

Analityka nowych substancji psychoaktywnych (NSP) – w poszukiwaniu rozwiązań optymalnych

Magdalena Michalska¹, Monika Zajonz¹, Maciej Gawlik²

¹ Oddział Analityki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska (studentka)

² Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Analytics of new psychoactive substances (NPS) – in search of optimal solutions

In recent years, new psychoactive substances (NPS) have become a popular alternative to traditional drugs. In the European Union Early Warning System of European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) the number of NPS increases each year. These substances known as legal highs or designer drugs are popular in particular among young people, mostly due to their price and availability. They are usually made in China and then sold in online stores. The variability of these substances and the lack of knowledge of their chemical structure and their metabolic changes pose a great challenge for toxicological analysis. Deaths caused by these drugs are underestimated due to their occurrence as a mixture of multiple drugs, further causing analytical problems. Difficulties in detecting NPS are also noticeable at diagnosis of intoxication, which carries the risk of misinterpretation and improper treatment. Rapid and inexpensive immunoassays used for drug detection have not yet been used in the identification of NPS. This is due to the dynamic changes on the drug market, which make it difficult to create appropriately sensitive and selective screening tests to identify an unknown substance. The production of specific antibodies takes a long time, often exceeding the duration of the presence of the substance in the illicit market. Scientists believe that mass spectrometry-based methods should be used to search for NPS in biological samples because they are sensitive and allow the determination of a specific compound with proper reliability. The use of high-resolution mass spectrometry (HRMS) in the context of screening may be a future strategy and alternative to classic drug tests. Nevertheless, the cost and time-consuming nature of this method currently exclude its use in routine diagnostics. An additional difficulty in carrying out identification is the presence of NPS in body fluids at low concentrations and frequently a short half-life time. In this article, we pay attention to the current analytical problems related to the detection of NPS.

Keywords: new psychoactive substances, narcotic drugs, toxicological analysis, immunochromatographic assays.

Adres do korespondencji

Maciej Gawlik, Katedra i Zakład Toksykologii,
Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków,
e-mail: maciej.gawlik@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.25

Zaakceptowano: 2020.10.26

Opublikowano on-line: 2020.12.04

DOI

10.32383/farmpol/128891

ORCID

Magdalena Michalska (ORCID id: 0000-0003-1120-196X)

Monika Zajonz (ORCID id: 0000-0002-0563-4083)

Maciej Gawlik (ORCID id: 0000-0002-0808-4603)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Zjawisko narkomanii to problem powszechny na całym świecie. Szacuje się, że około 96 mln osób dorosłych w Unii Europejskiej (29% populacji w wieku od 15 do 64 lat) choć raz w swoim życiu sięgnęło po niedozwolone środki odurzające [1]. W ostatnich latach popularność zyskały nowe substancje psychoaktywne (NSP), które w momencie pojawienia się na rynku narkotykowym, ze względu na posiadanie dotychczas niezidentyfikowanych struktur chemicznych, nie podlegają obowiązującym przepisom prawnym i są oferowane jako legalna alternatywa dla narkotyków znajdujących się na liście substancji kontrolowanych [2].

Duża różnorodność i zmienność wytwarzanych środków psychoaktywnych stanowi poważne wyzwanie w wykrywaniu NSP w materiale biologicznym, ponieważ stworzenie w takim przypadku odpowiednio czułych i specyficznych testów, pozwalających na szybką identyfikację zażytej substancji jest trudne [3]. W niniejszej pracy zostaną przedstawione zagadnienia analityczne związane z wykrywaniem i oznaczaniem NSP oraz kierunki przewyższania zasygnalizowanych trudności.

Nowe substancje psychoaktywne (NSP)

NSP są często zamiennikami klasycznych substancji uzależniających, jednak nieznaczne różnice w budowie chemicznej mogą wywoływać zmiany w farmakokinetyce oraz farmakodynamice, których nie sposób przewidzieć. Ryzyko związane z zażywaniem NSP jest szczególnie duże, gdyż nie można określić siły ich działania i dawki toksycznej [4]. Przedawkowanie środków psychoaktywnych wiąże się zazwyczaj z zażyciem mieszaniny kilku substancji, co powoduje możliwe przeoczenia w wykrywaniu nowych związków. Główny problem stanowi nieadekwatne leczenie związane z trudnościami w identyfikacji coraz to nowszych struktur chemicznych [5]. Liczba zgonów spowodowanych przez NSP jest trudna do ustalenia, ponieważ nie wszystkie przypadki są zgłaszane, lub mogą być błędnie diagnozowane jako zatrucie innym narkotykiem [6].

Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) do końca 2018 r. monitorowało ponad 730 NSP, z czego 55 pojawiło się w 2018 r. w unijnym systemie ostrzegania po raz pierwszy. Rekordowa liczba nowo wykrytych NSP przypadła na lata 2014–2015 (w roku 2014 zidentyfikowano 101 NSP, natomiast w 2015 r. – 98 NSP), jednak jak do tej pory ich ilość pozostająca w obrocie jest wysoka. NSP najczęściej produkowane są w Chinach, a następnie przetwarzane w Europie i pakowane do dalszej sprzedaży – głównie

w sklepach internetowych [1]. W Polsce nowe substancje psychoaktywne wchodzi w skład tzw. „dopalaczy”, a w krajach anglojęzycznych znane są pod nazwami takimi jak na przykład: „legal highs”, „designer drugs”, czy „research chemicals” [7].

Ludzie młodzi są szczególnie podatni na poszukiwanie i zażywanie nowych odmian tych produktów, które naśladują działanie klasycznych narkotyków [8]. Zachęca ich korzystna cena oraz małe ryzyko konsekwencji prawnych, wynikające z tego, że producenci NSP po zidentyfikowaniu danej substancji i wpisaniu jej na listę specyfików zakazanych, wprowadzają do obrotu nowy związek [9].

Klasyfikacja NSP

NSP można podzielić ze względu na ich właściwości psychoaktywne, strukturę czy pochodzenie (roślinne lub syntetyczne) [9]. Na podstawie budowy chemicznej można wyodrębnić kilka grup, m.in. syntetyczni agoniści receptorów kannabinoidowych (ang. *synthetic cannabinoid receptor agonists*, SCRAs), syntetyczne opioidy, fenetylaminę (w tym katynony, takie jak mefedron), piperazyny, piperydyny, tryptaminy, benzodiazepiny [5, 10]. Szczególnie ważny jest podział ze względu na mechanizm działania. Wyróżniamy tutaj wyżej wymienione syntetyczne kannabinoidy, syntetyczne opioidy, katynony, empatogeny, substancje psychodeliczne i środki depresyjne [11]. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę wybranych grup NSP:

- **syntetyczne kannabinoidy** – są agonistami receptora kannabinoidowego-1 (CB1) w mózgu i posiadają działanie sympatykomimetyczne. Również ich metabolity wykazują działanie biologiczne (np. JWH-018 i jego metabolity 4- i 5-hydroksyindolowe) [11];
- **nowe syntetyczne opioidy** – pojawiają się często w produktach farmaceutycznych sprzedawanych na czarnym rynku. Są to głównie pochodne fentanylu. Wykazują różnice strukturalne w stosunku do morfiny, przez co ich wykrycie typowymi testami immunologicznymi jest trudne [12];
- **syntetyczne katynony** – są inhibitorami transporterów dopaminy i noradrenaliny (DAT, NET). Silnie działają na układ dopaminergiczny zwiększający ryzyko uzależnienia. Do najbardziej znanych syntetycznych katynonów należą mefedron i metylenodioksypirowaleron [11];
- **empatogeny** – powodują powstanie silnego uczucia więzi i empatii, jednocześnie zaburzając funkcje poznawcze. Zaliczamy tutaj α -etylotryptaminę (AET), która pod względem budowy jest pochodną tryptaminy [13];

- **substancje psychodeliczne** – indukują swego rodzaju transy i marzenia sennie, wpływają również na procesy poznawcze. Są agonistami lub częściowymi agonistami receptorów 5-HT_{2A} w mózgu, szczególnie w obszarze komórek piramidalnych. Obecnie coraz więcej pojawia się pochodnych tryptaminy (naturalnie wytwarzanej przez grzyby i rośliny) czy dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD). Na rynku obecne są również pochodne fencyklidyny lub 2C fenetylamin (2C-B, 2C-E, 2C-I) [14];
- **środki depresyjne** – działają depresyjnie na układ nerwowy. Do tej grupy zaliczamy nowe pochodne benzodiazepiny i kwasu barbiturowego. Coraz częściej pojawiają się leki typu „Downer”, które działają podobnie jak leki uspokajające, zwłaszcza etizolam i flubromazepam [9].

Problemy w stworzeniu szybkich testów do wykrywania NSP

Ogólny schemat postępowania w przypadku wykrywania i identyfikacji substancji psychoaktywnych w próbkach biologicznych obejmuje dwa etapy: wstępne badania przesiewowe oraz testy potwierdzające. Wykonanie badań przesiewowych ma na celu wskazanie wszystkich potencjalnie dodatnich próbek, w których następnie powinno zostać przeprowadzone oznaczenie bardziej czułą i specyficzną metodą referencyjną, pozwalającą na potwierdzenie obecności danego związku psychoaktywnego [5].

Obecnie do wykrywania narkotyków wykorzystuje się m.in. szybkie kasetkowe testy immunochromatograficzne (narkotesty). Istotą ich działania jest specyficzna reakcja pomiędzy antygenem i przeciwciałem. Jeśli dany narkotyk jest obecny w próbce (najczęściej moczu) naniesionej na odpowiednie miejsce na kasetce, to współzawodniczy z tą samą substancją skoniugowaną z barwnikiem o miejsca wiązania na przeciwciałach unieruchomionych na membranie. Gdy jego stężenie w próbce przekracza wartość odcięcia (cut-off) testu, dochodzi do wysycenia przeciwciał, które w takim przypadku nie łączą się z koniugatem narkotyk-barwnik, co skutkuje brakiem barwnej linii w polu testowym dla danego związku i oznacza wynik pozytywny [15]. Stosowane testy immunochromatograficzne są szybkie, tanie i proste w wykonaniu, jednak mają ograniczoną czułość i wykazują brak całkowitej specyficzności, co może stanowić przyczynę uzyskiwania wyników fałszywie negatywnych lub fałszywie pozytywnych [3]. Z tego powodu oznaczenia wykonywane za ich pomocą posiadają charakter badań przesiewowych i najodpowiedniej byłoby, gdyby wszystkie wyniki

dotądnie i wątpliwe były potwierdzane metodami referencyjnymi (GC-MS, LC-MS). Laboratoria medyczne zwykle jednak nie dysponują odpowiednią aparaturą, a wykonanie badań potwierdzających możliwe jest jedynie w specjalistycznych laboratoriach toksykologicznych [16].

Za pomocą narkotestów można zidentyfikować klasyczne narkotyki oraz niektóre leki. Do związków oznaczanych należą: amfetamina, MDMA („ecstasy”), fencyklidyna, kokaina, metadon, metamfetamina, morfina, opiaty, tetrahydrokannabinole (THC), benzodiazepiny, barbiturany i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne [15]. Jak wiadomo, grupa ta nie obejmuje wszystkich substancji psychoaktywnych dostępnych na rynku narkotykowym, dlatego też wynik negatywny nie zawsze oznacza, że dana osoba nie zażyła innego niedozwolonego środka. Szczególny problem stanowi wykrywanie NSP stale wytwarzanych w nielegalnych laboratoriach [3].

Główne utrudnienie w opracowaniu i wprowadzeniu do użytku szybkich testów umożliwiających łatwe wykrycie NSP stanowi bardzo duża liczba tych związków oraz ich wysoka różnorodność strukturalna [4]. Zastosowanie metod immunochromatograficznych wymaga wytworzenia wysoce specyficznych przeciwciał wiążących się z daną substancją, co jest czasochłonne i kosztowne. Wiele z NSP charakteryzuje się tym, że stosunkowo krótko utrzymuje się na rynku narkotykowym, dlatego też długi proces opracowania testu dla danego związku może ostatecznie okazać się bezcelowy, ponieważ konkretna substancja nie będzie już dłużej stosowana [17]. Podjęto kilka prób stworzenia testów immunochromatograficznych dla NSP, jednak jak dotąd, nie są one wykorzystywane w laboratoriach medycznych [5].

W związku z występowaniem podobieństwa strukturalnego pomiędzy niektórymi NSP a klasycznymi narkotykami może dochodzić również do reakcji krzyżowych z przeciwciałami dla danej grupy narkotyków i otrzymywania wyników dodatnich w stosowanych rutynowo narkotestach. Nie pozwala to jednak na identyfikację takiej substancji i zaburza prawidłową interpretację otrzymanego wyniku [12].

Ze względu na trudności w opracowaniu szybkich testów przesiewowych dla NSP z wykorzystaniem metod immunochromatograficznych, próbuje zastosować się inne podejście, a mianowicie stworzyć testy oparte na wykrywaniu aktywności danych substancji w próbkach biologicznych (*activity-based assay*). Zasada działania tego typu testu stworzonego dla SCRAAs polega na tym, że po przyłączeniu substancji z tej grupy NSP do receptorów dla kannabinoidów i ich aktywacji, następuje pobudzenie lucyferazy do generowania

bioluminescencji, która może zostać zmierzona [3]. Dzięki temu znajomość struktury danego związku nie jest konieczna do wykrycia jego obecności. Jeśli jednak próbkę badaną stanowi mocz, to aby test ten był użyteczny, z organizmu muszą być wydalone aktywne postacie danej substancji [12]. Powstaje także problem związany z faktem, że naturalne kannabinoidy mogą również dawać pozytywne wyniki. Z tego względu konieczne byłoby wykonywanie testów umożliwiających rozróżnienie SCRA od fitokannabinoidów [5].

Jak do tej pory, ze względu na bardzo dużą różnorodność NSP, nie udało się stworzyć odpowiedniego testu do wykrywania tych substancji, który byłby szybki i prosty w wykonaniu. Obecnie uważa się, że do poszukiwania obecności NSP w próbkach biologicznych należy wykorzystywać metody oparte o spektrometrię mas (*MS-based methods*), ponieważ tylko MS (po wcześniejszym wyizolowaniu danej substancji odpowiednimi metodami rozdziału) jest na tyle czuła, specyficzna i dokładna, aby oznaczyć konkretny związek z odpowiednią wiarygodnością [18].

Zastosowanie spektrometrii mas do wykrywania i identyfikacji NSP

Za najbardziej odpowiednie podejście do identyfikacji oraz ilościowego oznaczania NSP w materiale biologicznym uznaje się wykorzystanie spektrometrii mas [19]. Materiał do badań mogą stanowić krew oraz mocz, które są najczęściej wykorzystywane, jak również próbki śliny, tkanek czy włosów. Użycie danego rodzaju materiału wymaga jego odpowiedniego przygotowania do analizy [5]. W przypadku krwi w procesie tym zastosowanie znajdują metody takie jak: strącanie białek, ekstrakcja ciecz-ciecz (ang. *liquid-liquid extraction*, LLE), ekstrakcja ciecz-ciecz wspomagana wysalaniem (ang. *salting-out assisted liquid-liquid extraction*, SALLE), ekstrakcja do fazy stałej (ang. *solid phase extraction*, SPE) czy ekstrakcja wspomagana mikrofalami (ang. *microwave-assisted extraction*, MAE). Natomiast, gdy próbkę badaną stanowi mocz, do wyizolowania związków macierzystych poszukiwanych substancji można wykorzystać SPE lub LLE [5,19]. Glicksberg i wsp. w swojej pracy [20] do wyizolowania syntetycznych katynonów z próbek krwi oraz moczu zastosowali SPE. W przypadku krwi etapem poprzedzającym ekstrakcję było wytrącenie białek acetonitrylem, a wydajność ekstrakcji dla obu rodzajów analizowanego materiału wyniosła ponad 80%. W badaniach moczu dodatkowy aspekt stanowi wykrywanie metabolitów NSP, co związane jest z przeprowadzeniem hydrolizy kwasowej lub enzymatycznej [19].

Po wstępnych etapach przygotowania próbki wykonywana jest analiza jej składu. W warunkach klinicznych metodami stosowanymi do rozdziału próbki na poszczególne składniki, przed wykonaniem MS, są chromatografia cieczowa (ang. *liquid chromatography*, LC) i gazowa (ang. *gas chromatography*, GC) [5,21]. Do wykrywania i potwierdzania obecności w próbce NSP, których nie można zidentyfikować za pomocą rutynowych testów immunochromatograficznych, najczęściej wykorzystywana jest wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) oraz jej najnowsza ultra wysokociśnieniowa odmiana (ang. *ultra high pressure liquid chromatography*, UHPLC) sprzężone ze spektrometrią mas (MS) lub tandemową spektrometrią mas (MS/MS), cechujące się wysoką wydajnością, selektywnością i czułością [22].

Analizę składu próbek, pochodzących od osób podejrzanych o zażycie NSP z wykorzystaniem MS, można przeprowadzić według procedury celowanej (ang. *targeted screening*) lub niecelowanej (ang. *untargeted screening*) [19]. Celowane badania toksykologiczne wykonywane są za pomocą tandemowej spektrometrii mas o niskiej rozdzielczości i związane z analizą substancji, dla których już wcześniej wyznaczono widma masowe oraz stworzono certyfikowane materiały referencyjne [12]. Problem stanowi jednak występowanie sporych opóźnień pomiędzy pojawieniem się na rynku a identyfikacją nowo powstałego związku, wprowadzeniem go do biblioteki widm masowych oraz stworzeniem materiału odniesienia (rutynowo zajmuje to od 6 do 12 miesięcy). Dlatego, aby nadążyć za zmianami rynkowymi, należy wprowadzać bardziej wielokierunkowe metody, takie jak np. spektrometria mas o wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution mass spectrometry*, HRMS) [19, 23]. Wykorzystywana w badaniach niecelowanych HRMS, pozwala na rejestrację widma z dużego zakresu mas i określenie masy jonów pochodzących z fragmentacji ksenobiotyków z dokładnością do co najmniej 4 cyfr po przecinku [22]. Zastosowanie do analizy zebranych danych zaawansowanych programów komputerowych umożliwia ustalenie prawdopodobnego wzoru strukturalnego poszukiwanej substancji, bez konieczności posiadania materiału referencyjnego [19]. Pozwala to wykryć obecność nieznanych wcześniej związków chemicznych, jeżeli tylko uda się je wyekstrahować, rozdzielić oraz zjonizować, co stanowi istotne zagadnienie w przypadku NSP. Czasochłonność i koszty badania stwarzają jednak trudności w wykorzystaniu HRMS w rutynowej diagnostyce [12]. Aby zwiększyć dostęp do widm nowych związków wykrywanych w różnych laboratoriach za pomocą HRMS, tworzone są m.in.

ogólnodostępne bazy danych takie jak np.: Mass-Bank, zmCloud, HMDB. Mardal i wsp. przygotowali natomiast bazę danych dedykowaną wykrywaniu NSP: HighResNPS.com [21].

Dobrym przykładem poszukiwania optymalnych rozwiązań w analizie NSP w przypadku stosowania nawet tak zaawansowanych metod rozdzielczych i identyfikacyjnych jak metody chromatograficzne połączone z detektorem masowym, jest opisany przypadek trudności w oznaczeniach izomerów mefedronu (4-metylometkatoninon, 4-MMC) w metodzie GC-MS [24]. W wielu krajach europejskich, m.in. w Holandii, mefedron znalazł się na liście substancji kontrolowanych, natomiast izomery 3-MMC (metafedron) i 2-MMC już nie. Fragmentacyjne widma masowe izomerów są praktycznie nierozróżnialne analitycznie. Skuteczne okazało się zastosowanie derywatywacji chemicznej przy użyciu bezwodnika propanowego, co pozwoliło na radykalną poprawę parametrów identyfikacyjnych (rozdzielczość i różnice w widmach fragmentacyjnych), a dodatkowo umożliwiły zwiększenie stabilności wzorców w postaci derywatów z kilkunastu godzin dla substancji macierzystych do 6 miesięcy dla uzyskiwanych pochodnych.

Prowadzone są również badania nad możliwością wykrywania NSP w alternatywnych materiałach biologicznych, takich jak ślina [3]. Dla przykładu, w ostatnim czasie da Cunha i wsp. [17] stworzyli i zwalidowali test przesiewowy do wykrywania w ślinie 104 NSP oraz innych narkotyków przy użyciu chromatografii cieczowej oraz tandemowej spektrometrii mas (LC-MS-MS). Wcześniej opracowywane metody pozwalały na wykrycie tylko określonych grup NSP lub ich mniejszej liczby. Ze względu na dużą różnorodność strukturalną NSP, jeden z problemów stanowiło dobranie takiego rozpuszczalnika, aby w zadowalającym stopniu wyekstrahować ze śliny możliwie dużą liczbę substancji. W tym przypadku jako niepolarny rozpuszczalnik zastosowano eter metylo-*tert*-butylowy (MTBE), który w głównej mierze spełnił swoje zadanie [17].

Spektroskopia SERS jako obiecująca metoda w analizie NSP

Realną alternatywę stanowi spektroskopia SERS (ang. *Surface-Enhanced Raman Scattering*), w której mierzy się rozproszenie ramanowskie cząsteczek zaadsorbowanych na powierzchni metalu (np. srebra). Jej specyficzność i selektywność umożliwia wyznaczenie śladowych ilości poszukiwanych analitów. [25] Jest szybka, lecz inwazyjna i wymaga starannego przygotowania próbki do oznaczenia [26]. Badania potwierdzają

użyteczność tej metody w oznaczeniu fenotiazyny czy 5,6-metylenodioksy-2-aminoindanu. W przypadku mefedronu, analiza ta dostarcza informacji na temat obecności jego metabolitów (normefedronu i 4-metyloefedryny) w ludzkim moczu, jak i w wodzie, co otwiera możliwość na oznaczenie tych związków w płynach biologicznych. Krótki czas trwania (około minuty) daje niezaprzeczalną perspektywę szybszej i wiarygodniejszej analizy NSP [25].

Problemy z wykrywaniem metabolitów NSP

Mocz jest najczęściej wykorzystywanym materiałem do wykonania testów na obecność narkotyków, ponieważ jego pobranie jest nieinwazyjne oraz występuje dłuższe okienko detekcji w porównaniu z próbką krwi [5]. Lipofilne NSP są w organizmie intensywnie metabolizowane, co sprawia, że należałoby opracować również strategię oznaczenia metabolitów tych substancji, szczególnie, jeżeli próbkę badaną stanowi mocz. Nastęcza to dodatkowych trudności w analizie, ponieważ dokładne przemiany NSP nie są znane. Na przykład dla większości SCRA's związki macierzyste są rzadko identyfikowane w moczu, a wykrycie ich samych może świadczyć o zanieczyszczeniu próbki [3, 12]. Problemy występują także przy identyfikacji NSP z grupy benzodiazepin, ponieważ nielegalnie wytwarzane benzodiazepiny mogą naśladować strukturę metabolitów środków anksjolitycznych przepisywanych na receptę (np. desmetyloflunitrazepam znany również jako fonazepam jest metabolitem flunitrazepamu) lub leki z tej grupy mogą stanowić metabolity nielegalnych substancji psychoaktywnych (np. wykrycie klonazepamu po zażyciu kloniprazepamu), co stwarza ogromne trudności w odpowiedniej interpretacji otrzymanego wyniku analizy [12].

Podsumowanie

Podsumowując, wykrycie i zidentyfikowanie NSP w próbkach biologicznych pochodzących od osób podejrzanych o zażycie środków odurzających stanowi poważne wyzwanie analityczne. Zmiany zachodzące na rynku narkotykowym, mające na celu ominięcie przepisów prawa, są bardzo dynamiczne i liczba nowych związków stale się zwiększa, przy czym te, które zostały już poznane są wycofywane z obrotu. Sytuacja ta sprawia, że ciężko opracować odpowiednie metody analityczne do szybkiego i wiarygodnego wykrywania tych substancji, ponieważ poznanie struktury danego związku, stworzenie odpowiednich przeciwciał lub certyfikowanych materiałów referencyjnych

wymaga długiego okresu, niejednokrotnie przekraczającego czas obecności danej substancji na nielegalnym rynku. Nieustannie podejmowane są próby opracowania metod pozwalających na zidentyfikowanie nieznannej substancji bez konieczności posiadania odpowiednich standardów odniesienia. Możliwość taką dostarcza wykorzystanie spektrometrii mas o wysokiej rozdzielczości (HRMS). Jest to jednak technika dość skomplikowana, czasochłonna, wymagająca użycia drogiego sprzętu i wysoko wykwalifikowanego personelu, dlatego jak na razie nie nadaje się do wykorzystania w badaniach rutynowych.

Dodatkowym utrudnieniem w przeprowadzeniu identyfikacji jest występowanie NSP w płynach ustrojowych w niskich stężeniach oraz różny, często krótki, okres półtrwania. Problem stanowią także nieznanne szlaki przemian tych substancji w organizmie człowieka, co sprawia, że ciężko opierać analizę na wykrywaniu obecności ich metabolitów.

Wytwarzanie, dystrybucja i zażywanie nowych substancji psychoaktywnych to problem ogólnoswiatowy. Skutki stosowania tych środków są bardzo trudne do przewidzenia, ale niejednokrotnie zagrażają one zdrowiu i życiu osób będących pod ich wpływem. Do adekwatnego leczenia zwykle konieczna jest znajomość zażytej substancji, dlatego też nieustannie podejmowane są próby opracowania odpowiednio szybkich i wiarygodnych metod wykrywania tych związków w próbkach biologicznych, choć ze względu na specyficzność tej grupy środków psychoaktywnych jest to bardzo trudne zadanie.

Piśmiennictwo

1. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. Europejski raport narkotykowy 2019: Tendencje i osiągnięcia, 2019, Urząd Publikacji Unii Europejskiej, Luksemburg. Dostępny w internecie https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001PLN_PDF.pdf. Dostęp: 17.07.2020.
2. Rhumorbarbe D, Morelato M, Staehli L, Roux C, Jaquet-Chiffelle DO, Rossy Q, Esseiva P. Monitoring new psychoactive substances: Exploring the contribution of an online discussion forum. *Int J Drug Policy* 2019; 73: 273–280.
3. Graziano S, Anzillotti L, Mannocchi G, Pichini S, Busardò FP. Screening methods for rapid determination of new psychoactive substances (NPS) in conventional and non-conventional biological matrices. *J Pharm Biomed Anal.* 2019; 163: 170–179.
4. Peacock A, Bruno R, Gisev N, Degenhardt L, Hall W, Sedefov R, White J, Thomas KV, Farrell M, Griffiths P. New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet* 2019; 394(10209): 1668–1684.
5. Grafinger KE, Liechti ME, Liakoni E. Clinical value of analytical testing in patients presenting with new psychoactive substances intoxication. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86: 429–436.
6. Kraemer M, Boehmer A, Madea B, Maas A. Death cases involving certain new psychoactive substances: A review of the literature. *Forensic Sci Int.* 2019; 298: 186–267.
7. Rozenek EB, Wilczyńska K, Górska M, Waszkiewicz N. Designer drugs – still a threat? *Przegl Epidemiol.* 2019; 73(3): 337–347.
8. Lubecka B, Lubecki M, Pudło R. „Dopalacze” – co wiemy o nowych substancjach psychoaktywnych? *Psychiatria* 2018; 2(15): 99–109.
9. Zaami S. New psychoactive substances: Concerted efforts and common legislative answers for stemming a growing health hazard. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(22): 9681–9690.
10. Lo Faro AF, Di Trana A, La Maida N, Tagliabracci A, Giorgetti R, Busardò FP. Biomedical analysis of New Psychoactive Substances (NPS) of natural origin. *J Pharm Biomed Anal.* 2020; 179: 112945
11. Patterson ZR, Young MM, Vaccarino FJ. Novel psychoactive substances: What educators need to know. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 101(2): 173–175.
12. Wagmann L, Maurer HH. Bioanalytical methods for new psychoactive substances. w: *Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer New York LLC; 2018. 413–439.
13. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chem Neurosci.* 2018; 9(10): 2408–2427.
14. Nichols DE. *Phychedelics.* *Pharmacol Rev.* 2016; 68: 264–355.
15. Gomółka E, Morawska A. Zalety i wady szybkich testów, czyli jak oznaczać narkotyki w laboratorium medycznym? *Diagnostyka Lab.* 2011; 47(2): 197–203. Dostępny w internecie http://diagnostykakalaboratoryjna.eu/journal/DL_2_2001._str_197-203.pdf Dostęp: 27.08.2020.
16. Gomółka E, Hydzik P, Madej T, Łata S, Rojek S. Metody immunoenzymatyczne w diagnostyce zatruc substancjami psychoaktywnymi – problemy analityczne i interpretacyjne. *Przegl Lek.* 2012; 69(8): 629–631.
17. da Cunha KF, Oliveira KD, Huestis MA, Costa JL. Screening of 104 New Psychoactive Substances (NPS) and Other Drugs of Abuse in Oral Fluid by LC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* 2020; 44(7): 697–707.
18. Franz F, Angerer V, Jechle H, Pegoro M, Ertl H, Weinfurter G, Janelle D, Schlögl C, Friedl M, Gerl S, Mielke R, Zehnle R, Wagner M, Moosmann B, Auwärter V. Immunoassay screening in urine for synthetic cannabinoids – An evaluation of the diagnostic efficiency. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(9): 1375–1384.
19. Pasin D, Cawley A, Bidny S, Fu S. Current applications of high-resolution mass spectrometry for the analysis of new psychoactive substances: a critical review. *Anal Biol Chem.* 2017; 409: 5821–5836.
20. Glicksberg L, Bryand K, Kerrigan S. Identification and quantification of synthetic cathinones in blood and urine using liquid chromatography-quadrupole/time offlight (LC-Q/TOF) mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2016; 1035: 91–103.
21. Mardal M, Andreassen MF, Mollerup CB, Stockham P, Telling R, Thomaidis NS, Diamanti KS, Linnet K, Dalsgaard PW. HighResNPS.com: An Online Crowd-Sourced HR-MS Database for Suspect and Non-targeted Screening of New Psychoactive Substances. *J Anal Toxicol.* 2019; 43(7): 520–527.
22. Favretto D, Pascali JP, Tagliaro F. New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the “New Psychoactive Substances”. *J Chrom A.* 2013; 1287: 84–95.
23. Archer RP, Treble R, Williams K. Reference materials for new psychoactive substances. *Drug Test Anal.* 2011; 3: 505–514.
24. Kranenburg RF, Verduin J, Stuyver LI, De Ridder R, Van Beek A, Colmsee E, Van Asten AC. Benefits of derivatization in GC-MS-based identification of new psychoactive substances. *Forensic Chemistry.* 2020; 20: 100273.
25. Muhamadali H, Watt A, Xu Yun, Chisanga M, Subaihi A, Jones C, Ellis DI, Sutcliffe OB, Goodacre R. Rapid Detection and Quantification of Novel Psychoactive Substances (NPS) Using Raman Spectroscopy and Surface-Enhanced Raman Scattering. *Front Chem.* 2019; 7: 412.
26. Guirguis A, Giroto S, Berti B, Stair JL. Identification of new psychoactive substances (NPS) using handheld Raman spectroscopy employing both 785 and 1064 nm laser sources *Forensic Sci Int.* 2017; 273: 113–123.