

IDENTIFIKACIJA ZLOUPORABE DROGA

LJILJANA SKENDER

*Institut za medicinska istraživanja i
medicinu rada, Zagreb*

Primljeno 24. travnja 1997.

Zlouporaba droga opasna je za zdravlje i život, kako na radnome mjestu tako i u široj zajednici. U razvijenim zemljama naglašava se sve više potreba za provjerom uzimanja droga pojedinaca; uobičajena je provjera prilikom prijave za različita radna mjesta kao i periodička kontrola u određenim zanimanjima. Budući da su posljedice u slučaju svakog pozitivnog nalaza teške i dalekosežne, postoji potreba za razvojem ujednačenih i međunarodno priznatih metoda za identifikaciju zlouporabe droga. Opisan je odabir bioloških uzoraka za analizu najčešće rabljenih droga, glavne karakteristike tih droga te preporučene analitičke tehnike za njihovo određivanje. Istaknuta je važnost osiguranja kvalitete laboratorija u kojem se analiziraju droge u biološkim uzorcima.

Ključne riječi:
analitičke tehnike, biološki uzorci, droge, identifikacija
zlouporabe droga

Zlouporaba droga opasna je za zdravlje i život kako na radnome mjestu tako i u široj zajednici. U porastu je u cijelom svijetu i postaje globalni problem, bez obzira na stupanj razvijenosti pojedine zemlje. U Hrvatskoj su mjere prevencije, aktivnog i ranog otkrivanja zlouporabe droga u začetku. Interdisciplinarnost tog golemog zadatka zahtijeva djelatnike različitih profila. Slijedom negativnih svjetskih uzora u širenju zlouporabe droga trebali bi se prihvatiti i svjetski uzori nadzora uzimanja droga. U razvijenim zemljama naglašava se sve više potreba za provjerom uzimanja droga pojedinaca; uobičajena je provjera prilikom prijave za različita radna mjesta, kao i periodička kontrola u određenim zanimanjima (policija, vatrogasci, djelatnici u vojsci i odgovornim državnim službama itd.) (1). Budući da su posljedice u slučaju svakog pozitivnog nalaza teške i dalekosežne, postoji potreba za razvojem ujednačenih i međunarodno priznatih metoda za identifikaciju droga.

Ovaj rad opisuje odabir bioloških uzoraka za analizu najčešće rabljenih droga, glavne karakteristike tih droga te preporučene analitičke tehnike za njihovo određivanje.

BIOLOŠKI UZORCI

Teoretski, biološki uzorci u kojima se mogu analizirati droge jesu krv (ili serum ili plazma), slina, urin i kosa. S obzirom na dostupnost, način uzimanja, analizom dobivene informacije, svaki od navedenih uzoraka ima prednosti i nedostatke.

Krv. Prednost krvi kao biološkog uzorka je u tome da osoba od koje se uzima krv ne može nikako promijeniti uzorak, te da se nakon nedavnog uzimanja droge ishodna supstancija nalazi u visokoj koncentraciji. Nedostaci uzimanja krvi su invazivnost, potrebni su pismeni pristanak i kvalificirani kadar, količina krvi koja se uzima je ograničena. Krv je vrlo kompleksan biološki matriks i zahtijeva opsežan analitički zahvat. Često su vene ovisnika o drogi vrlo oštećene, što otežava uzimanje krvi, a značajan je i rizik od infekcije za djelatnike koji uzimaju odnosno analiziraju krv.

SLINA. Lako je dostupan uzorak za koji je potrebna minimalna pretpriprema prije analize. Međutim, u slini se droge nalaze u vrlo niskoj koncentraciji kratko vrijeme nakon uzimanja i malen je broj razvijenih analitičkih metoda.

URIN. Zasada se smatra uzorkom izbora za određivanje droga. Uzimanje urina nije invazivno i relativno nije ograničena količina. Urin je jednostavniji biološki matriks od krvi, što olakšava pripremu uzorka i analizu. Popularan je biološki uzorak jer jedino za određivanje droga u urinu postoje komercijalni testovi. Koncentracija droga i njihovih metabolita u urinu je, u usporedbi s drugim biološkim uzorcima, viša dulje vrijeme. Veliki nedostatak urina kao uzorka je mogućnost njegove namjerne izmjene; može se razrijediti, uzeti od neke druge osobe ili se u njega mogu dodati različite supstancije te promijeniti njegov sastav, a što neminovno utječe na rezultat. Samo direktnim promatranjem uzimanja urina možemo biti sigurni u pouzdanost uzorka, iako se time ugrožava privatnost, a nije ni ugodna zadaća za promatrača. Protokol o uzimanju urina detaljno je opisan (1). Na koncentraciju droge u urinu utječu doza, način uzimanja droge, vrijeme koje je prošlo od uzimanja droge te fiziološki status osobe, što se odražava na protok urina, pH i na cijeli metabolizam. Zbog navedenog, analiza urina pokazuje samo prisutnost odnosno odsutnost droge i ne odražava uzetu količinu droge, kao ni stupanj oštećenja organizma.

KOSA. U novije se vrijeme analizi droga u kosi poklanja sve veća pažnja. Analiza droga u kosi preporučuje se kao alternativa analizi urina (1). Uzimanje kose nije invazivno, a može se obaviti pod nadzorom. Droge i njihovi metaboliti inkorporiraju se u kosu još nerazjašnjenim mehanizmom i ostaju u njoj trajno (2). Dokaz o dugotrajnoj stabilnosti droga u kosi je pronalazjenje metabolita kokaina u kosi mumija starih oko 4000 godina (3).

Analize droga u urinu i kosi su komplementarne; dok analiza urina odražava kratkotrajnu, analiza kose pokazuje dugotrajnu izloženost (mjeseci i godine). Za razliku od kvalitativne informacije dobivene analizom urina, analiza kose daje kvantitativnu informaciju o jačini i duljini uzimanja droge (4).

Nedostaci kose kao biološkog uzorka su: vrlo zahtjevna obrada prije analize, zasada nedostadni i neujednačeni analitički podaci, problemi u interpretaciji rezultata, nedostatak informacija o lažno pozitivnim odnosno lažno negativnim rezultatima.

DROGE

Droge koje se najčešće rutinski analiziraju

To su: opijati, kanabinoidi, amfetamini, kokain, metadon. U radu se navode samo osnovni podaci o pojedinim drogama. Težište je na relevantnim podacima za identifikaciju zlouporabe droga analizom bioloških uzoraka.

OPIJATI

Ime potječe od opijuma, sušenog ekstrakta nezrele glavice maka (*Papaver somniferum* L.). Iako u opijumu ima više od 50 alkaloida, pet ih se smatra glavnim sastojcima (5). To su fenantrenski alkaloidi, morfin, kodein i tebain te izokinolinski alkaloidi, papaverin i narkotin. Relativna količina pojedinih alkaloida veoma se mijenja, ovisno o klimi, nadmorskoj visini, kvaliteti zemlje, starosti biljke. Najčešće se morfina nalazi 8–14%, kodeina 0,7–3%. Osim navedenih spojeva u grupu opijata ubraja se i heroin, sintetski diacetil derivat morfina. Dok se morfin i kodein rabe kao analgetici a kodein i u sredstvima za ublažavanje kašlja, heroin je zabranjena droga koja se sve češće rabi te je sve više ovisnika o heroinu.

Morfin se lako apsorbira iz probavnog trakta, velikim dijelom se metabolizira konjugacijom s glukuronskom kiselinom stvarajući morfin-3-glukuronid, odnosno morfin-6-glukuronid (6). Morfin-3-glukuronid je glavni metabolit morfina, a izlučuje se urinom oko 50%. Oko 15% uzete količine morfina izlučuje se nepromijenjeno urinom. Od posebnog je interesa manje zastupljen metabolit morfina, morfin-6-glukuronid koji ima analgetički učinak mnogo jači od morfina (7). Glavni metabolit, morfin-3-glukuronid je farmakološki inaktivan (8). Poluživot morfina je između 2–3 sata (9).

Kodein je mnogo slabiji analgetik od morfina i nije kontrolirana supstancija. Mnogo je medicinskih pripravaka koji sadržavaju kodein. Kodein se metabolizira u jetri 3-O-demetiliranjem na morfin te N-demetiliranjem na norkodein. Više od 80% peroralne doze kodeina izlučuje se urinom u obliku kodeina (5–17%), kodein glukuronida i konjugata sa sulfatom (32–64%), norkodein konjugata (10–21%) i morfin konjugata (5–13%) (10). U urinu se mogu naći i morfin i norkodein u niskoj koncentraciji. U ranoj fazi izlučivanja prevladavaju konjugati kodeina, a 20–40 sati nakon uzimanja kodeina glavni produkti izlučivanja su konjugati morfina (11). U urinu uzetom u kasnoj fazi izlučivanja nalazi se ili samo morfin ili je omjer morfina prema kodeinu veći od jedan. Postoje velike interindividualne razlike u metabolizmu kodeina tj. pretvorbe u morfin, kao i u omjeru morfina prema kodeinu (12).

Heroin (diacetilmorfin) u organizmu se brzo deacetilira prvo u 6-acetilmorfin, a zatim u morfin (13). Poluživot heroina u biološkim tekućinama je 2–3 min pa se heroin praktički ne može naći u organizmu (14). Jedini specifični metabolit heroina je 6-acetilmorfin koji se nalazi u urinu samo 2–8 sati nakon uzimanja i brzo se (poluživot 0,6 sati) metabolizira u morfin. Morfin je, dakle, glavni metabolit heroina koji se određuje u urinu i gotovo je nemoguće, ako se ne nađe 6-acetilmorfin, ustanoviti radi li se o uzimanju heroina, morfina ili kodeina. Naime, heroin često sadržava acetilkodein koji se metabolizira u kodein.

KANABINOIDI

Nazivom »kanabinoidi« označuje se skupina od oko 60 C₂₁ monoterpenoidnih spojeva iz indijske konoplje (*Cannabis sativa L.*). Pripravci indijske konoplje javljaju se u tri oblika:

- a) u prirodnu obliku sušena lišća i stabljike, marihuana
- b) u obliku pločica dobivenih od smole koja se javlja na cvjetnim vrhovima, hašiš
- c) u obliku tekućine, hašišovo ulje.

Glavni psihoaktivni sastojak marihuane je delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), ima ga uglavnom oko 4%. U posebno uzgojenoj vrsti marihuane (»sinsemilla«, tj. bez sjemena) sadržaj THC je oko 7%, a može biti čak do 14%. Jednako jak po psihoaktivnom djelovanju, ali mnogo manje zastupljen od THC je delta-8-THC (15). Prilikom pušenja marihuane, THC se brzo apsorbira i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se prije nego se popuši cigareta (16). Postoje dvije faze raspodjele; u brzoj fazi t_{1/2} je 3,1–4,5 min, dok je u sporoj t_{1/2} između 19 i 36 sati (16). THC je vrlo lipofilan i uglavnom se pohranjuje u masnom tkivu. Biotransformacija THC ide preko sustava citokroma P-450 u 11-hidroksi-delta-9-THC (11-hidroksi-THC), koji se oksidira alkohol dehidrogenazom u 11-nor-delta-9-THC-9-karboksilnu kiselinu (9-karboksi-THC). Taj se spoj, koji se izlučuje urinom u obliku glukuronida, smatra glavnim metabolitom THC. 72 sata nakon pušenja marihuane, oko 50% inhaliranog THC izlučuje se u obliku metabolita, a ostalih 50% raspodjeljuje se u organizmu. Metaboliti THC izlučuju se fecesom (oko 65%) i urinom (oko 25%). Zbog pohranjivanja THC u masnom tkivu i kontinuiranom otpuštanju u krvotok 9-karboksi-THC se izlučuje urinom i nakon prestanka uzimanja marihuane; 1–3 dana nakon svake doze u rijetkih korisnika odnosno čak do 25 dana u ljudi koji puše marihuanu često. Poluživot THC je oko 20 sati (5).

AMFETAMINI

Amfetamin (fenilizopropilamin) prototip je klase nekateholaminskih spojeva, jakih stimulatora središnjeg živčanog sustava. Naziv »amfetamini« odnosi se, međutim, na brojne supstancije, strukturno slične amfetaminu (N-metilamfetamin nazivan najčešće metamfetamin, fenfluramin, fentermin, razni sintetski analozi amfetamina dobiveni promjenom supstituenata na fenolnom prstenu odnosno postraničnom izopropilnom lancu). Amfetamin se počeo rabiti 1930-ih godina kao dilatator sluznice nosa (Benzedrin inhalator). Ubrzo su otkrivene njegove osobine općeg stimulatora (bolje raspoloženje, veće samopouzdanje, bolja fizička kondicija), anorektika, kao i povoljni klinički učinci u narkolepsiji i hiperaktivnosti djece. Međutim, zbog izrazitog potencijala izazivanja ovisnosti strogo se kontrolira njegova uporaba. Lako izazivanje ovisnosti o amfetaminu razlog je sinteze mnogih analoga amfetamina.

Amfetamin i metamfetamin najvažniji su predstavnici ove skupine spojeva što se tiče izazivanja ovisnosti. Posljednjih se godina, međutim, često spominje i uzimanje 3,4-metilendioksimetamfetamina (»Ecstasy«), droge koja se često rabi u društvima adolescenata koji žele dugo i energično plesati (17). Amfetamin i metamfetamin se brzo apsorbiraju iz probavnog trakta; maksimalna koncentracija u krvi postiže se za 1–2 sata (9). Biološki poluživot je između 8 i 12 sati. Amfetamin se prvo deaminira u fenilaceton te oksidira u benzojevu kiselinu (21%), odnosno hidroksilira u 4-hidroksi-

amfetamin (4%) (1, 6). Najveći dio doze amfetamina, oko 30%, izluči se nepromijenjen urinom (6). Metamfetamin se djelomično (6%) demetilira u amfetamin, a najvećim dijelom (44%) izluči se nepromijenjen urinom (1, 6). Količina izlučivanja obaju spojeva urinom ovisna je o pH urina (6).

KOKAIN

Kokain je jedinstvena droga koja je i lokalni anestetik i simpatomimetik sa snažnim stimulirajućim učinkom na središnji živčani sustav. Posljednjih se godina zapaža povećani broj uživalaca kokaina (6). Kokain (benzoilmetilekgonin) alkaloid je pripremljen iz listova biljke *Erythroxylon coca*. Izaziva učinke slične amfetaminima – povećanu fizičku aktivnost, smanjenje apetita i potrebe za spavanjem, euforiju. Ovisno o načinu uzimanja mijenja se biološki poluživot kokaina, od 16 do 90 min (18). Kokain se često uzima intranazalno (»ušmrkavanje«); bioraspoloživost je tri puta manja nego kod intravenskog uzimanja (1). Kokain se izlučuje urinom uglavnom preko svojih metabolita benzoilekgonina (29–54%) i ekgonin metilestera (25–60%) (19). Samo se 1–9% kokaina izlučuje nepromijenjeno i moguće ga je otkriti samo nekoliko sati nakon uzimanja (19). Identificirano je još desetak metabolita kokaina u urinu, ali u vrlo niskim koncentracijama (20). Biološki poluživot benzoilekgonina, ekgonin metilestera i kokaina procijenjen je na 7,5; 3,6; i 1,5 sati (19).

METADON

Metadon je analgetik sintetiziran za vrijeme II. svjetskog rata u Njemačkoj zbog nedostupnosti morfina (21). Iako je kemijski (6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanon) različit od morfina, analgetički im je potencijal vrlo sličan (22). Glavna terapijska upotreba metadona je u programu održavanja na metadonu ovisnika o heroinu i drugim morfinu sličnim drogama (9). Nakon apsorpcije metadona oko 85% je vezano za proteine plazme, što uvjetuje lagano otpuštanje i samo se 10% doze metadona pojavljuje u urinu nepromijenjeno (23). Poluživot metadona je između 15 i 25 sati (24). Glavni metaboliti metadona su 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolin i 2-etil-5-metil-3,3-difenilpirolin (21).

ANALITIČKE TEHNIKE ZA ODREĐIVANJE DROGA

Izbor analitičke metodologije pojedinog laboratorija ovisi o: broju uzoraka koje je potrebno analizirati, potrebi za osjetljivošću i pouzdanošću, raspoloživom kadru i instrumentaciji, vremenu u kojem se mora imati rezultat, troškovima. Preporučeni analitički protokol za otkrivanje droga u urinu sastoji se od 1) osjetljive tehnike probira koja razlikuje negativne od vjerojatno pozitivnih uzoraka koji podliježu daljnjoj analizi i 2) visoko specifične tehnike za potvrđivanje vjerojatno pozitivnih uzoraka (5). Danas se u većini laboratorija za analizu droga u biološkim uzorcima rabe imunokemijske tehnike kao metode probira (»screening«), a za potvrđivanje pozitivnih rezultata kromatografske tehnike.

IMUNOKEMIJSKE TEHNIKE

Princip svih imunokemijskih tehnika, koje su brojne, jest interakcija između molekula antigena (droge) i antitijela. Glavne imunokemijske tehnike su radioimunokemijska, enzimsko-immunokemijska i fluorescentno-polarizacijska (1) i ta se podjela osniva na načinu obilježavanja antigena.

Prednost imunokemijskih tehnika je mogućnost automatizacije i analize velikog broja uzoraka u ograničenu vremenu, minimalni zahtjevi za osobljem, kemikalije i standardi nabavljaju se zajedno s aparatom i u radu se isključivo slijede upute proizvođača, potrebna je minimalna količina uzorka (25, 26).

Nedostatak imunokemijskih tehnika: Imunokemijski reagensi su skupi. Imunokemijske tehnike nisu specifične; antitijela reagiraju unakrižno sa srodnim drogama i specifična su za obitelj kemijski sličnih supstancija, a ne i za pojedinu drogu (analiziraju se opijati, kokain, kanabinoidi, amfetamini, a ne pojedinačne droge odnosno njihovi metaboliti). Zbog toga je nužno pozitivan rezultat dobiven imunokemijskom tehnikom potvrditi odnosno pojedinačne droge/metabolite identificirati kromatografskim tehnikama (27).

Kromatografske tehnike su tankoslojna kromatografija, plinska kromatografija, tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti i plinska kromatografija sa spektrometrijom masa. Osnivaju se na principu razdvajanja pojedinih komponenta smjese zbog fizičko-kemijskih svojstava tih komponenta.

TANKOSLOJNA KROMATOGRAFIJA (TLC)

Tankoslojna kromatografija rabi se samo u nekim laboratorijima za potvrdu pozitivnih rezultata dobivenih imunokemijskim tehnikama – u rehabilitacijskim centrima za provjeru uzimanja droga te u terapijskim centrima za liječenje ovisnika o drogi (1). Prednosti TLC su: jeftina oprema, relativno brza analiza, simultano određivanje više droga i njihovih metabolita.

Nedostaci su: relativno slaba osjetljivost; za brojne droge i metabolite granica detekcije je u mg/L umjesto $\mu\text{g/L}$, što se danas zahtijeva u programu provjere uzimanja droga (28); interpretacija rezultata vrlo je subjektivna i ovisi o vještini i iskustvu analitičara; velika mogućnost interferencije u TLC bioloških uzoraka; najčešće nije kvantitativna tehnika, a danas je obavezno razlikovati koncentracije iznad odnosno ispod postavljene granične vrijednosti (*cutoff*); teškoće u pohrani rezultata.

PLINSKA KROMATOGRAFIJA (GC)

Uporabom kapilarnih kolona, automatskog injiciranja, detektora dušik-fosfor i detektora na apsorpciju elektrona, kompjutoriziranog procesa i obrade podataka, GC omogućuje analitički valjane rezultate. Međutim, rezultat samo na temelju vremena retencije nepoznatog pika, iako usporedbom s poznatim standardom, ne smatra se dovoljno pouzdanim (29).

Nedostatak GC tehnike je i dugotrajna obrada uzorka, nužnost derivatizacije nehlapljivih supstancija, potreba za iskusnim analitičarima, troškovi rutinskog održavanja i popravka aparata.

TEKUĆINSKA KROMATOGRAFIJA VISOKE DJELOTVORNOSTI (HPLC)

Oz različite detektore (ultravioletni, fluorescentni, elektrokemijski) HPLC se rabi za potvrdu pozitivnih uzoraka dobivenih imunokemijskim tehnikama (30). Na HPLC se mogu

određivati polarni spojevi koji nisu pogodni za GC bez derivatizacije i pretpriprema uzoraka je najčešće jednostavnija. Nedostaci HPLC slični su onima GC tehnike.

PLINSKA KROMATOGRAFIJA SA SPEKTROMETRIJOM MASA (GC/MS)

U GC/MS tehnici spektrometar masa je detektor i ta sprega ujedinjuje sposobnost rezolucije GC s visokom specifičnošću i osjetljivošću MS. GC/MS se zasada smatra tehnikom izbora za identifikaciju droga i metabolita u urinu i općenito se uzima kao tehnika najviše razine pouzdanosti rezultata (1, 6, 28, 31, 32). GC/MS karakterizira specifičnost, osjetljivost (1 µg/pojedine droge/L urina), točnost, brza kvantitativna obrada rezultata, jasno, sve uz preduvjet pravilnog analitičkog postupka, što, međutim, nije jednostavno provesti. Nužna je zahtjevna pretpriprema uzoraka za uklanjanje biološkog matriksa, koncentriranje analita te derivatizacija, pa je optimalno moguće analizirati samo 20–30 uzoraka na tjedan (6). GC/MS je skup instrument, a takvo je i njegovo održavanje. Zahtijeva visokostručan kadar, dobro upoznat kako sa GC tako i sa MS tehnikom. Kako se GC/MS tehnika sve više rabi, tako se otkrivaju i njezina ograničenja (31, 32).

Na kraju je važno istaknuti razliku između laboratorija koji rade isključivo kliničke analize od onih koji su se opredijelili i za analizu droga. Veći su zahtjevi za laboratorije koji analiziraju droge – posao je tehnički teži, potreban je kritičniji pristup i dobro poznavanje toksikokinetike, rezultati analiza moraju biti temeljito obrađeni, pravilno pohranjeni te dostupni za provjeru. Takav posao podrazumijeva osiguranje kvalitete, tj. uz svaku seriju nepoznatih uzoraka analizu standarda u barem tri koncentracije (ispod, oko i iznad postavljene granične vrijednosti) za svaku drogu, normalni urin te urin s poznatom koncentracijom droga (1, 6). Sudjelovanje u vanjskoj kontroli kvalitete preduvjet je dobivanja licencije laboratorija za određivanje droga u biološkim uzorcima. Iako je takav način rada vrlo skup, u razvijenim zemljama takvi se laboratoriji i posebno financiraju (1).

LITERATURA

1. *Kwong TC, Chamberlain RT, Frederick DL, Kapur B, Sunshine I.* Critical issues in urinalysis of abused substances: Report of the substance abuse testing committee. *Clin Chem* 1988; 34:605–32.
2. *Cone EJ.* Mechanisms of drug incorporation into hair. *Ther Drug Monit* 1996;18:438–43.
3. *Cartmell LW, Aufderhide A, Weems C.* Cocaine metabolites in pre-columbian mummy hair. *J Okla State Med Assoc* 1991;84:11–2.
4. *Baumgartner WA, Hill VA, Bland WH.* Hair analysis for drugs of abuse. *J Forensic Sci* 1989; 34:1433–53.
5. *United Nations (UN).* International Drug Control Programme. Recommended methods for the determination and assay of heroin, cannabinoids, cocaine, amphetamine, methamphetamine and ring-substituted amphetamine derivatives. New York: UN, 1995.
6. *Braithwaite RA, Jarvie DR, Minty PSB, Simpson D, Widdop B.* Screening for drugs of abuse. I: Opiates, amphetamines and cocaine. *Ann Clin Biochem* 1995;32:123–53.
7. *Osborne R, Joel S, Trew D, Slevins M.* Analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Lancet* 1988;i:828.

8. Shimomura K, Kamata O, Ueki S et al. Analgesic effects of morphine glucuronides. *Tohoku J Exp Med* 1971;105:45-52.
9. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology*. New York: Elsevier Sci Publ Comp, 1988.
10. Alder TK, Fujimoto JM, Way EL, Baker EM. The metabolic fate of codeine in man. *J Pharm Exp Ther* 1955;114:251-62.
11. Posey BL, Kimble SN. High performance liquid chromatographic study of codeine, noncodeine and morphine as indicators of codeine ingestion. *J Anal Toxicol* 1984;25:68-74.
12. Cone EJ, Welch P, Paul BD, Mitchell JM. Forensic drug testing for opiates. III. Urinary excretion rates of morphine and codeine following codeine administration. *J Anal Toxicol* 1991;15:161-6.
13. Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin SY, Houde RW. The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med* 1984;310:1213-7.
14. Cone EJ, Darwin WD. Rapid assay of cocaine, opiates and metabolites by gas chromatography - mass spectrometry. *J Chromatogr* 1992;580:43-61.
15. Hollister LE, Gillespie HK. Delta-8- and delta-9-tetrahydrocannabinol. Comparison in man by oral and intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:352-7.
16. Barnett G, Chiang CWN, Perez-Reyes M, Owens SM. Kinetic study of smoking marijuana. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1982;10:495-506.
17. Henry JA. Ecstasy and the dance of death. *Brit Med J* 1992;305:5-6.
18. Wilkinson P, Van Dyke C, Jatlow P, Barash P, Byck R. Intranasal and oral cocaine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:386-94.
19. Ambre J. The urinary excretion of cocaine and metabolites in humans: a kinetic analysis of published data. *J Anal Toxicol* 1985;9:241-5.
20. Zhang JY, Foltz RL. Cocaine metabolism in man: identification of four previously unreported cocaine metabolites in human urine. *J Anal Toxicol* 1990;14:201-5.
21. Baselt RC, *ur*. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. Vol 1. Centrally Acting Drugs. Canton CT: Biomedical Publication, 1978: 21-4.
22. Beaver WT, Wallenstein SL, Honde R et al. A chemical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1967;8:415-26.
23. Olsen GD. Methadone binding to human plasma albumin. *Science* 1972;176:525-6.
24. Inturrisi CE, Verebely K. The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:633-7.
25. Kauffman RE. Drug assays in the office. *J Pediatr* 1990;116:268-70.
26. George S, Braithwaite RA. A preliminary evaluation of five rapid detection kits for on site drugs of abuse screening. *Addiction* 1995;90:227-32.
27. Mule SJ, Casella GA. Confirmation of marijuana, cocaine, morphine, codeine, amphetamine, methamphetamine, phencyclidine by GC/MS following immunoassay screening. *J Anal Toxicol* 1988;12:102-7.
28. Peat MA. Analytical and technical aspects of testing for drug abuse: Confirmatory procedures. *Clin Chem* 1988;34:471-3.
29. Hoyt DW, Finnigan RE, Nee T, Shults TF, Butler TJ. Drug testing in the workplace - are methods legally defensible? *J Am Med Assoc* 1987;258:504-9.
30. Low AS, Taylor RB. Analysis of common opiates and heroin metabolites in urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 1995;663:225-33.
31. Lehrer M. Application of gas chromatography mass spectrometry instrument techniques to forensic urine drug testing. *Clinics Lab Med* 1990;10:271-88.
32. Welch MJ, Ellerbe P, Tai SSC et al. NIST reference materials to support accuracy in drug testing. *Fresenius J Anal Chem* 1995;352:61-5.
33. Wu AHB. Mechanism of interferences for gas chromatography / mass spectrometry analysis of urine for drugs of abuse. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:319-29.

Summary

IDENTIFICATION OF DRUG ABUSE

Drug abuse poses health and safety hazards, both in the workplace and in the wider community. There is increasing pressure to use urine drug tests to determine the prevalence of drug abuse, to deter illicit use of drugs, and to identify drug abusers for rehabilitation. Drug-abuse testing programs have been implemented for employees, job applicants, policemen, firemen, enlisted personnel of the army, athletes, and workers in occupations that are considered critical to public safety and health, such as those in nuclear power plants and the transportation industry. Since the consequences of a positive test can be quite severe, there is a need to develop uniform and internationally recognised methods for identifying drug abuse. The paper discusses selection of biological specimens for drug-abuse testing, main characteristics of drugs of abuse and recommended analytical techniques for their determination. The importance of a quality assurance program for drug-testing laboratories is emphasised.

Key words:
analytical techniques, biological samples, drugs of abuse

Requests for reprints:

Dr. Ljiljana Skender
Institut za medicinska istraživanja
i medicinu rada
Ksaverska cesta 2, p.p. 291,
10001 Zagreb