

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA POLAK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



MATEJA POLAK

**ANALIZA ZASTRUPITEV IN NJIHOVIH IZIDOV Z NOVIMI
PSIHOAKTIVNIMI SNOVMI OBRAVNAVANIH V
UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA V LETU
2014**

**ANALYSIS OF INTOXICATIONS AND THEIR OUTCOMES WITH
NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES TREATED AT THE
UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA IN THE YEAR 2014**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko kemijo, pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc v sodelovanju z Univerzitetnim kliničnim centrom Ljubljana, oddelka Centra za zastrupitve pod somentorstvom doc. dr. Mirana Brvarja.

»Alas, poor man! You have enough necessary ills without increasing them by your invention.«

(Montaigne, Essays, III, 5, On Some Verses of Virgil)

ZAHVALA

Za pomoč pri pisanju magistrske naloge se posebno zahvaljujem mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc in članu komisije doc. dr. Igorju Locatelli, kot tudi ostalim članom diplomske komisije. Zahvaljujem se tudi svoji družini, najbližjim prijateljem in sošolcem, ki so mi ob tem stali ob strani. Magistrsko nalogo z neizmerno hvaležnostjo posvečam mojima staršema, Mariji in Albinu, ter babici Ani, ki so me podpirali skozi celoten proces študija. Hvala, ker ste verjeli vame.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice prof. dr. Marije Sollner Dolenc in somentorja doc. dr. Mirana Brvarja dr. med.

Ljubljana, 2016

Mateja Polak

DIPLOMSKA KOMISIJA:

Predsednica: prof. dr. Janja Marc

Mentorica: prof. dr. Marija Sollner Dolenc

Somentor: doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Član: doc. dr. Igor Locatelli

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	V
SUMMARY	VI
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1 UVOD	1
1.1 Psihoaktivne snovi	1
1.2 Nova psihoaktivna snov	2
1.3 Klasifikacija NPS	3
1.3.1 FENETILAMINI	4
1.3.2 TRIPTAMINI	5
1.3.3 SINTETIČNI KANABINOIDI	7
1.3.4 SINTETIČNI KATINONI	9
1.4 Nadzor NPS v Sloveniji	10
1.4.1 INFORMACIJSKA ENOTA ZA PREPOVEDANE DROGE	12
1.5 Nadzor NPS v Evropi in po svetu	12
1.5.1 MEDNARODNE ORGANIZACIJE	13
1.6 Poročilo o NPS za leto 2014	14
1.6.1 EMCDDA POROČILO	14
1.6.2 POROČILO O NPS V SLOVENIJI	14
1.6.3 UNODC POROČILO	14
1.7 Odkrivanje in določanje NPS	15
2 NAMEN DELA	17
3 MATERIALI IN METODE	19
3.1 Opis preiskovancev	19
3.2 Potek dela	19
3.3 Vir podatkov in njihova obdelava	21
3.3.1 IZVIDNI LIST	21
3.3.2 PROGRAM SHAKESPEARE – Register zastupitve RS	21
3.3.3 UPORABLJENE STATISTIČNE METODE	21
4 REZULTATI	23
4.1 Število zastupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi v letu 2014 v UKC v Lj	23
4.2 Analiza spola in starosti obravnavanih zastrupljenec z NPS	24
4.3 Analiza okoliščin zastupitev	26

4.4	Analiza glede na čas in dan sprejema zastrupljencev	27
4.5	Statistična primerjava zbranih informacij	29
4.5.1	PRIMERJAVA KLINIČNIH ZNAKOV	29
4.5.2	PRIMERJAVA UKREPOV IN ZDRAVLJENJA	32
4.6	Klinični primeri.....	33
4.6.1	PRIMER 1 – NPS – Sintetični kanabinoid.....	33
4.6.2	PRIMER 2 – NPS – Sintetični triptamin	35
4.6.3	PRIMER 3 – NPS – Fenetilamin.....	36
4.6.4	PRIMER 4 – Amfetamin	37
4.6.5	PRIMER 5 – GHB	38
5	RAZPRAVA	40
5.1	Problematika novih psihoaktivnih snovi.....	40
5.2	Omejitve pridobivanja in analize podatkov	42
5.3	Obravnava hipotez in rezultatov	43
5.4	Obravnava kliničnih primerov in pristop pri zastupitvah z NPS v UKC Lj.....	47
5.4.1	URGENTNI UKREPI IN TERAPIJA.....	49
5.4.2	SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE ZASTRUPITEV	49
6	SKLEP.....	54
7	LITERATURA.....	55
8	PRILOGE.....	62
8.1.1	Priloga 1 – Klasifikacija novih psihoaktivnih snovi.....	62
8.1.2	Priloga 2 – Razvrstitev NPS glede na klasifikacijo UNODC	63
8.1.3	Priloga 3 – Shema sistema za zgodnje opozarjanje na pojav novih psihoaktivnih snovi v Republiki Sloveniji	65
8.1.4	Priloga 4 – Shema delovanja EWS v 3 korakih	66
8.1.5	Priloga 5 – Identificirane NPS s strani Nacionalnega forenzičnega laboratorija RS	67
8.1.6	Priloga 6 – izvidni list obravnavanih pacientov na IPP.....	68
8.1.7	Priloga 7 – odpustno pismo sprejetih pacientov na CZ.....	69

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I – Skupine sintetičnih kanabinoidov	8
Preglednica II – Diagnosticirane nove psihoaktivne snovi v UKC v Ljubljani v obdobju 01.01.-31.12.2014 z dodanimi PS za statistično analizo	23
Preglednica III – Podatki o spolu in starosti oseb v analiziranih skupinah vzorca	24
Preglednica IV – Rezultati primerjav posameznih parametrov znotraj neodvisnih vzorcev oseb, ki so bile zastrupljene z različnimi psihoaktivnimi snovmi.	29
Preglednica V – Primerjava posameznih parametrov zdravljenja pri zastrupitvah z različnimi psihoaktivnimi snovmi	32

KAZALO SLIK

Slika 1 - Prikaz števila novih psihoaktivnih snovi med leti 2005 in 2014 (EWS).....	15
Slika 2 – Grafični prikaz spola oseb, ki so bile obravnavane zaradi zastrupitve z NPS v UKC v letu 2014 v primerjavi z amfetamini/metamfetamini in GHB.	25
Slika 3 – Grafični prikaz oseb po starosti in spolu.	25
Slika 4 – Možne izbire okoliščin zastrupitve s PS v programu Shakespeare.....	26
Slika 5 – Grafični prikaz okoliščin izpostavitve psihoaktivnim snovem.....	27
Slika 6 – Grafični prikaz sprejema oseb na oddelek IPP v odvisnosti od dni v tednu.....	28
Slika 7 – Grafični prikaz posameznih skupin glede na čas sprejema na oddelek IPP	28
Slika 8 – Pivniki z 25I-NBOMe z oznako »Ni za uživanje«.	37
Slika 9 – Speed, razporejen po črticah pripravljen za njuhanje.	38

POVZETEK

V zadnjih letih je močno opazen porast novih kemičnih spojin s podobno molekulsko strukturo, kot jih imajo že poznane spojine s psihotropnimi učinki na človeški organizem. Te spojine so definirane s terminom nove psihoaktivne snovi (NPS). Njihova uporaba se med mlado populacijo povečuje, dostopnost pa je z razširjenostjo svetovnega spleta zelo poenostavljena.

Raziskovalno delo je pregled nad neželenim izidom zlorabe novih psihoaktivnih snovi, ki vodi do zastrupitve človeškega organizma in posledično zdravljenja na oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (UKC). Osredotočili smo se na obravnavo oseb v letu 2014, ki so bile sprejete na oddelek Internistične prve pomoči in kasneje nekatere sprejete še na obravnavo v Centru za zastrupitve zaradi zastrupitve s psihoaktivnimi snovmi. Preverili smo vse zastrupitve z NPS in jih uvrstili v skupino 1. V letu 2014 jih je bilo v UKC v Ljubljani obravnavanih 12. NPS, s katerimi je prišlo do zastrupitev, so: 3-MMC (3-metilmekatinon), metilon, 25I-NBOMe (*N*-metoksi benzil), 5-MeO-DiPT (5-metoksi-*N,N*-diizopropiltriptamin) in CUMYL-PINACA. Analizirali smo še 10 zastrupitev z amfetamini in metamfetamini ter jih združili v skupino 2. V skupino 3 smo razvrstili 14 primerov zastrupitev s spojino gama-hidroksibutirat (GHB).

Osredotočili smo se na pregled posameznih primerov in statistično analizo znotraj vsake skupine ter njihovo primerjavo. Skupno smo preverili 36 primerov, od tega je bilo 27,8 % žensk (25,0 % z NPS) in 72,2 % moških (75,0 % z NPS), ki so predstavljali naš vzorec.

Pri raziskovalnem delu smo se osredotočili na primerjavo posameznih kliničnih znakov, ki so se pojavljali. Statistično relevantni pri primerjavi zastrupitev z NPS in drugih dveh skupin so se izkazali somnolenca in koma, tremor, nemir in agitiranost, zmedenost, tahikardija, bradikardija, hipertenzija in respiratorna insuficienca. Benzodiazepini so se izkazali kot najpogosteje uporabljeno sredstvo pri nujnih pristopih ob zastrupitvah, kot tudi pri nadaljnji obravnavi in zdravljenju. Pri zastrupitvah z NPS je bil v 41,7 % primerih uporabljen benzodiazepin. Obravnave zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi na oddelku Internistične prve pomoči in oddelku Centra za zastrupitve so potekale v skladu s priporočili, ki smo jih našli v literaturnem pregledu.

Vsi zbrani podatki nakazujejo, da Slovenija s porastom uporabe NPS sledi evropskim in svetovnim trendom, kar bo v prihodnosti zahtevalo stalno izboljševanje nadzora nad NPS.

SUMMARY

The use of new chemical substances has increased significantly over the last few years. Most of these substances have molecular structure that is similar to psychoactive substances that are already in use for longer period of time. The use of new psychoactive substances (NPS) is increasing among young population and their accessibility is simplified due to open access to Internet.

This research work is a review of adverse outcomes in abuses of new psychoactive substances which led to human poisoning and treatment at University Medical Center (UMC) Ljubljana in the year 2014. We focused on people who were treated at the Emergency room or Poison Control Centre. There were 12 such cases (Group 1) in the year 2014 that were considered because of the abuse of 4 different NPS: 3-MMC, methylone, 25I-NBOMe, 5-MeO-DiPT and CUMYL-PINACA.

Additionally, we analysed 10 cases of poisonings with amphetamines and methamphetamines (Group 2) and 14 cases of poisoning with GHB (Group 3). We considered statistically relevant connections between those groups. Our sample consisted of 36 cases of which 27.8% were women (25% intoxicated with NPS) and 72.2% were men (75% intoxicated with NPS).

Statistical results in comparison among three groups, clinical signs and received treatment were relevant to us. Clinical signs like somnolence and coma, tremor, restlessness and agitation, confusion, tachycardia, bradycardia, hypertension and respiratory insufficiency were crucial in comparing intoxications with NPS to other groups. As most common treatment, benzodiazepine was used in 41.7% of all intoxications with NPS. In year 2014 in University Medical Center Ljubljana all treatments of poisoning with new psychoactive substances were in accordance with the recommendations.

Collected data show that Slovenia is not far behind the Europe and World in use of NPS. In the future improved supervision of NPS will be highly required.

KLJUČNE BESEDE:

nova psihoaktivna snov, zastrupitve, nove droge, EMCDDA, Center za zastrupitve

KEY WORDS

new psychoactive substance, intoxication, new drugs, EMCDDA, Poison Control Centre

SEZNAM OKRAJŠAV

3-MMC – 3-metilmetkatinon oziroma sladoleđ

4-MMC – 4-metilmetkatinon oziroma mefedron

4-MEC – 4-metiletkatinon

CZ – Center za zastrupitve

EMCDDA – The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EWS – Early Warning System

GHB – gama-hidroksibutanojska kislina/gama-hidroksibutirat/4-hidroksibutanojska kislina

IPP – internistična prva pomoč

MDA – 3,4-metilendioksiamfetamin

MDMA – 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin

NBOMe – N-metoksi benzil

NPS – nova psihoaktivna snov

OZN – Organizacija Združenih Narodov

PS – psihoaktivna snov

RS – Republika Slovenija

SMART – Synthetics Monitoring: Analyses, Reporting and Trends

SNMP – Splošna njuna medicinska pomoč

THC – Tetrahidrokanabinol

UKC – Univerzitetni klinični center

UL – Uradni list

UMCL – University Medical Center Ljubljana

UNODC – United Nations Office on Drugs and Crime

1 UVOD

1.1 Psihoaktivne snovi

»Psihoaktivna snov« ali »psihotropna snov« v medicinskem izrazoslovju pomeni katerokoli snov, ki lahko ob različnih načinih izpostavitve v živih organizmih s svojim farmakološkim delovanjem vpliva na kognitivne procese, razpoloženje, obnašanje in/ali duševno stanje. Pogovorno se za to uporabljata tudi izraza »mamila« in »droge«, ki ju bomo tekom te naloge večkrat uporabljali zaradi zapisov v Uradnih listih in raznih organizacijah, ki se bolj kot izraza psihoaktivne snovi, poslužujejo omenjenih dveh izrazov. (1)

Psihoaktivne snovi imajo različne mehanizme delovanja v možganih. Vežejo se na različne vrste receptorjev in lahko povečajo ali zmanjšajo aktivnost nevronov. Posledično prihaja do različnih psihoaktivnih učinkov, različnega razvoja tolerance, odtegnitvenih simptomov in kratkotrajnih ali dolgotrajnih posledic izpostavitve. Skupno jim je, da s svojim delovanjem na različne regije v možganih izražajo veliko tveganje za razvoj odvisnosti. (2)

Pojem psihoaktivne snovi je splošen in zajema legalne kot tudi nelegalne substance. Gre za snovi, ki imajo potencial za zlorabo in odvisnost. (3)

Glede na Pravilnik o seznamu prepovedanih drog, psihoaktivnih zdravil ter drugih psihoaktivnih snovi in njihovih presnovkov so psihoaktivne snovi lahko zdravila s psihoaktivnim učinkom in prepovedane droge. (4) Pri slednjih gre za snovi, ki so lahko rastlinskega ali sintetičnega izvora in so uvrščene v tri večje skupine, ki jih določa uredba o razvrstitvi prepovedanih drog. Razvrščene so glede na nevarnost, ki jo spojine predstavljajo za zdravje ljudi in glede na posledice njihove uporabe. V skupino I spadajo rastline in substance, ki se v medicini ne uporabljajo, saj njihova zloraba lahko povzroči hude posledice. Tudi v skupino II spadajo rastline in substance z možnostjo hudih posledic za človekovo zdravje, vendar je njihova uporaba v medicini dovoljena. V skupino III spadajo rastline in substance, katerih posledice zlorabe niso zelo nevarne za zdravje človeka in se lahko uporabljajo v medicini. (5)

Razlogov za zlorabo psihoaktivnih snov je veliko. Največkrat jih človek zlorablja, ker povzročajo ugodje, izboljšujejo razpoloženje, zmanjšujejo zaznavanje bolečine, pri tem pa prihaja do razvoja odvisnosti in tolerance s potrebo po večjih količinah za doseganje

enakih učinkov kot ob prvih stikih s psihoaktivno snovjo, kar posledično vodi v odvisnost. (6)

Glede na potencial razvoja odvisnosti ob njihovi uporabi jih razvrstimo na sledeč način:

*Kokain > amfetamini > opiaty > nikotin > alkohol > benzodiazepini
> barbiturati > kanabinoidi > halucinogeni > kofein*

Zgoraj zapisane so najpogostejše psihoaktivne snovi oziroma skupine psihoaktivnih snovi in so velikokrat tudi izhodne spojine za razvoj novih psihoaktivnih snovi. Zapisane so po padajočih potencialih za razvoj odvisnosti ob njihovi uporabi. (6)

1.2 Nova psihoaktivna snov

V literaturi najdemo več različnih definicij za dan izraz »nova psihoaktivna snov«. Uradno je izraz bil opredeljen maja 2005 in je zapisan v Uradnem listu Evropske Unije L127/32 o izmenjavi podatkov, oceni tveganja in nadzoru nad novimi psihoaktivnimi snovmi, ki ga je potrdil Svet Evropske Unije. (7)

»Nova psihoaktivna snov (NPS) pomeni novo narkotično ali psihotropno drogo, ki se lahko pojavi v čisti obliki ali v pripravku in ni zapisana na seznamih Enotne konvencije Združenih narodov o mamilih iz leta 1961 ter na seznamih Konvencije Združenih narodov o psihotropnih snoveh iz leta 1971 vendar pa lahko predstavlja podobno nevarnost za zdravje človeka kot ostale snovi, našteje v omenjenih seznamih potrjenih na konvencijah.« (7)

Pri spojinah, ki jih uvrščamo med nove psihoaktivne snovi, gre navadno za analoge ali derivate že znanih psihoaktivnih substanc, ki so na seznamih prepovedanih drog. NPS so narejene z namenom, da posnemajo psihoaktivne učinke prepovedanih drog, vendar pa zaradi njihove spremenjene kemijske strukture ne spadajo pod že uvrščene nelegalne substance, ki so prepovedane po zakonu. (8, 9) V zadnjih letih se je njihova proizvodnja in uporaba precej razširila po vsem svetu. V Sloveniji poznamo NPS pod imeni: »nove dizajnerske droge«, »nove sintetične droge«, »rastlinske droge«, »rekreativna mamila«, »kopalne soli in dišave« ipd. Na svetovnem spletu so v uporabi angleški izrazi, kot so: »designer drugs«, »legal highs«, »herbal highs«, »bath salts« in »research chemicals«, ki pa se vse pogosteje uporabljajo tudi pri nas. (9) Za uvrstitev neke snovi v to skupino ni nujno, da gre za popolnoma novo spojino. Nekateri od njih so bile sintetizirane že več kot 40 let nazaj, vendar pa so se šele v zadnjih nekaj letih začele pojavljati na trgu z namenom

zlorabe njihovih psihoaktivnih lastnosti. (10) K temu so v veliki meri prispevali razvoj svetovnega spleta, enostavno in hitro širjenje informacij, izboljšane možnosti transporta, dostopnost do tehnoloških naprav in postopkov za sintezo ter proizvodnjo različnih kemijskih spojin. Nove psihoaktivne snovi se prodajajo v specializiranih trgovinah imenovanih »Head Shops«, preko uličnih prodajalcev in preko spletnih strani. Te ponujajo NPS v različnih oblikah, kot so prah, kapsule, tekočine, mešanice zelišč ali tablete pod pretvezo, da gre za različne rastlinske izdelke, kopalne soli in dišave, rastlinske mešanice, gnojila in podobno. Izdelki so večkrat označeni z oznako »ni za uživanje«, saj se preprodajalci s tem pristopom izognejo zakonodaji o zlorabi prepovedanih drog. Čistost takih snovi je zelo vprašljiva, nepreverjena in pogosto gre za zmesi različnih PS, kar dodatno predstavlja grožnjo javnemu zdravju. (9)

1.3 Klasifikacija NPS

Nove psihoaktivne snovi lahko klasificiramo po različnih kriterijih. Tekom našega raziskovanja se v literaturi pojavlja več različnih načinov razvrščanja NPS po skupinah glede na njihove učinke, kemijsko zgradbo in mehanizem delovanja.

Glede na njihov spekter učinkov na kognitivne procese, razpoloženje in obnašanje, lahko nove psihoaktivne snovi razdelimo v 4 osnovne skupine na podoben način, kot so klasificirane prepovedane droge oziroma snovi, ki so že na seznamih prepovedanih substanc:

1. Stimulanti - spojine podobnega delovanja kot amfetamin in ekstazi
2. Sintetični kanabinoidi
3. Halucinogeni/disociativi
4. Depresorji CŽS – spojine, podobne opioidom

Taka razdelitev omogoča lažjo primerjavo z že znanimi psihoaktivnimi snovmi, vendar pa zaradi možnosti modifikacij že znanih spojin v njihove različne analoge to ni edina klasifikacija. Mnoge NPS lahko izražajo kombinacijo psihoaktivnih učinkov zaradi prisotnosti različnih strukturnih elementov in s tem istočasno pripadajo različnim zgoraj naštetim skupinam. (11)

Klasifikacija, ki upošteva mehanizme delovanja NPS v centralnem živčnem sistemu, razvršča spojine na tiste, ki delujejo na večjih receptorskih sistemih v CŽS in imajo zato raznolike učinke. Take spojine so: piperazini, fenetilamini, triptamini in piperidini. Sledijo

stimulativne spojine, kot so benzilpiperazini, katinoni (mefedron in nafiron), difenilprolinol, ki so v veliki večini zaviralci ponovnega privzema monoaminov, predvsem dopamina, in povzročajo simpatikomimetični toksindrom¹. Entaktogene droge (droge, ki izzovejo željo po dotiku in imajo učinek introspekcije), kot so fenilpiperazini in metiloni, izzovejo centralno sproščanje serotonina, medtem ko so novejši halucinogeni agonisti serotoninskih receptorjev. Posledično prevladuje toksični serotoninski učinek. V skupino novejših halucinogenov spadajo triptamini, kot je 5-metiloksi-N,N-disopropiltriptamin (5-MeO-DiPT) in derivati amfetaminov, kot je 2,5-dimetoksi-4-bromoamfetamin (DOPB). (12) V Prilogi 1 je prikazana preglednica, ki natančneje prikazuje delovanje NPS in njihovo razvrstitev glede na delovanje v CZŠ.

Urad Združenih Narodov za droge in kriminal (UNODC) uporablja nekoliko drugačno klasifikacijo. Spojine razvršča glede na različne kriterije, večino glede na njihove molekulske lastnosti in podobnosti v strukturah, medtem ko je skupina sintetičnih kanabinoidov zelo strukturno raznolika. (10) Prikaz klasifikacije po UNODC se nahaja v Prilogi 2.

Za potrebe naše raziskovalne naloge smo se osredotočili na štiri bistvene skupine, v katere smo razvrstili NPS, ki so se v zadnjih letih pojavljale na slovenskem ozemlju in ki so bile vzrok obravnavanih zastрупitev v UKC v Ljubljani v letu 2014. Vzrok zastрупitvam so tako bile spojine iz skupin fenetilaminov, sintetičnih kanabinoidov, sintetičnih katinonov in triptaminov. V Prilogi 2 so izbrane skupine s primeri molekulskih formul označene odebeljeno.

Znotraj raziskave smo za statistično analizo zelenih rezultatov dodali že dobro poznane psihoaktivne snovi, in sicer amfetamine, metamfetamine in GHB, ki pa znotraj tega magistrskega dela niso podrobneje opisani.

1.3.1 FENETILAMINI

Fenetilamin ali β -feniletilamin je monoaminski alkaloid, ki deluje kot nevromodulator in v manjši meri tudi kot neurotransmitter v centralnem živčnem sistemu. (13) Gre za spojine, ki

¹ Psihomotorna agitiranost, hiperaktivnost, halucinacije, delirij, epi, koma, hipertermija, tahikardija, tahipnoa, hipertenzija, midriaza, diaforeza, tremor, hiperrefleksija, navzea, bruhanje, palpitanje, rabdomioliza, AMI

imajo psihoaktivne, stimulirajoče in entaktogene lastnosti ob apliciranju v človeški organizem. V to skupino spadajo tudi spojine, ki so že na seznamih Konvencije Združenih narodov o psihotropnih snoveh iz leta 1971 in na seznamu prepovedanih drog v Republiki Sloveniji (RS). Take spojine so na primer amfetamin, metamfetamin in različne vrste ekstazijev: MDMA (3,4-metilendioksi-*N*-metamfetamin), MDEA (3,4-metilendioksi-*N*-etilamfetamin), MDA (3,4-metilendioksiamfetamin). (14, 15) Nove psihoaktivne snovi, ki jih uvrščamo v skupino fenetilaminov, so po kemijski zgradbi derivati fenetilamina. Lahko gre za spojine s substituiranimi obroči (serija 2C), derivati amfetaminov (serija 2D), benzodifurani (2C-B) in fenetilaminom podobne spojine (p-metoksimetamfetamin - PMMA). (14) Določene derivate 2,5-dimetoksifenetilamina (2C-H), ki je osnovna molekula spojin, kot so npr. 2C-B, 2C-T-2, 2C-T-7, 2C-E, 2C-I, 2C-C, 2C-N, s skupnim tržnim imenom imenujemo tudi »Nexus«. Najpopularnejši Nexus je 2C-B in ker gre za 2,5-dimetoksi derivate, v literaturi zasledimo poimenovanje za celotno skupino 2,5-dimetoksi superdroge. (16)

Z uporabo različnih fenetilaminov lahko dosežemo različno jakost halucinogenega in stimulirajočega učinka. Na razmerje psihoaktivnih učinkov vpliva mehanizem delovanja. Spojine, ki v večji meri povzročajo sproščanje serotonina, bodo sprožile halucinacije (LSD podobne spojine), medtem ko imajo spojine, ki povzročijo povečano izločanje dopamina, bolj stimulativen učinek (kokainu podobne spojine). (17) Različne serije fenetilaminov se med seboj razlikujejo v majhnih modifikacijah v strukturi, njihov psihoaktivni učinek pa je velikokrat odvisen od zaužite količine. Učinki so pri manjših odmerkih stimulativne narave, kar pomeni, da imajo večji vpliv na sproščanje serotonina, medtem ko pri velikih odmerkih pride do halucinacij in entaktogenih učinkov zaradi povečane koncentracije dopamina. (14, 17, 18)

Spojina iz skupine fenetilaminov, ki je bila vzrok dveh obravnavanih zastupitev z NPS, je bila 25I-NBOMe.

1.3.2 TRIPTAMINI

Triptamini so naravno prisotne spojine, ki jih sestavlja benzenski in pirolni obroč s stransko verigo alkilamina (indol alkilamini). Pojavljajo se kot naravne halucinogene

spojine v določenih rastlinah (napitek ayahuasca²) in glivah (psilocin, psilocibin, dimetiltriptamin – DMT) ter kot nevrotansmitterji v živalih (bufotenin oziroma 5-HO-DMT) in človeku (serotonin, melatonin). (19, 20) Gre za monoaminske alkaloidne s psihedeličnim učinkom, ki nastanejo z dekarboksilacijo aminokislinske triptofana, z različnimi modifikacijami pa se spreminja fizično in psihično delovanje spojin v telesu. Nove analoge serotonergičnih halucinogenih triptaminov pripravljajo z različnimi modifikacijami na dušikovem atomu ali alfa-ogljiku na stranski verigi ter na 4. ali 5. mestu benzenskega obroča. S spremembami nastajajo nove aktivne spojine s toksičnimi lastnostmi. Njihova zloraba povzroči hitro vidne učinke in visoko tveganje zastrupitve, saj so toksični že v majhnih odmerkih. Rekreativna uporaba triptaminov je kot legalna alternativa znanim klasičnim halucinogenim spojinam (DMT, psilocibin, fenilalkilamin (2C-B) in LSD postala priljubljena zaradi njihovih halucinogenih in psihedeličnih lastnosti). Sintetični triptamini delujejo agonistično na receptor 5-HT_{2A}, ki prenaša učinke halucinogenov. V nasprotju s klasičnimi triptamini v literaturi lahko zasledimo, da imajo nekateri izmed njih tudi stimulatívno delovanje. Te učinke pripisujejo njihovem delovanju še na preostale serotoninske (5-HT₂ in 5-HT₁) in ne-serotoninske receptorje. (20) Nekateri derivati triptaminov v klasifikaciji novih psihoaktivnih snovi so: alfa-metiltriptamin (AMT, »alfa-O«), 4-acetoksi-N,N-dimetiltriptamin (4-AcO-DMT, »psilacetin«), 4-acetoksi-N,N-diizopropiltriptamin (4-AcODiPT, ipracetin), 5-metoksi-N,N-dimetiltriptamin (5-MeO-DMT, analog bufotenina), 5-metoksi-N,N-diizopropiltriptamin (5-MeO-DiPT, »Foksi-metoksi«) in njegov novejši analog 5-metoksi-N-metil-N-izopropiltriptamin (5-MeO-MiPT). (19, 21) Učinki triptaminov, odgovorni za vse večjo popularnost med mladimi uporabniki, se razlikujejo glede na vrsto zaužitja (peroralno, inhalacija ali injiciranje), odmerek in razpoloženje posameznika. (22, 19) Študije kažejo, da je stimulatívni učinek bolj verjeten pri alfa-metiliranih triptaminih v majhnih odmerkih, medtem ko večji odmerki povzročajo vizualne halucinacije. Opisane halucinogene nove psihoaktivne snovi povzročajo močne spremembe dožemanja in zaznavanja, premike v zavedanju, bolj doživeto občutenje, zvočne in vidne halucinacije, občutek nerealnosti in depersonalizacijo. Ob primarno želenih učinkih pa so triptamini

² Ayahuasca – pijača perujskih indijancev iz rastlin *Psychotria viridis* (DMT) in *Banisteriopsis caapi* (harmin in hamalin – delujeta kot inhibitorja MAO A), ki ima s tako kombinacijo spojin halucinogene učinke.

znani po možnih »bad trip«³ izkušnjah, ki se kaže kot podaljšano psihotično stanje z napadom panike, depresivnimi reakcijami in fenomenom »flashback«⁴. Ostali stranski učinki, ki se lahko pojavijo, so zlasti ataksija, hiper-refleksija, mišični krči, agitiranost, psihoza in paranoja, zmedenost, delirij, kratkotrajna amnezija in katalepsija. (22)

Klinični primer edine zlorabe sintetičnega triptamina 5-MeO-DiPT v letu 2014, ki je bil obravnavan v UKC v Ljubljani, je opisan v poglavju Rezultati.

1.3.3 SINTETIČNI KANABINOIDI

Sintetični kanabinoidi so skupina v laboratoriju sintetiziranih snovi, ki imajo podobne farmakološke učinke kot tetrahidrokanabinol (THC), kljub temu da je v večini primerov njihova kemijska struktura popolnoma drugačna. Gre za nepolarne, lipofilne spojine, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje CR1⁵ in CR2⁶) kot endogeni ligand anandamid. Sintetični kanabinoidi, ki jih uvrščamo med NPS, delujejo predvsem kot agonisti na CR1. Klasični kanabinoidi, kot je THC, imajo dibenzopiranski obroč, medtem ko gre pri neklasičnih agonistih kanabinoidnih receptorjev za popolnoma drugačne spojine. (23, 24) Glede na kemijsko strukturo lahko razdelimo sintetične kanabinoide v 6 skupin.

³ Bad trip – iz ang.; poimenuje s psihoaktivno snovjo izzvano psihozo ali slabo izkušnjo ob njenem uživanju.

⁴ Flashback – iz ang.; močno, nekontrolirano podoživljanje neljubega, travmatičnega dogodka ali psihoze.

⁵ CR1 najdemo v možganih in hrbtenjači – agonisti sprožijo podobne psihološke in psihotropne učinke kot kanabis.

⁶ CR2 nahajajoč se v vranici in celicah imunskega sistema – vezava nanj lahko sproži ali modulira odziv imunskega sistema.

Preglednica I – Skupine sintetičnih kanabinoidov (povzeto po 25)

1. Klasični kanabinoidi

Sintetični strukturni analogi THC-ja in ostalih snovi v kanabisu (AM-411, AM-906, HU-210)

2. Neklasični kanabinoidi

Cikloheksilfenoli ali 3-arilcikloheksanoli (CP-55,244, CP-55,940, CP-47,497)

3. Hibridni kanabinoidi

Kombinacija klasičnih in neklasičnih kanabinoidov (AM-4030)

4. Aminoalkilindoli

- | | |
|---|--|
| a) Naftoilindoli (JWH-018, JWH-073,
JWH-122, JWH-210) | e) Ciklopropoilindol (UR-144, XLR-11) |
| b) Fenilacetilindoli (JWH-250, JWH-251) | f) Adamantoilindoli (AB-001, AM-1248) |
| c) Benzoilindoli (Pravadolin, AM-694, RSC-4) | g) Indol karboksamidi (APICA, STS-135) |
| d) Naftilmetilindoli (JWH-184, AM-2233) | |

5. Eikozanoidi

Endokanabinoidi, kot je anandamid in njegovi sintetični analogi (metanandamid)

6. Različne spojine kot ostali kanabinoidi

Diarilpirazoli (Rimonabant®), naftoilpiroli (JWH-307), naftilmetilideni (JWH-176) in indazol karboksamid (APINACA, AKB-48F, CUMYL-PINACA)

Sintetične kanabinoide je dandanes moč dobiti preko raznih spletnih trgovin. Najdemo jih v obliki suhih praškov ali tekočin, ki se razpršijo po posušenih delih rastlin ali v ampulah s tekočino namenjeno za dodajanje v elektronske cigarete. Ker gre za dokaj hlapljive snovi, je najpogostejša aplikacija inhaliranje (s kajenjem ali z vaporizacijo), kar dodatno prepriča uporabnike, da gre za snovi, ki so naravno prisotne v marihuani.⁷ Med leti 2004 in 2008 so se na trgu pojavili kot zeliščna mešanica pod imenom »K2« oziroma »Spice« (Spice Gold, Spice Silver, Galaxy, Solar, Atomix in podobno). »Spice« je bila dolgo časa legalna alternativa marihuani na osnovi različnih zelišč, ki naj bi imele podobne učinke THC-ju. Običajnim rastlinam na deklaracijskem listu v mešanici »Spice« se dodaja sintetične kanabinoide, da delujejo psihoaktivno. Učinki delovanja sintetičnih kanabinoidov so močnejši in zadostuje že v količini manj kot 1 miligrama za doseganje podobnih psihoaktivnih učinkov kot pri naravnih. Zelo nizke količine teh spojin v mešanicah, kot je »Spice«, so razlog težav pri odkrivanju in dokazovanju njihove prisotnosti. To analizo otežuje kompleksna sestava mešanice vseh zelišč in dodatki, kot je tokoferol (vitamin E),

⁷ Marihuana – posušeni in zdrobljeni delci konoplje (Kanabis - Cannabis sativa), rastline, v kateri je naravno prisotna psihoaktivna snov THC.

ki deluje kot antioksidant in maskirna snov. (24, 26) Prvi je bil leta 2009 potrjen kot glavna sestavina »Spice« analog cikloheksilfenola CP 47,497. Po tej potrditvi so se mnogi sintetični kanabinoidi uvrstili na seznam prepovedanih substanc v različnih državah, leta 2013 tudi na Seznam I o Prepovedanih drogah v RS. To dejanje je izboljšalo nadzor nad že znanimi sintetičnimi kanabinoidi, hkrati pa pospešilo razvoj njihovih novih derivatov ter podobnih spojin z namenom izogiba zakonskemu nadzoru. (5, 27) Zaradi slabega poznavanja njihovega delovanja, vprašljivega izvora in čistosti spojin njihova zloraba postaja vse bolj tvegana za uporabnike. Ob pozitivnih psihoaktivnih učinkih, kot so: »izboljšanje razpoloženja, sprostitev, bolj doživeto zavedanje sebe in okolice«, imajo sintetični kanabinoidi še mnogo nepredvidljivih in neraziskanih učinkov, ki močno ogrožajo zdravje človeka. Nekateri izmed njih se kažejo kot psihoza (halucinacije, zmedenost, paranoja), bolj resni neželeni učinki pa so pospešeno bitja srca, epileptični napadi, bruhanje, nasilno vedenje, samomorilske misli, hipertenzija, okvara ledvic in nenazadnje tudi povečanje verjetnosti smrti. (23) Tekom naše analize obravnavanih zastrupljencev v letu 2014 smo imeli primer množične zastrupitve na delovnem mestu zaradi rokovanja s sintetičnim kanabinoidom CUMYL-PINACA v obliki rumenkaste tekočine, namenjene za polnitev e-cigaret. Podrobnejši opis kliničnega primera je opisan kot primer 1 v poglavju 4.6. Klinični primeri.

1.3.4 SINTETIČNI KATINONI

Kationon in katin (molekulska formula v Prilogi 1) najdemo v naravi v listih rastline kat (Catha Edulis). Zaradi stimulativnih učinkov rastline je žvečenje svežih katovih listov predvsem v državah Afrike zelo priljubljeno. Velikokrat je del verskih obredov za izrazitejše doživetje, zbranost in lažje dojetje. (28) Zaradi znanih učinkov naravno prisotnih spojin v katu so sintetizirali vrsto derivatov kationona za namene zlorabe pozitivnih psihoaktivnih učinkov tovrstnih spojin. Zgoraj omenjeni kationon in katin (imenovan tudi norpseudofedrin) sta glavni komponenti s psihoaktivnimi lastnostmi v omenjeni rastlini. Obe spojini sta že uvrščeni na seznamih Konvencije Združenih narodov o psihotropnih snoveh iz leta 1971, prav tako tudi sintetični metkatinon ter dve zdravilni učinkovini pirovaleron in amfepramon, včasih uporabljeni kot učinkovini za zmanjševanje apetita. Mnogi sintetični katinoni so se predvsem med leti 2005 in 2010 zelo hitro razširili po vsej Evropi. Danes so ene bolj nadzorovanih NPS. Mnoge države so sintetične katinone že prepovedale in s tem zmanjšala možnost dostopa do teh spojin. Med drugim je katinone

prepovedala tudi Kitajska, od koder so jih uvažali. V Sloveniji je večina znanih katinonov, ki se uporabljajo za namen zlorabe, že na seznamu skupine I prepovedanih drog. (12, 29, 30)

Sintetični katinoni so ketonirani amfetamini oziroma derivati spojine 2-amino-1-fenil-1-propanona. Vpliv ketonske skupine na beta ogljiku zmanjša jakost učinka katinonov v primerjavi s spojinami brez ketonske skupine. Ketonska skupina namreč poveča polarnost spojine in zaradi tega se prehodnost v CŽS zmanjša. Tako delovanje zahteva višje odmerjanje, kar je razlog, da prihaja pri zlorabi katinonov do izrazitejših neželenih učinkov. (12)

Najbolj razširjeni so N-alkilirani sintetični katinoni. V to skupino uvrščamo derivate metilona (MDMC) in metkatinona. Najbolj znana predstavnika sta mefedron (4-metilmetkatinon ali 4-MMC) in njegov izomer 3-metilmetkatinon (3-MMC, v Sloveniji tako imenovan »sladoled«, prvič poročan o uporabi leta 2012). Gre za sintetična stimulantna, podobna amfetaminu glede na kemijsko zgradbo in glede na psihoaktivne učinke. Zloraba teh spojin se kaže v začasnem izboljšanju fizikalnih in mentalnih sposobnosti. Kot derivata amfetamina delujeta na CŽS, kot katinon pa izkazujeta entaktogene učinke podobne ekstaziju (na primer MDMA). (12, 31) Mehanizem delovanja mefedrona je povezan z inhibicijo prenašalcev v plazemskih membranah za privzem kateholaminov (prenašalci za serotonin, dopamin in noradrenalin), vendar pa so v nasprotju z amfetamini in MDMA katinoni šibkejši inhibitorji in ne inhibirajo vezikularnih monoaminskih transporterjev. Mnogi drugi derivati katinonov so ravno tako kot mefedron in 3-MMC na seznamu prepovedanih drog v RS, npr.: etkatinon (danes vse pogostejši 4-MEC oziroma 4-metil etkatinon), flefedron (fluorometkatinon – FMC), bufedron, efedron, metedron (metoksimetkationon) in brefedron (bromometkationon). Za nekatere od naštetih je glede na njihovo katinonsko strukturo zgolj predvideno podobno psihoaktivno delovanje, vendar ni dovolj uradnih kliničnih poročil, da bi lahko natančno opisali njihove učinke. (12, 5, 29)

1.4 Nadzor NPS v Sloveniji

V Republiki Sloveniji (RS) je nadzor nad NPS urejen po evropskih, mednarodnih zahtevah. Izvaja se tako na področju za boj proti kriminalu in korupciji, kot tudi na področju zdravstvenega vidika zlorabe psihoaktivnih snovi. Slovenija je kot članica

Evropske Unije vključena v program Evropskega centra za spremljanje drog in odvisnosti od drog (European Monitoring Center for Drug and Drug Abuse – v nadaljevanju EMCDDA), ki zbira podatke in poročila o drogah iz držav članic EU in je prav tako tudi članica Urada Združenih Narodov za droge in kriminal (United Nations Office on Drugs and Crime – v nadaljevanju UNODC). Obe organizaciji sta opisani v poglavju Nadzor NPS v Evropi in po svetu, tukaj pa ju omenjamo, ker postavljata temelje zahtevam za nadzor nad NPS tudi v RS. (32, 33)

Novi psihoaktivni snovi, kot tudi vse prepovedane droge, so v RS nadzorovane po predpisih iz Kazenskega zakonika o kaznivih dejanjih zoper človekovo zdravje (UL RS, št. 55/08, 66/08 in 39/09 – 186. in 187. člen), z Zakonom o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (UL RS, št. 108/99, 44/00, 2/04 – ZZddrl-A in 47/04 – ZdZP Z) ter z Zakonom o preprečevanju uporabe prepovedanih drog in obravnavi uživalcev prepovedanih drog (UL RS, št. 98/99). Na podlagi zapisanih predpisov za nadzor nad drogami v RS so 2. aprila 2014 sprejeli Resolucijo o nacionalnem programu na področju prepovedanih drog 2014-2020 (ReNPPD14-20). Resolucija sledi načelom, ki izhajajo iz Ustave RS zakonodaje, konvencij Organizacije Združenih Narodov (OZN) in predpisov EU iz dveh temeljnih političnih aktov – Strategija EU na področju drog 2013-2020 in Akcijski načrt EU za boj proti drogam 2013-2016, ki temeljita na treh konvencijah (OZN). Te so Enotna konvencija o mamilih (l. 1961), Konvencija o psihotropnih snoveh (l. 1971) in Konvencija proti nezakonitemu prometu z narkotičnimi in psihotropnimi snovmi (l. 1988). Gre za nazoren prikaz in postopke, ki potekajo v boju proti prepovedanim drogam, pridobivanje in analiziranje informacij o prepovedanih substancah in njenih uporabnikih ter za našo nalogo ključnega pomena, njihovo obravnavo v okviru zdravstva. (34)

Financiranje ukrepanja ob pojavu NPS ali novih oblik uporabe drog, ki na kakršenkoli način ogrožajo zdravje človeka, gre iz proračuna Ministrstva za zdravje in je namenjeno hitremu uvajanju novih programov, usposabljanju zdravstvenih delavcev in obveščanju javnosti. (34) Za osrednjo Slovenijo ima to nalogo Center za zastupitve v UKC Ljubljana, ki prav tako vodi Register zastupitev Republike Slovenije, kamor se poročajo vse prijavitelne zastupitve in od koder smo pridobili informacije za namen analize obravnavanih zastupitev z NPS. (35) Trenutno se v Sloveniji neprestano dopolnjuje in razvija dokumentacijski center, ki s poenotenimi metodologijami zbira informacije v okviru različnih vladnih in nevladnih organizacij o celoviti oceni stanja na področju

prepovedanih drog. Samo z dobrim informacijskim sistemom se lahko zagotavlja hitra in učinkovita podpora za načrtovanje in izvajanje nadzora nad NPS, ki se v zadnjih letih vse pogosteje pojavljajo na trgu. (34) CZ v UKC Ljubljana je eden izmed organov, ki obravnavane in prijavljene zastrupitve beleži v informacijski sistem Shakespeare. Informacije o NPS so na ta način dostopne tudi drugim organizacijam, ki združujejo in analizirajo podatke za zgodnje odkrivanje, sprotno obveščanje in izdelavo letnih poročil, ki so ključnega pomena na mednarodni ravni. V RS skrbi za to enota Europol in Informacijska enota za prepovedane droge, v tujini pa Europol in EMCDDA. (36) Shematski prikaz organov in potek sistema za zgodnje opozarjanje o NPS v Sloveniji je prikazan v Prilogi 3.

1.4.1 INFORMACIJSKA ENOTA ZA PREPOVEDANE DROGE

International Unit for Illicit Drugs (IUID)

Je del Nacionalnega inštituta za javno zdravje NIJZ (National Institute of Public Health of the Republic of Slovenia NIPH), ustanovljena marca leta 2001. Je del programa Reitox, ki je natančneje opisan v naslednjem poglavju. Deluje kot nacionalna kontaktna točka oziroma »National focal point« (v nadaljevanju NFP) v sklopu zahtev Evropske Unije po natančno določeni evropski metodologiji na področju prepovedanih drog. Med njenimi pomembnejšimi nalogami sta sodelovanje pri vzpostavitvi sistema za zgodnje opozarjanje na nacionalni ravni in nadaljnje poročanje na mednarodno raven. (36)

1.5 Nadzor NPS v Evropi in po svetu

Nadzor nad NPS v Evropi in po svetu opravljajo različne organizacije, ki poskušajo s pridobivanjem in medsebojno izmenjavo informacij, v najkrajšem možnem času zmanjšati širjenje in razvoj NPS. V Evropski uniji (EU) je ena najbolj aktivnih organizacij na področju prepovedanih psihoaktivnih substanc EMCDDA s sedežem v Lizboni na Portugalskem, ki tesno sodeluje tudi z ostalimi evropskimi in svetovnimi organizacijami. Take so na primer UNODC, Pompidou Sveta Evrope, Svetovna zdravstvena organizacija WHO (World Health Organization), Svetovna carinska organizacija WCO (World Custom Organization), Mednarodna organizacija kriminalistične policije Interpol in Evropski urad za policijo- Europol. (36) EMCDDA je bolj osredotočena na spremljanje in odkrivanje NPS ter nadzor nad njimi znotraj EU. S tesnim sodelovanjem z Europolom in Evropsko

agencijo za zdravila skrbi za hitro odkrivanje, poročanje in reakcijo na trenutno stanje na področju NPS in posledice, ki nastajajo zaradi njihove zlorabe. S tem namenom je bil leta 1997 (prenovljen in okrepljen leta 2005) ustvarjen tudi Sistem za zgodnje opozarjanje (Early warning system – v nadaljevanju EWS), ki vodi skozi postopke ob prvih informacijah o NPS v EU. (37) Shema delovanja EWS v 3 korakih je predstavljena v Prilogi 4. Prikazuje postopke, ko članice EU posredujejo naprej prve informacije o novih psihoaktivnih spojinah. Svet EU lahko zahteva oceno tveganja na podlagi katere se Evropska Komisija odloči za nadaljnje ukrepe nadzora. Pomembna točka v sistemu EWS je Evropska informacijska mreža za droge in odvisnosti imenovana »Reitox« (iz francoščine: Réseau Européen d'Information sur les Drogues et les Toxicomanies), ki jo koordinira EMCDDA. Gre za povezovanje nacionalnih kontaktnih točk (NFP), ki so odgovorne za posredovanje informacij na mednarodno raven iz področja novih kot tudi že obstoječih psihoaktivnih snovi. Sestavljajo jo vse članice EU, trenutno je to 28 držav, vključeni sta še državi Norveška in Turčija ter Evropska Komisija. Glavne naloge NFP so zbiranje in spremljanje podatkov, analiza in interpretacija zbranih informacij, sestavljanje in posodabljanje nacionalnih poročil, velik delež pa prispevajo s sodelovanjem v sistemu EWS za zgodnje odkrivanje novih psihoaktivnih snov oziroma sintetičnih drog. (38)

Pomembno vlogo ima tudi Urad za Združene Narode za nadzor nad drogami – UNODC s sedežem na Dunaju v Avstriji. Zlorabo NPS vidi kot zdravstveni problem za posameznika kot tudi za državo. Od leta 2013 ima vzpostavljen svoj sistem za svetovanje ob zgodnjem odkrivanju NPS, imenovan EWA – Early Warning Advisory. (39)

1.5.1 MEDNARODNE ORGANIZACIJE

Pompidou Sveta Evrope, Svetovna zdravstvena organizacija – WHO, Svetovna carinska organizacija – WCO, Interpol in Europol ter druge vladne in nevladne organizacije

Zgoraj naštetih so le nekatere od mnogih organizacij, ki v veliki meri sodelujejo v boju proti uporabi, razvoju in ilegalnemu trgovanju z novimi psihoaktivnimi snovi. Delujejo po svojih zastavljenih programih, njihove prednosti pa so medsebojne povezave in vzpostavljene mednarodne informacijske mreže, ki omogočajo hiter prenos novih informacij. (36)

1.6 Poročilo o NPS za leto 2014

Zaradi povečane dosegljivosti novih psihoaktivnih snovi na evropskem trgu je v zadnjih letih čedalje več intervencij in opozoril državam članicam EU za ureditev nadzora in opozarjanja na področju psihoaktivnih substanc.

1.6.1 EMCDDA POROČILO

Samo v letu 2014 se je število na novo odkritih snovi v primerjavi z letom 2013, ko so poročali o 81 NPS, povečalo za četrtno. Skupno je bilo v letu 2014, kot prvič omenjenih, v sistemu za zgodnje opozarjanje EWS v EU, prijavljenih 101 novih psihoaktivnih snovi. Od tega je bilo največ sintetičnih katinonov in kanabinoidov. Nekaj manj je bilo fenetilaminov, sintetičnih opioidov, triptaminov, benzodiazepinov in arilalkilaminov, 13 spojin pa je takih, ki jih zaradi njihove kemijske strukture, ne moremo uvrstiti v skupine glede na uporabljeno klasifikacijo. Slika 1 prikazuje graf s točnimi številkami vseh prijavljenih NPS med letoma 2005 in 2014. Do leta 2015 je tako v sistemu za zgodnje opozarjanje EMCDDA prijavljenih več kot 450 novih psihoaktivnih snovi.

V letu 2014 je EMCDDA izdala 16 opozoril na področju javnega zdravja zaradi primerov s hujšimi posledicami ob uporabi NPS, zahtevane pa so bile tudi ocene tveganja za 6 novih psihoaktivnih snovi: 25I-NBOMe, AH-7921, metoksetamin, MDPV, 4,4'-DMAR in MT-45. (40)

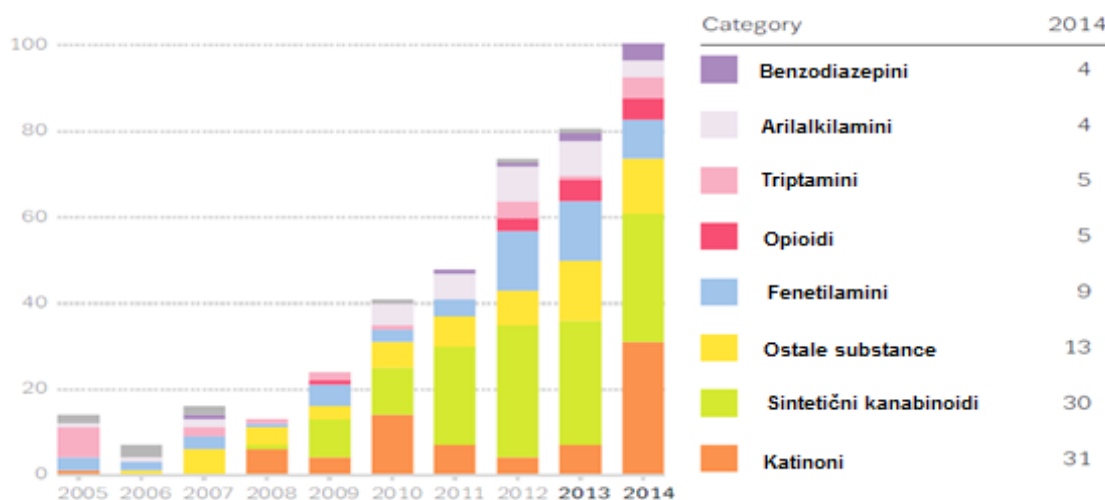
1.6.2 POROČILO O NPS V SLOVENIJI

V Sloveniji skrbi za identificiranje NPS Nacionalni forenzični laboratorij, ki jih je v letu 2014 identificiral 38, od tega je bilo 7 takih spojin, ki so bile kot prvič prijavljene nove psihoaktivne snovi in so prikazane v preglednici Priloge 5. (41)

1.6.3 UNODC POROČILO

EWS UNODC znotraj programa SMART je v letu 2014 prejel prijave NPS iz 95 držav članic UNODC. 39 držav v Evropi, 27 azijskih držav, 14 afriških, 13 ameriških in 2 državi iz Oceanije je poročalo o NPS. Od skupno prijavljenih NPS (450) je bilo 69 spojin takih, ki so v sistemu prijavljene prvič, od tega 25 sintetičnih kanabinoidov, 16 fenetilaminov, 16 sintetičnih katinonov, 2 aminoindana, 2 triptamina in 8 ostalih spojin. (39)

Števílo novih psihoaktivnih snovi, ki so bile prijávljene na EU EWS (sistem za zgodnje opozarjanje) v obdobju med 2005 in 2014.



Slika 1 - Prikaz števila novih psihoaktivnih snovi med leti 2005 in 2014 glede na letna poročila Evropski Uniji s sistemom zgodnjega obveščanja (EWS) (Prirejeno po 41)

1.7 Odkrivanje in določanje NPS

Najpomembnejši korak pri zmanjševanju tveganja za zdravje ljudi zaradi zlorabe NPS je dober informacijski sistem za zgodnje odkrivanje NPS in njihova hitra identifikacija. Gre za zahtevne korake, saj se zaradi neprestanega razvoja novih substanc in novih načinov transportiranja do sedaj vzpostavljeni sistemi ne obnesejo zmeraj. UNODC s programoma EWA – Early Warning Advisory in ICE – International Collaborative Exercise spodbuja laboratorije, da še naprej identificirajo NPS z različnimi postopki. Laboratorijem ponuja veliko bazo podatkov in informacij o analiznih metodah, referenčnih spektrih in standardih, od leta 2008 pa ima vzpostavljen tudi program SMART (Synthetics Monitoring: Analyses, Reporting and Trends), ki zagotavlja državam članicam UNODC podporo za laboratorijsko osebje, izvrševanje kazni in raziskovalce, da pridobijo in uporabljajo že znane informacije o NPS. Vsi programi olajšujejo spletno izmenjavo podatkov in omogočajo izboljšave pri razvrščanju in analizi NPS. (42, 43, 44)

Kljub mnogim hitrim testom za določene psihoaktivne snovi se oblasti zavedajo tudi neučinkovitosti trenutnih metod za toksikološka testiranja bioloških vzorcev pri odkrivanju zaužitih NPS. Povečuje se potreba po izboljšanju zmogljivosti toksikoloških laboratorijev in razvoju hitrih, vsestranskih testov za prepoznavanje NPS. Trenutno je najbolj uporabna tehnologija določanja NPS masna spektrometrija (MS), s katero lahko zaznamo več sto spojin pri nizkih koncentracijah in se v prihodnosti pričakuje, da bo bistveno prispevala k

razširitvi diagnostičnega spektra pri toksikološki analizi NPS, kot tudi njihovih derivatov in presnovkov. Ostale ravno tako pomembne analitične tehnike v toksikoloških in forenzičnih laboratorijih so tehnike sklopljene kromatografije z masno spektrometrijo (GC-MS, LC-MS, LC-MS/MS), tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (HPLC), nuklearna magnetna resonanca in analize z referenčnimi standardi ter primerjava fizikalnih lastnosti. Spletne baze podatkov že omenjenih programov s strani UNODC so vir informacij, masnih spektrov, identifikacijskih postopkov in aktualnih sprememb v svetu. (44)

Trenutno stanje zahteva drugačne pristope za odkrivanja in določanja NPS predvsem v bioloških vzorcih. Ti bi služili kot ključni dejavnik pri nujnih primerih za hitrejše in učinkovitejše pristopanje k zdravljenju zastrupitev z NPS.

2 NAMEN DELA

Število novih psihoaktivnih snovi se vsako leto povečuje in nadzor nad njihovo uporabo je vse bolj otežen. Najpogostejši viri pridobivanja informacij o njihovi uporabi so različni informacijski sistemi in organizacije, ki zbirajo podatke s strani uporabnikov in policijskih poročil ter zdravstvene ustanove, ki obravnavajo hujše primere zastrupitev z NPS.

Namen te magistrske naloge je s pomočjo retrospektivne analize pregledanih podatkov ugotoviti, katere nove psihoaktivne snovi so se v letu 2014 pojavljale pri obravnavanih zastrupitvah v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Pregledali bomo zastrupitve odraslih, polnoletnih oseb, ki so bile obravnavane na enem izmed oddelkov UKC Ljubljana (Internistična prva pomoč - IPP, Nujna medicinska pomoč - NMP in Center za zastrupitve – CZ). Gre za retrospektivni pregled obdobja enega leta, in sicer od 1. januarja 2014 do 31. decembra 2014. Preverja se bolnike, ki so bili v tem času sprejeti na oddelek Internistične prve pomoči in morebitno nadaljnjo obravnavo na Centru za zastrupitve v UKC Ljubljana in znotraj teh primerov analizirati vse tiste, ki so bili sprejeti zaradi zastrupitve z novimi psihoaktivnimi snovmi in GHB.

Zanimali nas bodo podatki o vseh poročanih NPS, ki so se pojavile v Sloveniji v letu 2014 ter koliko je bilo v istem letu skupno vseh obravnavanih zastrupitev z NPS v UKC Ljubljana. V nadaljevanju nas bodo iz dobljenega vzorca obravnavanih primerov v UKC Ljubljana zanimale starostne skupine in spol bolnikov oziroma zastrupljenec. Pri tem bomo ravno tako preverjali, v katerih dneh v tednu so bile zastrupitve bolj pogoste, ali gre za namerno ali nenamerno zastrupitev in analizirali njihovo klinično sliko.

Zastrupitve z NPS so nepredvidljive in klinična slika se lahko od primera do primera močno razlikuje. Naš namen bo izpostaviti tiste znake zastrupitve s posameznimi psihoaktivnimi snovmi, na podlagi katerih lahko predvidevamo, za katero vrsto snovi gre, jih ovrednotiti glede na njihovo delovanje in simptome, ki jih povzročajo (simpatikomimetični toksindrom, seroteninski toksindrom, simpatikolitični toksindrom z depresijo CŽS – Priloga 1) in ugotoviti, ali je na podlagi klinične slike možna ocena resnosti zastrupitve.

Za boljšo predstavo o samih primerih, iz katerih bomo pridobivali potrebne informacije, bomo prikazali še izstopajoče klinične primere zastrupitev z NPS in primere zastrupitve s

primerjalnimi PS, ki so bili obravnavani v UKC Ljubljana v letu 2014 in jih natančneje opisali.

Zanimale nas bodo predvsem informacije iz hetero-anamneze⁸: klinična slika, resnost in namen zastrupitve, urgentni ukrepi in terapija v UKC Ljubljana ter izid obravnavane zastrupitve.

Na podlagi rezultatov bomo v razpravi komentirali spodaj zapisane hipoteze naših predvidevanj in pričakovanj po analizi rezultatov:

- I. *V letu 2014 je bilo v UKC v Ljubljani obravnavanih več zastrupitev z novimi psihoaktivnimi spojinami v primerjavi s številom obravnavanih zastrupitev za izbrane skupine rekreacijskih PS (amfetamin/metamfetamin in GHB).*
- II. *Pri večini primerov zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi zaradi njihove rekreacijske uporabe gre za osebe, mlajše od 25 let.*
- III. *Predoziranje z NPS vodi do nepredvidljivih učinkov ter posledično pogostejšo obravnavo na oddelku Centra za zastrupitve v primerjavi z zastrupitvami z amfetamini, metamfetamini in GHB.*
- IV. *Več primerov obravnavanih zastrupitev v UKC v Ljubljani pričakujemo ob koncu tedna (petek, sobota, nedelja).*

⁸ Hetero-anamneza je »objektivna« anamneza, ki jo o bolniku povejo svojci, očitvidci. Pomembna je zlasti pri poškodovancih, ki so izgubili zavest, pri duševnih bolnikih

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Opis preiskovancev

V raziskavo smo vključili odrasle, polnoletne osebe, ki so bile v času od 1.1.2014 do 31.12.2014 obravnavane na oddelku Internistične prve pomoči (IPP) in/ali Centru za zastrupitve (CZ) v UKC Ljubljana zaradi predvidene akutne zastrupitve ob uporabi novih psihoaktivnih snovi. Upoštevali smo osebe, ki so na podlagi anamneze, hetero-anamneze, kasnejših toksikoloških analiz bioloških vzorcev ali osebne izpovedi nakazovale verjetnost zlorabe NPS in so se zadrževale v času zastrupitve na območju osrednje Slovenje, ki ga pokriva UKC Ljubljana. Tekom raziskave smo upoštevali načela Helsinško-tokijske deklaracije in Zakon o varstvu osebnih podatkov (Uradni list RS, št. 94/07).

Pri zbiranju podatkov smo zaradi majhnega vzorca dodali še zastrupitve z rekreacijskimi drogami s stimulirajočim delovanjem na CŽS (amfetamin / metamfetamin) in zaviralnim delovanjem na CŽS (GHB), ki so bile vzrok zastrupitvam v primerljivi skupini ljudi (starost, spol, okoliščine uporabe).

Podatki so bili pomembni za statistično primerjavo. Razvrstili smo jih v tri skupine:

- Skupina 1: 12 oseb, zastrupljenih z novimi psihoaktivnimi snovmi
- Skupina 2: 10 oseb, zastrupljenih z amfetamini ali metamfetamini
- Skupina 3: 14 oseb, zastrupljenih z gama-hidroksibutanojsko kislino (GHB)

3.2 Potek dela

Začetek raziskovalnega dela smo začeli spomladi 2015, kar nam je zagotovilo podrobnejše in potrjene podatke za preteklo leto 2014. Pridobivanje podatkov za analizo smo sprva izvajali iz knjig na oddelku Internistične prve pomoči (IPP), kjer so ročno vpisani podatki vseh obravnavanih oseb, ki so bile kadarkoli sprejete na oddelek IPP, ne glede na vzrok ali razplet. Zapisani so datum sprejema, osnovni podatki o sprejeti osebi, sprejemna diagnoza, laboratorijska slika, klinična slika in diagnoza ob zaključku pregleda. V letu 2014 je bilo vpisanih v knjigo 23.552 primerov, izmed katerih smo iskali tiste, ki so nakazovali na možnost zastrupitve. Znotraj tega vzorca smo nato poiskali zastrupitve z novimi in neznanimi psihoaktivnimi snovmi ter dodatno še vse zastrupitve z amfetamini, metamfetamini in spojino GHB. V nadaljevanju smo rezultate preverili v bolnišničnem računalniško-informacijskem sistemu (RIS) Hipokrat, kjer smo pridobili več podrobnosti o

posameznih primerih. RIS Hipokrat beleži celoten popis obravnavanih primerov z anamnezo, statusom, vsemi opravljenimi preiskavami in terapijami ter odpustnim pismom. Ti podatki so bili ključni za podrobnejšo analizo kliničnih primerov in načina njihovega zdravljenja.

Obravnavane primere smo vnesli v Register zastрупitev Republike Slovenije. Sistem je bil vzpostavljen leta 2011 in ga vodi Center za zastрупitve UKC Ljubljana. Ima pomembno vlogo pri pregledu zastрупitev iz celotne Slovenije kot tudi preventivno in izobraževalno vrednost. Je eden izmed glavnih virov o uporabi NPS in ostalih PS za posredovanje informacij Informacijski enoti za prepovedane droge na NIJZ in posredno poročanje za letno poročilo EMCDDA.

V Register zastрупitev RS smo vnesli zahtevane podatke, ki jih sistem potrebuje za nadaljnje statistične raziskave, za nas pa so bili pomembni predvsem:

1. Dan in ura zastрупitve
2. Spol in starost
3. Okoliščine zastрупitve
4. Klinična slika zastрупljenca
5. Vrsta in količina vzroka zastрупitve
6. Urgentno ukrepanje in terapija
7. Opombe/komentar

Sočasno z vnosom v Register zastрупitev RS smo podatke vnašali tudi v program Excel. Z Excelovo tabelo je bilo podatke lažje pregledati in jih smiselno prikazati z grafi. Spremljali smo sledeče parametre in jih po statističnem pregledu prikazali v Preglednicah IV in V:

- identifikacijska številka (nanašajoča se na primer, zapisan v Registru zastрупitev RS),
- vzrok zastрупitve (skupina in ime psihoaktivne snovi),
- spol in starost,
- ura in dan v tednu (ura: 0-24; dan: 1-7),
- okoliščine zastрупitve (rekreativno, kriminalno dejanje, TS⁹),
- klinična slika (parametri iz izvidnih listov – označevanje z 1 in 0 za program SPSS),
- ukrepi in zdravljenje (označevanje parametrov z 1 in 0 za program SPSS).

⁹ TS – tentative suicide – izraz uporabljen v medicinski terminologiji za poskus samomora

Naš vzorec so predstavljale obravnavane osebe, ki so bile predvideno izpostavljene uporabi novih psihoaktivnih snovi. Upoštevali smo še zastрупitve z amfetamini, metamfetamini (skupina 1) in GHB (skupina 2), za prikaz statistično pomembnih razlik med različnimi PS. Podatke, ki smo jih dobili iz Registra za zastрупitve RS in programa Excel, smo s programom SPSS statistično analizirali. V letu 2014 je bilo za statistično retrospektivno analizo ustreznih 36 primerov.

3.3 Vir podatkov in njihova obdelava

3.3.1 IZVIDNI LIST

Tekom naše analize smo podatke pridobivali iz izvidnih listov posameznikov, ki so bili v času med 1.1.2014 in 31.12.2014 obravnavani v UKC v Ljubljani na oddelku IPP in/ali CZ zaradi zlorabe novih psihoaktivnih snovi in nastalih stranskih učinkov. Primera neizpolnjenega izvidnega lista IPP in odpustnega pisma iz CZ sta v Prilogi 6 in 7.

3.3.2 PROGRAM SHAKESPEARE – Register zastрупitve RS

Program Shakespeare (2011) Interne klinike v UKC Ljubljana omogoča vnos podatkov v računalniški sistem, ki ga lahko opravijo kvalificirane osebe. Deluje po Pravilniku o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastрупitvah na območju RS (UL RS 38/2000). Za potrebe našega raziskovalnega dela so nam bile pravice dostopa dodeljene za vnašanje podatkov o obravnavanih zastрупitvah. Vsak vnos je bil pred izpisom zaključne analize in izpisa podatkov potrjen s strani toksikologov.

3.3.3 UPORABLJENE STATISTIČNE METODE

Sočasno smo vpisovali osnovne podatke tudi v tabelo v programu Excel (2013, Microsoft Office®). Ta program smo si izbrali zaradi lažje obdelave dobljenih podatkov in sprotne pregleda obravnavanih zastрупitev. Grafi, prikazani v poglavjih Rezultati in Razprava so bili narejeni s programom Excel.

Za statistično analizo smo uporabljali računalniški program SPSS 11.5 za Windows (SPSS, Chicago, Illinois, ZDA).

Pri statistični analizi razlik med skupinami izbranih psihoaktivnih snovi glede na spol, okoliščin zastрупitve, klinične znake in zdravljenje smo uporabili Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test in hi-kvadrat test. Pri prvih dveh gre za ne-parametrična testa za

vrednotenje razlik med spremenljivkami z nenormalno porazdelitvijo. Za primerjavo in iskanje razlik pri več neodvisnih vzorcih smo uporabili test Kruskal-Wallis, ki zamenja test enosmernih analiz varianc (ANOVA), ko gre za nenormalno porazdelitev. Znotraj skupin pa smo za dva neodvisna vzorca ugotavljali razlike med njunima povprečnima vrednostma s testom Mann-Whitney. Opisan test je alternativna izbira za t-test neodvisnih vzorcev. Hi-kvadrat test za preizkus neodvisnosti smo uporabili za preverjanje ali se določeni parametri v vzorcu med seboj povezujejo. (45) Upoštevali smo statistično značilni p ($p < 0,05$).

4 REZULTATI

V tem poglavju so predstavljeni podatki, ki smo jih pridobili in analizirali tekom raziskovalnega dela magistrske naloge. Za boljšo preglednost smo uporabili grafe in preglednice.

4.1 Število zastupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi v letu 2014 v UKC v Ljubljani

V letu 2014 je bilo 23552 obravnavanih primerov v IPP znotraj UKC v Ljubljani, od tega smo zabeležili 12 zastupitev z NPS. Za statistično obdelavo in primerjavo kliničnih znakov smo med rezultate prav tako dodali zastupitve z amfetamini in metamfetamini (10; 27,8 %) ter GHB-jem (14; 38,9 %) (Preglednica II). Skupno je bilo natančno pregledanih 36 primerov.

Preglednica II – Diagnosticirane nove psihoaktivne snovi v UKC v Ljubljani v obdobju 01.01.-31.12.2014 z dodanimi PS za statistično analizo

SKUPINA PS / IME (IUPAC poimenovanje)	Posamezne PS	Delež vseh PS (36)
SKUPINA 1 – NPS	12	33,3 %
• 3-MMC 1-(3-metilfenil)-2-(metilamino)propan-1-on	5 41,7 %	13,9 %
• Metilon (MDMC) 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-(metilaimno)propan-1-on	1 8,3 %	2,8 %
• 25I-NBOMe 4-jodo-2,5-dimetoksi- <i>N</i> -(2-metoksibenzil)fenetilamin	2 16,7 %	5,6 %
• Triptamin 5-MeO-DiPT 5-metoksi- <i>N,N</i> -diizopropiltriptamin	1 8,3 %	2,8 %
• CUMYL-PINACA 1-pentil- <i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-karboksamid	3 25,0 %	8,3 %
SKUPINA 2 – Amfetamini/metamfetamini	10	27,8 %
• SPEED (sulfat amfetamina) 1-fenil-2-aminopropan	4 40,0 %	11,1 %
• MDMA <i>N</i> - α -dimetil-1,3-benzodioksol-5-etanamin	6 60,0 %	16,7 %
SKUPINA 3 – GHB	14	38,9 %
• GHB 4-hidroksibutinojska kislina		

4.2 Analiza spola in starosti obravnavanih zastrupljenцев z NPS

Pri retrospektivni analizi za leto 2014 je bilo med vsemi obravnavanimi primeri 26 (72,2 %) zastrupitev oseb moškega spola, od tega 9 zaradi NPS. Zelo jasno je opazno, da je prevladujoča skupina moškega spola.

Pregled starosti oseb smo prikazali s povprečno starostjo za vsako izmed treh zgoraj definiranih skupin oseb obravnavanih zaradi različnih PS in izračunom standardne deviacije, ki nam prikaže variabilnost starosti oseb v vzorcu. Najmlajši osebi, ki sta bili sprejeti na IPP zaradi zastrupitve s PS, sta bili stari 19 let (zastrupitvi z 3-MMC in MDMA), obe osebi sta bili moškega spola. Najstarejša oseba v našem vzorcu je bila ženskega spola in je imela 37 let (zastrupitev z MDMA). Znotraj skupine NPS sta bili najstarejša moški in ženska, oba stara 36 let. Nobena od omenjenih psihoaktivnih snovi se v letu 2014 ni pojavila kot vzrok zastrupitvam oseb, starejših od 37 let. Povprečna starost med vsemi obravnavanimi skupinami je bila 26,7 let (SD = 5,2).

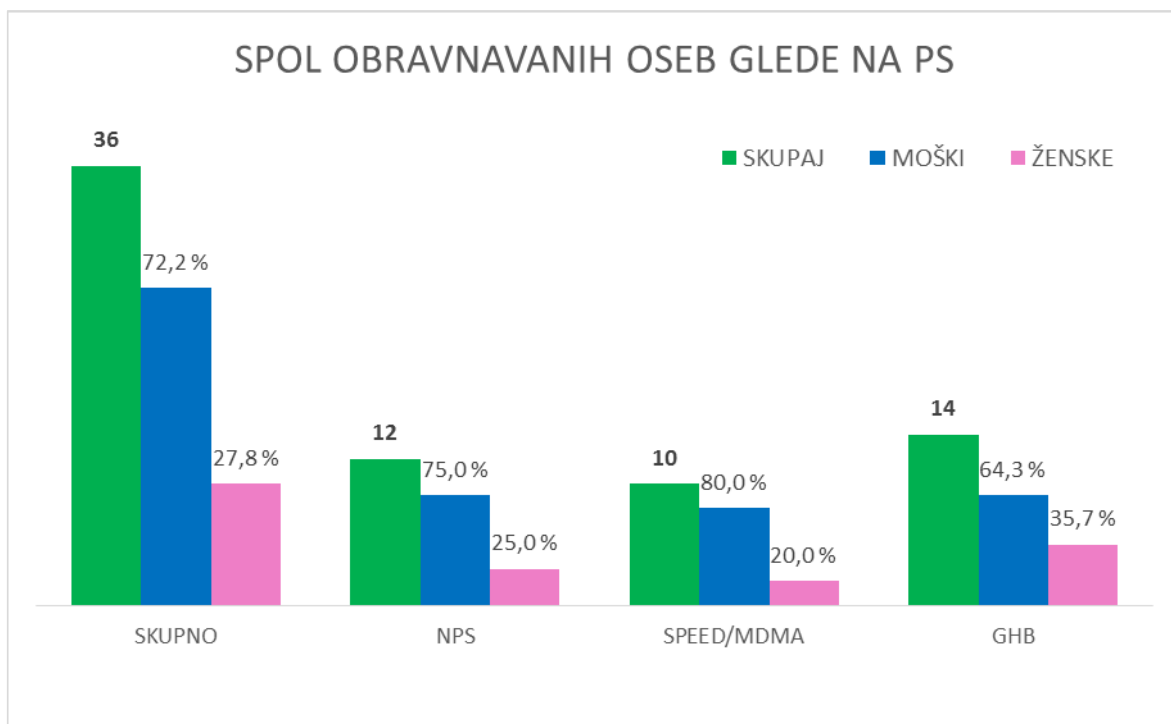
Preglednica III – Podatki o spolu in starosti oseb v analiziranih skupinah vzorca

Parameter	Skupina 1 N=12	Skupina 2 N=10	Skupina 3 N=14	SKUPNO N=36
Moški	9 75,0 %	8 80,0 %	9 64,3 %	26 72,2 %
Ženske	3 25,0 %	2 20,0 %	5 35,7 %	10 27,8 %
STAROST				
Povprečje let ± SD	26,3 ± 6,0	26,9 ± 4,8	27,0 ± 4,9	26,7 ± 5,2

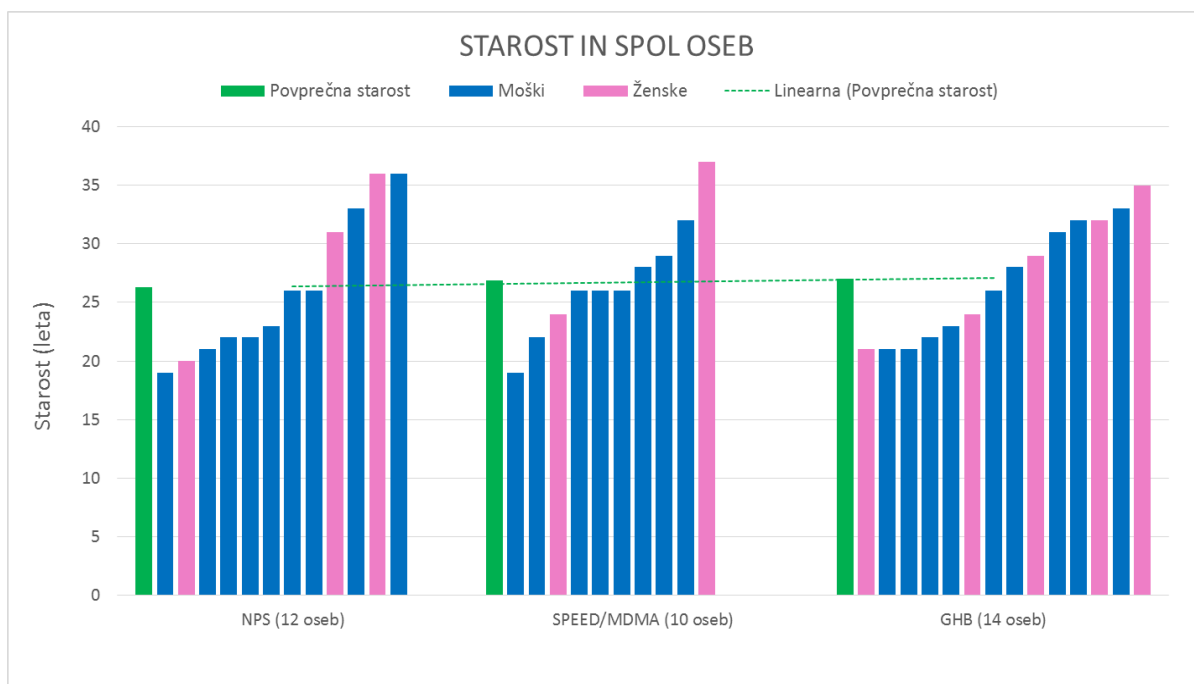
Skupina 1 – zastrupitve z NPS

Skupina 2 – zastrupitve s SPEED/MDMA

Skupina 3 – zastrupitve z GHB



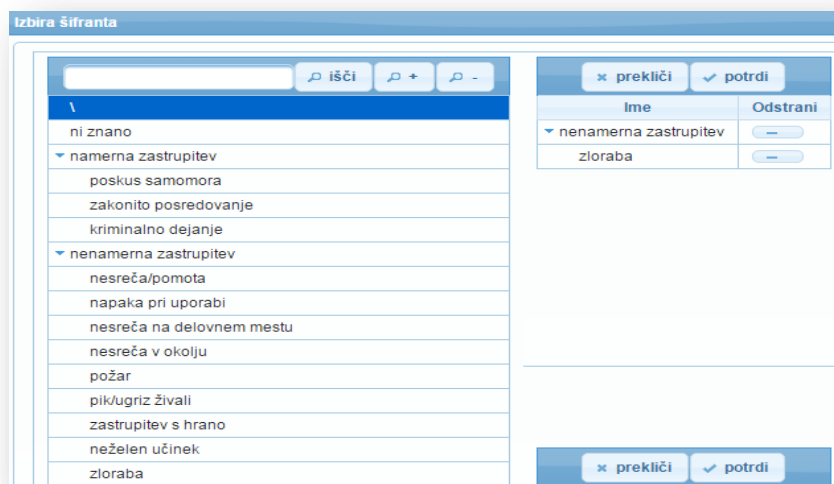
Slika 2 – Grafični prikaz spola oseb, ki so bile obravnavane zaradi zastrupitve z NPS v UKC v letu 2014 v primerjavi z amfetamini/metamfetamini in GHB.



Slika 3 – Grafični prikaz posameznih oseb po starosti in spolu (moški - modra barva, ženske – roza barva) z dodano trendno črto, ki povezuje povprečne starosti označene z zeleno barvo na grafu.

4.3 Analiza okoliščin zastrupitev

V programu Shakespeare se pod zavihek »okoliščine zastrupitve« vnaša podatek, ki prikazuje razlog, zaradi katerega je prišlo do zastrupitve. Pri vnosu lahko izbiramo med namerno in nenamerno izpostavitvijo snovem, ki so vzrok zastrupitve. Po dogovoru smo podobno kot pri splošnih prijavih zastrupitev v program Shakespeare z izbiro »namerna zastrupitev« označili zastrupitve, ko je šlo za poskus samomora, zakonito posredovanje ali kriminalno dejanje. Oznaka »nenamerna zastrupitev« je veljala za ostale vzroke. Slika 4 prikazuje možnosti, med katerimi smo lahko izbirali.



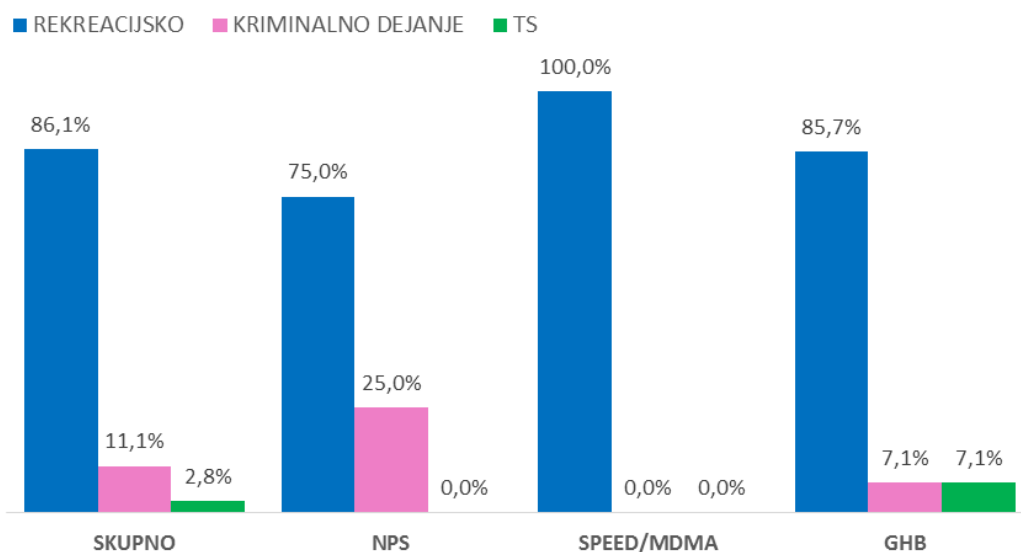
Slika 4 – Možne izbire okoliščin zastrupitve s PS v programu Shakespeare.

Pri obdelavi podatkov smo za potrebe statistične analize razdelili okoliščine zastrupitve na rekreativno uporabo (v Shakespearu beleženo kot zlorabo), TS (v Shakespearu kot poskus samomora) in kriminalno dejanje¹⁰.

V letu 2014 je skupno pri 31 (86,1 %) primerih šlo za zastrupitev s psihoaktivnimi substancami zaradi rekreativne uporabe, od tega je bilo znotraj NPS skupine 9 takih, kar je 75,0 % od vseh 12 primerov zastrupitve z NPS. V 4 primerih od 36 (11,1 %) je šlo za kriminalno dejanje tretje osebe in v enem primeru (2,8 %) za poskus samomora. Podrobnejši prikaz je na grafu okoliščin zastrupitev (Slika 5).

¹⁰ Kriminalno dejanje s strani tretje osebe – predvideno gre za namerno škodovanje/podtikanje neznane snovi, katerega sklep temelji na podlagi anamneze ali hetero-anamneze in ni nujno potrjen s strani kriminalistov.

OKOLIŠČINE ZASTRUPITEV



Slika 5 – Grafični prikaz okoliščin izpostavitve psihoaktivnim snovem

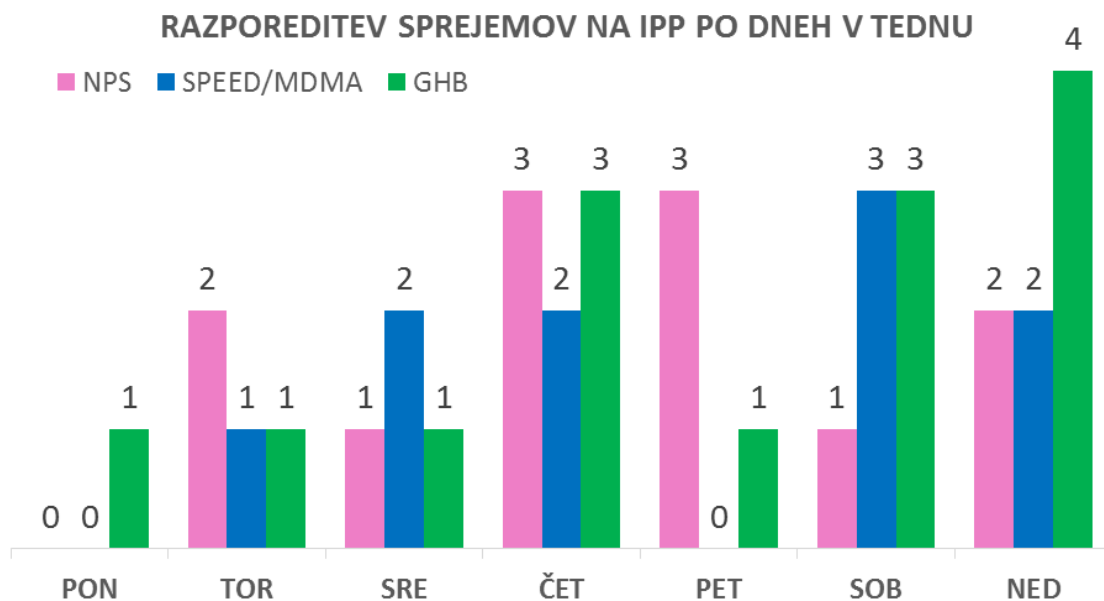
4.4 Analiza glede na čas in dan sprejema zastrupljenecv

Naše zanimanje za dneve, kdaj se pojavi največ zastrupitev z NPS, je temeljilo na predpostavki, da lahko več primerov zastrupitve pričakujemo ob koncu tedna, v času vikenda (petek, sobota, nedelja), ko se odvijajo dogodki, na katerih je povečana uporaba psihoaktivnih substanc (hipoteza IV). Pričakovana časovna intervala najpogostejših sprejemov na oddelek IPP sta bila ponoči in dopoldne.

Upoštevali smo naslednjo časovno razdelitev dneva:

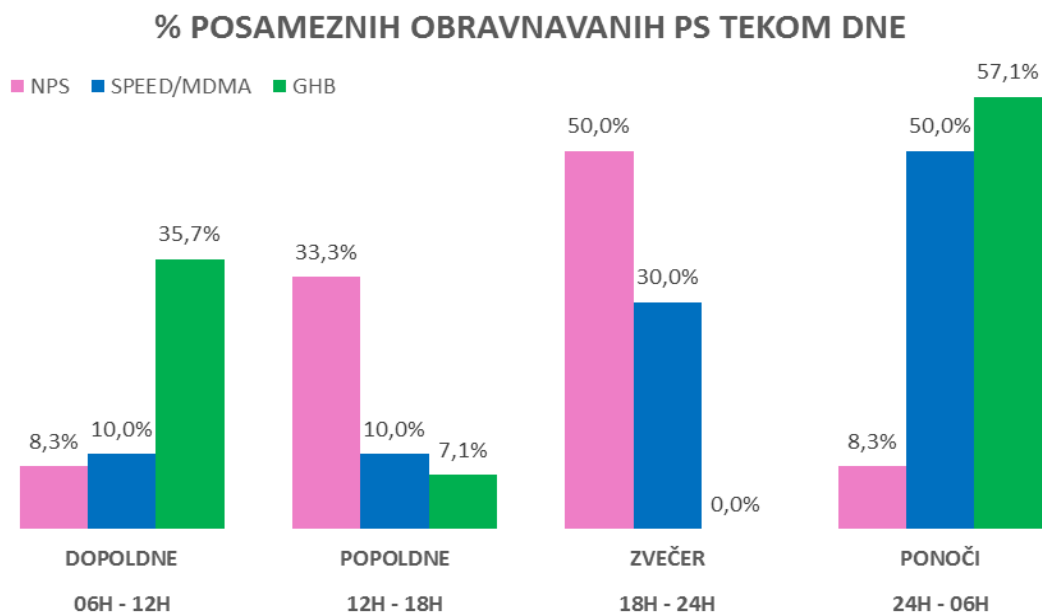
DOPOLDNE	06.00 – 12.00
POPOLDNE	12.00 – 18.00
ZVEČER	18.00 – 24.00
PONOČI	00.00 – 06.00

Na sliki 6 graf prikazuje, da je bilo največ sprejemov na oddelek IPP zaradi zastrupitev z NPS v četrtek in v petek. Skupno je pri vseh treh skupinah bilo od petka do nedelje sprejetih 19 (52,8 %) oseb, od ponedeljka do četrтка pa 17 (47,2 %). Kljub temu, da je naš vzorec majhen, dobro prikazuje, da so bile obravnave zastrupitev z vsemi opisanimi psihoaktivnimi snovmi v letu 2014 razporejene relativno enakomerno čez vikend in čez teden, čeprav smo v hipotezi IV predvidevali povečano število zastrupitev predvsem ob koncu tedna.



Slika 6 – Grafični prikaz sprejema oseb na oddelek IPP v odvisnosti od dni v tednu.

Glede na čas lahko opazimo, da je znotraj posamezne skupine bolj predvidljivo, kdaj obstaja večja verjetnost, da gre za NPS, SPEED/MDMA ali GHB. Skupno so 83,3 % vseh zastrupitev z NPS obravnavali v popoldanskem in večernem času, vidna razlika je v primerjavi z zastrupitvami z GHB, ki so bile v 92,9 % primerih bile obravnavane ponoči in dopoldne. .



Slika 7 – Grafični prikaz posameznih skupin glede na čas sprejema na oddelek IPP

4.5 Statistična primerjava zbranih informacij

4.5.1 PRIMERJAVA KLINIČNIH ZNAKOV

Preglednica IV– Rezultati primerjav posameznih parametrov znotraj neodvisnih vzorcev oseb, ki so bile zastupljene z različnimi psihoaktivnimi snovmi (skupina 1, 2 in 3).

Parameter	NPS N=12		SPEED/ MDMA N=10		GHB N=14		p - vrednost
Moški	9	75,0 %	8	80,0 %	9	64,3 %	0,68
Starost (povprečje ± SD)	26,3 ± 6,0		26,9 ± 4,8		27,0 ± 4,9		0,86
Okoliščine							
Rekreativno	9	75,0 %	10	100,0 %	12	85,7 %	
Poskus samomora	0	0,0 %	0	0,0 %	1	7,1 %	0,25
Kriminal	3	25,0 %	0	0,0 %	1	7,1 %	
Prisoten etanol v krvi	2	16,7 %	2	20,0 %	6	42,9 %	0,28
Sinkopa	2	16,7 %	0	0,0 %	1	7,1 %	0,37
Somnolenca/koma	1	8,3 %	2	20,0 %	13	92,9 %	0,01^{b, c}
Epileptični krči	2	16,7 %	2	20,0 %	0	0,0 %	0,24
Tremor	3	25,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0,04^{a, b}
Parestezija	3	25,0 %	3	30,0 %	0	0,0 %	0,10
Nemir/agitiranost	4	33,3 %	4	40,0 %	0	0,0 %	0,04^{b, c}
Evforija	1	8,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0,37
Zmedenost	9	75,0 %	4	40,0 %	1	7,1 %	0,01^b
Agresivnost	0	0,0 %	2	20,0 %	0	0,0 %	0,07
Halucinacije	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1,00
Iluzije	4	33,3 %	1	10,0 %	0	0,0 %	0,05
Hipertermija	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1,00
Hipotermija	0	0,0 %	0	0,0 %	3	21,4 %	0,08
Tahikardija	10	83,3 %	6	60,0 %	0	0,0 %	0,01^{b, c}
Palpitacije	2	16,7 %	3	30,0 %	0	0,0 %	0,11
Bradikardija	0	0,0 %	0	0,0 %	4	28,6 %	0,03^b
Bolečina v prsnem košu	3	25,0 %	5	50,0 %	0	0,0 %	0,02^c
Hipertenzija	6	50,0 %	4	40,0 %	0	0,0 %	0,01^{b, c}
Hipotenzija	0	0,0 %	0	0,0 %	3	21,4 %	0,08
Respiratorna insuficienca	0	0,0 %	0	0,0 %	4	28,6 %	0,03^b
Bruhanje	1	8,3 %	1	10,0 %	5	35,7 %	0,15
Trizmus	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1,00
Midriaza	5	41,7 %	2	20,0 %	1	7,1 %	0,11
Mioza	1	8,3 %	0	0,0 %	2	14,3 %	0,47
Nistagmus	1	8,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0,39
Rabdomioliza	4	33,3 %	6	60,0 %	2	14,3 %	0,07

^astatistično pomembna razlika med NPS in amfetamini; ^bstatistično pomembna razlika med NPS in GHB; ^cstatistično pomembna razlika med amfetamini in GHB

Statistično pomembne razlike (zapisane odebeljeno v preglednici IV. in V.) smo ocenili na podlagi p-vrednosti ($p < 0,05$) primerjanih posameznih parametrov med tremi skupinami s pomočjo Kruskal-Wallis in Hi-kvadrat testa.

1) Somnolenca / koma

Tipična klinična znaka pri zastrupitvah s PS iz skupine depresorjev (GHB) sta upočasnjenost in somnolenca. Temu sledi koma, ki se lahko pojavi tudi pri PS skupine stimulantov, kadar gre za precejšnje predoziranje in posledično odpovedi osnovnih življenjskih funkcij. Rezultati kažejo, da gre za parameter, ki je v 92,9 % primerih prisoten pri zastrupitvah z GHB, medtem ko se pri ostalih dveh skupinah somnolenca in koma nista pojavljali pogosto.

2) Tremor

Tremor oziroma tresenje je s statistično pomembno razliko bolj značilen za zastrupitve z NPS, kjer se je pojavil v 3 (25,0 %) primerih. Gre za hitro in ritmično tresenje mišic ali drugih delov telesa, ki ga zlahka opazimo. Tremor se ni pojavljal pri nobeni od drugih dveh skupin vzorcev.

3) Nemir / agitiranost

Pojav nemirnosti in vznurjenosti smo zabeležili pri zastrupitvah s PS, ki delujejo kot stimulantni (4 primeri zastrupitve z NPS in 4 primeri s SPEED-om in MDMA-jem). GHB, kot depresor CŽS znotraj obravnavanih primerov ni povzročal nemira ali agitiranosti.

4) Zmedenost

Zmedenost je eden izmed parametrov, ki smo ga ocenjevali glede na zapise izvidov in je v večji meri bil prisoten pri stimulativnih psihoaktivnih snoveh (NPS – 75,0 % in SPEED/MDMA – 40,0 %). Ocena stanja zmedenosti pri osebah pod vplivom GHB-ja je otežena, saj so bile obravnavane osebe v 92,9 % primerih somnolentne ali komatozne, kar onemogoča natančno določanje. Statistično pomembna razlika je bila določena na podlagi rezultatov predvsem med 1. in 3. skupino (oznaka ^b).

5) Tahikardija

Tahikardija ali pospešeno bitje srca je merljiv podatek in nam poda zelo objektivne rezultate. Tahikardija je stanje, ko je frekvenca bitja srca večja od 100 udarcev na minuto. Primerov zastrupitev z GHB-jem in posledično tahikardijo nismo obravnavali, kar je glede

na delovanje spojine GHB bilo pričakovano. Tahikardija se je v 83,3 % primerih pojavila v 1. skupini in nekoliko redkeje (60,0 %) v 2. skupini, kjer gre za PS s stimulativnim delovanjem.

6) Bradikardija

Nasproten pojav od tahikardije je bradikardija, ki se pojavlja pri zastupitvah s PS, ki delujejo kot depresorji CŽS. Takšen učinek smo ugotovili pri 4 primerih, kar predstavlja 28,6 % vseh obravnavanih zastupitev z GHB. Statistično pomembno razliko smo dobili pri primerjavi 1. in 3. skupine (oznaka ^b), kar je razumljivo, saj je bila v 1. skupini v 83,3 % primerih prisotna tahikardija. Ta podatek se z bradikardijo izključuje.

7) Bolečina v prsnem košu

Prisotnost bolečine v prsnem košu smo ocenjevali iz anamnez in hetero-anamnez. Pojavljala se je pri osebah, ki so bile pod vplivom NPS, SPEED-a ali MDMA-ja. Skupno je o bolečini v prsnem košu iz obeh skupin poročalo 8 oseb.

8) Hipertenzija

Statistično relevanten podatek je bil tudi pojav hipertenzije, ki je prav tako merljiv podatek. Hipertenzivno stanje smo označili, ko je bil izmerjen krvni tlak obravnavanih oseb višji ali enak 140/90 mmHg. Povišan krvni tlak je bil bolj izrazit pri osebah, zastrupljenih z NPS (6 oseb – 50,0 %) in z amfetamini/metamfetamini (4 osebe; 40,0 %). Gre za periferni učinek kot posledice stimulativnega delovanja psihoaktivnih snovi na CŽS. (Priloga 1) (46)

9) Respiratorna insuficienca

Obravnavane so bile 4 osebe iz skupine 3, kjer je bil vzrok zastruptvam GHB. Pri teh osebah smo na podlagi podatkov izmerjene saturacije kisika s pomočjo pulznega oksimetra (Norm.: 95 – 98 %) in laboratorijskih rezultatov delnega tlaka kisika v arterijski krvi (pO_2 ; aK¹¹ 10,6 – 13,3 kPa) določili ali gre za respiratorno insuficienco. Nizka saturacija (< 95 %) in znižane vrednosti pO_2 predstavljajo oslABLJENO izmenjevanje kisika med krvjo in zrakom, do katerega lahko pripelje zaviralno delovanje na CŽS spojin, kot je GHB. (Priloga 1) (47)

¹¹ pO_2 ; aK– oznaka za delni tlak kisika v arterijski krvi

4.5.2 PRIMERJAVA UKREPOV IN ZDRAVLJENJA

Preglednica V– Primerjava posameznih parametrov zdravljenja pri zastrupitvah z različnimi psihoaktivnimi snovmi

parameter	NPS N=12		SPEED/MDMA N=10		GHB N=14		p - vrednost
Aktivno oglje	0	0,0 %	0	0,0 %	1	7,1 %	0,46
Benzodiazepini	5	41,7 %	4	40,0 %	0	0,0 %	0,02^{b, c}
Hidratacija s FR ¹²	6	50,0 %	4	40,0 %	4	28,6 %	0,54
Kisik	0	0,0 %	0	0,0 %	1	7,1 %	0,46
Umetno dihanje	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1,00
Sprejem na CZ	7	58,3 %	1	10,0 %	4	28,6 %	0,06

^astatistično pomembna razlika med NPS in amfetamini; ^bstatistično pomembna razlika med NPS in GHB; ^c statistično pomembna razlika med amfetamini in GHB

Primerjava parametrov med skupinami, zapisanimi v preglednici V, je bila narejena za najbolj pogoste urgentne ukrepe in zdravljenja, ki so v praksi prisotni tudi pri mnogih drugih zastrupitvah. Postopki zdravljenja zastrupitev z NPS so podrobneje opisani pod poglavjem Razprava. Kot statistično pomembno se je pokazalo zdravljenje z benzodiazepini. Zaradi postavljene hipoteze III pred analizo rezultatov nas je podrobneje zanimal tudi sprejem oseb na CZ. Iz zbranih rezultatov med skupinami ni bilo statistično pomembne razlike ($p = 0,06$), vendar na sprejem oseb vpliva še en dodaten zunanji dejavnik – to je kapaciteta ležišč.

1) Benzodiazepini

Benzodiazepini se pri zdravljenju zastrupitev uporabljajo zaradi njihovega anksiolitičnega delovanja, sedacije in mišične relaksacije. V primerih zastrupitve z NPS, amfetamini ali metamfetamini so se za agitirane, nemirne osebe ali osebe z generaliziranimi mišičnimi konvulzijami (epileptični napad) uporabili kot pomirjevalo. Znotraj teh dveh skupin so pri 9 osebah bili uporabljeni benzodiazepini, medtem ko spojina GHB deluje zaviralno na CŽS in zdravljenja z benzodiazepini pri tej skupini nismo obravnavali. Najpogosteje uporabljen benzodiazepin pri urgentni terapiji obravnavanih zastrupitev je bil diazepam (Apaurin®). (48, 49)

¹² FR – fiziološka raztopina; v kolikor ni zapisano drugače, gre za 500ml infuzijo 0,9% NaCl

2) Sprejem na Center za zastrupitve

Sprejem na oddelek CZ je zaradi manjše kapacitete ležišč (15 običajnih bolniških postelj in 6 postelj za intenzivno nego) velikokrat omejen na izredne primere. Skozi vse leto 2014 je bilo takih izrednih primerov 551. Dobro poznavanje simptomov in resnosti zastrupitev z do sedaj poznanimi PS omogoča, da lahko 24-urno zdravljenje poteka na oddelku IPP do izboljšanja stanja zastrupljenih oseb. Kadar gre za nove in neznane spojine, se zaradi nepredvidljivega razpleta in nestandardnega poteka zdravljenja take primere obravnava na CZ. V letu 2014 smo v UKC v Ljubljani retrospektivno analizirali 7 oseb, zastrupljenih z NPS, 1 z amfetamini in 4 z GHB, ki so bile sprejete na oddelek CZ.

4.6 Klinični primeri

4.6.1 PRIMER 1 – NPS – Sintetični kanabinoid

Vzrok zastrupitve: CUMYL-PINACA (1-pentil-*N*-(2-fenilpropan-2-il)-1*H*-indazol-3-karboksamid) – *potrjena analiza snovi in poročilo EMCDDA 23.9.2014 (Priloga 5) - od 25.03.2016 na Seznamu skupine I Prepovedanih drog v RS (21)*

Gre za primer nenamerne množične zastrupitve treh oseb na delovnem mestu. Do izpostavitve sintetičnemu kanabinoidu CUMYL-PINACA je prišlo na letališču Jožeta Pučnika ob pregledu pošiljke, v kateri je bila rumena tekočina, razlite plastenke. Snov je bila lepljiva, motno rumene barve in izrazitega vonja. Pregled pošiljke sta opravljala inšpektor in inšpektorica brez zaščitnih rokavic. V stik s snovjo je prišla tudi oseba v skladišču, ki je ravno tako bila brez zaščitnih rokavic. Vse tri osebe so poročale o direktnem stiku s snovjo in težavo pri odpravljanju snovi iz rok z umivanjem. Opisana sta dva primera blage in zmerno hude zastrupitve s sintetičnim kanabinoidom in njuno zdravljenje.

Oseba 1 – ženska, 36 let

Težave so se pojavile 30 min po zaužitju malici, ki jo je oseba opravila 1 uro po pregledu pošiljke. Klinični znaki, ki so se pojavili, so bili izrazito suha usta, žeja, meglen vid, motnja globinske zaznave, zmedenost, težave s koncentracijo, upočasnjenost, izguba ravnotežja pri hoji in mravljinčenje v okončinah. Ob prihodu na IPP je bila neprizadeta, orientirana, krvni tlak je imela 130/80 mmHg, njena hoja pa je bila nekoliko negotova.

Opravljen EKG in laboratorijska slika nista pokazala posebnosti, hitri urinski testi niso potrdili prisotnosti psihoaktivnih snovi (U-kanabinoidi: neg).¹³

Obravnava primera:

Ob predvidevanju, da gre za sintetične kanabinoide indazolne skupine po oralni in dermalni izpostavitvi, je bilo opravljeno simptomatsko zdravljenje na oddelku CZ. Antidota za sintetične kanabinoide ni in nekoliko pomanjkljiv zapis omeni, da je zdravljenje potekalo s kristaloidnimi raztopinami. Izraz pokriva raztopine za popolno parenteralno prehrano, kamor spada fiziološka raztopina 0,9 % NaCl, Ringerjeva raztopina, Ringerjev laktat in 5 % glukoza. Sama zastрупitev je bila blaga in zato je bila oseba že naslednji dan odpuščena v spremstvu svojcev, brez subjektivnih težav.

Oseba 2 – Moški, 36 let

Težave so se pojavile 30 min po pripravi malice z golimi rokami, 1 uro po pregledu paketa. Opazni so bili spremenjen izgled oči – midriaza in konjunktivitis, motnja ravnotežja, poslabšal se mu je vid, občutil je vrtoglavico, zmedenost in zaspanost. Ob sprejemu je bil zavesten, somnolenten, ne-pogovorljiv, sicer pa brez izrazitih znakov zastрупitve. Srčna frekvenca je bila povišana (tahikardija, fr. 110/min), krvni tlak znižan, opazni sta bili tudi pordeli veznici in široki nereaktivni zenici. EKG je pokazal višji T-val od V2-V5, laboratorijska slika ni pokazala posebnosti in hitri urinski testi niso potrdili prisotnosti psihoaktivnih snovi (U-kanabinoidi: neg).

Obravnava primera:

Pri moškem je šlo za obravnavo zmerno hude zastрупitve s podaljšano motnjo zavesti, ataksijo, motnjo koordinacije in hipotenzijo. Potekalo je simptomatsko zdravljenje na CZ z intravenskimi infuzijami kristaloidov in spremljanjem stanja. Nekateri znaki zastрупitve so bili vidni še 24 ur po dogodku (zaspanost, upočasnjenost, hipotenzija, vrtoglavica, zmedenost, nezanesljiva hoja) in ostale so prisotne spominske luknje ter zaznava časa. O podobnih učinkih lahko beremo tudi iz tujih bolnišničnih poročil, ki opisujejo stanja po zaužitju sintetičnih kanabinoidov. (50) Oseba je bila odpuščena domov v spremstvu svojcev, brez potrebe po dodatnem zdravljenju.

¹³ Kadar se za laboratorijske analize uporablja urin kot biološki vzorec, se označi pred posameznim parametrom črka »U«.

4.6.2 PRIMER 2 – NPS – Sintetični triptamin

Vzrok zastrupitve: TRIPTAMIN 5-MeO-DiPT (5-metoksi-*N,N*-diizopropiltriptamin)

Moški, 23 let

Oseba je zaužila neznano količino triptamina v dopoldanskih urah. Moškega so našli dezorientiranega v gozdu. Bil je zmeden, tremorozen in izgubljač se v pogovoru. Vidna je bila tudi ugriznina v jeziku. Ob sprejemu je bila srčna frekvenca povišana, sam je bil rahlo podhlajen (36,2 °C), iz laboratorijske slike so bile vidne tudi povišane vrednosti CK¹⁴ v krvi, hiponatriemija in hipokaliemija. Tekom obravnave na IPP je prišlo do 2 minuti trajajočih generaliziranih konvulzij, ki so jih na IPP prekinili z Apaurinom 10 mg i.v. Hitri urinski testi niso potrdili prisotnosti psihoaktivnih snovi.

Obravnavna primera:

Moški je bil sprejet na oddelek za intenzivno interno medicino zaradi hiponatriemije in hipokaliemije ter rahle podhlajenosti. Zaradi nemirnega stanja in generaliziranih konvulzij je prejel benzodiazepin (diazepam Apaurin®) v bolusnih odmerkih. Diazepam je pri ambulantnem ali bolnišničnem zdravljenju prva izbira za pomiritev. (48) V opisanem primeru je bil uporabljen tudi za prekinitev epileptičnega napada. Iz vidne ugriznine v jeziku predvidevamo, da je do generaliziranih konvulzij lahko prišlo tudi, preden je bil sprejet na IPP, kar nam kaže tudi povišana vrednost encima kreatin kinaze v krvi (CK). Ta se poviša od 6 do 24 ur po epileptičnem napadu in je lahko zvišan še nekaj dni. Za zdravljenje hiponatriemije je prejemal še hiperosmolarno raztopino NaCl, po kateri so nevrološki simptomi izzveneli. Naknadno je prejel parenteralno prehrano v obliki fiziološke raztopine (0,9 % NaCl) in 5 % glukoze. Zaradi obilnih diurez je intranazalno prejel dezmopresin in zaradi hipokaliemije še kalij. Na opazovanje in nadaljnje zdravljenje je bil premeščen na CZ, kjer je prejemal infuzije fiziološke raztopine s kalijem, naslednji dan pa zahteval odpust in prekinil zdravljenje.

¹⁴ CK – kreatin kinaza – encim v različnih tkivih in možganih. Povišane vrednosti v krvi nakazujejo na poškodbo tkiva. Lahko gre za srčni infarkt, poškodbo mišice in mišično distrofijo (rabdomioliza), preutrujenost, fizično aktivnost ali epileptične napade. (69)

4.6.3 PRIMER 3 – NPS – Fenetilamin

Vzrok zastrupitve: 25I-NBOMe (4-jodo-2,5-dimetoksi-*N*-(2-metoksibenzil)fenetilamin))

Moški, 21 let

Moški je 6 mesecev pred dogodkom kupil 20 »pivnikov«¹⁵ 25I-NBOMe preko spletne strani na »darknetu«¹⁶. V razmiku 1 ure je vzel vsakič po eno polovičko »pivnika« in se po tistem počutil dobro. Zvečer je s prijatelji pokadil marihuano in po tistem začel doživljati izrazitejše občutke, ki jih ni bil vajen. Občutil je naval vročine in hkrati mraženje, motnje v zaznavanju časa in okolja, izostril se mu je sluh in videl je izkrivljene podobe. Imel je disociativen občutek, kot da bi lebdel, misli so se ponavljale v zankah in stiskalo ga je v prsih. Ob sprejemu je bil normalno pogovornjiv, nekoliko hipertenziven z drobnonihnim mišičnim tremorjem, sinusno tahikardijo in vidno midriazo. Laboratorijska slika je pokazala rahlo povišan CK v krvni sliki, zapisa o hitrih urinskih testih na izvidnem listu ni zapisanega.

Obravnavna primera:

Gre za zlorabo 25I-NBOMe, ki spada med stimulirajoče halucinogene nove derivate fenetilamina. Tokrat je bila kombinacija obeh psihoaktivnih snovi vzrok izrazitejšim učinkom, ki se jih je 21-letni moški prestrašil. Zaradi anksioznosti je na terenu prejel Helex 0,25 mg in kasneje bil sprejet na CZ zaradi prehodne motnje zavesti. Helex oziroma alprazolam iz skupine benzodiazepinov se v ambulantni terapiji uporablja kot kratkotrajno delujoči anksiolitik v primerih tesnobe, fobije in paničnih napadov. Sama klinična slika je bila blaga in prehodna. Pri zdravljenju ni bilo zapletov, podrobnejših zapisov o samem poteku pa na odpustnem pismu ni zapisanih. Naslednji dan je bil še prisoten drobnonihni mišični tremor, ki se lahko pojavlja kot stranski učinek pri zlorabi stimulativnih psihoaktivnih snovi. Drugih težav ni bilo in zaradi nizkega tveganja za vpliv na zdravja je bil odpuščen domov.

¹⁵ Pivnik – močno vpijajoč list papirja, ki se uporablja za nakapljanje raztopine s PS v majhnih odmerkih in se ga položi na jezik za namen zaužitja PS. Uporabljajo se tudi izrazi: »kartonček«, »listič«, »blotter«, »hit«

¹⁶ Darknet – nezakonita spletna omrežja, ko omogočajo anonimno komunikacijo.



Slika 8 – Pivniki z 25I-NBOMe z oznako »Ni za uživanje«.

Vir: https://www.erowid.org/chemicals/nbome/nbome_article1.shtml

4.6.4 PRIMER 4 – Amfetamin

Vzrok zastrupitve: Sulfat amfetamina (1-fenil-2-aminopropan)

Moški, 32 let

Oseba je ob 12. uri vzela pol grama speed-a in drugo polovico grama čez 5 h. Pojavili so se nepričakovani učinki, kot so razbijanje srca, bolečina za prsnico in v levi rami ter drevenenje leve roke. Ob sprejemu na IPP je imel moški le rahlo povišano telesno temperaturo, bil je hipertenziven (210/150 mmHg), tahikardičen (120/min) in pordelih lic. Laboratorijska slika krvi je pokazala rahlo povišane vrednosti CK v krvi in urinski testi so bili pozitivni na amfetamine. Dodatne preiskave so pokazale tudi povišan troponin I¹⁷ v krvi.

Obravnava primera:

Opravljena rentgen in računalniška tomografija¹⁸ glave nista pokazala nobenih posebnosti. Sprejem na CZ ni bil potreben. Urgentni ukrepi in terapija so potekali že na terenu (2 vpiha nitroglicerina in Kaptopril 12,5 mg) ter na oddelku IPP z intravensko infuzijo FR 500 ml, Apaurinom 2 mg, Nitronalom 20 mg in dodatnim Kaptoprilom 12,5 mg. Zaradi bolečine v prsnem košu so v primeru srčne ishemije urgirali z dvema vpihoma nitroglicerina in Kaptoprilom, zaradi visokega krvnega tlaka. Glede na povišane vrednosti biokemijskih kazalcev troponina I in CK v krvi bi lahko šlo za blago poškodbo miokarda ali miokarditis,

¹⁷ Troponin I – specifični biokemični kazalec, povišan ob poškodbi miokarda oziroma srčne mišice.

¹⁸ Računalniška tomografija ali CT (Computed Tomography) je rentgenska tehnika za slikanje notranje zgradbe telesa.

vendar po opravljenih raziskavah niso opazili posebnosti. Za pomiritev je moški prejel benzodiazepin in nadaljnjo terapijo z nitroglicerinom in kaptoprilom. Šlo je za zastrupitev z amfetamini, ki se je kazala kot tahikardija in visok krvni tlak. Bolečina v prsnem košu je izzvenela, krvni tlak pa je kljub terapiji z Nitronalom in Kaptoprilom ostal povišan. Naslednji dan je bil odpuščen domov.



Slika 9 – Speed, razporejen po črticah pripravljen za njuhanje.

Vir: http://www.ung.no/rusmidler/1484_Amfetamin_og_metamfetamin.html

4.6.5 PRIMER 5 – GHB

Vzrok zastrupitve: GHB (4-hidroksibutanojska kislina)

Ženska, 29 let

Ponoči so z reševalnim vozilom zaradi motnje zavesti pripeljali žensko, ki je ob 2. uri zjutraj zaužila neznano količino GHB in kmalu po tistem postala nezavestna. Večkrat je bruhala, postajala je neodzivna na klic in bolečino, z njo ni bil možen kontakt. Reševalna ekipa jo je pripeljala komatozno (GCS¹⁹ = 3) in na IPP so jo zaradi intubacije sedirali s propofolom. Telesna temperatura je bila nekoliko znižana ($T = 35,8^{\circ}\text{C}$), zenici se nista odzivali na svetlobo in frekvenca srca je bila upočasnjena. Narejeni so bili hitri urinski testi, ki so pokazali prisotnost kokaina in amfetaminov, kasnejši toksikološki rezultati pa še potrjuje prisotnosti GHB.

¹⁹ GCS – Glasgow coma scale je lestvica za oceno bolnikove zavesti, ki temelji na odpiranju oči, najboljšem govornem in motoričnem odzivu (15 = popolnoma pri zavesti, 3 = v najglobji komi).

Obravnava in zdravljenje:

Pripeljana ženska je na IPP za izvedeno intubacijo prejela anestetik propofol 190 mg in nato kontinuirano 20 ml 1 % v obliki raztopine. Opravili so izpiranje želodca, ki sicer ne pomaga pri zastrupitvah z GHB zaradi njegove hitre absorpcije, vendar se izvaja v primeru kombinacije zaužitih več psihoaktivnih snovi. (49) Toksikološki rezultati so pokazali prisotnost kokaina, amfetaminov in naknadno GHB. Klinična slika bolj značilno prikazuje zastrupitev z depresorjem (GHB) – hipotenzija, bradikardija, bruhanje, neodzivni zenici, neodzivnost na klic in bolečino, koma. (Priloga 1) Za primerjavo klinične slike stimulantov (amfetamin in kokain) - ti delujejo poživljajoče v CŽS, povečata se srčna frekvenca (tahikardija) in krvni tlak (hipertenzija), telesna temperatura pa lahko tudi nekoliko poraste. Po dogovoru z dežurnim toksikologom so osebi uvedli simptomatsko zdravljenje, ki v izvidu ni podrobneje opisano. Za nadaljnjo obravnavo so jo premestili na oddelek za intenzivno interno medicino.

5 RAZPRAVA

Po vsem svetu in tako tudi v Evropi se iz leta v leto povečuje število na novo sintetiziranih psihoaktivnih spojin. V obdobju devetih let (2005 – 2014) se je njihovo število na območju Evropske unije povzpelo na 450 in še zmeraj narašča. Slovenija med državami, kjer število uporabnikov narašča, ni izjema. V letu 2014 so jih samo v Sloveniji identificirali 59. 38 spojin je bilo prvič identificiranih v Sloveniji in od tega 9 tudi prvič v svetu, po podatkih za leto 2015 pa so jih identificirali že čez 100. (51, 52)

Mi smo podatke pridobivali na Centeru za zastрупitve v Ljubljani, ki je samo eden izmed točk, kjer se zastрупitve dokumentirajo. Z vzpostavitvijo Registra za zastрупitve RS je možen pregled nad primeri zastрупitev z NPS na širšem območju Slovenije, žal pa je njegova uporaba drugod še zmeraj premalo uveljavljena in informacije zapisane v Registru niso reprezentativne za vso Slovenijo. Trenutno še zmeraj vzdržuje glavno nalogo obveščanja Informacijska enota za prepovedane droge, ki je del Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ). Zbira podatke iz vse Slovenije in jih poroča na EMCDDA. (36) Podrobni podatki o zastрупitvah z NPS in sam razplet posameznega primera pa velikokrat ostajajo neznanka.

Analiza in predstavitev kliničnih primerov znotraj te magistrske naloge nam prikazuje majhen vpogled v potek in razplet zastрупitev identificiranih spojin iz skupine NPS.

5.1 Problematika novih psihoaktivnih snovi

Obravnavane nove psihoaktivne droge predstavljajo sivo območje na mnogih področjih, predvsem pa na področju pravne ureditve, kriminala, zdravstva in sociološkega vidika. V ozadju je tudi vprašanje razlogov za uporabo psihoaktivnih snovi posameznika - sprostitvev, izboljšanje kognitivnih lastnosti in produktivnosti, povečanje vzdržnosti, izogibanje stresnim situacijam ali neprijetnim občutkom, radovednost ali občutek pripadnost. Naši rezultati analize okoliščin zastрупitve znotraj obravnavanega vzorca 12 oseb, ki so bile zastrupljene z NPS prikazujejo, da v 75,0 % gre za rekreacijsko uporabo teh substanc (*Sika 5*). Razlogov uporabe je veliko, o posledicah pa velikokrat začnejo razmišljati šele, kadar je že prepozno.

Glede na literaturo nove psihoaktivne snovi psihološko delujejo manj nevarne, saj največkrat še niso uvrščene na seznamu prepovedanih substanc in o njih ni veliko zapisanega. Žal se lahko tak način razmišljanja konča tudi tragično.

Neznan odziv na snov in pomanjkanje informacij o NPS predstavlja tudi problematiko pri izbiri zdravljenja. V večini primerov gre za spojine močnih jakosti, ki se odmerjajo v zelo majhnih odmerkih (npr. mikrodoziranje na pivnikih), ki jih brez izkušenj in natančnih aparatov težko dosežemo. Možnost napak priporočenega odmerka na deklaraciji zaradi neregistriranih prodajalcev in s tem tudi manj nadzorovanih pošiljk ne smemo izključiti. (53) Pri pregledu literature smo naleteli tudi na problematiko o čistoti snovi, ki je deklarirana kot nova psihoaktivna snov. Z dodanim napisom »ni za uživanje« je prodajalec brez obveznosti in uporabnik brez zagotovila, da gre za snov, ki se lahko zaužije brez posledic.

Entaktogeno delovanje in intenzivnejše doživljanje občutkov sta večkrat razlog, ki vodi do odvisnosti od NPS. Spolnost je eden izmed teh občutkov, kjer si predvsem moški želijo izboljšati doživljanje, saj to prinaša boljše fizično in psihično počutje. Pri tem sta najpogosteje uporabljeni spojini 3-MMC in 4-MMC, katerih uporabo smo obravnavali tudi v letu 2014 v UKC Ljubljana. Rezultati v Preglednici III prikazujejo, da moški predstavljajo večji delež obravnavanih oseb zaradi NPS (72,2 %), kar dodatno potrjujejo podobne raziskave na Evropski ravni, kjer so moški prikazani kot pogostejši uporabniki psihoaktivnih substanc. (54, 55) Uporabo in posledično tudi odvisnost od NPS povzročajo prijetni občutki, ki jih ob tem doživljajo. Nemalokrat v želji po daljši vzdržljivosti pride do povečanja odmerkov po lastni presoji in predoziranja. (56)

Nove psihoaktivne snovi predstavljajo velik problem tudi za nadzorne organe. Zmeraj morajo ostajati na tekočem s trenutnim stanjem in hkrati biti v pripravljenosti in predvidevati, katere spojine bi se lahko v kratkem pojavile na trgu kot NPS. (57) Register zastrupitve RS, ki smo ga uporabljali za vnos in izpis potrebnih podatkov o kliničnih primerih v letu 2014, je bil vzpostavljen s tem namenom, da omogoča lažji pregled in možnost predvidevanja, kdaj in kje so se ali bi se lahko določene NPS pojavile prvič. Vse to seveda zahteva tudi dobro finančno podporo, žal pa je ta ob tako hitrem porastu NPS prenizka.

Uporaba in zastrupitve z NPS nenazadnje najbolj škodijo posamezniku in povečujejo tveganje za zdravje človeka. Zaradi hitrega spreminjanja trga in vsakoletnega porasta

števila NPS primanjkuje dolgoročnih študij o posledicah, ki nastanejo ob njihovi zlorabi. Iz tega vidika so lahko NPS celo bolj nevarne kot droge, ki so se pojavljale v preteklosti. Opisanih je nemalo primerov, ko so nove sintetične spojine, ki so poskušale imitirati učinke že znanih psihotropnih snovi, povzročile veliko hujše posledice.

- Predoziranje z 25B-NBOMe in 25I-NBOMe – smrt zaradi hudih notranjih poškodb ob zabijanju telesa v statične predmete (58)
- Intravenska aplikacija »kopalne soli« (bath salts), kupljene preko spleta z neznano kombinacijo različnih sintetičnih kationov - apuntacija celotne desne roke zaradi bakterijske okužbe ob intravenski aplikaciji nečiste spojine. (59)
- Predoziranje z mefedronom (sladoledom) - epileptični napadi najstnika. (60)

To poglavje pokriva samo del problematike, ki jo predstavljajo sinteze novih psihoaktivnih snovi. Žal trenutno reševanje te problematike izgleda kot začaran krog, v katerem se preganjata človeška želja po zabavi in roka pravice.

5.2 Omejitve pridobivanja in analize podatkov

Naše raziskovalno delo je bilo sprva namenjeno pregledu vseh novih psihoaktivnih snovi, katerih uporaba je v Sloveniji v hitrem porastu. Sprva smo se zaradi možnosti pridobivanja podatkov morali osredotočiti samo na osrednjo Slovenijo, ki jo pokriva UKC v Ljubljani in določili obdobje enega leta.

Sledil je ročni pregled knjig iz oddelka IPP, kjer je bilo zapisanih 23.552 sprejetih oseb. Pri tako velikem številu pregledanih vpisov se poveča tudi verjetnost človeške napake in spregledanje za nas pomembnega primera. Po izpisu podrobnejšega izvidnega lista za vsak obravnavan primer posebej so bili velikokrat pomanjkljivi podatki pri anamnezi, statusu, urgentni terapiji in zdravljenju ter manjkajoča končna potrditev, ali gre res za predvideno spojino, ki je bila vzrok obravnave. To je lahko tudi razlog, da statistični rezultati nekoliko odstopajo od naših začetnih pričakovanj.

Dodatno omejitev je predstavljal trenutno vzpostavljen sistem Registra za zastupitve RS, ki temelji na vprašanih zaprtega tipa z izborom danih odgovorov, med katerimi lahko izbiramo približek resničnim informacijam. Primeren je za statistični pregled spola, starosti in podobnih dejstev, medtem ko za natančnejši pregled kliničnih slik in potek zdravljenja potrebujemo izvidne liste.

5.3 Obravnava hipotez in rezultatov

V sklopu pridobljenega znanja iz literature in pregledanih analizah že dlje časa uveljavljenih psihoaktivnih snovi smo pred našo retrospektivno analizo zapisali nekaj hipotez, ki so temeljile na naših predpostavkah in smo jih s pridobljenimi rezultati želeli preveriti.

Informacije, ki se pojavljajo v literaturi trdijo, da se število zastrupitev z NPS naglo povečuje, nove spojine zamenjujejo uporabo že znanih psihoaktivnih snovi na seznamih prepovedanih substanc in da se tveganje za zastrupitve povečuje zaradi pomanjkljivih podatkov o novih spojinah, njihovih učinkih in predvsem njihovem odmerjanju. (51)

Prvo hipotezo smo predpostavili z namenom, da preverimo ali zgoraj zapisano o tem, da število NPS po svetu naglo narašča, velja tudi za okrožje, ki ga pokriva UKC v Ljubljani. Iskali smo točno število zastrupitev z NPS v UKC v Ljubljani v letu 2014 in ga želeli primerjati z ostalima skupinama iz vzorca obravnavanih oseb. S to hipotezo tudi preverjamo ali v Sloveniji (natančneje v osrednji Sloveniji) sledimo evropskim in svetovnim »trendom« uporabe novih psihoaktivnih spojin.

I. hipoteza: V letu 2014 je bilo v UKC v Ljubljani obravnavanih več zastrupitev z novimi psihoaktivnimi spojinami v primerjavi s številom obravnavanih zastrupitev za izbrane skupine rekreacijskih PS (amfetamin/metamfetamin in GHB).

Glede na rezultate analiziranega vzorca 36 oseb povzamemo, da je v letu 2014 v UKC v Ljubljano prišlo 12 oseb (33,3 %), ki so bile izpostavljene novim psihoaktivnim substancam, kar predstavlja tretjino analiziranih oseb in po številu zelo primerljivo zastrupitvam z dobro poznanim amfetaminom in metamfetaminom (10 oseb; 28,7 %) in zastrupitvam s spojino GHB (14 oseb; 38,9 %). Glede na trende v EU sta sicer amfetamin in metamfetamin trenutno ena najbolj razširjenih sintetičnih spojin, (61) vendar pa so njuni načini uporabe že podrobneje opisani in preizkušeni, kar zmanjšuje tveganje zastrupitve in zdravstvenih obravnav. Kljub temu, da 33,3 % obravnavanih zastrupitev z NPS ne predstavlja večjega deleža glede na naše analizirane podatke za leto 2014, se je uporaba NPS med leti od 2010 do 2014 povečala. Po podatkih iz UKC v Ljubljani so v letu 2010 bile obravnavane zaradi NPS le 3 osebe in glede na podatke Eurobarometra je število mladih, ki so poskusili NPS v tem obdobju naraslo za 6 %. (54) Kljub temu, da z zgornjimi rezultati nismo mogli potrditi predpostavljene I. hipoteze, nam podatki Eurobarometra in

ostale pregledane literature prikazujejo, da Slovenija s porastom uporabe NPS sledi evropskim in svetovnim »trendom«.

Na temo NPS je vedno več raziskav, ki jih lahko najdemo na spletu ali različnih centrih, ki se ukvarjajo s problematiko novih psihoaktivnih substanc. Največ raziskav zajema mlade osebe med 15 in 24 let, ki glede na statistične rezultate, v Evropi predstavljajo večji delež rekreacijskih uporabnikov NPS. (54) Zanimalo nas je, ali se je pri podobnih raziskavah smiselno omejiti le na mlade odrasle osebe do 25. leta. To smo preverili znotraj našega vzorca kliničnih primerov zastrupitev z NPS na območju, ki ga pokriva UKC v Ljubljani. Glede na podatke iz literature smo zapisali II. hipotezo, ki predpostavlja najštevilčnejšo starostno skupino obravnavanih zastrupitev z NPS v UKC v Ljubljani v letu 2014 zaradi rekreacijske uporabe.

II. hipoteza: Pri večini primerov zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi zaradi njihove rekreacijske uporabe gre za osebe mlajše od 25 let.

Rezultati, ki smo jih pridobili znotraj naše retrospektivne analize, so pokazali, da so bile obravnavane osebe zaradi zastrupitve z NPS v povprečju stare 26,3 let (SD \pm 6,0 let). Naša hipoteza je bila določena za rekreacijsko uporabo novih psihoaktivnih snovi, rezultati predstavljeni v Preglednici III (poglavje »Rezultati«) pa zajemajo tudi primer treh oseb, ki so prišle v stik s sintetičnimi kanabinoidi nenamerno. Tako je bilo skupno 6 oseb mlajših od 25 let in 6 oseb starih med 26 in 36 let.²⁰

Ob upoštevanju pogoja za rekreacijsko uporabo NPS, ki ga omenja II. hipoteza, smo obravnavali 5 oseb, mlajših od 25 let in 4 osebe med 26. in 33. letom. Njihova povprečna starost je bila 24,6 let (SD = 4,6 let).

Glede na dobljene rezultate so za leto 2014 osebe, mlajše od 25 let, ki so bile obravnavane v UKC v Ljubljani zaradi rekreacijske uporabe NPS, predstavljale večji delež (55,6 %) kot osebe v starostni skupini, starejših od 26 let (44,4 %). To trdi tudi zgoraj zapisana hipoteza, ki jo s prikazanimi rezultati lahko sprejmemo.

Opazimo lahko, da je povprečna starost zelo blizu 25. letu. Ta podatek nas opozarja, da rekreacijska uporaba NPS ni več omejena samo na osebe mlajše od 25 let, za katere je narejenih največ raziskav, kar v prihodnosti napoveduje potrebo po dodatnih raziskavah.

²⁰ Nobena obravnavana oseba ni bila stara 25 let.

Pomanjkanje podatkov o razpletu in možnih stranskih učinkih, ki se pojavijo zaradi uporabe novih psihoaktivnih snovi, je eden glavnih razlogov sprejemov oseb na oddelek CZ. Ker za nove psihoaktivne snovi hitrih testov še niso uvedli, sam postopek identificiranja snovi pa je časovno in finančno potraten, se stopnja tveganja za življenje teh oseb bistveno zmanjša s sprejemom na CZ, kjer poteka neprekinjeno opazovanje in spremljanje njihovega stanja. Podobno velja tudi za ostale že znane PS, vendar na podlagi večletnih izkušenj, v UKC v Ljubljani taka stanja spremljajo na IPP, 24-urni internistični bolnišnici ali pa na samem domu do streznitve in razstrupitve telesa. Nekoliko drugače je pri spojini GHB, ki jo je zaradi hitre absorpcije težko dokazati. Pri hujših zastrupitvah je zaradi depresornega delovanja na CŽS zelo pomembno spremljanje vitalnih življenjskih funkcij vse dokler ni ugotovljen pravi vzrok zastrupitve oziroma do izboljšanja zdravstvenega stanja teh oseb. (49) Te osebe se pogosteje zdravijo na oddelku CZ. Tako smo se pri tretji hipotezi osredotočili predvsem na sprejem oseb na oddelek Centra za zastrupitve. Bili smo mnenja, da v primerjavi z vsemi omenjenimi psihoaktivnimi snovmi, večji delež sprejetih oseb na CZ predstavljajo osebe, ki so se zastrupile z novimi substancami, saj se s tem zmanjša možnost zapletov in hitrejše okrevanje.

III. hipoteza: Predoziranje z NPS vodi do nepredvidljivih učinkov ter posledično pogostejšo obravnavo na oddelku Centra za zastrupitve v primerjavi z zastrupitvami z amfetamini, metamfetamini in GHB.

Pregled vseh opravljenih sprejemov na CZ med analiziranimi skupinami je potrdil naš sklep. Pri rezultatih primerjave ukrepov in zdravljenja smo ugotovili, da je bilo na oddelek CZ sprejetih 7 oseb, ki so bile zastrupljene z NPS (58,3 % od 12 oseb v skupini 1). Pri ostalih dveh skupinah je bilo sprejemov bistveno manj. V skupini 2 je bil samo en sprejem na CZ, (10,0 % od 10 oseb, obravnavanih zaradi zastrupitve z amfetamini in metamfetamini) in znotraj skupine 3 so na CZ sprejeli 4 osebe (28,6 % v skupini 14 oseb), ki so jim spremljali vitalne funkcije do izboljšanja stanja. Rezultati retrospektivne analize sprejemov na CZ v letu 2014 so potrdili III. hipotezo, ki predvideva pogostejše hospitalizacije na oddelku CZ v primerih, ko gre za zastrupitve z neznanimi substancami.

Ugotoviti smo želeli tudi, ob katerih dneh so obravnave pregledanih zastrupitev pogostejše. Največkrat se dogodki, ob katerih se lahko ljudje sprostimo, odvijajo ob koncu tedna, v času vikenda (petek, sobota, nedelja). Tveganja za zlorabo opojnih in psihoaktivnih

substanc so na takih dogodkih povečana. Zanimalo nas je, ali okolica, ki ponuja priložnosti, kjer je predvidena povečana uporaba PS, vpliva na število obravnav zastрупitev na območju, ki ga pokriva UKC v Ljubljani za določen časovni razpon. S spodaj zapisano hipotezo, ki predpostavlja povečano obravnavo zastрупitev v času vikenda, smo to želeli preveriti. Hipotezo osmišlja tudi predpostavka, da mnogi rekreacijski uporabniki PS, zaradi manj obveznosti med vikendom, povečajo svoje običajne odmerke ali preizkusijo nove spojine.

IV. hipoteza: Več primerov obravnavanih zastрупitev v UKC v Ljubljani pričakujemo ob koncu tedna (petek, sobota, nedelja).

Podatki, ki smo jih upoštevali, so prikazani na grafu na sliki 6 in iz njih lahko razberemo, da je v našem vzorcu 36 oseb bilo obravnavanih v času vikenda: 52,8 % (19 oseb) obravnav zastрупitev s psihoaktivnimi snovmi iz skupine 1, 2 in 3 in 47,2 % zastрупitev med tednom (17 oseb). Med številom obravnavanih oseb ob koncu tedna in med tednom (ponedeljek - četrtek) ni bistvene razlike. Hipoteza IV predpostavlja, da je uporaba različnih psihoaktivnih snovi povečana ob koncu vikenda. Zaradi zastрупitve z NPS v letu 2014 v UKC v Ljubljani je bilo 6 (50 %) obravnav oseb med tednom in 6 (50 %) ob koncu vikenda. Podobno enakomerno obravnavo zastрупitev skozi vse dni v tednu prikazujejo tudi podatki o zastрупitvah z amfetamini, metamfetamini in GHB-jem, na osnovi česar lahko povzamemo, da glede na izbrane psihoaktivne snovi dnevi v tednu nimajo večjega vpliva na pogostost obravnave zastрупitev v UKC v Ljubljani in s tem zavrnamo IV. hipotezo.

Pomanjkljivost postavljene IV. hipoteze je raznolikost načina življenja oseb, ki so bile obravnavane zaradi različnih PS. Za natančnejšo postavitev hipoteze bi morali poznati ozadje oseb glede na starostno skupino in status (npr. srednješolci (15 – 19 let), študenti (19 – 26 let), zaposleni itd.), saj se njihovi načini življenja razlikujejo. Srednješolci imajo več prostega časa med vikendom, medtem ko mnogi študentje v času vikenda odhajajo iz območja, ki ga pokriva UKC v Ljubljani in se udeležujejo zgoraj omenjenih dogodkov predvsem tekom tedna. Zaposlene osebe lažje izkoristijo čas vikenda za sprostitev in rekreacijsko uživanje opojnih ali psihoaktivnih substanc. Za verodostojno obravnavo IV. hipoteze bi morali skupine razdeliti tudi glede na socio-demografske dejavnike in povečati analiziran vzorec (npr. z zajetjem celotnega območja Slovenije).

5.4 Obravnava kliničnih primerov in pristop pri zastupitvah z NPS v UKC Ljubljana

V zdravstvenih ustanovah, kot je Internistična prva pomoč v UKC v Ljubljani in na nadaljnjih obravnavah v CZ, je zaradi hitrih ukrepov in pravilnega pristopa za zdravljenje obravnavanih primerov pri zastupitvah z NPS pomembno, da vemo, katera snov je odgovorna za nastale posledice. Tukaj se pojavijo težave, saj hitrih testov za dokazovanje novih psihoaktivnih spojin primanjkuje.

Pri opisanih kliničnih primerih 1, 4 in 5 v poglavju Klinični primeri, lahko razberemo, da so bili narejeni urinski testi za amfetamine, kokain in kanabinoide. Dodatno z enakimi urinskimi testi v UKC-ju dokazujejo še metadon, benzodiazepine in opiate. V opisanih kliničnih primerih 4 in 5 (poglavje 4.6.), kjer gre za psihoaktivni snovi amfetamin in GHB, so osebama dokazali nekatere prepovedane substance v urinu (amfetamin, kokain in kanabinoidi), medtem ko so bili za določitev prisotnosti GHB-ja ravno tako potrebni dodatni testi. Osebi, opisani v kliničnem primeru 1, sta kljub prisotnosti sintetičnih kanabinoidov na urinskih testih imeli negativne rezultate. Naknadno so spojino CUMYL-PINACA dokazali v forenzičnem laboratoriju RS, kjer so direktno analizirali snov, ki sta ji bili osebi, opisani v kliničnem primeru 1, izpostavljeni na delovnem mestu. (41)

Zaenkrat velja, da večine NPS žal ne moremo zaznati s hitrimi splošnimi testi za prepovedane substance, kljub strukturni podobnosti spojin. Kot izjema obstajajo urinski testi za NPS nekaterih sintetičnih kanabinoidov v mešanici K2 Spice. Za natančno identifikacijo spojin je potrebno biološke vzorce poslati v laboratorij forenzične toksikologije. Za osrednjo Slovenijo biološke vzorce analizira Inštitut za sodno medicino. S pomočjo natančnejših analiznih metod, kot je visoko resolucijska masna spektrometrija (HRMS), lahko izvedejo identificirajo prisotne snovi. Take analize so časovno in cenovno precej potratne. (44)

Obravnava bolnikov, ki so zaradi akutne zastupitve z neznanimi psihoaktivnimi snovmi pripeljani na IPP ali CZ v UKC Ljubljana, poteka po postopkih ukrepanja kot v primeru zastupitve z znanimi prepovedanimi substancami podobnih učinkov. V primerih, s katerimi smo se srečali, ko je bil vzrok zastupitve sintetični kanabinoid CUMYL-PINACA, so bile osebe sprejete na oddelek CZ, saj spojina do takrat še ni bila identificirana in potek detoksikacije ni bil predvidljiv. Opisan primer 1 prikazuje problem,

ki ga predstavlja pomanjkanje hitrih presejalnih testov za določanje NPS, kadar je potrebna hitra presoja in izbira učinkovitega zdravljenja. Za dobro presojo so izkušnje zdravniškega osebja ključnega pomena. Preverjajo vidne simptome in spremljajoče znake značilnih toksindromov povzročenih s PS. (62)

Pri retrospektivni analizi za leto 2014 smo upoštevali razdelitev, ki razvršča 3-MMC, metilona, amfetamin (SPEED) in metamfetamin (MDMA, ekstazi) v skupino stimulantov, triptamin 5-MeO-DiPT in 25I-NBOMe v skupino halucinogenov oziroma disociativov, GHB med depresorje in spojino CUMYL-PINACA v skupino sintetičnih kanabinoidov. Na pregleden način je razdelitev predstavljena v prilogi 1. Temelji na povzročenih toksindromih, ki jih posamezne spojine povzročajo. Tako so stimulantni povzročitelji simpatikomimetičnega toksindroma s stimulacijo CŽS, halucinogeni povzročitelji serotoninskega toksindroma, depresorji simpatikolitičnega toksindroma z depresijo CŽS in sintetični kanabinoidi kombinacijo vseh omenjenih toksindromov. Sama razdelitev ni popolnoma natančna saj mnoge izmed PS, delujejo na različnih receptorjih in s tem združujejo več simptomov različnih toksindromov. Na primer MDMA deluje stimulatивно vendar ga lahko uvrščamo tudi med halucinogene psihoaktivne snovi, GHB v majhnih količinah deluje evforično, v večjih ima depresorni učinek na CŽS in mnoge fenetilamine lahko uvrstimo tudi med stimulanse. (63)

Po opredelitvi na kakšen način PS deluje na osebo, poskuša bolnišnično osebje pridobiti podatke tudi iz hetero-anamneze, pregleda okoliščine, informacij, podanih s strani svojcev oziroma prič dogodka, ki so kasneje osnova zapisom na izvidne liste. Mi smo te izvidne liste pregledali in nekatere izstopajoče primere predstavili v poglavju 4.6. Klinični primeri. Zanimala nas je anamneza in zdravljenje, ki je sledilo. Zdravljenje poteka po prioritarnih ukrepih za vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij, kot so dihanje, bitje srca in cirkulacija, zavest ter telesna temperatura. (62) Za leto 2014 v UKC v Ljubljani, nismo našli takih primerov, kjer bi bilo potrebno umetno dihanje zaradi zastrupitev z omenjenimi PS (Preglednica V), je pa v enem primeru zastrupitve z GHB bil potreben dodatek kisika in v treh primerih ogrevanje telesa zaradi hipotermije (Preglednica IV). Sledilo je simptomatsko zdravljenje prilagojeno glede na potrebe posamezne osebe. Zdravljenje je lahko nekoliko oteženo, ko gre za popolnoma neznano snov, antidotov za že poznane NPS pa še zmeraj ni. (48)

Tekom raziskovalne naloge smo pregledovali vpliv časovnega intervala enega dne (dopoldne, popoldne, zvečer in ponoči), kot enega izmed pomembnih podatkov, ki lahko ob sumu na zastрупitev z obravnavanimi PS (NPS, amfetamini, metamfetamini in GHB) nekoliko usmerja zdravstveno osebje o verjetnosti, da gre za zastрупitev z NPS. Ta parameter glede na rezultate vidne iz grafa na sliki 7 prikazuje, da imajo na oddelku IPP največ sprejemov zaradi zastрупitev s PS iz vseh analiziranih skupin ponoči (00.00 – 06.00), medtem ko so samo zastрупitve z NPS veliko bolj pogoste popoldne (12.00 - 18.00) in zvečer (18.00 - 24.00). V 83,3 % so bile vse osebe zaradi zastрупitve z NPS obravnavane med 12. in 24. uro, medtem ko je bilo pri skupinah 2 in 3 več kot 50,0 % zastрупitev med polnočjo in 6. uro zjutraj.

5.4.1 URGENTNI UKREPI IN TERAPIJA

Učinki NPS so nepredvidljivi in se lahko razlikujejo med posamezniki, predvsem kadar gre za kombinacijo različnih PS in alkohola. Največkrat se kot urgenten ukrep pri zastрупitvah z raznoraznimi snovmi (zdravila, kemikalije, droge, ...), v kolikor ni prepozno, opravi spiranje želodca in/ali doda aktivno oglje ter odvajalo (grenka sol), da ne pride do nadaljnje absorpcije zaužite snovi. Gre za splošen postopek pri zastрупitvah, glede na klinično sliko in dodatne informacije pa se oceni še stanje ter določi nadaljnja obravnava. Če je snov že več časa v organizmu, spiranje želodca ni smiselno, vseeno pa se priporoča aplikacija aktivnega oglja in v nadaljevanju simptomatsko zdravljenje. (49) Podobne urgentne reakcije se izvajajo tudi v primerih psihoaktivnih snovi ne glede na to, ali gre za neznano, novo snov, ki je še niso identificirali.

Pri obravnavanih primerih, katerih rezultate smo analizirali, je bil postopek spiranja želodca izveden samo enkrat. Aktivno oglje je prav tako prejela samo ena izmed obravnavanih oseb in sicer pri zastрупitvi z GHB (Preglednica V). Vse obravnavane psihoaktivne snovi v raziskovalni nalogi se odmerjajo v majhnih odmerkih in se absorbirajo še preden so vidni znaki delovanja. Izpiranje želodca in odvajalo zato v naših primerih ni bilo smiselno.

5.4.2 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE ZASTRUPITEV

Glede na simptome oziroma toksindrome, ki jih povzročijo različne skupine NPS, se bolnišnično osebje odloči, kakšno bo zdravljenje. V Preglednici V smo zbrali rezultate statistične analize izvedenih ukrepov in nadaljnjega simptomatskega zdravljenja. Ugotovili

smo, da je kot pomirjevalno sredstvo za pomiritev in preprečevanje epileptičnih krčev bil najpogosteje uporabljen benzodiazepin diazepam (Apaurin®), ki je izstopal glede na uporabo predvsem pri obravnavah zastrupitev z NPS (41,7 %) in pri obravnavah zastrupitev s stimulativnima amfetaminu in metamfetaminu (40,0 %). Za obvladovanje hipotermije, ki smo jo zaznali v treh primerih, je bilo izvedeno ogrevanje in dodatek ogrete fiziološke raztopine, medtem ko hipertermije, za katero se priporoča hlajenje, nismo obravnavali.

Infuzije fiziološke raztopine se dodajajo po potrebi in v kombinaciji z ostalo parenteralno prehrano (kristaloidne raztopine). V obravnavanih kliničnih primerih zastrupitev nam rezultati v Preglednici V prikazujejo, da je v 50,0 % primerih vseh zastrupitev z NPS bila aplicirana fiziološka raztopina. Delež vseh oseb, ki so bile zdravljene s FR, je bil 38,8 % in med posameznimi skupinami ni bilo statistično relevantne razlike.

Osebo je potrebno tekom obravnave nadzorovati in dokumentirati vse spremembe ter izvedene ukrepe, v kolikor so bili ti opravljeni. (62, 48) Glede na stanje obravnavane osebe po urgentnih ukrepih sledi nadaljnje zdravljenje oziroma blaženje ostalih spremljajočih simptomov. Simptome posameznih toksindromov in pripadajoča zdravljenja, s katerimi smo se srečali, smo primerjali s tipičnimi simptomi, zapisanimi v literaturi.

- **STIMULANTI**

Simptomi pri obravnavanih kliničnih primerih:

Čutno razbijanje srca, bolečina za prsnico, hipertenzija, tahikardija, rdeča lica, midriaza, tremor, rabdomioliza in agitiranost.

Drugi tipični simptomi sintetičnih stimulantov:

Znojenje, suhe sluznice, navzea, bruhanje, psihomotorna agitiranost, hiperaktivnost, hipertermija, halucinacije, tahipnoa, diaforeza, hiperrefleksija, palpitacije, metabolična acidoza, AMI, delirij, epileptični napadi, koma. (63, 48)

Zdravljenje, ki je sledilo v UKC Ljubljana:

Benzodiazepin za pomiritev ob anksioznosti, nitroglicerin in kaptopril zaradi bolečin v prsnem košu in hipertenziji.

Predpisani postopki zdravljenja pri zastrupitvah s stimulantov:

Lajšanje simptomov, po potrebi aktivno oglje in odvajalo (peroralno zaužitje), fizično ohlajanje pri hipertermiji, hidratacija pri prekomernem znojenju in opazovanje. Za pomiritev benzodiazepini in barbiturati ter za zniževanje krvnega tlaka z zaviralci receptorjev beta ali vazodilatatorji po potrebi. (63, 48)

- HALUCINOGENI

Simptomi pri obravnavanih kliničnih primerih:

Dezorientiranost, zmedenost, tremor, tahikardija, hipotermija, hiponatriemija, hipokaliemija, izrazito zaznavanje občutkov, vročinski val, mraženje, motnje v zaznavanju časa in prostora, disociativen občutek, hipertenzija in midriaza.

Drugi tipični simptomi halucinogenov:

Diareja, zmanjšan apetit, navzeja, bruhanje, agitacija, letargija, delirij, tahipnoa, mioklonus, hiper-refleksija, trizmus, rigidnost, koma. (63, 48)

Zdravljenje, ki je sledilo v UKC Ljubljana:

Diazepam za prekinitvev epileptičnih napadov, parenteralna prehrana (fiziološka raztopina 0,9 % NaCl, z dodanim kalijem in 5 % glukoza), alprazolam zaradi anksioznosti in paničnega napada, opazovanje.

Predpisani postopki zdravljenja pri zastrupitvah s halucinogeni:

Lajšanje simptomov, opazovanje asimptomatskih bolnikov vsaj 4 do 8 h. V primeru agitiranosti peroralno ali intravensko diazepam, lahko tudi propofol, haloperidol ali druge antipsihotike (razen v primeru katinonov). V primeru paranoje ali anksioznosti sta primerna tudi lorazepam in kvetiapin. Hidratacija po potrebi. (63, 48)

- DEPRESORJI

Simptomi pri obravnavanih kliničnih primerih:

Bruhanje, neodzivnost zenic, neodzivnost na bolečino, hipotermija, bradikardija, hipotenzija, nezavest, in koma.

Drugi tipični simptomi depresorjev:

Somnolenca, bradipneja, letargija, mioza, hiporefleksija, pljučni edem, možganski edem, rabdomioliza, stupor, dizartrijska, ataksija, nistagmus, kožne bulozne spremembe. (63, 48)

Zdravljenje, ki je sledilo v UKC Ljubljana:

Intubacija s propofolom, dodajanje kisika, izpiranje želodca in simptomatsko zdravljenje.

Predpisani postopki zdravljenja pri zastrupitvah z depresorji:

Antidot: nalokson samo pri zastrupitvah z agonisti μ -receptorjev. Spremljanje srčnih in dihalnih funkcij, aktivno oglje ni potrebno, FR in ogrevanje telesa po potrebi. Benzodiazepini v primeru agitiranosti ali epileptičnih napadov. Okrevanje v tihem in temnem okolju, opazovanje do normalizacije. (63, 48)

• SINTETIČNI KANABINOIDI

Simptomi pri obravnavanih kliničnih primerih:

Suha usta, žeja, meglen in poslabšan vid, motnja globinske zaznave, midriaza, konjunktivitis, zmedenost, težave s koncentracijo, upočasnjena, tahikardija, hipotenzija, izguba ravnotežja pri hoji, mravljinčenje v okončinah, motnja ravnotežja, vrtoglavica, zaspanost.

Drugi tipični simptomi sintetičnih kanabinoidov:

Motnje mišljenja in presoje, halucinacije, paranoja, anksioznost, povečan apetit, vznemirjenost, slabost, bruhanje, hipertenzija, epileptični napadi in mišični krči. (63, 48)

Zdravljenje, ki je sledilo v UKC Ljubljana:

Popolna parenteralna prehrana: fiziološka raztopina 0,9 % NaCl, Ringerjeva raztopina, Ringerjev laktat in 5 % glukoza.

Predpisani postopki zdravljenja pri zastrupitvah s sintetičnimi kanabinoidi:

Nespecifično zdravljenje. Opazovanje in pomiritev z benzodiazepini v primeru anksioznosti. Spremljanje srčne funkcije in zniževanje krvnega tlaka z zaviralci receptorjev beta ali vazodilatatorji po potrebi. Opazovanje stanja. (63, 48)

S pomočjo zgornjih opisov poskušamo opredeliti vrsto snovi kljub temu, da nekatere spojine povzročajo več toksindromov hkrati. Opazimo, da so mnogi simptomi med stimulantni in halucinogeni podobni (npr. tahikardija, tahipnoa, hipertenzija, midriaza, tremor, hipertermija), saj spojine, ki so uvrščene pod halucinogene, lahko delujejo tudi stimulatивно in obratno. (63) Bolj se razlikujejo simptomi pri zastrupitvah z depresorji (GHB), kjer so opazne upočasnjene življenjske funkcije, medtem ko pri zastrupitvah s

sintetičnimi kanabinoidi opazimo simptome stimulativnega in depresornega delovanja na CŽS. V pregledanih kliničnih primerih se simptomi, s katerimi smo se srečali, ujemajo s podatki, ki smo jih zasledili v literaturi. Dopisali smo jih kot druge tipične simptome, na podlagi katerih se lahko lažje odločimo za nadaljnje zdravljenje.

Med raziskovalnim delom smo ugotovili visoko ujemanje zdravljenja obravnavanih oseb na oddelku IPP in CZ s priporočenimi pristopi zdravljenja iz literaturnih virov.

6 SKLEP

Analizirali smo zastрупitve z različnimi psihoaktivnimi snovmi, ki so bile vzrok 36 obravnavam v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani v letu 2014. V večini primerov je šlo za blage ali blage do zmerne zastрупitve z neželenimi učinki ob zlorabi psihoaktivnih snovi. Zastavili smo si štiri hipoteze, ki smo jih s pomočjo pridobljenih podatkov preverili.

Pri tem smo zavrnil:

- I. hipotezo, kjer nismo dokazali, da je bilo več obravnavanih zastрупitev z novimi psihoaktivnimi snovmi v primerjavi z ostalimi izbranimi rekreacijskimi spojinami,
- IV. hipotezo, pri kateri rezultati kažejo, da so zastрупitve s PS enakomerno razporejene skozi vse dni v tednu in niso pogostejše v času vikenda (od petka do nedelje), kot hipoteza predvideva.

Sprejeli smo:

- II. hipotezo, ki s podatki o povprečni starosti obravnavanih oseb zaradi rekreacijske uporabe NPS prikazuje, da so v večini primerov osebe mlajše od 25. let,
- III. hipotezo, za katero rezultati potrjujejo, da je zaradi nepredvidljivih učinkov NPS bilo v letu 2014 v UKC v Ljubljani, več sprejemov na oddelek CZ zaradi zastрупitev z NPS kot amfetamini, metamfetamini ali spojino GHB.

Izpostavili in komentirali smo klinične slike petih obravnavanih primerov ter analizirali njihovo simptomatsko zdravljenje. Vsi analizirani primeri v letu 2014 na oddeleku Internistične prve pomoči in oddeleku CZ nam prikazujejo, da obravnave zastрупitev z NPS potekajo v skladu s priporočili za zdravljenje akutnih zastрупitev z novimi psihoaktivnimi snovmi.

7 LITERATURA

- (1) Wilhite, S.: What is a psychoactive drug. The Evolutionary Significance of Pshycoactive drugs (online). ZDA. Spletna stran <http://swilhite.weebly.com/what-is-a-psychoactive-drug.html>. Dostop dne 25.11.2015.
- (2) World Health Organization (WHO). Neuroscience of Psychoactive substance use and dependance. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, 2004.
- (3) World Health Organization (WHO). Substance Abuse (online). Spletna stran http://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/en/. Dostop dne 6.11.2015
- (4) Uradni List Republike Slovenije. Pravilnik o seznamu prepovedanih drog, psihoaktivnih zdravil ter drugih psihoaktivnih snovi in njihovih presnovkov, Uradni list Republike Slovenije, št. 83/2011, z dne 21.10.2011, pp. Stran 10787, 2. člen.
- (5) Uradni list Republike Slovenije. Uredba o razvrstitvi prepovedanih drog, Uradni list Republike Slovenije št. 45 (20. VI. 2014), p. Stran 5124, 2014.
- (6) McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. S.v. "psychoactive drug" (online). Spletna stran <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/psychoactive+drug>. Dostop dne 25.11.2015,
- (7) Uradni list Evropske unije L 127/32 SKLEP SVETA 2005/387/PNZ, Z dne 10. maja 2005 o izmenjavi podatkov, oceni tveganja in nadzoru nad novimi psihoaktivnimi snovmi, Uradni list Evropske unije, 2005.
- (8) Smith, S.W., Garlich, F.M.. Availability and supply of novel psychoactive substances. Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology. Press, Elsevier Academic. Amsterdam, 2013.
- (9) Viva, Spletni portal, Uporaba novih drog predstavlja veliko tveganje, 20.6.2013. Viva, revija za boljše življenje. Spletna stran <http://www.viva.si/Novice/10513/Uporaba-novih-drog-predstavlja-veliko-tveganje>. Dostop dne 12.11.2015.
- (10) United Nations Office for drugs and crime - UNODC, Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, 2015 (online). Spletna stran <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>. Dostop dne 12.11.2015.

- (11) Zawilska, J.B. Legal Highs - An emerging Epidemic of Novel Psychoactive Substances. The Neuropsychiatric Complications of Stimulant Abuse. Department of Pharmacodynamics. Medical University of Lodz Poland. Academic Press, 5.6.2015. pogl. 13.
- (12) Hill, S.L.; Thomas, S.H.. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clinical Toxicology*. Philadelphia. 2011, p. 49(9):880.
- (13) Sabelli, H.C.; Mosnaim, A.D.; Vazquez, A.J.; Giardina, W.J.; Borison, R.L.; Pedemonte, W.A.. Biochemical plasticity of synaptic transmission: A critical review of Dale's Principle. *Biological Psychiatry*. 1976, p. 11 (4): 481–524..
- (14) United Nations Office for drugs and crime - UNODC. Early Warning Advisory - Phenethylamines, 2015 (online). Spletna stran <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467>. Dostop dne 6.11.2015.
- (15) Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami, EMCDDA. Letno poročilo 2006: stanje v zvezi s problemom drog v Evropi. Poglavje 4 - Amfetamini, ekstazi in druge psihotropne droge, 2006. (online). Spletna stran <http://ar2006.emcdda.europa.eu/sl/page008-sl.html>. Dostop dne 14.12.2015.
- (16) DrogArt. Nexus - 2CB (online). Spletna stran <http://www.drogart.org/droge/1083/nexus-2cb.html>. Dostop dne 14.12.2015.
- (17) Glen, R.; Hanson, Peter J.; Venturelli, Annette E., *Drugs and Society*. Drugs and Society, 2006. Fleckenstein Jones & Bartlett Learning. 587/368.
- (18) Rau, T.F.; Kothiwal, A.; Zhang, L.; Ulatowski, S.; Jacobson, S.; Brooks, D.M.; Cardozo-Pelaez, F.; Chopp, M.; Poulsen, D.J.. Low dose methamphetamine mediates neuroprotection through a PI3K-AKT pathway. *Neuropharmacology*, 2011.
- (19) United Nations Office for drugs and crime - UNODC. Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances, UNODC, 2016. (online). Spletna stran <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/68c027b6-0ed9-4c07-a139-7f1ca7ffce84>. Dostop dne 27.04.2016.
- (20) Tittarelli R., Mannocchi G., Pantano F., Saverio R. F., *Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines*. *Current Neuropharmacology*, 2015. Vol. 13, No.1, p. 26-46.

- (21) Uradni list Republike Slovenije . UL RS, št. 22/2016. Uredba o spremembi in dopolnitvah Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog, Ljubljana, 2016.
- (22) Araújo A.M., Carvalho F., Bastos L., Guedes de Pinho P., Carvalho M.. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. Ucibio-Requimte, Laboratório de Toxicologia. Departamento de Ciências Biológicas. Spain, 2015.
- (23) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. Synthetic cannabinoids and Spice drug profile, EMCDDA, 2015 (online). Spletna stran <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>. Dostop dne 2.1. 2016.
- (24) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. Understanding the Spice phenomenon. Tematski dokumenti. Luxembourg, 2009. Office for Official Publications of the European Communities.
- (25) United nations office on drugs and crime, UNOCD. Manual for use by national drug analysis laboratory: Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials. New York, 2013. Laboratory and Scientific Section.
- (26) National Institute on Drug Abuse. Drugs of Abuse, 2015. U.S. Department of Health and Human Services (online). Spletna stran <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/>. Dostop dne 4.1.2016.
- (27) Auwärter, V.. Hauptwirkstoff von "Spice" identifiziert. University of Freiburg. Freiburg, 2009. Das Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Freiburg und das Bundeskriminalamt warnen vor der Modedroge "Spice".
- (28) Wabe, N. T.. Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Khat (*Catha Edulis* Forsk). Pregledni članek. *Addiction & Health*, 2011. p. 137–149.
- (29) DrogArt. Nove sintetične droge, 2013 (online). Spletna stran <http://www.drogart.org/droge/1165/mefedron.html>. Dostop dne 5.1.2016.
- (30) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. Topics (A–Z), Drug profiles, 2015 (online). Spletna stran <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>. Dostop dne 5.1.2016.
- (31) Nordqvist, C.. Medical News Today - MNT: Home, 2014 (online). Spletna stran

- <http://www.medicalnewstoday.com/articles/184233.php>. Dostop dne 5.1.2016.
- (32) Evropska Unija. EUROPA: Osnovne informacije o EU. Agencije EU, 2015 (online). Spletna stran http://europa.eu/about-eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/emcdda/index_sl.htm. Dostop dne 8.1.2016.
- (33) Ministrstvo za zunanje zadeve, RS. Stalno predstavništvo RS pri mednarodnih organizacijah na Dunaju /OZN in druge mednarodne organizacije/UNODC/, 2015 (online). Spletna stran <http://dunaj.predstavnistvo.si/index.php?id=4205>. Dostop 8.1.2016 dne.
- (34) Uradni list Republike Slovenije. Resolucija o Nacionalnem programu na področju prepovedanih drog 2014–2020 (ReNPPD14–20). Uradni list RS, št. 25/2014, p. 2905.
- (35) Univerzitetini Klinični Center Ljubljana, Sekcija za klinično toksikologijo: Predstavitev, 2015 (online). Spletna stran http://www.ktf.si/?page_id=526. Dostop dne 11.1.2016.
- (36) Ministrstvo za zdravje Republika Slovenija. Delovna področja in prioritete: Javno zdravje: Preprečevanje tveganih vedenj in zasvojenosti (tobak, alkohol, droge): Prepovedane droge, 2016 (online). Spletna stran http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje_preprecevanje_bolezni_in_krepitev_zdravja/preprecevanje_tveganih_vedenj_in_zasvojenosti_tobak_alkohol_droge/prepovedane_droge/emcdda/. Dostop dne 11.1.2016.
- (37) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA, Home: About the EMCDDA, 2015 (online). Spletna stran <http://www.emcdda.europa.eu/about>. Dostop dne 12.1.2016.
- (38) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. About: Partners: Reitox network, 2014 (online). Spletna stran <http://www.emcdda.europa.eu/about/partners/reitox-network>. Dostop dne 12.1.2016.
- (39) United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC. World Drug Report 2015. United Nations publication. Vienna, 2015. Sales No. E.15.XI.
- (40) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. New psychoactive substances in Europe. An update of EU Early Warning System. Luxembourg, 2015. Publications Office of the European Union.

- (41) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. Europol 2014 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Luxembourg, 2015. Publications Office of the European Union.
- (42) United Nations Office for drugs and crime - UNODC. Home: Resources: Laboratory and forensic science services: The Global SMART Programme Overview, 2016 (online). Spletna stran <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/smart-new.html>. Dostop dne 15.1.2016.
- (43) Commission on Narcotic Drugs; Report by LSS/RAB/DPA/UNODC, Expert Consultation on New Psychoactive Substances, Vienna, 3-5 September 2013, Vienna, 2013.
- (44) Favretto, D.; Pascali, J. P.; Tagliaro, F., New challenges and innovation in forensic toxicology: focus on the New Psychoactive Substances, *Journal of Chromatography, Izv.* vol. 1287, pp. 84-95, 2013.
- (45) Statistics Solutions. Advancement Through Clarity, 2016 (online). Spletna stran <http://www.statisticssolutions.com/mann-whitney-u-test/>. Dostop dne 17.4.2016.
- (46) Riddle E.L.; Fleckenstein A. E.; Hanson G. R.. Role of monoamine transporters in mediating psychostimulant effects. 2005. *The AAPS journal* 7, p. (4): E847–51,
- (47) Štangl, B.. Trajno zdravljenje s kisikom na domu. Ljubljana, 2010. Društvo pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije. Prispevek v rubriki Bolezni dihal.
- (48) Brvar, M.. Zastupitve z novimi sintetičnimi piperazini, triptamini, fenetilamini in piperidini. Ljubljana, 2014. Prispevek v Slovenska konferenca o obravnavi in zdravljenju oseb, ki uporabljajo nove vrste drog.
- (49) Sekcija za kliničnim toksikologijo. GHB. Ljubljana, 2016. Univerzitetni Klinični Center Ljubljana (online). Spletna stran <http://www.ktf.si/?p=1314>. Dostop dne 17.4.2016.
- (50) Gurney, S.M.R.; Scott, K.S.; Kacinko, S.L.; Presley, B.C.; Logan, B.K., Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs, *Forensic Sci Rev.*, *Izv.* 53, št. Review, p. 26, 2014.
- (51) NIJZ - Nacionalni inštitut za javno zdravje v Sloveniji. Pojav novih psihoaktivnih snovi in droge 5-MeO- MiPT v Sloveniji. Ljubljana, 2016. NIJZ.
- (52) Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami, EMCDDA. Evropsko

poročilo o drogah - trendi in razvoj. Luxembourg, 2015. Urad za publikacije Evropske unije.

- (53) Drogart.org, Uporaba NSD - nakup prek spleta, 2014 (online). Spletna stran <http://www.drogart.org/droge/2226/uporaba-nsd-nakup-prek-spleta.html>. Dostop dne 17.4.2016.
- (54) European Commission. Eurobarometer 401 - Young People and Drugs. Survey coordinated by the European Commission. TNS Political & Social. European Commission, Directorate - General for Justice, 2014.
- (55) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA. Statistical bulletin 2016 (online). Spletna stran <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2016>. Dostop dne 12.06.2016.
- (56) Konc, I.. Začaran krog spolnosti in drog. Fenomen chemsexa. Članek RTV Slovenija. Ljubljana, januar 2016 (online). Spletna stran <http://radioprvi.rtvlo.si/2016/01/zacaran-krog-spolnosti-in-drog/>. Dostop dne 17.4.2016.
- (57) Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami, EMCDDA. Sporočilo za javnost - Droge na spreminjajočem se evropskem trgu. Lizbona, 2014. EMCDDA publikacije.
- (58) Rice S.. New hallucinogenic drug 25B-NBOMe and 25I-NBOMe led to South Australian man's bizarre death. The Advertiser. Adelaidenow, 12. September 2012.
- (59) NBS News - vitals, Woman loses arm to flesh eating bacteria from bath salts. NBC News. 14. Januar 2012 (online). Spletna stran http://vitals.nbcnews.com/_news/2012/01/15/10159359-woman-loses-arm-to-flesh-eating-bacteria-from-bath-salts?lite. Dostop dne 1.5.2016.
- (60) Krajčinović, N.. Mladi in nove droge: Če kdo doživi epileptični napad, počakajo, da mine. Članek, Delo. Ljubljana, 03.04.2014.
- (61) Town, K.. Svetovno poročilo o drogah za leto 2015 razkriva stabilno rabo drog, a slab dostop do zdravljenja od drog in virusa HIV. Dunaj, 2015. UNIS.
- (62) Gričar, M., Možina, M.. Najpogostejše akutne zastrupitve z drogami. Zbornik: Romih J, Žmitek A, editors. Urgentna stanja v psihiatriji. Begunje, 1998. Psihiatrična bolnišnica Begunje, p. 117-126, 1999.

- (63) Abdulrahim, D.; Bowden-Jones, O. (on behalf of the NEPTUNE Expert Group). Guidance on the Clinical Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances, London, 2015. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE).
- (64) World Health Organization, WHO. Clinical Guidelines for Withdrawal Management and Treatment of Drug Dependence in Closed Settings. 2009. Cannabis is a depressant drug, but it also has hallucinogenic effects, p. 3.
- (65) U.S. Congress Office of Technology Assessment. Biological Components of Substance Abuse and Addiction. Washington, DC - ZDA, 1993. The Neuropharmacology of Drugs of Abuse. U.S. Government printing Office. Chapter 13, p. 20-38.
- (66) Fattore L, Fratta W.. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. 2011. Frontiers in Behavioral Neuroscience, p. 5:60.
- (67) Krek, M.; Drev, A.; Paš, M.; Hren, J.. Sistem za zgodnje opozarjanje na pojav novih psihoaktivnih snovi v Sloveniji. Ljubljana, 2011. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, p. 24.
- (68) Leslie A.; Sedefov, R.. Early-warning system on new psychoactive substances Operating guidelines. European Monitoring Centre for Drugs and Drug AddictionKing. EMCDDA. Luxembourg, 2007. Office for Official Publications of the European Communities.
- (69) Lepen, L.; Lorber, B.. Biološki označevalci epileptičnih napadov in epilepsije. Zdravniški Vestnik. Ljubljana 2013. 466-473 p. 82.

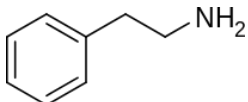
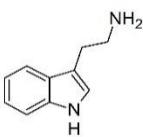
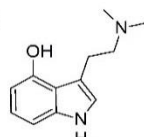
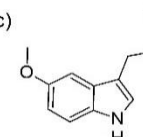
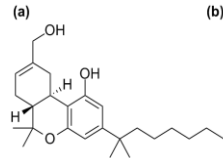
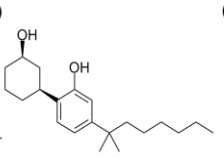
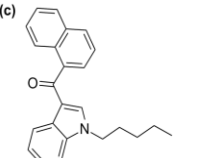
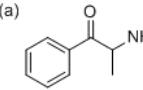
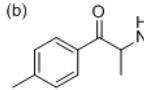
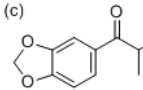
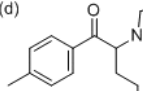
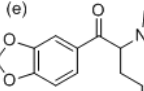
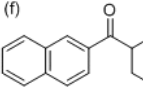
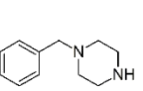
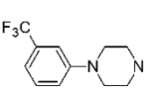
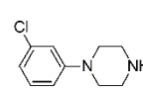
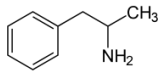
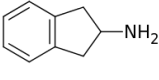
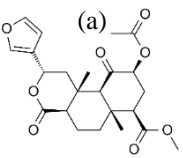
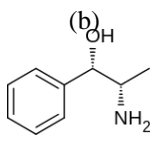
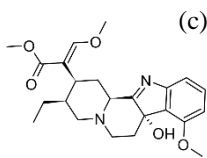
8 PRILOGE

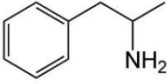
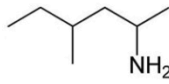
8.1.1 Priloga 1 – Klasifikacija novih psihoaktivnih snovi

Klasifikacija glede na njihove učinke in mehanizme delovanja - okvirna razdelitev, saj nekatere NPS delujejo hkrati na različnih mestih v CZŠ kot stimulant/halucinogeni ali depresorji/halucinogeni in podobno. Prirejeno po (64, 65, 66, 46).

SKUPINA	1. Stimulanti – stimulativen tip NPS	2. Sintetični kanabinoidi	3. Halucinogeni/ disociativi	4. Depresorji – sedativni tip NPS
	Spojine podobne kokainu, amfetaminu in ekstaziju.	Pridobljene s sintezo, s podobnimi učinki spojinam v kanabisu.	Podobni učinki, kot jih povzroča LSD.	Posnemajo učinke sedativov, anksiolitikov, GHB-ju in opioidom podobnim spojinam.
MEHANIZEM DELOVANJA	Stimulacija CZŠ z vplivom na MNT ^a : inhibicija ponovnega privzema MNT in monoaminske oksidaze, povečano izločanje MNT, antagonizem na receptorje za adenozin in agonizem acetilholinskih receptorjev. Aktivacija stresnega mehanizma boj ali beg.	Delovanje z veliko afiniteto kot agonisti na kanabinoidni receptor CB1 v CZŠ (psihoaktivne lastnosti) in/ali agonisti kanabinoidnih receptorjev CB2.	Z vezavo kot agonisti, aktivirajo 5-HT2 receptorje in izzovejo centralno sproščanje serotonina ter drugih MNT.	Povečajo delovanje inhibitornega nevroprenašalca GABA ^b in aktivirajo inhibitorne poti v CZŠ Inhibicija monoaminergičnega in glutaminergičnega sistema.
ŽELENI UČINKI	Izboljšanje psihične in/ali motorične aktivnosti, evforija, povečana budnost, vzdržljivost, produktivnost in motiviranost.	Sproščeno počutje, sprostitvev mišic, empatija, evforija, stimulacija, povečanje užitka, napadi smeja, energičnost.	Entaktogenost, srečnost, empatija, upad bolečine, vidne in slušne halucinacije, zunajtelesna izkušnja, občutek varnosti, občutek omame, samozavest.	Sproščeno počutje, samozavest, sprostitvev mišic, upad bolečine, sedacija, evforija, antiepileptično delovanje.
NEŽELENI UČINKI	Hiperaktivnost, paranoja, zmanjšan apetit, navzeja, bruhanje, midriaza, tahikardija, hipertenzija, psihomotorna agitiranost, tremor, akutni miokardni infarkt. SIMPATIKOMIMETIČNI TOKSINDROM	Motnje mišljenja in presoje, halucinacije, paranoja, anksioznost, suha usta, povečan apetit, vznemirjenost, slabost, bruhanje, hipertenzija, tahikardija, epileptični napadi, mišični krči.	Nepredvidljivo vedenje, paranoja, zmanjšan apetit, navzeja, bruhanje, midriaza, tahikardija, hipertenzija, agitiranost, tremor, epileptični napad, koma. SEROTONINSKI TOKSINDROM	Somnolenca, ataksija, vpliv na kognitivne sposobnosti, zmedenost, navzeja, bruhanje, izguba spomina, hipotenzija, bradikardija, nezavest koma. SIMPATIKOLITIČNI TOKSINROM Z DEPRESIJO CZŠ
PRIMERI NPS	Katinoni (mefedron, MMC , FMC , BMC , MDMC), fenetilamini (2C, 2D, PMA/PMMA, Nexus), piperazini (2C-B-BZP, mCPP), benzilpiperazini (DBZP, MDBZP).	Sintetični kanabinoidi (AM-411, CP-55,244, JWH-018, JWH-251, AB-001, APINACA, CUMYL-PINACA).	251-NBOMe*** , DMT, 5-MeO-DMT DXM, triptamini , fenilpiperazini, nekateri derivati amfetaminov (DOPB) ^c (MDMA*, MDA, 4-MEO-PCP).	Sintetični opioidi (AH-7921, MT-45) acetilfentanil, benzodiazepini. GHB**
opombe	^a monoaminski nevrottransmitorji MNT – noradrenalin, adrenalin, dopamin, serotonin ^b GABA – gama-aminobutanojska kislina – inhibitorni nevroprenašalec - ~~~~ med zelenimi in neželenimi učinki se razlikuje od posameznika ^c halucinogeni, vendar niso serotinergični – delujejo kot antagonisti NMDA receptorjev – podobne lastnosti depresorjem. V tej skupini tudi novi analogi fenciklidina (PCP-ja) in ketamina *MDMA deluje tudi stimulatивно **GHB v majhnih količinah deluje evforično, v večjih ima depresorni učinek na CZŠ. ***Možna uvrstitev fenetilaminov tudi med stimulantne.			

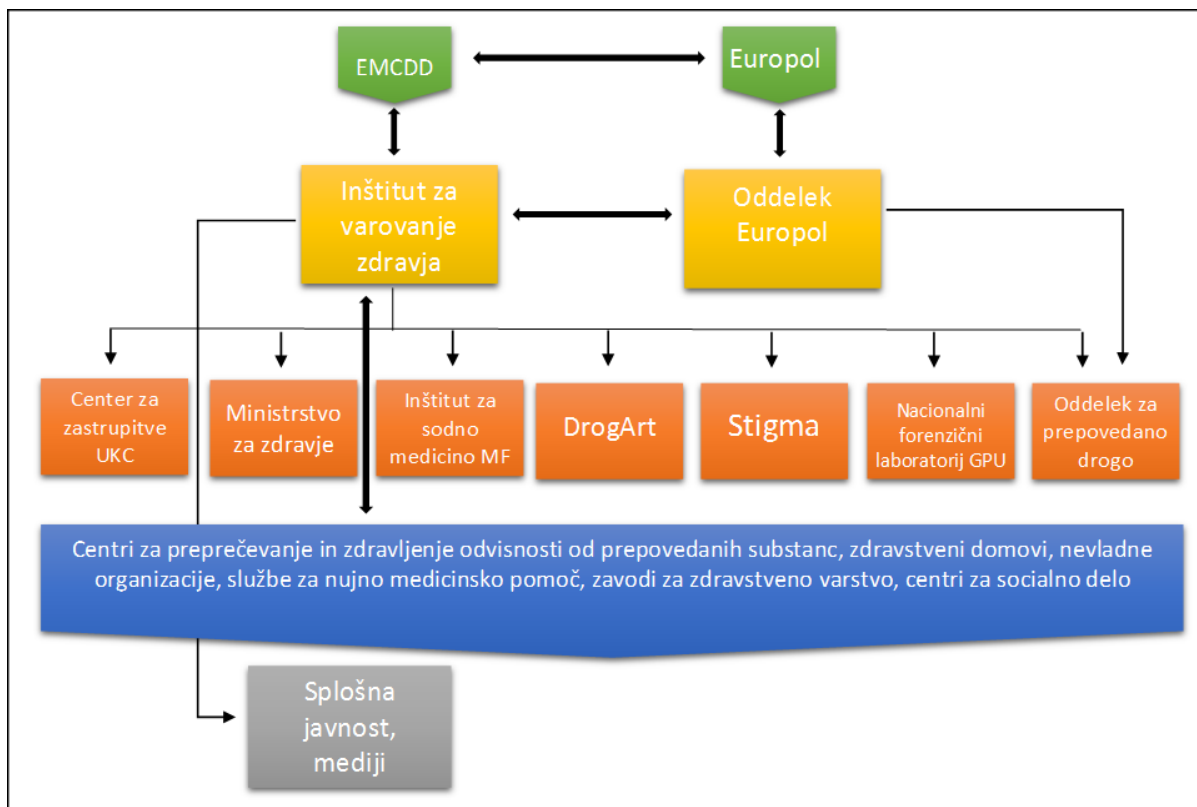
8.1.2 Priloga 2 – Razvrstitev NPS glede na klasifikacijo UNODC

Razred	Primer NPS	Primeri aktivnih spojin
Fenetilamini	2-(2,5-dimetoksifenil)-N-(2-metoksibenzil) etanamin (25H-NBOMe)	
<i>Monoaminski alkaloidi</i>		2-fenetilamin ali β -fenetilamin
Triptamini	α -metiltriptamin (AMT)	(a)  (b)  (c) 
<i>Indolalkilaminske molekule, naravno prisotne v rastlinah, živalih in glivah.</i>		(a) triptamin (b) psilocin (c) 5'-metoksi-N,N-dimetiltriptamin (5-MeO-DMT)
Sintetični kanabinoidi	APINACA, JWH-018	(a)  (b)  (c) 
<i>Potenciran učinek v primerjavi s THC (Tetrahidrokanabinol)</i>		(a) klasični (b) neklasični (c) aminoalkilindol
Sintetični katinoni	4-metiletkatinon (4-MEC) α -pirolidinopentiofenon (α -PVP)	(a)  (b)  (c)  (d)  (e)  (f) 
<i>β-keto fenetilamini – zaradi keto skupine zmanjšana jakost delovanja v primerjavi s fenetilamini</i>		(a) katinon (b) 4-metilmekatinon ali mefedron (c) metilone (d) pivaleron (e) 3,4-metilendioksipivaleron (f) nafion
Piperazini	BZP, TFMPP, mCPP	(a)  (b)  (c) 
<i>Popolnoma sintetične spojine, sprva razvite kot antihelmintiki</i>		(a) 1-benzilpiperazin (BZP) (b) 1-(3-fluorometilfenil) piperazin (c) 1-(3-klorofenil) piperazin
Aminoindani	5,6-metilendioksi-2-aminoindan (MDAI)	(a)  (b) 
<i>Ciklični analogi amfetamima</i>		(a) amfetamin (b) 2-aminoindan
Spojine rastlinskega izvora	<i>Salvia Divinorum</i> , Kat (<i>Catha edulis</i>) in Kratom (<i>Mitragyna speciosa</i>)	(a)  (b)  (c) 

<p><i>Različne psihoaktivne snovi rastlinskega izvora, ki imajo podobne učinke kot opiodi (a), katinoni (b) in morfin (c).</i></p>		<p>(a) Salvinorin A – spojina v <i>Salvia Divinorum</i> (b) Katin – naravno prisotni monoamidni alkaloid v <i>Kat-u</i> (c) 7-hidroksimitraginin – terpenoidno-indolni alkaloid</p>
<p>Ostalo</p>	<p>1,3-dimetilamilamin (DMAA)</p>	<p>(a)  (a) amfetamin</p> <p>(b)  (b) 1,3 – dimetilamilamin (DMAA)</p>
<p><i>Podobne spojine že znanim psihoaktivnim snovem</i></p>		

Ena izmed možnih klasifikacij novih psihoaktivnih snovi (povzeto in prirejeno po UNODC; 10).

8.1.3 Priloga 3 – Shema sistema za zgodnje opozarjanje na pojav novih psihoaktivnih snovi v Republiki Sloveniji



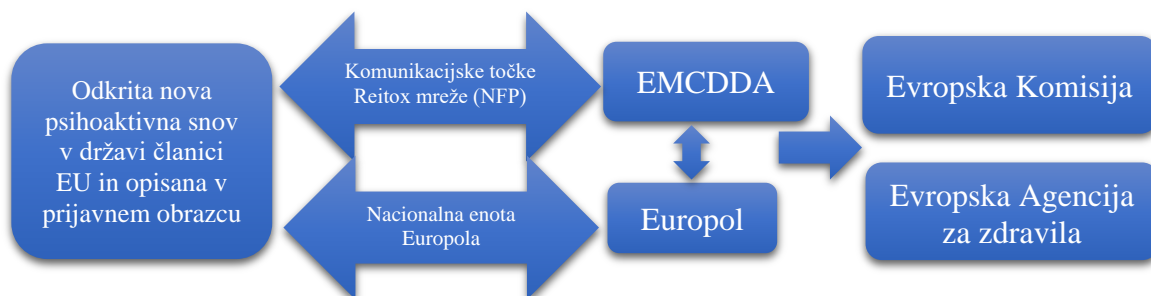
Predstavitev prenosa informacij o novih psihoaktivnih substancah v Sloveniji po zgledu zgodnjega sistema za obveščanje EWS (povzeto in prirejeno po 67).

8.1.4 Priloga 4 – Shema delovanja EWS v 3 korakih

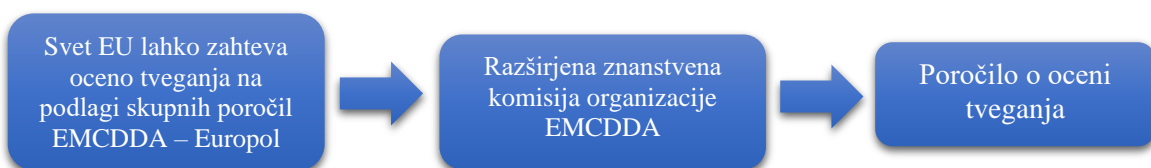
Sistem za zgodnje opozarjanje pristop v 3 korakih

(Council Decision 2005/387/JHA: a three-step process)

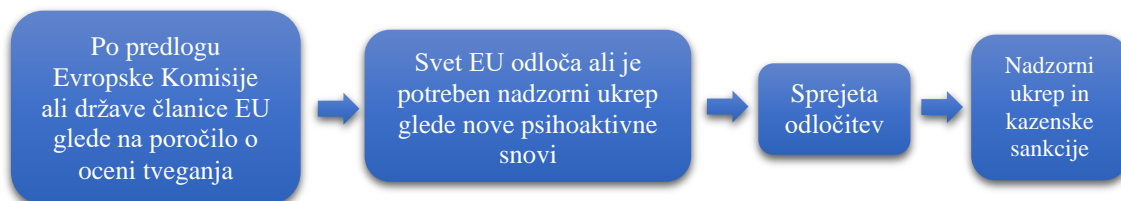
1. Izmenjava informacij/ Zgodnje opozarjanje



2. Ocena tveganja



3. Odločitev



Povzeto in prirejeno po smernicah EMCDDA sistema za zgodnje opozarjanje o NPS (68)

(Spletna povezava do izvorne sheme: <http://www.emcdda.europa.eu/userfiles/image/ewsSteps1.png>)

8.1.5 Priloga 5 – Identificirane NPS s strani Nacionalnega forenzičnega laboratorija RS

Z analitiko dokazane na novo odkrite nove psihoaktivne snovi v Sloveniji v letu 2014 in dodane na seznam skupine I prepovedanih drog v RS (41)

Skupina NPS	Ime spojina	IUPAC ime spojine
SINTETIČNI KATINON	Bupropion	1-((±)-1-(3-klorofenil)-2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-propanon
SINTETIČNI KANABINOIDI	CUMYL-BICA	1-butyl- <i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid
	CUMYL-PINACA	1-pentil- <i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-3-karboksamid
	ADB-CHMICA	<i>N</i> -(1-amino-3,3-dimetil-1-oksobutan-2-il)-1-(cikloheksilmetil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid
	CUMYL-5FPICA	1-(5-fluoropentil)- <i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid
	CUMYL-THPINACA	<i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-1-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-1- <i>H</i> -indazol-3-karboksamid
	CUMYL-PICA	1-pentil- <i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid


8.1.6 Priloga 6 – izvidni list obravnavanih pacientov na IPP

(splošna oblika)

UNIVERZITETNI KLINICNI LJUBLJANA Interna klinika, Internistična prva pomoč (IPP)	
PRIIMEK IME	Datum rojstva: St. kartona
NASLOV	Napotni zdravnik:
POSTA	Nap. amb.:
	Stevilka napotnice: Napotna diagnoza: OZZ do: _____ PZZ do: _____
Prihod: _____, prihod: _____, zaključek: _____, odhod: _____	
Izvid zdravniškega pregleda iz dne: _____	
ANAMNEZA	
Vzrok prihoda: Sedanja bolezen: Druge bolezni: Dosedanja terapija: Alergija, kolonizacija z multirezistentnimi bakterijami: Zdravju škodljive razvade:	
STATUS	
EKG: Lab. izvidi dne (datum, ura) Biokemija: Hemogram: Ostalo: Urin: Lab. izvidi dne (datum, ura) (+ Toksikologija) Urgentni ukrepi in terapija: Mnenja	
DIAGNOZE	
Ime priimek zdravnika	

8.1.7 Priloga 7 – odpustno pismo sprejetih pacientov na CZ

(splošna oblika)

<small>univerzitetni klinični center ljubljana</small> 			
ODPUSTNO PISMO			
Zapis pacientovih podatkov		KLINIKA: SPS INTERNA KLINIKA	
Priimek in ime:		KLINIČNI ODDELEK: CENTER ZA ZASTRUPITVE	
Datum rojstva		ODDELEK: Center za zastrupitve	
Št. obravnave:			
Datum SPREJEMA:	Ura:	Datum ODPUSTA:	Ura:
Vrsta sprejema <input type="checkbox"/> urgenten <input type="checkbox"/> načrtovan			
<i>PRIIMEK IME, rojstni datum</i>			
Anamneza:			
<div style="border: 1px solid black; height: 30px;"></div>			
Status			
<div style="border: 1px solid black; height: 30px;"></div>			
Lab. izvidi dne (datum, ura)			
Biokemija: Hemogram: Ostalo: Urin: EKG			
Potek zdravljenja in mnenje			
<div style="border: 1px solid black; height: 30px;"></div>			
Diagnoze:			
<div style="border: 1px solid black; height: 30px;"></div>			
<i>Kraj: datum</i>			
Vodja centra za zastrupitve: Doc.dr.Miran Brvar, dr.med.		Odpustni zdravnik <i>ime in priimek odpustnega zdravnika</i>	