termen lung, pentru majoritatea pacienților. În plus, stabilirea consumului „controlat” ca obiectiv principal al tratamentului poate descuraja inițial persoanele să lucreze pentru abstență. Cu toate acestea, tratamentul poate fi facilitat inițial prin acceptarea de către clinician a obiectivului pacientului pentru moderare, în timp ce împărtășește cu pacientul orice rezerve pe care le poate avea cu privire la probabilitatea de succes pe termen lung.

Dacă medicul consideră că orice nivel de consum de substanțe are un risc de consecințe negative acute sau cronice pentru persoana respectivă, el ar trebui să împărtășească pacientului această preocupare și convingerea că abstența pe termen lung ar fi cea mai bună cale de acțiune.

În anumite circumstanțe, poate fi rezonabil, totuși, ca o persoană să înceapă tratamentul prin stabilirea unui obiectiv pe termen scurt, de reducere sau conținere a utilizării substanțelor periculoase, ca prim pas către atingerea obiectivului pe termen lung al unei abstențe susținute. De asemenea, poate fi realistă obținerea inițială a abstenței, pentru ca ulterior pacientul să poată dobândi abilitățile necesare pentru un consum controlat.

Obiectivele pentru tratarea unei tulburări de consum de substanțe încep cu implicarea pacientului în tratament și, în cele din urmă, pot progrăsa spre atingerea și menținerea abstenței complete la diversele substanțe consumate sau a consumului controlat al acestora. De-a lungul acestui spectru de tratament sau cronologie, pacientul și medicul său pot dezvolta

obiective imediate, care implică reducerea riscurilor, cum ar fi reducerea frecvenței și a cantității de substanțe consumate, abținerea de la unele substanțe (dar nu toate), în funcție de evaluarea riscului (de ex. abținerea de la heroina injectată fără a se abține de la consumul de cannabis) sau limitarea consumului de substanțe la situații cu riscuri mai mici (de exemplu, continuarea consumului de alcool acasă dar evitarea consumului în alte medii sau a condusului sub influența alcoolului). Elementele directoare ale planificării tratamentului constau în eforturi continue de a reduce consumul de substanțe al pacientului și de a preveni revenirea la modele de consum periculoase. Obiectivele de tratament propuse de 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006):

## 1. Retenția în tratament și reducerea consumului de substanță sau abstinенță, ca obiective inițiale ale tratamentului

Rezultatul ideal pentru majoritatea indivizilor cu tulburări de consum de substanțe este încetarea totală a consumului de substanțe. Cu toate acestea, multe persoane sunt fie incapabile, fie nemotivate să atingă acest obiectiv, în special în fazele incipiente ale tratamentului și / sau după o recidivă a consumului de substanțe. Astfel de indivizi pot fi în continuare ajutați la reducerea efectelor negative directe și indirecte ale utilizării substanțelor în prezent. Intervențiile de *harm-reduction* pot determina reduceri substanțiale ale problemelor medicale generale, psihiatriche, interpersonale, familiale/ parentale, profesionale sau de altă natură asociate frecvent cu abuzul sau dependența de substanțe. De exemplu, reducerea cantității sau frecvenței consumului de substanțe, substituirea cu o substanță mai puțin riscantă și reducerea comportamentelor cu risc ridicat asociate consumului de substanță pot fi obiective realizabile atunci când abstință este inițial imposibilă. Angajarea unei persoane să participe și să rămână în tratament, care poate duce în cele din urmă la reduceri ale consumului de substanțe și ale morbidității asociate acesteia, este un obiectiv critic timpuriu al planificării tratamentului și este adesea îmbunătățită prin tehnici de Interviu motivațional.

## 2. Reducerea frecvenței și severității episoadelor de consum de substanțe

Reducerea frecvenței și severității episoadelor de consum de substanțe este un obiectiv principal al tratamentului pe termen lung. Individul este educat cu privire la tipurile obișnuite de factori declanșatori ai consumului de substanțe, cum ar fi factori de mediu, stres și expunerea la o substanță. Apoi individul este ajutat să dezvolte abilități pentru a preveni consumul de substanțe; aceste abilități includ identificarea și evitarea situațiilor cu risc crescut, precum și dezvoltarea de răspunsuri alternative la situațiile în care poate apărea consumul de substanțe. Persoanele prezintă un risc mai mare de a utiliza substanțe, atunci când sunt prezente oricare dintre următoarele: 1) craving sau pofta de consum determinate de sevrajul acut sau prelungit și/ sau ca răspuns de condiționare clasică la elemente asociate consumului de substanțe; 2) acces facil la substanțe; 3) facilitarea socială a consumului de substanțe (de exemplu, petreceri, asocierea cu alți consumatori de substanțe); 4) stări afective negative; 5) evenimente negative de viață sau orice eveniment de viață semnificativ, chiar pozitiv, dacă evenimentul aduce cu sine o creștere semnificativă a responsabilității (de exemplu, căsătoria, nașterea unui copil, începerea școlii sau un nou loc de muncă, promovarea la locul de munca); 6) disconfort fizic; 7) timpul nestructurat sau plăcuteală; sau 8) nerespectarea tratamentului prescris.

Mulți clinicieni nu cunosc faptul că persoanele cu tulburări de consum de substanță au o afecțiune cronică și pot avea episoade viitoare de consum de substanțe. Prin urmare, clinicianul poate fi descurajat atunci când un individ care se descurcă bine în tratament pe o perioadă îndelungată de timp reia consumul de substanță. O strategie clinică utilă este aceea de a anticipa în mod explicit realitatea utilizării viitoare a substanțelor și de a planifica o strategie de recuperare în cazul reapariției consumului de substanțe; o astfel de strategie ajută atât

pacientul, cât și clinicianul să gestioneze în mod optim și să conțină consecințele negative rezultate din revenirea la consumul de substanțe.

### 3. Îmbunătățirea funcționării psihologice, sociale și adaptative

Tulburările de consum de substanțe sunt asociate cu afectarea dezvoltării psihologice și adaptării sociale, a relațiilor familiale și sociale, a performanțelor școlare și profesionale, a situației financiare, sănătății și independenței personale. Pentru un rezultat optim, tratamentul unei tulburări de consum de substanțe poate include, de asemenea, strategii care vizează repararea daunelor sau pierderilor rezultate din consumul de substanță al individului; ajutor în dezvoltarea abilităților eficiente de coping interpersonal, vocațional și proactiv; încurajarea relațiilor familiale și interpersonale care vor susține un stil de viață abstințent. Este deosebit de important să se asigure tratamente atunci când indivizii au condiții medicale psihiatricce sau generale care influențează în mod semnificativ riscul de recadere (de exemplu, durere cronică, depresie, anxietate, afectare cognitiva și tulburări de control al impulsurilor).

Obiective de tratament și recuperare, conform ‘Ghidului britanic’ (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017):

După realizarea unei evaluări complexe, următorul pas este stabilirea obiectivelor de tratament și recuperare; “obiectivele de tratament și recuperare ar trebui să fie convenite cu pacientul în primele etape ale tratamentului”. Obiectivele imediate au fost deja convenite în urma unei evaluări scurte sau urgente. Cu toate acestea, este necesar să luăm în considerare obiective pe mai multe arii ale recuperării, împreună cu acțiunile pentru realizarea acestora și stabilirea responsabilităților pentru realizarea lor.

Tratamentul are o serie de obiective care vizează reducerea dependenței și îmbunătățirea sănătății, bunăstării și recuperării. Clinicianul va explora aceste obiective în timp, împreună cu pacientul. Planul de tratament și recuperare poate fi un mecanism important pentru reflectare și monitorizare, consumămantul informat pentru tratament și obiectivele agreate cu utilizatorul serviciului. Cu toate acestea, rolul principal al clinicienilor este de a asista pacienții pentru a face singuri alegeri informate cu privire la obiectivele și prioritățile lor de tratament și de a conveni cele mai bune modalități de acțiune pentru a încerca să le atingă. Inițial, obiectivele de tratament tind să fie axate pe probleme și daune dar apoi, pe măsură ce tratamentul progresează, acestea devin mai concentrate pe construirea recuperării și rezilienței. Obiectivele și ariile de tratament și recuperare includ, în mod obișnuit:

- reducerea diverselor probleme de sănătate, sociale, legale și a altor probleme legate direct de consumul de droguri;
- reducerea diverselor probleme de sănătate, sociale sau de altă natură care nu sunt atribuite în mod direct consumului de droguri;
- obținerea abstenției la drogul principal;
- reducerea comportamentelor dăunătoare sau riscante asociate cu utilizarea necorespunzătoare a drogurilor (de exemplu, folosirea în comun a echipamentelor de injectare);
- atingerea consumului controlat, non-dependent sau neproblematic;
- optimizarea bunăstării fizice și mentale personale; construirea de rețele sociale, inclusiv rețele familiale și comunitare; accentuarea punctelor tari; și dezvoltarea rezilienței în recuperare;
- realizarea obiectivelor personale specifice;

- obținerea abstinenței de la toate substanțele problematice (care poate include și alcoolul);
- evitarea tuturor medicamentelor psihooactive care nu sunt prescrise, inclusiv a alcoolului;
- eliminarea tuturor medicamentelor pentru tulburările de consum de droguri (fie că sunt tratamente de substituție sau medicamente de prevenire a recăderilor).

Unele dintre aceste obiective pot fi considerate ca repere sau ca etape în recuperare. Unele repere pot fi realizate rapid, alte obiective pot dura perioade îndelungate. Cu toate acestea, în timp ce unele persoane nu pot prograda niciodată, pe parcursul tuturor etapelor, ele pot totuși să susțină cu succes sau să continue să își dezvolte recuperarea.

Este important ca obiectivele intervențiilor psihosociale să fie în concordanță cu obiectivele convenite cu medicul psihiatru, astfel încât sprijinul oferit să fie coerent. Acest lucru este relevant în special atunci când sunt implicate mai multe instituții sau organizații.

## **4). TRATAMENT**

‘Ghidul APA’ (Kleber et al, 2006) subliniază că tratamentul psihiatric reprezintă fundamentalul îngrijirii pacienților cu tulburări asociate consumului de substanțe. Tratamentul psihiatric prezintă următoarele elemente specifice:

- Motivarea pentru schimbare;
- Stabilirea și menținerea unei alianțe terapeutice;
- Evaluarea siguranței și situației clinice a pacientului;
- Tratamentul intoxicației și al sevrajului;
- Dezvoltarea unui plan de tratament bio-psihosocial și facilitarea aderenței pacientului la acesta;
- Prevenirea recăderilor;
- Educarea pacientului cu privire la tulburările asociate consumului de substanțe;
- Reducerea morbidității și consecințelor tulburărilor asociate consumului de substanțe.

Tratamentul psihiatric este asociat cu tratamentele psihosociale realizate în colaborare cu profesioniști din diverse discipline. Aceștia pot oferi tratamentele specifice la nivelul unor structuri comunitare, spitale, clinici, programe de dezintoxicare sau facilități rezidențiale de tratament.

Clinicianul ar trebui să angajeze pacientul și, dacă este cazul, persoanele apropiate acestuia, în dezvoltarea unui plan comprehensiv, care să adreseze problemele biologice, psihologice și în funcționarea socială.

Pot fi necesare multiple tipuri de tratamente specifice în cazul pacienților cu tulburări asociate consumului de substanțe. Alegerea tipului de tratament este un proces continuu, întrucât acesta poate varia pentru fiecare pacient, de-a lungul timpului. Tratamentul psihiatric implică și monitorizarea statusului clinic al pacientului și coordonarea diferitelor componente ale tratamentului. Frecvența, intensitatea și subiectul principal al tratamentului psihiatric trebuie să fie individualizate pentru fiecare pacient și, cel mai probabil, vor varia pe parcursul programului de tratament în funcție de statusul clinic al pacientului.

Deoarece persoanele cu tulburări asociate consumului de substanțe sunt frecvent ambivalente cu privire la renunțarea la consum, poate fi utilă monitorizarea atitudinilor lor referitoare la participarea la un plan de tratament și a respectării recomandărilor specifice. Adesea, acești pacienți minimalizează sau neagă consecințele negative ale uzului lor de substanțe. Această tendință este frecvent interpretată în mod greșit de clinicieni și de persoanele apropiate pacientului drept lipsă de onestitate. Chiar și pacienții care încep un program de tratament cu o motivație ridicată pentru a obține abstinență vor prezenta dificultăți, din cauza reapariției craving-ului sau preocupării referitoare la obținerea sau utilizarea substanței. De asemenea, influențele sociale (prietenii sau membri ai familiei care utilizează substanță), economice (șomajul), medicale (dureri cronice, fatigabilitate) și psihologice (lipsa de speranță, disperarea) pot crește vulnerabilitatea unei persoane pentru recădere, chiar dacă aceasta este compliantă la tratamentul recomandat. Ca urmare a acestor motive, poate fi util pentru pacienți și clinicieni să anticipateze posibilitatea consumului de substanță și să stabilească un plan pentru această situație. Dacă pacientul este dispus, implicarea altor persoane importante din viața sa și pregătirea acestora pentru abordarea recăderilor poate fi utilă în prevenirea reîntoarcerii la uzul de substanțe.

La începutul tratamentului, clinicienii pot educa pacientul în legătură cu factorii declanșatori ai recăderilor asociați unor situații, stresului sau substanțelor. Psihoeducația referitoare la situații, gânduri și emoții cu risc pentru recădere le este benefică pacienților când este realizată într-o manieră suportivă. Aceștia trebuie să învețe să recunoască factorii declanșatori ai recăderilor și să învețe să îi gestioneze, fără a recurge la consumul de substanță. Participarea la grupuri de suport, precum Narcoticii Anonimi, poate susține abstinența pacienților și evitarea recăderilor. Multe alte strategii pot fi utile în prevenirea recăderilor (dezvoltarea de abilități sociale, identificarea unor noi experiențe și roluri concordante cu o viață în absența consumului, evitarea schimbărilor majore de viață care pot crește riscul de recăderi). Facilitarea tratamentului comorbidităților medicale, inclusiv psihiatricice, care interacționează în mod semnificativ cu recăderile reprezintă o intervenție pe termen lung pentru menținerea abstinenței.

Dacă apar recăderi, pacienții trebuie să fie apreciați pentru succesul lor de până în acel moment și să fie încurajați să continue sau să reînceapă tratamentul. Pacienții, împreună cu clinicianul, pot analiza recăderile și perioadele de abstinență din punct de vedere funcțional și comportamental, pentru a putea folosi informațiile obținute astfel în ajustarea planului de tratament care să corespundă nevoilor din prezent ale pacientului. Pentru persoanele cu recăderi cronice, tratamentul farmacologic poate fi de asemenea necesar, dacă acesta este disponibil.

Pacienții cu tulburări asociate consumului de substanțe trebuie să fie educați în legătură cu tulburarea lor, prognosticul și tratamentul acesteia. Clinicienii sunt responsabili de educarea pacientului și a persoanelor apropiate acestuia în legătură cu etiologia și natura uzului de substanțe, beneficiile abstinenței, riscul înlocuirii obiectului adicției (de exemplu, cu alte substanțe sau comportamente adictive), identificarea factorilor declanșatori ai recăderilor, disponibilitatea opțiunilor de tratament și rolul familiei și prietenilor în susținerea sau îngreunarea procesului de recuperare.

Psihiatruл poate colabora cu medici de alte specialități și cu alți profesioniști, cu alte programe de tratament și cu diversele resurse disponibile la nivelul comunității, pentru a coordona și integra îngrijirea oferită pacientului și a adresa nevoile sociale, vocaționale, educaționale și de reabilitare ale acestuia. Cooperarea prezintă o importanță particulară pentru pacienții cu tulburări legate de consumul de substanțe. Serviciile de management de caz sunt direcționate

către o astfel de coordonare a îngrijirilor oferite.

Unele studii sugerează că o monitorizare mai intensă a consumului de substanțe poate determina o creștere a ratelor de recuperare.

Este necesară evaluarea în dinamică a tulburării asociate consumului de substanțe și a statusului psihiatric, pentru ca pacientul să primească tratamentul corespunzător și pentru a putea monitoriza răspunsul acestuia la tratament (de ex. pentru a determina doza optimă a medicației, a evalua eficacitatea acesteia și a detecta posibilele efecte adverse). Prezența comorbidităților psihiatriche poate complica tratamentul tulburărilor asociate consumului de substanțe iar acestea pot necesita tratament farmacologic specific. O evaluare în dinamică a pacientului poate fi critică pentru un diagnostic corect al unei afecțiuni comorbide.

### **Tratamentul intoxicației**

Pacienții cu intoxicație acută necesită, în general, un mediu sigur și monitorizat în care să primească o expunere redusă la stimuli exteriori, precum și încurajări și ajutor în a se orienta și a testa realitatea. Evaluarea clinică include:

- Identificarea substanței utilizate;
- Identificarea modului de administrare, a dozei utilizate și a perioadei de la ultimul consum;
- Dacă intoxicația prezintă un trend ascendent sau descendent;
- Alte informații diagnostice descrise anterior.

Tratamentul intoxicației poate include și metode prin care substanța să fie eliminată mai rapid din corp. De asemenea, pot fi utilizate substanțe antagoniste.

Numeți pacienți folosesc multiple substanțe pentru a intensifica, ameliora sau a modifica în alte moduri gradul sau natura intoxicației sau pentru a ameliora simptomele de sevraj. Cele mai frecvente asocieri sunt:

- Alcool și cocaină;
- Heroină și cocaină („speedball”);
- Cocaina și ketamina (“CK”);
- Alcool, cannabis și/ sau benzodiazepine, la pacienții cu dependență de opioide.

Când un pacient prezintă o intoxicație cu multiple substanțe, efectele fiecărei substanțe trebuie luate în considerare.

### **Tratamentul sevrajului**

Nu toate persoanele cu semne de intoxicație sau care consumă substanțe vor prezenta și simptome de sevraj. Sindromul de sevraj apare de obicei la persoanele cu dependență fizică care întrerup sau reduc consumul după o perioadă de consum semnificativ și regulat. Persoanele care consumă multiple substanțe (inclusiv alcool și tutun), prezintă riscul de a dezvolta sevraj pentru fiecare substanță.

Factorii predictivi pentru severitatea sindromului de sevraj sunt:

- Tipul de substanță folosită;
- Timpul scurs de la ultimul consum;

- Caracteristicile metabolice ale substanței;
- Rata de disociere de pe receptorii a substanței;
- Efectele sinergice sau interacțiunile între diferitele substanțe și medicamente utilizate;
- Prezența unor comorbidități medicale sau psihiatriche;
- Experiențele anterioare de sevraj.

### **Reducerea morbidității și consecințelor tulburărilor asociate consumului de substanțe.**

Pacienții cu tulburări asociate consumului de substanțe prezintă frecvent comorbiditate medicală. Deși fiecare pacient poate necesita screening și intervenții specifice, anumite teste inițiale sunt frecvent recomandate conform studiilor epidemiologice. De exemplu, la pacienții cu dependență severă de substanțe, pot fi efectuate teste de laborator care să includă electrolitii și hemoleucograma din cauza asocierii dintre dependența de substanțe și statusul nutrițional deficitar. La femeile de vârstă fertilă, efectuarea testului de sarcină este importantă în cadrul screeningului medical. Testarea cutanată pentru tuberculoză poate fi recomandată ca urmare a riscului crescut de expunere la tuberculoză a consumatorilor de substanțe și pentru a adresa posibile situații de importanță pentru sănătatea publică. Monitorizarea tensiunii arteriale poate fi utilă la consumatorii de substanțe, din cauza riscului de hipertensiune arterială (de ex. consum de stimulante) sau hipotensiune (de ex. deshidratarea asociată auto-îngrijirii precare) asociat.

În cazul pacienților care utilizează substanțe pe cale injectabilă sunt recomandate:

- Teste pentru boli cu transmitere sexuală, precum HIV, virusul hepatitei B și C și sifilis;
- Examinare cutanată pentru celulită;
- Hemoleucogramă, pentru a detecta infecții occulte;
- Examinare genitală și testare pentru Chlamydia, infecție gonococică și virusul Papilloma uman.

Chiar dacă nu sunt determinate de consumul de substanțe, comorbiditățile medicale pot fi exacerbate de consumul de substanțe, de exemplu:

- Afecțiuni cardiovasculare agravate de consumul de cocaină;
- Epilepsie exacerbată de sevrajul la benzodiazepine și alte sedative.

De asemenea, persoanele cu tulburări asociate consumului de substanțe frecvent neglijeează măsurile de îngrijire medicală preventivă și consulturile medicale regulate.

Toate tulburările asociate consumului de substanțe pot fi o cauză a lipsei de complianță la tratament.

### **Diagnostic dual**

Persoanele cu o comorbiditate psihiatrică sunt, în mod special, vulnerabile față de morbiditatea și auto-îngrijirea deficitară, asociate cu consumul de substanțe, ceea ce poate determina o agravare a depresiei, psihozei și a gândurilor autolitice, o destabilizare a tulburării bipolare și o creștere a impulsivității, care pot duce la comportamente cu risc înalt. Lipsa de complianță la tratament apare frecvent la cei cu tulburări asociate consumului de substanțe și poate exacerba aceste condiții. În cazul acestor pacienți, se recomanda îndrumarea către un program de tratament integrat pentru diagnosticul dual. Adesea, psihiatri sunt singurii

profesioniști medicali care interacționează cu acești pacienți și este important să le faciliteze accesul la alte servicii medicale.

### **Tratamente farmacologice**

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), clasifică tratamentele farmacologice benefice pentru pacienții cu tulburări specifice asociate consumului de substanțe. Categoriile sunt:

1. Medicamente folosite pentru tratamentul intoxicației și sevrajului la substanțe;
2. Medicamente folosite pentru a diminua efectul de întărire asociat consumului de substanțe (ex. Disulfiram);
3. Medicamente agoniste (ex. Metadona);
4. Medicamente antagoniste (ex. Naltrexona, Flumazenil);
5. Medicamente pentru promovarea abstinenței și prevenirea recăderilor (ex. Naltrexona);
6. Medicamente pentru tratamentul comorbidităților psihiatriche (antipsihotice, antidepresive etc).

Tratamentele farmacologice pentru tulburările asociate consumului de substanțe sunt utile doar în asociere cu abordarea psihosocială.

### **Medicamente folosite pentru tratamentul intoxicației**

Majoritatea clinicienilor care tratează pacienți cu tulburări asociate consumului de substanțe nu sunt implicați și în tratamentul medical al intoxicațiilor care pun în pericol viața, întrucât acest rol le revine medicilor din departamentele de urgență. Totuși, este important pentru acești clinicieni să poată recunoaște intoxicațiile periculoase pentru a putea redirecționa rapid pacientul către serviciile de urgență.

În general, există două tipuri de intervenții farmacologice pentru intoxicațiile acute și pentru supradoze:

- Administrarea de antagoniști specifici (de exemplu, naloxona pentru supradoza de opioide, flumazenilul pentru supradoza de benzodiazepine);
- Tratamente care stabilizează efectele fizice ale supradozei de substanțe (de exemplu, anticolinergice, agenți adrenergici, antiaritmice, anticonvulsivante).

Alte tratamente adjuvante includ asigurarea căilor aeriene, reducerea riscului de aspirație și, dacă este necesar, suport ventilator și hemodializă.

### **Medicamente folosite pentru tratamentul sevrajului**

Pacienții care dezvoltă toleranță la o anumite clasă de substanțe vor prezenta și toleranță încrucișată pentru alte substanțe din aceeași clasa. Medicii pot folosi toleranța încrucișată în tratamentul sindroamelor de sevraj înlocuind substanța utilizată cu un medicament din aceeași clasă (de exemplu, metadonă sau buprenorfina pentru sevrajul la opioide).

Alte medicamente pot fi folosite pentru a ameliora simptomele indirecte de sevraj (de exemplu, clonidina în sevrajul la opioide; acetaminofenul și antagoniști ai receptorilor histaminergici-2 pentru cefalee și, respectiv, pentru anumite simptome gastro-intestinale).

## **Medicamente pentru tratamentul comorbidităților psihiatricice**

Tratamentul comorbidităților psihiatricice poate să nu îmbunătățească rezultatul tratamentului pentru tulburările asociate consumului de substanțe, dar absența tratamentului pentru comorbiditatele psihiatricice scade posibilitatea de succes a tratamentului pentru tulburările asociate consumului de substanțe. Ca urmare a prevalenței ridicate a comorbidităților psihiatricice la persoanele cu dependență de substanțe, mulți dintre acești pacienți vor necesita tratament farmacologic specific pentru o tulburare psihiatrică (de exemplu, utilizarea stabilizatoarelor de dispoziție în cazul comorbidității cu tulburarea bipolară, utilizarea antipsihoticelor, în cazul comorbidității cu tulburări psihotice și utilizarea antidepresivelor, în cazul comorbidității cu episodul depresiv major).

Problemele clinice semnificative specifice pacienților cu tulburare asociată consumului de substanțe care primesc tratament farmacologic pentru o comorbiditate psihiatrică includ:

- Sinergia dintre medicamentele prescrise și efectele substanței utilizate;
- Interacțiunile posibile care afectează eficiența tratamentului psihiatric;
- Complianța scăzută la tratamentul farmacologic secundară intoxicației, sevrajului sau comportamentelor de căutare a substanței;
- Supradoza (intenționată sau neintenționată).

Anumite medicamente folosite pentru tratamentul comorbidităților psihiatricice pot fi, de asemenea, abuzate (de exemplu, benzodiazepine pentru tratamentul unei tulburări anchioase, stimulante pentru tratamentul tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție). Unii pacienți pot folosi medicamentele prescrise în încercarea de a ameliora sindromul de sevraj, a accentua efectele substanțelor folosite sau a accelera efectul medicației prescrise. Oricând este posibil, pacienților care prezintă și o tulburare asociată consumului de substanțe ar trebui să le fie prescrise medicamente cu potențial redus de abuz și cu o relativă siguranță în supradoză.

## **Tratamente psihosociale**

Tratamentele psihosociale sunt componente esențiale ale unui program de tratament conform tutror ghidurilor studiate.

Tratamentele psihosociale bazate pe dovezi includ terapii cognitiv-comportamentale (CBT - de exemplu, prevenirea recăderii, pregătirea abilităților sociale), tehnici de Interviu motivațional și alte terapii de creștere a motivației (MET), terapii comportamentale (de exemplu, întărire comunitară, managementul contingencelor), facilitarea în 12 pași (TSF), terapie psihodinamică / terapie interpersonală (IPT), manuale de auto-ajutor, autocontrol comportamental, intervenții scurte, managementul de caz și terapii de grup, de cuplu și de familie. Există dovezi care să sprijine eficacitatea tratamentului integrat pentru pacienții cu comorbiditate între o tulburare a consumului de substanțe și alta tulburare psihiatrică; un astfel de tratament include combinarea terapiilor psihoso-sociale utilizate pentru tratarea tulburărilor specifice consumului de substanțe cu abordări de tratament psihosocial pentru alte diagnostice psihiatricice (de exemplu, CBT pentru depresie). 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

În cadrul programelor specializate de tratament pentru tulburările legate de substanțe sunt de obicei disponibile diverse forme de intervenții psihosociale. Aceste abordări sunt elementul de bază pentru consumatorii de substanțe din anumite clase (de ex. cannabis), pentru care nu există tratamente farmacologice cu eficacitate dovedită. O cantitate din ce în ce mai mare de

date din studii clinice controlate privind eficacitatea sugerează că psihoterapia este superioară ca tratament pentru pacienții cu tulburări legate de consum de substanțe față de abordările restrictive sau punitive. Totuși, niciun tip de psihoterapie nu s-a demonstrat în mod constant superior față de alte tipuri. Chiar și psihoterapiile scurte par a avea efecte durabile la pacienții cu tulburări datorate consumului.

### Rolul tratamentelor psihosociale

Tratamentele psihosociale pentru tulburările legate de consum de substanțe încearcă să contracareze consumul compulsiv de substanțe, aducând modificări în comportamentele pacienților, procesele gândirii și la nivelul reglării și funcționării sociale. Deși tehniciile și teoriile acțiunilor terapeutice variază mult în funcție de diferitele abordări revizuite mai jos, toate se raportează la unul sau mai multe obiective dintr-un set comun:

- 1) Creșterea motivației pentru a opri sau a reduce consumul de substanțe,
- 2) Învățarea abilităților de coping și a abilităților sociale,
- 3) Schimbarea contingențelor de întărire,
- 4) Identificarea și gestionarea emoțiilor,
- 5) Îmbunătățirea sprijinului social și a funcționarii interpersonale.

‘Ghidul britanic’ (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update  
2017 Independent Expert Working Group, 2017)

O provocare centrală pentru clinicienii care tratează indivizi cu tulburări ale consumului de substanțe este că simptomul principal, consumul compulsiv de substanțe, are ca efect, cel puțin la început, euforia sau ieșirea din disforie, efectele aversive dureroase ale consumului de substanțe apărând la ceva timp după efectele recompensatoare. Acest lucru contrastează cu modul în care se desfășoară majoritatea altor tulburări psihiatriche (de ex. tulburările de dispoziție sau anxietate), în care simptomele primare sunt dureroase sau aversive. Mai mult, consumul de substanțe a ajuns să servească unei funcții importante în viață individului, în momentul în care se solicita tratamentul. Recuperarea susținută dintr-o tulburare de consum de substanțe implică atât renunțarea la un element valoros al vieții, cât și dezvoltarea unor comportamente, modele de gândire și relații care servesc funcțiilor îndeplinite anterior de consumul de substanță.

Tratamentele psihosociale sunt adesea esențiale pentru multe aspecte ale acestui proces de recuperare: susținerea motivației este necesară pentru a renunța la recompensele consumului de substanțe, pentru a tolera disconfortul simptomelor de sevraj pe termen scurt și pe termen lung și pentru a mobiliza energia în scopul evitării recăderii, în ciuda episoadelor de craving care pot apărea de-a lungul vieții. Abilitățile de coping sunt necesare pentru a gestiona și a evita situațiile care pun individul la risc crescut de recădere. Trebuie căutate și utilizate surse alternative de recompensă sau ameliorare a simptomelor, pentru a înlocui consumul de substanțe. Afectele disforice, cum ar fi furia, tristețea sau anxietatea, trebuie gestionate în moduri care nu implică consumul continuu de substanțe. Trebuie dezvoltate sau reparate relațiile sociale care susțin recuperarea.

Pacienții cu tulburări de consum de substanțe variază foarte mult, în funcție de nevoia pe care o au în fiecare din aceste aspecte ale recuperării iar tratamentul scurt sau metodele de autoajutare pot fi suficiente pentru recuperarea pacienților extrem de motivați, cu o bună funcționare interpersonală și sprijin social. Cu toate acestea, niciunul dintre aceste procese

nu se poate presupune că are loc pur și simplu ca urmare a dezintoxicării sau administrării de medicamente. Este esențial ca aceste aspecte psihosociale ale recuperării să fie evaluate în timpul planificării tratamentului, pentru a determina necesitatea tratamentelor comportamentale.

### **Relația dintre tratamentele psihosociale și cele farmacologice în tulburările legate de consum de substanțe**

Conform 'Ghidului britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), cercetările au demonstrat că utilitatea farmacoterapiei pentru tulburările de consum de substanțe poate fi limitată, cu excepția cazului în care aceasta este administrată în asociere cu psihoterapie adjuvantă. De exemplu, tratamentul de menținere cu naltrexonă pentru dependența de opiate este afectat de rate mari de abandon precoce, care pot fi diminuate prin terapie concomitantă (comportamentală sau de familie). Fără psihoterapie complementară, utilitatea disulfiramului poate fi limitată, în parte datorită ratelor scăzute de aderență la medicație; cu toate acestea, eficiența sa poate fi sporită atunci când este administrat în contextul unui contract cu un membru al familiei sau cu o altă persoană semnificativă. Tratamentul de menținere cu metadonă pentru dependența de opiate este tratamentul farmacologic cel mai de succes al unei tulburări de consum de substanțe, cu dovezi substanțiale ale impactului său asupra menținerii în tratament și ale asocierii cu reducerea consumului de opiate și a activității ilegale. Cu toate acestea, eficacitatea programelor variază mult în raport cu calitatea și cantitatea serviciilor psihosociale auxiliare prestate. Mai mult, McLellan și colab. au arătat că menținerea cu metadonă are rezultate acceptabile doar pentru o mică parte dintre pacienți și că rezultatul este îmbunătățit proporțional cu intensitatea serviciilor psihosociale concomitente. Mai recent, o meta-analiză a confirmat că o combinație între tratamentul psihosocial și cel de menținere cu metadonă a determinat reduceri mai mari ale consumului de heroină la persoanele dependente de opiate, decât tratamentul de menținere cu metadonă.

Aceste descoperiri sugerează că, chiar și cele mai eficiente farmacoterapii pentru tulburările de consum de substanțe au limitări care trebuie abordate cu intervenții psihosociale.

În primul rând, medicamentele tratează frecvent doar o parte din sindromul dependenței de substanțe, lăsând neatinse alte aspecte. De exemplu, metadona este extrem de eficientă pentru ameliorarea simptomelor de sevraj și reducerea impactului utilizării continue a opiatelor dar prin ea însăși are un impact limitat în combaterea deficiențelor sociale care rezultă din consumul de substanțe prelungite de dinainte de intrarea în tratament a unui pacient. De asemenea, majoritatea medicamentelor au efecte variabile sau parțiale asupra simptomului țintă.

În al doilea rând, efectele secundare sau efectele întârziate ale medicamentelor pot limita acceptabilitatea și aderența.

În al treilea rând, medicamentele vizează de obicei o singură clasă de substanțe, în timp ce abuzul de substanțe multiple este normă în populațiile de pacienti.

În al patrulea rând, reușitele obținute pe parcursul administrării medicamentului tind să se diminueze atunci când tratamentul este întrerupt, în timp ce vulnerabilitatea la recadere se menține pe toata durata vieții.

Strategiile psihosociale pentru combaterea acestor limitări și îmbunătățirea eficacității farmacoterapiei include:

- 1) creșterea motivației unui pacient de a opri consumul de substanțe prin administrarea medicamentelor prescrise,

- 2) oferirea de îndrumări pentru pacient în utilizarea medicației și gestionarea efectelor secundare ale acesteia,
- 3) menținerea motivației pacientului de a continua medicația după obținerea unei perioade inițiale de abstinență,
- 4) oferirea unei relații terapeutice susținute, care vizează prevenirea intreruperii premature și
- 5) ajutarea pacientului în dezvoltarea unor abilități pentru a se adapta la o viață fără consumul de substanțe.

Importanța tratamentelor psihosociale este consolidată de recunoașterea faptului că există un număr limitat de farmacoterapii eficiente pentru tulburările consumului de substanțe și că, în cea mai mare parte, aceste terapii se rezumă la tratamentul dependenței de opiate, alcool și nicotină. Nu au fost încă dezvoltate farmacoterapii eficiente pentru dependența de cocaină și de alte stimulente, marijuana, halucinogene și sedative-hipnotice. Pentru persoanele care abuzează de acestea din urmă, terapiile psihosociale rămân principalele tratamente.

Deși discuția precedentă a subliniat necesitatea psihoterapiei pentru a spori eficacitatea farmacoterapiei, această secțiune nu ar fi completă fără a ține cont de rolul farmacoterapiei în creșterea eficacității psihoterapiei. Aceste două tratamente au mecanisme diferite de acțiune și efecte țintite care pot contracara punctele slabe ale fiecărui tratament luat în parte. Psihoterapiile aduc schimbări prin mijloace psihologice în aspectele psihosociale ale consumului de substanțe, cum ar fi motivația, abilitățile de a face față, gândurile disfuncționale sau relațiile sociale. Punctele slabe ale acestor tratamente includ un efect limitat asupra aspectelor fiziológice ale consumului sau sevrajului de substanțe. De asemenea, impactul tratamentelor comportamentale tinde să fie întârziat, necesitând practică, sesiuni repetitive și un proces „de lucru”. În schimb, puterea relativă a tratamentelor farmacologice este acțiunea lor rapidă în reducerea simptomelor de sevraj, a craving-ului și a efectelor recompensatoare ale consumului continuu de substanțe. De fapt, farmacoterapiile pentru tulburările de consum de substanțe reduc accesul imediat al pacienților și preocuparea pentru substanță, eliberând pacientul astfel încât să se poată adresa altor preocupări, precum obiectivele pe termen lung sau relațiile interpersonale. Când medicamentele sunt utilizate în asociere cu psihoterapia, rata abandonului terapiei este redusă, deoarece pofta pacientului de a consuma și recăderea în consum sunt atenuate de efectele medicației. În plus, o durată mai lungă de abstinență poate spori și mai mult eficacitatea psihoterapiei prin prevenirea efectelor substanței asupra atenției și a acuității mintale, maximizând astfel capacitatea pacientului de a învăța noi comportamente în terapie.

Datorită acțiunilor complementare ale psihoterapiei și farmacoterapiei, tratamentul combinat are o serie de potențiale avantaje.

Deși factori precum acceptarea pacientului pot limita utilizarea abordărilor combinate, este important de menționat că, pentru tratamentul tulburărilor de consum de substanțe, niciun studiu nu a demonstrat că tratamentele combinate sunt mai puțin eficiente decât psihoterapia sau farmacoterapia.

O serie de tehnici terapeutice studiate au fost recunoscute ca fiind eficiente. Eficiența acestora diferă în funcție de mulți factori, precum personalitatea pacientului, gradul de severitate al adicției, substanța de consum, vîrstă, educație, mediu social, diagnostic dual etc.:

- Terapiile cognitiv-comportamentale
- Terapia pentru creșterea motivației (MET și Interviu motivațional)
- Terapii comportamentale
- Managementul contingențelor
- Întărire comunitară
- Expunerea la stimuli cu tehnici de relaxare
- Terapia aversivă
- Terapiile psihodinamice și interpersonale
- Terapia de grup
- Terapiile de familie
- Grupurile de auto-ajutor și abordările de orientare 12 Pași
- Terapii scurte
- Terapiile auto-ghidate
- Hipnoza

## **5). CADRUL TERAPEUTIC (SETTING)**

Centrele de asistență pentru consumatorii de substanțe variază în ceea ce privește disponibilitatea, modelele de tratament, gradul de accesibilitate, gradul de prezență a substanțelor cu potențial de abuz, disponibilitatea serviciilor medicale, psihiatricice, psihologice și sociale, creând astfel o rețea complexă de servicii.

Pacienții ar trebui tratați în cel mai puțin restrictiv serviciu care le asigură siguranța și eficiența tratamentului. 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006)

Aceste servicii variază mult ca disponibilitate, în diferite țări dar și în diferitele arii geografice ale României.

Cele mai comune centre disponibile sunt spitalul, centrele rezidențiale, spitalizările de zi și programele ambulatorii. Decizia privitoare la alegerea centrului trebuie bazată pe abilitățile pacientului de a coopera și de a avea beneficii de la respectivul program. Pacienții se vor mișca de la un centru la altul, în baza acestor factori și a unor evaluări de proces. 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006)

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) propune criterii specifice pentru diferențele tipuri de centre, bazate pe următorii factori:

1. Capacitatea și motivația pentru tratament;
2. Abilitățile de autoîngrijire;
3. Mediul încadrător (ce poate fi suportiv sau de risc);
4. Nevoia de structură, suport și supraveghere pentru siguranța sa;

5. Nevoia de tratamente specifice pentru condiții psihiatrice sau medicale comorbide;
6. Nevoia de un tratament de o anumită intensitate, ce poate fi disponibil doar într-un anumit tip de centru;
7. Preferința pacientului pentru un anumit centru.

## **Spital**

Criteriile din 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) pentru spitalizare sunt:

1. Pacienți cu supradoză ce nu pot fi tratați în siguranță într-un departament de urgență sau într-un program ambulator;
2. Pacienți în sevraj, care se află la risc de a dezvolta forme severe (pacienți dependenți de mai multe substanțe);
3. Pacienți cu condiții medicale acute sau cornice, pentru care dezintoxicarea într-un serviciu ambulator poate fi riscantă (pacienți cu tulburări cardiace severe);
4. Pacienți cu istoric lung și documentat care nu au beneficiat de servicii ambulatorii;
5. Pacienți cu comorbiditate psihiatrică severă sau care se găsesc în pericol pentru sine sau pentru alții (pacienți cu gânduri suicidare, psihoză acută);
6. Pacienți care se regăsesc într-un pericol acut pentru sine sau pentru alții;
7. Pacienți care nu au răspuns la tratamente mai puțin intensive și al căror consum de substanțe ridică riscuri în ceea ce privește sănătatea lor fizică și mentală.

## **Spitalizare de zi și programe ambulatorii intensive**

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) definește aceste servicii ca fiind mai intense și mai structurate decât programele ambulatorii clasice. De exemplu, stabilește ca spitalizare de zi un program cu 20 de ore pe săptămână și un program ambulator intensiv, având 9 ore pe săptămână.

Accesul pacienților la aceste programe poate fi direct din comunitate sau pot fi programe intermediare pentru pacienții care se externează din spital. Sunt pacienți care se află în risc de recădere datorită problemelor motivaționale, prezenței frecvente a craving-urilor, suportului social scăzut, mediului înconjurător simulant la recăderi, comorbidități medicale sau psihiatrice. Obiectivul acestor programe este de a stabiliza pacientul, pentru a-l menține în serviciile de asistență și de a-l motiva pentru trecerea către un serviciu mai puțin intensiv. De asemenea, acest tip de serviciu poate fi folosit pentru persoanele care au avut o recădere recentă și nu necesită dezintoxicare medicală.

Acest tip de program oferă orar prelungit și accesibilitate de weekend.

## **Comunitate terapeutică**

Comunitatea terapeutică oferă servicii sociale, psihoterapeutice, vocaționale bazate pe metoda comunitară de învățare socială. Este un serviciu foarte structurat, bazat pe abstență în cadrul centrului, cu scopul primar de modelare comportamentală, confruntare suportivă între egali, managementul contingențelor, dezvoltare de abilități și ergoterapie. Toate acestea sunt organizate astfel încât să faciliteze aderența la normele sociale și la un stil de viață fără substanțe.

Comunitatea terapeutică are reguli și proceduri stricte și propune șederi pe termen lung (minim 2 ani). 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006)

## Servicii ambulatorii

Serviciile ambulatorii ideale oferă o abordare comprehensivă care include psihoterapie, medicație, dezvoltare de abilități, management de caz, prevenirea recăderilor, terapii motivaționale, manuale de *self-help*, intervenții scurte, terapii de grup, terapii de cuplu, psihoeducație, etc.

Aceste programe reprezintă serviciile în care se regăsesc majoritatea pacienților cu tulburări legate de consum de substanțe. 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006)

Tratamentul ambulatoriu al tulburărilor de consum de substanțe sunt adecvate pentru pacienții ale căror condiții clinice sau circumstanțe de mediu nu necesită un nivel de îngrijire mai intensivă. Cea mai mare parte a terapiei pacienților cu dependență sau abuz de alcool poate avea loc în afara spitalului (de exemplu, îngrijire ambulatorie sau spitalizare parțială), deși pacienții cu sevraj la alcool trebuie să facă detoxificarea într-un mediu care să ofere evaluare clinică frecventă și ajustarea tratamentului necesar. Pentru mulți pacienți cu tulburări asociate consumului de cocaină, experiența clinică și din studii sugerează eficacitatea tratamentului ambulatoriu intensiv, în care sunt utilizate simultan metode terapeutice variate și care se concentrează pe menținerea abstinenței. Tratamentul pacienților cu dependență de nicotină sau cu tulburări asociate consumului de marijuana este ambulatoriu, cu excepția cazurilor în care pacientul este spitalizat din alte motive.

## Management de caz

Conform Standardelor Sistemului Național de Asistență Medicală, Psihologică și Socială a Consumatorilor de Droguri (Agenția Națională Antidrog, 2005), dat fiind faptul că dependența afectează atât de multe fațete ale vieții consumatorului este necesar un continuum complex de servicii care să promoveze recuperarea și să permită pacientului să se integreze în societate ca individ sănătos, liber de drog. Acest continuum trebuie să fie creat astfel încât să determine angajament și motivație, prin intermediul unor servicii de asistență adecvate nevoilor (problematicii) depistate în urma evaluării. Asistența trebuie structurată astfel încât să asigure tranziția ușoară de la un serviciu la altul sau de la un nivel de intensitate la altul, în scopul evitării gologilor ocasionate de aceste schimbări și să răspundă rapid la potențialul de risc de recădere. Managementul de caz reprezintă resursa menită să ajute la îndeplinirea acestora.

Managementul de caz oferă pacientului un punct unic de contact cu sistemul de servicii medicale, psihologice și sociale, oferind pacientului continuitate. Funcțiile cuprinse de managementul de caz – evaluare, planificare, stabilirea legăturilor, monitorizare și advocacy – trebuie întotdeauna adaptate nevoilor individuale ale consumatorilor dar și particularităților unei structuri organizatorice de asistență sau ale unui serviciu.

Managementul de caz poate fi implementat de către o persoană care își dedică activitatea exclusiv sprijinirii pacientului, spre a accesa resursele necesare – un manager de caz - sau de către un profesionist care are această responsabilitate, pe lângă funcțiile de terapie și consiliere psihologică.

O abordare asemănătoare recomandă și ‘Ghidul britanic’ (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), care menționează necesitatea unui profesionist cheie în oferirea serviciilor pentru consumatorii de droguri. Lucrătorul cheie este cel care menține contactul cu pacientul, sprijină și coordonează procesul de evaluare, discută cu pacientul planul de tratament, asigură constant revizuirea acestuia și a obiectivelor împreună cu pacientul, oferă informații și sfaturi, intervenții pentru reducerea riscurilor asociate consumului de droguri (în special riscul de supradoză și infecții), intervenții psihosociale pentru creșterea motivației sau prevenirea recăderilor, oferă sprijin în întâmpinarea problemelor sociale (ex. probleme familiale, locuință, angajare), asigură legătura cu alte servicii sau resurse relevante din mediul pacientului sau din comunitate.

În serviciile de tratament specializate pentru dependențe, profesionistul cheie face parte din echipa multidisciplinară și este responsabil pentru coordonarea asistenței atunci când există mai mulți clinicieni sau servicii implicați în tratament, de exemplu un pacient care primește intervenții psihosociale din partea unui psiholog pentru anumite probleme în timp ce se află în tratament în cadrul unui program de menținere cu metadonă și are ședințe periodice cu profesionistul cheie.

Standardele Sistemului Național de Asistență Medicală, Psihologică și Socială a Consumatorilor de Droguri (Agenția Națională Antidrog, 2005) definește următoarele modalități și criterii pentru centrele de asistență pentru consumatorii de droguri:

<b>Modalitate</b>	<b>Descriere</b>	<b>Caracteristici ale pacienților</b>
<b>1.Ambulator de intensitate redusă</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament în cadrul non-rezidențial</li> <li>• Sedere limitată (ore)</li> <li>• Frecvență: ( săptămânal, o dată sau de două ori)</li> <li>• Exemplu: Serviciu de consultație în ambulator, de consiliere</li> </ul>	<p>Pacienți:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnosticați cu grade de severitate care pot fi tratate cu resursele disponibile, sau</li> <li>- care au primit tratament la un nivel mai intensiv și au progresat până la punctul în care pot beneficia de acest nivel de asistență, sau</li> <li>- care pot solicita asistență mai intensivă dar nu sunt pregătiți să se angajeze complet în tratament.</li> </ul>

<b>2. Ambulator de intensitate crescută</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament într-un cadru non-rezidențial, dar cu o intensitate crescută a intervențiilor</li> <li>• Sedere de câteva ore, dimineața, după-amiaza, ambele, noaptea, la sfârșit de săptămână</li> <li>• Frecvență: zilnic</li> </ul> <p>Exemplu: centru de zi</p>	Pacienți: - diagnosticat cu grad de severitate care poate fi tratat în cadrul unui program ambulator, care, în orice caz, necesită reîntărirea în ceea ce privește nivelul de intensitate al asistenței care poate fi oferit zilnic în timpul unor sedințe cu durată de câteva ore. Acest nivel poate implica componente aflate în mod normal în programele rezidențiale, mai structurate.
---	---	---

<p><b>3. Asistență în regim rezidențial</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament în regim închis</li> <li>• Sedere de 24 de ore</li> <li>• Cadru structurat, rezidențial</li> <li>• Include asistență tipic oferită în mediile rezidențiale, asistență medicală, de psihiatrie, psiho-socială, controlul medicației, evaluare, tratament, reabilitare, abordări bazate pe familie.</li> </ul> <p>Exemplu: comunitate terapeutică</p>	<p>Pacienți:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pentru care timpul și structura sunt necesare pentru a integra recuperarea cu dezvoltarea abilităților de coping,</li> <li>- aflați în faza de negare a problemelor legate de consumul de droguri,</li> <li>- la care efectele tulburărilor datorate consumului de substanțe sunt evidente și foarte semnificative, cu afecțiuni multiple, făcând strategiile de creștere a motivației și de prevenire a recăderilor imposibile sau ineficiente într-un cadru ambulator,</li> <li>- cu tulburări cognitive, interferează permanent sau temporar cu relațiile interpersonale sau cu abilitățile de coping,</li> <li>- cu anumite problemegrave medicale, psihologice și sociale care necesită tratament comprehensiv, multidimensional și pe termen lung,</li> <li>- la care mediul de viață este non-protectiv sau de consum de substanțe, relațiile interpersonale sunt haotice sau chiar abuzive, oferind sprijin minim,</li> <li>- cu istoric lung de tratament,</li> <li>- cu probleme legale,</li> <li>- cu performanțe scăzute la școală sau la serviciu, sistem de valori antisociale.</li> </ul>
---	--	--

<b>4. Asistență în regim spitalicesc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament în regim închis</li> <li>• Sedere de 24 de ore</li> <li>• Accentul este pe asistență medicală specializată și specifică</li> <li>• Include asistență tipic oferită în mediile rezidențiale, asistență medicală, de psihiatrie, psihosocială, controlul medicației, evaluare, tratament, reabilitare, abordări bazate pe familie, sub supravegherea unei echipe de profesioniști în domeniul sănătății.</li> </ul> <p>Exemple: dezintoxicarea spitalicească</p>	<b>Pacienți</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la care necesitățile derivate din tulburările datorate consumului de droguri necesită suport de intensitate crescută</li> <li>- cu complicații medicale și probleme mintale moderate și severe.</li> <li>- cu tulburări psihiatrice sau de sănătate sub-acute care necesită toate resursele disponibile în cadrul unui spital cu caracter general sau specializat.</li> </ul>
<b>Intervenții de urgență</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicii de asistență imediată pentru tratamentul complicațiilor acute datorate consumului de droguri, în care cel mai important este riscul imminent cu privire la viața pacientului; în consecință, tehnologia implicată este de tip medical general sau specializat.</li> </ul> <p>Exemplu: Camera de gardă a unui spital</p>	<b>Pacienți</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- care prezintă decompensare datorită unei stări biologice, psihologice sau sociale cu o severitate ce necesită asistență medicală imediată.</li> <li>- cu simptome de intoxicație sau cu sindrom de abstinență severe, prezentând un risc crescut și care necesită asistență din partea unei echipe de profesioniști în domeniul sănătății</li> </ul>

## 6). TESTAREA PENTRU DEPISTAREA SUBSTANȚELOR ÎN PRODUSELE BIOLOGICE

Substanțele și medicamentele prescrise și ilicite pot fi detectate în numeroase probe biologice, printr-o varietate de metode de testare.

Sensibilitatea și fereastra de detecție a diferitelor teste pentru consumul de substanțe pot determina rezultate fals pozitive sau negative. Rezultatele neașteptate sau inconsistente trebuie întotdeauna interpretate, ținând cont de restul informațiilor clinice și nu ar trebui considerate drept rezultate definitive în sine. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

Personalul care realizează testarea trebuie să fie pregătit pentru colectarea probelor biologice și, dacă este cazul, pentru citirea rezultatelor.

### 1. Utilizarea testelor pentru consumul de substanțe

Testarea pentru substanțe poate fi folosită pentru ('Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)):

- Evaluarea inițială și confirmarea utilizării substanței (deși testarea nu confirmă dependența

- sau toleranță și ar trebui folosită alături de alte metode de evaluare).
- Confirmarea complianței la tratament;
  - Monitorizarea consumului ilicit de substanțe, monitorizarea recăderilor și aluncărilor.

Profesioniștii care solicită și cei care acționează pe baza rezultatelor testelor trebuie să fie clari și coerienți, referitor la motivele pentru care solicită testarea și la modul în care va fi folosit rezultatul testului pentru ca această intervenție să fie eficace și să prezinte un raport cost-eficiență favorabil.

Testarea pentru consumul de substanțe la un pacient care a declarat deja consumul nu este, în general, cost-eficace (cu excepția situației când este folosită pentru a identifica non-complianța la tratament).

## **2. Probele biologice folosite în testarea pentru consumul de substanțe**

Urina reprezintă cel mai versatil fluid biologic pentru testare, având și avantajul că poate identifica consumul de substanțe din ultimele zile. Substanțele sunt prezente în concentrații relativ ridicate în urină, cantități suficiente de probe pot fi colectate rapid și în siguranță iar colectarea nu este fizic invazivă.

Saliva are avantajele de a fi mai ușor de colectat iar probele sunt mai dificil de schimbat sau de adulterat dar substanțele sunt prezente în concentrații mai scăzute și probele sunt, de obicei, colectate în cantități mult mai mici decât în cazul urinei. Fereastra de detecție în acest caz este de obicei de 24-48 h pentru majoritatea substanțelor, deci poate fi detectat doar consumul foarte recent.

Testele bazate pe firele de păr nu prezintă o bună eficiență în detectarea consumului foarte recent dar pot fi folosite pentru detectarea consumului din ultimele luni. Deoarece viteza de creștere a firului de păr este relativ constantă la 1 cm pe lună, fereastra de detecție poate fi de câteva luni sau mai mult. În mod normal, testarea bazată pe firele de păr poate detecta consumul de substanțe la un moment dat, în ultima lună și poate fi folosită pentru a compara consumul din mai multe luni dar nu poate diferenția consumul ocasional de cel continuu. Testele bazate pe firele de păr se realizează de obicei în laboratoare specializate.

## **3. Tipuri de teste**

Majoritatea testelor pentru consumul de substanțe prezintă două tipuri separate de analiză:

- Un test de screening;
- O etapă de confirmare sau clasificare, dacă este cazul.

Testele de screening sunt rapide, ieftine, ușor de realizat și utile în practica clinică. Totuși, aceste teste prezintă un risc mai ridicat de rezultate fals pozitive sau fals negative și rezultatele ar trebui interpretate, ținând cont de limitările acestor teste. Astfel de teste de screening calitative sunt disponibile pentru urină și pentru salivă și pot fi folosite la nivelul laboratorului sau al clinicii. Dacă rezultatul testului prezintă o importanță deosebită sau ca urmare a acestui rezultat, va fi luată o decizie semnificativă, trebuie folosită o metodă de testare de confirmare (preferabil cantitativă), de obicei realizată în cadrul unui laborator cu tehnici specializate. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

#### **4. Alegerea unui plan adecvat de testare**

Screeningul aleatoriu intermitent pentru consumul de substanțe este probabil cea mai practică și cost-eficace opțiune pentru obținerea unor informații fiabile despre consumul recent de substanțe al unui individ. De obicei, este folosit mai frecvent în etapele de evaluare și de angajare în tratament, când atenția este concentrată asupra stabilizării unui consum ilicit și problematic de substanțe. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

Mulți pacienți admit consumul continuu de substanțe fără a fi necesară testarea repetată, mai ales dacă este clar că această informație este primită într-un mod pozitiv, cu îngrijorare și nu cu dezamăgire sau frustrare. Testarea poate fi astfel minimalizată, deși este posibil să fie totuși necesară pentru a evalua complianța la tratament.

Testarea pentru consumul de substanțe poate reprezenta o componentă a unei intervenții specifice, utilizând principii de gestionare a contingențelor. În această situație, planul de testare trebuie să fie în concordanță cu principiile intervenției.

#### **5. Proceduri de testare pentru consumul de substanțe.**

Este recomandată existența unor proceduri scrise pentru colectarea și depozitarea probelor biologice, trimiterea lor către un laborator și discutarea și gestionarea rezultatelor. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

Probele de urină pot fi predispuse către probleme de adulterare, substituție, lipsă de complianță și abstență obținută special în scopul unei testări anunțate. Diluția probei, consumul de cantități mari de lichide, adăugarea unor alte substanțe chimice (de exemplu, sare, săpun sau înălbitor) sau substituția cu o altă probă pot interfera negativ cu rezultatul testării. Un rezultat pozitiv poate fi obținut prin adăugarea directă a unei substanțe sau prin substituția cu o probă obținută de la un consumator. De asemenea, abstența anterior recoltării probei poate produce un rezultat negativ iar ingestia de substanțe sau medicamente obținute în mod legal poate fi folosită pentru a masca substanțele obținute ilicit.

În practica clinică de rutină, poate fi necesară supervizarea strictă, inclusiv observarea directă a colectării probei de urină dar ar trebui să existe o serie de măsuri, pentru a limita posibilitatea de manipulare a probei și pentru a verifica integritatea acesteia, precum examinarea culorii și temperaturii specimenului. În cazul observării directe a colectării probei de urină, este necesar consimțământul informat al pacientului. În cazul în care pot exista consecințe semnificative ale unui rezultat pozitiv sau negativ, procedurile ar trebui să fie mai riguroase. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

Testele de screening urinar variază în funcție de sensibilitate, specificitate și cost. Profesionistul trebuie să cunoască specificațiile tehnice ale testelor folosite.

#### **6. Reducerea riscurilor asociate consumului de substanțe (*Harm Reduction*)**

Harm Reduction – Reducerea Riscurilor, este un set de idei și strategii practice, menite să reducă consecințele negative asociate consumului de substanțe. Harm Reduction este, de asemenea, o mișcare pentru dreptate socială, construită pe respectarea și încrederea în drepturile persoanelor consumatoare de substanțe.

Harm Reduction se referă la politicile, programele și practicile care urmăresc reducerea efectelor negative asupra sănătății, consecințele sociale și economice ale consumului de substanțe, fără a reduce în mod necesar consumul de droguri. Harm Reduction este dedicat persoanelor consumatoare de substanțe, familiilor lor și comunității. (P. Denning, J. Little, 2012)

Obiectivele serviciilor de Harm Reduction sunt:

- Prevenirea infectării cu HIV, hepatita C și alte boli ale sângei;
- Prevenirea răspândirii bolilor cu transmitere sexuală;
- Reducerea consumului de substanțe;
- Reducerea supradozării și a deceselor provocate de aceasta în rândul persoanelor consumatoare;
- Creșterea autocontrolului asupra consumului de substanțe;
- Reducerea stigmatizării persoanelor consumatoare.

Harm Reduction stabilește o ierarhie a obiectivelor adresându-se celor mai mediate și realistice pentru reducerea riscurilor de consum și un eventual ulterior o abordare către abstinență.

Modelul Harm Reduction este bazat pe realitatea faptului că orice schimbare comportamentală necesită un proces cu faze succesive, în care ambivalența, răsunsurile de rezistență și recăderile sunt parte din proces. În loc să se focuseze pe un rezultat final (indiferent dacă este consum controlat sau abstinență), Harm Reduction se focusează pe prioritățile imediate, întâlnite în procesul de recuperare. Acest model a apărut ca o alternativă la modelele existente, precum cele morale, cele medicale, cele confruntative, etc. Acestea au fost modelele utilizate în ultimii 50 de ani, odată cu apariția a ceea ce s-a numit *Războiul împotriva drogurilor* (început în anii 70). (P. Denning, J. Little, 2012)

Conform Standardelor Sistemului Național de Asistență Medicală, Psihologică și Socială a Consumatorilor de Droguri (Agenția Națională Antidrog, 2005), acest tip de program urmărește reducerea impactului și consecințelor consumului de droguri, prin menținerea cu agoniști de opioace – în cazul programelor substitutive cu agoniști de opioace – prin intervenții minime sau a celor în criză – în cazul programelor de schimb de seringi și/ sau alte măsuri adresate reducerii riscurilor, acolo unde este cazul, la care se asociază intervenții psiho-sociale destinate reducerii consumului, schimbării căii de administrare sau a drogului consumat sau întreruperii consumului și menținerii abstinenței dar și reabilitării și reintegrării sociale.

Servicii oferite în cadrul programelor de Harm Reduction (Standardele Sistemului Național de Asistență Medicală, Psihologică și Socială a Consumatorilor de Droguri - Agenția Națională Antidrog, 2005):

- Substituție cu agoniști de opioace;
- Substituție cu heroină;
- Oferirea de material steril de injectare și schimbul de seringi;
- Oferirea de prezervative;
- Intervenții în criză, asistență medicală, psihologică și socială de bază, vaccinări;

- Depistarea patologiilor asociate și facilitarea trimiterii către servicii specializate;
- Informare și/sau servicii de consiliere psihologică în scopul practicării sexului protejat, a unui consum fără risc;
- Informare cu privire la serviciile de asistență medicală, psihologică și socială existente;
- Acoperirea necesităților de bază: alimentație, igienă, odihnă, îmbrăcăminte;
- Testarea puritatei substanțelor;
- Consiliere pre și post-testare HIV;
- Suport și sprijin în vederea creșterii calității vieții, prin intervenții de tip peer education (educație între egali).

## **2. CANNABIS ȘI CANNABINOIZI SINTETICI**

Planta de cannabis conține peste 400 de compuși chimici, dintre care au fost identificați aproximativ 60 de cannabinoizi. Tetrahidrocannabinolul (THC) este compusul principal care produce efectele psihooactive (high-ul) și poate fi anxiogen. Un alt compus foarte studiat în ultimul timp este cannabidiolul (CBD), despre care se crede că are efecte benefice pentru sănătatea umană și are efect anxiolitic.

Moduri de consum:

- Marijuana care conține tetrahidrocanabinol (THC), în procent de 1 - 5%;
- Hașiș, charas și răsină de cannabis care conțin THC, în procent de 10 - 20%;
- Cannabis lichid și ulei de hașiș care conțin THC, în procent de până la 60%.

O țigară de marijuana conține de obicei 300-500 mg material vegetal, conținutul de THC din acesta fiind de aproximativ 1-2%. Astfel, doza de THC dintr-o singură țigară fumată este de 2.5-5 mg ținând cont de faptul că doar până la 50% din THC este absorbit de fapt. Alți autori estimează că între 0.25 mg și 12 mg de THC ajung în sânge după un „joint tipic”. Totuși, noile varietăți de cannabis precum „skunk” pot produce cantități mult mai mari de THC, de până la 150 mg sau chiar 300 mg.

Modul de consum/ administrare influențează biodisponibilitatea THC. Fumatul sau consumul la vaporizator are o biodisponibilitate de aproximativ 10 – 35%, intoxicația se produce la aproximativ 1 minut, cu un vârf la 15 – 30 minute și persistă aproximativ 4 ore. Ingestia orală are o biodisponibilitate de 5 – 20%, intoxicația apare după 30 minute, cu un vârf la 2 - 3 ore și o persistență de aproximativ 12 ore.

Consumatorul tipic poate necesita doar 2-3 mg de cannabis pentru a atinge starea dorită, dar consumatorii cronici de cantități ridicate de cannabis pot necesita doze mult mai mari pe zi, fiind descrise și doze de 420 mg/ zi.

### **Mecanism de acțiune și metabolism**

Odată administrat, THC-ul este puternic legat de proteinele plasmatici. Datorită profilului său lipofilic, THC-ul trece bariera hematoencefalică, pentru a se lege de receptorii cannabinoizi. Se cunosc două subtipuri de receptori cannabinoizi, CB1 și CB2. Receptorii CB1 se găsesc în

concentrații mari în ganglionii bazali (sistemul de recompensă, învățare, control motor), cerebel (coordonarea senzitivo-motorie), hipocamp (memorie) și cortexul cerebral (planificare, inhibare, cognitie). THC-ul acționează asupra CB1 ca agonist parțial.

Localizare receptor CB1	Manifestări clinice
Cortex cerebral	Modificări ale conștiinței, tulburări ale percepției, tulburări de memorie, delir, halucinații
Hipotalamus	Creșterea apetitului
Trunchiul cerebral	Efect antiemetic, tahicardie, scăderea presiunii vasculare, diminuarea durerii, reducerea spasticității, reducerea tremorului, somnolență
Ganglionii bazali	Scăderea timpului de reacție
Cerebel	Reducerea spasticității, tulburări de coordonare
Hipocamp	Tulburări de memorie
Nucleul accumbens	Sistemul de recompense și motivația
Amigdala	Creșterea sau scăderea anxietății și a panicii
Măduva spinării	Alterează sensibilitatea la durere

Prin efectele asupra acestui receptor (CB1), cannabisul determină și creșterea eliberării de dopamină. De asemenea, cannabisul prin cannabidiol (CBD) acționează și asupra unor receptori opioizi.

Receptorul cannabinoid de tip 2 (CB2) este prezent la nivelul sistemului imun, rolul său fiind neclar.

Receptorul CB2 se regăsește la nivel periferic în sistemul imunitar și poate modifica răspunsul imun al organismului precum și reacțiile inflamatorii ale acestuia.

Cannabisul, prin CBD, acționează și asupra receptorului serotoninei 5-HT<sub>1A</sub>, având astfel un efect anxiolitic.

Au fost descriși și cannabinoizi endogeni precum anandamida și 2-arachidonil-glicerol. Sistemul endocannabinoid joacă un rol în dezvoltarea sistemului nervos, în plasticitatea sinaptică și în răspunsul la „insulte” endogene sau din mediu.

THC este metabolizat majoritar în ficat, obținându-se 11-OH-THC, care este cu 20% mai potent decât THC-ul. 11-OH-THC-ul se leagă în principal de receptorii CB1 inhibând eliberarea de acid gama-aminobutiric (GABA) în spațiul sinaptic. 11-OH-THC prezintă un efect important la nivelul hipocampului care este implicat în memorie.

Prezența metaboliților de cannabis poate fi testată în urină, sânge, salivă, transpirație și în firul de păr. Cannabisul este detectat în sânge timp de câteva zile la utilizatorii cronici dar este greu de estimat cât de recent a fost consumul. În acest sens, poate fi util raportul dintre THC și 9-carboxi-THC. Utilizatorii ocazionali pot prezenta metaboliți ai cannabisului în urină între 7 și 10 zile, în timp ce utilizatorii cronici pot prezenta metaboliți în urină timp de 2 -4 săptămâni. THC-ul poate fi detectat în saliva, până la 28 de zile.

Testarea urinară poate detecta doar un consum anterior, fără a putea fi folosită pentru diagnosticarea intoxicației acute. (Levounis et al., 2016)

## Efectele consumului de cannabis

Efecte fizice cronice, după consum de doze ridicate:

- Reducerea testosteronului;
- Reducerea cantității de spermă;
- Reducerea fertilității la femei;
- Reducerea greutății fetale;
- Posibila ginecomastie (dezvoltarea exagerată a glandelor mamare la bărbat).

La ora actuală, consecințele respiratorii și cardiovasculare ale consumului cronic de cannabis sunt destul de clare și bine documentate.

Momentan, există dovezi conform cărora cannabisul este asociat cu:

- declanșarea (‘triggering’) unui infarct miocardic acut;
- creșterea riscului de accident vascular cerebral și de hemoragie subarahnoidiană;
- un risc crescut de prediabet;
- un risc *mai scăzut* de sindrom metabolic sau diabet;
- simptome respiratorii mai grave și bronșite mai frecvente;
- tumori testiculare;
- dezvoltarea unor tulburări psihiatricice precum schizofrenie, tulburări depresive, tulburare de anxietate socială și alte tulburări legate de consumul de substanțe;
- idează suicidară, tentative de suicid și tentative de suicid reușite;
- creșterea numărului de accidente de mașină;
- o rată de șomaj mai ridicată și un venit mai scăzut;
- afectarea rezultatelor școlare și academice;
- afectarea funcționării sociale.

Nu este susținută științific asocierea consumului de cannabis cu cancerul pulmonar sau cu cancere la nivelul capului sau gâtului, fiind menționată legătura prin consumul concomitant de tutun sau alte substanțe.

Aceste riscuri variază în funcție de o serie de factori precum modul de consum, vârstă la primul consum, durata și frecvența consumului, potența cannabisului consumat și existența comorbidităților.

Prin urmare, unii autori recomandă, evitarea folosirii cannabisului *în scopuri medicinale* la persoanele mai tinere de 25 de ani, la cei cu istoric de tulburări legate de consumul de substanțe, la cei cu istoric personal sau familial de tulburări psihiatricice, la cei cu sistemul imunitar, cardiovascular sau respirator compromis și la femeile însărcinate.

## **Intoxicația**

Intoxicația cu cannabis are atât efecte psihologice, cât și fiziologice. Intoxicația cu cannabis poate produce efecte plăcute, relaxare, creșterea socializării și amplificarea percepțiilor vizuale și auditive precum și distorsionarea percepției timpului. De asemenea, intoxicația poate produce stări de anxietate și disforie care pot conduce la izolare socială, panică și uneori paranoia. De obicei efectele neplăcute apar la consumatorii fără experiență. Simptomele fiziologice sunt: creșterea apetitului, tahicardie și tahipnee, creșterea tensiunii arteriale și hipotensiune ortostatică, eritem ocular și uscarea mucoasei bucale, reducerea presiunii intraoculare. Rare pot apărea nistagmus, ataxie și vorbire neinteligibila.

## **Managementul intoxicației**

Abordarea intoxicației cu cannabis este în primul rând suportiv și trebuie să țină cont de vârstă și de condițiile individuale ale fiecărui pacient.

Intervențiile în mediul pacientului cu scopul de a evita stimularea cravingului s-au dovedit a fi eficiente pentru scăderea simptomatologiei de sevraj, în special a anxietății. Anxietatea și disforia pot fi abordate și cu benzodiazepine.

## **Toleranță**

Dezvoltarea toleranței la cannabis este un subiect controversat. Deși mulți consumatori continuă să obțină efectele dorite consumând aceeași doză și, deși a fost descris fenomenul de toleranță inversă (sensibilizare), fenomen în care consumatorii veci prezintă efecte mai puternice ale consumului decât consumatorii noi, totuși, unele persoane ajung să consume cantități foarte ridicate de THC, de ordinul sutelor de miligrame, fără ca acestea să fie toxice. De asemenea, existența toleranței la efectele asupra dispoziției, pulsului, presiunii oculare și activității psihomotorii este susținută și de teste de laborator.

În general toleranța apare rapid, într-o perioadă de ordinul zilelor, și dispără, de asemenea, rapid. Este posibil ca persoanele cu un consum redus, precum cel observat în multe țări, să nu prezinte toleranță observabilă. Toleranța prezintă și o limită superioară individuală iar depășirea acestei limite duce la creșterea riscului de apariție a fenomenelor psihotice.

## **Sevraj**

În prezent este recunoscută existența sevrajului la cannabis.

Sevrajul apare la aproximativ 90% dintre persoanele cu diagnostic de dependență conform ICD-10, afectând mai semnificativ calitatea vieții adolescentilor de sex masculin și tinerilor adulți. Sevrajul poate fi incomfortabil și perturbator dar nu pune viața în pericol. Datorită distribuției THC-ului în țesutul adipos, timpul de eliminare din organism este mai lung dar și simptomatologia de sevraj poate fi mai lungă.

Sevrajul apare la aproximativ 24 ore de la ultima administrare, atingând un vârf la 1 săptămână și poate dura 2 - 4 săptămâni. Anumite simptome de sevraj pot continua pe o perioadă mai lungă; de exemplu tulburările de somn (insomnia), iritabilitatea și tensiunea fizică, ceea ce poate conduce la recăderi.

Sevrajul se poate manifesta prin:

- craving de cannabis;
- iritabilitate;

- nervozitate sau anxietate;
- agresivitate crescută;
- neliniște;
- furie crescută;
- tulburări de somn;
- vise ciudate;
- scădere dispoziției;
- scădere apetitului;
- transpirații;
- tremor;
- dureri de cap;
- dureri de stomac.

Severitatea sevrajului este corelată cu cantitatea totală și cu puterea cannabisului folosit anterior, precum și cu factori genetici și de mediu.

### **Managementul sevrajului**

O serie de medicamente au fost studiate în sevrajul la cannabis și au prezentat rezultate pozitive:

- Gabapentin (1200mg/zi);
- Analogi THC (dronabinol, nabiximol);
- Mirtazapină și zolpidem (pentru tulburări de somn).

Atomoxetina, litiul, buspirona, acidul valproic, bupropionul, nefazodona, venlafaxina, fluoxetina și escitalopramul nu au prezentat nici un efect sau au agravat sevrajul.

Quetiapina a îmbunătățit somnul și apetitul dar a accentuat craving-ul.

Exercițiile aerobice par să aibă un efect benefic.

Tratamentul simptomatic pentru greață, anxietate și insomnie s-a dovedit util. În cadrul studiilor clinice sau a recomandărilor din alte ghiduri clinice apar:

- metoclopramid 10-20mg de 3 ori pe zi pentru greață;
- paracetamol pentru analgezie;
- diazepam 5-10mg de 4 ori pe zi pentru maxim 7-10 zile;
- olanzapină 2.5-5mg de 2 ori pe zi, la nevoie pentru maxim 7-10 zile pentru agitație, care nu este controlată de diazepam;
- nefazodona pentru ameliorarea simptomelor anxioase și a durerilor musculare (Haney et al. 2004);

## **Dependență**

Dependență este în general raportată după consumul frecvent de cantități mari de cannabis. Cel mai adesea, se tratează în regim ambulatoriu. 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006).

### **Managementul dependenței**

În tratamentul dependenței de cannabis există mai multe abordări, abordarea bio-psiho-socială fiind cea mai eficientă. Nu există medicație specifică pentru dependența de cannabis.

#### **a. Psihoterapie**

În general, abordarea psihoterapeutică este de primă intenție și ar trebui să combine tehnici de prevenire a recăderilor cu terapie cognitiv comportamentală și terapii de creștere a motivației (interviu motivațional), în funcție de stadiul schimbării în care se găsește pacientul. De asemenea, pacienților cu dependență de cannabis li se recomandă terapii de grup. Adolescentii și tinerii dependenți de cannabis trebuie să participe la terapie de familie, ca intervenție de primă intenție.

#### **b. Tratament cu substanțe agoniste.**

Tratamentul cu THC a fost evaluat în 3 studii, care au inclus 305 pacienți și au demonstrat că acesta nu a fost eficace asupra abstinenței însă a fost asociat cu o sansă mai crescută (29%) de terminare a tratamentului.

#### **c. Tratament cu substanțe antagoniste**

În acest sens este studiat rimonabantul (agonist parțial CB1). Nu au fost publicate rezultate la acest moment.

#### **d. Alte tipuri de tratamente:**

Antidepresivele SSRI, antidepresivele cu acțiune mixtă (noradrenergică și serotoninergică), stabilizatoarele de dispoziție, buspirona și N-acetil-cisteina nu par a crește probabilitatea de abstinență la finalul tratamentului.

N-acetil-cisteina (doza de 1200 mg, po, de 2 ori pe zi) a arătat într-un studiu scăderea probabilității obținerii de teste urinare pozitive în comparație cu placebo (Gray et al. 2012).

Bupropionul și atomoxetina prezintă, probabil, o valoare scăzută în tratamentul dependenței.

Gabapentina a prezentat rezultate pozitive într-un studiu, fiind de interes pentru studii viitoare alături de oxitocină și N-acetil-cisteină.

Zolpidem a fost utilizat cu success pentru tulburările de somn din perioada de abstinență la cannabis.

## **Tulburări induse de consumul de cannabis**

### **1. Tulburarea psihotică acută indusă de cannabis**

Aceasta prezintă un debut rapid după consumul de cantități ridicate de cannabis, durează ore sau zile și se poate manifesta prin:

- Confuzie;
- Idei delirante;

- Halucinații;
- Simptome paranoide;
- Labilitate afectivă;
- Dezorientare;
- Depersonalizare;
- Amnezie temporară.

Riscul dezvoltării acestei tulburări este cu atât mai mare cu cât cantitatea de THC consumată este mai mare, variind în funcție de pragul individual de toleranță. De asemenea, CBD-ul pare a reduce acest risc. Astfel, cel mai mare risc există în cazul consumului cannabisului cu cantități ridicate de THC și cantități reduse de CBD.

Spre deosebire de schizofrenie, acest tip de tulburare psihotică pare a fi caracterizată de:

- Simptome hipomaniacale mai frecvente;
- Tulburări de gândire specifice schizofreniei mai rare;
- Răspuns rapid la tratamentul antipsihotic;
- Risc crescut de recădere, dacă se continuă consumul de cannabis.

Consumul de cannabis poate precipita episoade psihotice la pacienții vulnerabili și este asociat cu apariția mai devreme a primului episod psihotic la pacienți cu schizofrenie (în medie 6,9 ani mai devreme). 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006)

## **2. Flashback**

Flashback-urile reprezintă amintiri spontane și involuntare ale experiențelor induse de o substanță. În general apar la cei care au folosit înainte alte substanțe capabile să producă astfel de fenomene (precum LSD).

## **3. Sindrom amotivațional**

Sindromul amotivațional apare după consumul cronic și semnificativ de cannabis, fiind caracterizat de:

- Apatie cronică;
- Comportament asocial, fără „direcție”, fără obiectivele normale ale vieții.
- Ruminații mentale (gândire excesivă).

Acest sindrom este controversat, existând și dileme dacă de fapt, atât consumul de cannabis cât și sindromul amotivațional nu reprezintă manifestări diferite ale unei patologii subiacente. Nu există o recomandare pentru un anumit tratament specific.

## **CANNABINOIZI SINTETICI**

Canabinoizii sintetici sunt prezenți în multe dintre substanțele noi cu proprietăți psihooactive (SNPP) și prezintă efecte adverse impredictibile și mai severe decât cele ale cannabisului, inclusiv delirium, episoade psihotice, crize epileptice și agitație severă.

În 2014, existau în Europa 134 de tipuri diferite de cannabinoizi sintetici raportate, numeroase decese fiind asociate la nivel mondial cu uzul acestora (de exemplu 45 de decese pe durata unui an în Noua Zeelandă). Aceste substanțe poartă denumiri diferite precum ‚Spice’, ‚K2’, ‚Mr. Nice Guy’, ‚Spice Gold’, ‚Spice Diamond’, „Yucatan Fire’ și ‚Fake Cannabis’.

Cannabinoizii sintetici pot fi agoniști parțiali sau totali la nivelul receptorilor cannabinoizi, fiind deseori mai potenți decât cannabisul; de exemplu AMB-FUBINACA este de 85 de ori mai potent decât THC. De asemenea, celelalte substanțe din cadrul cannabisului, care pot balansa efectele acestuia, nu sunt prezente în cadrul substanțelor sintetice. Cannabinoizii sintetici acționează și asupra enzimelor care metabolizează diverse substanțe și medicamente precum citocromul P450 și UGT, existând astfel un risc crescut de interacții.

Debutul efectelor cannabinoizilor sintetici apare rapid după inhalare sau consum intranasal, durată acestora variind de la ore la zile. Folosirea testelor urinare este clinic irelevantă, ca urmare a disponibilității reduse a testelor, absenței testelor urinare rapide și a varietății din ce în ce mai mari a compușilor.

Efectele clinice ale consumului sunt similare cu cele ale consumului de cannabis, criteriile specifice acestuia putând fi aplicate și în cazul consumului de cannabinoizi sintetici. Totuși, aceste substanțe determină frecvent o simptomatologie mai severă care, ocazional, se poate dovedi a fi letală.

Cele mai frecvente simptome ale consumului de cannabinoizi sintetici sunt:

- Episoade psihotice recurente;
- Agitație cu durată de ore și crize epileptice care pot avea consecințe letale din cauza hipertermiei și răbdomiolizei secundare, care pot determina insuficiență renală acută;
- Anxietate severă și atacuri de panică;
- Delirium;
- Afectare cognitive, cu afectarea memoriei și atenției;
- Distonie, dizartrie;
- Greață, emeză și diaree;
- Tachicardie, tahiaritmie și cardiotoxicitate;
- Dureri toracice și infarct miocardic.

Tratamentul intoxicației cu cannabinoizi sintetici este suportiv, la fel ca și în cazul intoxicației cu cannabis.

În cazul intoxicației ușoare sau moderate tratamentul constă în crearea unui mediu sigur și non-stimulant și tratament farmacologic cu benzodiazepine, la nevoie. În cazul intoxicației severe, tratamentul agitației și a simptomelor psihotice include crearea unui mediu sigur și non-stimulant și tratament farmacologic, dacă este necesar pentru siguranța pacientului. Se recomandă utilizarea benzodiazepinelor în tratamentul agitației și al hipertermiei dar și al crizelor epileptice și al distoniei (benzdiazepine cu durată scurtă de acțiune în acest ultim caz). Răbdomoliza secundară agitației severe, hipertermiei, crizelor epileptice și rigidității musculare necesită hidratare adecvată prin administrarea IV de fluide pentru a reduce la minimum riscul de insuficiență renală acută.

Efectele adverse acute și cronice ale consumului de cannabis și de canabinoizi sintetici (Cohen et al.)

Simptome	Tipul efectelor <sup>+</sup>	Tipul substanței	
		Cannabinoizi sintetici	Cannabis
Neuropsihiatricce	Acute	Simptome psihotice severe, printre care: agitație, agresivitate, catatonie, paranoia, halucinații auditive și vizuale, tulburări de percepție și episod psihotic persistent	Tulburări de percepție, dintre care halucinațiile și distorsiunea percepției spațiale reprezintă efecte tipice. Paranoia, agresivitatea și psihoza prelungită au fost observate la utilizatorii vulnerabili și sunt dependente de doză.
	Pe termen lung	Utilizarea cronică poate crește riscul de apariție a unor tulburări psihotice.	Creșterea riscului de tulburări psihotice la persoanele vulnerabile și la utilizatorii noi.
Afective	Acute	Dispoziție depresivă, atacuri de panică, comportament maniacal, depresie și ideație suicidară.	Anxietate și atacuri de panică, mai ales la utilizatorii noi.
	Pe termen lung	Depresie, iritabilitate și anxietate persistentă.	Un risc crescut de apariție a anxietății și tulburărilor afective.
Cognitive	Acute	Tulburări cognitive severe, printre care: afectarea memoriei, deficite de atenție și amnezie.	Gamă largă de deficite cognitive dependente de doză, printre care afectarea atenției, a memoriei de lucru, inhibiție cognitivă și a funcțiilor psihomotorii.
	Pe termen lung	Deficite ale funcțiilor executive, ale memoriei de lucru și atenției.	Afectări ale schimbării seturilor mentale, ale învățării verbale, ale atenției, memoriei pe termen scurt și ale funcțiilor psihomotorii.

Cardiovasculare	Acute	Tahicardie, hipertensiune arterială, infarct miocardic, aritmii, durere toracică și palpitații.	Creșterea activității cardiovasculare, creșterea frecvenței cardiace și scăderea tensiunii arteriale.
	Pe termen lung	Utilizarea îndelungată poate determina creșterea riscului de boli cardiovasculare.	Creșterea riscului de boli cardiovasculare în cazul utilizării îndelungate.
Neurologice	Acute	Amețeli, somnolență, convulsiile, hipertonie, hiperreflexie, hiperextensie, tulburări senzitive și fasciculații.	Amețeli, somnolență și tensiune musculară.
	Pe termen lung	Dovezi preliminare ale unor modificări structurale și funcționale ale sistemului nervos central.	Modificări structurale și funcționale în mai multe regiuni cerebrale, printre care hipocampul și amigdala.
Gastrointestinale	Acute	Greață, vărsături și modificări ale poftei de mâncare.	Hiperemeză și creșterea poftei de mâncare.
	Pe termen lung	Scădere ponderală severă în cazul utilizării îndelungate.	Greutate corporală scăzută la persoanele care consumă în mod regulat.
Altele	Acute	Insuficiență renală acută, durere abdominală, mioză, midriază, xerostomie, hipertermie, oboseală, randomioliză, tuse, tulburări ale capacității de a conduce vehicule.	Bronhdilatație, afectarea capacității de a conduce vehicule.
	Pe termen lung	Boli renale, insomnie, coșmaruri, dependență, toleranță și sevraj.	Un risc crescut de boli pulmonare obstructive, inclusiv cancer pulmonar, creșterea riscului de cancer la nivelul cavității bucale, faringelului și esofagului, dependență de cannabis, toleranță și sevraj.

+Efectul acut se referă la un interval de 0–6 ore, după ultima utilizare a medicamentului; Efectele pe termen lung se referă la 3 săptămâni sau mai mult, după ultima utilizare a medicamentului.

### **3. STIMULENTE ȘI COCAINĂ**

#### **Aspecte generale**

Clasificare:

Amfetamina și derivații acesteia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amfetamine<ul style="list-style-type: none"><li>- Amfetamina</li><li>- Dextroamfetamina</li><li>- Metamfetamina (speed, ice, crystal, crystal meth)</li><li>- Efedrina (ecstasy verde, herbal ecstasy)</li><li>- Catinona și catina (săruri de baie)</li><li>- Metilfenidatul și Pemolina (utilizate pentru deficitul de atenție)</li><li>- Fenilpropanolamina (anorexigen, decongestionant nazal)</li><li>- Anorexigene: Fenfluramina, Dexfenfluramina, Fentermina, Fenproporex, Clobenzorex, Aminorex, Amfepramona (dietilpropion), Fenmetrazina, Mazindol.</li></ul></li></ul>
----------------------------------	---

Droguri de sinteză (sau <i>designer drugs</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amfetamine entactogene (derivați metilenodioxi)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3,4-metilenodioxiamfetamina (MDA, <i>pilula dragostei</i>)</li> <li>- 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA, <i>ecstasy</i>, <i>XTC</i>)</li> <li>- 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA sau MDE, <i>Eva</i>)</li> <li>- N-metyl-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2 butamina (MBDB)</li> </ul> </li> <li>• Amfetamine halucinogene (derivați metoxi)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4-bromo-2,5-dimetoxiamfetamina (DOB)</li> <li>- 4-metyl-2,5-dimetoxiamfetamina (DOM, <i>serenity-tranquility-peace</i> sau STP)</li> <li>- 2,4,5-trimetoxiamfetamina (TMA-2)</li> <li>- Parametoxiamfetamina (PMA)</li> </ul> </li> </ul>
Piperazine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzilpiperazina și derivați</li> </ul>
Metilxantine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cofeina</li> <li>• Teobromina (cacao)</li> <li>• Teofilina</li> <li>• Yerba mate</li> <li>• Alte surse naturale: guarana, yopa, nuca de cola</li> </ul>
Nicotina	
Cocaina	
Efedra	
Khat	

### Medicamente cu efecte similare stimulentelor:

- Bupropionul, care determină efecte stimulente ușoare;
- Modafinilul, cu efecte clinice și farmacologice similare cu ale stimulentelor. (UNODC, 2017)

### Substanțe noi cu proprietăți psihoactive (SNPP)

SNPP-urile includ substanțe cu efecte stimulente, cannabinoide, opioide și/ sau halucinogene.

SNPP-urile stimulente sunt:

- Mefedrona și metilendioxipirovalerona (MDPV), ambele fiind catinone sintetice;
- Benzofurani și analogi de triptamină, precum 2C-B, care pot prezenta proprietăți și stimulente și halucinogene. (UNODC, 2017)

Din punct de vedere chimic, efectul de stimulent al acestor substanțe este mediat prin acțiuni asupra dopaminei, norepinefrinei și serotoninei. Substanțele stimulente variază, în funcție de cât de mult modifică funcțiile acestor transmițători. În mod specific, stimulentele cresc nivelul sinaptic al monoaminelor de stress, facilitând eliberarea acestora, reducând reabsorbția lor și crescându-le capacitatea de a stimula receptorii. Stimularea continuă și intensă a răspunsului la stres produs de aceste substanțe conduce la epuizarea rezervelor de stimulenți naturali și la afectarea sistemului simpatomimetic.

Cocaina, amfetaminele, metilfenidatul și MDPV acționează asupra recaptării dopaminei și norepinefrinei, în timp ce efedrina modifică preferențial recaptarea de norepinefrină. Cocaina, metilonele și mefedrona au și proprietăți serotoninergice. Pe lângă efectul stimulent direct la nivel central, efectul stimulent este mediat și prin intermediul căii dopaminergice mezocorticolimbice.

Calea de administrare a stimulentelor influențează timpul până la apariția efectelor. Când sunt fumate, stimulentele ajung la creier în maxim 8 secunde, ceea ce produce un efect imediat. Concentrația maximă în creier, ca urmare a administrării intravenoase, durează 4 – 7 minute iar prin administrare orală sau intranasală sunt necesare 30-40 minute până la obținerea efectului.

Metamfetamina este, de asemenea, disponibilă sub formă cristalizată, extrem de pură, cunoscută sub numele de crystal meth. Aceasta poate fi inhalată sau fumată. Pulberea de metamfetamină poate fi, de asemenea, dizolvată în apă și injectată intravenos.

Administrarea pe calea intravenoasă și fumatul produc un efect mai intens percepțut de consumatori, datorită unei mai mari biodisponibilități decât pe cale orală sau intranasală.

Cocaina și amfetaminele au metabolizare hepatică și se elimină pe cale urinară. Astfel, amfetaminele și metaboliștii cocainei pot fi detectați prin screening urinar. Amfetaminele și metamfetaminele pot fi detectate până la 2 zile, în timp ce metaboliștii de cocaine pot fi detectați până la 3 - 4 zile.

Nu există teste de screening toxicologic standard pentru celelalte stimulente.

Consumul anumitor medicamente poate conduce la obținerea unor teste fals pozitive: amantadina, bupropion, clorpromazină, desipramină, labetalol, pseudoefedrina, ranitidina, trazodona etc.

Eliminarea amfetaminelor este influențată de PH-ul urinei. Astfel, cu scopul de a manipula testele urinare, consumatorii de amfetamine folosesc doze mari de bicarbonat de sodiu.

Administrarea principalelor amfetamine (amfetamină, metamfetamină) produce efecte stimulente, cu senzație de bine, euforie, energie („explozie de energie”), reducerea oboselii și somnului, senzație de alertă, creșterea concentrării și capacitaților cognitive, îmbunătățirea randamentului intelectual și psihomotor, îmbunătățirea performanțelor sexuale și diminuarea senzației de foame.

În plus, pot induce o creștere a temperaturii corpului (hipertermie).

Amfetaminele în doze obișnuite nu produc tulburări de percepție, deși pot cauza tablouri psihotice. Deși majoritatea derivaților amfetaminici sunt psihostimulenți, unii dintre ei au o anumită asemănare cu structura chimică a mescalinei și produc efecte halucinogene.

Efectele sunt inițiate la o oră după administrare, sunt maxime între 1 și 3 ore și pot să persiste până la 8 - 12 ore. La dispariția efectelor plăcute, poate exista o senzație de declin (crash), cu disforie, oboseală, depresie, decădere, iritabilitate, insomnie sau somnolență. Aceste

declinuri sunt mai intense în cazul în care consumul de amfetamine a fost crescut sau au existat consumuri repetitive. Este frecvent consumul compulsiv, timp de 1 sau 2 zile, fapt care lasă individul într-o stare de extenuare fizică și mentală (declin). Aceasta poate dura câteva zile, până la recuperare.

După o doză de 75 – 125 mg, efectele sunt inițiate la 45 de minute după administrare, sunt maxime între 1 și 2 ore și pot persista până la 4 – 6 ore. Consumatorii declară inducerea unei stări emoționale pozitive, plăcute, care se caracterizează printr-o creștere a empatiei și a capacitatei de a relaționa cu ceilalți, o ușurință crescută în ceea ce privește comunicarea și relațiile interpersonale. Sunt așa-numitele efecte entactogene. Nu sunt substanțe afrodisiace. Efectele psihostimulente se manifestă prin creșterea energiei, euforiei și a locvacității și printr-o diminuare a somnului și apetitului. Se pare că nu îmbunătățesc randamentul și ar putea chiar să îl înrăutățească, în doze crescute. În ceea ce privește efectele asupra percepțiilor, cel mai frecvent apare o anumită hipersensibilitate senzorială (foarte frecvent cea tactilă), alterări ale cromatismului vizual, cu schimbări în intensitatea culorilor, modificări ale percepției subiective a timpului și o mai mare acuitate auditivă. Nu sunt substanțe halucinogene, deși există descrieri ale acestor efecte în unele cazuri.

Unii dintre derivații menționați anterior, cum ar fi DOB, DOM, TMA-2 sau PMA produc efecte halucinogene la dozele obișnuite.

Modul de consum prezintă variații inter și intra-individuale - de la consum de cantități mici care nu sunt crescute cu trecerea timpului, la o creștere progresivă a frecvenței și a cantității. Amfetaminele și cocaina sunt frecvent folosite într-un tipar „binge” (consum ocazional, o dată sau de două ori pe lună de exemplu, în mod repetat pe parcursul mai multor ore sau zile și cu doze cumulative din ce în ce mai mari). Stimuletele sunt folosite și împreună cu alte substanțe, precum alcoolul (cel mai frecvent), sedativele și heroină, fie simultan - pentru efectele combinate ale substanțelor, fie ulterior consumului de stimulente - pentru a controla efectele secundare precum anxietate, agitație sau paranoia. (UNODC, 2017).

În cazul stimulentelor cu acțiune scurtă precum cocainea, toleranța la efectele pozitive poate apărea rapid după consumul de mai multe ori consecutiv, existând astfel o creștere progresivă a dozei. Simultan cu creșterea dozelor și repetarea consumului, efectele pozitive se diminuează și poate apărea anxietate, iritabilitate, o dispoziție generală neplăcută, hipervigilență, agresivitate, suspiciozitate și simptome psihotice precum ideiație delirantă paranoidă și halucinații. Dozele foarte ridicate pot determina delirium, caracterizat prin confuzie, dezorientare și anxietate severă. (UNODC, 2017)

## **Intoxicația**

Simptomele fizice ale intoxicației cu stimulente includ:

- Pupile dilatate;
- Creșterea tensiunii arteriale și a pulsului;
- Puls neregulat;
- Durere în piept;
- Greață și emeză;
- Creșterea temperaturii, transpirație și frisoane;

- Mișcări anormale;
- Crize convulsive;
- Accidente vasculare cerebrale;
- Comă;
- Deces. (UNODC, 2017)

Simptomele psihice ale intoxicației includ:

- Excitație și energie exacerbate;
- Insomnie;
- Anorexie;
- Neliniște;
- Atacuri de panică;
- Confuzie și delir;
- Psihoza, inclusiv delir, halucinații, sentimente de grandoare și paranoia;
- Comportamente repetitive, stereotipe și fără scop (pseudoticuri).

Halucinațiile pot fi de mai multe tipuri dar halucinatiile tactile sunt specifice pentru intoxicația cu stimulente. Simptomatologia psihotică este mai des întâlnită la consumul de amfetamine decât la cel de cocaina dar poate apărea la ambele.

Sимptomatologia psihiatrică întâlnită la intoxicația cu stimulente poate fi dificil de deosebit de un episod psihotic sau maniacal din tulburarea bipolară sau schizofrenie. Dacă simptomele persistă mai mult de 24 de ore de la consum, trebuie luată în considerare o altă tulburare psihiatrică, în locul intoxicației cu stimulente.

Supradoza este caracterizată prin febră ridicată, crize convulsive și colaps cardiovascular. În lipsa unei intervenții medicale, supradoza poate culmina cu decesul pacientului. Deoarece efectul stimulentelor asupra sistemelor cardiovascular și termoregulator este parțial responsabil de probabilitatea de deces, activitățile fizice pot crește riscurile asociate consumului de stimulente. (UNODC, 2017).

Intoxicația cu stimulente este periculoasă. Complicațiile medicale ale acesteia pot include: tremor, diskinezie, tahicardie, hipertensiune, infarct miocardic, aritmii cardiace, convulsi, accident vascular cerebral, răbdomioliza, delir.

## **Managementul intoxicației**

Tratamentul intoxicației cu stimulente este, în primul rând, suportiv și de ameliorare a simptomatologiei acute **în general**, benzodiazepine pentru anxietate sau panică și antipsihotice, în cazul simptomelor psihotice grave.

Tratamentul necesită măsuri generale de sprijin, în funcție de simptomatologie. În cazul în care consumul pe cale orală este recent (< 2 ore), se utilizează măsuri generale de decontaminare digestivă, pentru evitarea absorbției (administrarea de cărbune activ). Poate fi necesară

o evaluare medicală și psihiatrică, inclusiv toxicologie, electrocardiogramă cu măsurarea intervalului QT corectat și monitorizarea semnelor vitale.

Obiectivul imediat este reducerea hiperactivității simpatice și controlarea simptomatologiei psihiatrică, în special a agitației, anxietății și psihozelor. Agenții de preferat sunt benzodiazepinele. De exemplu:

- Diazepamul oral sau sublingual (10-20 mg) sau intravenos lent (10 mg)
- Alprazolamul sublingual (0,5 – 1 mg)
- Midazolamul (7,5 – 10 mg i.m.)

Antipsihoticile pot fi utilizate dacă sunt prezente simptome psihotice. Acestea trebuie să fie administrate cu precauție, deoarece se consideră că reduc pragul convulsivant, modifică reglarea temperaturii și provoacă hipotensiune și distonii. Dacă pacientul prezintă rabdomioliză, febră sau agitație, se recomandă măsurarea nivelului creatinfosfokinazei. În aceste situații, se recomandă folosirea unor doze ridicate de benzodiazepine, în locul antipsihoticelor. (Levounis et al., 2016, p. 209)

Dacă semnele cardiovasculare nu sunt controlate, pot fi administrate pentru aritmii medicamente beta-blocante (care, însă pot produce vasoconstricție coronariană) și fentolamină, nitroprusiat, nifedipină sau captopril, pentru hipertensiune.

Tratamentul hipertermiei necesită o răcire rapidă a pacientului și controlul agitației. Rabdomioliza necesită tratament specific cu hidratare, suport cardiovascular și chiar hemodializă.

Nu trebuie utilizată diureza acidă forțată pentru creșterea eliminării amfetaminei. Terapia simptomatică descrisă este suficientă și mai puțin riscantă. Această tehnică poate crește precipitarea mioglobinei prin rabdomioliză și creșterea problemelor renale.

Beta-blocantele nu sunt recomandate ca urmare a efectelor vasoconstrictoare. (Levounis et al., 2016, p. 209)

### **Sindromul de abstinență (sevraj)**

Sindromul de abstinență poate fi foarte neplăcut dar nu este periculos decât la pacienții care prezintă comportament autolitic (UNODC, 2017).

Debutul simptomelor are loc, cel mai frecvent, în decursul primelor 24 de ore de după întreruperea consumului, mai rapid la consumatorii de cocaină decât la consumatorii de metamfetamină. Simptomele cele mai severe durează, în general, 1-3 zile și sunt urmate de o perioadă de 1-3 săptămâni de simptomatologie caracterizată prin:

- Motivație și energie scăzută;
- Anxietate;
- Dispoziție depresivă;
- Tulburări de concentrare;
- Hiperestezie;
- Dorință de a consuma („craving”);
- Tulburări de somn (insomnie, somnolență și vise lucide) (UNODC, 2017)

## **La întreruperea bruscă a ingestiei de amfetamine (sau de cocaină), sunt descrise următoarele faze:**

- *Faza inițială (crash).* Începe la câteva ore după aceasta și durează până la 9 zile. Apar disforia, depresia, anergia, agitația, anxietatea, insomnia, hipersomnolența, hiperfagia și o intensă dorință de a consuma.
- *Faza intermediară sau de abstinență.* Apare între 1 și 10 săptămâni. Inițial se manifestă prin oboseală, lipsă de energie, anhedonie și depresie. Dorința de consum va scădea și, dacă nu există o recădere, simptomele depresive se vor ameliora progresiv.
- *Faza a treia.* Este pe perioadă nedefinită, pot apărea episoade intense de *craving*, relateionate de obicei cu semnale condiționate și care pot determina pacientul să recadă. La persoanele care au consumat doze crescute poate apărea ideeația suicidară.

### **Managementul sevrajului**

Tratamentul sevrajului la stimulente este bazat pe intervenții comportamentale suportive și motivaționale și nu necesită spitalizare. Se recomandă evaluarea psihiatrică riguroasă, inclusiv a riscului de suicid. Acesta din urmă poate necesita spitalizare.

Dacă intervențiile comportamentale nu sunt suficiente pentru ameliorarea simptomelor de sevraj și a cravingului, poate fi necesară utilizarea unei medicații adjuvante. Astfel, anxietatea și agitația pot fi tratate cu benzodiazepine, simptomele psihotice care persistă după perioada de intoxicație pot fi tratate cu medicație antipsihotică atipică, precum olanzapina sau quetiapina. Acestea pot fi utilizate pe termen scurt și pentru tratarea agitației severe sau insomniei care apar în timpul sevrajului.

Rezultatele studiilor realizate au arătat că nu există medicație specifică pentru tratamentul sevrajului în primele 3 săptămâni de la întreruperea consumului, care să arate beneficii pe termen lung.

Deși simptomatologia depresivă este deseori asociată sevrajului la stimulente, studiile au arătat că nu există dovezi care să susțină eficiența medicamentelor antidepresive. Totuși, antidepresivele sunt utilizate pentru tratamentul simptomatologiei depresive ce poate apărea după perioada de sevraj. Sunt preferate antidepresivele dopaminergice și noradrenergice precum bupropion sau desipramina.

Insomnia este un simptom major ce apare în perioada de abstinенță și se poate trata cu antidepresive sedative precum mirtazapina, doxepina sau trazodona. În caz de insomnie severă, se poate utiliza, pe termen scurt, medicație antipsihotică.

Nu există evidențe care să sugereze utilizarea antipsihoticelor pentru sevrajele necomplicate.

Propranololul s-a demonstrat a fi eficient în reducerea simptomatologiei de sevraj la pacienții cu simptomatoare relativ severe.

Nu se recomandă utilizarea antipsihoticelor pentru tratarea sevrajului necomplicat.

Agoniștii dopaminergici (amantadina, bromocriptina, pergolid) au fost studiați pentru tratamentul simptomatologiei de sevraj la stimulente dar fără a obține rezultate convingătoare.

### **Sevrajul prelungit**

La unii pacienți care au fost stabilizați, după tratamentul intoxicației acute și sevrajului, poate apărea simptomatologia unui sevraj prelungit, manifestat prin: dificultăți de cogniție

și tulburări de memorie, creșterea impulsivității, dificultăți în luarea deciziilor, răspunsuri exagerate la stimuli din mediu ce au legătură cu consumul de substanțe, dispoziție labilă sau depresivă, anhedonie, anxietate și craving.

Aceste simptome (care pot dura până la câteva luni) sunt determinate de un deficit în funcționarea sistemului dopaminergic. Astfel, medicația care „normalizează” funcționarea sistemului dopaminergic poate scădea cravingul și celelalte simptome ale sevrajului prelungit, diminuând astfel riscul de recădere. Sunt medicamente care stimulează neurotransmisia dopaminergică, analogi de cocaină sau amfetamină (terapie agonistă sau terapie de substituție).

## **Dependență**

Dependența de stimulente este o afecțiune cronică în cadrul căreia afectarea funcționării creierului și simptomele asociate persistă pentru o perioadă lungă de timp, cu posibile perioade de ameliorare și agravare.

Diagnosticul de dependență de stimulente se realizează, conform UNODC (2017), pe baza rezultatelor evaluării medicale și psihiatriche ale persoanelor care declară consum de stimulente și apariția altor simptome asociate. Este important ca această evaluare să includă și un test de laborator care să confirme consumul de substanțe cu potențial psihooactiv. Examenul fizic, analizele de laborator, inclusiv pentru boli cu transmitere sexuală, și electrocardiograma pot fi utile în diagnosticul comorbidităților frecvent asociate. (UNODC, 2017)

Amfetaminele produc și dependență fizică.

Înțial, amfetaminele se consumă în doză unică și produc euforie și activarea sistemelor de recompensă (faza de inițiere). Atunci când crește consumul (faza de consolidare), apare toleranța, care poate fi depășită prin creșterea dozei. În această etapă se inițiază depleția dopaminei. Toleranța va crește și va fi inițiat consumul de tip binge, pentru a putea menține euforia. Acest tip de consum, care durează între 12 și 48 de ore, se termină cu epuizarea subiectului, care va avea nevoie de câteva zile pentru recuperare. În această fază, nivelurile de dopamină sunt mult diminuate și, probabil, există tulburări neuronale.

Anumite semne fizice observate de clinician sau semnalate de familie pot contribui la diagnosticare: dilatare pupilară, hipersensibilitate la lumină, inflamația cronică a mucoasei nazale, semne de injectare. Alte semne pot fi: comportamente de ascundere, minciuna, neglijarea responsabilităților sociale, probleme de igienă personală, schimbări de dispoziție, vânzarea bunurilor personale, furt etc.

Dependența de amfetamine este însotită de toleranță intensă, abstinență și renunțarea la activitățile obișnuite. Apare foarte intens necesitatea irezistibilă de a consuma (craving). Este frecventă apariția tablourilor psihotice asociate consumului.

Pentru drogurile de sinteză nu s-a putut defini un cadru de dependență. Unii consumatori de MDMA menționează o anumită autolimitare a consumului, argumentând că, continuarea consumului produce o diminuare a efectelor plăcute și o creștere a celor neplăcute. Aceasta ar putea indica apariția toleranței pentru anumite efecte ale acestei substanțe. Nu s-a putut specifica nici tabloul unei dependențe fizice și nici apariția necesității irezistibile de consum de MDMA (craving).

Comorbiditățile psihiatriche precum tulburarea depresivă, tulburarea bipolară, tulburările de anxietate, tulburarea de stres post-traumatic, tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție, tulburările de învățare și tulburările de personalitate cresc riscul de apariție a tulburării asociate

consumului de stimulente. Mecanismul care determină această creștere a riscului este complex. De exemplu, unele persoane pot folosi stimulente pentru a-și îmbunătăți dispoziția depresivă. (UNODC, 2017)

Prescrierea de tratament cu stimulente pentru tulburări psihiatriche, precum tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție, nu pare să fie asociată uzului abuziv al acestor substanțe. (Levounis et al, 2016 p. 218).

### **Managementul dependenței**

Obiectivul tratamentului este reducerea consumului, obținerea abstinenței și evitarea recăderilor. Sprijinirea pacientului pentru atingerea obiectivelor terapeutice în cazul acestor substanțe este dificil, deoarece este vorba despre substanțe care au efecte de întărire foarte puternice și induc craving foarte intens.

Abordările psihoterapeutice utile în tratamentul adicției de stimulente cuprind: interviul motivațional, managementul contingentelor, terapia cognitiv-comportamentală, terapiile familiale și de grup. Grupurile de suport pot fi utile pentru reducerea recăderilor.

Nu există, până în acest moment, un tratament farmacologic specific pentru dependență. Medicamentele sunt utilizate doar pentru tratamentul simptomatic al pacientului care prezintă simptome de anxietate (benzodiazepine anxiolitice), insomnie (benzodiazepine hipnotice), depresie (antidepresive) sau psihoză (antipsihotice).

Cele mai recente studii s-au centrat pe utilizarea stimulentelor (terapie agonistă sau terapie de substituție) pentru tratamentul adicției de stimulente. Medicația psihostimulentă are același efect farmacologic ca și efectul drogului față de care pacientul este dependent. Principala diferență constă în faptul că medicația este administrată oral, zilnic, constant, oferind astfel stimulare dopaminergică necesară. Medicația stimulentă nu are efect psihoactiv sau acesta este minim, prin prezența constantă la nivelul creierului și, astfel, prin toleranța dezvoltată față de efectele fizice și psihologice.

Acesta este un efect foarte diferit de cel al cocainei sau al metamfetaminei administrate pe cale injectabilă sau prin fumat sau de cel al stimulentelor orale în doze mari, înghiște sau prizate ocazional, care determină pătrunderea rapidă în creier a unor doze mari, ceea ce face ca persoana respectivă să prezinte stimulare extremă și efecte euforice. Administrate conform prescripției medicale, psihostimulantele pot avea un efect de normalizare, cu reversarea deficitelor funcționării sistemului dopaminergic, fără deregarea suplimentară a sistemului. Prin urmare, pacienții experimentează mai puțin craving, au un grad mai mic de impulsivitate și pot menține abstinența față de stimulentele ilicite. În sprijinul acestei abordări, studiile care au utilizat imagistica cerebrală au demonstrat că medicamentele psihostimulante pot normaliza funcția centrilor cerebrali afectați de expunerea cronică la stimulente, ceea ce reduce simptomele bolii (Zilverstand et al, 2018).

Terapia agonistă studiată include:

- Metilfenidat: studiile au arătat creșterea retenției în tratament, scăderea cravingului, scăderea riscului de recădere și scăderea consumului. Dozele utilizate au fost între 54 – 180 mg/ zi metilfenidat cu eliberare prelungită, pe o perioadă de 10 – 24 săptămâni
- Amfetamine (dextroamfetamina, 60 – 110 mg/ zi), cu rezultate precum: creșterea retenției în tratament, scăderea cravingului, scăderea riscului de recădere
- Modafinil – nu a demonstrat îmbunătățiri clare asupra consumului dar are beneficii în

creșterea aderenței la tratament.

Unele medicamente au arătat evidențe limitate, precum topiramatul, naltrexona sau disulfiramul, pe când altele nu au arătat niciun beneficiu precum bupropionul sau mirtazapina.

Bupropion – a demonstrat eficiența la pacienții cu consum scăzut, prin obținerea de perioade mai lungi de abstinенță dar fără efect asupra retenției în tratament și cravingului.

Topiramat – poate fi util în strategiile de prevenirea recăderilor la pacienții cu o perioadă inițială de abstinенță la începutul tratamentului (de exemplu, pacienți tratați în comunități terapeutice). Doza de topiramat trebuie crescută lent, pe durata a 4 – 8 săptămâni, pentru a evita efectele secundare asupra cogniției.

Naltrexona – reduce rata de recădere și cravingul doar la pacienții dependenti care utilizau doze mici de amfetamină. Niciun alt antidepresiv sau stabilizator de dispoziție nu a dovedit eficiență în reducerea consumului de stimulente, atunci când au fost administrate în monoterapie.

### **Alte Tulburări Psihiatrice**

Depresia, mania și anxietatea sunt frecvente la consumatorii cronici de stimulente, putând fi diagnosticate drept tulburări de dispoziție sau anxioase induse de consumul de stimulente. (UNODC, 2017)

Deși simptomele paranoide de scurtă durată sunt comune în timpul intoxicației cu stimulente, persistența lor pentru mai multe zile după consumul de stimulente și prezența de simptome precum halucinațiile și ideea delirantă sugerează o tulburare psihotică indusă de consumul de stimulente. Aceasta este mai frecventă în cazul uzului cronic de amfetamine și prezintă o rată de recuperare de 85-95%, după obținerea unei perioade de abstinенță. (UNODC, 2017)

Consumul de stimulente poate determina și comportament sexual compulsiv. (UNODC, 2017)

Tulburarea asociată consumului de stimulente prezintă frecvent comorbidități precum:

- Schizofrenie;
- Episod depresiv major;
- Tulburare de Stres Post-Traumatic;
- Tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție;
- Alte tulburări asociate consumului de substanțe, în mod special alcool și opioide. (UNODC, 2017)

Diagnosticul diferențial al acestor comorbidități psihiatrice este dificil, întrucât sevajul și intoxicația cu amfetamine prezintă simptome similare cu ale acestor afecțiuni. (UNODC, 2017)

### **Tulburări Neurologice**

Uzul pe termen lung de stimulente este asociat tulburărilor cognitive și apariției tulburărilor de mișcare. Modificările structurale cerebrale pot persista chiar și mai mult de un an după obținerea abstinenței. Istoricul de uz de amfetamine poate determina un risc crescut de apariție a tulburărilor neurodegenerative, precum boala Parkinson. (UNODC, 2017)

## **Alte complicații medicale**

Complicațiile medicale asociate uzului de stimulente includ:

- Afecțiuni stomatologice precum dinți crăpați și carii severe;
- Reacții alergice severe la locul injectării;
- Infecții cardiace, în cazul uzului de metamfetamină injectabil;
- Tulburări respiratorii severe precum pneumonie, hemoragie și insuficiență respiratorie;
- Ulcerații cutanate cu posibile infecții secundare;
- Pierdere severă în greutate;
- Boli cu transmitere sexuală;
- Afectare hepatică și renală;
- Afectare cardiacă cu spasme coronare sau disfuncție valvulară, în cazul consumului asociat de depresante, pentru a reduce stimularea excesivă sau pentru a putea adormi;
- Complicații obstetricale în cazul femeilor însărcinate. (UNODC, 2017)

## **COCAINA**

### **Aspecte generale**

Cocaina este o substanță naturală, produsă din planta de coca.

Cocaina este disponibilă și se consumă sub diferite forme:

- Frunze de cocaină, care pot fi mestecate;
- Pasta de cocaină, care poate fi fumată dar este folosită, în primul rând, ca un intermediu în prelucrarea cocainei;
- Pudra de cocaină, care poate fi inhalată ('trasă pe nas'), frecată la nivelul gingiilor sau injectată, după dizolvarea în apă;
- Cristale de cocaină ('crack'), care nu pot fi injectate deoarece nu se dizolvă în apă dar pot fi inhalate după încălzire. (UNODC, 2017)

Cocaina este principiul activ al oricărui dintre aceste preparate. Mestecarea frunzelor de coca și a pastei de coca este o practică limitată, în general, la populațiile din America Centrală și de Sud, unde se cultivă planta de coca.

Substanțele utilizate pentru obținerea preparatelor de coca pot avea efecte toxice asupra sistemului nervos central dar și asupra altor sisteme ale organismului. Clorhidratul de cocaină pulbere este, de obicei, prizat sau dizolvat în apă și injectat intravenos. Combinarea rezultată din amestecul cu heroină este cunoscută sub denumirea de speed-ball.

Este vorba despre un stimulent puternic al sistemului nervos central și, la fel ca în cazul oricărei substanțe psihoactive, consumul este influențat de factori de tip ambiental, personal, de formele de preparare și de căile de administrare. Între principalele acțiuni farmacologice se remarcă cea de vasoconstricție topicală importantă și efectul anestezic local, acesta fiind motivul pentru care cocaina a fost utilizată în oftalmologie. Aceste acțiuni, de anestezic și vasoconstrictor

local explică una dintre consecințele tardive ale consumului prin prizare, necroza și perforarea septului nazal.

Cocaina poate induce:

- Iritatilitate;
- Paranoia;
- Afecțarea comportamentului;
- Sentimente de omnipotență;
- Ideeție suicidară;
- Comportament violent. (UNODC, 2017)

În cazul consumului crescut și prelungit, pot apărea abulie, oboseala și incapacitatea de a efectua activitățile de zi cu zi, ca urmare a depletiei monoaminelor simpatice (UNODC, 2017).

Consumul de cocaină poate determina tulburări cardiovasculare, în special aritmii, infarct miocardic și accident vascular cerebral (UNODC, 2017).

- *La nivel SNC*: cocaina acționează ca agent simpatomimetic indirect, cu efect de tip stimulator al sistemului nervos vegetativ, cu creșterea frecvenței cardiace și a presiunii arteriale, hipertermie și midriază, vasoconstricție periferică, încetinirea funcției digestive, creșterea glicemiei și a adrenalinei plasmatic, exaltare, euforie, hiperactivitate motorie. De asemenea, produce disforie, anorexie, hiperactivitate, apariția de stereotipii, stimulare sexuală etc.
- *Din punct de vedere psihologic*: efectele pe care le produce depind de tipul de preparat, de doză, modelul de consum (calea de administrare, frecvență, context ambiental), de aşteptările consumatorului și de personalitatea acestuia. Unul dintre efectele cele mai importante este diminuarea subiectivă a senzației de oboseala, a apetitului și a nevoii de somn. Acest efect este comparabil cu cel al amfetaminelor.

A fost semnalat faptul că un consum cronic poate provoca depletia sau terminarea rezervelor de dopamină cerebrală și chiar o creștere a numărului de receptori dopaminergici, astfel încât se poate afirma că administrarea acută de cocaină provoacă o creștere a activității dopaminergice iar consumul cronic, o scădere a acesteia. În termeni generali, consumul cronic de cocaină provoacă o diminuare a dopaminei, a noradrenalinei și a serotoninii la nivel cerebral, care se traduce printr-un efect depresor al funcțiilor SNC.

Acest efect bifazic se traduce printr-un efect stimulent la inițierea consumului și printr-un efect depresor al SNC, în cazul consumului prelungit. Aceste efecte sunt cele care trebuie luate în considerare în momentul încercării diferitelor terapii farmacologice.

Din punct de vedere farmacocinetici, odată ce cocaina a fost administrată, indiferent de calea de administrare, aceasta este rapid metabolizată prin intermediul enzimelor plasmatic (esteraze), fiind ulterior metabolizată la nivel hepatic iar metaboliții traversează bariera hematoencefalică, astfel încât pot ajunge la nivelul SNC. Se elimină prin urină, în parte, în formă nemodificată și în parte, sub formă de produși de metabolizare. 50% dintre acești metaboliți pot fi detectați la nivel plasmatic, până la **36 de ore** după ultima administrare, fiind mai complicață detectarea acestora după această perioadă.

Datorită timpului scurt de acțiune, cocaina determină rapid apariția **toleranței** la efectele pozitive, ceea ce va conduce la o scădere a efectelor dorite, cu fiecare doză și astfel crește riscul de administrare mai frecventă și cu doze în creștere.

Efectele cocainei sunt, de asemenea, relate la tipul de preparat și calea de administrare.

Calea de administrare	Inițierea efectelor	Efect maxim	Durata efectelor
Intranazal	Secunde – 2 minute	10 minute	45 – 60 minute
Intravenos	Secunde	3 – 5 minute	20 – 30 minute
Fumat	Secunde	3 – 5 minute	15 minute
Oral	Minute	10 minute	40 – 50 minute

*Crack-ul* este forma *freebase*, adică substanța organică de bază (în comparație cu forma de sare - clorhidratul de cocaină, care se produce prin reacția dintre acidul clorhidric și substanța organică de bază). Clorhidratul este forma mai stabilă și este cea care se găsește „în stradă”, sub formă de pulbere.

Consumatorii de crack experimentează mai des simptome psihotice, agresivitate și stop cardiac și au un potențial mai mare de a dezvolta dependență.

Fumatul de cocaină crack produce efecte mai rapid și durează mai puțin decât prizarea sau injectarea de clorhidrat de cocaină. Astfel, crack-ul are potențial de a produce dependență mai rapid decât clorhidratul de cocaină.

	Cocaina Crack	Clorhidrat de Cocaină
Cale de administrare	Fumat	Injectare/prizare
Debut	10 secunde	15-30 secunde – injectare 1 – 3 minute - prizare
Efect maxim	15 minute	15 – 20 minute – injectare 30 minute - prizare

## 4. BENZODIAZEPINE

### Aspecte generale

Benzodiazepinele sunt substanțe cu potențial de abuz și dependență și sunt deseori folosite de pacienții cu adicție, în combinație cu opiatele sau stimulele. Se impun o evaluare și o planificare atentă atunci când este luată în considerare prescrierea de benzodiazepine. Este necesară dezvoltarea de protocoale bazate pe evidente științifice, care să ajute clinicienii în prescrierea benzodiazepinelor, pentru a preveni abuzul și dependența de acestea. ‘Ghidul APA’ (Kleber et al, 2006)

Benzodiazepinele potențează efectul inhibitor al GABA, legându-se de receptorul GABA<sub>A</sub>

(Levounis et al., 2016). Efectul legării de acest receptor este o scădere a inhibiției neuronilor dopaminergici, ceea ce duce la creșterea eliberării de dopamină. Complexul de receptori GABA este format din cinci subunități Alfa 1 – Alfa 5, benzodiazepinele acționând pe subunitățile Alfa 1, Alfa 2, Alfa 3 și Alfa 5.

Alfa 1 are acțiune sedativ-hipnotică și produce ataxie, Alfa 2 și Alfa 3 produc relaxarea musculară și efect anti-anxietate și Alfa 5 produce sedare și amnezie.

Majoritatea benzodiazepinelor sunt metabolizate de către citocromul P450, izoforma 3A4, apoi suferă un proces de glucuronidare. Lorazepamul și oxazepamul trec direct printr-un proces de glucuronidare și nu prezintă metaboliți activi, fiind astfel preferate la pacienții cu afectare hepatică. (Levounis et al., 2016)

Fiind solubile în lipide, benzodiazepinele prezintă un debut rapid al acțiunii și o durată lungă a acesteia, durată care este prelungită în cazul substanțelor cu metaboliți activi. (Levounis et al., 2016)

Printre efectele benzodiazepinelor se numără:

- Sedare;
- Anxioliză;
- Amnezie;
- Relaxare musculară;
- Efecte anticonvulsivante. (Levounis et al., 2016)

Aceste substanțe pot fi administrate:

- Oral
- Intravenos
- Intramuscular
- Rectal
- Intranazal (uz recreational)
- Fumate (uz recreațional) (Levounis et al., 2016)

Consumul pe termen lung de benzodiazepine poate determina toleranță. Benzodiazepinele cu tempi scurți de înjumătățire determină mai rapid toleranță și sevraj. (Levounis et al., 2016)

Benzodiazepină	Timp de înjumătățire (ore) [metabolit activ]	Uz recomandat*	Doză orală echivalentă aproximativă
Alprazolam	6-12	A	0.5
Bromazepam	10-20	A	5-6
Clordiazepoxid	5-30 [36-200]	A	25
Clobazam	12-60	A,E	20
Clonazepam	18-50	A,E	0.5
Clorazepat	[36-200]	A	15
Diazepam	20-100 [36-200]	A	10
Flurazepam	[40-250]	H	15-30
Lorazepam	10-20	A	1
Medazepam	36-200	A	10
Nitrazepam	15-38	H	10
Oxazepam	4-15	A	20
Triazolam	2	H	0.5
<b>Alte substanțe cu efecte similare</b>			
Zaleplon	2	H	20
Zolpidem	2	H	20
Zopiclonă	5-6	H	15
Eszopiclonă	6 (9 la vârstnici)	H	3

Tabel 1. Benzodiazepine, timpi de acțiune și doze echivalente (Adaptat după Ashton, 2002).

Timpii de înjumătățire sunt calculați după administrarea unei singure doze și pot prezenta variații interindividuale semnificative.

\* A - anxiolitic; H – hipnotic; E – anticonvulsivant

Comorbiditățile psihiatriche sunt frecvente la pacienții cu tulburare asociată consumului de benzodiazepine. Persoanele cu tulburare asociată consumului de alcool și/ sau opioide prezintă un risc crescut de a abuza de benzodiazepine. (Levounis et al., 2016)

Detectia urinară a benzodiazepinelor poate persista, în general, între 2 și 4 zile, în funcție de tipul de benzodiazepină. Rezultatele fals pozitive sunt infrecvente dar pot apărea la pacienții care sunt sub tratament cu sertralina sau efavirenz. Sunt disponibile și alte tipuri de screening toxicologic (sânge, păr, salivă, transpirație), utilizate de obicei în mediul juridic sau la locul de muncă.

### Intoxicația cu benzodiazepine

Intoxicația cu benzodiazepine prezintă următoarele simptome:

- tulburări de vorbire;
- tulburări de coordonare;

- tulburări de mers;
- nistagmus;
- tulburări de atenție sau memorie;
- stupor sau comă;
- agitație paradoxală. (Levounis et al., 2016)

Simptomele ușoare de intoxicație, precum tulburările de atenție și amnezia anterogradă, pot fi observate și la doze mai mici decât cele terapeutice. (Levounis et al., 2016)

### **Managementul intoxicației**

Prima preocupare a clinicianului trebuie să fie depresia SNC. Dacă pacientul este sedat și prezintă tulburări respiratorie, este necesară monitorizare spitalicească. Măsurile inițiale includ protejarea căilor respiratorii și ventilația artificială, dacă este cazul. Poate fi necesară utilizarea de cărbune active, pentru eliminarea conținutului din stomac.

Benzodiazepinele utilizate singure produc rareori deces prin supradoză, majoritatea pacienților necesitând doar tratament de suport.

Flumazenilul, un antagonist competitiv al receptorilor GABA, este utilizat pentru a contracara efectele supradozei de benzodiazepine. Doza inițială este de maxim 1 miligram i.v., cu administrare lentă. Timpul de înjumătățire al flumazenilului este de 30 – 60 min. Pacienții care au utilizat benzodiazepine cu timp lung de acțiune, precum diazepamul, pot necesita infuzie cu flumazenil și monitorizare pe termen mai lung.

Toți pacienții trebuie observați cu atenție după administrarea de flumazenil, din cauza riscului crescut de convulsii și aritmii cardiace, care îi limitează utilizarea.

Clinicianul trebuie să excludă hipoglicemia, deficitele de electrolizi, deshidratarea și orice altă potențială etiologie a stării mentale pacientului. Trebuie obținut un screening toxicologic și nivelul alcoolului în sânge, pentru a exclude intoxicația concomitantă cu alte substanțe. O atenție specială trebuie avută la opioacee datorită consumului des întâlnit al celor două tipuri de substanțe și a posibilei nondetectări a opioaceelor în screeningul toxicologic. În cazul în care se suspectează și o intoxicație cu opioacee, este recomandată utilizarea naloxonei. Naloxona este inactivă în absența opioaceelor, fiind astfel o intervenție sigură.

### **Toleranța**

Utilizarea, pe termen lung, a benzodiazepinelor produce toleranță. Nivelul toleranței diferă în funcție de substanță, cele cu timp de înjumătățire scurt producând toleranță și sevraj mai rapid decât cele cu timp de înjumătățire lung.

Toleranța pentru efectele sedative apare rapid, putând avea ca efect creșterea dozei de către pacient. Deși nu apare toleranță pentru efectele anxiolitice, pacienții pot ajunge să se bazeze pe benzodiazepine pentru tratamentul anxietății, nefolosind astfel alte metode de coping. (Levounis et al., 2016)

### **Sevrajul la benzodiazepine**

Riscul de sevraj este mai crescut la pacienții care au utilizat doze mai mari, pe o perioadă mai lungă de timp. Persoanele cu comorbidități medicale sau psihiatriche, precum și cei care utilizează sau se află într-un proces de intrerupere a consumului altor substanțe pot prezenta un sevraj

mai complicat. Persoanele în vîrstă, ca urmare a scăderii metabolismului imediat de citocromul P450, pot prezenta o durată mai lungă a sevrajului. La femei se observă o simptomatologie mai intensă de sevraj. (Levounis et al., 2016)

Sevrajul semnificativ clinic apare, de obicei, după utilizarea zilnică a benzodiazepinelor, pentru o perioadă de minim 2-3 luni (doze crescute), respectiv 4-6 luni (doze scăzute). (Levounis et al., 2016)

Simptomele de sevraj la benzodiazepine includ:

- hiperactivitate autonomă (transpirație, tahicardie);
- tremor al mâinilor;
- insomnie;
- greață sau emeză;
- iluzii sau halucinații vizuale, tactile sau auditive tranzitorii;
- agitație psihomotorie;
- anxietate;
- crize grand mal. (Levounis et al., 2016)

Sevrajul acut cu durata de ore până la zile apare, de obicei, la pacienții care au folosit doze mai mari decât cele terapeutice, pentru o perioadă de mai mult de o lună și poate fi asociat cu simptome precum tremor, crize epileptice și delirium.

Sindromul prelungit de abstinență cu durata de săptămâni până la luni apare, de obicei, la pacienții care au folosit doze terapeutice pentru o perioadă de cel puțin trei luni. Simptomele din cadrul acestui sindrom sunt asemănătoare cu cele care au determinat uzul de benzodiazepine (anxietate, insomnie, tulburări cognitive).

Este descris deseori un sindrom de pseudo-sevraj, ce reprezintă o interpretare exagerată a simptomelor. Acest sindrom apare datorită aşteptării pacientului ca simptomatologia de sevraj să apară. (Levounis et al., 2016)

Severitatea sevrajului depinde de substanța folosită, doză și durata uzului.

	Benzodiazepine cu timp scurt de înjumătățire (de ex. lorazepam, alprazolam)	Benzodiazepine cu timp lung de înjumătățire (de ex. clonazepam, clordiazepoxid, diazepam)
Debut	Până la 24h	Până la 5 zile
Vârf	1-5 zile	1-9 zile
Durată	7-21 zile	10-28 zile

Tabel 2. Repere temporale ale sevrajului la benzodiazepine. (Levounis et al., 2016)

## Managementul sevrajului

Pentru evaluarea simptomatologiei acute de sevraj, poate fi folosită scala *The Clinical Institute Withdrawal Assessment – Benzodiazepines*.

Există două strategii tipice de abordare a sevrajului la benzodiazepine:

1. Substituție și scădere progresivă – această abordare este folosită pentru pacienții care consumă benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune și constă în substituția substanței consumate cu o doză echivalentă de benzodiazepine cu durată lungă de acțiune.
2. Scăderea progresivă – constă în scăderea graduală a dozei de benzodiazepine pe care pacientul o consumă.

Strategia de intrerupere a consumului trebuie individualizată pentru fiecare pacient și trebuie să țină cont de doza și durata de consum.

Dezintoxicarea spitalicească este recomandată la pacienții cu:

- Polidependență;
- Comorbidități psihiatrice;
- Uz de doze ridicate;
- Comportament haotic. (Levounis et al., 2016)

La acești pacienți dezintoxicarea se realizează prin reducerea zilnică a dozei cu 10%.

În ambulatoriu, această reducere este mai lentă, de exemplu cu 10% la 1-2 săptămâni (Levounis et al., 2016). Planul de scădere trebuie reevaluat periodic, pe întreaga sa durată. În cazul în care pacientul nu colaborează și/ sau continuă să experimenteze simptomatologie de sevraj, poate fi necesară creșterea dozei, cu scopul de a atenua aceste simptome, pentru ca apoi să se continue cu scăderea.

	<b>Dimineață</b>	<b>Prânz</b>	<b>Seară</b>	<b>Doza echivalentă de Diazepam pe zi</b>
Doza inițială	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	120mg
Etapa 1 (o săptămână)	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1.5mg diazepam 10mg	120mg
Etapa 2 (o săptămână)	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1mg diazepam 20mg	120mg
Etapa 3 (o săptămână)	alprazolam 1.5mg diazepam 10mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1mg diazepam 20mg	120mg

Etapa 4 (o săptămână)	alprazolam 1mg diazepam 20mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1mg diazepam 20mg	120mg
Etapa 5 (1-2 săptămâni)	alprazolam 1mg diazepam 20mg	alprazolam 1mg diazepam 10mg	alprazolam 1mg diazepam 20mg	110mg
Etapa 6 (1-2 săptămâni)	alprazolam 1mg diazepam 20mg	alprazolam 1mg diazepam 10mg	alprazolam 0.5mg diazepam 20mg	100mg
Etapa 7 (1-2 săptămâni)	alprazolam 1mg diazepam 20mg	alprazolam 1mg diazepam 10mg	Stop alprazolam diazepam 20mg	90mg
Etapa 8 (1-2 săptămâni)	alprazolam 0.5mg diazepam 20mg	alprazolam 1mg diazepam 10mg	diazepam 20mg	80mg
Etapa 9 (1-2 săptămâni)	alprazolam 0.5mg diazepam 20mg	alprazolam 0.5mg diazepam 10mg	diazepam 20mg	80mg
Etapa 10 (1-2 săptămâni)	alprazolam 0.5mg diazepam 20mg	Stop alprazolam diazepam 10mg	diazepam 20mg	60mg
Etapa 11 (1-2 săptămâni)	Stop alprazolam diazepam 20mg	diazepam 10mg	diazepam 20mg	50mg
Etapa 12 (1-2 săptămâni)	diazepam 25mg	Oprire doză de prânz; mutare câte 5mg dimineața și seara	diazepam 25mg	50mg
Etapa 13 (1-2 săptămâni)	diazepam 20mg	--	diazepam 25mg	45mg
Etapa 14 (1-2 săptămâni)	diazepam 20mg	--	diazepam 20mg	40mg

Tabel 3. Sevrajul de la o doză ridicată de alprazolam folosind substituția cu diazepam. (Adaptat după Ashton, 2002)

Cu toate că evidențele științifice sunt limitate, este acceptată ca intervenție de bune practici utilizarea unei doze echivalente de diazepam ca primă intenție, mai ales la pacienții dependenți de benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune. Înlocuirea cu diazepam trebuie făcută treptat, primul pas fiind înlocuirea dozei de seară. Diazepamul are următoarele avantaje,

în comparație cu alte benzodiazepine: are o durată relativ lungă de acțiune; este disponibil în diferite concentrații; poate fi administrat în doză zilnică unică. Clinicianul trebuie să utilizeze doza minimă de diazepam care previne simptomatologia de sevraj. (Levounis et al., 2016)

În tratamentul sevrajului la benzodiazepine se pot folosi și alte medicamente precum carbamazepina, divalproatul de sodiu, propranololul și trazodona.

Se recomandă folosirea cu precauție a benzodiazepinelor la pacienții cu afecțiuni pulmonare, inclusiv apnee de somn.

Dezintoxicarea completă la benzodiazepine durează între câteva săptămâni și 2-3 luni. În anumite cazuri, precum cele în care sunt utilizate doze inițiale mari, dezintoxicarea completă poate dura până la un an sau chiar mai mult.

Pacienții trebuie informați cu privire la faptul că dezintoxicarea este un proces gradual, a cărui durată și viteză vor fi permanent revizuite, în funcție de context.

Substanța	Doza
Alprazolam	0.25 mg
Clordiazepoxid	12.5 – 15 mg.
Clonazepam	0.25 mg.
Flurazepam	7.5 – 15 mg.
Lorazepam	0.5 mg.
Lormetazepam	0.5 – 1 mg.
Nitrazepam	5 mg.
Oxazepam	10 – 15 mg.
Zopiclon	7.5 mg.
Zolpidem	10 mg.

Tabel. Doze ale principalelor benzodiazepine echivalente a 5 mg diazepam.

### Dependența

Apariția dependentei fizice de benzodiazepine este influențată de proprietățile substanței folosite, de doză, de durata utilizării și de persoană. Diazepamul și alprazolamul prezintă un potențial mai ridicat de abuz, în comparație cu clordiazepoxidul și oxazepamul. Toleranța și simptomele de sevraj sunt însă similare în cazul uzului cronic de benzodiazepine. (Levounis et al., 2016)

În cazul suspicionării unei tulburări asociate consumului de benzodiazepine, este recomandat screeningul pentru tulburări asociate consumului de alte substanțe, tulburare depresivă, tulburare anxioasă și evaluarea siguranței pacientului, privitor la situația sa locativă și a relațiilor sale personale. (Levounis et al., 2016)

### Managementul dependenței

La ora actuală, nu există opțiuni farmacologice pentru tratamentul adicției de benzodiazepine, din punct de vedere al tratamentului cu antagoniști și nici din punct de vedere al tratamentului de menținere. Este recomandată dezintoxicarea sub supraveghere și monitoizare medicală atentă. (Levounis et al., 2016)

Poate fi folosit tratament specific pentru simptomatologia asociată, precum:

- anxietate: antidepresive triciclice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), buspironă, hidroxizină, anticonvulsivante, antipsihotice atipice și antihipertensive;
- insomnie: trazodonă, mirtazapină, antidepresive triciclice, agonisti melatoninergici sau antihistaminice.

Medicamentele similare benzodiazepinelor ('Z-drugs') sunt contraindicate din cauza potențialului de abuz. (Levounis et al., 2016)

Riscul de supradoză și deces este crescut dacă benzodiazepinele, alcoolul, sedativele, tranchilizantele sau anumite antidepresive sunt consumate simultan sau în combinație cu opioide, precum metadona sau buprenorfina.

Rareori este suficientă utilizarea exclusivă a tratamentului medicamentos, fiind recomandată abordarea pacienților în programe integrate, care să conțină terapie individuală, de grup sau participarea la grupuri de auto-ajutor. Un pacient care nu poate să se mențină abstință necesită, cel mai probabil, un program integrat al dependenței în regim ambulatoriu intensiv sau reabilitare într-un mediu rezidențial. (Levounis et al., 2016).

## 5. OPIACEE

### Aspecte generale

Opiaceele sunt substanțele care, în măsură diferită, au proprietăți similare cu opiu și morfina.

Termenul de opiacee este utilizat pentru desemnarea compușilor derivați direct din opiu, cum ar fi morfina, codeina și multe alte substanțe semisintetice din aceeași clasă cu morfina.

Opiaceele sunt utilizate în principiu ca analgezice dar prezintă și alte efecte farmacologice. Acestea reacționează cu grupuri de receptori relaționați strâns între ei și au unele dintre proprietățile a trei familii de peptide opioide endogene: encefalinele, endorfinele și dinorfinele.

În 1898, Bayer a sintetizat diacetilmorfina (cunoscută sub numele de heroină), care a fost dezvoltată inițial ca substitut al morfinei, cu un potențial redus de a crea dependență. La finalul secolului XIX, consumul de opiacee era foarte extins în practica medicală și, chiar înainte de al II-lea Război Mondial, au fost introduse în practica clinică compuși sintetici cum ar fi meperidina și metadona.

Până în prezent, problema dependenței de opiacee continuă să fie una dintre cele mai mari preocupări medicale, cu costuri sociale, medicale și economice foarte mari.

### ASPECTE FARMACOLOGICE

După origine, opiaceele se clasifică astfel :

◆ *Derivați naturali:*

- Fenantrenici:
  - morfină
  - codeină
  - tebaină

- Benzilizochinolinici: - papaverină
  - narcotină
  - noscapină
- ◆ *Derivați semisintetici (necesară sinteza dintr-un produs opiaciu natural):*
  - Proveniți din morfină:
    - heroină
    - oximorfină
    - apomorfină
    - hidromorfină
  - Proveniți din codeină:
    - dihidrocodeină
  - Proveniți din tebaină:
    - buprenorfină
    - naloxonă
    - naltrexonă
    - etorfină
- ◆ *Derivați sintetici:*
  - Fenilheptilamine:
    - metadonă
    - dextromorramidă
    - dextropropoxifen
    - petidină
  - Benzomorfani:
    - pentazocină
    - dezocină
  - Fenilpiperidine:
    - fentanil
    - meperidină
    - sufentanil
    - nemifentanil
  - Morfinani:

- butorfanol

- levorfanol

### Receptorii opioizi

Efectele complexe ale opiateelor - atât cele benefice, cât și cele adverse, se datorează interacțiunii acestor agenți cu sistemul opioizilor endogeni, prin legarea pe receptori opioizi specifici implicați în analgezie și dependență.

La nivelul sistemului nervos central este unanim acceptată existența a trei clase majore de receptori opioizi, desemnate miu (subtipuri  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ), delta (subtipuri  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ) și kappa (subtipuri  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ). Mai recent, receptorii opioizi au fost identificați și la nivelul sistemului nervos periferic, pe terminațiile nervoase primare senzitive și pe celule ale sistemului imun.

**Tabelul nr. 1. Receptorii opioizi**

Denumire farmacologică	$\mu$ (miu)	K (kappa)	$\delta$ (delta)
Agoniști specifici	Morfină, $\beta$ -endorfină	Pentazocină, dinorfină	Leu-enkefalină
Efecte caracteristice	Analgezie supraspinală și spinală, dependență, depresie respiratorie, mioză, euforie, scăderea motilității gastrointestinale.	Analgezie spinală și supraspinală, sedare, disforie, mioză, scăderea motilității gastrointestinale; Salvia divinorum acționează asupra acestui receptor producând efecte psihedelice.	Analgezie spinală și supraspinală, euforie, efecte neuroendocrine (inhibarea eliberării ADH), efect convulsivant.

Referitor la acțiunea derivațiilor opioizi asupra receptorilor deosebim:

- **Agoniști puri** (ex. morfina, heroina, metadona pentru receptorul miu). Aceștia produc o relație doză-efect proporțională cu doza, creșterea exagerată a dozei fiind la originea depresiei respiratorii cauzatoare de deces.
    - **Agoniști parțiali** (ex. buprenorfina, tramadol). Relația doză-efect la aceste substanțe nu mai este proporțională cu doza, ci numai cu un procent din efectul agonistului deplin. Se obține astfel un efect de plafonare (de platou).
  - **Antagoniști** (ex. naloxonă, naltrexonă), care acționează prin blocarea receptorilor și împiedicare efectelor agoniștilor.
  - **Agoniști-antagoniști** (de ex. pentazocina), cu activitate diferită pe subtipurile de receptori.
- Opiaceele sunt utilizate pe diverse căi:
- Oral

- Intranazal (*prizat; tras pe nas*)
- Injectare intravenoasă
- Injectare subcutanată (*skin popping*)
- Fumat, de obicei prin inhalarea vaporilor (*la folie*)

### **Toxicologie**

Majoritatea testelor de screening urinar detectează morfina și metaboliții acesteia. Heroina este metabolizată la 6-monoacetyl-morfină (și morfină) și este astfel detectată la testele standard. Metadona și buprenorfina necesită teste de detecție urinară specifice.

Opiaceele pot fi detectate în urină, în general între 2 și 4 zile ( acest interval este mai lung la metadonă și poate ajunge la 10 – 14 zile).

### **Intoxicația**

Sимптоматология clasică a intoxicației cu opioacee este formată din mioză, depresie respiratorie (<12 resp/ min) și scăderea nivelului de conștiință. Mai pot apărea vorbire neclară, tulburări de memorie și atenție, modificări comportamentale (fie agitație, fie lentoare psihomotorie), semne venoase periferice sau infecții cutanate. Supradoza cu opioacee poate fi fatală, prin stop cardio-respirator.

### **Managementul intoxicației**

Depresia respiratorie este urgența principală în intoxicația cu opioacee. În cazul unei depresii respiratorii profunde este necesară spitalizarea. Clinicianul trebuie să excludă hipoglicemia, encefalopatia hepatică, infecții oportuniste la pacienții HIV pozitiv și alte posibile etiologii. Este necesară obținerea unui screening toxicologic, pentru a evalua consumul concomitant de alte substanțe. La consumatorii de opioacee este des întâlnită utilizarea benzodiazepinelor și, astfel, este necesară solicitarea explicită a detectării urinare a acestora. Flumazenilul poate fi folosit pentru tratarea supradozei cu benzodiazepine. În cazul intoxicației cu opioacee ilegale, trebuie luată în calcul prezența adulteranților.

Tratamentul de elecție pentru intoxicația/ supradoza cu opioacee este naloxonă. Naloxona este un antagonist opiateu pur. Se poate administra intranasal, subcutanat, intramuscular sau intravenos. Doza inițială este de 0,4 – 0,8 mg și se poate repeta, la nevoie. Timpul de înjumătățire al naloxonei este de 30 – 80 minute. Este necesară supravegherea pacientului timp de 2 – 3 ore după administrația de naloxonă, pentru a evita reapariția intoxicației, la finalul efectului naloxonei. În acest caz, se repetă administrarea de naloxonă. Pacienții care au utilizat opioacee cu timp lung de acțiune, precum metadonă, pot necesita infuzie cu naloxonă și monitorizare pe termen mai lung (Nelson et al. 2010).

Multe organizații recomandă utilizarea kiturilor ‘pentru acasă’ cu naloxonă, în scopul reducerii mortalității cauzate de supradozele de opioacee. Aceste kituri se distribuie direct consumatorilor de opioacee și conțin naloxone, împreună cu seringi pentru administrare intramusculară sau dispozitive pentru administrare intranasală, mănuși sterile, instrucțiuni de folosire etc. În absența opiateelor, naloxona este inactivă și, prin urmare, acest tip de intervenție este sigur și și-a demonstrat eficacitatea în reducerea cazurilor de supradoză.

## **Toleranță**

Opiaceele produc toleranță. Toleranța se dezvoltă pentru efectele cardiovasculare și respiratorii. Se pare că toleranța nu se dezvoltă față de efectul miotic sau constipație. Astfel, pacienții cu consum cronic pot fi într-o stare vigilă și orientați iar mioza să fie singurul semn al consumului. Din cauza toleranței, pacienții care suferă o recădere după o perioadă de abstinență se află la risc de supradoză, în timp ce pacienții cu consum cronic au risc mai mic.

## **Sevraj**

Întreruperea consumului de opiatee la un pacient care a dezvoltat dependență provoacă apariția sindromului de abstinență. Sindromul de abstinență înglobează un ansamblu de manifestări clinice predominant neurovegetative, însoțite de o importantă componentă emoțională dar fără a pune viața în pericol.

Există patru tipuri de abstinență la opiatee, clasificate în funcție de cauza care a provocat întreruperea consumului.

### **Sindromul acut de sevraj**

Se produce atunci când se întrerupe brusc administrarea îndelungată de opiatee și se caracterizează prin apariția unei serii de tulburări psiho-organice care variază în intensitate, în funcție de o serie de factori, cum ar fi tipul de drog, doza totală consumată zilnic, durata consumului, starea fizică și trăsăturile de personalitate ale dependentului etc. În aceeași măsură sunt importante semnificația psihologică pe care pacientul o atribuie abstinenței, anxietatea anticipată față de apariția sindromului acut de abstinență, gradul de toleranță la stres și aşteptările de a primi, pe termen scurt, o nouă doză de opiatee.

Sindromul acut de abstinență la heroină începe să se manifeste între 4 și 8 ore de la ultima doză, cu o serie de semne și simptome de intensitate din ce în ce mai mare, care ajung la o intensitate maximă în a doua sau a treia zi și dispar între a șaptea și a zecea zi.

Tabloul clinic este, inițial, de tip vegetativ, cu apariția căscatului, sudorației, lăcrimării și rinoreei, care cresc progresiv în intensitate, în timp ce apar alte simptome ca tulburări de somn, midriază, piloerecție, tremurături, frisoane, dureri osoase și musculare, artralgii și anorexie, iritabilitate crescută, creșterea anxietății și neliniște pronunțată.

Între 12 și 24 de ore, încep să apară tulburările termice și de ritm cardiac, scăderea apetitului, insomnie, greață și agitație psihomotorie. În final, între 24 și 36 de ore, apar vârsăturile, diareea și durerile abdominale difuze. Pot apărea, de asemenea, ejaculații spontane la bărbați și orgasm la femei. În testeile de laborator se observă modificări ale glicemiei și hemoconcentrației, leucopenie și eozinopenie.

Opiaceele cu acțiune scurtă (de tipul meperidinei) tend să producă un sindrom de abstinență mai scurt dar mai intens, în timp ce în cazul opiateelor derivate cu eliminare lentă (de tipul metadonei), sindromul acut de abstinență se prezintă cu intensitate mai scăzută și cu o durată mai lungă (poate dura până la 25 zile, cu un vârf al intensității simptomatologiei la 72 – 96 ore).

### **Sindromul de sevraj prelungit**

Se poate defini ca un ansamblu de semne și simptome asemănătoare sindromului acut de abstinență dar cu o intensitate mai mică, care persistă între 10 și 15 zile de la întreruperea

consumului de opioacee. Se poate prelungi pe perioade de luni sau ani sau chiar să se instaureze permanent.

Se consideră că sindromul de abstinență prelungit reflectă dificultatea pe care o prezintă sistemul opioid de a se autoreglă la nivelul SNC.

### **Sindromul de sevraj condiționat**

Este rezultatul fenomenelor de condiționare stabilite între consum și mediul înconjurător în care subiectul și-a administrat opioacele. Acest proces de condiționare este mediatizat de sistemul neurotransmițător dopaminergic al ariilor cerebrale implicate în procesul de întărire și recompensă. Individul interiorizează anumite răspunsuri asociate cu momentul consumului iar în condițiile expunerii la mediul anterior, poate reexperimenteră efectele fizice.

Se consideră că sistemul dopaminergic permite globalizarea stimulilor externi asociați consumului de heroină și, ca urmare, în momentul reexpunerii pacientului la acești stimuli (chiar dacă acest lucru se întâmplă după câteva luni sau ani de abstinență), poate fi precipitat un sindrom de abstinență, fără ca acesta să semnifice faptul că subiectul are o recădere.

### **Sindromul de sevraj precipitat**

Este provocat de substanțele antagoniste la opioacee (naltrexona, naloxona), care prezintă o afinitate mai mare față de receptorii opioacei, comparativ cu heroina, astfel încât, în momentul în care aceste substanțe le sunt administrate persoanelor dependente care consumă în mod regulat, ele provoacă apariția imediată a unui sindrom de abstinență acut și intens.

Severitatea sindromului de sevraj poate fi evaluată cu *Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)*.

### **Dependență**

Opiaceele sunt substanțe cu un ridicat potențial de dependență. Majoritatea pacienților pot deveni dependenți de opioacee după 4 – 7 zile de consum zilnic. (Levounis et al, 2016). O evaluare completă va releva informațiile necesare asupra celor mai eficiente opțiuni de tratament, pentru fiecare caz în parte.

### **Opțiuni de tratament**

Opțiunile oferite de către 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) pentru tratamentul dependenței de opioacee includ:

- Dezintoxicarea (cu medicație substitutivă sau cu medicație simptomatică);
- Tratamentul substitutiv pe termen lung;
- Tratamentul cu antagoniști opioizi (naltrexonă).

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă ca majoritatea pacienților să fie sfătuți să opteze pentru tratamentul substitutiv, ca urmare a dovezilor care arată că acest tratament determină mai puțin consum de substanțe opioacee ilicite și o aderență mai mare la tratament. De asemenea, chiar și în cazul pacienților cu dependență mai puțin severă de opioide (de exemplu cei care nu consumă opioacee injectabil și cei cu debut recent al consumului), se recomandă dezintoxicare cu tratament substitutiv deși un procent semnificativ al acestora pot evolua favorabil cu un tratament bazat de dezintoxicare simptomatică. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

## **Dezintoxicarea și tratamentul sevrajului la opioacee**

Deși este asociat cu un grad ridicat de disconfort, sevrajul la opioacee prezintă rareori un potențial fatal. Totuși, tratamentul farmacologic al sevrajului la opioacee poate spori gradul de confort al pacientului și crește probabilitatea de realizare a sevrajului. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) reamintește că doar dezintoxicarea, neasociată altor intervenții farmacologice și psihosociale, este rareori încununată de succes, mai ales la prima tentativă de întrerupere a consumului.

Pacienților care nu reușesc să treacă cu succes printr-un proces de dezintoxicare ar trebui să li se ofere acces imediat într-un program de menținere cu medicație de substituție pe termen lung (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017). De asemenea, 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) menționează că sevrajul la opioacee asistat farmacologic nu este considerat un tratament eficace *în sine*.

Procesul de dezintoxicare variază ca durată de la persoană la persoană. Durata aproximativă menționată de 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) este de 28 de zile, pentru tratamentul în mediu spitalicesc și de 12 săptămâni, pentru tratamentul ambulatoriu.

### **Alegerea dezintoxicării ca tratament pentru dependență de opioacee**

Conform 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006), se poate recomanda dezintoxicarea pentru o persoană dependentă de opioacee, în locul tratamentului substitutiv, dacă:

- Pacientul are un istoric relativ scurt de abuz de opioacee, cu un prognostic bun pentru abstență în absența unui tratament substitutiv;
- Nu este disponibil local niciun program de tratament substitutiv;
- Pacientul dorește să nu fie restricționat de cerințele unui program de tratament substitutiv.

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) enumere următorii factori care pot ajuta medicul și pacientul să decidă dacă dezintoxicarea este opțiunea potrivită:

- Pacientul este complet informat și dedicat procesului de dezintoxicare;
- Pacientul este complet conștient de riscul crescut de recădere;
- Pacientul se află într-o situație socială stabilă și suportivă sau aceasta va fi situația sa după dezintoxicare;
- Au fost stabilite planuri de suport și tratament continuu.

### **Cadrul dezintoxicării: spital/ ambulatoriu**

Dezintoxicarea în condiții de spitalizare pare să prezinte rate de încheiere a tratamentului mai ridicate decât dezintoxicarea în regim ambulatoriu dar nu există diferențe demonstrabile în privința ratelor de recădere. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009). Înțând cont de lipsa datelor de siguranță relativă și de costuri, 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă dezintoxicarea în condiții de internare la pacienții care:

- Nu au reușit să încheie dezintoxicarea în regim ambulatoriu;
- Au prezentat complicații pe durata sevrajului la opiate;
- Nu prezintă suficient suport social;
- Prezintă comorbidități medicale sau psihiatriche.

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă oferirea de rutină a unor programe de tratament la nivelul comunității (ambulatoriu), tuturor pacienților care iau în considerare dezintoxicarea. Excepțiile, care presupun necesitatea internării într-un cadru spitalicesc, pot include pacienții care:

- Nu au mai beneficiat anterior de dezintoxicare în comunitate;
- Necesită îngrijire medical, din cauza unor comorbidități medicale sau psihiatrice semnificative;
- Necesită dezintoxicare complexă, de mai multe substanțe, de exemplu dezintoxicare concomitentă de alcool sau benzodiazepine;
- Prezintă probleme sociale semnificative care vor limita beneficiile dezintoxicării la nivelul comunității.

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) menționează că pot exista și situații în care dezintoxicarea în cadrul unui spital sau serviciu rezidențial poate fi benefică unui pacient care nu prezintă un istoric de dezintoxicare sau tentative de dezintoxicare la nivelul comunității.

### **Consumămantul informat**

Există dovezi clare că dezintoxicarea fără consumămantul pacientului va determina, cel mai probabil, recădere și un risc crescut de consecințe negative precum supradoză (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

Pentru obținerea consumămantului informat, personalul medical trebuie să ofere pacienților informații detaliate despre dezintoxicare și riscurile asociate, cum ar fi:

- Simptomele fizice și psihice ale sevrajului la opiate, inclusiv durata și intensitatea simptomelor și modul în care vor fi abordate acestea;
- Utilizarea intervențiilor non-farmacologice, pentru managementul simptomelor de sevraj la opiate;
- Scăderea toleranței la opiate, în urma dezintoxicării și riscul consecutiv crescut de supradoză și deces, în urma folosirii substanțelor cu potențial psihoactiv, risc care poate fi crescut de consumul de alcool sau benzodiazepine;
- Importanța suportului continuu, precum și a intervențiilor psihosociale și farmacologice corespunzătoare, pentru menținerea abstinenței, tratamentul tulburărilor mentale comorbide și reducerea riscului de efecte adverse, inclusiv a riscului de deces. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

### **Strategii farmacologice de dezintoxicare**

Conform ghidului publicat de 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006), sunt utilizate cinci strategii

farmacologice:

- Substituția cu metadonă, cu reducerea graduală a dozei de metadonă;
- Întreruperea bruscă a opiateelor, cu folosirea clonidinei, pentru a suprima simptomele de sevraj;
- Dezintoxicarea cu clonidină-naltrexonă;
- Substituția cu buprenorfină, urmată de întreruperea bruscă sau graduală a acesteia;
- Folosirea altor medicamente, pentru a trata simptomele de sevraj.

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă, pentru tratamentul sevrajului la opiatee, folosirea de agonisti opioizi (metadonă sau buprenorfină), cu scăderea progresivă a dozelor, deși pot fi folosiți și agonisti alfa-2 adrenergici (precum clonidina, lofexidina și guanfacina). Buprenorfina este probabil ușor mai eficace, datorită profilului farmacologic și reducerii riscului de reapariție a simptomelor de sevraj la întreruperea administrării de opiatee. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009).

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă ca dezintoxicarea să fie realizată cu medicamentul pe care a fost stabilizat pacientul încrucișat niciuna dintre opțiunile de tratament substitutiv nu a fost dovedită ca fiind mai eficace.

Atât 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) cât și 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009), recomandă folosirea de tratamente nonfarmacologice, respectiv intervenții psihosociale, alături de tratamentul farmacologic. Există dovezi care arată că programele de tratament, inclusiv cele cu medicație substitutivă, sunt cu atât mai eficiente cu cât intervențiile psiho-sociale sunt oferite mai devreme.

### **Dezintoxicarea cu agonisti opioizi (metadonă)**

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) recomandă stabilizarea pacientului pe o doză zilnică de metadonă, în funcție de semnele obiective de sevraj. Această doză este de obicei între 40-60 mg/ zi dar, uneori, chiar și mai mare. După stabilizare, doza de metadonă poate fi redusă progresiv, de exemplu cu 5 mg/ zi. Unii pacienți pot tolera și reduceri de 20-30 mg/ zi dar, chiar și cu reduceri graduale ale dozei, unii pacienți pot tolera cu greu simptomatologia și pot apărea rate mari de renunțare la tratament și de recădere, în această fază târzie a sevrajului. În condiții de spitalizare, dezintoxicarea de heroină sau alte opiatee cu acțiune scurtă poate fi realizată în 7 zile dar o reducere mai lentă va determina un curs mai lin al evoluției clinice.

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă inițierea tratamentului cu metadonă în doză de 10-20 mg/ zi, în funcție de severitatea dependenței și de nivelul de toleranță la opiatee, stabilizare pe doza care a produs reducerea simptomatologiei de sevraj și apoi o reducere a dozei cu 1-2 mg/ zi. În săptămâna de după întreruperea tratamentului cu metadonă vor persista simptome ușoare de sevraj.

Conform 'Ghidului britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), în urma stabilizării dozei de metadonă, reducerea acesteia până la oprire va putea fi realizată în aproximativ 12 – 24 săptămâni. Această reducere este, de obicei, de aproximativ 5 mg la un interval de 1-2 săptămâni. Ghidul menționează că, deși pacienții preferă deseori o reducere mai rapidă la început, nu există studii care să susțină superioritatea unei reduceri rapide a dozei.

Ghidul clinic de tratament substitutiv al dependenței de opioacee (aprobat ca Ghid de bune practici în Romania, Prelipceanu D., Cicu G et al, 2010) recomandă:

În general, prima doză de metadonă este de 10-30 mg. În cazurile de dependență gravă, doza inițială este de 25-40 mg. Atunci când nu se cunoaște gradul de dependență sau când acesta este redus, doza corespunzătoare este de 10-20 mg. Dacă prima doză este mică, este important ca pacientul să fie supravegheat în primele ore. Se pot administra doze adiționale mici, dacă apar simptome de sevraj. În timp ce o supradoză de metadonă poate fi fatală, o doză prea mică nu ar avea nici un efect.

În timpul primei săptămâni, pacienții trebuie consultați zilnic. În cazurile în care dozele trebuie mărite în prima săptămână, acestea nu ar trebui să crească cu mai mult de 5-10 mg pe zi și mai mult de 20 mg în toată săptămâna.

Dozele finale de metadonă se vor stabili în funcție de consumul de heroină:

Heroină	Metadonă
Autoadministrată după declarațiile pacientului (5-10% puritate presupusă).	Doză totală în 24 de ore, după o creștere lentă a dozelor efectuată timp de câteva zile.
1/8 g (125 mg)	15 – 20 mg
1/4 g (250 mg)	30 – 45 mg
1/2 g (500 mg)	60 – 90 mg
3/4 g (750 mg)	90 – 135 mg
1 g	120 – 190 mg

Odată controlat sindromul de sevraj și pacientul stabilizat, se începe o scădere lentă zilnică a dozelor de metadonă, în funcție de starea generală. De obicei sunt două modele de dozare:

- dezintoxicare completă în **21 de zile**, care implică eliberarea substanței în doze descrescătoare, până la realizarea abstenției în această perioadă.
- dezintoxicarea pe termen lung, cu o descreștere graduală a dozelor de metadonă, pe o perioadă de **șase luni**.

Alte medicamente utilizate sunt: buprenorfina, combinația buprenorfina-naloxonă, morfină cu eliberare lentă (*morphine slow-released*) dar acestea nu sunt disponibile pe piața românească, în acest moment. Combinația buprenorfina-naloxonă a existat o perioadă în clinica românească și a fost utilizată, cu efecte aparent foarte bune. Retragerea ei de pe piață însă, a creat multe probleme, atât pentru sistemul de asistență dar mai ales pentru pacienții care se aflau în acest tip de program și care s-au văzut nevoiți să facă trecerea pe tratamentul cu metadonă.

### Dezintoxicarea cu agonisti alfa 2-adrenergici

Clonidina reduce simptomele de sevraj la opioacee precum greața, emeza, diareea, crampele și transpirația dar, spre deosebire de metadonă, nu prezintă efect asupra altor simptome precum dureri musculare, insomnie, dorința de a consuma (craving) și disconfortul subiectiv. De asemenea, clonidina poate determina sedare și hipotensiune arterială, care poate fi severă, chiar dacă sunt folosite doze reduse. (Kleber et al. 2006)

Clonidina poate fi o alternativă eficientă la metadonă, pentrudezintoxicare și tratamentul sevrajului la opioacee. Ratele de încheiere a tratamentului pentru pacienții din ambulatoriu sunt

relativ scăzute pentru clonidină și grosier comparabile cu cele ale metadonei. (Kleber et al. 2006)

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) propune o doză de clonidină de 0,1 mg, administrată de trei ori în prima zi de tratament, doză care este de obicei suficientă pentru a suprima simptomele de sevraj. Doza este ajustată până când simptomele de sevraj sunt controlate. Dacă tensiunea arterială a pacientului scade sub 90/60 mmHg, doza următoare nu mai trebuie administrată, după care poate continua reducerea progresivă a dozelor de clonidine, în timp ce pacientul este monitorizat pentru simptome de sevraj. În cazul opiateelor cu timp scurt de acțiune, precum heroina, dezintoxicarea cu ajutorul clonidinei durează, de obicei, 4-6 zile. Alături de clonidine, pot fi folosite și alte medicamente pentru tratamentul simptomelor de sevraj. (Kleber et al. 2006)

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) sugerează folosirea unor doze mai reduse de clonidină în ambulatoriu, în comparație cu cele utilizate în spital, ca urmare a imposibilității de a monitoriza tensiunea arterială. Aceste doze variază între 450-900 micrograme, în funcție de severitatea simptomelor de sevraj la opiate și de greutatea pacientului.

Alți agenți agonisti alfa adrenergici recomandați de ghidurile internaționale pentru dezintoxicare sunt lofexidina și guanfacina, medicamente care nu sunt disponibile pe piața românească.

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) contraindică folosirea agonistilor alfa adrenergici în tratamentul sevrajului la opiate pentru pacienții:

- În vîrstă;
- Cu boală cardiacă ischemică;
- Cu bradicardie;
- Cu tulburări cerebrovasculare;
- Femei însărcinate sau care alaptează.

Trebuie întreruptă administrarea de agonisti alfa adrenergici sau reduse dozele acestor medicamente atunci când pacienții prezintă simptome ale reducerii circulației sangvine (de ex. amețeală la trecere în poziția ortostatică) sau când are loc o scădere semnificativă a tensiunii arteriale (de ex. sub 90/ 60mmHg) sau a pulsului (de ex. sub 50bpm). 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

### **Alte strategii farmacologice de dezintoxicare**

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) descrie folosirea combinată a clonidinei și naltrexonei, pentru realizarea dezintoxicării rapide cu sedare ușoară, demonstrată ca fiind rapidă și eficace. Conform acelaiași ghid (Kleber et al. 2006), această tehnică prezintă cea mai mare probabilitate de a fi utilă la pacienții dependenți de opiate care vor începe un tratament cu un antagonist opioid, imediat după realizarea sevrajului.

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) contraindică folosirea de antagoniști opioizi și sedare, chiar și ușoară, pentru tratamentul sevrajului la opiate. 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) nu recomandă folosirea de rutină a dezintoxicării sub anestezie generală. Dezintoxicarea ultra-rapidă care necesită anestezie generală sau sedare semnificativă, în cadrul căreia este necesar suport respirator, este contraindicată și de către 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), ca urmare a

riscului de efecte adverse severe, inclusiv de deces.

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă tratamentul simptomatic pentru unele efecte fizice ale sevrajului la opioide:

- Diaree: loperamidă 4 mg urmată de câte 2 mg, după fiecare scaun diareic, pe o perioadă de până la 5 zile. Doza uzuală este de 6-8 mg / zi, maxim 16 mg / zi;
- Greață, emeză, posibil pentru dureri de stomac: metoclopramide, 10 mg la 8 h, pentru maximum 5 zile, pentru a reduce la minimum efectele adverse sau proclorperazină, 5 mg de trei ori pe zi sau 12,5 mg i.m. la 12 h;
- Agitație și anxietate, insomnie: diazepam per os la nevoie, până la 5-10 mg de trei ori pe zi sau zopiclonă 7,5 mg, înainte de somn, pentru pacienții cu depență sau istoric de dependență de benzodiazepine.
- Dureri musculare și cefalee: paracetamol, aspirină sau alte antiinflamatoare nonsteroidiene. Tratamentele topice pot fi utile pentru a ameliora durerea musculară asociată sevrajului la metadonă.
- Pacienții cu diaree, emeză sau transpirație excesivă pot deveni semnificativ deshidrați și necesită refacerea echilibrului hidro-electrolitic. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Atât 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006), cât și 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) nu prezintă concluzii referitoare la folosirea altor medicamente pentru tratamentul sevrajului la opioacee.

## **Tratament substitutiv pe termen lung**

### **Aspecte generale**

Tratamentul substitutiv este indicat pentru toți pacienții dependenți de opioacee care semnează consimțământul informat pentru acest tratament și care nu prezintă contraindicații. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Principalele scopuri ale tratamentului substitutiv pe termen lung sunt reprezentate de:

- Atingerea unei doze de menținere stabile, care suprimă simptomele de sevraj, reduce dorința de consum (craving-ul), blochează efectele opioaceelor ilicite și, la un moment dat, determină oprirea consumului de opioacee ilicite;
- Facilitează participarea pacientului într-un program comprehensiv care să prevină dependență și abuzul de alte substanțe și să promoveze reabilitarea. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Se recomandă ca diagnosticul să fie cert, înaintea inițierii tratamentului (de ex. sevraj la opioacee, semne de injectare, confirmarea unui tratament anterior sau, în lipsa unui diagnostic cert, dispariția semnelor de intoxicație, în urma administrării agonistilor opiozi). Totuși, trebuie luat în considerare faptul că acești pacienți prezintă frecvent rezultate clinice slabe dacă nu sunt incluși în programe de tratament multidisciplinar, bio-psiho-social. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

### **Priorități pentru tratamentul cu medicație de substituție**

Inițierea tratamentului cu medicație de substituție la pacienții care au indicație pentru acesta nu ar trebui întârziată. Dacă amânarea este de neevitat, au prioritate în accesarea

programelor de tratament cu medicație de substituție:

- ◆ femeile insărcinate;
- ◆ persoanele infectate cu HIV și partenerii lor de viață, consumatori de opiate;
- ◆ persoanele purtătoare ale virusului hepatitei B (cu pozitivitate pentru antigenul HBs și Hbe) și partenerii lor de viață, consumatori de opiate.

### **Pregatirea pacientului pentru consimțământul informat, înainte de intrarea în program**

Pacienților care au indicație de tratament substitutiv, la evaluarea inițială, trebuie să li se ofere urmatoarele informații:

- ◆ natura tratamentului cu medicație de substituție (scopul, ce se poate și ce nu se poate obține prin tratamentul cu medicație de substituție, avantaje și dezavantaje cunoscute);
- ◆ politica programului și obligațiile pacientului (cum ar fi preluarea regulată a medicației de substituție, testarea urinei, ore de administrare, doze luate în ambulatoriu, programul privind vizitele clinice sau pentru medicamente, regulile privind violența, privind vânzarea drogurilor sau consumul lor etc.);
- ◆ durata, pe termen lung, a tratamentului;
- ◆ efecte secundare și riscuri asociate tratamentului cu medicație de substituție;
- ◆ informații privind efectul posibil al medicației de substituție asupra unor activități cum ar fi: șofatul autovehiculelor, operarea mașinilor automate etc;
- ◆ riscurile privind consumul altor droguri (inclusiv alcool), în timpul tratamentului cu medicație de substituție;
- ◆ riscurile privind consumul altor medicamente, în timpul tratamentului cu medicație de substituție.

### **Informații scrise pentru pacient**

Oferiți-le, pacienților pe care îi evaluați pentru tratamentul cu medicație de substituție, informații scrise despre toate aspectele tratamentului, despre drepturile și responsabilitățile lor și despre condițiile pe care trebuie să le respecte pentru a nu fi excluși involuntar din program. Dacă este posibil, strângeți toate informații într-un *Contract terapeutic*.

Ghidul Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 recomandă ca, în cadrul vizitei initiale, pacienții să fie informați despre:

- motivația pentru tratament;
- responsabilitățile pacientului (precum prezența la consultații zilnice pentru administrarea supervizată pe durata etapei de stabilizare);
- la ce se pot aștepta, pe durata tratamentului;
- ce se va întâmpla, pe durata tratamentului;
- riscurile asociate fazei de inducție;
- suportul disponibil;

- pericolele asociate consumului concomitent de benzodiazepine sau alte inhibitorii ale sistemului nervos central.
- faptul că nivelurile plasmatice ale metadonei cresc pe durata primei săptămâni de tratament și rata planificată de creștere a dozelor, pentru a gestiona acest risc.

Tratamentul trebuie să fie oferit într-un mod care să protejeze demnitatea, confidențialitatea și intimitatea pacienților (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

Educația pentru conștientizarea riscului de supradoză și utilizarea și accesul la naloxonă la domiciliu pot fi importante pentru pacienții cu dependență de heroină dar acest aspect nu ar trebui să amâne inițierea tratamentului substitutiv. Toți pacienții la care se inițiază tratamentul substitutiv trebuie să fie informați despre posibilitatea aparitiei supradozei și despre disponibilitatea naloxonei. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

Conform studiilor citate de ghidurile internaționale, metadona este mai eficientă în menținerea pacienților în programele de tratament de substituție pe termen lung, decât celelalte substanțe de substituție.

Cu toate acestea, ghidurile internaționale menționează criterii și situații specifice în care este preferată utilizarea altor agenți de substituție decât metadona. Nonexistența lor pe piața românească face inutilă prezentarea criteriilor de alegere a unui agent sau altul. Rămâne totuși o necesitate diversificarea agenților de substituție și în România, pentru o mai bună individualizare a tratamentului.

Mai mulți factori clinici pot fi luați în considerare, în alegerea tratamentului substitutiv:

- Preferința pacientului;
- Valoarea potențială a inducției rapide pe un tratament substitutiv efectiv, în comparație cu o fază de inducție care a fost considerată cu risc crescut; aceasta se poate realiza în mod special cu buprenorfina;
- Beneficiu semnificativ anterior obținut din tratamentul substitutiv cu oricare dintre medicamente;
- Posibile probleme legate de siguranță (de ex. supradoză anteroară sau folosirea în alte scopuri a metadonei sau ieșire timpurie dintr-un tratament anterior cu buprenorfina);
- O probabilitate crescută de a fi necesare opioide puternice pentru managementul durerii acute (viitoare intervenție chirurgicală) sau pentru managementul durerii cronice;
- Interacțiuni medicamentoase semnificative;
- Factori pragmatici locali, precum lipsa disponibilității locale a administrării supervizate care ar putea favoriza buprenorfina, în anumite cazuri. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

Metadona și buprenorfina sunt ambele eficace în tratamentul substitutiv, în special când sunt administrate în intervalul recomandat de dozaj. Deși buprenorfina pare a fi asociată cu un risc mai redus de supradoze cu consecințe fatale în primele săptămâni de inițiere a tratamentului, există dovezi că metadona este mai eficace în reținerea pacienților în tratament și astfel, poate reduce în mod indirect riscurile pe termen mai lung, pentru acești pacienți. De asemenea, unii pacienți pot prezenta o preferință puternică pentru sau împotriva unui tratament anume.

Ca atare, 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) concluzionează că nu există nici o formulă simplă pentru alegerea metadonei sau a altui agent în tratamentul dependenței de opioide.

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) indică folosirea buprenorfinei pentru pacienții cu niveluri ușoare până la moderate de dependență fizică.

## **Metadona**

Tratamentul substitutiv cu metadonă la persoanele cu dependență de opiatee a fost dovedit ca fiind eficace în:

- Scăderea consumului de opiatee ilicite;
- Scăderea morbidității psihosociale și medicale generale, asociate dependenței de opiatee;
- Îmbunătățirea nivelului general de sănătate al pacienților;
- Scăderea mortalității;
- Scăderea activității criminale;
- Îmbunătățirea funcționării sociale;
- Conform unor studii, în reducerea răspândirii virusului HIV la persoanele care își injectează intravenos substanțe cu potențial psihoactiv. (Kleber et al. 2006).

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) enumeră următoarele precauții pentru inițierea tratamentului cu metadonă:

- Consum cu risc înalt de multiple substanțe cu potențial psihoactiv;
- Prezența unei afecțiuni psihiatriche;
- Niveluri scăzute de neuroadaptare la opioide (de ex. după o încarcerare recentă);
- Afecțiuni medicale comorbide semnificative.

Doza inițială (inducția) de metadonă recomandată de 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) variază în funcție de nivelul de neuroadaptare la opiatee. Aceasta este de până la 20 mg/zi, putând fi folosite și doze de până la 30 mg/zi, la pacienții cu niveluri înalte de neuroadaptare. Doza trebuie stabilită în balanță cu creșterea riscului de supradoză cu consecințe fatale. O alternativă mai sigură dar cu un consum mai mare de resurse, este oferirea unei doze sigure și reevaluarea pacientului, după câteva ore, pentru a oferi o doză suplimentară, dacă este cazul și a ajusta următoarea doză zilnică. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Dacă există simptome semnificative de sevraj la opiatee, la un interval de 2-3 h după administrarea dozei initiale de metadonă, 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă administrarea unei doze adiționale de 5-10 mg metadonă și ajustarea corespunzătoare a dozei din ziua următoare. Dacă pacienții prezintă sedare după doza de metadonă administrată, următoarea doză trebuie redusă și pacientul trebuie să fie monitorizat, până la dispariția sedării sau tratat pentru supradoză, dacă este necesar. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) contraindică, în mod obișnuit, inducția cu metadonă

sub formă de tablete și recomandă utilizarea formei lichide (formă care nu se găsește pe piață românească).

Acest ghid recomandă o doză inițială în intervalul 10-30 mg iar dacă toleranța este redusă sau incertă - o doză de 10-20 mg. La pacienții cu dependență severă și dacă medicul este experimentat în tratamentul substitutiv cu metadonă, având posibilitatea unei supervizări atente și în afara clinicii, inițierea se poate realiza și cu o doză de 40 mg. Dozele mai mari decât acestea sunt contraindicate. Pot fi administrate și mai multe doze în aceeași zi, atunci când există simptome obiective de sevraj, după o perioadă adecvată de observare. Doza maximă zilnică trebuie însă menținută. Trebuie ținut cont de faptul că perioada tipică, până se atinge concentrația plasmatică maximă, este de 4-6 h și că această doză suplimentară nu trebuie de obicei să depășească 10 mg în ambulatoriu. Aceste cazuri trebuie evaluate de către un medic cu competențele corespunzătoare. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

De asemenea, acest ghid (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017) menționează că recomandările sunt realizate pentru pacienți cu greutate corporală, indice de masă corporală și funcție renală și hepatică în limitele normalului.

Numeți factori influențează acțiunea și metabolismul metadonei iar majoritatea acestor factori nu pot fi determinați în cadrul unei anamneze de rutină. Ca atare, pacienții pot prezenta răspunsuri diferite la aceeași doză de metadonă, respectiv în urma acumulării acesteia. De asemenea, toxicitatea la metadonă apare la cel puțin câteva ore după administrare și poate deveni aparentă doar după câteva zile de tratament. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

Această variație poate apărea atât de la o persoană la alta, cât și la același individ. Timpul de înjumătățire poate fi influențat de alți factori, precum consumul de alcool sau alte substanțe și medicamente. Pentru a fi atinsă o concentrație plasmatică stabilă, trebuie să treacă o perioadă echivalentă cu cinci timpi de înjumătățire sau 3-10 zile. Pe durata acestei perioade de 3-10 zile, concentrația plasmatică crește progresiv, chiar dacă pacienții primesc în continuare aceeași doză. O doză zilnică care a fost tolerată în prima zi, poate deveni toxică în ziua trei. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

Tinând cont de aceste aspecte, medicul trebuie să echilibreze trei aspecte ale tratamentului cu metadonă:

- Reducerea la minimum a riscurilor de supradoză sau de sevraj precipitat la opioace, pe parcursul inducției pe metadonă;
- Să răspundă rapid la nevoile pacientului în cadrul programului de tratament, gestionând simptomele de sevraj, reducând suferința pacientului, angajându-l în programul de tratament și prevenind continuarea consecințelor negative ale consumului ilicit de substanțe cu potențial psihooactiv;
- Să evite orice întârzieri care nu sunt necesare în obținerea unei doze substitutive eficace care poate stabiliza pacientul. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă creșterea dozelor în primele 7 zile cu maxim 5-10 mg pe zi, respectiv cu maxim 30 mg, în cursul acestei prime săptămâni de tratament. Pacienții trebuie avertizați de riscul de sedare excesivă și de riscul asociat continuării consumului

de substanțe ilicite cu potențial psihoactiv. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017)

După prima săptămână de tratament, dozele pot fi crescute progresiv în continuare, cu o perioadă de cel puțin câteva zile între creșterile de doză. 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017). După stabilirea dozei inițiale, 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă creșterea dozelor gradual, cu maxim 10 mg la câteva zile, până ce pacientul nu mai consumă heroină sau alte opiate ilegale și se simte confortabil cu această doză.

Pot fi necesare 2-4 sau chiar mai multe săptămâni, pentru atingerea dozei optime de metadonă (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017).

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) concluzionează că dozele cuprinse între 60 și 109 mg/zi sunt mai eficace decât dozele mai reduse și recomandă realizarea tratamentului substitutiv cu doze, în medie, între 60 și 120 de mg/zi. De asemenea, 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă folosirea de doze între 60-120 mg/zi și, ocazional, mai crescute. Medicii ar trebui să încurajeze pacienții să folosească aceste doze și să nu își reducă doza, în special când încă mai există consum de opiate ilicite. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) subliniază că pacienții nu trebuie să fie subdozați, indiferent de agentul ales, întrucât există dovezi suficiente care susțin că dozele mai crescute de tratament substitutiv sunt mai eficace. De asemenea menționează că, pe langă factorii biologici, condițiile psihologice și sociale influențează semnificativ doza necesară pentru stabilizarea pacientului iar un program eficient de tratament trebuie să fie un program integrat multidisciplinar.

Referitor la dozele de metadonă ratate, 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă:

- Dacă au fost ratate 1 sau 2 doze, poate fi menținută doza zilnică de metadonă;
- Dacă au fost ratate 3 doze, următoarea doză ar trebui redusă cu 25%. Dacă aceasta este bine tolerată, se poate reveni la dozele anterioare;
- Dacă au fost ratate 4 doze, următoarea doză ar trebui redusă cu 50%. Dacă aceasta este bine tolerată, se poate reveni progresiv, pe parcursul a câtorva zile, la doza anterioară;
- Dacă au fost ratate mai mult de 4 doze, trebuie reiniciat tratamentul cu metadonă.

Metadona poate fi administrată zilnic, în majoritatea cazurilor. Totuși, la aproximativ 30% dintre pacienți, metadona nu produce același efect pe durata perioadei de 24 de ore dintre doze. Această situație poate apărea și în sarcină sau când metadona este utilizată împreună cu medicamente care îi cresc metabolismul. În aceste cazuri, doza poate fi împărțită în două, urmând a fi administrată de două ori pe zi. Creșterea dozei de metadonă va determina și o creștere a duratei de acțiune dar principalul factor care influențează durata de acțiune a metadonei este metabolismul acesteia. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Dozele înalte de metadonă pot fi asociate cu un risc crescut de prelungire a intervalului QT. Totuși, acest risc este probabil mai mic decât beneficiile oferite de folosirea unor doze înalte de metadonă. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Factori de risc pentru alungirea intervalului QT sunt:

- Afecțiuni cardiace sau hepatice;
- Valori modificate ale electrolitilor;
- Tratament concomitant cu inhibitori CYP3A4 sau cu alte medicamente care pot determina prelungirea intervalului QT. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

Medicamente care cresc riscul de torsada vârfurilor sau de prelungire a intervalului QT			
Amiodaronă	Cisapridă	Claritromicină	Clorochină
Clorpromazină	Domperidon	Droperidol	Eritromicină
Metadonă	Haloperidol	Pimozid	Procainamidă
Chinidină	Pentamidină	Sparfloxacină	Tioridazină
	Sotalol		

Tabel adaptat după 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Toți pacienții care se află în tratament substitutiv cu metadonă și prezintă unul dintre acești factori de risc sau primesc o doză de peste 100 mg/zi trebuie să fie monitorizați. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

Această monitorizare include:

- monitorizarea parametrilor (tensiune arterială și puls) și a afecțiunilor cardiovasculare;
- teste ale funcției hepatice, ureei și electrolitilor;
- monitorizarea celorlalte tratamente ale pacienților. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

În cazul dozelor de peste 100 mg metadonă pe zi sau în prezența mai multor factori de risc, medicii pot lua în considerare realizarea unei electrocardiograme înainte de inițierea tratamentului, înainte de creșterea dozei și periodic, după stabilizare. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) precizează că sunt preferabile tratamentele cu un regim flexibil de creștere a dozelor, până la întreruperea consumului de opioace ilegale. Ulterior, dozele trebuie revizuite frecvent, cel puțin o dată pe lună. O frecvență crescută a evaluărilor este recomandată în fază de introducere, la modificarea dozei și după omisarea mai multor doze.

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) subliniază că tratamentul substitutiv cu metadonă implică atât tratamentul farmacologic cu metadonă, cât și servicii nonfarmacologice.

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) precizează că sunt preferabile tratamentele cu un regim flexibil de creștere a dozelor, până la întreruperea consumului de opioace ilegale. Ulterior, dozele trebuie revizuite frecvent, cel puțin o dată pe lună.

### **Eșecul de a beneficia de tratament și strategii terapeutice**

Există mai multe situații care pot constitui un eșec în a beneficia de tratament. Este util ca

medicii să cunoască comportamentul pacienților înainte de începutul tratamentului, pentru a putea evalua dacă există un progres, chiar dacă acesta este lent. O relație și o alianță terapeutică bune vor permite să fie purtate discuții despre consumul de substanțe ilicite cu potențial psihoactiv și să fie decise de comun acord intervențiile adecvate. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

O serie de scenarii comune de eșec în a beneficia de tratament, conform 'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017), sunt:

- Consum de alcool sau de substanțe cu potențial psihoactiv, simultan cu prescripția medicală;
- Programări ratate;
- Pacientul nu își ridică doza zilnică de medicamente, timp de cel puțin 3 zile;

Possible răspunsuri la aceste situații sunt:

- Informarea și oferirea de feedback în privința riscurilor;
- Regimuri de testare toxicologică, cu informarea pacientului despre acestea;
- Aplicarea de limite în privința prescrierii sigure a tratamentului;
- Suspendarea programului și excluderea pacientului. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

Trebuie luată în considerare optimizarea tratamentului, prin creșterea intensității programului și nu prin reducerea acesteia. Optimizarea tratamentului poate include:

- Verificarea faptului că tratamentul este sau a fost oferit sau încercat, conform recomandărilor bazate pe dovezi;
- Creșterea intensității suportului;
- Creșterea administrării supraveghere pentru a asigura administrarea medicamentelor; astfel, se crește și contactul pacientului cu personalul medical care ar putea influența consumul de substanțe cu potențial psihoactiv sau comportamentele la risc;
- Trecerea la un alt tratament substitutiv bazat pe dovezi;
- Introducerea unor intervenții psihosociale suplimentare, precum interviul motivațional, prevenirea recăderilor sau managementul contingențelor. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

### **Administrarea supervizată**

Administrarea supervizată de către un cadru medical cu nivel de pregătire corespunzător reprezintă cea mai bună garanție a administrării corecte a tratamentului, conform prescrierii medicale. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

Nivelul de supervizare a administrării trebuie să fie individualizat pentru fiecare pacient (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017). În majoritatea cazurilor, este recomandat ca administrarea să fie supervizată pentru o perioadă de timp, pentru a se putea monitoriza progresul și a se evalua în mod continuu riscul (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert

Working Group 2017). Această evaluare a riscului trebuie să includă evaluarea complianței la tratament și a circumstanțelor individuale, inclusiv a posibilității ca medicamentele să poată fi păstrate în siguranță la domiciliu (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017).

Durata supervizării administrării tratamentului trebuie să fie stabilită pe baza nevoilor clinice observate în urma evaluării și nu în mod arbitrar. Ca atare, nevoia clinică pentru administrare supervizată trebuie să fie reevaluată periodic. De exemplu, administrarea zilnică supervizată pe termen lung nu este probabil adecvată unui pacient care lucrează cu normă întreagă sau care urmează studii la zi.

Când un pacient reîncepe tratamentul cu metadonă, când există o creștere a dozei sau în timpul perioadelor de instabilitate, când toleranța poate fi redusă, eliberarea zilnică a tratamentului și, în mod ideal, administrarea supervizată ar trebui reîncepute pentru o perioadă de timp și reevaluate periodic. La pacienții la care tratamentul eșuează, o perioadă de tratament supervizat poate îmbunătăți observarea progreselor și poate fi utilizată simultan cu o creștere a intensității celorlalte intervenții. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

Situări speciale pot apărea când pacienții care se află într-un tratament substitutiv cu administrare supervizată solicită aranjamente deosebite pentru călătorii, vacanțe sau evenimente familiale. Pacienții ar trebui informați încă de la începutul tratamentului că vor trebui să anunțe în avans evenimentele care necesită modificarea eliberării sau administrării supervizate a tratamentului. Totuși, cereri urgente vor apărea în mod inevitabil iar aceste cereri vor trebui evaluate și adresate. În anumite situații, chiar și cu anunțarea în avans a acestor circumstanțe, și, în mod special, pentru cei care se află într-o fază timpurie a tratamentului sau sunt semnificativ instabili din punct de vedere clinic, medicul poate să considere că nu poate elibera în siguranță doza de tratament necesară pentru durata evenimentului. Motivația clinică a acestei decizii trebuie explicată clar pacientului. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

Administrarea supervizată trebuie redusă doar după ce medicul consideră, pe baza evaluării sale, că va fi menținută complianța. Această evaluare a complianței și a progresului clinic trebuie să acopere:

- complianța la tratamentul prescris;
- abstența sau modificarea semnificativă a consumului de heroină sau alte substanțe cu potențial psihoactiv;
- modificări în comportamentul de consum (de ex. oprirea consumului injectabil);
- complianța cu celelalte aspecte ale programului de tratament (de ex. prezența la programări). (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

Pentru siguranța pacientului și a comunității, dozele care vor fi administrate la domiciliu nu trebuie prescrise în mod normal, dacă:

- pacientul nu a atins o doză stabilă;
- pacientul prezintă un tipar continuu și instabil de consum de substanțe cu potențial psihoactiv, inclusiv un nivel excesiv de consum de alcool, consum de substanțe ilicite cu potențial psihoactiv și/sau consum de benzodiazepine sau tranchilizante în neconformitate

- cu prescripția medicală;
- pacientul prezintă o tulburare psihiatrică semnificativă, instabilă sau prezintă risc de auto-agresiune;
- există un risc continuu că tratamentul prescris poate fi sau este utilizat în mod inadecvat;
- există îngrijorări în legătură cu depozitarea acasă a medicamentelor prescrise și cu posibil risc pentru copii. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017).

### **Tratamentul substitutiv de lungă durată și încheierea tratamentului**

Tratamentul substitutiv pe termen lung (6-12 luni) a prezentat rezultate mai bune în studii, în comparație cu tratamentul substitutiv cu duree mai scurte (săptămâni-luni). Studiile observaționale indică faptul că pacienții care rămân în tratament substitutiv pe termen lung prezintă o probabilitate crescută de supraviețuire, în comparație cu cei care părăsesc tratamentul și că întreruperea tratamentului substitutiv este asociată cu un risc de reîncepere a consumului. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Abstinența completă la toate substanțele cu potențial psihoactiv (cu sau fără recomandare medicală) poate să nu reprezinte un obiectiv realist sau preferat pentru fiecare pacient și vor fi perioade când este indicat tratamentul substitutiv de lungă durată. Există cazuri în care tratamentul substitutiv va dura toată viața pacientului. Este important de subliniat că acesta nu este un eșec. Mulți dintre acești pacienți își îndeplinesc obligațiile sociale și familiale, evitând riscul asociat consumului de substanțe cu potențial psihoactiv și înaintând în călătoria către recuperare. Totuși, clinicienii trebuie să le prezinte pacienților, în mod repetat, inclusiv la începerea tratamentului, toate opțiunile lor de tratament și să le ofere acestora oportunitatea de a lua în considerare alternativele la tratamentul substitutiv. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017)

Factori predictivi pentru o încheiere cu succes a tratamentului substitutiv par a fi, conform 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009):

- Angajarea sau alte activități semnificative (cu scop);
- Abstinența la opiate și alte substanțe cu potențial psihoactiv, pe durata tratamentului;
- Schimbări ale mediului psihosocial, după debutul tratamentului;
- Istoric scurt de consum de substanțe cu potențial psihoactiv, anterior inițierii tratamentului substitutiv cu agonisti opioizi;
- Absența altor tratamente, anterior tratamentului substitutiv cu agonisti opioizi;
- Condiții de locuit stabile.

Criteriile recomandate de 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) pentru încheierea tratamentului substitutiv pe termen lung cu metadonă includ și:

- Demonstrarea progresului către un stil de viață fără consum de substanțe cu potențial psihoactiv;
- Situație ocupațională și personală stabilă;

- Absența altor tulburări legate de consumul de substanțe;
- Tratarea și remisiunea altor comorbidități psihiatrice.

Încheierea înainte de termen a unui program de tratament substitutiv și sevrajul la metadonă asociat au fost corelate cu rate ridicate de recădere, arest și deces (Kleber et al. 2006).

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă ca, în discuția despre încheierea tratamentului substitutiv, pacientul să fie informat despre riscurile asociate și să fie încurajat să facă alegeri sănătoase. În cazul pacienților care evoluează favorabil, poate fi luată în considerare o creștere a numărului de doze administrate la domiciliu. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) recomandă ca pacienții care încheie în mod voluntar tratamentul substitutiv, să primească tratament suportiv pe durata sevrajului, precum și servicii ulterioare pentru susținerea abstinenței. De asemenea, pacienții care prezintă recăderi repetitive, deși au beneficiat de aceste intervenții, ar trebui să poată opta pentru tratament substitutiv pe termen lung cu metadonă sau buprenorfină (Kleber et al. 2006).

Doza zilnică de metadonă poate fi, în general, redusă cu 2.5-5 mg/săptămână, fără simptome severe de sevraj la opiate. Pe durata reducerii dozelor de metadonă, pacienții trebuie reevaluați frecvent și dozele de metadonă trebuie să fie ajustate, în funcție de rezultatele acestor evaluări. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

### **Tratamentul cu antagoniști opioizi (naltrexonă)**

Naltrexona este un antagonist opioid care, după administrarea regulată, blochează complet efectele opiateelor (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă ca pentru pacienții dependenti de opiate care nu încep tratamentul substitutiv, să fie luat în considerare tratamentul cu antagoniști opioizi (naltrexonă) după realizarea sevrajului la opiate. Naltrexona nu prezintă potențial de abuz și nu este o substanță controlată (Kleber et al. 2006).

Acest tratament prezintă cea mai mare probabilitate să le fie util pacienților care au consumat opiate pe o perioadă scurtă de timp, pacienților care se află sub restricții legale și pacienților angajați regulat în câmpul muncii. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009). Același ghid subliniază că tratamentul cu naltrexonă pare a fi mai eficient când există o altă persoană semnificativă în viața pacientului care să supervizeze administrarea medicației.

Ghidul Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 recomandă naltrexona pentru pacienții foarte motivați, care primesc supraveghere adecvată și fac parte dintr-un program de îngrijire integrat și multidisciplinar și afirmă că aceasta este utilă în menținerea abstinenței după dezintoxicare.

Înainte de începerea tratamentului cu naltrexone, pacientul trebuie să fi încheiat sevrajul și să fie abstinente de cel puțin 5 zile, în cazul opiateelor cu acțiune scurtă (precum heroina) sau de cel puțin 7 zile, în cazul opiateelor cu acțiune lungă (precum metadona). Un test toxicologic poate fi indicat înaintea începerii tratamentului. (Kleber et al. 2006).

Dacă nu se poate verifica că pacientul nu a mai consumat opiate, poate fi utilizată o doză-test de naloxonă (400 micrograme i.m sau s.c.), pentru a observa dacă apar simptome de sevraj la opiate. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017). În caz afirmativ, se amână inițierea tratamentului, până la dispariția completă a simptomatologiei de sevraj.

În prima zi de tratament, se administrează 25mg naltrexonă iar pacientul trebuie să fie

observat cel puțin 1 oră după prima doză, în special dacă nu s-a efectuat testarea cu naloxonă. Unii medici elibereză o a două doză de 25 mg de naltrexonă în aceeași zi, dacă consideră că este indicat clinic pentru a obține mai rapid blocarea completă a receptorilor opioizi. (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017).

Doza săptămânală totală (350mg) poate fi administrată prin:

- Administrare în doza zilnică de 50 mg sau
- Administrare împărțită în 3 doze săptămânaile (de exemplu 100 mg în zilele de luni și miercuri și 150 mg în zilele de vineri). (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017)

În cazul pacienților care continuă consumul de opiatee, inclusiv heroină, «Ghidul OMS» (Davoli et al, 2009) prezintă următoarele recomandări:

- Dacă pacientul a utilizat heroină într-o zi în care a fost administrată naltrexona, acesta poate continua administrarea naltrexonei în ziua următoare;
- Dacă pacientul a ratat o doză de naltrexonă și a consumat heroină sau alte opiatee, acesta ar trebui să reînceapă naltrexona cât mai repede sau să aștepte 7 zile după care să se reinițieze naltrexona. Dacă pacientul reîncepe naltrexona imediat după consum, acesta va prezenta un sindrom redus de sevraj. Pentru a anticipa severitatea sindromului de sevraj, pacienții pot primi o doză de naloxonă iar pentru a controla simptomele de sevraj, pot fi folosiți agoniști alfa-2 adrenergici;
- Dacă pacientul a ratat mai mult de o doză de naltrexonă și a consumat heroină sau alte opiatee, acesta poate prezenta simptome severe de sevraj la opiatee, la reinițierea imediată a tratamentului. Ca atare, se recomandă reinițierea tratamentului cu naltrexonă după 7 zile sau luarea în considerare a tratamentului substitutiv.

Nu există dovezi clare asupra duratei optime a tratamentului cu naltrexonă iar 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă ca această durată să fie determinată individual, în funcție de situația clinică. Naltrexona poate fi întreruptă, fără a determina un sindrom de sevraj.

La încheierea tratamentului de lungă durată cu naltrexonă pentru dependența de opiatee, pacienții prezintă o sensibilitate crescută la efectele acestora și există un risc crescut de depresie respiratorie semnificativă în cazul unei supradoze, probabil ca urmare a reglării pozitive a receptorilor opioizi în urma tratamentului (Kleber et al. 2006). Ca atare, inițierea unui tratament substitutiv după întreruperea naltrexonei trebuie realizată cu prudență deoarece toleranța la opiatee va fi foarte redusă. În același timp, pacienții trebuie educați cu privire la acest fenomen, pentru a evita riscul de supradoză în cazul în care vor recadea în consumul de heroină.

'Ghidul britanic' (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă ca pacienții să primească un card care să indice că sunt în tratament cu naltrexonă, util mai ales în cazul în care pacientul are nevoie de intervenții medicale sau chirurgicale ce necesită anestezie.

### **Comorbidități medicale**

Dacă pacientul prezintă consum activ de opiatee, dependență de opiatee și tuberculoză, prioritatea este reprezentată de tratamentul tuberculozei active, pentru a preveni răspândirea acesteia. Abordarea ideală este reprezentată de inițierea tratamentului pentru dependența de

opiacee într-un mod care nu pune în pericol alți pacienți. ‘Ghidul OMS’ (Davoli et al, 2009)

Dacă pacientul prezintă consum activ de opiacee, dependență de opiacee și infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), ‘Ghidul OMS’ (Davoli et al, 2009) recomandă amânarea tratamentului antiretroviral, până la stabilizarea pacientului pe un tratament substitutiv, în comparație cu încercarea de a începe tratamentul antiretroviral înaintea tratamentului substitutiv. Nu este necesară amânarea unui tratament antibiotic (de ex. cu cotrimoxazol sau izoniazidă), dacă acesta este necesar. ‘Ghidul OMS’ (Davoli et al, 2009)

Multe medicamente pentru HIV sau afecțiunile asociate interacționează cu metadona și pot fi necesare ajustări ale dozelor (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017). ‘Ghidul britanic’ (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, 2017) recomandă consultarea cu medicul infecționist care tratează pacientul.

Alte condiții medicale care se pot asocia uzului injectabil de opiacee includ vene sclerozate, celulită, abcese, endocardită bacteriană, hepatită și, mai rar, tetanos (Kleber et al. 2006).

Dacă pacienții prezintă semne sau simptome de intoxicație sau sedare, metadona nu trebuie administrată. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile tratamentului substitutiv, în cazul pacienților dependenți de opiacee care sunt frecvent intoxicați cu sedative precum alcool sau benzodiazepine. ‘Ghidul OMS’ (Davoli et al, 2009)

Metabolismul și eliminarea metadonei poate fi afectată de disfuncția renală sau hepatică, caz în care doza sau frecvența administrării acestor medicamente trebuie ajustate. ‘Ghidul OMS’ (Davoli et al, 2009)

În cazul pacienților cu insuficiență respiratorie, metadona poate afecta suplimentar funcția respiratorie.

### **Comorbidități psihiatrice și consumul de multiple substanțe cu potențial psihoactiv**

Reducerea consumul de opiacee la pacienții cu o comorbiditate psihiatrică poate precipita reapariția unor simptome psihiatrice anterior controlate, precum depresie, manie sau psihoză, care pot, la rândul lor, determina o creștere a riscului de recădere (Kleber et al. 2006).

Psihiatrii care îngrijesc pacienți cu astfel de patologii duale trebuie să fie precauți în privința medicamentelor cu potențial ridicat de abuz, în privința posibilelor interacțiuni medicamentoase dintre opiacee și alte substanțe psihoactive și în privința contraindicațiilor referitoare la folosirea altor medicamente (Kleber et al. 2006; Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017).

Pacienții care urmează un tratament antidepresiv pot necesita o monitorizare atentă pe durata inițierii tratamentului întrucât antidepresivele pot afecta nivelurile plasmatic ale metadonei (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017).

‘Ghidul OMS’ (Davoli et al, 2009) sugerează căntărea cu atenție a riscurilor și beneficiilor asociate în tratament substitutiv pentru pacienții psihotici. Medicamentele antipsihotice pot potența efectele hipotensoare și sedative ale metadonei și pot crește riscul de toxicitate (Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group 2017).

În general, benzodiazepinele care prezintă un debut rapid al acțiunii, precum diazepam

și alprazolam, trebuie evitate, din cauza potențialului de abuz. Întrucât acești pacienți pot să nu respecte schema terapeutică, monitorizarea nivelurilor plasmatice ale medicamentelor prescrise poate fi utilă în determinarea aderenței la tratament. (Kleber et al. 2006)

În cazul pacienților cu tulburări legate și de alte substanțe cu potențial psihoactiv, tratamentul doar al dependenței de opiate este improbabil să determine oprirea consumului celeilalte substanțe (Kleber et al. 2006). Ca atare, «Ghidul APA» (Kleber et al, 2006) recomandă acordarea unei atenții speciale altor tulburări legate de consumul de substanțe, care sunt comorbide cu dependența de opiate. Rezultatele a două studii citate de acest ghid sugerează că dozele mai ridicate de metadonă, asociate unor intervenții ambulatorii intensive, pot reduce uzul comorbid de cocaină (Kleber et al. 2006).

În cazul pacienților care prezintă atât dependență de opiate, cât și de o altă substanță, în special de deprimante ale sistemului nervos central, «Ghidul APA» (Kleber et al, 2006) recomandă inițial stabilizarea pe metadonă și apoi eliminarea graduală a celorlalte substanțe. Încercarea de a elimina brusc toate substanțele poate să nu funcționeze în toate cazurile. În aceste situații, eliminarea unei substanțe pe rând poate fi justificată conform «Ghidul APA» (Kleber et al, 2006).

### Sarcina și alăptarea

Pentru majoritatea femeilor care sunt însărcinate sau alăptează, 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009) recomandă tratamentul substitutiv cu metadonă. Deși există mai puține dovezi ale siguranței buprenorfinei, poate fi folosită și această opțiune.

Pacientelor însărcinate care nu sunt motivate sau cărora le lipsește suportul psihosocial pentru a rămâne abstinente, trebuie să li se ofere tratament substitutiv cu metadonă, indiferent de istoricul lor de tratament (Kleber et al. 2006). Realizarea sevrajului la metadonă nu este recomandată de către 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006), cu excepția situațiilor în care tratamentul cu metadonă nu este posibil din punct de vedere logistic. Dacă sevrajuil este necesar din punct de vedere medical, 'Ghidul APA' (Kleber et al, 2006) menționează că nu există dovezi care să sugereze un trimestru de sarcină în care acesta este mai grav.

Scopurile tratamentului pentru pacientele însărcinate dependente de opiate sunt:

- Stabilizarea fiziologicală și evitarea sevrajului la opiate;
- Prevenția continuării abuzului de substanțe;
- Îmbunătățirea nutriției materne;
- Încurajarea participării în programe de îngrijire prenatală și reabilitare;
- Reducerea riscului de complicații obstetricale, inclusiv greutate scăzută la naștere și sindromul neonatal de abstență;
- Asigurarea îngrijirii postnatale, dacă este cazul. (Kleber et al. 2006)

În cazul existenței comorbidităților psihiatricice, acestea trebuie adresate devreme în tratament și în mod periodic, ulterior. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

### Intervenții psihosociale

Intervențiile psihologice întâlnite cel mai frecvent în literatură sunt reprezentate de terapia cognitiv-comportamentală (TCC) și managementul contingentelor. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Abordările cognitive au drept scop modificarea comportamentelor addictive, în timp ce abordările comportamentale au drept scop modificarea comportamentelor bazate pe învățare condiționată. Sunt frecvent folosite și variantele de terapie cognitivă și terapie de creștere motivațională. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Managementul contingêtelor recompensează sau pedepsește anumite tipuri de comportament, folosind o abordare structurată și transparentă. Majoritatea programelor se centrează pe comportamente pozitive. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Intervențiile sociale includ educație vocațională, servicii de găzduire, programe de activități, grupuri de self-help (Narcoticii Anonimi) și îmbunătățirea aptitudinilor sociale. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

Persoanele care se ocupă de îngrijirea pacienților cu dependență de opioacee pot oferi suport psihosocial în limita competențelor pe care le dețin. Toate persoanele care oferă astfel de suport trebuie să participe la un scurt program educativ. Terapia suportivă sau terapia structurată bazată pe un manual pot fi oferite, după parcurgerea unei scurte formări de 1-2 săptămâni. 'Ghidul OMS' (Davoli et al, 2009)

## 6. PSIHEDELICE ȘI DISOCIAТИVE

### ASPECTE GENERALE

Substanțele psihedelice produc schimbări asupra percepțiilor, mai ales cele a celor vizuale, de la distorsiuni și iluzii, până la adevărate halucinații. Persoanele care prezintă halucinații induse de consumul acut de psihedelice sunt conștiente de faptul că acestea sunt provocate de substanța respectivă, cu testarea realității intactă, ceea ce nu se întâmplă în cazul halucinațiilor din schizofrenie.

- Halucinația este definită ca percepție senzorială fără obiect extern.
- Iluzia este percepția falsă a unei imagini senzoriale reale, o deformare a obiectului percepției.

Nu există unanimitate în ceea ce privește cuvântul cel mai adecvat pentru a denumi aceste substanțe. În general, este utilizat termenul halucinogene dar pot fi întâlnite și denumiri ca psihodelice, psihedelice, psihotomimetice, psihodisleptice sau psihotogene. Din punct de vedere psihofarmacologic, Lewin le-a clasificat în categoria fantastică.

Aceste substanțe se regăsesc în plante, ciuperci, animale sau sunt un produs al sintezei chimice. Se cunosc aproape 100 de plante sau ciuperci care conțin substanțe halucinogene și care sunt utilizate sau au fost utilizate la oameni.

Există substanțe halucinogene care se cunosc încă din antichitate și care prezintă o mare importanță sociologică, istorică și culturală.

În prezent, halucinogenele încă constituie centrul ritualurilor religioase și magice în numeroase culturi, de la cele mai primitive la cele mai avansate.

Popoarele indigene ale multor regiuni ale lumii au descoperit substanțe naturale din mediul lor înconjurător, care aveau proprietatea de a modifica simțul timpului, producând distorsiuni ale simțurilor și modificând organizarea rațională a gândirii, aceste substanțe fiind denumite halucinogene naturale.

## LSD sau dietilamida acidului lisergic

Lisergida (LSD sau LSD-25 sau dietilamida acidului lisergic) a fost sintetizată în 1938, de către Albert Hofmann, în laboratoarele farmaceutice Sandoz din Basilea. Se căuta un derivat ergotic cu proprietăți stimulente asupra respirației și contracției uterine. Până la acea dată, fuseseră izolate și sintetizate diferite substanțe ergotice, utilizate pentru oprirea hemoragiilor după naștere. Rezultatele obținute la animalele de laborator nu au fost cele sperate iar cercetarea a fost abandonată pentru moment. În 1943, Hofmann a reînceput sinteza LSD și au apărut primele concluzii asupra efectului halucinogen. Astfel, a existat un entuziasm inițial când LSD a fost comercializat (DelysdrR) și introdus în domeniul psihoterapiei, cu două aproximări: psiholitică (administrat în doze mici) și psihedelică (administrat în doze crescute). A fost utilizat în multe tulburări psihiatrice, în special în cazul psihozelor.

## MESCALINA

Este alcaloidul principal al cactusului pitic *Lophophora williamsii* (denumit și *Anhalonium lewinii*), numit peyote în traducerea cuvântului aztec. Este drogul magic caracteristic Mexicului. Crește în mediul sălbatic, în unele zone din nordul Mexicului și sud-estul Statelor Unite. Peyote se culege și se secționează în bucăți, denumite *nasturi*, care se lasă la uscat și se consumă pe cale orală. Gustul acestora este foarte amar.

Mescalina este prezentă, de asemenea, în cactusul San Pedro (*Trychocereus pachanoi*), care se cultivă în Ecuador, Peru și Bolivia, fiind utilizat de vraci.

Exploratorii spanioli din Lumea Nouă descriau ritualurile cu peyote în scrisoarelor lor din cea de-a doua jumătate a secolului XVI. Timp de o sută de ani, consumul de peyote era un element liturgic central al ceremoniilor religioase ale indienilor din sud-estul Statelor Unite de azi și nordul Mexicului. În prezent, consumul de peyote continuă să fie centrul ritualului indienilor mexicani și al Bisericii native Americane, un curent spiritual creștin fondat în 1880 de indienii navajos.

Mescalina a fost izolată în 1896 de Heffter și, în 1919, Spath i-a determinat structura și a sintetizat-o. Este vorba despre 3,4,5-trimetoxifeniletilamină, o substanță a cărei structură este foarte similară cu cea a dopaminei. Sunt celebre descrierile pe care le-a făcut Aldous Huxley cu privire la efectele mescalinei în lucrările sale, *Las Puertas de la Percepcion* din 1954 și *Cielo e Infierno* din 1956.

## PSILOCIBINA ȘI PSILOCINA

Sunt principiile active ale unei serii de ciuperci din familia *agaricaceas*, majoritatea din speciile *Psilocibe*, *Stropharia* și *Paneolus*. Indienii din America Centrală au denumit aceste ciuperci cu denumirea aztecă de Teonanacatl, care înseamnă „Carnea lui Dumnezeu” sau „Ciuperca divină”. În secolul XVI, franciscanul Bernadino de Sahagun descria consumul și efectul acestor ciuperci în *La Historia General de las Cosas de la Nueva Espana*. Consumul de ciuperci a fost redescoperit de Wasson și soția sa, Pavlovna, în 1955, în cadrul unei ceremonii conduse de șamanul aztec Maria Sabina.

Izolarea, caracterizarea și sinteza chimică a principiilor active, psilocibina și psilocina, se datorează lui Hofmann (laboratoarele Sandoz). Psilocibina care, la fel ca LSD, a fost comercializată (IndocybineR), are denumirea chimică de 4-fosforil-hidroximetiltriptamină iar psilocina, de 4-hidroxidimetiltriptamină.

## BUFOTENINA ȘI ALȚI DERIVAȚI AI TRIPTAMINEI

Este vorba despre principii active care se obțin din semințe de anumite leguminoase, cum ar fi *Piptadenia peregrina* sau *Anadenanthera peregrina*, denumite cohoba sau yopo. De asemenea, se găsesc în scoarța de *Virola theiodora*, care este cunoscută de către indigeni. Se ingerează sub formă de pulbere, prin inhalare nazală. Consumul magico-religios provine din America de Sud, în special din rândul triburilor indiene din regiunea Orinoco. În plus, bufotenina se găsește în pielea și otrava unei specii de broască (*Bufo vulgaris*).

Bufotenina este 5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina, a cărei izolare se datorează lui Stromberg, în 1954. Semințele menționate sunt, de asemenea, bogate în alți analogi ai triptaminei, cum ar fi 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina și N,N-dimetiltriptamina sau DMT. În perioada anilor 70, nici consumul acestor semințe nu a fost departe de mișcarea hippie nord-americană, primind denumirea de *morning glory seeds*. Odată cu apogeul sintezei chimice clandestine din anii 70, au fost introdusi pe piață acești analogi ai triptaminei de origine sintetică, atât DMT cât și DET (N,N-dietiltriptamină).

DMT, substanță de origine sintetică, ale cărei doze active sunt cuprinse între 50 și 70 mg, este analogul cel mai bine studiat și constituie un exemplu de halucinogen cu acțiune ultrascurtă, spre deosebire de LSD. De exemplu, pe cale intravenoasă, efectele DMT apar aproape imediat, efectele maxime se prezintă după 5 minute și durează 30 de minute sau chiar mai puțin. Acești derivați triptaminici nu se absorb pe cale orală, fiind metabolizați rapid prin enzima monoaminoxidaza intestinală (MAO).

## ALCALOIZI AI HARMALEI (HARMINA, HARMALINA, HARMALOL)

Sunt unele dintre – dar nu unicele – principii active ale băuturilor utilizate în ritualurile de vindecare denumite **Ayahuasca** (în Ecuador, Peru și Bolivia), **Caapi** (în Brazilia și Columbia) sau **Yage** (în Columbia). Se prepară din specii ale lianei *selvatica banisteria* (*Banisteriopsis caapi*, *B. Inebrians*). *Peganum harmala* este de asemenea bogată în acești alcaloizi, plantă originară din Africa și din stepele rusești, siriene și indiene; la aceasta au fost izolați pentru prima dată alcaloizii harmina, harmalina și harmalol, în 1841. Doza activă de harmina se situează între 100 și 400 mg. Are capacitatea de a inhiba MAO-A și, în plus, proprietăți proserotoninergice.

Consumul de ayahuasca este și acum un ritual foarte important pentru populațiile aborigene și indigene ale pădurii amazoniene. Sunt consumate de asemenea în unele biserici sincretiste (de exemplu, Santo Daime), ca parte a ritualurilor religioase. Ceaiul sau băutura de ayahuasca conține un amestec de alcaloizi ai harmalei, proveniți din *banisteria* și DMT, provenit din amestecul cu frunzele plantei *Psychotriaviridis*. Acțiunea de inhibare a MAO pe care o are harmala permite ca DMT să poată fi absorbit pe cale orală. Ayahuasca își începe activitatea la o oră după consum, vârful maxim este la 2 ore iar durata totală a efectului este de 3-4 ore. Produce frecvent vomă deși nu se cunoaște mecanismul care o provoacă.

## IBOGAINA

Este vorba despre alcaloidul cel mai activ din rădăcinile și semințele arbustului african **Aboya** (*Tabernanthe iboga*). Consumul de iboga, prin mestecare este ancestral la populația nativă a Africii ecuatoriale, ca stimulent și afrodisiac. Ibogaina are o structură triptaminergică asemănătoare cu a hermalinei și cu a 5-metoxi-DMT.

## ACIDUL IBOTENIC ȘI MUSCIMOL

Este vorba despre principiile active cu proprietăți halucinogene ale buretelui pestriț sau muscariță (*Amanita muscaria*). Utilizarea acestei ciuperci în cadrul ritualurilor are o lungă istorie în rândul șamanilor din Siberia de Est și Europa de Nord. Wasson consideră că amanita era faimoasa pâine sacră a arianilor (3000 î.Hr) și era descrisă în primele scrisori sanscrite ale anticilor hinduși. Amanita este, de asemenea, foarte cunoscută în bazinul mediteranean, datorită utilizării sale ancestrale ca psihomimetic, intoxicațiile fiind de asemenea frecvente în rândul amatorilor care credeau, în mod eronat, că sunt comestibile.

*Acidul ibotenic* se transformă în organism în muscimol, principiul activ cel mai important care, în plus, este excretat prin urină nealterat. Cu siguranță, acesta este și motivul pentru care șamanii siberieni beau propria urină în timpul experienței, menținând pe termen lung efectele intoxicației. *Muscimolul*, substanță cu structură indolică, prezintă de asemenea proprietăți agoniste ale receptorului cu care se unește acidul gamma-aminobutiric (GABA<sub>A</sub>).

## ANTICOLINERGICE

Unele plante solanacee, cum ar fi mandragora (*Mandragora officinarum*), mătrăgună (*Atropa belladonna*), ciumăfaia (*Datura Stramonium*) sau măselarița (*Hyoscyamus niger*), conțin compuși tropanici (anticolinergici) precum atropina și escopolamina. În Evul Mediu, acestea intrau în compoziția unui unguent pe care vrăjitoarele și-l aplicau înainte de a zbura (în sens halucinatoriu). În doze foarte crescute, pot provoca un tablou de intoxicație care se poate desfășura cu efecte halucinatorii și delir. La fel se întâmplă dacă se administrează preparate farmaceutice care conțin anticolinergice, cum ar fi trihexifenidil, benzotropină sau biperiden, care se utilizează ca medicație împotriva bolii Parkinson.

## SALVIA

Unii indieni azteci mestecau frunze proaspete sau consumau infuzii din frunze de *Salvia divinorum*. Conține ca principiu activ *salvinorina A*, care provoacă efecte similare cu ale mescalinei. Este activ și dacă este inhalat. Compusul natural pare a fi mai activ deoarece doze de doar 200 micrograme sunt psihoactive.

## ARILCICLOALCHILAMINE: FENCICLIDINA ȘI KETAMINA

Sunt substanțe care acționează ca anestezice. Fenciclidina a fost retrasă rapid, în timp ce utilizarea ketaminei persistă, mai ales la animale și, în cazuri limită, la oameni. Ambele substanțe provoacă o să-numita anestezie disociativă, pacientul prezentând analgezie dar fiind complet conștient și putând prezenta manifestări psihedelice.

## FENCICLIDINA

Fenciclidina (*PCP, pulberea îngerilor*) se injectează pe cale intravenoasă, se fumează, se prizează sau se ingerează pe cale orală. Este o substanță care cauzează complicații medicale, fiind frecvent mai toxică decât LSD.

Fenciclidina se fixează specific și blochează receptorii pe care se leagă glutamatul (receptor N-metil-D-aspartat sau NMDA), unul dintre aminoacizii excitatori ai sistemului nervos. De asemenea, activează receptorii dopaminergici ai ariei ventrale tegmentale, adică ai ariei de început a circuitului de recompensă. Există toleranță la efecte dar nu și dependență fizică. Tinde să fie consumată ocazional, deși există un mic procent de persoane cu consum zilnic.

## KETAMINA

Utilizarea ketaminei (*Super K; Special K*) a crescut în ultimii ani, aceasta fiind consumată în cluburi, discoteci, la petreceri. De cele mai multe ori, ketamina este obținută din preparate veterinare. Se consumă pe cale injectabilă, orală, fumat sau inhalat. Efectele sunt rapide și durează puțin, poate provoca schimbări perceptuale și reacții psihiatrice. A fost utilizat pentru a produce intoxicații care imită senzații apropiate morții (*K-hole*).

Interzicerea internațională de la începutul anilor 1970 a opri cercetarea atât a LSD-ului, cât și a celorlalte substanțe psihooactive.

Studiul adecvat al farmacologiei unora dintre halucinogene nu este ușor deoarece, în general, este vorba despre *poțiuni* sau extracte obținute din plante, care pot conține unul sau mai multe principii active. În multe cazuri, a fost izolat principalul responsabil al efectelor și a fost posibilă studierea în urma administrării ca substanță unică (de exemplu, ciupercile *psylocibe* din care a fost izolată psilocibina sau cactusul *peyote*, din care s-a izolat mescalina).

În prezent, halucinogenele sunt clasificate în Lista I a Convenției cu privire la Substanțele Psihotrope (1971), un loc rezervat pentru acele substanțe pe care Organizația Națiunilor Unite le consideră ca fiind foarte periculoase pentru sănătatea publică și cărora le lipsește o utilitate terapeutică recunoscută.

Apogeul consumului de halucinogene în societățile occidentale a apărut în anii '60 și '70. Totuși, de la jumătatea anilor '90, s-a observat o creștere a consumului și un nou interes pentru aceste substanțe. În ultimii 10 ani, oamenii de știință și-au îndreptat interesul către potențialul terapeutic al acestor substanțe și astăzi sunt cercetate ca tratament pentru anumite tulburări psihice. De exemplu, ketamina este deja utilizată în tratamentul depresiei rezistente la tratament, MDMA se află în studiu pentru tratarea dependenței de alcool, psilocibina este deja aprobată în SUA pentru tratamentul dependenței de nicotină și pentru tratamentul depresiei ș.a.m.d..

## CLASIFICARE

Potem clasifica substanțele cu proprietăți halucinogene și disociative astfel:

1. Halucinogene tipice (serotonergice):
  - a. LSD
  - b. Psilocibina
  - c. Mescalina
  - d. N,N-dimetiltriptamina (DMT)
  - e. Ibogaina
2. Halucinogene atipice:
  - a. 3,4 Metilendioximetamfetamina (MDMA, MDA, MDE)
  - b. Metoxiamfetamine (2-CB, PMA, TMA, DOM)
  - c. Derivați de fentilamine ("designer drugs")
  - d. *Salvia* (*Salvinorin A*)

3. Substanțe cu proprietăți disociative:

- a. Fenciclidina (PCP)
- b. Ketamina
- c. Dextrometorfan (DXM)

### **BAZE BIOCHIMICE ȘI METABOLICE. MECANISM DE ACȚIUNE**

	<b>LSD</b>	<b>Psilocibina</b>	<b>DMT</b>	<b>Mescalina</b>
<b>Mecanism acțiune</b>	Agonist parțial 5HT 1A/2A	Agonist 5HT 1A/2A	Agonist 5HT 1A/2A	Agonist 5HT 1A/2A
<b>Doză</b>	25 – 400 µg	0,25 – 5 g (ciuperci uscate)	10 – 60 mg	10 – 40 g (uscat)
<b>Cale administrare</b>	Orală	Orală	Fumat	Orală
<b>Timp până la apariția efectului</b>	20 – 60 min	15 – 60 min	15 – 60 s	1 – 2 ore
<b>Efect maxim</b>	90 min	90 min	90 s	3 ore
<b>Durata efectului</b>	6 – 11 ore	4 – 7 ore	6 – 20 min	5 – 8 ore

**Profilul farmacologic al halucinogenelor tipice (P. Levounis et al, 2016)**

	<b>MDMA</b>	<b>A Salvinorin</b>	<b>2C-E</b>
<b>Mecanism acțiune</b>	Eliberare presinaptică de dopamină și norepinefrină; inhibarea recaptării serotoninei	Agonist Kappa opioid	Agonist/ antagoist 5HT 2A
<b>Doză</b>	40 – 200 mg	250 – 750 mg (frunze uscate)	10 – 60 mg
<b>Cale administrare</b>	Orală; prizat	Fumat	Fumat
<b>Timp până la apariția efectului</b>	20 – 90 min	20 – 60 s	15 – 60 s
<b>Efect maxim</b>	2 ore	2 min	90 s
<b>Durata efectului</b>	3 - 5 ore	30 – 60 min	6 – 20 min

**Profilul farmacologic al halucinogenelor atipice (P. Levounis et al, 2016)**

	<b>PCP</b>	<b>Ketamina</b>	<b>DXM</b>
<b>Mecanism acțiune</b>	Antagonist NMDA	Antagonist NMDA	Antagonist NMDA
<b>Doză</b>	3 - 10 mg	10 - 250 mg	100 - 1500 mg
<b>Cale administrare</b>	Orală; prizat; fumat	Prizat, IM	Orală

<b>Timp până la apariția efectului</b>	2 - 20 min	5 – 15 min	15 – 30 min
<b>Efect maxim</b>	1 - 2 ore	30 min	90 min
<b>Durata efectului</b>	4 - 6 ore	45 - 60 min	4 – 8 ore (cu eliberare imediată) 6 – 12 ore (cu eliberare prelungită)

### Profilul farmacologic al substanțelor disociative (P. Levounis et al, 2016)

Un număr mare de substanțe pot produce efecte halucinatoare dar ele au fost descrise în alte capitole: canabinoizi sintetici, stimulente (catinone sintetice, SNPP), substituenți de fentilamine etc. De obicei, aceste substanțe sunt mai potente și mai toxice. Cunoașterea lor este însă limitată, din cauza schimbării frecvente a formulelor chimice, în scopul menținerii statusului lor legal (de exemplu, 2C-I-NBOMe, 2C-T-7, 2C-E, 2C-bromo-dragonfly etc).

Activitatea halucinogenelor tipice se exercită predominant asupra serotoninii (5-HT 2A) dar și asupra dopaminei, receptorilor alfa adrenergici dar și a receptorilor serotonergici 5-HT 2C și 5-HT 1A.

LSD-ul se absoarbe bine prin tubul digestiv. Este metabolizat rapid și doar 1% din doză este eliminată prin urină fără a fi biotransformată. Trece prin procese de hidroxilare (se adaugă un grup –OH) și conjugare cu acidul glucoronic la nivelul ficatului. Perioada medie de eliminare este de 3 ore (între 2 și 5 ore), însă efectele sale sunt mai extinse în timp. Metodele de analiză mai sensibile permit detectarea consumului de LSD în urină timp de 24 de ore de la consum.

Halucinogenele tipice, cu excepția DMT-ului, induc o formă de toleranță rapidă, cunoscută sub numele de tahifilaxie. Se pare că acest fenomen este mediat de fenomenul de reglare negativă (down-regulation) a receptorilor 5-HT2A. Administrarea zilnică de LSD va conduce la dispariția efectelor în maxim 4 zile. Apare toleranță față de efectele legate de percepții și cele psihice dar nu și față de efectele somatice. Toleranța dispare după o perioadă de 4 -7 zile fără consum.

După o singură administrare, nu există necesitatea imediată de a continua consumul. O călătorie pare suficientă pentru câteva zile. Există o memorie clară și precisă cu privire la ce s-a întâmplat în timpul experienței. Nu produce dependență fizică și nici sindrom de abstinență la întreruperea consumului. Poate declanșa abuz și dependență (psihologică).

Consumatorii de halucinogene tipice nu experimentează simptomatologie de sevraj, stări de craving și nu sunt angrenați în comportamente de căutare a substanței de tip impulsiv. NIDA (National Institute on Drug Abuse, SUA) nu cataloghează aceste substanțe ca "substanțe cu potențial adictiv", chiar dacă ele apar în clasificările internaționale alături de alte substanțe cu potențial de abuz și dependență. (Levounis et al, 2016)

### TOXICOLOGIE

Substanțele din aceste clase variază foarte mult în ceea ce privește metabolizarea de către organism, fiind dificilă testarea prezenței lor în teste de urină de rutină. Cu toate acestea, se recomandă testarea prezenței lor în urină în orice testare de rutină pentru evaluarea consumului de substanțe. MDMA determină reacții încrucișate cu amfetaminele și poate fi detectat în 1 – 3 zile după o ingestie unică sau până la 3 -5 zile, dacă este administrat frecvent. PCP poate fi

detectat în urină până la 3 – 7 zile de la adminisitrare după o ingestie unică și până la 30 zile, dacă există un consum susținut; acest efect se datorează caracterului său liposolubil. Ketamina și DXM pot da reacții încrucișate cu testele PCP și, astfel, acestea pot fi utilizate pentru detectare urinară.

## INTOXICAȚIA

Inițial se manifestă fluctuații sau schimbări de strălucire sau iluminare, formele apar distorsionate, culorile sunt mai intense și mai strălucitoare și variază constant în ceea ce privește tonul și intensitatea.

Experiența de consum este denumită „călătorie” (*trip*) sau „experiență psihedelică”. Efectele se pot împărți în perceptive, psihice și somatice. La sfârșitul călătoriei, subiectul este obosit și cu dorința de a se odihni.

Diagnosticul diferențial (care trebuie să țină cont de celelalte cauze posibile care pot provoca simptome de intoxicație asemănătoare și să le deosebească prin intermediul datelor clinice și/sau al investigațiilor complementare, pentru a evita un diagnostic greșit) trebuie făcut cu intoxicațiile cu psihostimulente și anticolinergice și cu sindromul de abstinență la alcool.

## EFFECTE PSIHICE

Se manifestă dificultăți în exprimarea gândurilor, o dezorganizare a acestora, cu o avalanșă de idei. Persoanei respective i se pare că visează și îi este dificil să se concentreze în ceea ce privește gândirea voluntară. Are tendința de a se fixa pe stimuli concreți și îi este dificil să își depleteze atenția spre alții. Există schimbări în pragul emoțional față de stimuli externi, apare o mai mare labilitate și sugestibilitate, astfel încât orice lucru ordinar apare încărcat de un symbolism extraordinar. Sunt prezente modificări ale dispoziției, de la fericire la tristețe sau iritabilitate. Subiectul poate părea euforic. Pot reapărea trăiri anterioare și material inconștient sub formă simbolică.

Percepția Eului se poate schimba drastic, ajungându-se chiar și la depersonalizare. Persoana în cauză simte că mintea abandonează corpul și că există o unire a Eului cu Universul. Sunt frecvente experiențele filosofice religioase sau mistică.

Pot apărea o senzație intensă de teamă, disforie, anxietate și chiar panică, idei paranoide sau de referință și elemente psihotice. Sunt așa-numitele *bad trips*.

Viziunile pot face ca subiectul să se simtă amenințat și să se comporte agresiv, îi poate răni pe ceilalți pentru a se apăra sau poate suferi accidente în încercarea de a fugi. Au fost, de asemenea, descrise cazuri de leziuni grave și chiar de deces la subiecții care, în călătoria lor, credeau că pot zbura și s-au aruncat de la fereastră.

Mai pot apărea confuzie,dezorientare, pierdere de memorie, agitație extremă, până la un tablou psihotic complet și chiar stupor catatonic. Unele persoane afirmă că experiența cu halucinogene le-a sporit capacitatea creativă pe termen lung. În intoxicație există o alterare a capacitatei cognitive și a abilității de a realiza sarcini/probe de performanță psihomotorie.

Intoxicația poate include, în mod excepțional, delirium (este o categorie de diagnostic independentă). Eliminarea progresivă a substanței îmbunătățește gradual simptomatologia.

Ketamina poate produce, la doze mari, fenomenul cunoscut drept *K-Hole* – fenomen disociativ extrem (experiția de ieșire din corp; depersonalizare, derealizare).

## EFFECTE SOMATICE

Primele efecte care apar în urma consumului de substanțe psihedelice sunt, de obicei, cele somatice: senzație de rău, slăbiciune, tremor ușor, greață, neliniște. În plus, apar parestezii, stare de alertă, tensiune musculară și hiperreflexie. Ca efecte centrale de tip simpatico, apar: dilatare pupilară intensă (midriază), privire încețoșată, tahicardie, creșterea presiunii arteriale, creșterea temperaturii, gură uscată sau hipersalivăție (în cazul ketaminei), piloerecție și hiperglicemie. Mai pot apărea hiponatremie, bruxism, inflamare hepatică, nistagmus, convulsii, sindrom de confuzie,dezorientare, pierdere de memorie până la un tablou psihotic complet.

## FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ EFECTELE

Reacțiile depind de *set* (starea emoțională și intenția celui care consumă), *setting* (mediul și contextul social în care se realizează consumul) și *doză* (micro-doză, mini-doză, doză completă și *heroic dose*).

### Managementul intoxicației

Managementul intoxicației cu substanțe psihedelice este fundamental suportiv și psihoterapeutic. Pentru cazurile grave de agitație sau complicații medicale, pot fi necesare măsuri specifice. Recomandările sunt de a izola pacientul într-o zonă calmă, liniștită, cu minimă stimulare senzorială și liniștirea acestuia de către un profesionist care are experiență cu efectele substanțelor psihedelice (Levounis et al, 2016).

Pentru situațiile cu agitație severă sunt sugerate următoarele substanțe și doze:

- Midazolam: 1-2 mg, IV sau IM
- Lorazepam: 1-2 mg, IV sau IM
- Diazepam: 2-5 mg, IV sau IM

Dozele pot fi repetate până la calmarea pacientului. Antipsihoticele se recomandă doar în cazurile de agitație severă care nu răspund la benzodiazepine, datorită riscului apariției de convulsii și de a exacerba efecte precum hipertermia. (Levounis et al, 2016).

Pentru MDMA și substanțele disociative există recomandări specifice, pe lângă cele generale (Levounis et al, 2016):

#### MDMA

1. Administrare de cărbune activ, în cazul intoxicațiilor severe, în prima oră de la ingestie;
2. Monitorizarea semnelor vitale, minimum 12 ore de la ingestie
  - a. Tratamentul simptomatic al tahicardiei (după excluderea intoxicației cu cocaină) cu beta-blocante (5-10 mg metoprolol, IV);
  - b. Tratamentul hipertensiunii arteriale cu blocante ale canalelor de calciu (5-10 mg nifedipină, PO) sau antagoniști alfa adrenergici (după excluderea intoxicației cu cocaină);
  - c. În caz de hipertermie/hiperpirexie:
    - I. Restaurarea volumului hidric este o prioritate în cazul în care pacientul este hipotensiv (din cauza pierderii de lichide prin hipersudorație);

II. Dacă temperatura este de peste 41°C, poate fi necesară sedare și răcire activă (băi de gheăță);

III. Odată cu creșterea temperaturii crește riscul de rabdomioliză și coagulare intravasculară diseminată, de aceea este necesară monitorizarea apariției acestor fenomene.

**3. Utilizarea testelor de laborator:**

- a. Nivelul seric al Na (risc de hiponatremie);
  - b. Teste ale funcției hepatice;
  - c. Creatinfosfokinaza și mioglobina urinară pentru monitorizarea rabdomiolizei;
  - d. Teste pentru monitorizarea riscului de coagulare diseminată.
- 4. Monitorizarea riscului de apariție a sindromului serotoninergic: confuzie/ agitație, hipertermie sau diaforeză; diaree, creșterea tonusului muscular. De obicei se ameliorează în 24 ore, prin sedare și tratament suportiv. În cazuri severe pot apărea convulsii, hipertermie extremă.**

**KETAMINA**

**1. Monitorizarea semnelor vitale minim 3 – 6 ore.**

- a. Efectele cardiovasculare necesită rareori intervenție;
- b. Dozele foarte ridicate pot produce bradicardie. Se tratează cu atropină 0,01-0,02 mg IV (doza minimă 0,1 mg) și se poate repeta, în caz de nevoie, la fiecare 5 minute, până la o doză maximă de 3 mg;
- c. Hipersalivația extremă poate provoca aspirația salivei și, astfel, complicații respiratorii. Se tratează cu glicopirolat 5 µg/kg IV și se poate repeta la fiecare 2-3 minute, dacă este necesar. Doza maximă pentru o administrare este de 0,2 mg iar doza maximă totală este de 0,8 mg.

**2. Se recomandă evitarea testelor de laborator, dacă nu există o condiție medicală complicată.**

**FENCICLIDINA (PCP)**

În doze mici (mai puțin de 5 mg), produce ataxie (dificultate de a merge), dizartrie (dificultate de a vorbi), vedere încețoșată, nistagmus (mișcări oculare involuntare) și slăbiciune. În doze mai crescute (5-10 mg), apar hipertonie, hiperreflexie, hipertensiunee, tahicardie, transpirație, febră, vărsături, mișcări stereotipe și rigiditate musculară. Este frecventă apariția episoadelor confuzionale și agresive tranzitorii (cu agitație psihomotorie, beligeranță și impulsivitate). De asemenea, PCP-ul induce schimbări în percepție, dezorganizarea gândirii și senzații de irealitate. În doze mai crescute produce analgezie, amnezie și comă.

Intoxicația este o urgență medicală deoarece poate fi gravă și poate pune viața în pericol. În cadrul acesteia, se pot observa hiperpirexie (febră crescută), rigiditate musculară, convulsii, hipertensiune severă, hemoragie intracerebrală și depresie respiratorie. Se tratează simptomatic prin administrarea de anxiolitice și măsuri de monitorizare a semnelor vitale.

## **Sevraj**

Nu sunt descrise și stabilite simptome de sevraj la niciun compus halucinogen tipic. Consumul de MDMA este asociat cu un sindrom tipic de sevraj, caracterizat prin disforie, anxietate și insomnie, ce durează câteva zile. Acest fenomen este cunoscut sub numele de down-ul de a doua zi. Deși nu este semnificativ clinic, este descris ca foarte neplăcut și deseori conduce către un nou consum. Această simptomatologie necesită o abordare de tip suportiv, psihologic și nutrițional. De obicei, durează 1 -2 zile și este autolimitată.

## **Dependența**

După cum am mai menționat, majoritatea ghidurilor nu recunosc un sindrom de dependență la halucinogenele tipice. Se descriu însă situații de consum ce pot fi catalogate drept abuz sau uz nociv. Pe de altă parte, substanțe precum MDMA și substanțele disociative pot produce stări de craving și pot prograda către un veritabil sindrom de dependență.

## **Managementul dependenței**

Nu există farmacoterapie specifică care să reducă cravingul sau să trateze în mod specific dependența de MDMA sau de substanțe disociative. Abordarea principală este psihosocială. În cazurile cu recăderi multiple se recomandă programe integrate de tratament, cu intensitate crescută sau chiar abordări de tip rezidențial. (Levounis et al, 2016).

## **TULBURAREA DE PERCEPȚIE PERSISTENTĂ HALUCINOGENĂ (FLASHBACKS)**

Aceasta apare după o perioadă de timp de la consumul de halucinogen, perioadă care poate fi de zile, săptămâni sau chiar ani. Între 15% și 80% dintre consumatori au suferit de această tulburare. Criteriile de diagnostic sunt:

- A.** Reexperimentarea, urmând încetării uzului unui halucinogen, a unuia sau a mai multor simptome perceptuale care au fost experimentate în timp ce persoana în cauză era intoxicață cu halucinogenul (de ex., halucinații geometrice, false percepții de mișcare în câmpul vizual periferic, flashuri de culoare, culori intensificate, tremuri de imagini, de obiecte în mișcare, postimagini pozitive, halouri în jurul obiectelor, macropsie și micropsie);
- B.** Simptomele de la criteriu A cauzează o detresă sau deteriorare semnificativă clinic în domeniul social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare;
- C.** Simptomele nu se datorează unei condiții medicale generale (de ex., leziuni anatomici și infecții ale creierului, epilepsii vizuale) și nu sunt explicate mai bine de altă tulburare mentală (de ex., delirium, demență, schizofrenie) sau de halucinații hipnopompice.

Se prezintă sub formă spontană și recurrentă. Uneori recurențele apar fără stimuli externi aparenți; alteori, acestea sunt prezente în asociere cu consumul altor droguri cum ar fi cannabisul, stările de deprivare de somn sau, de exemplu, în urma unei sesiuni de meditație intensă. Sunt, în general, episoade de percepții vizuale care durează de la secunde la minute. Persoana recunoaște natura patologică a experienței sale însă, chiar și aşa, aceasta îi provoacă anxietate. Pentru acești pacienți se pot utiliza benzodiazepine pe perioade scurte.

Pentru unii autori, probabilitatea apariției acestor recurențe este relaționată cu frecvența și intensitatea consumului de LSD.

Diagnosticul diferențial include migrene, crize epileptice, tulburări vizuale și tulburarea de stres posttraumatic. Nu există tratament specific. (G. Cicu et al, 2007).

## **TULBURĂRI PSIHOTICE INDUSE DE HALUCINOGENE**

Dacă în cazul unui pacient apar simptome psihotice fără a se observa o deteriorare a judecății realității, este vorba probabil de o tulburare psihotică indusă de halucinogene. Unii autori iau în considerare posibilitatea de a predomina ideile delirante sau halucinațiile.

În cazul experiențelor „bad trips”, unii pacienți pot prezenta simptome psihotice. În general, acestea sunt limitate la timpul de acțiune al halucinogenului. Totuși, uneori, tulburarea psihotică se poate prelungi. Aceste cazuri sunt mai frecvente la persoanele care prezintă anterior o tulburare schizoidă de personalitate, personalitate prepsihotică, subiecți cu Eu instabil sau cu grad de anxietate crescut.

Încă nu s-a putut răspunde la întrebarea dacă tulburările psihotice induse de halucinogene sunt rezultatul consumului de substanță, al combinației dintre substanță și un subiect predispus sau nu există nicio legătură între acestea.

Această categorie de diagnostic este utilizată în locul intoxicației doar dacă simptomele clinice le depășesc pe cele obișnuite sau au o severitate atât de mare încât necesită asistență clinică independentă.

Tratamentul depinde de intensitatea simptomatologiei. Se administrează antipsihotice în funcție de tabloul clinic. (G. Cicu et al, 2007).

## **7. Bibliografie**

1. ICD 10: Clasificarea tulburarilor mentale si de comportament: descrieri clinice si indreptare diagnostice. Trad. Dehelean M., Ienciu M., Nicoara O., 2016
2. Kleber H. et al. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. 2<sup>nd</sup> Ed., American Psychiatric Association, 2006
3. Levounis P., Zerbo E., Aggarwal R. Pocket guide to addiction, assessment and treatment. American Psychiatric Association, 2016
4. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization, 2009
5. Drug misuse and dependence. UK guidelines on clinical management. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group, London, UK, 2017
6. Standardele sistemului national de asistenta medicala, psihologica si sociala a consumatorilor de droguri. Agentia Nationala Antidrog, 2005
7. Treatment of stimulant use disorder: current practices and promising perspectives. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) - Expert group, 2017
8. Prelipceanu D., Cicu G. (coord.), Ghid clinic de tratament substitutiv al dependentei de opioacee. Ed. Asociatia Psihiatrice din Romania, 2010
9. Cicu. G., Georgescu D., Moldovan A.M. Concepte de baza privind tulburarile datorate consumului de substante. Ed. Agentia Nationala Antidrog, 2007
10. Ruiz P., Strain E. The substance abuse handbook. 2<sup>nd</sup> Ed., Wolters Kluwer Health, 2014
11. Cicu. G., Georgescu D., Moldovan A.M dupa Castillo I.I. si Saiz F.G. (Instrumentos de evaluacion en drogodependencias, Aula Medica Ed. 2002). Instrumente de evaluare in adictii. Ed. Agentia Nationala Antidrog, 2007
12. Cohen K. Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Prospective. Front. Public Health. 2018
13. Davidson C. Chapter Four - Spicing Up Pharmacology: A Review of Synthetic Cannabinoids From Structure to Adverse Events. Adv. Pharmacol. 2017
14. Akram H., Mokrysz C., Curran HV. What are the psychological effects of using synthetic cannabinoids? A systematic review. J Psychopharmacol. 2019
15. Cohen K. Weinstein A. The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids—A Systematic Review. Brain Sci. 2018.

Prezentul Ghid a fost realizat de  
CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE MINTALĂ ȘI LUPTĂ ANTIDROG,  
în cadrul proiectului „*Creșterea competențelor profesionale ale  
personalului medical implicat în depistarea tulburărilor afective  
și preventia comportamentului suicidar*”,  
POCU/91/4/8/3269/22.12.2017, COD MY SMIS 111477.  
Conținutul acestui material nu reprezintă în mod obligatoriu  
poziția oficială a Uniunii Europene sau a Guvernului României.