



Trovanje tabletama ekstazija sa smrtnim ishodom

Ecstasy tablets intoxication with lethal outcome

Snežana Đorđević*, Gordana Tomašević†

Vojnomedicinska akademija, *Centar za kontrolu trovanja,

†Centar za patologiju i sudsku medicinu, Beograd

Apstrakt

Uvod. Ekstazi je popularni naziv za sintetičku drogu 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA). Tablete ekstazija mogu, osim MDMA, sadržati i kofein, efedrin, parametoksiamfetamin, 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA), amfetamin, metamfetamin i ketamin, pa čak i dietilamid lizergične kiseline (LSD) i heroin. Posle apsorpcije MDMA se metabolize do MDA, 4-hidroksi-3-metoksiamfetamina (HMA) i 4-hidroksi-3-metoksiamfetamin (HMMA). Nakon toga se HMMA i HMA konjuguju i izlučuju urinom. Cilj rada bio je da se toksikološkom *post mortem* analizom organa otrovane osobe potvrdi sumnja na trovanje ekstazijem. **Prikaz bolesnika.** Prikazano je trovanje ekstazijem sa smrtnim ishodom kod 17-godišnjeg mladića. Određivanje MDMA i metabolita vršeno je višekolonskom tečnom hromatografijom sa UV spektralnom potvrdom (HPLC-UV). Toksikološke analize pokazale su prisustvo MDMA u svim *post mortem* uzorcima organa. Najviše koncentracije dokazane su u želucu (835,97 µg/g) i bubregu (801,14 µg/g). Najmanja koncentracija bila je u jetri (22,26 µg/g). **Zaključak.** Dobijene koncentracije MDMA i njegovih metabolita ukazuju na zloupotrebu velike doze tableta ekstazija.

Ključne reči:

n-metil 3,4-metilendioksiamfetamin; trovanje; lečenje, ishod; smrt; hromatografija, tečna, pod visokim pritiskom.

Abstract

Background. Ecstasy, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), is a synthetic compound increasingly popular as a recreational drug. Tablets known as ecstasy contain MDMA, but may also contain caffeine, ephedrine, paramethoxyamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA), amphetamine, methamphetamine, and ketamine. After absorption MDMA is metabolized to MDA, 4-hydroxy-3-metoxymetamphetamine (HMMA) and 4-hydroxy-3-metoxymetamphetamine (HMA). After that HMMA and HMA are conjugated and excreted by urine. The aim of this report was to confirm by toxicological *post mortem* analyses of poisoned person organs that ecstasy had been the cause of his death. **Case report.** We reported the death of a 17-year-old boy after the ingestion of ecstasy. MDMA and metabolites were determined by multicolumn high performance liquid chromatography with UV spectral detection (HPLC-UV). Toxicological tests showed the presence of MDMA in all samples. When examining *post mortem* material (the organs), the highest concentrations were measured in the stomach (835,97 µg/g) and kidney (801,14 µg/g). The minimal concentration was in the liver (22,26 µg/g). **Conclusion.** The obtained results of MDMA and its metabolites concentrations showed abuse of a high dose of ecstasy.

Key words:

n-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine; poisoning; treatment, outcome; death; chromatography, high pressure liquid.

Uvod

Ekstazi, 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA), je sintetička, psihoaktivna droga sa stimulativnim i halucinogenim dejstvom. Hemijska struktura MDMA slična je strukturi koju imaju 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA) i meskalin^{1,2}. Na tržištu se obično nalazi u vidu tableta koje osim MDMA (50–100 mg) sadrže i amfetamin, metamfetamin, meskalin, parametoksiamfetamin, MDA, efedrin, ketamin, kofein, dietilamid lizergične kiseline (LSD), heroin i dr. Posle oralne primene MDMA deluje tokom 8–24 h. Poluvreme eliminacije je 12–34 h³.

Metabolizam MDMA uključuje N-demetilaciju preko CYP2D6 enzima, pri čemu nastaje MDA. Putem O-demetilacije MDMA se prevodi u 3,4-dihidroksimetamfetamin (HHMA), a MDA u 3,4-dihidroksiamfetamin (HHA). Zatim se O-metilacijom preko katehol-orto-metiltransferaze HHMA i HHA prevode u 4-hidroksi-3-metoksiamfetamin (HMMA) i 4-hidroksi-3-metoksiamfetamin, koji se konjuguju sa glukuronskom kiselinom ili sulfatom i u vidu konjugata izlučuju urinom⁴.

Različite hromatografske tehnike omogućuju određivanje MDMA i njegovih metabolita u biološkom materijalu.

Tečna hromatografija sa ultravioletnim (UV) ili fluorescentnim detektorom može se primeniti za određivanje MDMA, MDA i N-etil MDA iz uzoraka plazme i urina, bez prethodne derivatizacije uzoraka ⁵. Za pouzdaniju identifikaciju MDMA i metabolita mogu se primeniti hromatografske tehnike u kombinaciji sa maseno-spektrometrijskim detektorom (*Gas Chromatography-Mass Spectrometer* – GC-MS ⁶⁻⁹ i *Liquid Chromatography-Mass spectrometer* – LC-MS) ¹⁰.

U radu su prikazani rezultati dobijeni analizom uzoraka organa 17-togodišnjeg mladića otrovanog ekstazijem. Primljena je višekolonska tečna hromatografija sa UV spektralnom potvrdom.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 17 godina, u 05,50 h dovežen je u Urgentni centar Srbije, kolima hitne pomoći gde je reanimiran. S obzirom na to da je bio u komi, urađena mu je kompjuterizovana tomografija glave, čiji je nalaz bio normalan. Kako je dobijen podatak da je bolesnik uzimao ekstazi i alkohol, upućen je kolima hitne pomoći u Vojnomedicinsku akademiju (VMA) u 07,30 h i primljen u Centar hitne pomoći VMA. Na prijemu nije davao znake života. Reanimiran je oko 40 minuta, uz ventilaciju ambu-balonom i spoljašnju masažu srca, pri čemu su date velike doze adrenalina, atropina, nalokson, flumazenil, bikarbonati i drugi infuzioni rastvori. U 08,05 h bolesnik je proglašen mrtvim.

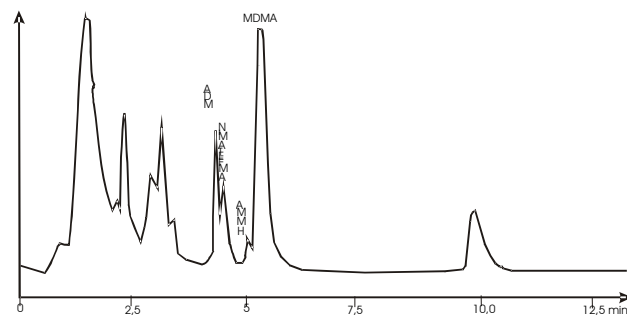
Uzorci organa bolesnika uzeti su prilikom obdukcije. Svi uzorci su do analize čuvani na -20 °C. Reagensi (mobilne faze i smeša internih standarda) koji su korišćeni za analizu na višekolonskom sistemu za tečnu hromatografiju dobijeni su od proizvođača Bio Rad Diagnostics Group, Hercules, SAD. Hloroform (*p.a.*) i amonijak (*p.a.*) dobijeni su od proizvođača Merck, Darmstadt, Nemačka. Višekolonski *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)-UV sistem dobijen je od Bio Rad Diagnostics Group, Hercules, SAD.

Uzorci organa pripremani su po modifikovanoj Stasovoj metodi i ekstrahovani hloroformom pri pH 9. Suvi ekstrakt rekonstituisan je u 5% metanolu uz dodatak smeše internih standarda i analiziran višekolonskom tečnom hromatografijom sa UV spektralnom potvrdom.

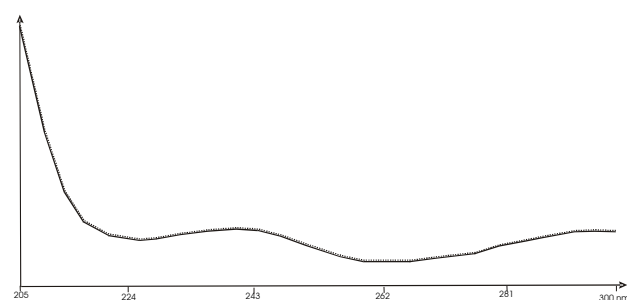
Primenom gasne hromatografije sa plameno-jonizacionim detektorom (GC-FID) nije dokazano prisustvo etanola i metanola u analiziranim uzorcima.

Primenom višekolonskog HPLC sistema sa UV detekcijom dokazan je MDMA u svim uzorcima. Rezultati dobijeni analizom uzoraka organa prikazani su u tabeli 1.

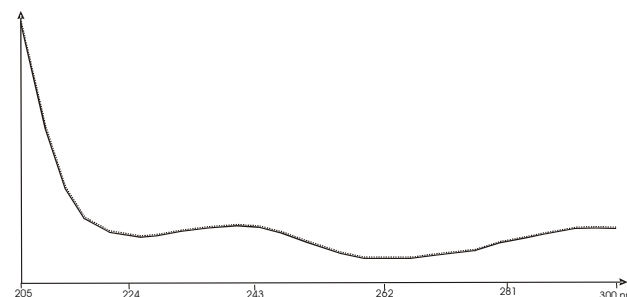
Na slikama 1–5 prikazani su hromatogram uzorka bubrega i UV spektri MDMA, MDA, HMMA i amfetamina.



Sl. 1 – Hromatogram uzorka bubrega



Sl. 2 – UV spektri 3,4-metilendioksimetamfetamina iz biblioteke (□) i uzorka (—)



Sl. 3 – UV spektri 3,4-metilendioksiamfetamina iz biblioteke (□) i uzorka (—)

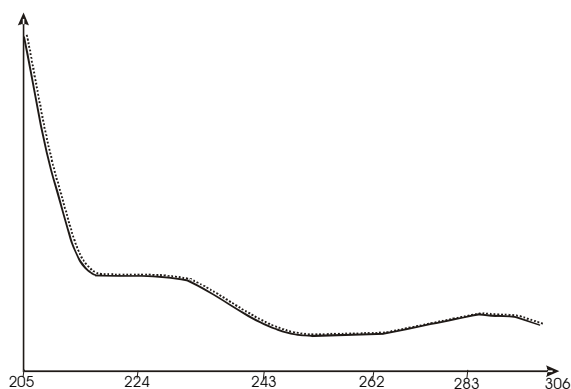
UV spektri pikova označeni na slici 1 pokazali su odlično poklapanje sa UV spektrima MDMA, MDA, HMMA i amfetamina iz kompjuterske biblioteke UV spektara.

Tabela 1

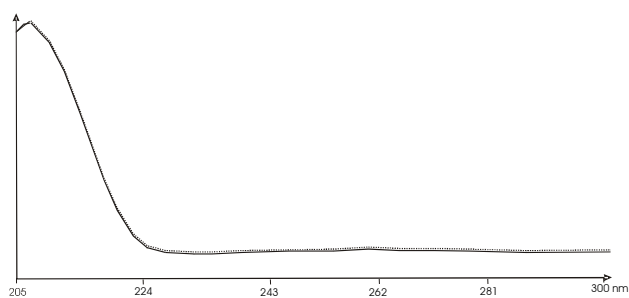
Koncentracije 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA) i njegovih metabolita u uzorcima organa

Uzorak	MDMA (µg/g)	MDA* (µg/g)	HMMA† (µg/g)	Amfetamin (µg/g)
Mozak	352,36	18,03	—	209,03
Jetra i žuč. kesa	22,26	—	—	—
Želudac sa sadržajem	835,97	29,09	—	306,29
Srce, pluća, slezina	210,92	8,54	—	84,64
Bubreg	801,14	66,86	11,79	131,74
Tanko i deb. crevo	154,88	—	—	—

*MDA – 3,4-metilendioksiamfetamin; †HMMA – 3,4-dihidroksimetamfetamin



Sl. 4 – UV spektri 4-hidroksi-3-metoksimfetamina iz biblioteke (—) i uzorka (---)



Sl. 5 – UV spektri amfetamina iz biblioteke (—) i uzorka (---)

Diskusija

Određivanje MDMA i metabolita može se izvršiti primenom višekolonskog HPLC-UV sistema za pronalaženje – *screening* lekova i droga zloupotrebe. Zahvaljujući biblioteci UV spektara koju sistem poseduje, može se izvršiti identifikacija i izračunati koncentracija svakog pika u dobijenom hromatogramu, množenjem površine odgovarajućeg pika sa faktorom odgovora (RF faktorom) iz baze podataka.

Određivanje koncentracije MDMA u uzorcima nakon ingestije je teško, zbog toga što su doze u tabletama veoma varijabilne, a tablete mogu biti mešavina MDMA sa drugim supstancijama. Zabeležene su letalne koncentracije od 0,35–0,50 mg/l MDMA u krvi. Takođe, opisani su i slučajevi u kojima desetostruko veće koncentracije nisu dovele do letalnog ishoda¹¹.

U radu Waluboa i Segera¹² opisano je trovanje ekstazijem 53-godišnjeg zatvorenika sa smrtnim ishodom koji je nastupio kao posledica hipertermije, akutnog respiratornog distres sindroma i diseminovane intravaskularne koagulopatije udružene sa akutnom renalnom insuficijencijom. Koncentracija MDMA u uzorku krvi bila je 3,05 mg/l.

Crifasi i Long¹³ opisali su trovanje ekstazijem sa smrtnim ishodom kod 26-togodišnjeg mladića, a nađene koncentracije MDMA bile su: u krvi 2,32 mg/l, u urinu 118,8 mg/l. Koncentracija MDA bila je manja od 0,25 mg/l u krvi i manja od 3,86 mg/l u urinu.

Analizom uzoraka organa 21-godišnjeg mladića otrovanog ekstazijem dokazane su visoke koncentracije MDMA (pluća 36,6 mg/kg, jetra 29,7 mg/kg, mozak 29,1 mg/kg, krv iz srca 10,8 mg/kg, periferna krv 7,2 mg/kg)¹⁴.

Post mortem analizom uzoraka 28-godišnjeg mladića koji je pronađen bez svesti u baru utvrđene su koncentracije MDMA i MDA slične prethodnim: 26,2 mg/kg i 1,203 mg/kg u jetri i 17,4 mg/kg i 0,296 mg/kg u mozgu¹¹.

Naši rezultati dobijeni primenom višekolonskog HPLC-UV sistema (tabela 1) slični su podacima u literaturi. Koncentracija MDMA u jetri bila je 22,6 mg/kg, dok je u mozgu bila veća (352,36 mg/kg). Najveća koncentracija MDMA bila je u želudačnom sadržaju (835,97 mg/kg) i bubregu (801,14 mg/kg). Osim MDMA dokazano je i prisustvo amfetamina koji je pored MDMA verovatno bio sastojak tablete ekstazija. Prisustvo visoke koncentracije MDMA i amfetamina u želudačnom sadržaju može se objasniti ingestijom velike količine tableta ekstazija, koje se nisu potpuno resorbivale.

Visoke koncentracije MDMA i njegovih metabolita MDA i HMMA u bubregu ukazuju na to da je faza eliminacije hidroksi metabolita počela.

Zaključak

Koncentracije MDMA u analiziranim uzorcima organa dobijene primenom višekolonskog HPLC-UV sistema slične su podacima iz literature i ukazuju na zloupotrebu velike doze tableta ekstazija. S obzirom na to da su, osim MDMA, detektovani i metaboliti MDA i HMMA, kao i amfetamin, može se zaključiti da je upotreba višekolonskog HPLC-UV sistema potpuno opravdana kada je potrebno uraditi toksikološki *screening* biološkog materijala.

L I T E R A T U R A

- McGuire P. Long term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicol Lett* 2000; 112–113: 153–6.
- Karlovšek MZ, Alibegović A, Balažić J. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic Sci Int* 2005; 147 Suppl: S77–80.
- David Y. Toxicity, MDMA. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic927.htm>
- de la Torre R, Farre M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(2): 104–9.
- Herraez-Hernandez R, Campins-Falco P, Verdu-Andres J. Sensitive determination of methylenedioxyated amphetamines by liquid chromatography. *Analyst* 2001; 126(5): 581–6.
- Villamor JL, Bermejo AM, Fernandez P, Tabernero MJ. A new GC-MS method for the determination of five amphetamines in human hair. *J Anal Toxicol* 2005; 29(2): 135–9.
- Pizarro N, Ortuno J, Farre M, Hernandez-Lopez C, Pujadas M, Llaberia A, et al. Determination of MDMA and its metabolites in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry and analysis of enantiomers by capillary electrophoresis. *J Anal Toxicol* 2002; 26(3): 157–65.
- Saito T, Mase H, Takeichi S, Inokuchi S. Rapid simultaneous determination of ephedrine, amphetamines, cocaine, cocaine metabolites, and opiates in human urine by GC-MS. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43(1): 358–63.

9. *Schutz H, Gotta JC, Erdmann F, Risse M, Weiler G.* Simultaneous screening and detection of drugs in small blood samples and bloodstains. *Forensic Sci Int* 2002; 126(3): 191–6.
10. *Conceição M, Simões SM, Quintela O, de Castro A, Dias MJ, Cruz A, et al.* Fast LC-MS/MS method for the determination of amphetamine, methamphetamine, MDA, MDMA, MDEA, MBDB and PMA in urine. *Forensic Sci Int* 2006; [Epub ahead of print]
11. *Moffat AC, Osseltin MD, Widdop B,* editors. *Clarcke's analysis of drugs and poisons.* 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2004.
12. *Walubo A, Seger D.* Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'ecstasy': case report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18(2): 119–25.
13. *Crijasi J, Long C.* Traffic fatality related to the use of methylenedioxyamphetamine. *J Forensic Sci* 1996; 41(6): 1082–4.
14. *Sticht G, Plüsch F, Bierhoff E, Kaferstein H.* Fatal outcome of Ecstasy overdose. *Arch Kriminol* 2003; 211(3–4): 73–80. (German)

Rad je primljen 11. IV 2007.