

A kábítószerrendek változásának kihívásai a klinikai toxikológiában

Lajtai Anikó

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos
Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila
Témavezető: Prof. Dr. Miseta Attila



Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,
Laboratóriumi Medicina Intézet

Pécs, 2021.

1. Bevezetés

Az új pszichoaktív anyagok (designer drogok, rekreációs szerek, potpourri, herbals, bath salts, növényi tápsók, legal highs, stb.) a mefedron robbanásszerű terjedésével 2010-ben kezdték meg térhódításukat Magyarországon és számos más európai országban. Az új szerekhez való könnyű hozzáférés (internetes kereskedelem), a klasszikus kábítószerkehez hasonló élettani hatásai, jóval olcsóbb árak, legális mivoltuk vezetett a kábítószerke „forradalmához”. Ezek az átalakulások az analitikai oldalon is változásokat eredményeztek: a hagyományos kábítószerke mellett a több száz új pszichoaktív anyag (és metabolitjaik) pontos azonosítása referencia anyagok hiányában igen nagy kihívást jelent ma is a klinikai és az igazságügyi toxikológiai laboratóriumok számára.

1.1. Új pszichoaktív anyagok

Új pszichoaktív anyagok létrehozására már a XX. század elején folytak olyan tudományos kísérletek, ahol az alapvegyület különböző funkciós csoportokkal való módosításával hasonló élettani hatású készítmények születtek (pl.: 1910: MDA (3,4 metiléndioxi-amfetamin)).

A mai értelemben vett új pszichoaktív anyagok előállítása is hasonló módon történik; az alapvegyület vagy egy ismert természetes eredetű pszichostimuláns anyag (pl. *Catha edulis* „khat”) szintetikusán előállított, több helyen és módon szubsztituált változata, vagy olyan gyógyszerkutatók publikált eredményeinek „melléktermékei” (pl. JWH-, AM-vegyületek), amelyeket „szemfüles” vegyészek a nyilvánosságra hozott pszichoaktív hatás miatt, a könnyű előállítás lehetőségével élve, busás anyagi haszon reményében nagy mennyiségben kezdtek „gyártani”.

Magyarországon az új pszichoaktív anyag fogalmát a Büntető Törvénykönyv (Btk.) 184/D. § (1) bekezdése alapján az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 1. § 37. pontja határozza meg. Eszerint az *„új pszichoaktív anyag: olyan, a forgalomban újonnan megjelent, gyógyászati felhasználással nem rendelkező anyag vagy vegyületcsoport, amely a központi idegrendszer működésének befolyásolása révén alkalmas a tudatállapot, a viselkedés vagy az érzékelés módosítására, megváltoztatására, és ezért hasonló mértékű fenyegetést jelenthet a közegészségügyre, mint az 1965. évi 4. törvényerejű rendelettel kihirdetett, a New Yorkban, 1961. március 30-án kelt Egységes Kábítószer Egyezmény mellékletének I. és II. Jegyzékén, az 1979. évi 25. törvényerejű rendelettel kihirdetett, a pszichotróp anyagokról szóló,*

Bécsben, az 1971. évi február hó 21. napján aláírt egyezmény mellékletének I. és II. Jegyzékén, vagy a 2. számú mellékletben meghatározott pszichotróp anyagok jegyzékein szereplő anyagok, és erre tekintettel azt az egészségügyért felelős miniszter rendeletében ilyen anyaggá minősítette.”

Az új pszichoaktív szerek megjelenéséről, terjesztéséről, a lefoglalásokról és a kábítószerrel kapcsolatos bűnözésről nemzetközi viszonylatban az UNODC (*United Nations Office on Drugs and Crime*) honlapján nyerhetők friss információk. Európában 1993-ban alakult meg az EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) melynek feladata, hogy megbízható, naprakész és összehasonlítható adatokat gyűjtsön az európai drogfogyasztásról, és ezzel segítse az EU és tagországainak drogpolitikáját.

Hazánkban a kémiai adatok fő forrása az NSZKK (*Nemzeti Szakértői és Kutató Központ*), mely a hazai drogpiacon változásairól negyedévente tájékoztatást ad kiadvány formájában.

1.2. Az új pszichoaktív anyagok csoportjai kémiai szerkezetük szerint

Az új pszichoaktív anyagok (néhány kivételtől eltekintve) kémiai szerkezetük alapján négy nagy csoportba sorolhatók. Az igen különböző vegyületek közös jellemzője, hogy specifikus antidótumuk nincs, a terápia minden esetben a tünetek kezelését foglalja magában.

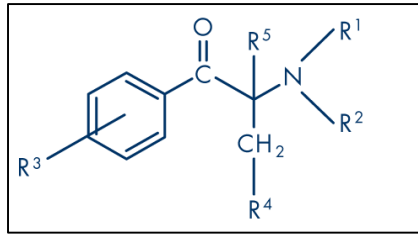
1.2.1. Szintetikus katinonok

A természetes (növényi eredetű) pszichostimuláns katinon (*Catha edulis*) félszintetikus és szintetikus változatai.

Az 1929-ben Kínában szintetizált első szintetikus katinon származékot a 4-MMC-t, (4-metilmetkatinon) vagy mefedront több mint hetven év után fedezték fel újra. A szer iránti érdeklődés gyorsan növekedett egyrészt a kokainhoz, amfetaminhoz, ecstasy-hoz hasonló hatása, másrészt a legalitása miatt. 2010-re addig sosem tapasztalt gyorsasággal terjedt el világszerte („Bath salts” – „fürdőszó”, „Plant food”- „növényi tápszer” fantáziánéven), melynek következményeként számos haláleset köthető a mefedron használatához.

Kémiai szerkezetük:

A félszintetikus és szintetikus katinon származékok esetében, az alapvázhoz jellemzően három helyen kapcsolódhatnak további szerkezeti részek (1. ábra):



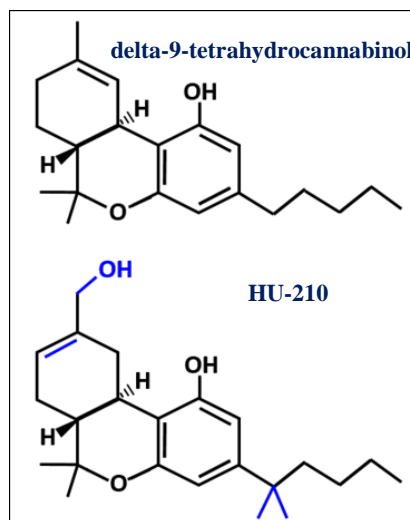
1. ábra Kationin alapváz

Ez alapján a kationonok lehetnek:

- N-alkilezett származékok, amelyek alkil- vagy halogénszubsztituenst tartalmaznak az aromás gyűrűn (ide tartozik az elsőként megjelölt szintetikus kationonok nagy része),
- Metilén-dioxi szubsztituált változatok, melyek szerkezetileg igen nagy hasonlóságot mutathatnak az MDMA-val,
- N-pirrolidinil szubsztituált származékok,
- Metilén-dioxi és N-pirrolidinil szubsztituenseket egyaránt tartalmazó származékok.

1.2.2. Szintetikus kannabinoid receptor agonisták (SZKRA-k)

Szintetikus kannabinoidok gyűjtőnév alá általában a kannabisz hatóanyagához hasonló hatásmechanizmusú szintetikus vegyületeket soroljuk. Az első szintetikus kannabinoid analógot „HU-210” néven 1988-ban alkották meg Izraelben (2. ábra). Az új kannabinoidok orvosi alkalmazásának fő korlátai a nemkívánatos pszichoaktív és fizikai mellékhatásaik (eufória, szív- és érrendszerre gyakorolt hatás, gondolkodási és mozgási zavarok, stb.).



2. ábra Δ^9 -THC és az első szintetikus analógja

Széles körű elterjedésük kezdete 2008-ra tehető, amikor az ún „Spice” termékek árasztották el a drogpiacokat. 2016-ra 169 lefoglalásból származó új szintetikus kannabinoidot azonosítottak. Népszerűségük elsősorban olcsó árak miatt máig sem csökkent. A szintetikus katinonok mellett a legelterjedtebb új pszichoaktív anyagok közé tartoznak.

Kémiai szerkezetük:

A szintetikus kannabinoid receptor aginosták (SZKRA) általában 22-26 szénatomot tartalmazó, apoláros, igen változatos összetételű vegyületek, melyek sok esetben nem rokonai az ún. „klasszikus” kannabinoidoknak, mint a dibenzopiránt tartalmazó THC-nak. Kémiai szerkezetük alapján hét csoportba sorolhatók:

1. *Naftoilindolok, Naftilmetilindolok, Naftoilpirrolok, Naftilmetilindének:* pl. JWH-007, JWH-018, JWH-073, JWH-200, JWH-398, AM-1221, AM-2201 (a JWH018 fluoroalkil származéka), AM-694, Win-55,212-2.
2. *Fenilacetilindolok (pl. benzoylindolok):* pl. JWH-250, RCS-8.
3. *Ciklohexilfenolok:* pl. CP-47947, CP-55940.
4. *Tetrametilciklopropilindolok:* pl. UR-144, XLR-11 (UR-144 fluoroalkil származéka).
5. *Adamantoilindolok:* pl. 5F-AKB-48, STS-135.
6. *Indazol karboxamidok:* pl. AB-PINACA, AB-FUBINACA.
7. *Quinolinil észter:* pl. PB-22.

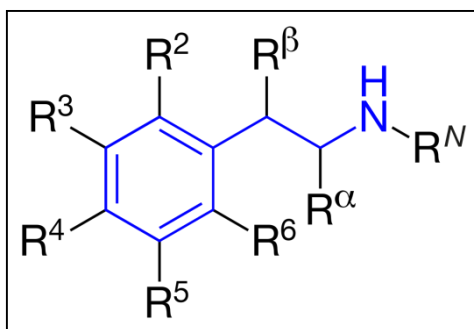
1.2.3. Szubsztituált fenetilaminok

A fenetilaminok természetes vagy szintetikus anyagok széles skáláját tartalmazzák, olyan anyagok, amelyek pszichostimuláns, entaktogén és hallucinogén hatásokkal rendelkeznek.

Az 1980-as és 1990-es években Alexander Shulgin, biokémikus és gyógyszerész számos új pszichoaktív vegyület szintéziséről számolt be. 1991-ben feleségével, Ann Shulginnal megjelentette a PIHKAL (*Phenethylamines I Have Known and Loved*) c. könyvet, melyben 179 fenetilamin derivátummal foglalkoznak, és amelyben extenzív leírást adnak munkájukról és személyes tapasztalataikról a pszichoaktív anyagok e csoportja tekintetében. Az ő nevükhöz köthető a „2C-család” előállítás vagy a DOx-család vegyületeinek megalkotása is (Shulgin és Shulgin, 1991). Ezen anyagokra vonatkozó első lefoglalási adatok 2009-ből származnak (mind Európában, mind az Egyesült Államokban).

Kémiai szerkezetük:

A fenetilaminok kémiai szerkezete az alapvázhoz kapcsolódó különböző szubsztituensekkel határozható meg. A kapcsolódási pontokat a 3. ábra mutatja.



3. ábra Fenetilaminok kémiai szerkezete

Mivel igen sok vegyület tartozik ebbe a csoportba, osztályonként csak néhány példát sorolunk fel.

1. *meszkalin típusú fenetilaminok:* pl. meszkalin, 2,5-Dimetoxi-4-metilamfetamin (DOM).
2. *amfetamin típusú fenetilaminok:* pl. 3-fluoroamfetamin (3-FA), para-metoxi-amfetamin (PMA).
3. *MDMA- szerű fenetilaminok:* pl. 3,4-Metiléndioxi-N-etilamfetamin (MDEA), 2-(metil-amino)-1-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-bután (MBDB).
4. *N-benzil-szubsztituált fenetilaminok:* pl. 2-(4-bróm-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)-metil]-etánamin (25B-NBOMe).
5. *Benzofuránok:* pl. 5-(2-aminopropil)benzofurán (5-APB).
6. *2C osztály vegyületei:* pl. 2,5-dimetoxi-4-etil-fenetilamin (2-CE).
7. *Bromo-dragonFLY:* (1-(8-bromofuro[2,3-f][1]benzofurán-4-yl)-2-propánamin).

1.2.4. Triptaminok

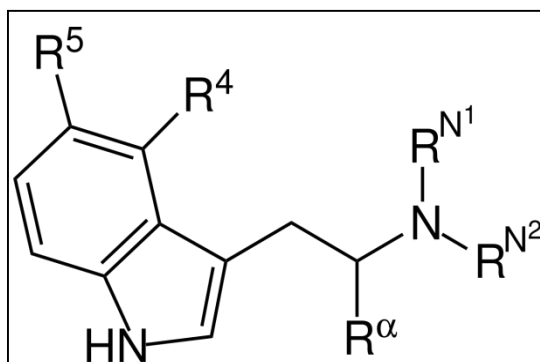
A hallucinogén típusú pszichoaktív szerek három csoportba sorolhatók: 1) fenetilaminok (pl. meszkalin és származékai), 2) lizergaminok (pl. LSD) és 3) triptaminok (pl. pszilocibin) és származékaik.

A szintetikus változatok előállítására szintén a Shulgin házaspár nevéhez fűződik. Az 1997-ben megjelent TIHKAL (*Tryptamines I Have Known and Loved*) c. könyvükben 55 triptamin-derivátummal kapcsolatos tapasztalataikat teszik közzé (Shulgin és Shulgin, 1997).

Kémiai szerkezetük:

A triptaminok molekuláris szerkezete minden esetben tartalmaz egy indolgyűrűt, amely egy etil oldalláncon keresztül kapcsolódik egy amino csoporthoz.

A szubsztituált triptaminokban az indolgyűrűt, az oldalsó láncot és / vagy az aminocsoportot úgy módosítják, hogy egy, vagy több hidrogénatomot valamely más csoporttal helyettesítenek (4. ábra).



4. ábra Triptaminok kémiai szerkezete

1.2.5. Egyéb új anyagok

Az előzőekben ismertetett új pszichoaktív anyagok mellett jó néhány, más vegyületcsoportba tartozó szer is a designer drogok közé sorolható.

Arilciklohexilamin vegyületek: a ketamin és a fenciklidin (PCP) szerkezeti analógjai (pl. metoxetamin).

Szintetikus opioidok: pl. új fentanil (pl. furanyl-fentanil, metoxiacetil-fentanil, benzoil-fentanil) származékok.

Piperidinek: a metoxetamin tiltólistás szerré való minősítése után megjelenő NMDA-receptor antagonisták (pl. MXP, MXP2).

Aminoindán, piperazin és pipradrol származékok: „Ivory wave” fantázianéven az MDMA helyettesítését célzó szerek (akár „hamis” Ecstasy tablettákban kimutatott anyagok).

Benzodiazepinek: Az első designer benzodiazepinek, mint a diclazepam, flubromazepam és pyrazolam 2012-ben kezdtek el terjedni az online drog piacokon. 2015-ig további öt olyan új benzodiazepint (clonazolam, deschloroetizolam, flubromazolam, nifoxipam és meclonazepam) regisztráltak, amelyek egyike sem rendelkezett gyógyászati célú felhasználási engedéllyel egy országban sem.

Szintetikus kokain származékok: a „research chemical” szerek közé tartoznak a különböző szintetikus kokain származékok is pl.: 3-(p-fluorobenzoiloxi)-tropán (pFBT), melynek kémiai

szerkezete igen hasonló a kokainhoz, valamint a dimetokain, mely a prokain (lokális anesztetikum pszichoaktív hatás nélkül) analógja.

4,4'-Dimetilaminorex: szintetikus szubsztituált oxazolin-származék, pszichostimuláns. 2013 júniusa és 2014 júniusa között harmincegy halálesetet regisztráltak ennek a szernek a fogyasztásával kapcsolatban Európában.

1.2.6. Összefoglaló táblázat az új pszichoaktív anyagokról

Pszichoaktív hatás	Kémiai besorolás	Fő támadáspont	Intoxikáció klinikai tünetei
Depresszánsok	Designer benzodiazepinek	GABA _A	aluszékonyság, légzésdepresszió
	Szintetikus opioidok	opioid receptorok (μ -opioid)	légzésdepresszió
	Szintetikus kannabinoidok	CB ₁ és CB ₂	hányinger, hányás, belövellt kötőhártyák, agitáció, aritmia, konvulzió
	Arilciklohexilaminok	NMDA-receptorok	hányás, nisztagmus, izomtónus fokozódás
	GHB	GABA _B	amnézia, bizarr mozgások, agitáció, konvulzió
Stimulánsok, Empatogének	Szintetikus katinonok-mefedron csoport	SER=DA, NA	alvásképtelenség, hipertermia, aritmia, konvulzió, rabdomiolízis, veseelégtelenség
	Szintetikus katinonok-pentilon csoport	DA, NA>SER	
	Szintetikus katinonok-valeron csoport	DA, NA>>>SER	
	Piperidinek	DA, NA	mellkasi fájdalom, szívdobogás, hipertermia, légzési nehézségek, görcsök
	Piperazinek	DA, NA	
	Szintetikus kokain származékok	DA>>>NA, SER	magas vérnyomás, tachycardia, szorongás, mellkasi fájdalom
	Fenitilaminok	SER>>>DA, NA	hipertermia, aritmia, konvulzió, rabdomiolízis, veseelégtelenség, DIC, hiponatrémia, hipoglikémia
Aminoindánok	SER		
Hallucinogének	Fenitilaminok	5-HT _{2A}	vazospasmus, hányás, hasmenés, bizarr mozgások
	Arilciklohexilaminok	NMDA-receptorok	hányás, nisztagmus, izomtónus fokozódás
	Triptaminok	5-HT _{2A} és az 5-HT _{1A}	vérnyomás emelkedés, tachycardia, rabdomiolízis, veseelégtelenség
	Szintetikus kannabinoidok	CB ₁ és CB ₂	hányinger, hányás, belövellt kötőhártyák, agitáció, aritmia, konvulzió

1. táblázat Összefoglaló táblázat az új pszichoaktív anyagokról

1.3. Az új pszichoaktív anyagok jogi vonatkozásai az Európai Unióban és Magyarországon

Az Európai Unióban alapvetően három módszer létezik az új pszichoaktív anyagok szabályozására. Az *egyedi listás szabályozás* - ami az ENSZ egyezmények alapján a legelterjedtebb - a pontosan azonosított anyagot vagy anyagcsoportot rendkívüli, vagy gyorsított módon helyezi listára. Az *generikus szabályozás* esetén az anyagcsoport (az

alapképlet) és származékai is szerepelnek a listán. Az Egyesült Királyság és Írország mellett Magyarország is ezt a szabályozást alkalmazza. Az *analogon szabályozás* kémiai és / vagy biológiai hasonlóságon alapul (USA, Lettország és Norvégia).

2. Célkitűzések

Mindamellett, hogy az új pszichoaktív szerek potenciális veszélyt jelentenek a fogyasztókra nézve, az analitikai oldalon számos kihívással kell/ett szembesülnünk az évek során. Az értekezés célja, a felmerülő problémák és megoldásaik, valamint az új anyagokkal történt kutatások bemutatása, úgy, mint:

1. gyári standardok hiányából adódó nehézségek,
2. immunkémiai tesztek keresztreakciói az új szerekkel,
3. szintetikus kannabinoidok kimutatásának dilemmái,
4. szérum katekolamin szintek mérése új pszichoaktív szert fogyasztók körében,
5. tárolási körülmények hatása az új pszichoaktív szerek in vitro stabilitására vizeletben.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Anyagok

2010-2019 között a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetébe toxikológiai vizsgálatra érkezett biológiai minták, porok, tabletták, folyadékok, növényi törmelékek (n=11857). Az esetek a beküldő szerint két nagy csoportra oszthatók:

1. Klinikai minták ($n_K=7253$)
2. Igazságügyi minták ($n_I=4604$).

3.2. Módszerek

3.2.1. MALDI-TOF

Ismeretlen porokban lévő hatóanyagok (későbbiekben standardként való alkalmazás céljából történő) azonosítására MALDI-TOF Autoflex (Bruker) tömegspektrométert használtunk.

3.2.2. *FPIA*

A keresztreakciók vizsgálatához immunkémiai módszert alkalmaztunk. A fluoreszcens polarizációs immunoassay (FPIA) méréseket ABBOTT AxSYM® immunkémiai analizátorral végeztük.

3.2.3. *KIMS*

Benzodiazepinek, valamint a THC és metabolitjainak vizeletből történő kimutatására szemikvantitatív immunkémiai módszert alkalmaztunk. A mérések kivitelezése Cobas® Integra 400 Plus készüléken történt. A vizsgálati eljárás az oldatban lévő mikroszemcsék közötti kinetikus kölcsönhatáson (Kinetic Interaction of Microparticles in a Solution - KIMS) alapul, ami a fényáteresztés változásával mérhető.

3.2.4. *HPLC- DECADE II. SCD*

Katekolaminok szérumból történő meghatározásához Shimadzu Prominence HPLC-t alkalmaztunk. A detektálás DECADE II. SCD (Antec Scientific-Hollandia) elektrokémiai detektorral (EC) történt. A mérések kivitelezéséhez a *CHROMSYSTEMS „Catecholamines in Plasma”* (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Németország) plazma katekolamin koncentráció meghatározására gyártott HPLC-EC kitet használtuk.

3.2.5. *HPLC-DAD*

A hagyományos kábítószeres és az új pszichoaktív anyagok kvalitatív és vizeletből történő kvantitatív kimutatására Shimadzu Prominence TOX.I.S., majd egy upgrade-et követően (2013-tól) TOX.I.S. II. HPLC-DAD rendszert használtunk.

A mintaelőkészítéseket a minták fajtái határozták meg, amik a következők voltak:

- vizelet,
- szérum,
- teljes vér (poszt mortem),
- porok, tabletták,
- folyadékok,
- növényi törmelék, cigaretta dohány,
- további poszt mortem minták pl. máj-, epe-, gyomor-extraktumok.

A minták előkészítéséhez minden esetben HPLC tisztaságú oldatokat használtunk. A viszonylag egyszerű mintaelőkészítések az online extrakciónak voltak köszönhetőek.

A statisztikai elemzéseket Microsoft Office16 (Excel) programmal végeztük.

4. Eredmények

4.1. Ismeretlen porok hatóanyagainak azonosítása

Az új pszichoaktív anyagok megjelenésével talán a legnagyobb problémát a toxikológiai laboratóriumok számára a gyári standardok hiánya okozza. Számos esetben biológiai mintában előbb találkozunk egy új szerrel, mint ahogy a standard rendelkezésre állna. 2010-11-ben olyan, a Pécsi Drogambulanciáról kapott, vagy az internetről (a rendelés idején még legálisan beszerezhető) vásárolt porokat/tablettákat használtunk standardként, melyek esetében a hatóanyagaik azonosítására volt szükség a bizonytalan eredetük miatt. (Természetesen a hatóanyag tartalom ismerete nélkül a későbbiekben azoknál a biológiai mintáknál, ahol ezeket az anyagokat, mint standardokat alkalmaztuk, csak kvalitatív analízisre volt lehetőségünk.) A méréseket MALDI-TOF tömegspektrométeren végeztük, az anyagok azonosítása a tömegük (tömeg/töltés; m/z) alapján történt. A módszer segítségével összesen tíz új pszichoaktív anyagot azonosítottunk:

- 5 szintetikus katinont (mefedron, MDPV, 4-FMC, 4-MEC, pentedron);
- 2 fenetil-amint (4-fluoroamfetamin és 5-APB);
- 2 szintetikus kannabinoid receptor agonistát: (JWH-122 és AM-2201);
- 1 arilciklohexilamint (metoxetamin).

A tömeg meghatározása után a HPLC-DAD készüléken is megfuttattuk a mintákat, meghatározva azok retenciós idejét, a relatív retenciós idejét és az UV-spektrumait.

4.2. Új pszichoaktív anyagok keresztreakciói hagyományos kábítószerrel (Amfetamin/Metamfetamin; Kannabinoidok) mérésére alkalmas immunkémiai módszerrel (FPIA)

A mérés indikációi:

- a) stimuláns típusú új pszichoaktív szerek esetén: számos igazságügyi vizeletminta rendőrségen végzett gyorseszteszt eredménye amfetaminra pozitivitást mutatott, majd immunkémiai teszttel (FPIA) meghatározva az amfetamin koncentrációja sok esetben meghaladta a 8000 ng/ml-t. Ugyanazon minták HPLC-DAD módszerrel történt analízise során amfetamin nem volt kimutatható;

b) szintetikus kannabinoid receptor agonisták esetén: néhány klinikai vizeletmintában, ahol az anamnézis szerint „Biofü” használata merült fel, az ABBOTT AxSYM® Cannabinoids teszt szenzitivitása (13 ng/ml) körüli értékeket kaptunk.

4.2.1. Különböző stimuláns típusú új pszichoaktív szerrel spike-olt vizelet minták mérése ABBOTT AxSYM® Amphetamine/Metamphetamine II. (FPIA) reagenssel

A mérések előtt a gyári, háromszintű (low, medium, high) kontrollok mérését elvégeztük, valamint „saját” kontrollként 98%-os tisztaságú amfetamin port használtunk .

A mérések eredményeit a 2. táblázat foglalja össze.

<u>Minta konc.</u> <u>Név</u>	<u>100 µg/ml</u>	<u>80 µg/ml</u>	<u>40 µg/ml</u>	<u>20 µg/ml</u>	<u>10 µg/ml</u>
<i>1. Mefedron</i>	<i>1405</i>	<i>1109</i>	<i>398</i>	<i>225</i>	<i><100</i>
<i>2. 4-FMC</i>	<i>807</i>	<i>756</i>	<i>335</i>	<i>171</i>	<i><100</i>
<i>3. 4-MEC</i>	<i>1502</i>	<i>1236</i>	<i>644</i>	<i>426</i>	<i>198</i>
<i>4. Pentedron</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>
<i>5. 4-FA</i>	<i>107</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>
<i>6. MDPV</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>
<i>7. 5-APB</i>	<i>>8000</i>	<i>>8000</i>	<i>>8000</i>	<i>>8000</i>	<i>>8000</i>
<i>8. Metoxetamin</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>	<i><100</i>

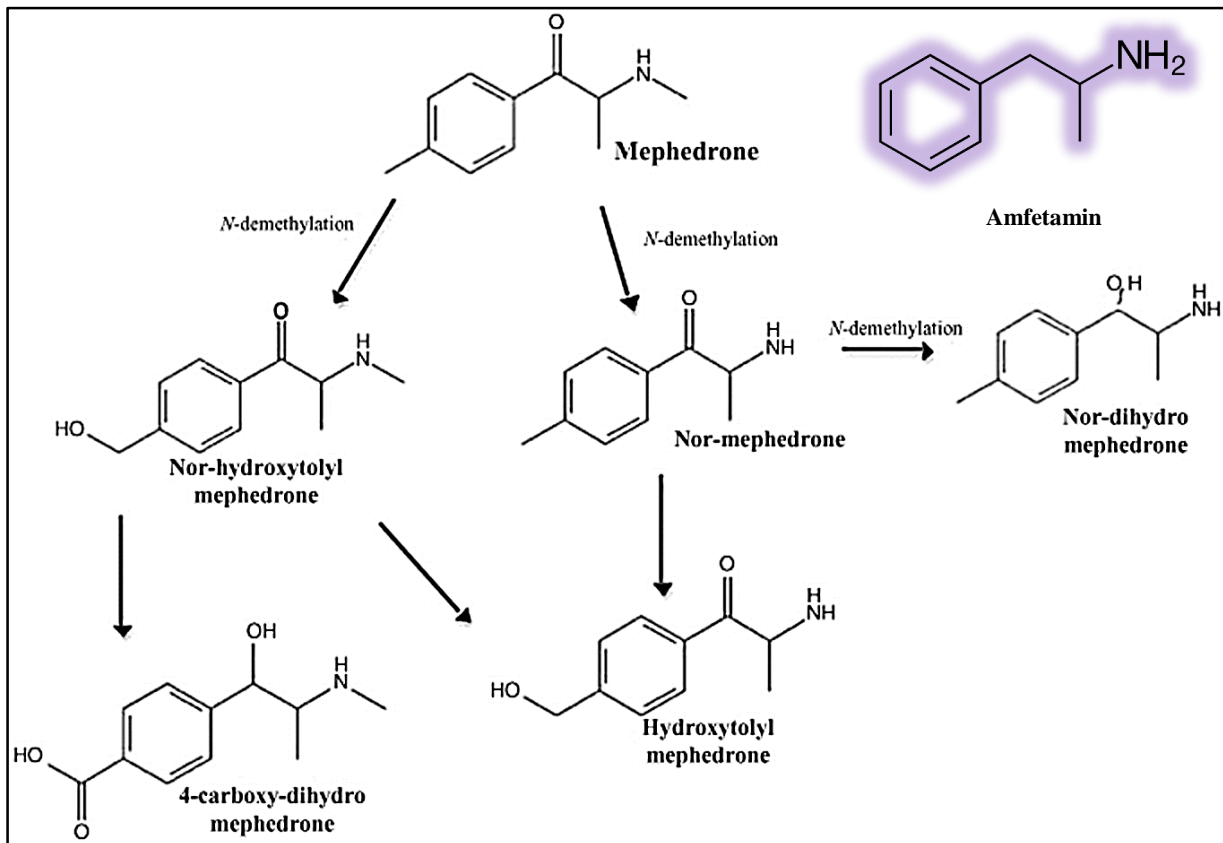
<u>Minta konc.</u> <u>Név</u>	<u>10 µg/ml</u>	<u>5 µg/ml</u>	<u>2,5 µg/ml</u>	<u>1 µg/ml</u>	<u>0,5 µg/ml</u>
<i>5- APB</i>	<i>>8000</i>	<i>4426</i>	<i>2300</i>	<i>677</i>	<i>206</i>

2. táblázat Különböző stimuláns típusú új pszichoaktív szerrel spike-olt vizelet minták mérési eredményei ABBOTT AxSYM® Amphetamine/Metamphetamine II. reagenssel

Eredmények:

- Nincs keresztreakció: pentedron, 4-FA, MDPV, metoxetamin.
- Minimális keresztreakció: mephedron, 4-FMC, 4-MEC.
- Erős keresztreakció: 5-APB.

Az igazságügyi vizeletmintákban mért magas amfetamin koncentráció oka - az 5-APB kivételével - feltehetően nem az anyavegyület, hanem a metabolitok keresztreakciójának a következménye (5.ábra).



5. ábra Az amfetamin és a mephedron fő metabolitjainak szerkezeti hasonlóságai

4.2.2. JWH-122-vel spike-olt vizelet és szérum minták mérése ABBOTT AxSYM® Cannabinoids (FPIA) reagenssel

A mérések előtt a gyári, háromszintű (low, medium, high) kontroll mérését elvégeztük.

Eredmény: a JWH-122 és a Cannabinoids reagens között nincs keresztreakció. Tapasztalataink szerint a THC gyorsesztek sem adnak pozitív eredményt szintetikus kannabinoid receptor agonista fogyasztás esetén, így a további szintetikus kannabinoidokat ez irányban nem vizsgáltuk tovább.

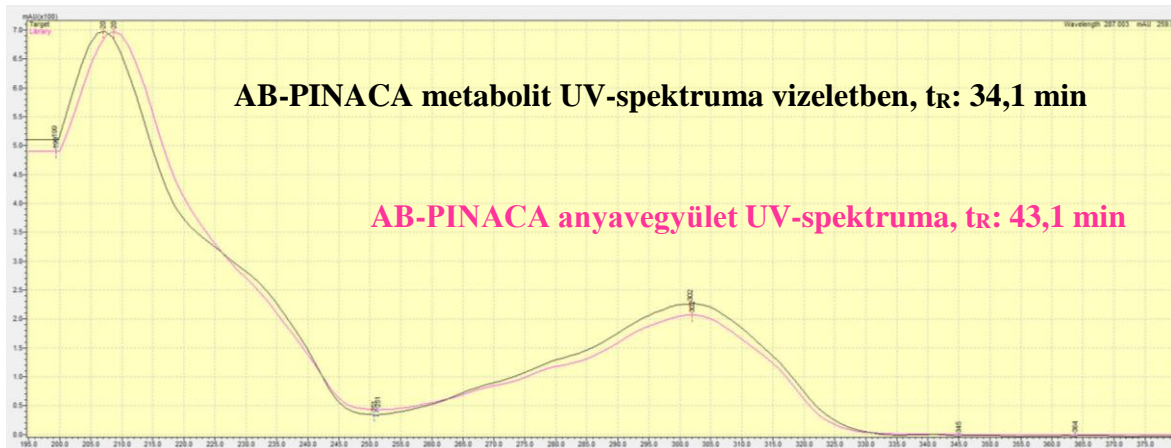
*Fontos kiemelni a korábban (a hagyományos drogok) szűrésére jól bevált immunkémiai elven működő tesztek (pl. drog-gyorstesztek) használatának korlátait. Az új anyagok tekintetében sem a gyorstesztek, sem a hagyományos drogokra kifejlesztett immuno-assay-k szűrésre nem alkalmasak; álpozitív (pl. szintetikus katinonok és amfetamin) és álnegatív (pl. szintetikus kannabinoidok és THC) eredmények gyakori előfordulása miatt. Tehát a drogfogyasztás tényének megállapításához minden esetben *nagyműszeres megerősítő vizsgálatra van szükség.**

4.3. *A szintetikus kannabinoid receptor agonisták kimutatásának analitikai problémái*

A kábítószer-vizsgálatokban a vizelet a leggyakoribb mátrix. *Az SZKRA vegyületek gyors metabolizációjuknak köszönhetően, az anyavegyületek a vizeletben alig, vagy egyáltalán nem mutathatók ki változatlan formában.* Szakirodalmi adatok szerint a fogyasztás igazolására a fázis I. metabolitok a legjobb markerek, mivel nagyobb tömegspektrometriás válasszal rendelkeznek és stabilabbak, mint a fázis II. metabolitok. A metabolit vizsgálatok alapvető fontosságúak, de még kevés a releváns szakirodalmi adat az egyes szereket tekintve. Fontos kiemelni, hogy egy metabolit akár több anyavegyület anyagcsere terméke is lehet, ezért a *magyar jogrendben (jelenleg) a fogyasztás igazolására kizárólag az anyavegyület azonosítása alkalmas.* Az erre alkalmas készülék (legtöbb esetben) valamilyen elválasztási technikával (GC, HPLC, szuperkritikus fluid kromatográfia) kapcsolt tömegspektrométer (MS), vagy tandem tömegspektrométer (MS/MS).

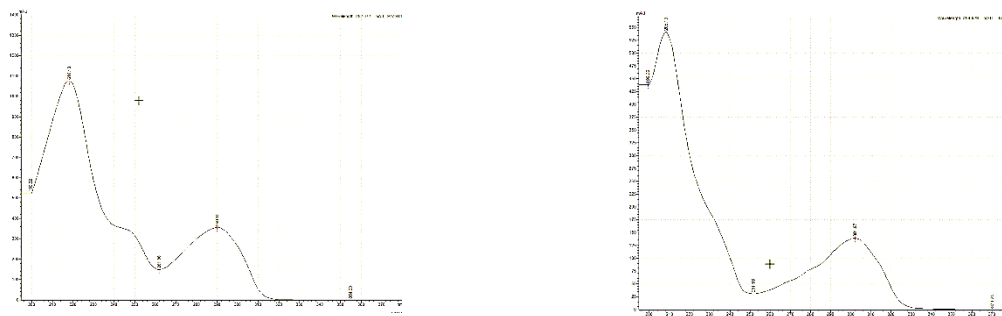
A fenti okok miatt 2014-ig HPLC-DAD módszerrel nem próbáltuk kimutatni az SZKRA-kat, de ebben az évben számos vizelet mintában (akár igazságügyi, akár klinikai) olyan hasonló UV-spektrumú és retenciós idejű anyag jelenlétére figyeltünk fel, amit később SZKRA metabolitként tudtunk azonosítani.

A diódasoros detektálás lehetővé teszi a hasonló szerkezetű anyagok egy csoportba való besorolását, a hasonló UV-spektrum alapján (pl. a katinon szerkezetű vegyületek UV-spektruma is hasonló). Az akkor rendelkezésre álló SZKRA standardok felvitele után, az anyavegyület és a metabolitok hasonlósága egyértelművé vált (6. ábra). A különbség a retenciós idők eltéréseben van. Ugyanezen minták SFC-MS/MS (PTE, ÁOK, Igazságügyi Orvostani Intézet) módszerrel történt megerősítő vizsgálata során beigazolódott az SZKRA fogyasztása.



6. ábra AB-PINACA metabolit vizeletben és az anyavegyület UV-spektruma

HPLC-DAD módszerrel az indol- (pl. MDMB-CHMICA, 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BICA) és indazol (pl. AB-PINACA, ADB-FUBINACA, ADB-CHMINACA) (7. ábra) bázisú SZKRA vegyületek metabolitjait (elvétve az anyavegyületet) tudjuk kimutatni.



7. ábra Indol bázisú SZKRA-k UV-spektruma (balra); Indazol típusú SZKRA-k UV-spektruma (jobbra)

Nyilvánvalóan az igazságügyi minták esetében a metabolit jelenléte nem bizonyító erejű, de klinikai mintáknál az intoxikáció lehetséges okainak felderítésében a vizeletben kimutatott metabolit önmagában is elegendő a fogyasztás igazolására.

4.4. Szérum katekolamin szintek meghatározása stimuláns típusú új pszichoaktív szert fogyasztók mintáiban

A katekolaminok (monoaminok) az adrenalin (epinefrin), a noradrenalin (norepinefrin) és a dopamin (biogén aminok) hormonként és neurotranszmitterként központi szerepet játszanak a szervezetben.

A katekolaminok meghatározásának klinikai jelentősége a feokromocitómák és más idegrendszeret érintő daganatok (neuroblasztómák) diagnosztizálásában van. Az adrenalin és a

noradrenalin koncentrációja fontos indikátor lehet továbbá a szívelégtelenség, a szívbetegségek és az ateroszklerózis szempontjából is.

Kutatásunk célja a stimuláns típusú új pszichoaktív szert fogyasztók szérumban mért katekolamin koncentrációira irányult. A célcsoport szérumban katekolamin vizsgálata mellett 6 darab egészséges, drogfogyasztásra negatív szérumban katekolamin koncentrációjának mérésére került sor (kontroll csoport). A célcsoport beválogatási kritériumai voltak: stimuláns típusú új pszichoaktív szer kimutatása vizeletben (HPLC-DAD), valamint, hogy egyéb gyógyszert és/vagy kábítószer ne tartalmazzon a vizelet.

A katekolaminok meghatározása a szérumban HPLC/EC (DACADE II. SCD) módszerrel történt. A szérumban katekolamin koncentrációk referencia tartományai (Chromsystems) a következők voltak:

- Noradrenalin: 80-499 ng/l (0,47-2,95 pmol/l)
- Adrenalin: 3-82 ng/l (0,02-0,45 pmol/l)
- Dopamin: 2-58 ng/l (0,013-0,379 pmol/l)

A célcsoport szérumaiban mért katekolamin koncentrációkat az 3. táblázat tartalmazza.

<i>Minta Sorszám</i>	<i>Noradrenalin [ng/l]</i>	<i>Adrenalin [ng/l]</i>	<i>Dopamin [ng/l]</i>
1.	188	293	334
2.	404	200	226
3.	2913	966	385
4.	237	215	265
5.	2873	175	290
6.	358	370	203
7.	1084	212	396
8.	1098	225	382
9.	589	180	603

1. táblázat A célcsoport szérumaiban mért katekolamin koncentrációk

Hipotézisünket, miszerint a célcsoport katekolamin koncentrációi mindhárom vizsgált vegyület tekintetében szignifikánsan eltérnek a kontroll csoportban mért koncentrációktól, statisztikai elemzéssel (Student-féle kétmintás, heteroszcedatikus T-próba) próbáltuk alátámasztani. Az eredmények szerint a dopamin ($p=4,44 \times 10^{-5}$) és az adrenalin ($p=0,019$)

kontroll- és célcsoportban mért koncentrációi szignifikánsan eltérnek egymástól, míg a noradrenalin esetében ($p=0,054$) nincs szignifikáns különbség a két csoport között.

4.5. Tárolási körülmények hatása az új pszichoaktív szerek in vitro stabilitására vizeletben

Az új pszichoaktív szerek stabilitására vonatkozó nemzetközi szakirodalmak száma rendkívül csekély, hazai pedig egyáltalán nem létezik. Kutatásunk célja annak megállapítása, hogy az új pszichoaktív szerek egyes képviselői milyen biztonsággal mutathatók ki meghatározott időintervallumokban szobahőmérsékleten (25 °C), hűtőszekrényben (4 °C), illetve fagyaszttóban (-20 °C) tárolt igazságügyi és klinikai toxikológiai vizsgálatra érkezett *vizelet*mintákból. Előzetes hipotézisünk alapján, a szobahőmérsékleten tárolt mintákban mért drogszintek szignifikánsan alacsonyabbak lesznek a fagyasztott mintákban detektált koncentrációkhoz képest.

A mérések előtt négy pszichoaktív anyagra (két hagyományos: amfetamin és MDMA valamint két új: N-butil-pentilon és ADB-FUBINACA) nézve elvégeztük az egy napon belüli és napok közötti precizitás (precision) és torzítatlanság (accuracy) vizsgálatokat spike-olt vizeletmintákban.

Összesen 18 vizelet mintát vizsgáltunk, ebből 8 esetben egyazon vizelet három eltérő hőmérsékleten tárolt mérésére került sor, továbbá 10 olyan mintát analizáltunk újra, melyek 5-9 hónapig kizárólag szobahőmérsékleten voltak tárolva.

A minták beérkezése után végzett első analízis eredményei szolgáltak kontrollként, ezekhez hasonlítottuk a későbbiekben mért drogok koncentrációit (csúcs alatti területeit).

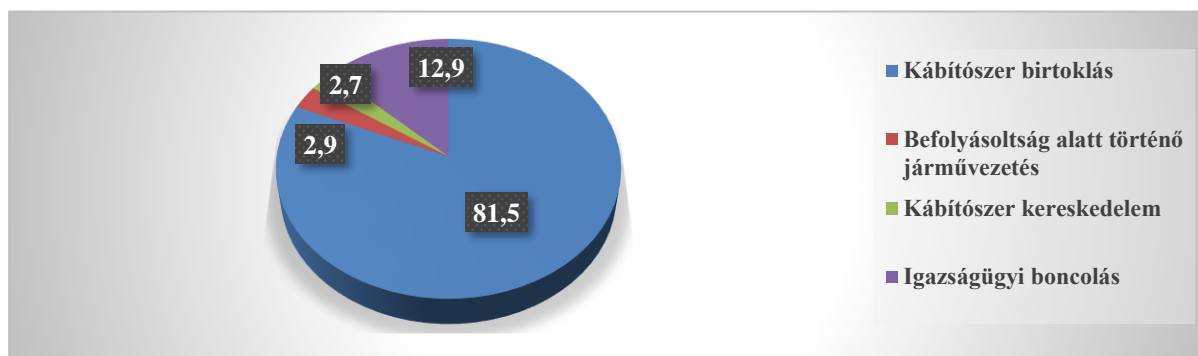
Eredményeink szerint a hagyományos stimulánsok (amfetamin, MDMA) a hosszabb szobahőmérsékleten történő tárolási idő ellenére is stabilnak bizonyultak, ellentétben gyakorlatilag az összes vizsgált új pszichoaktív anyaggal, amik esetén a bomlás számottevő.

4.6. Stimuláns típusú hagyományos és új pszichoaktív szerek biológiai mintákban 2010 és 2019 között

Az EMCDDA szerint több mint 730 új pszichoaktív anyag jelent meg az európai drogpiacon 1997 és 2018 között, melyeknek 90%-a 2008 után került bejelentésre. 2019 decemberéig ez a szám 950-re emelkedett.

A kábítószeres „forradalma” a magyar drogpiacon sem kímélte, ezzel együtt a fogyasztói szokások is megváltoztak. Ennek a változásnak a nyomon követésére kézenfekvő módszer a fogyasztók biológiai mintáiban kimutatott hagyományos és új szerek megoszlása, amit baranyai viszonylatban az alábbiakban mutatunk be.

Mivel egy drogfogyasztó klinikai megjelenése általában az adott szer(ek) túladagolásának a következménye, a kutatáshoz a 2010 és 2019 között a laboratóriumba toxikológiai szűrésre érkezett igazságügyi mintákat (n=4604) használtuk fel, hogy minél reprezentatívabb eredmény születhessen. 4194 vizelet, 370 vér extraktum, 22 máj extraktum, 13 epe extraktum, 3 liquor, 1 gyomor extraktum, 1 lép extraktum és 1 vese extraktum került feldolgozásra. Eseteinkben a kirendelő hatóság igazságügyi toxikológiai szakértő kirendelését a 8. ábrán összefoglalt okok miatt rendelte el.



8. ábra Igazságügyi szakértői kirendelés okai százalékos arányban a vizsgált minták esetében

A kutatásban az szűrővizsgálatok elvégzésére intézetünkben HPLC-DAD módszert alkalmaztunk, majd az eredmények megerősítése SFC-MS/MS technikával történt (PTE ÁOK Igazságügyi Orvostani Intézet). 2010 és 2019 között összesen 72 új stimuláns típusú pszichoaktív szert (4. táblázat) kerestünk a mintákban.

2C-E	4-CMC	5-BPDI	eutilon	N-butil-pentilon
2C-TFM	4-EMC	5-DBFPV	izopropil-fenidát	N-etil-bufedron
2-MPA	4-FA	alfa-PBP	MDMA	N-etil-heptedron
3,4-CTMP	4-FEA	alfa-PHP	MDPHP	N-etil-hexedron
3,4-dimetoxi- α -PHP	4-fluoro-PHP	alfa-POP	MDPHP	N-etil-pentedron
3-kloroefedrin	4-FMC	alfa-PPP	MDPV	N-etil-pentilon
3-CMC	4F-pentedron	alfa-PVP	mefedron	NM-2AI
3-Fluorofenmetrazin	4F-PV9	alfa-PVT	metamfetamin	pentedron
3-MMC	4-MA	amfetamin	metamnetamin	pentilon
4,4'-dimetilaminorex	4-MC	AMT	metoxetamin	propil-fenidát
4-BMC	4-MEC	BMDP	metil-MMDA-2	PV8 (alfa-PHPP)
4-CDC	4-metil-pentedron	bufedron	metilon	TH-PVP
4-CEC	4-metil-bufedron	butil-hexedron	mexedron	
4-kloro- α -PVP	4-metil-N,N-DMC	dibutilon	MMMP	
4-Cl-PPP	4-metil-TMP	dipentilon	MPHP	

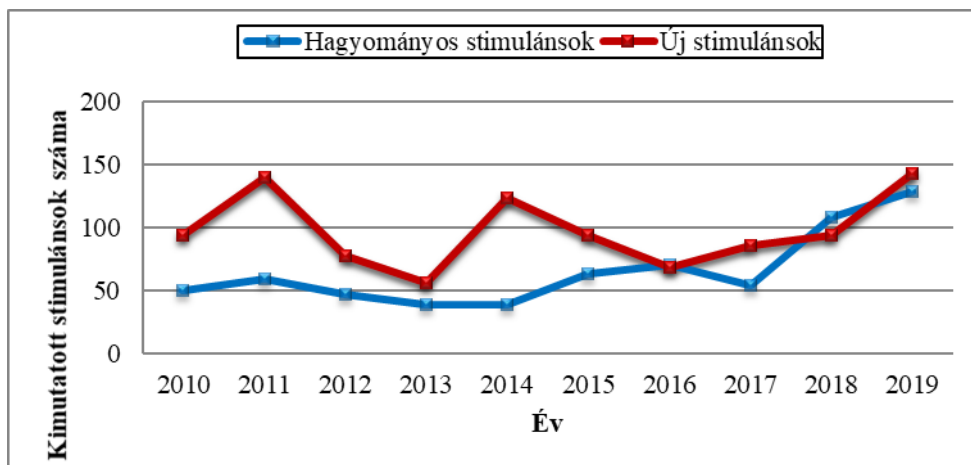
4. táblázat Kimutatható új pszichoaktív stimulánsok

4.6.1. A kimutatott új pszichoaktív stimulánsok gyakorisága

A 10 év alatt összesen 973 (21,1%/) minta bizonyult pozitívnak a vizsgált szerekre nézve. A pozitív esetek 98,66%-ában katinon 0,83 %-ában fenetilamin szerkezetű és 0,51%-ában triptamin szerkezetű stimulánsokat mutattunk ki.

4.6.2. Az új és hagyományos pszichoaktív stimulánsok évenkénti megoszlása

Az eltelt tíz évben összesen 1361 (29,5%) mintában detektáltunk stimuláns típusú pszichoaktív szert. Ebből 973 új típusú, míg 658 esetben hagyományos vegyületet mutattunk ki. A hagyományos stimulánsok közé az amfetamint, a metamfetamint és az MDMA-t soroltuk. A 2016-os és a 2018-as évet kivéve az új anyagok előfordulási gyakorisága minden évben meghaladta a hagyományosokét, bár utóbbiak mennyisége is folyamatosan emelkedő tendenciát mutatott (9. ábra).

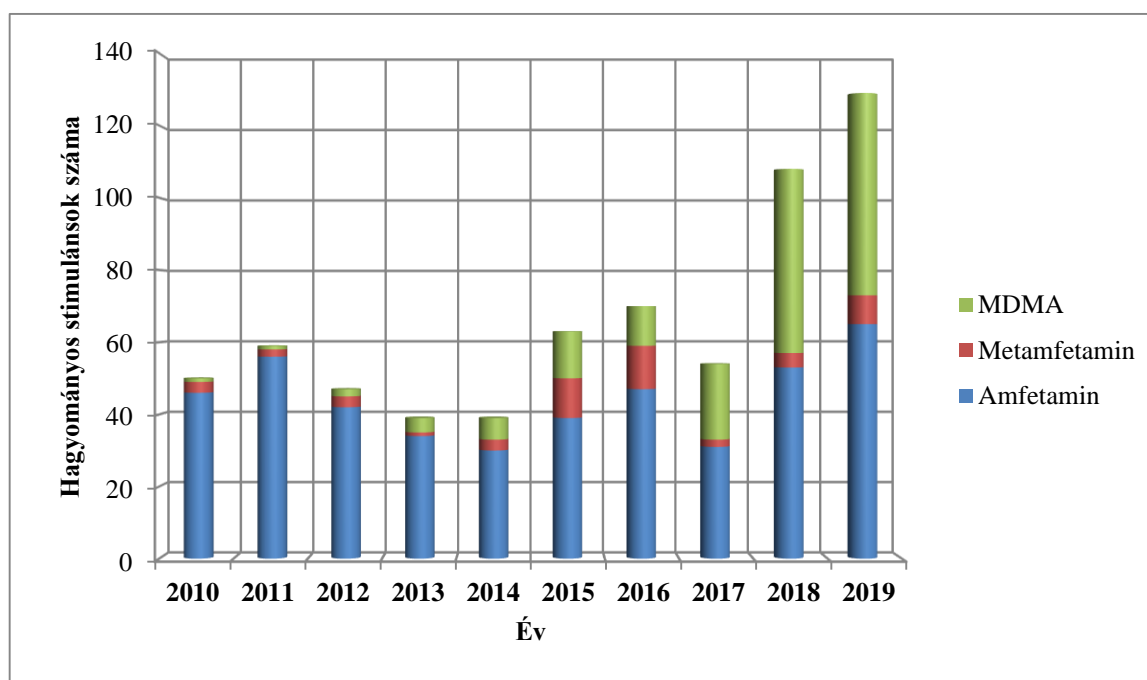


9. ábra Az új és hagyományos pszichoaktív stimulánsok évenkénti megoszlása a mintákban

4.6.3. A mintákban kimutatott leggyakoribb új pszichoaktív és hagyományos stimulánsok

Egy új pszichoaktív anyag piaci jelenlétének időtartama legfőképp annak jogi státuszától függ. 2010-ben a leggyakrabban fogyasztott új stimuláns a mefedron volt, ezt követte 2011-ben az MDPV, 2012-2013-ban a pentedron. 2014-2015-ben a pentedron mellett legnagyobb számban az alfa-PVP-t tudtuk detektálni. Magyarországon a mefedron 2011. január 1-től, az MDPV 2012. január 1-től, az alfa-PVP 2015. január 1-től került fel a 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet Pszichotróp anyagok első (P1) jegyzékére, a pentedron pedig szintén 2015. január 1-től a Pszichotróp anyagok második (P2) jegyzékére. Az említett anyagok jogi szabályozása gyakorlatilag a „forgalmazás” megszűnését vonta maga után. A 2016-tól megjelenő új stimulánsok jogi szempontból „Új pszichoaktív anyag” -nak minősülnek. Érdekes „fordulat”, hogy öt éves kihagyás után, 2019-ben a mefedron újra az egyik legnépszerűbb droggá vált a fogyasztók körében.

A hagyományos stimulánsok megoszlását az 10. ábra szemlélteti.



10. ábra Hagományos stimulánsok évenkénti megoszlása a mintákban (n=658).

4.6.4. Új pszichoaktív stimulánsok posztmortem mintákban

A vizsgált minták 12,9%-a, 594 eset posztmortem mintavételből származott. Összesen nyolc mintában mutattunk ki új pszichoaktív stimulánst. A halál elsődleges okaként a szerhasználat egy esetben igazolódott (4,4'-dimetilaminorex). A többi esetben a halálokok a következők voltak: két esetben önakasztás, két esetben szén-monoxid mérgezés, egy esetben fulladás, egy esetben keringésösszeomlás és egy esetben kihűlés. Három esetben pentedront (alkohollal együtt egy esetben, valamint amfetaminnal és MDMA-val együtt két esetben), két esetben mefedront (önmagában és amfetaminnal együtt) és két esetben N-etil-hexedront (egyedüli szerként) mutattunk ki.

4.6.5. Új pszichoaktív stimulánsok és egyéb szerek

A pozitív esetek (973) egy részében az új pszichoaktív stimulánsok mellett más szerek jelenlétét is igazoltuk. Egy új stimuláns volt az egyetlen hatóanyag az esetek 65%-ában, két vagy három új stimuláns az esetek 20%-ában. Hagományos stimulánsokkal együtt egy új stimulánst a minták 11%-ában, 4%-ban kettő vagy több új stimuláns szerepelt a hagyományosok mellett. Benzodiazepineket (alprazolamot és clonazepamot) 135, THC-t 141 és kokaint 17 mintában azonosítottunk az új szerek mellett.

4.7. *Új eredmények összefoglalása, következtetések:*

Az értekezésben az új szerekkel történt kezdeti kutatások eredményeit, illetve az azokból levonható következtetéseket prezentáltuk;

1. bár számos, nem hivatalos forrásból származó ismeretlen szert tartalmazó pormintából azonosítottuk a hatóanyagot, a kvantitatív analízis a tiszta hatóanyagtartalom ismerete nélkül nem kivitelezhető, ezért a gyári standardok hiánya mai napig problémát jelent, különösen a klinikai toxikológiai laboratóriumok esetében,
2. a keresztreakciók vizsgálata során arra a következtetésre jutottunk, hogy a hagyományos kábítószerre kifejlesztett immunkémiai tesztek (sem az immunoassay-k, sem a hasonló elven működő gyorsesztek) nem *alkalmasak* az új pszichoaktív anyagok kimutatására,
3. HPLC-DAD módszerrel az indol és indazol bázisú SZKRA vegyületek *metabolitjainak* vizeletben való történő detektálása a klinikai mintákban *igazolja a fogyasztás tényét*,
4. igazoltan új pszichoaktív stimuláns fogyasztók szérum mintáiban az *adrenalin* és a *dopamin* koncentrációi *szignifikáns* eltérést mutattak a kontroll csoporthoz képest,
5. az in vitro stabilitás vizsgálat elvégzése arra enged következtetni, hogy a vizeletben kimutatott hagyományos stimulánsok (amfetamin, MDMA) a *szobahőmérsékleten* történő hosszabb tárolási idő ellenére is stabilnak bizonyultak, ellentétben gyakorlatilag az összes vizsgált *új pszichoaktív anyaggal*, melyek esetén a *bomlás számottevő*,
6. a kábítószer trendek változása a kábítószer fogyasztási szokások módosulását vonja maga után, amit az elmúlt tíz évben előforduló új és hagyományos stimulánsok biológiai mintákban kimutatott gyakoriságának elemzésével támasztottunk alá regionális adatokkal.

Publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények jegyzéke

1. Lajtai Anikó, Mayer Matyas, Lakatos Agnes, Kuzma Mónika, Miseta Attila. (2020). New psychoactive versus conventional stimulants - a ten-year review of casework in Hungary. *Legal Medicine*. 47. 101780. 10.1016/j.legalmed.2020.101780. **IF: 1,195**
2. Mayer Matyas, Benkő, Andras, Huszar Andras, Sipos Katalin, Lajtai Anikó, Lakatos Agnes, Porpáczy, Zoltán. (2012). Simultaneous determination of 4-substituted cathinones (4-MMC, 4-MEC and 4-FMC) in human urine by HPLC-DAD. *Journal of chromatographic science*. 51. 10.1093/chromsci/bms183. **IF: 1,026**
3. David Hesszenberger, Aniko Lajtai, Matyas Mayer, Agnes Lakatos, Attila Miseta. (2020) The In Vitro Stability of Four New Psychoactive Substances in Urine Samples Stored At Different Temperatures. *J Forensic Toxicol Pharmacol* 2020, 9:2 doi: 10.37532/jftp.2020.9(1).167.

Egyéb tudományos publikációk

1. Lajtai Anikó, Mayer Mátyás, Lakatos Ágnes, Porpáczy Zoltán, Miseta Attila. Embutramide, a component of Tanax® (T-61) as a new drug of abuse? *J. Forensic Sci*, March 2016, Vol. 61, No. 2. doi: 10.1111/1556-4029.13010. **IF: 1,127**
2. Lajtai Anikó, Lakatos Ágnes, Kuzma Mónika dr., Mayer Mátyás dr., Miseta Attila dr.. (2020) A paracetamolterápia és az idült májbetegség tragikus következményei. *Orv Hetil*. 2020; 161(40): 1720–1723. doi: 10.1556/650.2020.31752. **IF: 0,497**
3. Nagy C, Bajzik G, Skobrak A, Csorba E, Lajtai A, Balogh G, Nagy F, Vajda Z. Gyermekkori sporadikus hemiplegiás migrén arteria cerebri media hipoperfúzióval [Childhood sporadic type of hemiplegic migraine with arteria cerebri media hypoperfusion]. *Ideggyogy Sz*. 2017;70(9-10):343-348. doi:10.18071/isz.70.0343
4. Pogáts Rebeka, Péter István, Laufer Zsófia, Lajtai Anikó, Hollódy Katalin. Benzodiazepin-intoxikáció gyors diagnózisa elektroencefalográfia segítségével. *GYERMEKGYÓGYÁSZAT* 70: 6 pp. 434-438., 5 p. (2019)

5. Gábor Simon, M.D.; Veronika Heckmann, M.D.; Anikó Lajtai; Mátyás Mayer, PharmD; Mónika Kuzma, PharmD, PhD. (2020) Suicide by potassium infusion and review of the literature. Forensic Science Medicine and Pathology. (Under review) **IF: 1,61**

Összesített impakt: 5,455.

5. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindenkinek, aki az elmúlt években bármilyen módon segítséget nyújtott a kutatásaimmal kapcsolatban.

Köszönöm Dr. Miseta Attila Professzor Úrnak, hogy intézetünk vezetőjeként, illetve témavezetőként lehetővé tette számomra, hogy a témában kutassak.

Szeretném kifejezni hálámat Dr. Vassné Dr. Lakatos Ágnes docens asszonynak a több évtizedes szakmai iránymutatásért és töretlen bizalmáért, hogy mindvégig hitt bennem.

Köszönet illeti Dr. Mayer Mátyást és Dr. Kuzma Mónikát a közös munkákért, hasznos javaslataikért és szakmai támogatásukért, amivel nagy mértékben hozzájárultak dolgozatom elkészültéhez.

Hálás vagyok közvetlen munkatársaimnak, Hesszenberger Dávidnak és Lelovics Vanesszának a gyakorlati munka kivitelezésében nyújtott segítségükért.

Végül köszönettel tartozom szüleimnek, fiamnak és páromnak a türelmükért, szüntelen támogatásukért, valamint, hogy biztosították számomra a dolgozat elkészítéséhez szükséges nyugodt légkört.