

Kemijska struktura, križne reakcije i lažno pozitivne toksikološke analize

Banovac, Rebeka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:389405>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET I MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI STUDIJ FARMACIJE

REBEKA BANOVAČ

**KEMIJSKA STRUKTURA, KRIŽNE REAKCIJE I
LAŽNO POZITIVNE TOKSIKOLOŠKE ANALIZE**

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina 2020./2021.

Mentorica: prof. dr. sc. Davorka Sutlović

Split, studeni 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET I MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI STUDIJ FARMACIJE

REBEKA BANOVAC

**KEMIJSKA STRUKTURA, KRIŽNE REAKCIJE I
LAŽNO POZITIVNE TOKSIKOLOŠKE ANALIZE**

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina 2020./2021.

Mentorica: prof. dr. sc. Davorka Sutlović

Split, studeni 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti

Znanstveno polje: Farmacija

Nastavni predmet:

Tema rada je odobrena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te odobrena na 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: Prof. dr. sc. Davorka Sutlović

KEMIJSKA STRUKTURA, KRIŽNE REAKCIJE I LAŽNO POZITIVNE TOKSIKOLOŠKE ANALIZE

Rebeka Banovac, broj indeksa: 170

Sažetak:

Cilj rada: Cilj rada je pregledom stručne literature utvrditi koji lijekovi dovode do lažno pozitivnih rezultata toksikoloških analiza te koje su funkcionalne skupine odgovorne za križne reakcije i lažno pozitivne analize.

Razrada teme: Zloupotreba droga i pojedinih medicinskih proizvoda danas je veliki društveni i zdravstveni problem zbog čega se s vremenom povećavao broj različitih testiranja na droge. Kako bi se utvrdila prisutnost ili odsutnost nedopuštenih sredstava u tijelu rade se analize bioloških uzoraka. Probirnim testovima potvrđuje se isključivo mogućnost prisutnosti droge u uzorku. Lažno pozitivni rezultati predstavljaju sve one rezultate koji pokazuju prisutnost u stvarnosti neprisutnog stanja. Najčešći uzrok lažno pozitivnih rezultata analiza su križne reakcije. Kada se u obzir uzme broj do sada razvijenih lijekova i droga, može se zaključiti da postoji mogućnost sličnosti trodimenzionalnog oblika nekih od tih lijekova, odnosno njihovih metabolita što posljedično dovodi do unakrsnih reakcija i lažno pozitivnih rezultata analiza. Lažno pozitivni rezultati pretražnih testova gotovo uvijek će se pokazati negativnima na potvrdnom testu. Testovi za otkrivanje sintetičkih katinona još uvijek su nedovoljno razvijeni što se posebno odnosi na testove pobira.

Zaključak: Lijekovi koji uzrokuju križnu reaktivnost s benzodiazepinima su sertralin i oksaprozol, s barbituratima etosuksimid i fenitoin, s kanabinoidima efavirenz, pantoprazol i nifluminska kiselina, s opioidima difenhidramin, doksilamin, kinolonski antibiotici, rifampicin, dekstrometorfan i amisulprid te s amfetaminima ranitidin, labetalol, klorokin, metilfenidat i amantadin.

Ključne riječi: zloupotreba droga, sredstva ovisnosti, testiranja na droge, probirni testovi, lažno pozitivni rezultati, križna reaktivnost

Rad sadrži: 74 stranice, 101 slika, 122 literaturne reference

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić, predsjednik
2. doc. dr. sc. Zlatka Knezović, član
3. prof. dr. sc. Davorka Sutlović, član-mentor

Datum obrane: 27.11.2020.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Splitu, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title:
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26
Mentor: Davorka Sutlović, PhD, full prof.

CHEMICAL STRUCTURE, CROSS REACTIONS AND FALSE POSITIVE TOXICOLOGICAL ANALYSIS.

Rebeka Banovac, index number: 170

Summary:

Objectives: The objective of this paper is the literature review to determine which drugs lead to false positive results of toxicological analysis and which functional groups are responsible for cross reactions and false positive analysis.

Elaboration of the topic: The abuse of drugs and certain medical products is a major social and health problem today, which is why the number of different drug tests has increased over time. In order to determine the presence or absence of illicit substances in the body, analysis of biological samples are performed. Screening tests confirm only the possibility of the presence of drugs in the sample. False positive results represent all those results that show the presence of an absent state in reality. The most common cause of false-positive test results are cross reactions. Considering the number of drugs developed so far, it can be concluded that there is a possibility of similarity of the three-dimensional shape of some of these drugs, or their metabolites, which consequently leads to cross-reactions and false positive results. False positive test results will almost always turn out negative on a confirmatory test. Tests for the detection of synthetic cathinones are still underdeveloped, which refers especially to screening tests.

Conclusion: Drugs that cause cross-reactivity with benzodiazepines are sertraline and oxaprozine, with barbiturates ethosuximide and phenytoin, with the cannabinoids efavirenz, pantoprazole and niflumic acid, with the opioids diphenhydramine, doxylamine, quinolone antibiotics, rifampicin, dextromethorphan and amisulpride and with the amphetamines ranitidine, labetalol, chloroquine, methylphenidate and amantadine.

Key words: drug abuse, addictive substances, drug testing, screening tests, false positive results, cross-reactivity

Thesis contains: 74 pages, 102 figures, 122 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Assoc. prof. Vedrana Čikeš Čulić, PhD, chair person
2. Assis. prof. Zlatka Knezović, PhD, member
3. Assoc. prof. Davorka Sutlović, PhD, member - supervisor

Defence date: 27.11.2020.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

Onoj koja zbog mene ne odustaje i zbog koje ja nikad nisam odustala. Neumorno, bezuvjetno, do kraja.

Velika zahvala dragoj mentorici, profesorici Sutlović, na pomoći i strpljenju tijekom pisanja ovog rada te gorljivosti u prenošenju znanja svojim studentima.

Na prvom mjestu, hvala mojim roditeljima i dragom Bogu na daru života. Hvala obitelji što su mi bili oslonac tijekom svih pet godina studija.

Mojim kolegama i prijateljima, Mirti, Miji, Ivi i Ivanu, hvala na blizini, prijateljstvu, uzajamnom poštovanju i pomoći, dobroj zabavi i konstantnoj motivaciji od prvog do zadnjeg dana studija. Vjerujem da smo našli prijatelje za cijeli život.

Hvala mojoj salezijanskoj obitelji na potpori i razumijevanju mojih studentskih obveza. Imati mjesto koje možeš nazvati drugim domom i ljude koji ti bezuvjetno čuvaju leđa, neprocjenjivo je.

Mojim kolegama iz ljekarne Sućidar, a posebno magistri Anamariji, hvala na podijeljenom znanju, strpljenju i primjeru kako biti dobar čovjek i magistar.

Hvala i ostalim bliskim ljudima jer su sve te blizine od mene napravile osobu kakva danas jesam i djelić ovog uspjeha pripada svima njima.

"...kad krene strah i dođe slabost, Ti ostat ćeš moja pobjeda."

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.2. Lijekovi i zlouporaba lijekova	3
1.3. Sredstva ovisnosti.....	3
1.3.1. Benzodiazepini	3
1.3.2. Barbiturati	6
1.3.3. Kanabinoidi	9
1.3.4. Opioidi	12
1.3.5. Amfetamini	15
1.3.6. Nove psihoaktivne tvari ili nove sintetičke droge	17
1.3.6.1. Katinoni.....	18
2. CILJ RADA	21
3. RAZRADA TEME	23
3.1. Testiranja na droge	24
3.1.1. Lažno negativni rezultati	25
3.1.2. Lažno pozitivni rezultati	25
3.2. Određivanja benzodiazepina	27
3.2.1. Križne reakcije benzodiazepina.....	27
3.3. Određivanja barbiturata	30
3.3.1. Križne reakcije barbiturata	30
3.4. Određivanja kanabinoida.....	33
3.4.1. Križne reakcije kanabinoida	33
3.5. Određivanja opioida	38
3.5.1. Križne reakcije opioida.....	38
3.6. Određivanja amfetamina	46
3.6.1. Križne reakcije amfetamina.....	46
3.7. Određivanja katinona	53
4. ZAKLJUČAK.....	54
5. POPIS LITERATURE.....	57
6. SAŽETAK	69
7. SUMMARY	71
8. ŽIVOTOPIS.....	73

1. UVOD

1.1 Molekule i kemijska struktura

Molekula je najmanja čestica neke jednostavne ili složene čiste tvari (1) koja se sastoji od dva, tri do nekoliko stotina tisuća povezanih atoma, međusobno jednakih u elementarnim tvarima, a međusobno različitih u kemijskim spojevima. Te skupine atoma koje nazivamo molekulama tvore najmanju prepoznatljivu jedinicu u koju se može podijeliti čista tvar, a da pri tome zadrži kemijska svojstva i sastav te iste tvari. U molekuli, atome kao definirane skupine na okupu drže kemijske veze, to jest valentne sile dovoljno jake kako bi se ta agregacija mogla smatrati jedinkom.

Raspored atoma u molekuli naziva se kemijska struktura. Utvrđivanjem sastava bezbrojnih spojeva, u 19. stoljeću primijećeno je kako u pojedinim slučajevima jednak kemijski sastav imaju, po svojim kemijskim i fizikalnim svojstvima, potpuno različiti kemijski spojevi. Zaključeno je kako se ti spojevi razlikuju u načinu povezivanja sastavnih atoma. Koncept molekularne strukture započinje spoznajom da atomi imaju različite susjede u različitim spojevima iako im je kemijski sastav ponekad jednak. (2) Osim ove topološke razlike uočena je i geometrijska razlika koja predstavlja razliku prostornog rasporeda atoma jedan prema drugome. Svaki spoj, dakle, odlikuje karakteristični trodimenzionalni raspored atoma, pravaca i duljina veza između njih. Sastav i struktura molekula koreliraju sa svojstvima molekula, odnosno tvari.

Kako bi se način povezivanja atoma u molekuli prikazao strukturnom formulom, potrebno je identificirati funkcionalne skupine. Funkcionalna skupina definirana je kao atom ili skupina atoma koju odlikuju slična kemijska svojstva pri svakoj pojavi u različitim spojevima. (3) Svojstvo ovih skupina je da su primarno odgovorne za fizikalna i kemijska svojstva molekule čiji su dio, zbog čega se nazivaju i karakterističnim skupinama. Funkcionalne skupine su mjesto odvijanja kemijskih reakcija. Bez obzira u kojoj molekuli se nalazi, ista funkcionalna skupina biti će dio iste ili slične kemijske reakcije. Poznavanje svojstava pojedine funkcionalne skupine doprinosi razumijevanju kemijskih svojstava molekula unutar pojedinog razreda organskih spojeva. Identifikacija funkcionalnih skupina najčešće se provodi spektroskopskim tehnikama. Ove skupine bit će odgovorne i za križne reakcije.

1.2. Lijekovi i zlouporaba lijekova

Lijekom u najširem smislu smatra se svaka tvar ili kombinacija tvari čije kemijsko, farmakološko, imunološko i metaboličko djelovanje nakon unosa u organizam dovodi do promjene fizioloških funkcija tog organizma. Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari korištena u svrhu liječenja ili sprječavanja bolesti te postavljanja medicinske dijagnoze. Po podrijetlu, lijekovi su podijeljeni na prirodne i sintetičke. (4)

Međutim, izraz lijek ili droga nerijetko predstavlja i samo tvari korištene kako bi mijenjale moždane funkcije i raspoloženje na način koji se smatra ugodnim ili zadovoljava emocionalne potrebe. Prekomjerna upotreba psihoaktivnih tvari bez medicinske indikacije, odnosno u neterapijske svrhe, naziva se zlouporaba lijekova. (5) Tvari koje su podložne zlouporabi su alkohol, benzodiazepini, barbiturati, marihuana, heroin, kokain, amfetamini te drugi narkotici i brojne nove sintetske droge. Ponavljano uzimanje zbog psihoaktivnim djelovanjem izazvane ugone često izmakne kontroli te dolazi do razvoja ovisnosti što podrazumijeva povremenu ili trajnu potrebu za uzimanjem droga u svrhu postizanja istog učinka ili uklanjanja apstinencijskih poteškoća. Različite vrste droga izazivaju različite tipove ovisnosti. Ovu skupinu lijekova i nazivamo sredstvima ovisnosti.

1.3. Sredstva ovisnosti

1.3.1. Benzodiazepini

U podjeli sredstava ovisnosti, benzodiazepini svrstani su u sedative i hipnotike. Učinci benzodiazepina su raznovrsni, od anksiolitičkog i hipnotičkog preko endokrinog, antistresnog, antiepileptičkog, miorelaksantnog pa sve do amnestičkog. Nerijetko se koriste i za otklanjanje neurotičnih poremećaja kod odvikavanja od alkoholizma. Neki od najznačajnijih benzodiazepina su diazepam, medazepam, oksazepam, temazepam, lorazepam, bromazepam, alprazolam, flurazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam te klordiazepoksid.

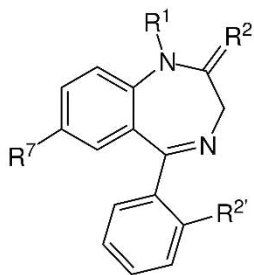
Mehanizam benzodiazepina temeljen je na vezanju za specifično mjesto na GABA_A receptorskom kompleksu. Vezanjem za receptor ne zamjenjuju GABA nego alosterički pojačavaju njene učinke čime dolazi do povećane propusnosti kloridnih kanala izravno povezanih s GABA_A receptorima za ione klora. Povećana propusnost dovodi do hiperpolarizacije membrane neurona te inhibicije širenja podražaja. (6)

Nakon oralne primjene, benzodiazepini se dobro apsorbiraju te brzo distribuiraju po tijelu. Opsežni metabolizam odvija se u jetri te se farmakološki neaktivni konjugirani metaboliti polako izlučuju mokraćom. (7) Brzina i način metabolizma specifični su za pojedini benzodiazepin. Većina ipak prolazi mikrosomsku oksidaciju uključujući alifatsku hidroksilaciju kataliziranu izoformama citokroma P450 i N-dealkilaciju te konjugaciju metabolita u glukuronide koji se potom izlučuju. U mokraći, dakle, ne pronalazimo matične spojeve. Smatra se da je potrebno pet do sedam poluvremena klirensa kako bi se očistilo 98% doze benzodiazepina. Nakon uzimanja doze metaboliti se već u roku od 30 minuta mogu pojavljivati u mokraći, a vrhunac se postiže između jednog i osam sati od konzumiranja. (8) Približno vrijeme detekcije prisutnosti metabolita u urinu veće od granice kvantifikacije ukazuje na izloženost lijeku unutar određenog vremenskog okvira prije uzimanja uzorka. Za dugodjelujuće benzodiazepine diazepam i nordiazepam to je deset dana. Za alprazolam, lorazepam, oksazepam, temazepam, klordiazepoksid, klonazepam i flunitrazepam koji su srednjedjelujući benzodiazepini je pet dana, a za triazepam i flurazepam koji pripadaju skupini kratkodjelujućih benzodiazepina približno vrijeme detekcije je dva dana. To vrijeme ovisi o dozi, učestalosti korištenja te individualnom metabolizmu.

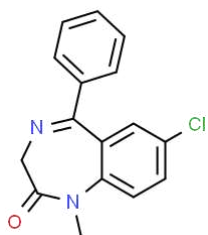
Benzodiazepini su 1977. godine bili najpropisivaniji lijekovi u cijelom svijetu, a do današnjeg dana u Republici Hrvatskoj na trećem su mjestu najčešće propisivanih i zloupotrebjavanih lijekova. (9) Iako su benzodiazepini lijekovi visokog terapijskog indeksa, a rizik od razvoja fizičke ovisnosti je malen, nužnost opreza temeljena je na opasnosti razvitka visoke psihičke ovisnosti. Pravo prekidanje liječenja benzodiazepinima provodi se pod nadzorom liječnika te je postotak uspješno izliječenih pacijenata relativno visok, ali i dalje je uočen određeni uzorak pacijenata koji gube kontrolu nad potrošnjom te tonu u ovisnost.

1.3.1.1. Struktura benzodiazepina

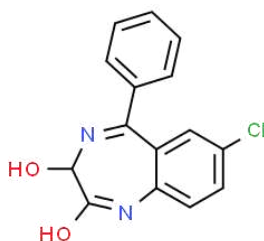
Osnova kemijske strukture benzodiazepina je biciklički 1,4-benzodiazepinski prsten kojeg sačinjavaju sedmeročlani heterociklički prsten s dva dušikova atoma, pet ugljikovih te najvećim mogućim brojem kumulativnih dvostrukih veza zvan diazepinski te benzenski prsten. Različite bočne strukture povezane su sa središnjom. Supstituenti na položaju sedmog ugljikovog atoma na diazepinskom prstenu odgovorni su za sedativni i hipnotički učinak ovih lijekova te karakteristika međusobnog razlikovanja benzodiazepina zbog različitog vezanja svakog supstituenta na GABA_A receptor čime se moduliraju farmakološka svojstva. (10)



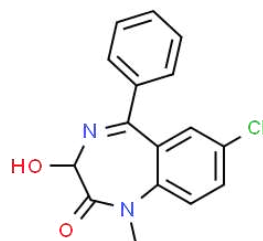
Slika 1. Opća formula benzodiazepina



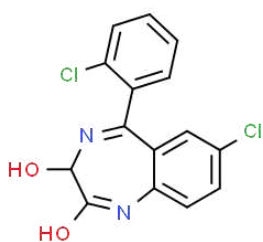
Slika 2. Diazepam (11)



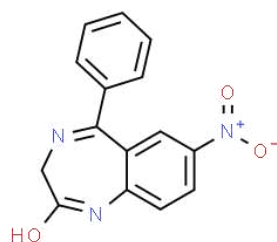
Slika 3. Oksazepam



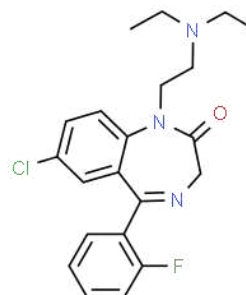
Slika 4. Temazepam



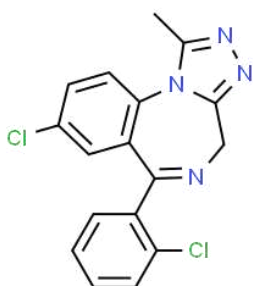
Slika 5. Lorazepam



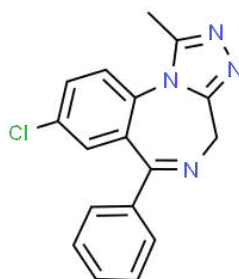
Slika 6. Nitrazepam



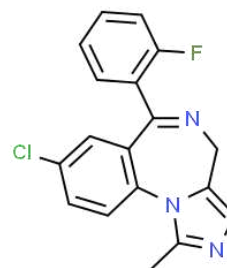
Slika 7. Flurazepam



Slika 8. Triazolam



Slika 9. Alprazolam



Slika 10. Midazolam

1.3.2. Barbiturati

Barbiturati su u podjeli sredstava ovisnosti sedativi i hipnotici. Djelovanje barbiturata ovisno je o primijenjenoj dozi, a može biti hipnotičko, sedativno, anksiolitičko, antikonvulzivno te anestetičko. Kao skupina ne posjeduju analgetsko djelovanje, ali korišteni zajedno s analgeticima pojačavaju njihov učinak. Brojni benzodiazepini i nebenzodiazepinski hipnotici u novije vrijeme korišteniji su od barbiturata zbog šireg terapijskog indeksa, sporijeg razvoja tolerancije i manje opasnosti stvaranja navike. Ipak, sa znanstvene strane, barbiturati su važna skupina lijekova zbog središnje uloge koju su odigrali u karakterizaciji GABA_A receptorskog kompleksa. (12) Od svih djelovanja barbiturata, danas su zadržane uloge antiepileptika i anestetika. Neki od najbitnijih barbiturata su fenobarbital, barbital, talbutal, pentobarbital te sekobarbital.

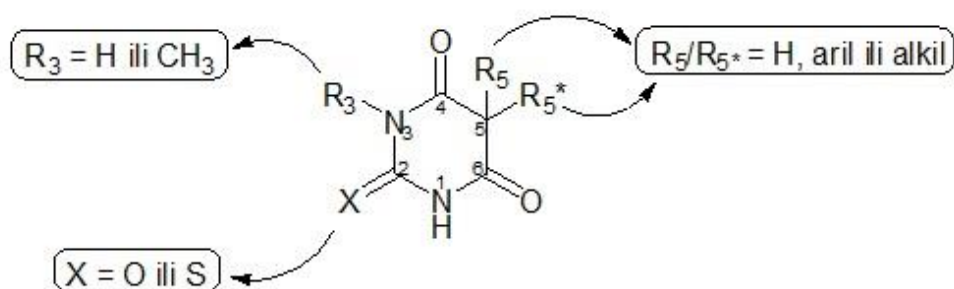
Mehanizam djelovanja barbiturata je višestruk. Barbiturati vezanjem na barbituratno vezno mjesto GABA_A receptorskog kompleksa djeluju kao pozitivni alosterički modulatori. U ranijim istraživanjima primijećeno je kako barbiturati produljuju i presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju. (12) Karakteristično svojstvo ove skupine lijekova je da u znatno višim koncentracijama mogu otvoriti kloridni kanal spregnut s GABA_A receptorom čak i bez prisutnosti GABA. Osim djelovanja na GABA receptore, barbiturati blokiraju i djelovanje glutamata kao glavnog ekscitacijskog prijenosnika djelujući antagonistički na njegove kviskvalatne i kainatne receptorske podtipove. Postoje i naznake da u višim koncentracijama barbiturati djeluju i na natrijske i kalcijske naponske kanale ostvarujući inhibitorni učinak.

Barbiturati se mogu uzimati oralno, intramuskularno, intravenozno ili rektalno. Kada su korišteni kao sedativi uzimaju se oralno te se tim putem brzo i potpuno apsorbiraju postižući stopostotnu bioraspoloživost. Djelovanje im započinje između 10 i 60 minuta. S iznimkom fenobarbitala, beznačajne količine barbiturata izlučuju se nepromijenjene. Kod barbiturata, s iznimkom tiobarbiturata, metabolizam je obično spor. Taj spori metabolički put karakteriziran je oksidacijom putem jetrenih enzima pri čemu nastaju alkoholi, kiseline i ketoni koji će bubrežnim putem biti izlučeni kao glukuronidni konjugati. Približno vrijeme detekcije prisutnosti metabolita u urinu veće od granice kvantifikacije za dugodjelujući barbiturat fenobarbital je petnaest dana. Za butalbital i amobarbital koji su srednjedjelujući barbiturati je sedam ili tri dana, a za pentobarbital i sekobarbital koji pripadaju skupini kratkodjelujućih barbiturata približno vrijeme detekcije je tri dana. (13)

Redovita primjena čak i terapijskih doza barbiturata rezultirat će vjerojatno razvojem tolerancije i ovisnosti. (14) Ako se svakodnevno uzimaju duže od mjesec dana, mozak razvija ovisnost o barbituratima, što uzrokuje teške simptome ako se lijek oduzme. Barbiturati se zlorabljavaju najčešće kako bi se smanjila tjeskoba ili prevenirali neželjeni učinci ilegalnih droga. Pod uličnim nazivima "crveni i plavi đavoli" ili "Božićna drvca" u neterapijske svrhe uzimaju se oralno ili intravenski. (15) Iako zlorababa ovih lijekova nije česta kao nekih drugih, statistika pokazuje značajnost zdravstvenog rizika. Dok se razvija tolerancija na terapijske učinke barbiturata, smrtonosna doza se ne povećava. Uzimajući u obzir niski terapijski indeks barbiturata jasno je da se akutno trovanje barbituratima može očekivati u bilo kojem trenutku kronične opijenosti. Koncentracije koje dovode do kome ili smrtnog ishoda još su niže ukoliko su prisutni alkohol, benzodiazepini ili neki drugi depresori središnjeg živčanog sustava. Proces oporavka od zlorababe barbiturata provodi se pod nadzorom liječnika kako bi se prevenirali potencijalno fatalni simptomi te povećala šansa za uspjeh.

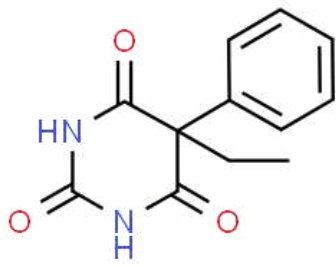
1.3.2.1. Struktura barbiturata

Ishodišni spoj sinteze barbiturata je barbiturna kiselina, $C_4H_4N_2O_3$, koja nastaje kondenzacijom ureje i dietil-malonata. Prolazak krvno-moždane barijere hidrofilnom 2,4,6-pirimidintrionskom prstenu omogućen je povećanjem lipofilnosti uvođenjem lipofilnih arilnih i alkilnih supstituenata na položaju 5. (16) Osim lipofilnosti, promjenom broja, položaja i vrste supstituenata, podešavati se može i kiselost kao važna farmakološka odlika barbiturata.

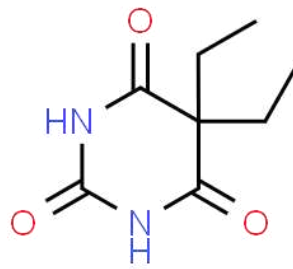


Barbiturna kiselina: $R_3, R_5, R_5^* = H, X=O$

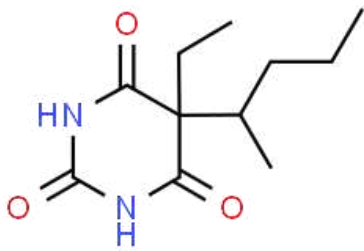
Slika 11. Opća formula barbiturata (16)



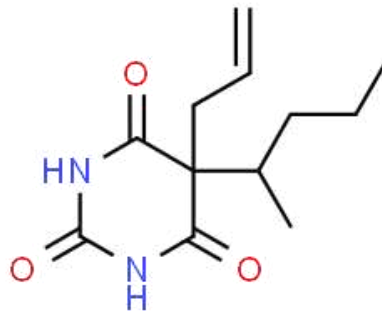
Slika 12. Fenobarbital (11)



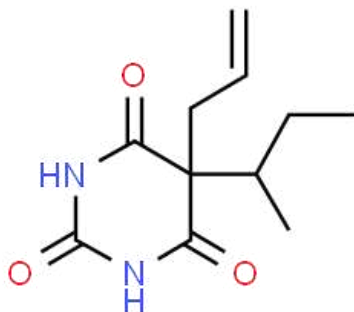
Slika 13. Barbital



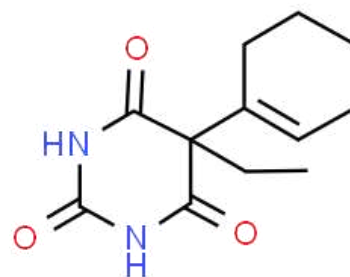
Slika 14. Pentobarbital



Slika 15. Sekobarbital



Slika 16. Talbutal



Slika 17. Ciklobarbital

1.3.3. Kanabinoidi

U podjeli sredstava ovisnosti kanabinoidi se svrstavaju u skupinu halucinogena koja predstavlja tvari koje izazivaju složene psihološke poremećaje, bilo slušne, vidne ili taktilne, koje nazivamo halucinacijama, bez promjena svijesti ili orijentacije. Kanabinoidi pokazuju antiemetičke, neuroprotektivne, antiinflamatorne, antikonvulzivne i analgetske učinke. Iako su najčešće zloupotrebljavani zbog izazivanja euforije, Medicinski institut Nacionalne akademije znanosti SAD-a 1999. godine iscrpno je ispitao opravdanost medicinske upotrebe marihuane koja podrazumijeva liječenje mučnine i povraćanja kod kemoterapije, porast apetita kod oboljelih od AIDS-a i Alzheimerove bolesti, ublažavanje boli kod oboljelih od multiple skleroze ili liječenje diskinezije kod Parkinsonove bolesti. No, ova tema i danas je kontroverzna zbog straha od poticaja na konzumaciju težih droga.

Prirodni kanabinoidi izoliraju se iz biljke *Cannabis sativa L*, poznatije kao indijska konoplja. Iz kanabisa su izolirana najmanje 144 različita kanabinoidna spoja koji pokazuju različite učinke. (17) Glavni psihoaktivni kanabinoid je tetrahidrokanabinol, dok ostali spojevi poput kanabidiola, kanabidiolne kiseline, kanabinola, kanabigerola, kanabikromena, kanabiciklola ne pokazuju psihoaktivni učinak. Osim prirodnih, danas su popularni i sintetski kanabinoidi. Sintetski kanabinoidi su skupina umjetno stvorenih molekula koje, vežući se na iste receptore kao prirodni kanabinoidi, izazivaju iskustva slična onim pri konzumiranju marihuane, a dolaze u obliku tekućina kojima se prskaju različite biljne mješavine. Sintetski kanabinoidi, ulično zvan "Spice" prodaju se kao legalna i sigurna tvar s naglaskom da nisu primjereni za ljudsku upotrebu.

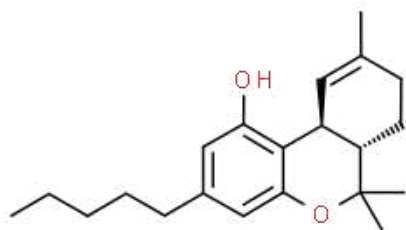
Kada se govori o mehanizmu djelovanja kanabinoida, najčešće se misli na mehanizam djelovanja tetrahidrokanabinola. THC svoju aktivnost ostvaruje agonističkim učinkom na kanabinoidne CB₁ i CB₂ receptore. Vezanjem za ekstracelularni dio tih G-protein receptora uklopljenih u staničnu membranu, aktiviran je signalni put kojim dolazi do inhibicije adenilciklaze, smanjenja produkcije cAMP, otvaranja kalijevih te zatvaranja kalcijevih kanala čime se ostvaruje učinak. (5) Djelovanjem THC na CB receptore ometena je normalna funkcija endokanabinoida anandamida što objašnjava psihoaktivni učinak. Putem kanabinoidnih receptora, učinci euforije postižu se indirektnim djelovanjem i na dopaminske receptore. Ostali kanabinoidi poput kanabidiola ne ostvaruju psihoaktivni učinak zbog svog antagonističkog djelovanja na CB₁ receptore. Potencijalni medicinski učinak kanabinoida ostvariv je preko stimulacije vaniloidnih receptora.

Apsorpcija tetrahidrokanabinola uvelike ovisi o načinu primjene što mu djelovanje nakon pušenja u obliku cigareta čini 2,6 do 3 puta jačim od djelovanja nakon oralne konzumacije. Po ulasku u pluća, apsorpcija je brza te se u krvi THC pojavljuje već nakon prve inhalacije, dok se maksimum koncentracije postiže 10 minuta poslije inhalacije. Metabolizam kanabinoida započinje u plućima ukoliko su uneseni pušenjem, a u jetri ukoliko su uneseni oralno. (18) Od različitih i mnogobrojnih puteva biotransformacije tetrahidrokanabinola koji uključuju hidroksilaciju, nastajanje aldehida, ketona i kiselina te konjugaciju s glukuronskom kiselinom ili masnim kiselinama, samo su 11-hidroksi-THC i 8-hidroksi-THC aktivni metaboliti. THC se izlučuje urinom i fecesom. Svojstvo tetrahidrokanabinola da se akumulira u dobro prokrvljenim tkivima, ali time i sporo eliminira iz slabo prokrvljenih tkiva, objašnjava kako se nakon pojedinačne doze unijete u organizam može detektirati u plazmi do tri dana, a kod kroničnih konzumenata čak do 27 dana. Metabolite THC-a u moguće je pronaći i u urinu pasivnih pušača.

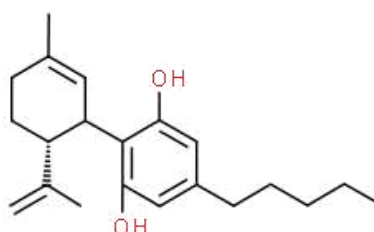
Kanabis je vodeće sredstvo ovisnosti. Stručnjaci koji se bave suzbijanjem zlouporabe droga u Hrvatskoj tvrde da godišnje 30 do 40 tisuća osoba na neki način zloupotrebljava drogu, kroz potrošnju i ponudu, a najprisutnija je marihuana. (19) Zloupotrebom marihuane ne dolazi do značajnije psihičke ovisnosti, razvoj fizičke ovisnosti nije prisutan te nema karakterističnih apstinencijskih kriza ukoliko se prestane s konzumiranjem droge. Tolerancija prestaje po prestanku uzimanja.

1.3.3.1. Struktura kanabinoida

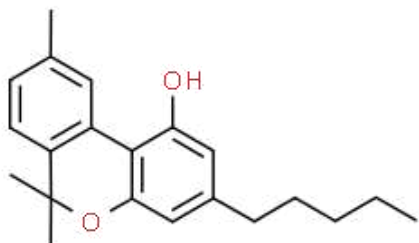
Strukturno kanabinoidi pripadaju dibenzopiranima, a ishodišni spoj za većinu metabolita je tetrahidrokanabinol.



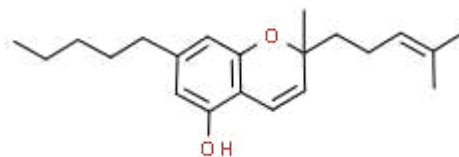
Slika 18. THC (11)



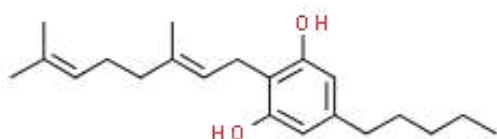
Slika 19. CBD



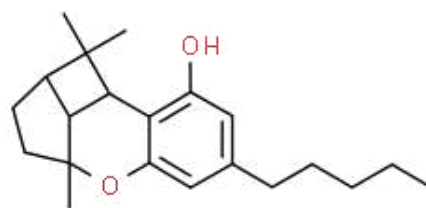
Slika 20. Kanabinol



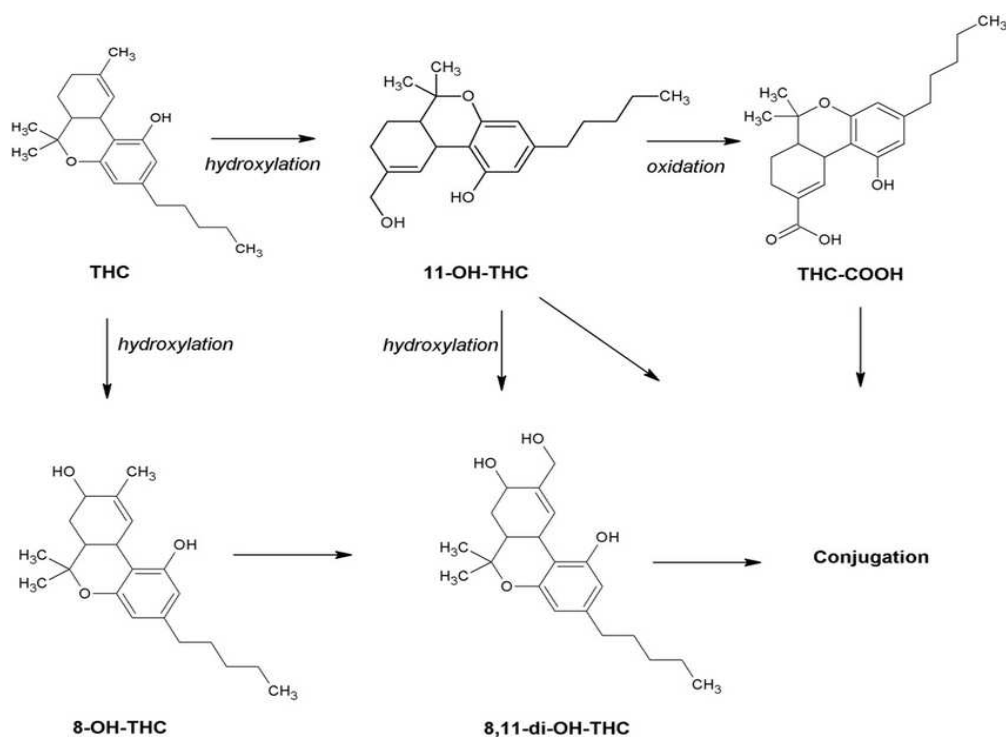
Slika 21. Kanabikromen



Slika 22. Kanabigerol



Slika 23. Kanabiciklol



Slika 24. Metabolizam THC-a (20)

1.3.4. Opioidi

Opioidi su alkaloidi porijeklom iz opijuma, odnosno na zraku sušenog mliječnog soka iz zarezanih čahura maka, *Papaver somniferum*. Opij sadržava otprilike 40 različitih alkaloida, od kojih je najvažniji morfin, a širu medicinsku upotrebu uz njega imaju još samo kodein, papaverin i tebain. Ova sredstva ovisnosti mogu biti prirodnog, polusintetskog ili sintetskog porijekla. Iako ime ove skupine lijekova upućuje na upotrebu kao sredstava za uživanje, brojna djelovanja poput analgetskog, sedativnog, antitusičkog i antidijaroičkog odlika su opioida. Ostali poznatiji opioidi su folkodin, heroin, metadon, oksikodon, fentanil, tramadol, petidin i pentazocin.

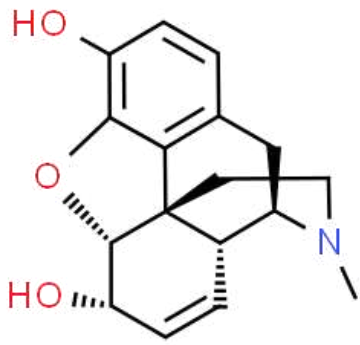
Mehanizam djelovanja opioida temeljen je na vezanju za opioidne μ , κ i δ receptore u protolipidnoj membrani živčanih stanica središnjeg živčanog, ali i drugih organskih sustava. (21) Vežući se na ove receptore spregnute s G-proteinima, opioidi utječu na zatvaranje presinaptičkih kalcijevih kanala, čime se smanjuje otpuštanje neuroprijenosnika kao što su glutamat, acetilkolin, serotonin i tvar P, i otvaranje postsinaptičkih kalijevih kanala što dovodi do hiperpolarizacije, odnosno inhibicije. (6)

Opioidi se mogu uzimati oralno, intravenozno, transdermalno, rektalno, epiduralno, subkutano, intramuskularno, inhalacijom, u obliku pastila i intranazalno. Na bilo koji od načina primjene, apsorpcija lijeka je dobra no, zbog ovisnosti ove skupine lijekova o učinku prvog prolaska kroz jetru, doze potrebne za postizanje učinka jednakog parenteralnom moraju biti znatno više. Učinkovitost lijekova ove klase kojima je metabolizam prvog prolaska kroz jetru manje izražen bit će dobra i primjenom manjih oralnih doza. Najviše koncentracije opioida postižu se u dobro prokrvljenim tkivima. U jetri se putem citokroma P450 i brojnih drugih enzima najvećim dijelom odvija metabolizam opioida. (22) Tkivnim esterazama, esteri se hidroliziraju te daljnjim metabolizmom prelaze u morfin čiji metabolizam vodi do glukuronida koji se izlučuju bubrezima i fecesom. Smatra se da su za neuroekscitacijska svojstva morfina odgovorni njegovi aktivni metaboliti M3G (morfin-3-glukuronid) i M6G (morfin-6-glukuronid) koji se zbog brzog metabolizma morfina u krvnoj plazmi detektiraju unutar 5 minuta od primjene. Poluvrijeme heroina u krvi ovisi o načinu primjene, a poluvrijeme raspada morfina nastalog primjenom heroina je kraće nego nakon drugih načina konzumacije. Metabolizam kodeina samo iznimno malim postotkom vodi preko morfina, a kroz 24 sata izluči se urinom ili fecesom.

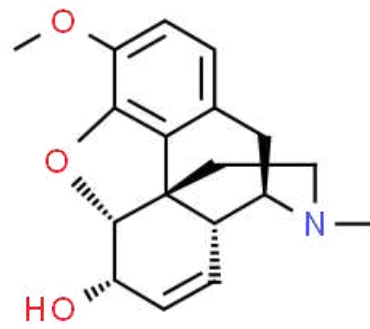
Prema Svjetskom izvješću o drogama iz 2017. godine procjenjuje se da oko 29 milijuna ljudi koristi opijate. Osim kaznenopravnog problema, ovo ukazuje i na znatan medicinski problem jer se gotovo dvije trećine svih smrtnih slučajeva zbog uporabe droge prepisuje opioidima. (23) Najčešći rekreacijski opijat je heroin, a povećava se i ovisnost o receptnim opioidnim analgeticima kao što su morfin ili oksikodon, ne ubrajajući u to bolesnike s kroničnom boli kojima je dugotrajna primjena medicinski opravdana te se ne smatraju ovisnicima. Već pri uzimanju redovite terapijske doze tijekom dva do tri dana može doći do razvoja tolerancije koja se s odmakom vremena pojačava. Tolerancijom se opisuje pojava smanjenja učinkovitosti lijeka, odnosno potreba za višom dozom za postizanje jednakog učinka. Tolerancija se razvija neravnomjerno za različite učinke ove skupine lijekova. (24) Zajedno s tolerancijom razvija je i fizička ovisnost s pridruženim karakterističnim apstinencijskim sindromom po prestanku uzimanja lijeka ili primjeni antagonista naloksona. Učestalo korištenje opioida nedvojbeno dovodi do razvoja psihičke ovisnosti. Liječenje ovisnika uključuje više aspekata djelovanja, od medicinskog preko pravnog, ali i psihosocijalnog aspekta. Važno je naglasiti kako je sindrom ustezanja izazvan prestankom uzimanja opijata težak, ali ne i opasan po život. Često korištena metoda odvikavanja je i uzimanje zamjenske terapije, metadona. Metadon se koristi zbog svojstava sporijeg razvoja tolerancije i ovisnosti te blažih, ali dužih apstinencijskih simptoma. Oprez je potreban zbog podložnosti metadona zloupotrebi.

1.3.4.1. Struktura opioida

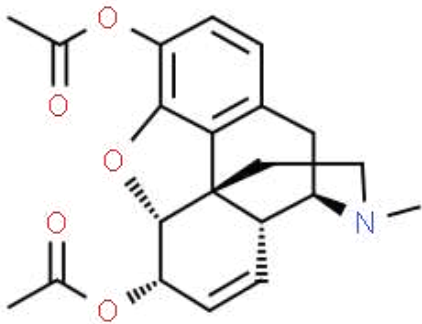
Morfin je glavni alkaloid opijuma te ishodišni spoj brojnih polusintetskih i sintetskih opioida. Strukturno se radi o derivatima fenantrena koji se sastoji od benzena, cikloheksana, cikloheksena i piperidina. Sintetski opioidi sintetizirani su s ciljem izbjegavanja neželjenih sporednih učinaka morfina prevođenjem u jednostavnije strukture. Strategije koje su primjenjene u razvoju strukturnih analoga su varijacija supstituenata, pojednostavljenje, proširenje ili ukrućenje molekule. Promjenom supstituenata, kidanjem dvostrukih veza ili uklanjanjem eterskog mosta mijenjaju se i svojstva te djelovanje pojedinog spoja.



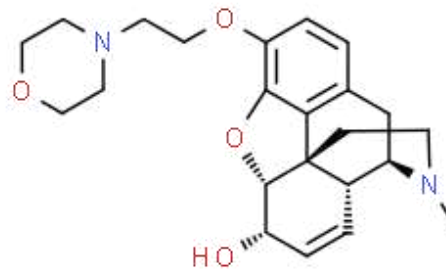
Slika 25. Morfin (11)



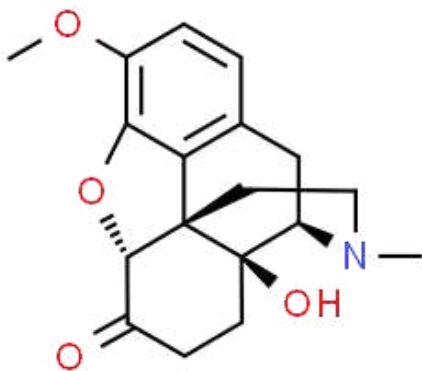
Slika 26. Kodein



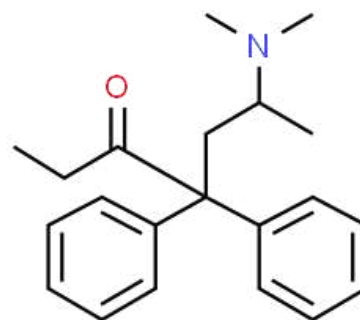
Slika 26. Heroin



Slika 27. Folkodin



Slika 28. Oksikodon



Slika 29. Metadon

1.3.5. Amfetamini

Zbog svojstva aktivacije središnjeg živčanog sustava, amfetamine svrstavamo u psihostimulanse, a MDMA je istovremeno i halucinogen. Ove sintetske tvari karakteristično potiču budnost, poboljšavaju pamćenje i pažnju, otklanjaju umor te izazivaju razdraganost i ushićenost, ali također potiču i antisocijalno i agresivno ponašanje, nemir, halucinacije, ubilačke i samoubilačke misli te svojim učinkom na kardiovaskularni sustav dovode do povišenja tlaka i ubrzanja rada srca. Amfetamini smanjuju osjećaj gladi, dovode do pojačanog iskorištavanja glukoze, veće lipolize i korištenja masti kao energenata te su svrstani i u skupinu anorektika. Medicinska upotreba ove skupine lijekova podrazumijeva narkolepsiju i ADHD. (25) Amfetaminima smatramo amfetamine, metamfetamine, metilendioksiamfetamin (MDA) te metilendioksimetamfetamin (MDMA).

Mehanizam djelovanja amfetamina zasniva se na neizravnom simpatomimetskom učinku kojim se obrće smjer prijenosa transportera biogenih amina na staničnoj membrani. Amfetamini kompetitivno inhibiraju transport biogenih amina jer su i sami supstrati transportera. Osim kompetitivno, po ulasku u stanicu smanjuju sadržaj neurotransmitora u sinaptičkim vezikulama ometajući vezikularni monoaminergični transporter VMAT. (26) Posljedično je uočen rast koncentracije biogenih amina u citoplazmi dok su vezikule prazne što dovodi do smanjenja vezikularnog, a povećanja nevezikularnog izlučivanja i daljnjeg povišenja izvanstanične koncentracije neurotransmitora. Učinci na dopamin odgovorni su za euforiju i psihotične epizode, učinci na katekolamine za budnost, a učinci na serotoninu transmisiju za halucinogeno i anoreksigeno djelovanje te hipertermiju i dehidraciju koju amfetamini često mogu uzrokovati.

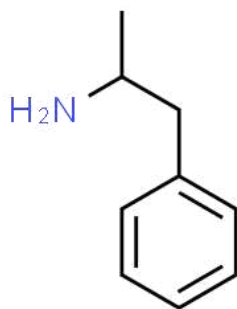
Amfetamini se mogu uzimati oralno, intravenski, šmrkanjem i pušenjem. Bioraspoloživost nakon oralne primjene ovisi o pH vrijednosti gastrointestinalnog trakta. Pri fiziološkom pH lijek je pretežno u slobodnom obliku koji se dobro apsorbira kroz stanične membrane epitela crijeva jer su amfetamini i sami slabe baze. Suprotno tome, ukoliko je pH gastrointestinalnog sustava kiselij, lijek se slabije apsorbira. (27) Distribucija amfetamina je brza i laka u većinu tjelesnih tkiva, a visoke koncentracije postižu se u moždanom tkivu i cerebrospinalnoj tekućini. Smatra se da se ravnotežne koncentracije ovih lijekova u krvi mogu postići već nakon dva do tri sata iako u nekim slučajevima ovaj proces može potrajati i do sedam sati. Glavni metabolički putevi amfetamina kao skupine lijekova uključuju aromatsku i alifatsku hidrosilaciju, N-oksidaciju, dealkilaciju i deaminaciju.

Neki od enzima za koje je poznato da metaboliziraju amfetamin i njegove metabolite u ljudskom organizmu su CYP2D6, dopamin β -hidroksilaza, monooksigenaza 3 koja sadrži flavin, butirac-CoA ligaza i glicin N-aciltransferaza. (28) Poluvrijeme eliminacije amfetamina varira ovisno o pH urina. Jako kiseli urin skratit će vrijeme poluraspada na sedam sati dok će jako alkalni urin produljiti poluživot lijeka do trideset sati. To svojstvo korisno je pri otrovanju amfetaminima kada se daje amonijev klorid za ubrzanje izlučivanja. Amfetamini se izlučuju bubrežnim putem, a više od 90 posto doze eliminira se kroz tri dana.

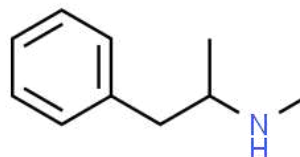
Amfetamini se mogu zloupotrebjavati kronično ili uzimati povremeno. Među mladim osobama, prevalencija korištenja amfetamina varira među zemljama, ali u većini slučajeva radi se o razini prevalencije od 0.5 do 2.0% što bi značilo da u godinu dana otprilike 1,7 milijuna mladih u Europi koristi amfetamine. (29) Čestom upotrebom amfetamina dolazi do razvoja tolerancija pri čemu uzeta količina može premašiti originalnu dozu nekoliko stotina puta. Razvija se i fizička i psihička ovisnost, posebno nakon intravenskog uzimanja kada jaka psihička ovisnost nastaje iznimno brzo.

1.3.5.1. Struktura amfetamina

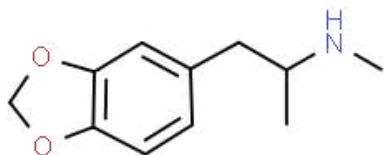
Amfetamin, odnosno N, α -metilfenetilamin, član je porodice fenetilamina, koja uključuje niz tvari koje mogu biti stimulansi, entaktogeni ili halucinogeni, te ishodišni spoj cijele skupine lijekova koje nazivamo amfetaminima. Spojevi ove klase nastaju zamjenom jednog ili više atoma vodika u strukturi jezgre amfetamina supstituentima. Tipična reakcija je metilna ili etilna supstitucija na mjestima amina i fenila. (30) Ovi spojevi pojavljuju se kao izomeri, spojevi iste strukturne formule, ali različitog rasporeda atoma u molekuli, te stereoizomeri, spojevi iste strukturne formule i redoslijeda atoma u molekuli, ali različitog prostornog rasporeda atoma. Kao takvi, ovi spojevi razlikuju se po farmakokinetičkim, ali ne i po farmakološkim karakteristikama.



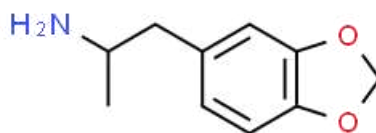
Slika 30. Amfetamin (11)



Slika 31. Metamfetamin



Slika 32. MDMA



Slika 33. MDA

1.3.6. Nove psihoaktivne tvari ili nove sintetičke droge

U posljednje vrijeme, zabrinjavajući je porast pojave i konzumacije novih kemijskih spojeva, takozvanih sintetičkih ili dizajnerskih droga. Europske agencije, koje se bave nadzornom, praćenjem, procjenom i kontrolom svih prijetećih sredstava ovisnosti, procjenjuju širenje spektra novih sintetičkih droga s obzirom na povećanu zapljenu kemijskih prekursora potrebnih u sve inovativnijoj i raznolikijoj proizvodnji ove skupine droga, gdje je optičaj prekursorskih tvari uvijek visok bez obzira na brzu pojavu, ali i brzo nestajanje ovih tvari. Nove psihoaktivne tvari pojavljuju se u različitim oblicima kao što su prah, tablete, mješavine za pušenje, tekućine, papiri za upijanje, sprejevi za nos ili e-tekućine za isparavanje u e-cigaretama. (31) Najčešći konzumenti NPS su adolescenti zbog jednostavnosti nabave i pristupačnosti cijena, usprkos čestim slučajevima otrovanja, predoziranja pa i smrti. Većina ovih supstanci proizvodi se u ilegalnim laboratorijima diljem svijeta u nedovoljno kontroliranim uvjetima te eksperimentiranjem s dostupnim kemijskim prekursorima na tržište svake godine dolaze deseci novih sintetičkih droga. Nove tvari koje dopijaju na tržište legalne su dok nisu poznati sastav, kemijska formula, mehanizam djelovanja i posljedice konzumacije što bi dovelo do uvrštavanja spoja na Popis droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti droga te tvari koje se mogu uporabiti za izradu droga. (32) Proizvođači NPS zaobilaze zakon minimalnim promjenama u strukturi spoja koje ne uzrokuju gubitak psihoaktivnog djelovanja, a supstancu čine legalnom sve do uvrštavanja na Popis. Brza pojava varijacija ovih tvari pokazala se kao zakonski i pravni izazov na koji se odgovorilo uvođenjem kraćih rokova u procesu postizanja kontrole nad određenom tvari. Dodatna mjera ubrzanja i poboljšanja regulative bilo je definiranje generičkih skupina tvari povezanih kemijskom strukturom umjesto pojedinačnog kontroliranja svake tvari. Početkom 2015. na snagu je stupila Generička lista droga. (33) NPS predstavljaju i javnozdravstvenu prijetnju jer im učinak i djelovanje koje nisu ispitani i provjereni mogu dugotrajno uzrokovati teške zdravstvene i psihološke probleme.

1.3.6.1. Katinoni

Među najkorištenijim i najčešće zapljenjivanim novim psihoaktivnim tvarima u Europi uz sintetičke kanabinoide nalaze se katinoni. U podjeli sredstava ovisnosti katinoni se svrstavaju u klasu stimulansa. Prirodni analog svih sintetskih katinona je monoaminski alkaloid katinon iz biljke khat, *Catha edulis*. Efekti ove skupine droga uspoređuju se s efektima amfetamina, MDMA i kokaina. Karakteristični učinci uključuju euforiju, seksualni nagon, povećanu društvenost i bujanje mašte, ali i brojne neželjene efekte poput paranoje, uznemirenosti, nasilnog ponašanja, povećane razdražljivosti, gubitka apetita i nesаницe. (34) Učinci katinona na tijelo razlikuju se među korisnicima, ali nakon unosa svježeg katinona postoji opći obrazac ponašanja. U starim medicinskim dokumentacijama postoje zapisi kako su se katinoni koristili kao antidepresivi. Uz katinon, neki od najvažnijih predstavnika ove skupine novih sintetičkih droga su metkatinon, amfepramon, MDPV, bupropion, metedron, mefedron te brojni drugi identificirani i još uvijek neidentificirani sintetički katinoni.

Katinoni kao hidrofobne molekule lako prelaze krvno-moždanu barijeru. Prvi mehanizam djelovanja katinona je inhibicija presinaptičkih transportera unosa dopamina, noradrenalina i serotonina. Drugi mehanizam djelovanja, koji djeluje u kombinaciji s prvim mehanizmom, je povećano otpuštanje tih monoamina. Predstavnici ove skupine droga međusobno se razlikuju po sposobnosti inhibicije i oslobađanja monoamina. (35) Dopaminski učinak karakteristično izaziva euforiju i užitak stimulacijom moždanog centra za procesiranje nagrađivanja što dovodi do razvoja navike. Povišenje serotoninskih koncentracija rezultira entaktogenim učincima dok povišenje razina noradrenalina pokazuje najveći utjecaj na kardiovaskularni sustav. Metaboliti koji nastaju iz polaznih spojeva mogu pokazivati iste učinke, ali smanjenog intenziteta. Djelovanju katinona suprotstavljeni su antagonisti dopamina koji zadržavaju neurone u stanju mirovanja. (36)

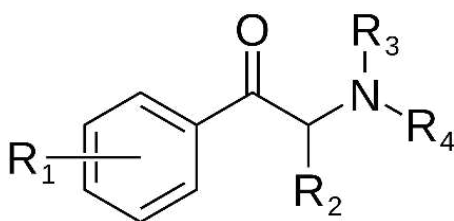
Unos katinona u organizam može biti oralno u obliku kapsula ili tableta, žvakanjem, šmrkanjem praha te intravenski ukoliko se iskoristi svojstvo dobre topivosti u vodi, a nedovoljna stabilnost slobodnih baza ne čini ih pogodnim za pušenje. (37) Apsorpcija katinona odvija se preko bukalne sluznice, želudca i tankog crijeva, a ravnotežne koncentracije i vrijeme njihovog postizanja ovise o načinu primjene i primijenjenom katinonu. Početak djelovanja vidljiv je već nakon 15 minuta, a trajanje učinka varira od 30 minuta do 8 sati. (38) Učinak je i pri primjeni niskih koncentracija iznimno snažan, a koncentracija od 400ng/ml smatra se smrtonosnom. Katinon se selektivno metabolizira u katin i norefedrin.

Metabolizam ove skupine droga uključuje različite puteve karakterizirane N-dealkilacijom, redukcijom karbonilne skupine, hidroksilacijom, dehidrogenacijom, demetilenacijom, metilacijom, oksidacijom te konjugacijom s glukuronskom ili sulfatnom kiselinom. Eliminacija ishodišnog katinona odvija se bubrežnim putem, a vrijeme eliminacije je $1,5 \pm 0,8$ sati, a sintetskih derivata doseže ponekad i 12 sati. (39)

Da ova skupina novih psihoaktivnih tvari dovodi do razvoja ovisnosti sa simptomima apstinencije dokazuju i studije provedene na životinjama u kojima su majmuni s vremenom sve češće povlačili polugu za primanje nagrade kako su bili obučeni da bi dobili lijek. (34) Na tržištu katinone nalazimo pod različitim nazivima kao što su "soli za kupanje", "hrana za biljke", "kemikalije za istraživanja". Zakonski gledano, legalnost prodaje khata, ali i pojedinih sintetskih katinona razlikuje se od države do države. Kako bi se doskočilo izbjegavanju zakona promjenom pojedinog supstituenta na ishodišnoj jezgri, 2010. godine u Velikoj Britaniji uvedena je široka zabrana cijele klase spojeva zasnovane na strukturi katinona bilo da su ti spojevi već poznati i identificirani ili su do sada neviđeni, ali povezani s općom strukturom. (40) Dva spoja izuzeta su iz ove zabrane, a to su nafiron jer je strukturno van generičke definicije te bupropion zbog malog potencijala zlouporabe i ustaljene medicinske primjene.

1.3.6.1.1. Struktura katinona

Strukturno su katinoni usko povezani s obitelji fenetilamina s razlikom prisutnosti keto skupine na beta položaju bočnog lanca zbog čega ove tvari ubrajamo u β -ketoamfetamine. Poznati i kontrolirani sintetički derivati većinom su N-alkilirani ili je dušikov atom ishodišne strukture uklopljen u pirolidinski prsten. Većina katinona supstituiranih na fenilnom prstenu još su nedovoljno kontrolirani. (37) Redukcijom ketona u katin, bez obzira na stereoizomeriju, gubi se moć stimulacije što se odvija i prirodnim putem zbog čega je za bolji psihoaktivni učinak potrebno koristiti svježe katinone.



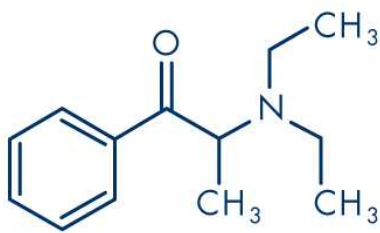
Slika 34. Opća struktura katinona



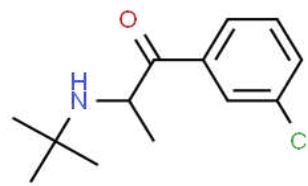
Slika 35. Katinon (37)



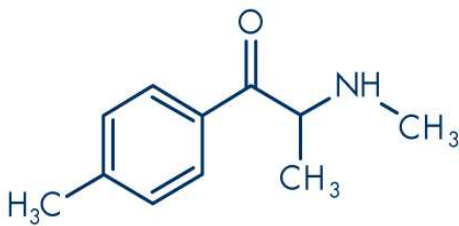
Slika 36. Metkatinon



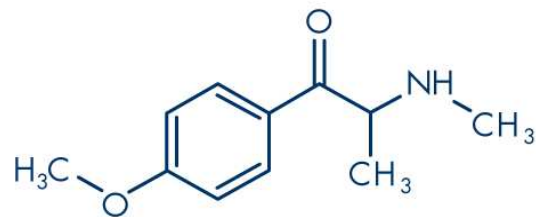
Slika 37. Amfepramon



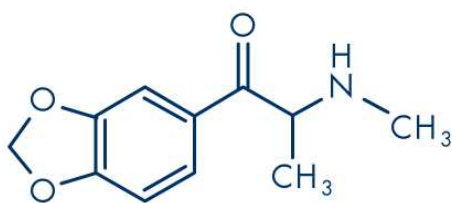
Slika 38. Bupropion



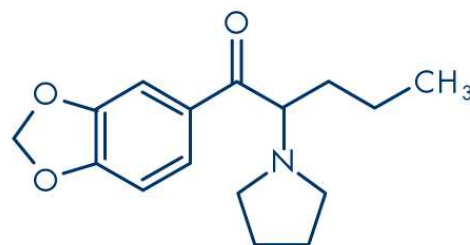
Slika 38. Mefedron



Slika 39. Metedron



Slika 40. Metilon



Slika 41. MDPV

2. CILJ RADA

Cilj rada je pregledom stručne literature, vodeći se pravilima medicine utemeljene na dokazima, utvrditi koji lijekovi dovode do lažno pozitivnih rezultata toksikoloških analiza te koje su funkcionalne skupine odgovorne za križne reakcije i lažno pozitivne analize.

3. RAZRADA TEME

3.1. Testiranja na droge

Zlouporaba droga i pojedinih medicinskih proizvoda danas je veliki društveni i zdravstveni problem zbog čega se s vremenom povećavao broj različitih testiranja na droge. Testiranja se provode u provjeri radne sposobnosti, u kontroli ponašanja maloljetnika, u kontrolama obitelji od strane socijalne skrbi, nadzora osoba na uvjetnoj slobodi, provjere stanja u prometu te ubrojivosti u sudskom postupku. Nerijetko se testiranja provode i preventivno na događajima poput koncerata ili festivala gdje se dobrovoljno može dati uzorak za testiranje čime se želi tehnikom smanjenja štete osvijestiti ljude o potencijalnim rizicima ponašanja pri konzumaciji te posljedicama korištenja droga. (41) Odbijanje testa na drogu zakonski se kažnjava jednako kao da je rezultat testa pozitivan.

Kako bi se utvrdila prisutnost ili odsutnost nedopuštenih sredstava u tijelu rade se analize bioloških uzoraka. Najčešća vrsta ispitivanja je testiranje urina u kojem se mjere koncentracije metabolita filtriranih bubrezima. Ovom vrstom testiranja potvrdno se određuje prisutnost, ali ne može se zaključiti kada je i koliko tvari osoba konzumirala. Precizno testiranje radi se na uzorku krvi. Analiza krvi ipak je iznimno invazivna i skupa kako bi se koristila kao obični screening test. Kada se sumnja na konzumaciju unatrag nekoliko sati, test na određene skupine sredstava ovisnosti može se raditi na uzorku sline, a ukoliko se želi otkriti konzumacija unatrag i do tri mjeseca biološki uzorak izbora je kosa. (42) Najnovija vrsta testiranja su analize uzorka znoja kojima se pomoću flastera tijekom 14 dana kako bi se nadzirala upotreba droga kroz duži period. Također, postoje i površinski testovi kojima se u znoju pretražuju ostatci lijekova i njihovih metabolita. (43) Za svaki od testova propisani su postupci pripreme uzorka i način uzorkovanja.

Analize se vrše u dva koraka koji su temelj podjele metoda na pretražne i potvrdne metode analize. Probirnim testovima potvrđuje se isključivo mogućnost prisutnosti droge u uzorku. U pretražne metode analize spadaju imunološke analize poput EMIT, ELISA, RIA, reakcije obojenja, tankoslojna kromatografija ili određivanje fizikalnih svojstava. Uzorci negativni na screening testu prijavljuju se kao negativni, dok se pozitivni dalje testiraju potvrdnim metodama analize u koje ubrajamo kromatografske metode kombinirane sa spektroskopskim metodama. Najčešće su to plinska i tekućinska kromatografija te infracrvena spektroskopija. (5) Potvrdne metode analize mogu biti kvantitativne i kvalitativne. Lažno pozitivni rezultati pretražnih testova gotovo uvijek će se pokazati negativnima na potvrdnom testu. (44)

3.1.1. Lažno negativni rezultati

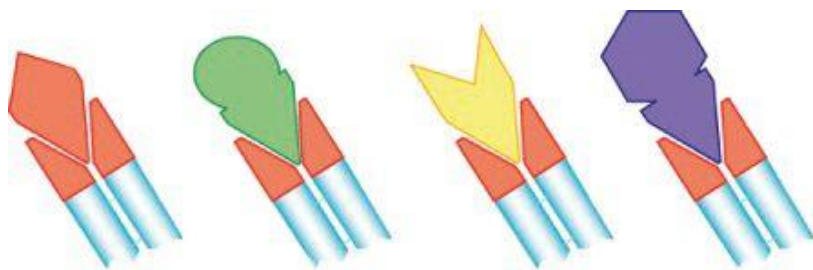
Osjetljivost testa definirana je dobivanjem pozitivnih rezultata testa kada je u stvarnosti testirano stanje prisutno. Ova analitička karakteristika testova omjer je stvarno pozitivnih te zbroja stvarno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. (45) Lažno negativni rezultati, dakle, predstavljaju sve one rezultate analize koji nisu pokazali prisutnost u stvarnosti prisutnog stanja. Dostupni podatci sugeriraju da 10 do 15 posto svih ispitivanja droga i lijekova može rezultirati lažno negativnim rezultatima. (48) Osim što je mogućnost davanja lažno negativnih rezultata jedan od proizvodnih nedostataka screening testova, često do takvih rezultata dovode manipulacije uzorka od strane testirane osobe. Uzorci urina najpodložniji su manipulacijama poput razrjeđivanja urina gutanjem obilnih količina tekućine ili dodavanjem vode u uzorku urina čemu se doskočilo bojenjem toaletne vode u plavo, provjerom temperature urina i razine kreatinina u uzorku. (46) Ostale mogućnosti izbjegavanja pozitivnih rezultata testiranja su zamjena uzorka uzorkom druge osobe ili sintetičkom kopijom, uzimanjem diuretika, adsorbensa ili kofeina te dodatkom kemijskih razrjeđivača u uzorak. Manipulacija testa sline moguća je ispiranjem usta vodicama za ispiranje ili octom, a u nekim slučajevima pokazana je i djelotvornost osvježavajućih trakica za usta. Ove manipulacije testa sline moguće su ukoliko osoba koju se testira u proteklih 10 minuta nije oralno konzumirala droge. (47) Lažno negativni rezultati testiranja flasterima postižu se pretjeranim prethodnim postupkom čišćenja kože.

3.1.2. Lažno pozitivni rezultati

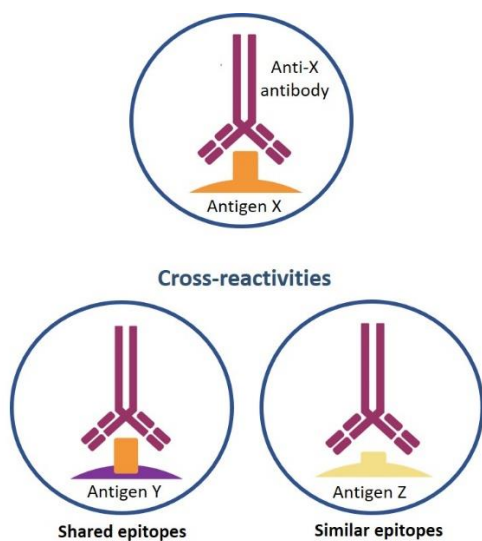
Specifičnost testa definirana je dobivanjem negativnih rezultata kada u stvarnosti testirano stanje nije prisutno. Ova analitička karakteristika testova omjer je stvarno negativnih te zbroja lažno pozitivnih i stvarno negativnih rezultata. (45) Lažno pozitivni rezultati predstavljaju sve one rezultate koji pokazuju prisutnost u stvarnosti neprisutnog stanja. Što neki test ima veću specifičnost, manja je osjetljivost i obrnuto. Iz ovog odnosa da se zaključiti da preosjetljivost testa ograničava specifičnost što dovodi do velikog broja lažno pozitivnih rezultata. Dostupni podatci sugeriraju da 5 do 10 posto svih ispitivanja droga i lijekova može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima. (48) Ovo predstavlja i društveni problem jer negativne posljedice lažno pozitivnih rezultata ukoliko se ne provede potvrdna analiza mogu uključivati gubitak zaposlenja, isključenje iz sportskog natjecanja, zatvor, gubitak povlastica uvjetne slobode ili neprikladnu medicinsku njegu. (49)

3.1.2.1. Križna reaktivnost

Najčešći uzrok lažno pozitivnih rezultata analiza su križne reakcije. Tehnologija imunološkog ispitivanja u screening testovima temelji se na vezanju protutijela na prepoznatljivi trodimenzionalni oblik lijeka na principu "ključ-brava". (50) Termin križne reaktivnosti predstavlja imunološku reakciju kada antigen reagira s više različitih protutijela, kada protutijelo prepoznaje dva ili više antigena te interakciju protutijela sa sličnim epitopom na neovisnom antigenu. (51) Kada se u obzir uzme broj do sada razvijenih lijekova i droga, može se zaključiti da postoji mogućnost sličnosti trodimenzionalnog oblika nekih od tih lijekova, odnosno njihovih metabolita što posljedično dovodi do unakrsnih reakcija i lažno pozitivnih rezultata analiza.



Slika 42. Križna reaktivnost 1 (50)



Adapted from Ref 12

Slika 43. Križna reaktivnost 2 (52)

3.2. Određivanja benzodiazepina

Enzimsko imunološko ispitivanje (EIA) je analitička metoda najčešće korištena za utvrđivanje prisutnosti benzodiazepina u mokraći. Većina ovakvih rutinskih metoda specifično je usmjerena na otkrivanje onih benzodiazepina koji dijele zajednički metabolički put preko nordiazepama i oksazepama. No, ne dijele svi benzodiazepini isti metabolički put zbog čega je bitno odabrati metodu koja će imati potrebnu osjetljivost i specifičnost za lijek od interesa. Potrebno je razumjeti i druga ograničenja ovih testova kao što su nemogućnost određivanja matičnog lijeka ili veće varijacije u doziranju i poluvijeku između različitih benzodiazepina. (53) Screening testovima benzodiazepini se u uzorku urina mogu otkriti kroz tri dana ako se radi o jednokratnoj upotrebi ili četiri do šest tjedana ukoliko se radi o kroničnoj upotrebi. (54) Cut-off vrijednosti razlikuju se kako među testovima tako i među različitim benzodiazepinima, a izražavaju se u ng/ml. Križne reakcije imunoloških ispitivanja kod benzodiazepina s nebenzodiazepinskim spojevima rijetke su, ali se uvijek preporučuje potvrda pozitivnih rezultata alternativnim specifičnim analitičkim metodama kao što su GC/MS ili LC/MS/MS.

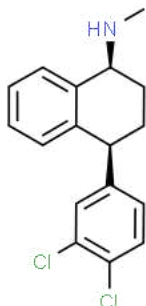
3.2.1. Križne reakcije benzodiazepina

Neki od lijekova za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate testova na benzodiazepine su sertralin, oksaprozina te antibiotici poput trimetoprima i sulfametoksazola. (60)

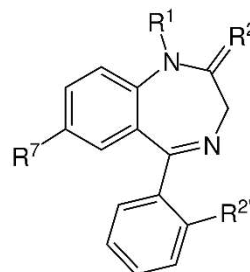
Sertralin je antidepresiv iz skupine selektivnih inhibitora pohrane serotonina koji se zbog svog djelovanja kojim dovodi do akutnog povećanja sinaptičke aktivnosti serotonina koristi kod velikog depresivnog poremećaja, paničnog i anksioznog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog te poremećaja prehrane ili PTSP-a. (6) Nasky i suradnici napravili su retrospektivnu analizu dvogodišnjeg razdoblja promatrajući lažno pozitivne rezultate testiranja na benzodiazepine. Od 522 pregledana zapisa, 160 je utvrđeno kao lažno pozitivni rezultati od čega je 62 povezano sa kratkotrajnom medicinski opravdanom primjenom. Od ostalih 98 zapisa, 29 lažno pozitivnih rezultata pokazalo se povezanim sa korištenjem prepisanog sertralina. Doze lijeka potrebne za ovu reakciju iznose više od 150mg/dan. (55) Zaključeno je kako ne treba zanemariti ovu križnu reakciju te je ona navedena u sažetku svojstava lijekova kako bi i pacijenti i liječnici bili svjesni mogućnosti utjecaja sertralina na probirne testove.

3.2.1.1. Struktura sertralina

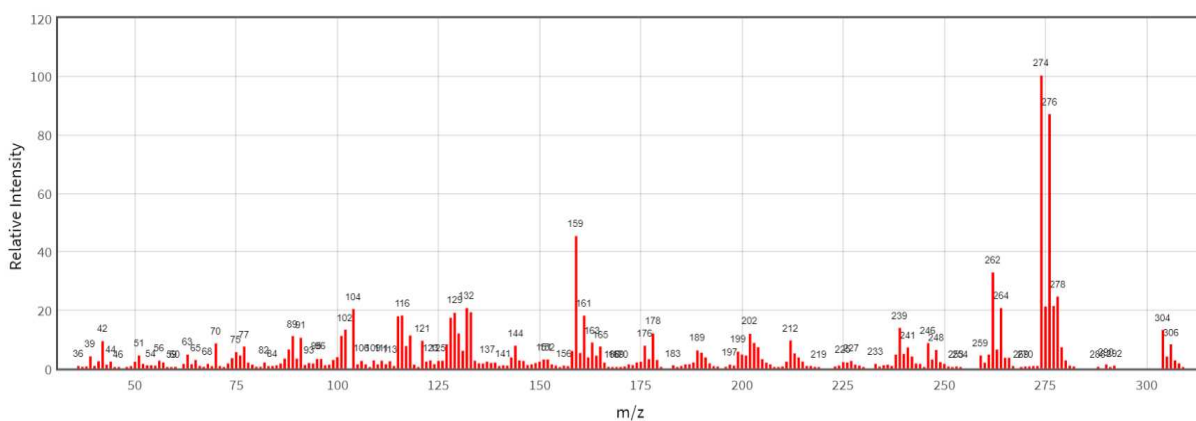
Sertralin je derivat naftalenamina, član skupine tetralina gdje je tetralin supstituiran na položajima 1 i 4 metilamino-skupinom i 3,4-diklorofenilnom skupinom.



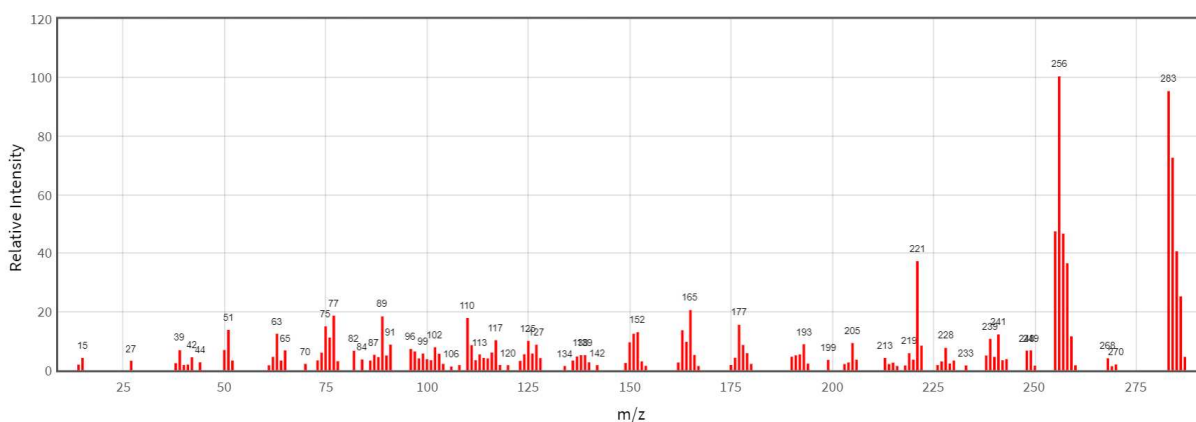
Slika 44. Struktura sertalina (11)



Slika 45. Opća struktura benzodiazepina



Slika 45. MS spektar – sertralin (56)



Slika 46. MS spektar – diazepam

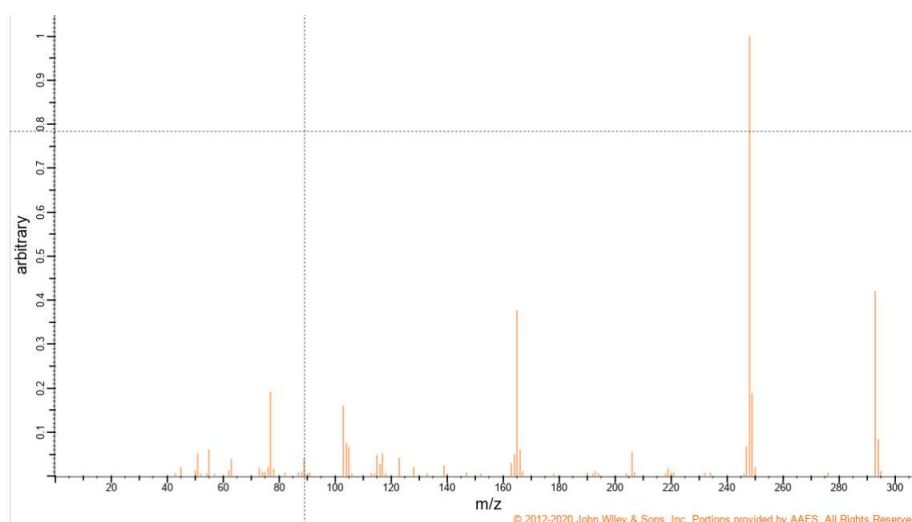
Oksaprozin analgetik iz skupine NSAIL koji se zbog svoj djelovanja na prostaglandinski sustav koristi u osteoartritisu, reumatoidnom artritisu te ankilozantnom spondilitisu. (57) U istraživanju koje su proveli Fraser i Howell križna reaktivnost oksaprozina pokazala se kod tri različita komercijalna imunotesta za benzodiazepine. Na uzetu cut-off vrijednost od 200 ng/ml, svih 36 uzoraka urina prikupljenih od 12 ispitanika dalo je pozitivne rezultate prema EMIT i CEDIA metodi analize, a 35 od 36 uzoraka bilo je pozitivno prema FPIA metodi. Zaključeno je da pretpostavljeni pozitivni rezultati benzodiazepina ovim imunološkim testovima mogu biti posljedica prisutnosti oksaprozina ili metabolita oksaprozina te se preporučuje rezultate probirnih testova potvrditi drugim metodama analize. (58)

3.2.1.2. Struktura oksaprozina

Strukturno je oksaprozin monokarboksilna kiselina koja je derivat propionske kiseline supstituirane 4,5-difenil-1,3-oksazol-2-ilnom skupinom na položaju 3.



Slika 46. Struktura oksaprozina (11)



Slika 47. MS spektar – oksaprozin (59)

3.3. Određivanja barbiturata

Testiranjem urina lako se može utvrditi upotreba barbiturata. Imunološki testovi usmjereni su na otkrivanje barbiturata kao klase lijekova dok je za specifičnu identifikaciju pojedinog barbiturata potrebno korištenje potvrdnih metoda kao što su GC/MS i LC/MS/MS. (61) Većina barbiturata djeluje brzo te prisutnost ove skupine lijekova u urinu ukazuje na upotrebu u posljednja tri dana. Iznimno, fenobarbital pronađen u mokraći ukazuje na upotrebu u posljednjih petnaest do trideset dana. Ukoliko se barbiturati kronično koriste vrijeme otkrivanja u urinu može biti od dva do tri tjedna. Cut-off vrijednosti razlikuju se kako među testovima tako i među različitim barbituratima, a izražavaju se u ng/ml.

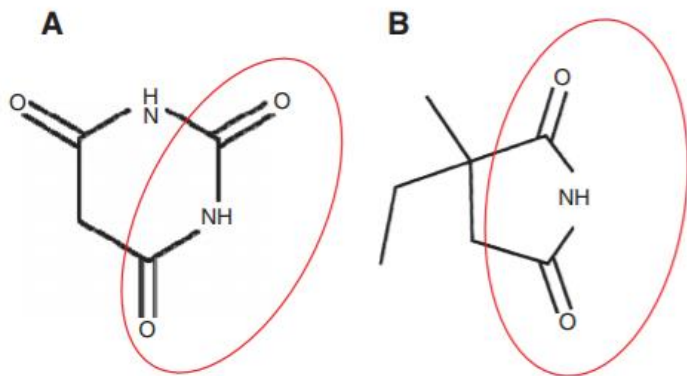
3.3.1. Križne reakcije barbiturata

Neki od lijekova za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate testova na barbiturate su etosuksimid, fenitoin i 5-(p-hidroksifenil)-5-fenilhidantoin (takozvani p-HPPH). U nekim slučajevima navedena je mogućnost križne reakcije i sa skupinom nesteroidnih protuupalnih lijekova. (62)

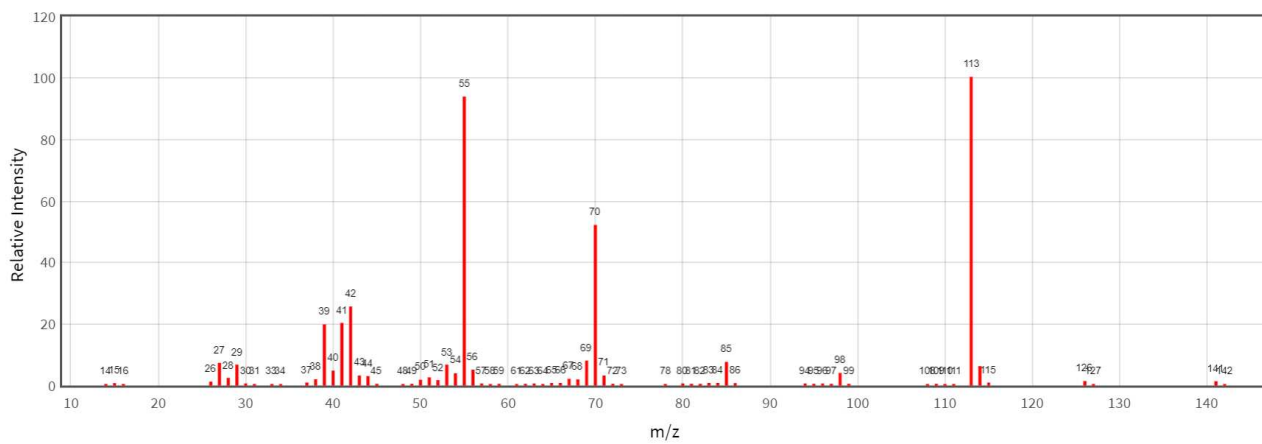
Etosuksimid je lijek iz skupine oralnih antikonvulziva koji se zbog svog djelovanja kojim blokira sve izoforme kalcijskih kanala T-tipa u dendritima neurona koristi kod apsans tipa epileptičnog napadaja, ali nerijetko i u liječenju generaliziranih konvulzija. (63) Paula San-José sa svojim suradnicima provela je istraživanje u kojem su nakon primijećene križne reakcije etosuksimida i barbiturata na imunološkim testovima željeli odrediti koncentracije kojima bi se takvi rezultati postigli. Utvrđeno je kako koncentracije od 0,105 mg/ml etosuksimida u urinu izazivaju smetnje testiranja, dok je područje koncentracija 0,03-0,105 mg/ml nazvano "sivom zonom" jer su rezultati bili neusklađeni. (64) Ovim istraživanjem skrenuta je pozornost i proizvođača i potrošača na mogućnost lažno pozitivnih rezultata imunotestiranja.

3.3.1.1. Struktura etosuksimida

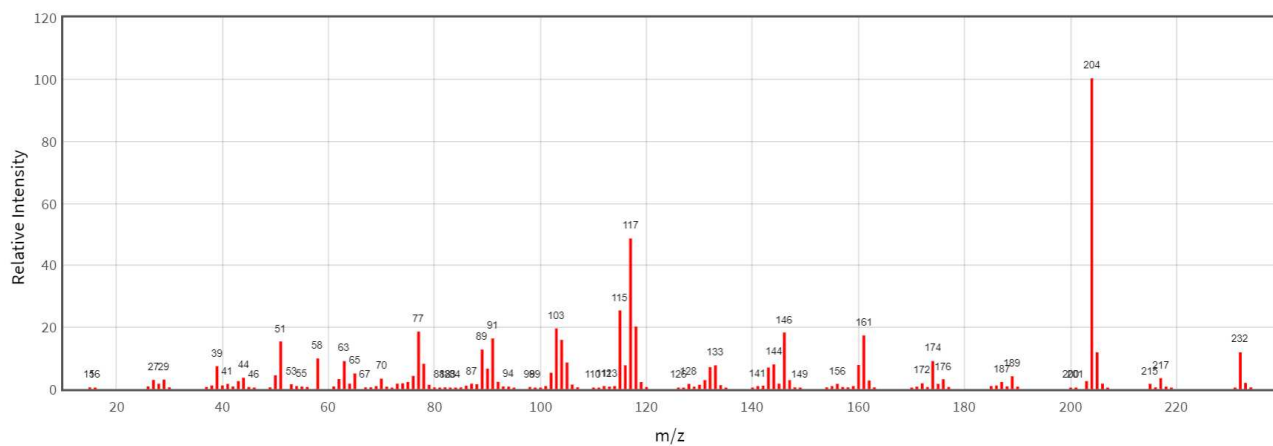
Etosuksimid je zadnji odobreni antikonvulziv čija je ishodišna struktura ciklička ureidna struktura klasičnih antikonvulziva. Po strukturi predstavlja dikarboksimid koji je piroolidin-2,5-dion u kojem su vodikovi na položaju 3 supstituirani s jednom metilnom i jednom etilnom skupinom. Ova struktura iznimno je slična barbiturnoj kiselini, a zajednička karakteristika oba spoja je imidna skupina. (6,11)



Slika 48. (A) Barbiturna kiselina, (B) Etosuksimid (64)



Slika 49. MS spektar – etosuksimid (56)

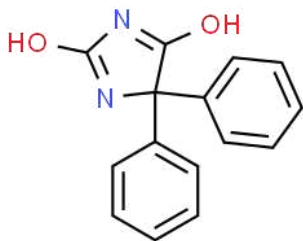


Slika 50. MS spektar – fenobarbital

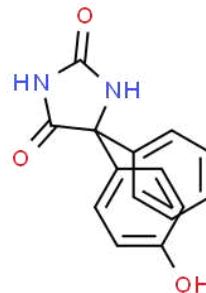
Fenitoin je antikonvulzivni lijek koji se zbog svoj mehanizma djelovanja koji je temeljen na blokiranju voltažnih natrijevih kanala i smanjenju ekscitacije koristi kod fokalnih i tonično-kloničkih napadaja, ali ne i kod apsansa. Fosfenitoin je predlijek fenitoina koji se intravenozno koristi u statusu epilepticusu kod kojeg benzodiazepini ne djeluju. (65) p-HPPH je glavni metabolit fenitoina. Siff i Finkler u svom istraživanju radili su usporedbu utjecaja ovih lijekova na različite imunokemijske testove za barbiturate. Rezultati istraživanja pokazali su kako sustav Syva EMIT uočava razliku između fenitoina i barbiturata dok TDx zbog nemogućnosti raspoznavanja može dati lažno pozitivne rezultate čak i pri subterapijskim dozama fenitoina. I fenitoin i p-HPPH pokazali su križnu reaktivnost, ali je viši odgovor zabilježen kod p-HPPH zbog veće koncentracije ovog metabolita u urinu. (66)

3.3.1.2. Struktura fenitoina

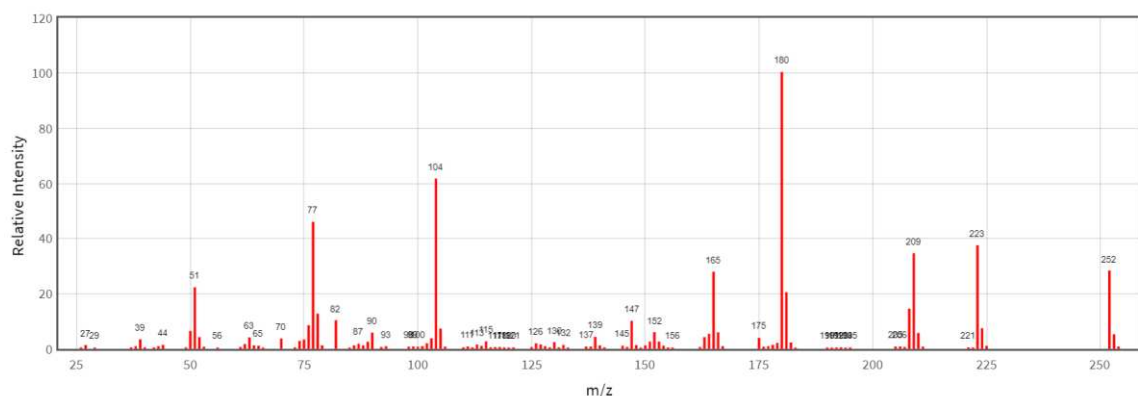
Fenitoin je imidazolidin-2,4-dion koji se sastoji od hidantoina s dvije fenilne skupine na poziciji 5 što ga čini manje sedativnim od lijekova s alkilnim skupinama na toj poziciji. (6)



Slika 51. Fenitoin (11)



Slika 52. p-HPPH



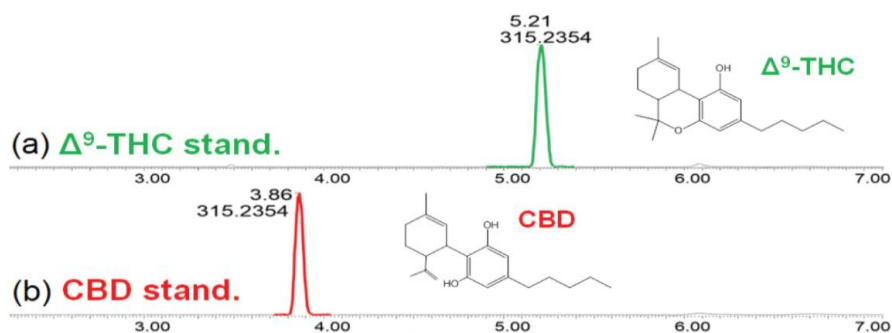
Slika 53. MS spektar – fenitoin (56)

3.4. Određivanja kanabinoida

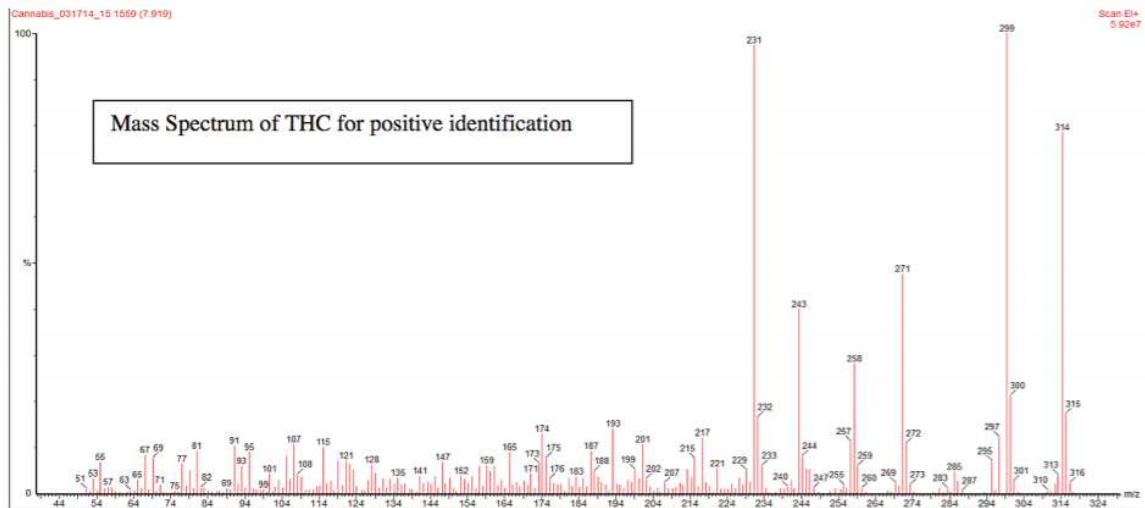
Iako je urin biološki materijal prvog izbora za detekciju kanabinoida zbog količine metabolita koji se u njemu brzo nakupljaju, ispitivanja kanabinoida mogu se vršiti i na drugim uzorcima kao što su krv, slina, feces, kosa i nokti. U uzorku kose detektiraju se metaboliti matičnog spoja te vrijeme detekcije seže i do 90 dana. Kao i u uzorku krvi, u uzorku sline otkriva se matični spoj zbog čega je potencijalno vrijeme detekcije skraćeno, odnosno iznosi tri dana. (67) Cut-off vrijednosti razlikuju se kako za vrstu biološkog uzorka tako i za vrstu testiranja. Kao screening testovi za detekciju prisutnosti kanabinoida najčešće se koriste imunokemijske metode. Imunokemijske metode kojima se vrši detekcija su RIA i EIA, a za njihovu izvedbu prvotno je potrebno molekule kanabinoida koje su iznimno male vezati na proteine kako bi dobile svojstva antigena. (68) Za pouzdanije potvrde u sudsko-medicinskim analizama prihvatljive su isključivo metode masene spektrometrije sa tekućinskom ili plinskom kromatografijom.

3.4.1. Križne reakcije kanabinoida

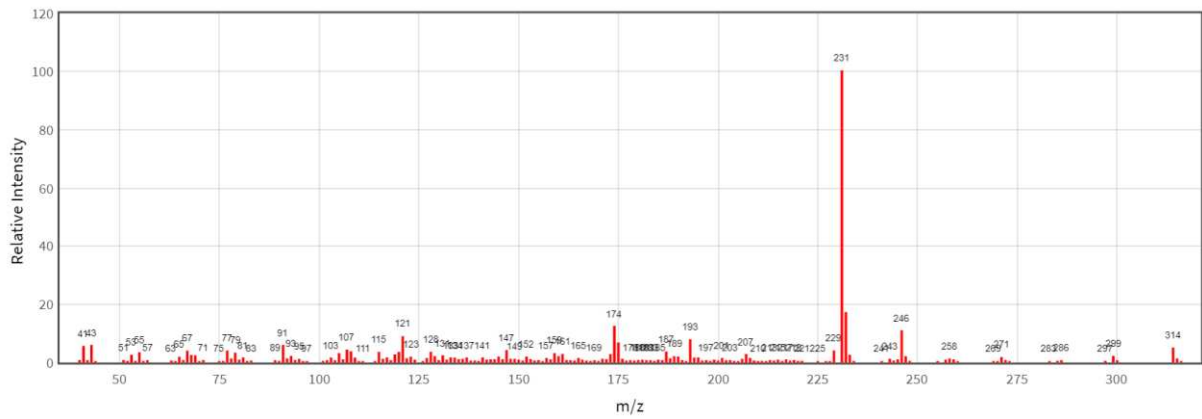
Neki od lijekova za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate testova na kanabinoide su efavirenz, pantoprazol, nifluminska kiselina kao predstavnik NASIL te vitamin B₂ za koji se pretpostavlja da je s križnim reakcijama povezan svojim djelovanjem u oksidaciji THC-a kataliziranoj antitijelima. (69) Izuzetno je važno naglasiti i mogućnost lažno pozitivnih rezultata probirnih testova nakon konzumacije CBD-a, dronabinola ili ulja kanabisa u medicinske svrhe zbog čega je potrebno ovakvu upotrebu prijaviti prije testiranja. Lažno pozitivne rezultate moguće je dobiti i kod pasivnih pušača. Uhl i Sachs u svom istraživanju pokazali su kako je čak i u biološkom uzorku kose pasivnih pušača, bez obzira na pranje i pripremu uzorka, moguće dobiti lažno pozitivne rezultate. (70)



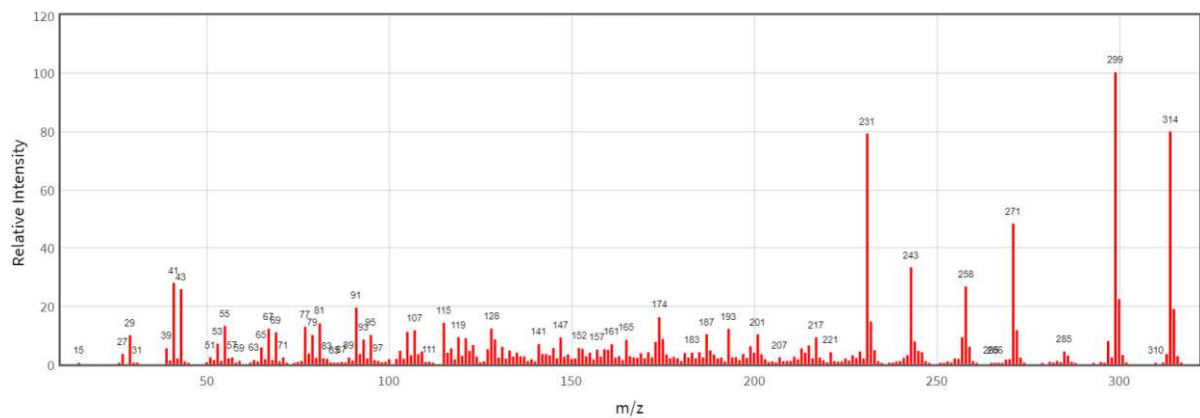
Slika 54. Kromatogrami: (a) THC, (b) CBD (71)



Slika 55. MS spektar – THC (72)



Slika 56. MS spektar – CBD (56)

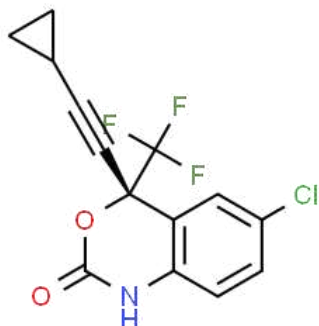


Slika 57. MS spektar – dronabinol

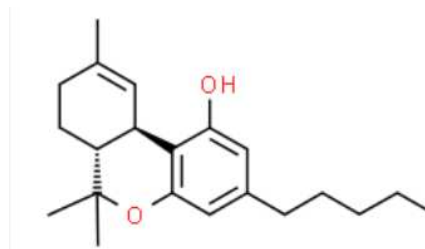
Efavirenz je antiretrovirotik koji spada u skupinu NNRTI lijekova te se zbog mehanizma djelovanja, kojim inhibira enzim reverznu transkriptazu alosteričkim vezivanjem na takozvani "NNRTI džep", koristi u liječenju ili prevenciji HIV infekcija nakon ozljeda iglom ili drugih potencijalnih izloženosti. (73) Veći broj istraživanja, poput onog kojeg su proveli Koh i suradnici, pokazali su kako ovaj lijek ipak ne dovodi do lažno pozitivnih rezultata na svim screening testovima na kanabinoide prikazujući rezultate 51 testa od kojih se pozitivnim pokazao samo onaj od ispitanika koji je dan prije testa konzumirao marihuanu. (74) Oosthuizen i Laurens potvrdili su ovo za tri vrste imunoloških testova, ali i utvrdili kako su lažno pozitivni rezultati povezani s korištenjem efavirenza mogući kod Rapid Response testa gdje je 28 od 30 rezultata bilo lažno pozitivno. Dodatno otkriće ovog istraživanja je kako se ovom problemu može doskočiti prethodnom obradom uzorka glukuronidazom. (75)

3.4.1.1. Struktura efavirenza

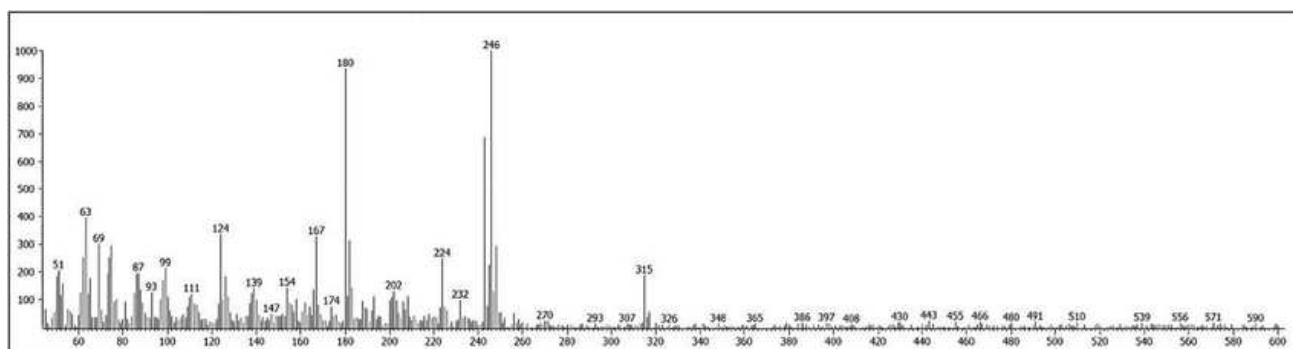
Po svojoj strukturi efavirenz je 6-kloro-(ciklopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoksazin-2-on, odnosno 1,4-dihidro-3,1-benzoksazin-2-on supstituiran na poziciji 4 ciklopropiletinilom i trifluormetilnom skupinom te klorom na poziciji 6. (11)



Slika 58. Struktura efavirenza (11)



Slika 59. Struktura THC

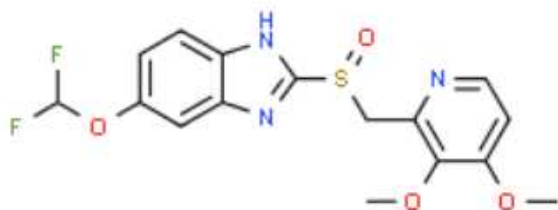


Slika 60. MS spektar – efavirenz (76)

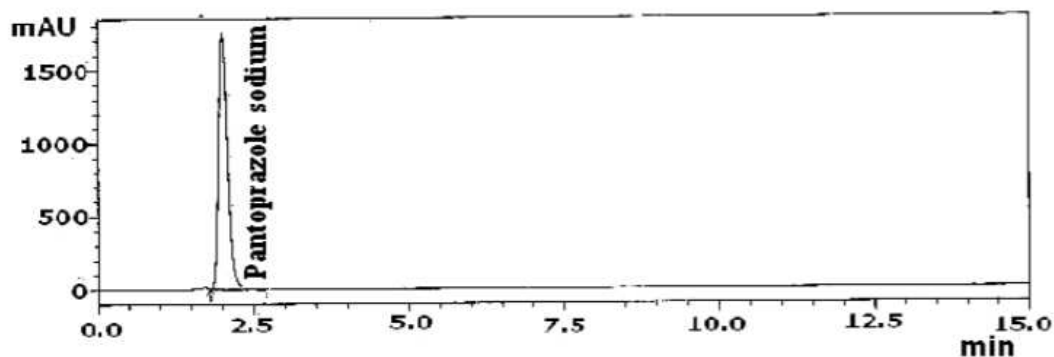
Pantoprazol je lijek iz skupine inhibitora protonske pumpe koji se zbog svog djelovanja temeljenog na ireverzibilnoj inhibiciji H^+/K^+ ATPaze u parijetalnim stanicama želuca čime dolazi do smanjenja lučenja želučane kiseline koristi kod želučanih bolesti kao što su GERB, erozivni ezofagitis, ulkus želuca te različita patološka hipersekrecijska stanja. (77) Isabel Gomila sa svojim suradnicima provela je istraživanje s ciljem utvrđivanja potencijalne križne reaktivnosti ove skupine lijekova pri testiranju na kanabinoide koristeći tri različita komercijalna testa. Jedan od testova dao je lažno pozitivne rezultate na svim uzorcima, drugi test na samo jednom uzorku, a treći test nije dao niti jedan lažno pozitivni rezultat. Koncentracije pantoprazola da bi se ovaj učinak pokazao trebaju biti više od $1\mu\text{g/ml}$. (78) Rezultati istraživanja doveli su do zaključka kako bi kliničari trebali biti svjesni moguće križne reaktivnosti ove iznimno često korištene i prepisivane skupine lijekova.

3.4.1.2. Struktura pantoprazola

Strukturno pantoprazol pripada skupini benzimidazola. Supstituiran je na poziciji 5 difluorometoksi-skupinom i [(3,4-dimetoksipiridin-2-il)metil]sulfinilom na poziciji 2. (11)



Slika 61. Pantoprazol (11)

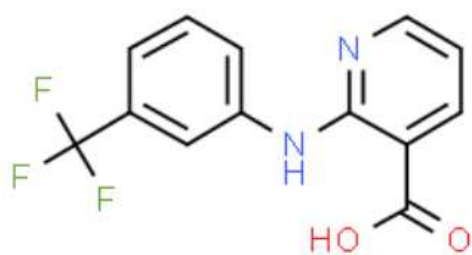


Slika 62. Kromatogram – pantoprazol (79)

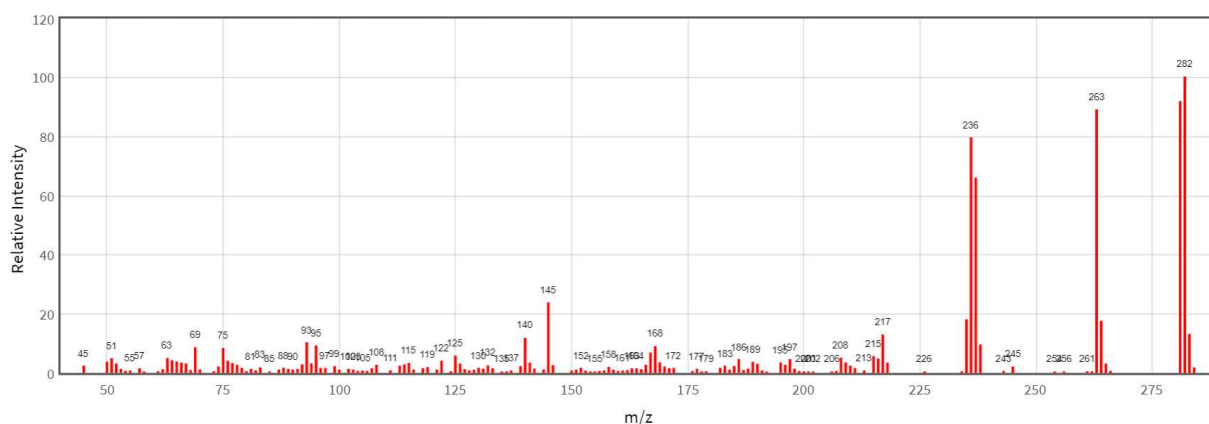
U križnoj reaktivnosti s kanabinoidima, nifluminska kiselina predstavnik je skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova. Zbog nekoliko različitih mehanizama djelovanja koji su inhibicija COX-2, inhibicija kloridnih i kalcijevih kanala T-tipa te djelovanje na GABA_A receptore, ovaj lijek pokazao se koristan u liječenju bolova u zglobovima i mišićima. Leda Kovatsi sa svojim suradnicima provela je istraživanje s ciljem utvrđivanja potencijalne križne reaktivnosti nifluminske kiseline u KIMS i EMIT analizama kanabinoida. Lažno pozitivni rezultati primijećeni su pri korištenju KIMS metode dok ni jedan od 13 pripremljenih standarda nije dao lažno pozitivne rezultate kada je analiziran EMIT metodom. Koncentracije nifluminske kiseline da bi se ovaj učinak pokazao trebaju biti više od 2,5 µg/ml. KIMS metoda analize pokazala se sklonija križnim reakcijama u odnosu na EMIT. (80)

3.4.1.3. Struktura nifluminske kiseline

Nifluminska kiselina je aromatska karboksilna kiselina koja pripada kemijskoj skupini piridina. Supstituirana predstavlja 2-(3-trifluorometil-fenilamino)-nikotinsku kiselinu. (81)



Slika 63. Nifluminska kiselina (11)



Slika 64. MS spektar – nifluminska kiselina (56)

3.5. Određivanja opioida

Testiranje na prisutnost opijata može se provoditi iz različitih bioloških materijala kao što su krv, slina, znoj, kosa te najčešće korišteni urin. Osim o učestalosti korištenja, načinu unosa, kvaliteti i porijeklu droge, godinama, tjelesnoj konstituciji i metabolizmu pojedinca, cut-off vrijednosti i potencijalno vrijeme detekcije ovisit će i o konzumiranoj tvari te vrsti uzorka. Najduži period detekcije od 90 dana je kod uzorka kose, a najkraći kod uzoraka krvi i sline u kojima je detekcija moguća kroz nekoliko sati. Metabolite opioida moguće je u urinu detektirati kroz dva do sedam dana. Za potvrdu rezultata screening testova koriste se uspješno razvijene i validirane metode masene spektrometrije i kromatografskih analiza. (82)

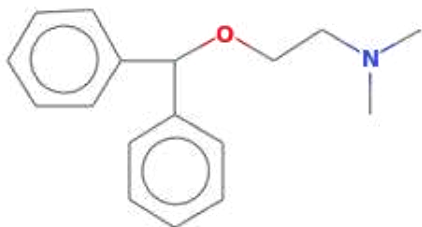
3.5.1. Križne reakcije opioida

Neki od lijekova za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate pri testiranju na opioide su difenhidramin, doksilamin, kinin, kinolonski antibiotici, rifampicin, verapamil, amisulprid i dekstrometorfan. Široko je poznata križna reaktivnost sjemenki maka s ovom vrstom analiza. Medway i suradnici izveli su zaključak da količina, zemlja porijekla i prethodna obrada sjemenki utječu na vjerojatnost dobivanja lažno pozitivnih rezultata probira, ali da postoji opravdana sumnja da su pozitivni rezultati dobiveni unutar 24 sata posljedica konzumacije sjemenki maka. (83)

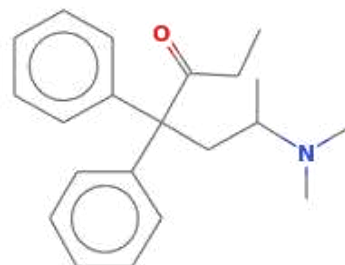
Difenhidramin je antihistaminik prve generacije koji se zbog svog mehanizma kompetitivnog antagonizma H₁ receptora kojim blokira učinak histamina na stanice imunskog sustava i glatke mišiće koristi kod alergijskog rinitisa i urtikarije, ali i kao antiemetik. (6) U istraživanju Rogersa i njegovih suradnika, istim komercijalnim imunološkim testom, radila se analiza urina s dodatcima četiri različite koncentracije difenhidramina i njegovih metabolita nordifenhidramina i dinordifenhidramina kako bi se utvrdila potencijalna križna reaktivnost kod testiranja na metadon. Lažno pozitivni rezultati dobiveni su samo kod difenhidramina u koncentracijama većim od 50 µg/ml koja se pokazala kao granična koncentracija. Iako ovo dokazuje križnu reaktivnost samo kod ispitivane vrste testa, istraživanjem je skrenuta pozornost na potencijalne lažno pozitivne rezultate uvjetovane upotrebom ovog lijeka kod svih imunoloških analiza temeljenih na kompetitivnom vezanju. (84) Ovim istraživanjem potvrđena je i već prije uočena križna reaktivnost difenhidramina kod testova za tricikličke antidepresive. (85)

3.5.1.1. Struktura difenhidramina

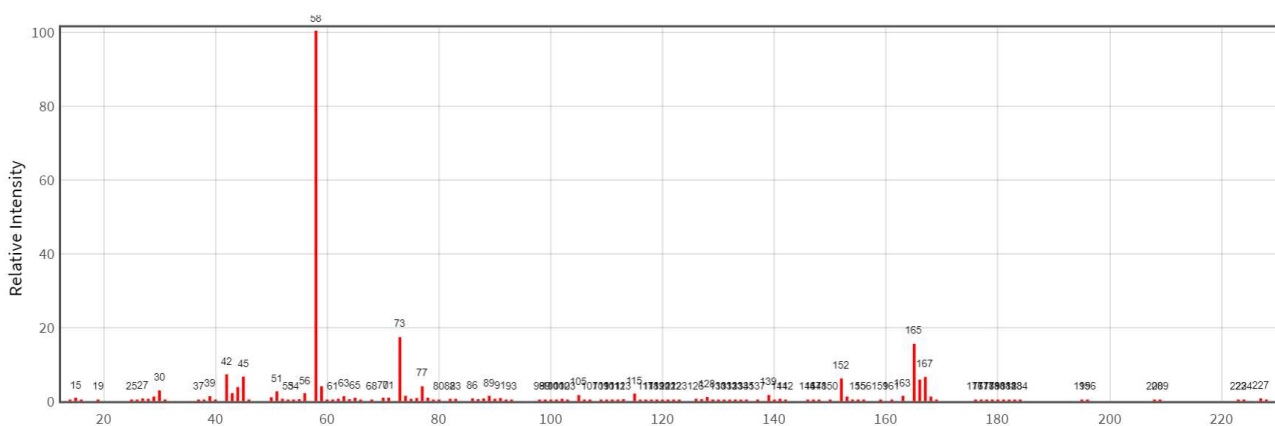
Difenhidramin je derivat difenilmetana. Strukturno predstavlja eter koji je benzhidrileter 2-(dimetilamino)etanola. (11)



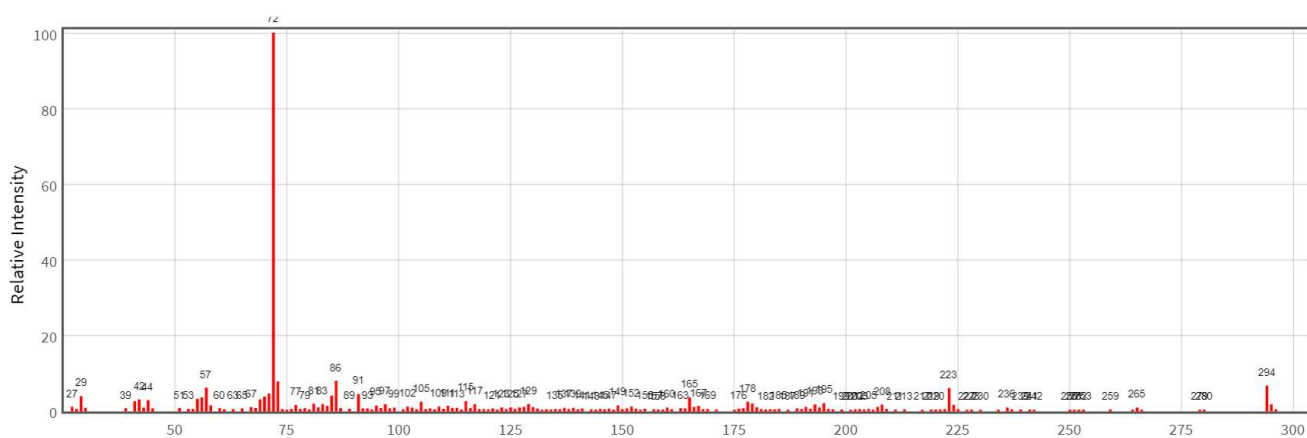
Slika 65. Difenhidramin (56)



Slika 66. Metadon



Slika 67. MS spektar – difenhidramin (56)

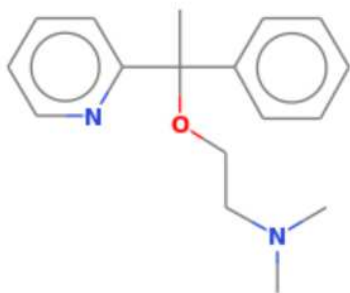


Slika 68. MS spektar – metadon

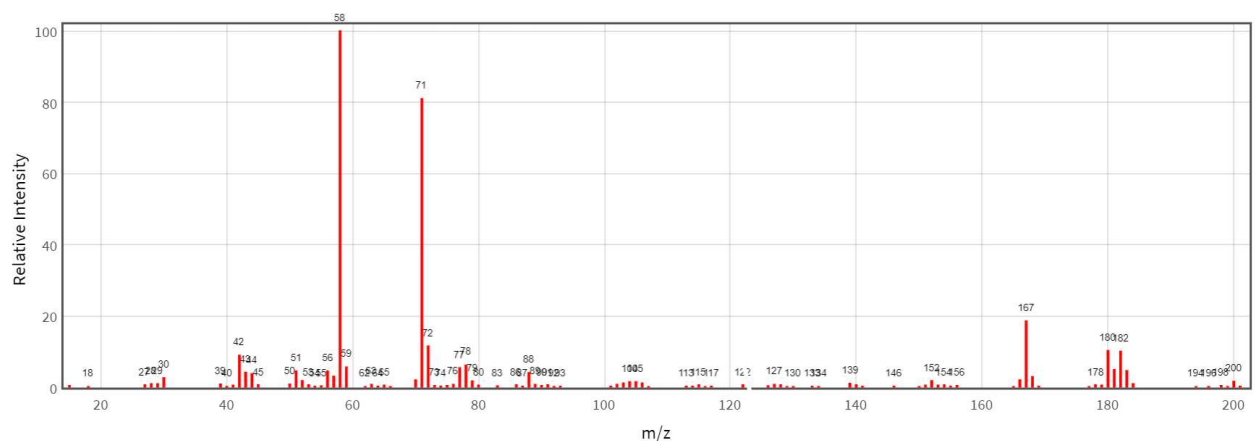
Doksilamin je antihistaminik prve generacije koji blokadom histaminskih H₁ receptora postiže učinak korišten kod noćnih alergija i simptoma prehlade, ali i kratkoročno kod nesаницe zbog svojih sedativnih svojstava. (86) Nema dokazanog rizika za fetus pa se ovaj lijek može koristiti za prevenciju jutarnjih mučnina kod trudnica. (87) Hausmann i suradnici u svom istraživanju došli su do zaključka da su lažno pozitivni rezultati testova na opijate i metadon u slučaju monointoksikacije visokim dozama doksilamina uočeni kod EMIT metode analize dok je RIA analiza pokazala veću osjetljivost. Potvrđne metode koje su provedene, a to su bile TLC i GC-MS analize nedvosmisleno su pokazale prisutnost doksilamina, a odsutnost metadona. (88)

3.5.1.2. Struktura doksilamina

Strukturno doksilamin pripada prvoj generaciji etanolamina te je supstituiran fenilnim i piridinskim prstenom.



Slika 69. Doksilamin (56)



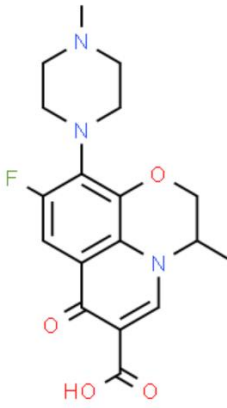
Slika 70. MS spektar – doksilamin

Kinin je lijek iz skupine antimalarika koji se nerijetko koristi i kod sindroma nemirnih nogu ili grčeva u nogama. Komponenta je i tonika, popularnog pića miješanog s alkoholom na čijim etiketama slovo Q označava kinin. (89) Kod testiranja na droge pozitivni rezultati na kinine važni su jer se kinin kao tvar dodaje heroinu kako bi se smjesi povećao volumen, ali ujedno i zadržao gorki okus potreban u prodajnoj identifikaciji. Swift i suradnici bavili su se slučajem mladića koji je svoj pozitivan probirni test na opijate opravdavao redovitim konzumiranjem gin-tonika, prepoznajući ovo miješano piće kao izvor kinina. Od osam ispitanika, šest je dobilo tonik, a preostala dva drugi sok korišten u istu svrhu, ali bez sadržavanja kinina. Svih šest ispitanika koji su konzumirali tonik dali su pozitivne rezultate na testu za kinine. Zaključeno je kako je u svrhu testiranja droga u slučaju pozitivnog probira na kinine potrebno dokazati i prisutnost drugih tvari podložnih zlouporabi kako bi se ovakav pozitivan nalaz mogao povezivati sa zlouporabom. (90)

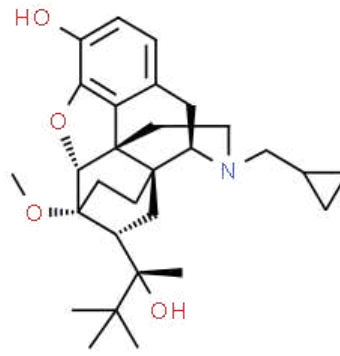
Kinoloni su organski spojevi koji se dobivaju sintetskim putem te pokazuju široki antimikrobni spektar u liječenju brojnih infekcija uzrokovanih različitim mikroorganizmima ometajući replikaciju DNA sprječavanjem odmotavanja i umnožavanja, zbog čega ih svrstavamo u skupinu antibiotika. (91) Colby i suradnici u svom radu dokazivali su već pretpostavljenu križnu reaktivnost kinolonskih antibiotika na testovima za opioide. Analiza je provedena za levofloksacin, moksifloksacin te ciprofloksacin testovima za opioide općenito, buprenorfin, oksikodon i metadon. Na testu za probir buprenorfina i opijata općenito, levofloksacin pokazao je križnu reaktivnost. Moksifloksacin dao je lažno pozitivne rezultate samo za amfetamine, a ciprofloksacin nije pokazao križnu reaktivnost ni u jednom slučaju. Dokazana je važna značajka kinolonskih antibiotika po kojoj pri terapijskoj upotrebi ove skupine lijekova može doći do nastanka lažno pozitivnih rezultata imunoloških testiranja na opijate. (92)

3.5.1.3. Struktura kinolona

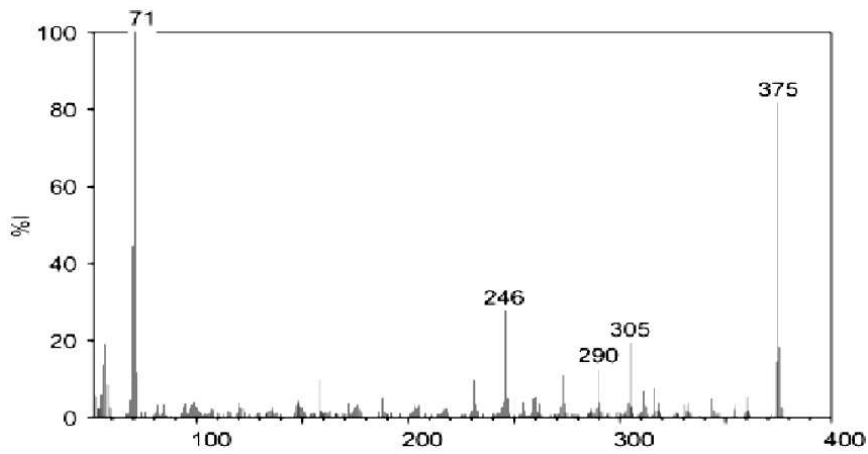
Ishodišnim spojem svih naknadno razvijenih kinolonskih antibiotika smatra se nalidiksična kiselina, odnosno naftiridin. Kinolonski antibiotici klasom pripadaju sintetskim heterocikličkim derivatima 1,4-dihidrokinolina, 1,4-dihidro-1,8-naftiridina i pirimidina. Jedini koji je u istraživanju izazvao križnu reakciju, levofloksacin, strukturno je kiralni fluorirani karboksikinolon, izomer racemata ofloksacina. Istaknute funkcionalne grupe levofloksacina su hidroksilna i karbonilna skupina te aromatski prsten.



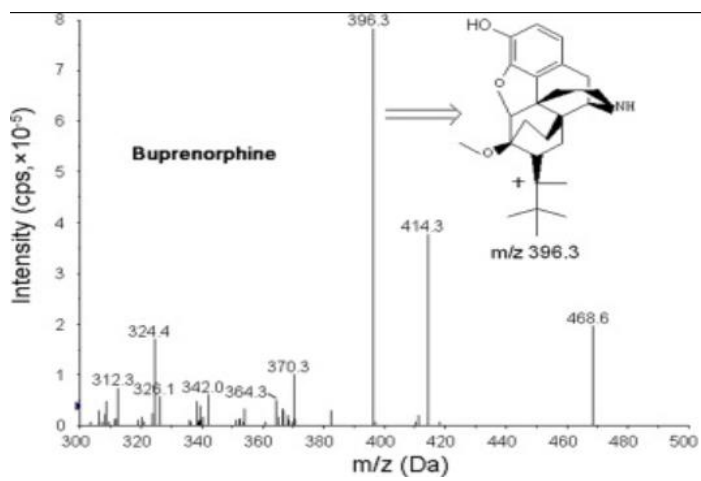
Slika 71. Levofloksacin (11)



Slika 72. Buprenorfin



Slika 73. MS spektar – ofloksacin (94)

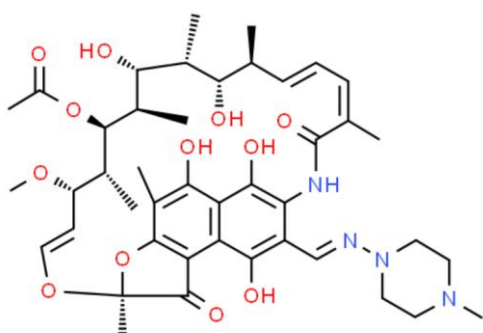


Slika 74. MS spektar – buprenorfin (95)

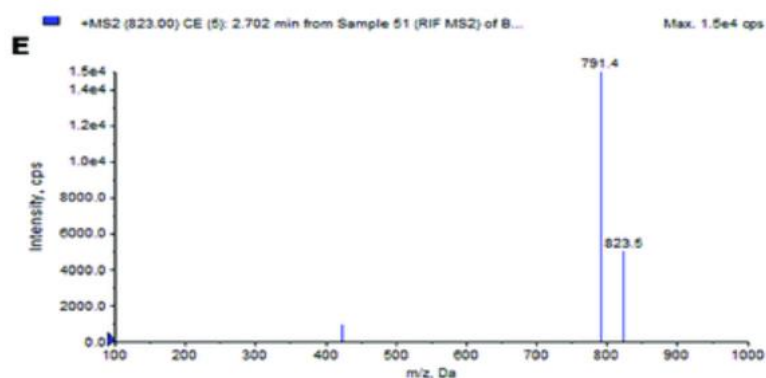
Rifampicin antibiotik s antituberkulotskim djelovanjem koji se zbog svog mehanizma djelovanja temeljenog na inhibiciji bakterijske DNA-ovisne sinteze RNA inhibicijom DNA-ovisne RNA polimeraze najčešće koristi u kombiniranoj terapiji s drugim agensima u terapiji tuberkuloze. (96) De Paula i suradnici proveli su istraživanje s ciljem procjene in vitro interferencija rifampicina u KIMS polukvantitativnoj probirnoj metodi analize opijata u mokraći. Uočeno je kako doza od 2500 µg/l uzrokuje pomak od 50% u krivulji doza-odgovor što je ekvivalentno koncentraciji morfija od 300 µg/l uzetoj kao cut-off vrijednost. Ova pojava prisutna je čak i 18 sati nakon jedne oralno primijenjene doze, a u slučaju oštećenja bubrežne funkcije i do 24 sata. Dokazano je kako rifampicin križnom reakcijom ometa KIMS analizu opijata naglašavajući da obojenje uzoraka rifampicinom nije uzrok smetnje. (97)

3.5.1.4. Struktura rifampicina

Strukturno je rifampicin poliketid koji pripada klasi spojeva, odnosno antibiotika, nazvanih ansamicini čiji je karakteristični makrociklički prsten vezan dvjema vezama s aromatskom jezgrom. (93) Rifampicin je 3-(4-metil-1-piperazinil)-iminometil derivat rifamicina, a naftokinonski kromofor daje mu karakteristično crveno obojenje. (98)



Slika 75. Rifampicin (11)

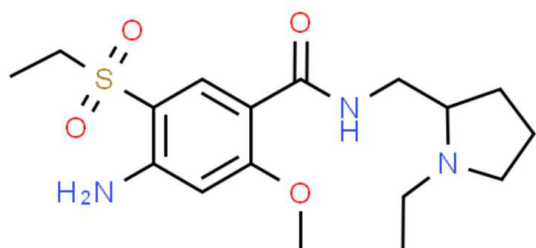


Slika 76. MS spektar – rifampicin (99)

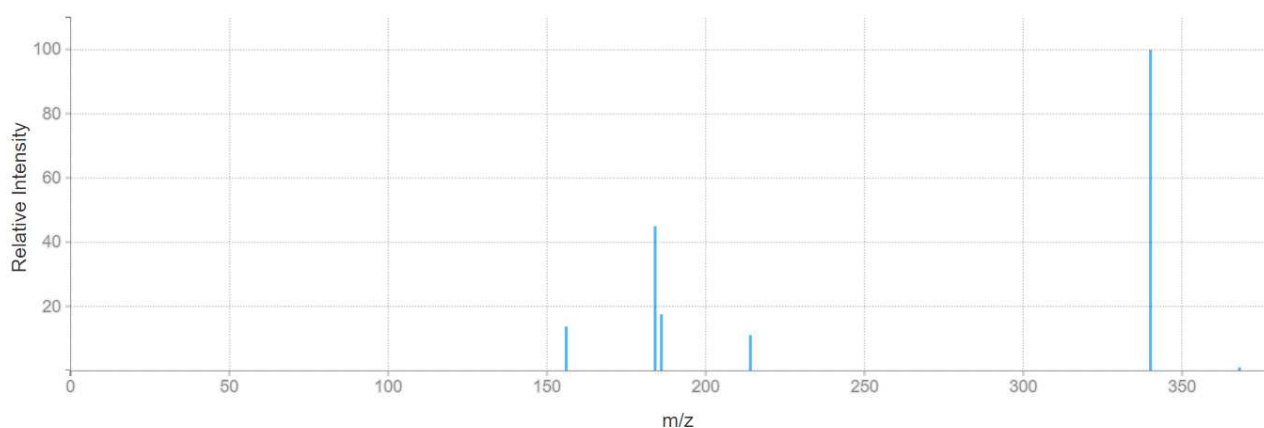
Amisulprid je lijek iz skupine atipičnih antipsihotika koji djeluje kao antagonist dopaminskih D₂ i D₃ receptora te se koristi oralno i intramuskularno u liječenju psihotičnih epizoda i shizofrenije, ali i intravenozno u prevenciji i liječenju postoperativne mučnine i povraćanja u malim dozama zbog svog antiemetičkog učinka. (101) Birch i suradnici, kako bi dokazali pretpostavljenu križnu reaktivnost amisulprida na testovima za probir buprenorfina, u svom istraživanju dali su različite doze lijeka zdravim pacijentima koji su prethodno testirani negativno na buprenorfin. Šest od devet pacijenata pokazali su lažno pozitivne rezultate te je utvrđena križna reaktivnost amisulprida s testovima za buprenorfin. Koncentracije amisulprida koje su izazivale ovu unakrsnu reakciju nalaze se u rasponu od 168 do 1380 mg/l. Proizvođaču je predloženo ovu analitičku karakteristiku uvesti u upute o testu. (102)

3.5.1.5. Struktura amisulprida

Amisulprid je član klase benzamida koji je rezultat formalne kondenzacije karboksiskupine 4-amino-5-(etilsulfonyl)-2-metoksibenzojeve kiseline s primarnom amino skupinom 2-(aminometil)--etilpirolidina. (11)



Slika 77. Amisulprid (11)

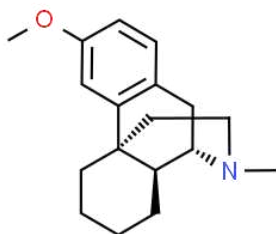


Slika 78. MS spektar – amisulprid (103)

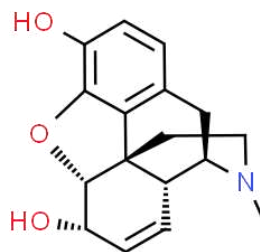
Dekstrometorfan je antitusik koji se temeljem svog mehanizma djelovanja na različite vrste receptora kao što su NMDA, SERT, NET, σ_1 , H_1 i α_2 receptori koristi za privremeno ublažavanje simptoma kašlja uzrokovanog iritacijom grla i bronha kao posljedicom bolesti ili inhalacije nadražujućih čestica. (104) Među adolescentima je zabilježen porast zlouporabe dekstrometorfana zbog njegovih svojstava izazivanja PCP-u sličnih psihičkih i fizičkih učinaka pri konzumiranju velikih doza. (105) Finn i suradnici su svojim istraživanjem željeli nadograditi prethodna istraživanja koja su već pokazala da dekstrometorfan korišten u terapijskim dozama ne dovodi do lažno pozitivnih rezultata na testovima za opioide zbog čega su testove provodili na uzorcima otopina dekstrometorfana koncentracija u rasponu od 2,5 do 1000 $\mu\text{g/ml}$. Primijećeni su lažno pozitivni rezultati kod koncentracija dekstrometorfana iznad 400 $\mu\text{g/ml}$ što je dovelo do zaključka kako ovaj lijek, korišten u dozama višim od terapijske, pokazuje križnu reaktivnost na testiranju za opijate. (106)

3.5.1.6. Struktura dekstrometorfana

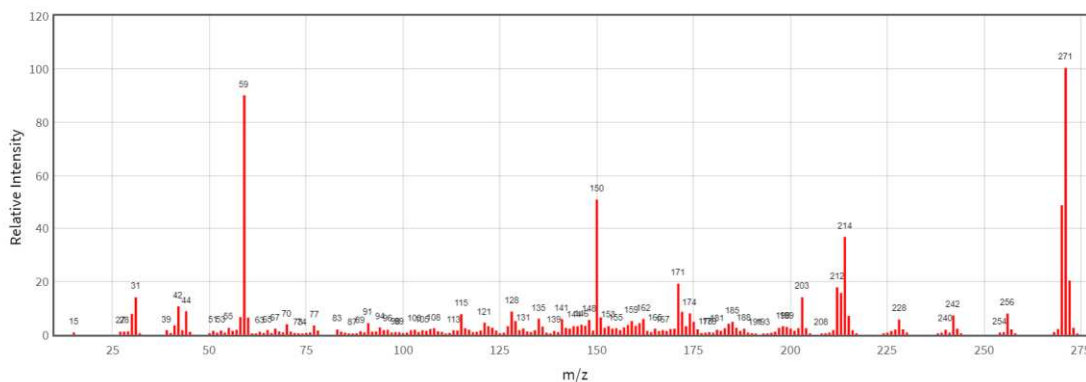
Strukturno je dekstrometorfan izuzetno sličan opijatima, odnosno enantiomer levometorfana koji predstavlja metilni eter opioidnog analgetika levorfanola. Prema IUPAC pravilima dekstrometorfan imenovan je kao 3-metoksi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfinan. (107)



Slika 79. Dekstrometorfan (11)



Slika 80. Morfin



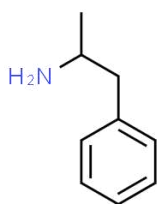
Slika 81. MS spektar – dekstrometorfan (56)

3.6. Određivanja amfetamina

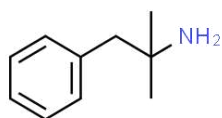
Testiranja na amfetamine u uzorku krvi ili urina često se provode u sportu, pri zapošljavanju, dijagnostici trovanja ili kao dio forenzičnih ispitivanja. Screening testiranja poput EMIT su vrstom imunološka ispitivanja te se najčešće koriste kao orijentacijski testovi. S obzirom na veliku mogućnost križnih reakcija s brojnim simpatomimetičkim lijekovima, rezultate ovih testova potrebno je potvrditi kromatografskim metodama GC/MS i LC/MS/MS specifičnim za amfetamine. Za razlikovanje izvora lijeka, bilo da se radi o receptnim ili bezreceptnim amfetaminskim lijekovima, predlijekovima ili nezakonito dobivenim supstituiranim amfetaminima, koriste se tehnike kiralnog odvajanja. (109) Standardnim testovima, amfetamin se obično može otkriti tijekom 24 sata, ali veće doze kod kroničnih korisnika detektiraju se čak i do četiri dana.

3.6.1. Križne reakcije amfetamina

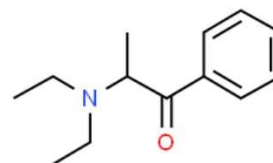
Neki od lijekova za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate pri testiranju na amfetamine su labetalol, ranitidin, klorokin, amantadin, metilfenidat, ali i različite vrste antidepressiva, lijekova za respiratorni sustav, anorektika ili lijekova za ADHD koji su po jezgri strukture amfetamini što njihovu križnu reaktivnost čini logičnim. Neki pripadnici opisane skupine lijekova su fentermin, amfepramon, amfetaminil, efedrin, pseudoefedrin te široko poznati po svom zaštićenom imenu lijek Adderall kojeg čine amfetaminske soli.



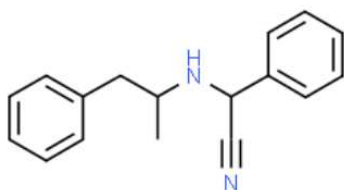
Slika 82. Amfetamin (11)



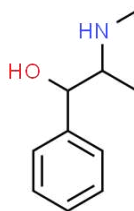
Slika 83. Fentermin



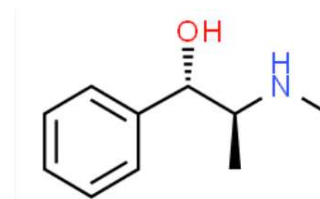
Slika 84. Amfepramon



Slika 84. Amfetaminil



Slika 85. Efedrin

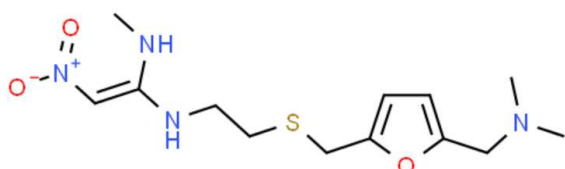


Slika 86. Pseudoefedrin

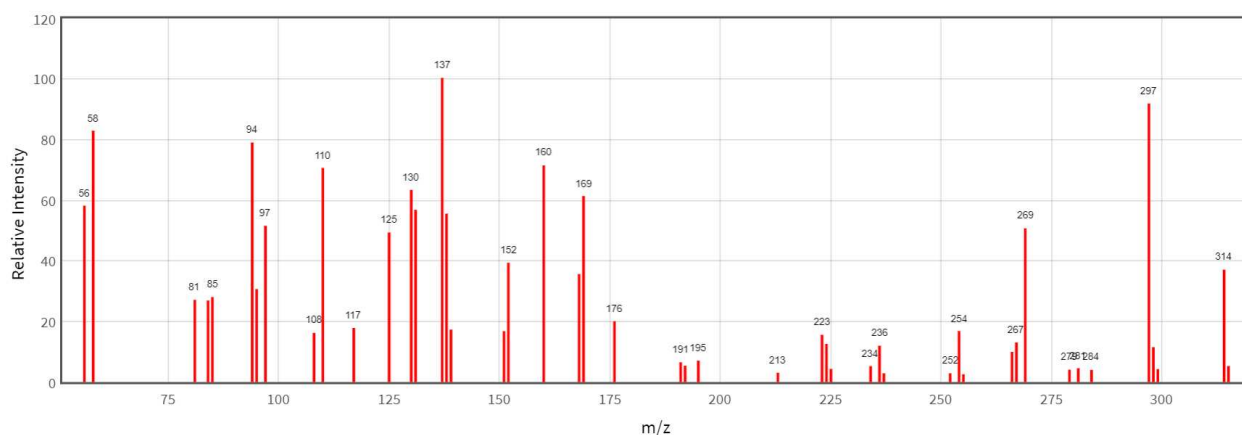
Ranitidin je antiulkusni lijek iz skupine reverzibilnih antagonista histaminskih receptora koji se zbog svog mehanizma djelovanja temeljenog na kompetitivnoj blokadi H₂ receptora u parijetalnim stanicama želučane sluznice, kojom dovodi do inhibicije bazalne i stimulirajuće sekrecije kiseline, koristi kod GERB-a, ulkusne bolesti želuca i duodenuma te drugih probavnih sindroma povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline. (93) Liu i suradnici proveli su usporedno istraživanje križne reaktivnosti različitih koncentracija ranitidina kod AMPH i EMIT metoda analize amfetamina. Križna reaktivnost uočena je kod AMPH metode te je zaključeno kako lažno pozitivne rezultate ovih testiranja izaziva koncentracija ranitidina veća od 160 µg/ml. Dodatna su ispitivanja provedena na uzorcima različitih omjera reagens/uzorak kako bi se potvrdilo da je križna reaktivnost ranitidina neovisna o ovom omjeru. (109)

3.6.1.1. Struktura ranitidina

Strukturno ranitidin predstavlja jedan od značajnijih derivata N,N'-etendiamina. Od svog prethodnika cimetidina razlikuje se po tome što je imidazolska skupina zamijenjena furanskom, a cijanogvanidinska nitrogvanidinskom. Zamjenom ovih skupina pokazalo se da imidazolski prsten histamina nije neophodan za kompetitivni antagonizam ove skupine lijekova na H₂ receptorima. (93)



Slika 87. Ranitidin (11)

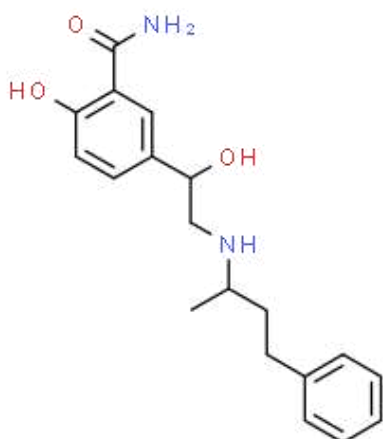


Slika 88. MS spektar – ranitidin (56)

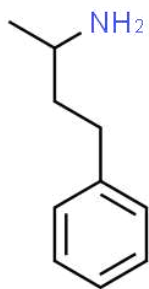
Labetalol je antihipertenziv iz skupine selektivnih α_1 i neselektivnih β -blokatora koji se koristi kod esencijalne hipertenzije, hipertenzije u trudnoći i angine pectoris zbog svog mehanizma djelovanja temeljenog na kompetitivnom antagonizmu s endogenim katekolaminima na alfa i beta adrenergičkim receptorima. (110) Gilbert i suradnici su u svom istraživanju procjenjujući križnu reaktivnost labetalola pokazali da je pretpostavka kako će ovaj lijek dati lažno pozitivne rezultate na probirnim testovima za amfetamine točna. Također, dokazano je kako je za ovu reakciju odgovoran metabolit 3-amino-1-fenilbutan, a ne matični lijek labetalol, zbog svoje strukturne sličnosti amfetaminu od kojeg se razlikuje samo u jednoj metilenskoj skupini. Stupanj unakrsne reaktivnosti među različitim testovima varira od 2 do 10%. (111)

3.6.1.2. Struktura labetalola

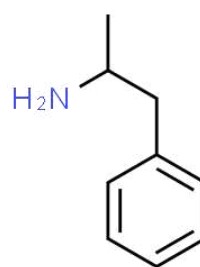
B-blokatori strukturno su derivati ariloksipropanolamina. Ukupna struktura labetalola vrlo je polarna zbog dodane izopropilne, karboksamidne te hidroksilne skupine u standardnoj strukturi beta-blokatora.



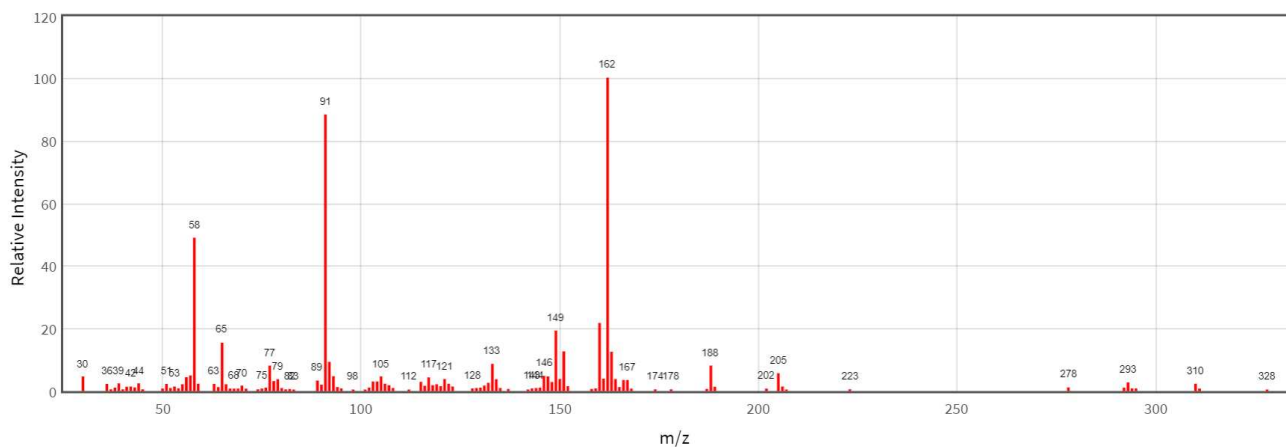
Slika 89. Labetalol (11)



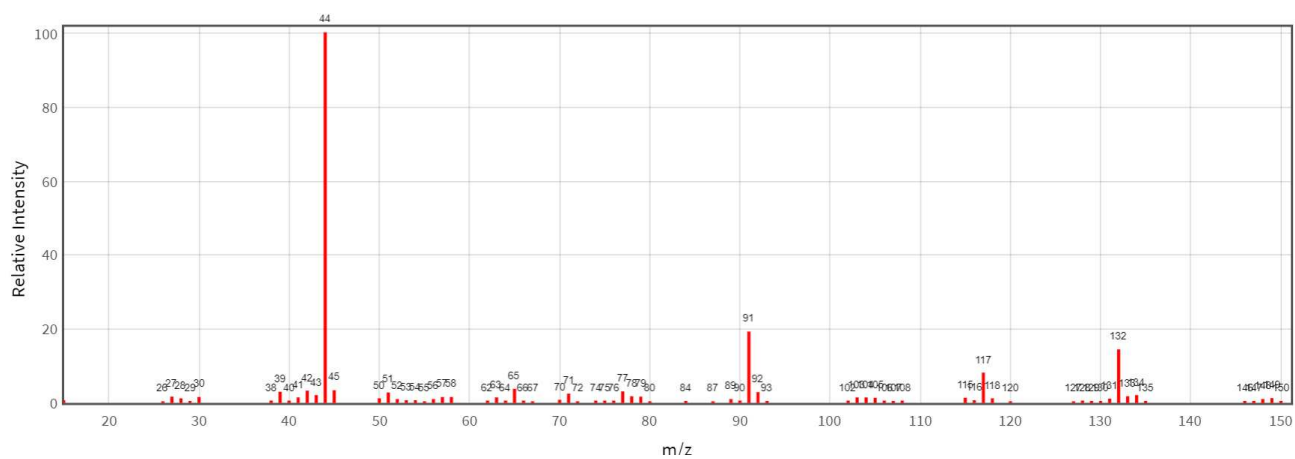
Slika 90. 3-amino-1-fenilbutan



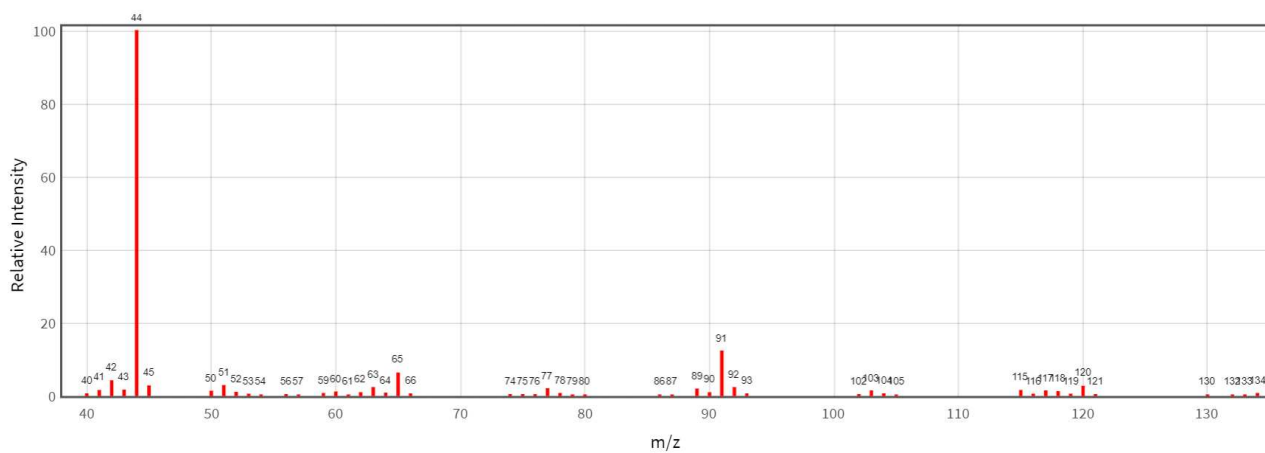
Slika 91. Amfetamin



Slika 92. MS spektar – labetalol (56)



Slika 93. MS spektar - 3-amino-1-fenilbutan

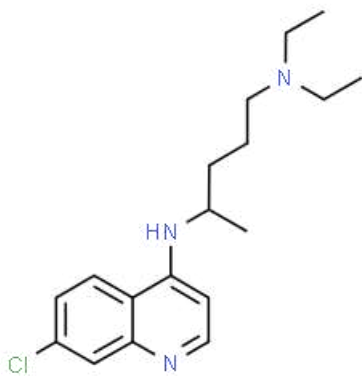


Slika 94. MS spektar - amfetamin

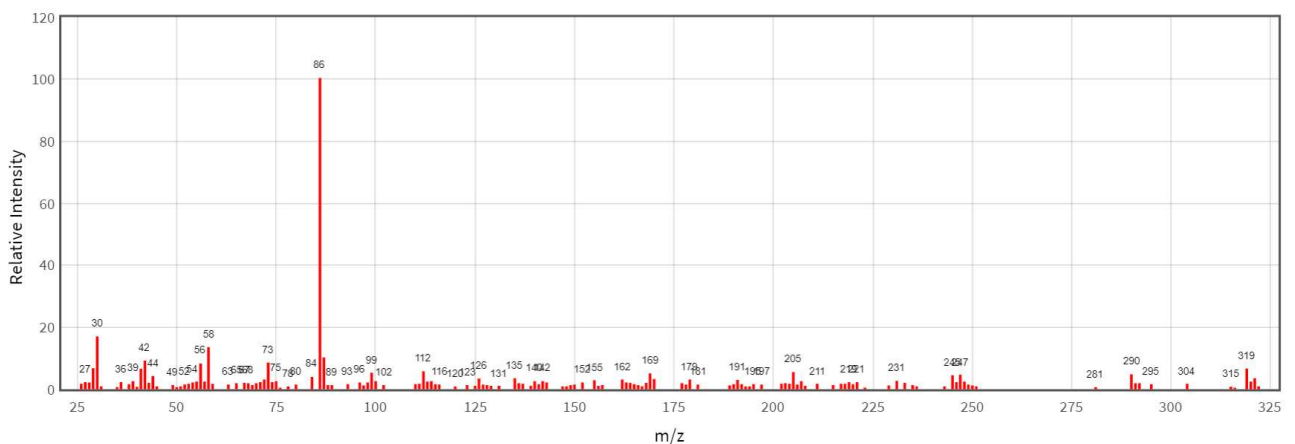
Klorokin je antimalarik iz skupine 4-aminokinolina čiji je učinak u liječenju malarije temeljen na mehanizmu djelovanja koji podrazumijeva ulazak u crvene krvne stanice jednostavnom difuzijom te inhibiciju stanice parazita i probavne vakuole. Osim u malariji, klorokin se koristi u izvancrijevnoj amebijazi, reumatoidnom artritisu i eritematoznom lupusu. (112) Lora-Tamayo i suradnici proučavali su križnu reaktivnost klorokina na probirnim testovima za amfetamine testirajući uzorke različitih koncentracija u rasponu od 10 do 500 mg/ml. Rezultati istraživanja pokazali su da koncentracije klorokina veće od 120 mg/ml daju lažno pozitivne rezultate imunokemijskih testiranja na amfetamine. Isto se pretpostavlja i za metabolit klorokina desetilklorokin iako istovrsno istraživanje nije provedeno. (113)

3.6.1.3. Struktura klorokina

Strukturno je klorokin kinolin koji ima [5-(dietilamino)pentan-2-il]amino skupinu na poziciji 4 te klor na poziciji 7 koji je odgovoran za optimalno djelovanje ovog spoja. (11)



Slika 95. Klorokin (11)

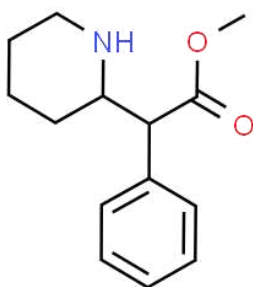


Slika 96. MS spektar – klorokin (56)

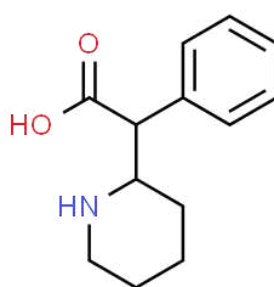
Metilfenidat je stimulans koji se zbog svog mehanizma djelovanja temeljenog na inhibiciji ponovnog unosa noradrenalina i dopamina koristi u liječenju ADHD-a i narkolepsije. Metilfenidat je lijek visokog rizika za razvoj ovisnosti i zlorabe zbog čega njegova primjena mora biti pod liječničkim nadzorom koji se vrši mjerenjem koncentracija metabolita ritalinske kiseline u tjelesnim tekućinama. (114) Manzi i suradnici proveli su istraživanje testirajući ponovno šest prethodno na amfetamine negativnih uzoraka pripremljenih u otopine od 100 i 200 µg/ml. Lažno pozitivni rezultati dobiveni su samo pri koncentraciji metilfenidata od 200 µg/ml. Zaključeno je da zbog sličnosti u strukturi metilfenidata i ritalinske kiseline sa amfetaminom, bazirane na prisutnosti feniletilne skupine, dolazi do nastupa križne reakcije u imunokemijskim analizama. (115)

3.6.1.4. Struktura metilfenidata

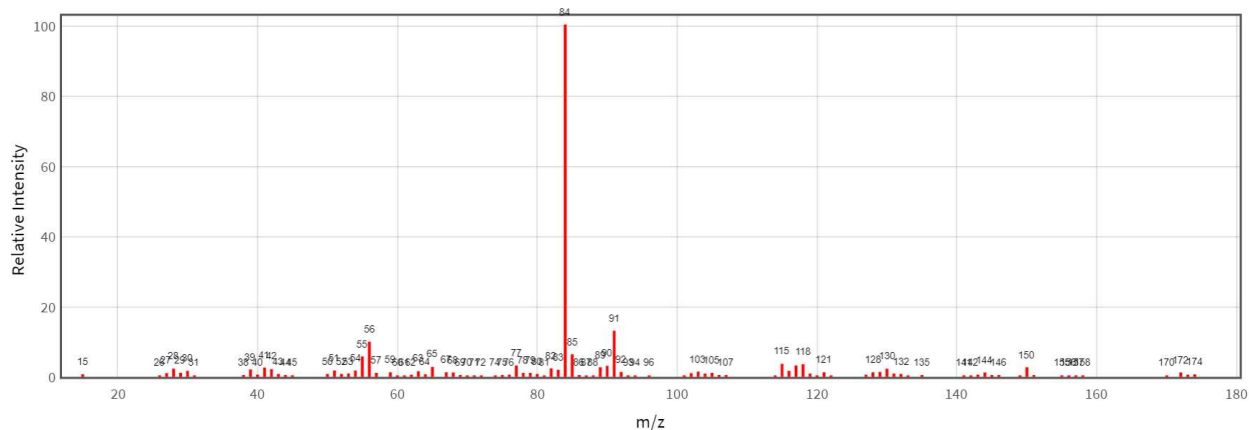
Metilfenidat je derivat benzilpiperidina i fenetilamina koji dio svoje jezgre strukture dijeli s katekolaminima. Strukturno predstavlja aminokiselinski ester metilfenilacetat u kojem je jedan od vodika karbonilne skupine zamijenjen piperidin-2-ilnom skupinom.



Slika 97. Metilfenidat (11)



Slika 98. Ritalinska kiselina

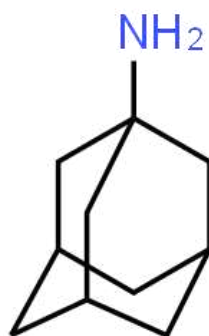


Slika 99. MS spektar - metilfenidat

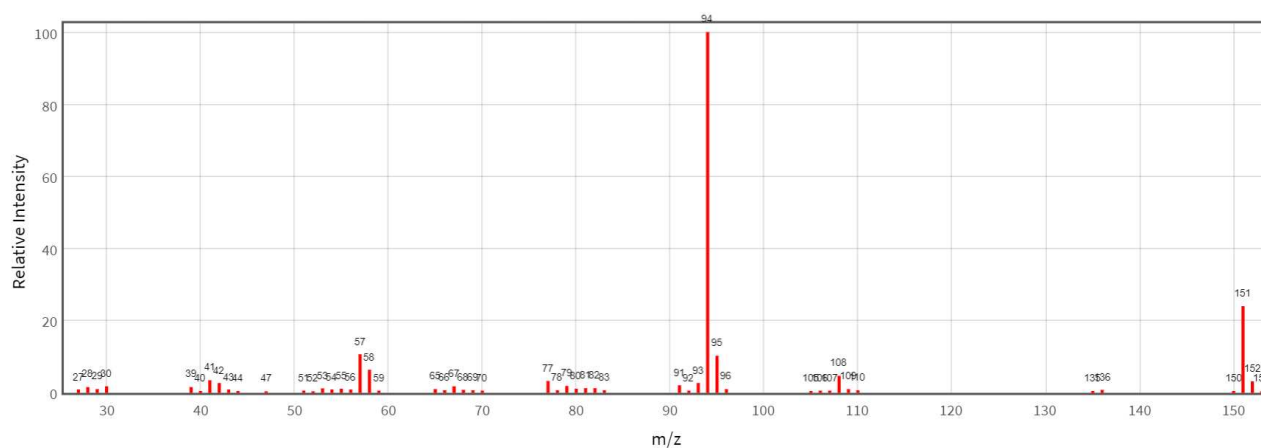
Amantadin je antivirusni lijek kojem je sasvim slučajno otkriven mehanizam djelovanja temeljen na potenciranju dopaminske transmisije, antagonizmu učinaka adenozina putem A_{2A} receptora te pojačanom otpuštanju katekolamina iz perifernih središta zbog čega se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti posebno za ublažavanje ijtrogene diskinezije u bolesnika s uznapredovalom bolesti. (6) Merigian i suradnici u svom istraživanju, potvrdnom testiranju podvrgli su uzorke pacijenta na probirnoj analizi pozitivnog na kokain i amfetamine pri čemu negira primjenu amfetamina. Dokazane su prisutnost kokaina te odsutnost amfetamina. Uočeno je kako je lažno pozitivne rezultate uzrokovala prisutnost amantadina u ovom slučaju korištenog kao pojačivača učinka kokaina. Rezultati istraživanja doveli su do zaključka kako bi kliničari trebali biti svjesni moguće križne reaktivnosti ovog lijeka nerijetko prepisivanog kao pomoć u odvikavanju od droga. (116)

3.6.1.5. Struktura amantadina

Amantadin je organski spoj 1-adamantilamin ili 1-aminoadamantan koji se sastoji od adamantanske okosnice s amino skupinom supstituiranom na jednom od četiri položaja. (117)



Slika 100. Amantadin (11)



Slika 101. MS spektar – amantadin (56)

3.7. Određivanje katinona

Sintetički katinoni su velika skupina novih psihoaktivnih supstanci koje su sve popularnije za konzumiranje i prodaju te je njihov udio u oduzetim drogama sve veći. Zbog ograničene dostupnosti referentnih standarda katinona, ali i kontinuiranog razvoja novih analoga testovi za otkrivanje ove skupine droga nedovoljno su razvijeni što se posebno odnosi na testove probira. Iako su iz istih razloga i potvrđne metode slabije razvijene, korištenjem masene spektrometrije omogućena je retrospektivna analiza podataka i jednostavnije praćenje novih sintetičkih katinona postojećim metodama. Interpretacija u biološkim matricama komplicira se činjenicom da postoji veliki nedostatak studija kontrolirane primjene na ljudima te su podaci o doziranju obično nepoznati. (118) Većina laboratorija danas za nove psihoaktivne tvari uključujući i katinone kao metodu analize koristi LC/MS/MS ili NMR spektroskopiju, a u procesu razvoja su i novi probirni testovi.

Takozvani Color Spot Test predstavlja noviju metodu probira katinona u kojoj je ispitivanje boje pretpostavljena tehnika identifikacije koja pokazuje prisutnost ili odsutnost određene klase lijekova. Kemijskom reakcijom tražene droge s bakar (II) nitratom, natrijevim acetatom i 2,9-dimetil-1,10-fenantrolinom, koji su sastav vodene otopine reagensa, dolazi do promjene boje iz svijetloplave u žutu, narančastu ili crvenu boju. (119) Philp i suradnici u svom radu proveli su validaciju ove vrste testiranja. Od 44 testirana katinona, samo 5 tvari dalo je lažno negativne rezultate, dok je od 83 tvari koje nisu bile katinoni, 10 tvari dalo lažno pozitivne rezultate. Zaključeno je kako bi poboljšanjem ove metode mogli dobiti prikladnu preliminarnu metodu otkrivanja katinona. (120)

Strukturna sličnost katinona i drugih NPS s amfetaminima dala je za pretpostaviti kako bi ova skupina droga mogla biti pouzdano prepoznata i komercijalnim imunokemijskim testovima za amfetamine. Križna reaktivnost koja je ovim metodama uočena prisutna je u visokim dozama za metamfetamin te nižim dozama za fluormetamfetamin, ali nedovoljna da bi se ovakav način testiranja koristio kao probir na katinone. (121)

Randox testovi nova su generacija imunokemijskih testova za sintetičke katinone usmjereni na otkrivanje MDPV, mefedrona i mekatinona iz bioloških uzoraka. Unatoč uočenim nedostacima križne reaktivnosti s amfetaminima te nemogućnosti prepoznavanja katinona bez bočnog lanca na alfa-ugljiku, ova vrsta testova predstavlja početak rješavanja problema nemogućnosti probira novih psihoaktivnih supstanci. Do potpunog razvoja ovih metoda analize, potvrđne metode ostaju analize prvog izbora u određivanju katinona. (122)

4. ZAKLJUČAK

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari korištena u svrhu liječenja ili sprječavanja bolesti te postavljanja medicinske dijagnoze. Međutim, izraz lijek ili droga predstavlja i samo tvari korištene kako bi mijenjale moždane funkcije i raspoloženje na način koji se smatra ugodnim ili zadovoljava emocionalne potrebe. Prekomjerna upotreba psihoaktivnih tvari u neterapijske svrhe, naziva se zlouporaba lijekova. Tvari koje su podložne zlouporabi su alkohol, benzodiazepini, barbiturati, marihuana, heroin, kokain, amfetamini te drugi narkotici i brojne nove sintetske droge. Različite vrste droga izazivaju različite tipove ovisnosti.

Zlouporaba droga i pojedinih medicinskih proizvoda danas je veliki društveni i zdravstveni problem zbog čega se s vremenom povećavao broj različitih testiranja na droge. Kako bi se utvrdila prisutnost ili odsutnost nedopuštenih sredstava u tijelu rade se analize bioloških uzoraka. Biološki uzorci za analizu mogu biti urin, krv, slina, kosa, koža, znoj, feces ili druge tjelesne tekućine. Probirnim testovima potvrđuje se isključivo mogućnost prisutnosti droge u uzorku. Uzorci negativni na screening testu prijavljuju se kao negativni, dok se pozitivni dalje testiraju potvrdnim metodama analize. Lažno pozitivni rezultati pretražnih testova gotovo uvijek će se pokazati negativnima na potvrdnom testu.

Lažno negativni rezultati predstavljaju sve one rezultate analize koji nisu pokazali prisutnost u stvarnosti prisutnog stanja. Lažno pozitivni rezultati predstavljaju sve one rezultate koji pokazuju prisutnost u stvarnosti neprisutnog stanja. Najčešći uzrok lažno pozitivnih rezultata analiza su križne reakcije. Termin križne reaktivnosti predstavlja imunološku reakciju kada antigen reagira s više različitih protutijela, kada protutijelo prepoznaje dva ili više antigena te interakciju protutijela sa sličnim epitopom na neovisnom antigenu.

Neki od lijekova za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate testova na benzodiazepine su sertralin, oksaprozin te antibiotici poput trimetoprima i sulfametoksazola. Lažno pozitivne rezultate testova na barbiturate mogu dati etosuksimid, fenitoin i 5-(p-hidroksifenil)-5-fenilhidantoin (takozvani p-HPPH). Lijekovi za koje je uočeno da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate testova na kanabinoide su efavirenz, pantoprazol, nifluminska kiselina kao predstavnik NASIL te vitamin B2 za koji se pretpostavlja da je s križnim reakcijama povezan svojim djelovanjem u oksidaciji THC-a kataliziranoj antitijelima. Izuzetno je važno naglasiti i mogućnost lažno pozitivnih rezultata probirnih testova nakon konzumacije CBD-a, dronabinola ili ulja kanabisa u medicinske svrhe zbog čega je potrebno ovakvu upotrebu prijaviti prije testiranja. Lažno pozitivne rezultate moguće je dobiti i kod pasivnih pušača.

Lažno pozitivne rezultate pri testiranju na opioide mogu dati difenhidramin, doksilamin, kinin, kinolonski antibiotici, rifampicin, verapamil, amisulpirid i dekstrometorfan. Široko je poznata i križna reaktivnost sjemenki maka s ovom vrstom analiza. Za labetalol, ranitidin, klorokin, amantadin, metilfenidat, ali i različite vrste antidepresiva, lijekova za respiratorni sustav, anorektika ili lijekova za ADHD koji su po jezgri strukture amfetamini što njihovu križnu reaktivnost čini logičnim, uočeno je da mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate pri testiranju na amfetamine.

Sintetički katinoni su velika skupina novih psihoaktivnih supstanci koje su sve popularnije za konzumiranje i prodaju te je njihov udio u oduzetim drogama sve veći. Zbog ograničene dostupnosti referentnih standarda katinona, ali i kontinuiranog razvoja novih analoga testovi za otkrivanje ove skupine droga nedovoljno su razvijeni što se posebno odnosi na testove probira. Iz istih razloga i potvrdne metode su slabije razvijene. Većina laboratorija danas za nove psihoaktivne tvari, uključujući i katinone, kao metodu analize koristi LC/MS/MS ili NMR spektroskopiju, a u procesu razvoja su i novi probirni testovi u koje ubrajamo Color Spot Test te Randox imunološke testove usmjerene na otkrivanje MDPV, mefedrona i mekatinona iz bioloških uzoraka.

5. POPIS LITERATURE

1. molekula. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020.
Pristupljeno 01.10.2020.
<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=41589>
2. Britannica. Visual images of atoms.
Pristupljeno 01.10.2020.
<https://www.britannica.com/science/chemical-bonding/Visual-images-of-atoms#>
3. Muller, P. (1994). Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry*, 66(5), 1077–1184.
4. Zakon o lijekovima. Narodne novine.
Pristupljeno 02.10.2020.
https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
5. Sutlović, D. et al. (2011) *Osnove forenzične toksikologije*. Split: Redak
6. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
7. Redwood Toxicology Laboratory. Benzodiazepines drug information.
Pristupljeno 04.10.2020.
https://www.redwoodtoxicology.com/resources/drug_info/benzodiazepines
8. Mayo Clinic Laboratories. Benzodiazepines confirmation, Random, Urine.
Pristupljeno 04.10.2020.
<https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/80370>
9. HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini.
Pristupljeno 04.10.2020.
<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>
10. Olsen RW, Betz H (2006). "GABA and glycine". In Siegel GJ, Albers RW, Brady S, Price DD (eds.). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* (7th ed.). Elsevier. pp. 291–302.
11. ChemSpider.
<http://www.chemspider.com/>
12. Neil Harrison; Wallace B Mendelson; Harriet de Wit (2000). "Barbiturates". *Neuropsychopharmacology*

13. Mayo Clinic Laboratories. Barbiturates.
Pristupljeno 06.10.2020.
<https://www.mayocliniclabs.com/test-info/drug-book/barbiturates.html>
14. EMCDDA. Barbiturates drug profile.
Pristupljeno 06.10.2020.
<https://www.mayocliniclabs.com/test-info/drug-book/barbiturates.html>
15. DEA. Drugs of abuse.
Pristupljeno 06.10.2020.
https://www.dea.gov/sites/default/files/2018-06/drug_of_abuse.pdf
16. KHMS. Barbiturati
Pristupljeno 06.10.2020.
<http://www.knhem.net/archives/o1/barbiturati/>
17. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A (February 2016). "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes". Journal of Natural Products. 79 (2): 324–31.
18. Đorđević Ivezić S. et al Med Data Rev 2011;3(1): 063-068 Prikaz metoda za dokazivanje i određivanje kanabinoida u biološkom materijalu.
19. Markus Klarić R. i sur. Marihuana – zlouporaba i medicinska uporaba. J. appl. health sci. 2020; 6(1): 137-151
20. ResearchGate. Metabolic pathway of THC.
Pristupljeno 08.10.2020.
https://www.researchgate.net/figure/Metabolic-pathway-of-D-9-tetrahydrocannabinol-THC-based-on-Baselt-2004_fig3_308816416
21. Pasternak GW (January 2010). "Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench". Clin J Pain. 26 Suppl 10: S3-9
22. ATrain Education. Opioids as medications.
Pristupljeno 09.10.2020.
<https://www.atrainceu.com/content/6-pharmacokinetics-adme>
23. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2018. HZJZ.

24. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Ovisnost o opijatima.
Pristupljeno 09.10.2020.
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/lijekovi-droge-i-ovisnost/ovisnost-o-opijatima>
25. Bett WR (August 1946). "Benzedrine sulphate in clinical medicine; a survey of the literature". Postgraduate Medical Journal. 22 (250): 205–218
26. Sulzer D, Cragg SJ, Rice ME (August 2016). "Striatal dopamine neurotransmission: regulation of release and uptake". Basal Ganglia. 6 (3): 123–148.
27. "Adderall XR Prescribing Information". United States Food and Drug Administration. Shire US Inc. December 2013. pp. 12–13.
28. In Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito W (eds.). Foye's principles of medicinal chemistry (7th ed.). Philadelphia, USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. pp. 646–648.
29. Središnji državni portal. Ured za suzbijanje zlouporabe droga. Amfetamini.
Pristupljeno 12.10.2020.
<https://drogeiovisnosti.gov.hr/djelokrug/ovisnosti-i-vezane-teme/droge-i-ovisnost/vrste-droga/amfetamini/1019>
30. Glennon, Richard A. (2008). "Neurobiology of Hallucinogens". The American Psychiatric Publishing textbook of substance abuse treatment. American Psychiatric Publishing. 1125-1127
31. Europski centar za praćenje droga i ovisnosti o drogama (2019.). Europsko izvješće o drogama 2019.: trendovi i razvoj. Ured za publikacije Europske unije. Luksemburg.
32. CPSA. Recipe. Sintetičke droge.
Pristupljeno 14.10.2020.
<https://recipe-cpsa.com/sinteticke-droge/>
33. Središnji državni portal. MUP. Vrste droga.
Pristupljeno 14.10.2020.
<https://mup.gov.hr/istaknute-teme/nacionalni-programi-i-projekti/nacionalni-programi-237/suzbijanje-zlouporabe-droga-324/vrste-droga/282034>
34. Al-Motarreb, Ahmed; Baker, Kathryn; Broadley, Kenneth J. (2002). "Khat: Pharmacological and Medical Aspects and Its Social Use in Yemen". Phytotherapy Research. 16 (2): 403–13
35. Karila L, Megarbane B, Cottencin O, Lejoyeux M. Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem. Curr Neuropharmacol. 2015;13(1):12-20.

36. Drug Bank. Cathinone.
Pristupljeno 15.10.2020.
<https://web.archive.org/web/20150423165202/http://www.drugbank.ca/drugs/DB01560>
37. EMCDDA. Synthetic cathinones drug profile.
Pristupljeno 15.10.2020.
https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_en
38. U.S. Department of Justice, National Institute of Justice. (2015). Improved detection of synthetic cathinones in forensic toxicology samples: Thermal degradation and analytical considerations (Award No. 2012-R2-CXK003). Washington, DC: Kerrigan, S.
39. Wilder, Peter; Mathys, Karoline; Brenneisen, Rudolf; Kalix, Peter; Fisch, Hans-Ulrich (May 1994). "Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Khat: A Controlled Study". *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 55 (5): 556–62.
40. Advisory Council on the Misuse of Drugs (UK). Consideration of the cathinones. 31 March 2010. 22 September 2011 at the Wayback Machine.
41. Moodie, Kim (December 18, 2019). "Govt to back research on drug-checking programmes at music festivals". *New Zealand Herald*.
42. Addiction center. How Long Do Benzodiazepines Stay in Your System?
Pristupljeno 16.10.2020.
<https://www.addictioncenter.com/benzodiazepines/how-long-stay-system/>
43. StoptheDrugWar.
Pristupljeno 16.10.2020.
<https://www.addictioncenter.com/benzodiazepines/how-long-stay-system/>
44. Drug Test Direct. Principles of Drug Testing Technology.
Pristupljeno 16.10.2020.
<http://www.drugtestsdirect.com.au/docs/other/principles-of-drug-testing-technology.pdf>
45. Marc A. Raslich, Ronald J. Markert, Shahan A. Stutes. Odabir i tumačenje dijagnostičkih pretraga. *Biochemia Medica* 2007;17(2):151-61
46. Aegis. Clinical update December 2019.
Pristupljeno 17.10.2020.
<https://www.aegislabs.com/resources/clinical-update/dec19>

47. Uebel RA, Wium CA. Toxicological screening for drugs of abuse in samples adulterated with household chemicals. *S Afr Med J* 2002;92:547–9
48. American Psychiatric Association (APA). New Study Shows Inconsistencies In Drug Testing.
Pristupljeno 17.10.2020.
<https://www.rttnews.com/amp/1323040/new-study-shows-inconsistencies-in-drug-testing.aspx>
49. Moeller K, Lee K, Kissack J. Urine Drug Screening: Practical Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:66-76
50. Abbott. Cross reactivity.
Pristupljeno 18.10.2020.
<https://www.aleretoxiology.co.uk/en/home/support/testing-explained/cross-reactivity.html>
51. MEDRI. Osnove imunohistokemijskih metoda.
Pristupljeno 18.10.2020.
https://www.medri.uniri.hr/files/NASTAVA/PATOLOGIJA/NASTAVNO_GRADIVO/IMUNOHISTOKEMIJA_I_IN_SITU_HIBRIDIZACIJA.pdf
52. Alliance. Introduction to Allergy and Diagnosis.
Pristupljeno 18.10.2020.
<https://allianceallergy.com/testing-for-and-diagnosing-allergic-disease/introduction-to-allergy-and-diagnosis/>
53. Redwood Toxicology Laboratory. Benzodiazepines. Laboratory drug testing: methods of analysis.
Pristupljeno 19.10.2020.
https://www.redwoodtoxicology.com/resources/drug_info/benzodiazepines
54. NarcoCheck. BZD urine test.
Pristupljeno 19.10.2020.
<https://www.narcocheck.com/en/urine-drug-tests/benzodiazepine-test.html>
55. Nasky KM, Cowan GL, Knittel DR. False-Positive Urine Screening for Benzodiazepines: An Association with Sertraline?: A Two-year Retrospective Chart Analysis. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 Jul;6(7):36-9.
56. NIST Chemistry WebBook.
<https://webbook.nist.gov/>

57. Greenblatt DJ, Matlis R, Scavone JM, Blyden GT, Harmatz JS, Shader RI (March 1985). "Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly". *British Journal of Clinical Pharmacology*. 19 (3): 373–8.
58. Fraser AD, Howell P. Oxaprozin cross-reactivity in three commercial immunoassays for benzodiazepines in urine. *J Anal Toxicol*. 1998 Jan-Feb;22(1):50-4.
59. SpectraBase. Oxaprozin.
Pristupljeno 19.10.2020.
<https://spectrabase.com/spectrum/FNAOKBxdIxw>
60. ZDrugTests. Drug testing false positives and false negatives.
Pristupljeno 19.10.2020.
<https://ozdrugtesting.com.au/drug-testing-false-positives-and-false-negatives/>
61. Redwood Toxicology Laboratory. Barbiturates drug information.
Pristupljeno 20.10.2020.
https://www.redwoodtoxicology.com/resources/drug_info/barbiturates
62. Drugs.com. Can a Drug Test Lead to a False Positive?
Pristupljeno 20.10.2020.
<https://www.drugs.com/article/false-positive-drug-tests.html>
63. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (March 1989). "Specific petit mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamic neurons". *Neuroscience Letters*. 98
64. San-José, P., Cano-Corres, R., Aguadero, V., Miralles-Albors, P., & Berlanga-Escalera, E. (2018). Interference between ethosuximide and barbiturates in an immunochromatographic method. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(2), e50–e52.
65. Drugs.com. Phenytoin.
Pristupljeno 20.10.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/phenytoin.html#r195>
66. Siff KS, Finkler AE. False-positive barbiturate test in urine owing to phenytoin and 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin. *Clin Chem*. 1988 Jun;34(6):1359-60.
67. "Journal of Analytical Toxicology, Vol 25, November/December 2002". Forensic Fluids Laboratory.
68. Moody D E, Rittenhouse L F, Monti K M 1992: Analysis of Forensic Specimens for Cannabinoids. I. Comparison of RIA and GC/MS Analysis of Blood. *Journal of analytical toxicology* 16(5):297-301

69. Brogan AP, Eubanks LM, Koob GF, Dickerson TJ, Janda KD. Antibody-catalyzed oxidation of delta(9)-tetrahydrocannabinol. *J Am Chem Soc.* 2007 Mar 28;129(12):3698-702.
70. Uhl M, Sachs H. Cannabinoids in hair: strategy to prove marijuana/hashish consumption. *Forensic Sci Int.* 2004 Oct 29;145(2-3):143-7.
71. dos Santos N, Tose L, da Silva S, Murgu M, Kuster R, Ortiz R, Camargo F, Vaz B, Lacerda V, Romão W. 2019: Analysis of Isomeric Cannabinoid Standards and Cannabis Products by UPLC-ESI-TWIM-MS: a Comparison with GC-MS and GC × GC-QMS. *J. Braz. Chem. Soc.* vol.30 no.1.
72. Ruppel TD, Kuffel N. Cannabis Analysis: Potency Testing Identification and Quantification of THC and CBD by GC/FID and GC/MS. PerkinElmer.
73. Drugs.com. Efavirenz.
Pristupljeno 23.10.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/efavirenz.html>
74. Koh KC, Lee WY, Eh ZW, Nor Julaika I, Tee PS, Azizon O, Thilageswary M. Efavirenz does not cause false-positive urine cannabis test in HIV-infected patients on Highly Active Anti-Retroviral Therapy. *Med J Malaysia.* 2013 Jun;68(3):249-52.
75. Oosthuizen NM, Laurens JB. Efavirenz interference in urine screening immunoassays for tetrahydrocannabinol. *Ann Clin Biochem.* 2012 Mar;49(Pt 2):194-6.
76. ResearchGate. Efavirenz Mass Spectrum.
Pristupljeno 23.10.2020.
https://www.researchgate.net/figure/Efavirenz-mass-spectrum-1-ng-ml-analytical-standard_fig5_319868754
77. Drugs.com. Pantoprazole Sodium.
Pristupljeno 24.10.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/pantoprazole-sodium.html>
78. Gomila I, Barceló B, Rosell A, Avella S, Sahuquillo L, Dastis M. Cross-Reactivity of Pantoprazole with Three Commercial Cannabinoids Immunoassays in Urine. *J Anal Toxicol.* 2017 Nov 1;41(9):760-764.
79. Ph.D, Battu.Prasanna Reddy & Reddy, Y.Ramanjaneya & Ramachandran, Dittakavi. (2009). Determination of Pantoprazole Sodium and Lansoprazole in Individual Tablet Dosage Forms by RP-HPLC Using Single Mobile Phase. *E-Journal of Chemistry.* Volume-6. 489-494.

80. Kovatsi L, Pouliopoulos A, Papadaki A, Samanidou V, Tsoukali H. Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the evaluation of niflumic acid cross-reactivity of two commercial immunoassays for cannabinoids in urine. *J Anal Toxicol.* 2010 May;34(4):229-32.
81. PubChem. Niflumic acid.
Pristupljeno 25.10.2020.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Niflumic-acid>
82. Lott S, Musshoff F, Madea B: LC/MS/MS method of 6-MAM, morphine, morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G) for quantitative analysis in serum. *Toxichem Krimtech* 2013;80(Special Issue):363
83. Medway, C.; George, S.; Braithwaite, R. Opiate Concentrations Following the Ingestion of Poppy Seed Products—Evidence for “the Poppy Seed Defence”. *Forensic Sci. Internat.* 1998, 96, 29–38.
84. Rogers, S. C., Pruitt, C. W., Crouch, D. J., & Caravati, E. M. (2010). Rapid Urine Drug Screens. *Pediatric Emergency Care*, 26(9), 665–666.
85. Sorisky A, Watson DC. Positive diphenhydramine interference in the EMIT-st Assay for tricyclic antidepressants in serum. *Clin Chem.* 1986;32(4):715.
86. MedlinePlus. Doxylamine.
Pristupljeno 26.10.2020.
<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682537.html>
87. Briggs, Gerald G.; Freeman, Roger K.; Yaffe, Sumner J. (2008). *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* Obstetric Medicine.
88. Hausmann E, Kohl B, von Boehmer H, Wellhöner HH. False-positive EMIT indication of opiates and methadone in a doxylamine intoxication. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983 Oct;21(10):599-600.
89. Drugs.com. Quinine Sulfate.
Pristupljeno 27.10.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/quinine-sulfate.html>
90. Swift, R. M., Griffiths, W., & Cammer, P. (1989). False positive urine drug screens from quinine in tonic water. *Addictive Behaviors*, 14(2), 213–215.
91. Hooper, DC. (March–April 2001). "Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance". *Emerging Infectious Diseases.* 7 (2): 337–41.

92. Colby JM, Patel PC, Fu DY, Rutherford NJ. Commonly used fluoroquinolones cross-react with urine drug screens for opiates, buprenorphine, and amphetamines. *Clin Biochem.* 2019 Jun;68:50-54.
93. Završnik D; Muratović S; Špirtović-Halilović S; Veljović E; Osmanović A; Bojić M; Medić-Šarić M. *Farmaceutska kemija 1*, Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu, 2015.
94. ResearchGate. Mass spectrum of ofloxacin
Pristupljeno 29.10.2020.
https://www.researchgate.net/figure/Mass-spectrum-of-ofloxacin-adapted-from-Clarkes-Analysis-of-Drugs-and-Poisons_fig1_27798177
95. ResearchGate. MS/MS spectra od buprenorphine.
Pristupljeno 29.10.2020.
https://www.researchgate.net/figure/MS-MS-spectra-of-buprenorphine-BUP-and-norbuprenorphine-NBUP-in-50-MeOH_fig1_259169878
96. Calvori C, Frontali L, Leoni L, Tecce G (July 1965). "Effect of rifamycin on protein synthesis". *Nature.* 207 (995): 417–8
97. De Paula, M., Saiz, L. C., González-Revaldería, J., Pascual, T., Alberola, C., & Miravalles, E. (1998). Rifampicin Causes False-Positive Immunoassay Results for Urine Opiates. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 36(4).
98. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, Darst SA (March 2001). "Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase". *Cell.* 104
99. ResearchGate. Spectra of reference analytes.
Pristupljeno 03.11.2020.
https://www.researchgate.net/profile/Zoethan_Puia/publication/312791038/figure/fig1/AS:454741990875137@1485430347310/MS-MS-Spectra-of-reference-analytes-A-trimethoprim-B-fluconazole-C.png
100. Drugs.com. Verapamil Hydrochloride.
Pristupljeno 03.11.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/verapamil-hydrochloride.html>
101. EMC. Amisulpride.
Pristupljeno 04.11.2020.
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/2726/smpc>

102. Birch MA, Couchman L, Pietromartire S, Karna T, Paton C, McAllister R, Marsh A, Flanagan RJ. False-positive buprenorphine by CEDIA in patients prescribed amisulpride or sulpiride. *J Anal Toxicol.* 2013 May;37(4):233-6.
103. HMDB. LC-MS/MS Spectrum - LC-ESI-ITFT Amisulpride.
Pristupljeno 04.11.2020.
https://hmdb.ca/spectra/ms_ms/436171
104. Rossi, S, ed. (2013). *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust.
105. R.H. Schwartz, Adolescent abuse of dextromethorphan, *Clin. Pediatr.* 44 (2005) 565–568.
106. Finn, N., Wolf, J., Louie, J., & Su, B. (2015). High concentrations of dextromethorphan result in false-positive in opiate immunoassay test. *Clinica Chimica Acta*, 448, 247.
107. INCHEM. Dextrometorphan.
Pristupljeno 06.11.2020.
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim179.htm>
108. Paul BD, Jemionek J, Lesser D, Jacobs A, Searles DA (September 2004). "Enantiomeric separation and quantitation of (±)-amphetamine, (±)-methamphetamine, (±)-MDA, (±)-MDMA, and (±)-MDEA in urine specimens by GC-EI-MS after derivatization with (R)-(-)- or (S)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (MTPA)". *Journal of Analytical Toxicology.* 28(6): 449–455.
109. Liu L, Wheeler SE, Rymer JA, Lower D, Zona J, Peck Palmer OM, Tamama K. Ranitidine interference with standard amphetamine immunoassay. *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:307-8.
110. Drugs.com. Labetalol Hydrochloride.
Pristupljeno 07.11.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/labetalol-hydrochloride.html>
111. Gilbert RB, Peng PI, Wong D. A labetalol metabolite with analytical characteristics resembling amphetamines. *J Anal Toxicol.* 1995 Mar-Apr;19(2):84-6.
112. Drugs.com. Chloroquine Phosphate.
Pristupljeno 08.11.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/chloroquine-phosphate.html>

113. Lora-Tamayo, C., Tena, T., Rodríguez, A., & Moreno, D. (2002). High Concentration of Chloroquine in Urine Gives Positive Result with Amphetamine CEDIA Reagent. *Journal of Analytical Toxicology*, 26(1), 58–58.
114. Drugs.com. Methylphenidate Hydrochloride.
Pristupljeno 08.11.2020.
<https://www.drugs.com/monograph/methylphenidate-hydrochloride.html>
115. Manzi, S., Law, T., & Shannon, M. W. (2002). METHYLPHENIDATE PRODUCES A FALSE-POSITIVE URINE AMPHETAMINE SCREEN. *Pediatric Emergency Care*, 18(5), 401.
116. Merigian, K. S., & Browning, R. G. (1993). Desipramine and amantadine causing false-positive urine test for amphetamine. *Annals of Emergency Medicine*, 22(12), 1927–1928.
117. DrugBank. Amantadine.
Pristupljeno 09.11.2020.
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00915>
118. Ellefsen KN, Concheiro M, Huestis MA. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab Rev.* 2016 May;48(2):237-65.
119. Philp, M., Shimmon, R., Tahtouh, M., & Fu, S. (2018). Color Spot Test As a Presumptive Tool for the Rapid Detection of Synthetic Cathinones. *Journal of Visualized Experiments*, (132).
120. Philp, M., Shimmon, R., Tahtouh, M., & Fu, S. (2016). Development and validation of a presumptive color spot test method for the detection of synthetic cathinones in seized illicit materials. *Forensic Chemistry*, 1, 39–50.
121. de Castro A, Lendoiro E, Fernández-Vega H, Steinmeyer S, López-Rivadulla M, Cruz A. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of selected synthetic cathinones and two piperazines in oral fluid. Cross reactivity study with an on-site immunoassay device. *J Chromatogr A.* 2014 Dec 29;1374:93-101.
122. Swortwood, M. J., Hearn, W. L., & DeCaprio, A. P. (2013). Cross-reactivity of designer drugs, including cathinone derivatives, in commercial enzyme-linked immunosorbent assays. *Drug Testing and Analysis*, 6(7-8), 716–727.

6. SAŽETAK

Cilj rada: Cilj rada je pregledom stručne literature utvrditi koji lijekovi dovode do lažno pozitivnih rezultata toksikoloških analiza te koje su funkcionalne skupine odgovorne za križne reakcije i lažno pozitivne analize.

Razrada teme: Zloupotreba droga i pojedinih medicinskih proizvoda danas je veliki društveni i zdravstveni problem zbog čega se s vremenom povećavao broj različitih testiranja na droge. Kako bi se utvrdila prisutnost ili odsutnost nedopuštenih sredstava u tijelu rade se analize bioloških uzoraka. Probirnim testovima potvrđuje se isključivo mogućnost prisutnosti droge u uzorku. Lažno pozitivni rezultati predstavljaju sve one rezultate koji pokazuju prisutnost u stvarnosti neprisutnog stanja. Najčešći uzrok lažno pozitivnih rezultata analiza su križne reakcije. Kada se u obzir uzme broj do sada razvijenih lijekova i droga, može se zaključiti da postoji mogućnost sličnosti trodimenzionalnog oblika nekih od tih lijekova, odnosno njihovih metabolita što posljedično dovodi do unakrsnih reakcija i lažno pozitivnih rezultata analiza. Lažno pozitivni rezultati pretražnih testova gotovo uvijek će se pokazati negativnima na potvrdnom testu. Testovi za otkrivanje sintetičkih katinona još uvijek su nedovoljno razvijeni što se posebno odnosi na testove probira.

Zaključak: Lijekovi koji uzrokuju križnu reaktivnost s benzodiazepinima su sertralin i oksaprozol, s barbituratima etosuksimid i fenitoin, s kanabinoidima efavirenz, pantoprazol i nifluminska kiselina, s opioidima difenhidramin, doksilamin, kinolonski antibiotici, rifampicin, dekstrometorfan i amisulprid te s amfetaminima ranitidin, labetalol, klorokin, metilfenidat i amantadin.

7. SUMMARY

Diploma thesis title: Chemical structure, cross reactions and false positive toxicological analysis.

Objectives: The objective of this paper is the literature review to determine which drugs lead to false positive results of toxicological analysis and which functional groups are responsible for cross reactions and false positive analysis.

Elaboration of the topic: The abuse of drugs and certain medical products is a major social and health problem today, which is why the number of different drug tests has increased over time. In order to determine the presence or absence of illicit substances in the body, analysis of biological samples are performed. Screening tests confirm only the possibility of the presence of drugs in the sample. False positive results represent all those results that show the presence of an absent state in reality. The most common cause of false-positive test results are cross reactions. Considering the number of drugs developed so far, it can be concluded that there is a possibility of similarity of the three-dimensional shape of some of these drugs, or their metabolites, which consequently leads to cross-reactions and false positive results. False positive test results will almost always turn out negative on a confirmatory test. Tests for the detection of synthetic cathinones are still underdeveloped, which refers especially to screening tests.

Conclusion: Drugs that cause cross-reactivity with benzodiazepines are sertraline and oxaprozine, with barbiturates ethosuximide and phenytoin, with the cannabinoids efavirenz, pantoprazole and niflumic acid, with the opioids diphenhydramine, doxylamine, quinolone antibiotics, rifampicin, dextromethorphan and amisulpride and with the amphetamines ranitidine, labetalol, chloroquine, methylphenidate and amantadine.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Rebeka Banovac

Datum rođenja: 08.09.1996.

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Vitezovićeva 4, 21000 Split

e-mail: banovac.rebeka@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- **2003. – 2011.** Osnovna škola „Sućidar”, Split, Republika Hrvatska
- **2004. – 2011.** Glazbena škola Josipa Hatzea, Split, Republika Hrvatska
- **2011. – 2015.** V.gimnazija „Vladimir Nazor“ Split, Republika Hrvatska
- **2015. - 2020.** Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

RADNO ISKUSTVO:

III. 2020. – IX. 2020. – Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna Sućidar

AKTIVNOSTI NA FAKULTETU:

CPSA Split (Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske)

The Rajner’s Orchestra (Mješoviti glazbeni orkestar studenata)

Demonstratura (Biokemija lijekova)

VOLONTERSKI RAD:

Rad s djecom i mladima u sklopu oratorija Hrvatske salezijanske provincije sv. Ivana Bosca i Udruženja salezijanaca suradnika

POSEBNE VJEŠTINE:

Rad na računalu: MS Office, Eskulap 2000

Strani jezici: engleski jezik, talijanski jezik

Vozačka dozvola: B kategorija