

Abuzus návykových látek

Řízení pod vlivem



M. Balíková

Ústav soudního lékařství a toxikologie 1.LF UK a VFN Praha

Marijuana and Human Performance: A Picture is Worth a Thousand Words



Who, me? (Giggle.) Don't be silly, officer. (Giggle.) I haven't drunk a drop all day. (Giggle. Giggle.)

**DRE Officers - Dade County Florida Police
& H Chip Walls**

*Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti:
Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v ČR - 2009;
Kap. 6.2.3. „Drogy a dopravní nehody“*

1040 zemřelých účastníků DN pitvaných na SL
z nich 387 zemřelých řidičů
u řidičů: ethanol 29,2%
u řidičů: jiné psychoaktivní látky 12,7 %
z nich stimulancia 9,2%
z nich kanabinoidy 6,2%
aj.

*Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti:
Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v ČR - 2009;
Kap. 6.2.3. „Drogy a dopravní nehody“*

V r. 2007 zavedeny terénní testy skupin OPL
ve slinách řidičů - DRUGWIPE

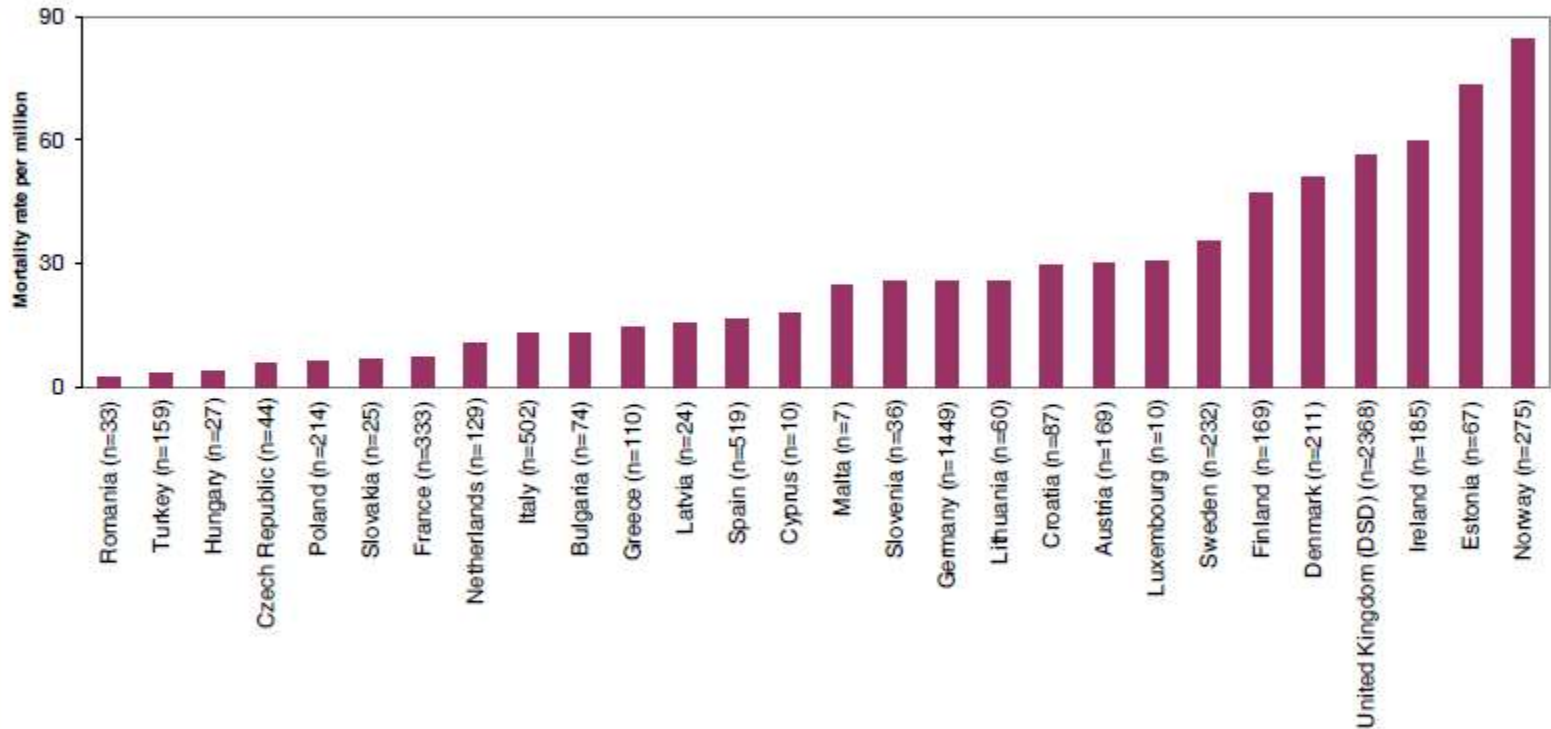
r. 2007 - 2758 testů - 347 pozitivních (12,6%)

r. 2008 - 8511 testů - 794 pozitivních (9,3%)

Nejčastěji: amfetaminy, následně kanabis



Přímá drogová úmrtí – mezinárodní srovnání za r. 2008 (EMCDDA)



16

Návykové látky v dopravě a české zákony

- Je zakázáno užívat NL před a při jízdě nebo vykonávat pod jejich vlivem činnost vyžadující pozornost (např. 379/2005 Sb „Zákon o ochraně před škodami způsobenými tabákovými výrobky, alkoholem a jinými NL“, dále silniční zákon aj.)
- Trestní z. - „ohrožení pod vlivem NL, např. řízení pod vlivem NL nebo ve stavu vylučujícím způsobilost“
- Přestupkový zákon - mírnější delikty

Řízení pod vlivem NL

Definice stavu pod vlivem

- a) U řidiče byly zjištěny snížené kognitivní a psychomotorické schopnosti
- b) U řidiče byly stanoveny krevní hladiny NL, které takové účinky obvykle vyvolávají (porovnání s alkoholem ???)
- c) U řidiče byly překročeny arbitrárně dané krevní koncentrace - nezákonné jednání, přestupek

Řízení pod vlivem alkoholu

V ČR ustálená soudní praxe :

- Tr. čin ohrožení podle § 201 tr. z., je-li při jízdě krevní hladina alkoholu **vyšší než 1 g/kg**

- Přestupek:
 - a) je-li přímo v krvi více než 0,2 g/kg
 - b) je-li podle dechového testu s přepočtem na krev více než 0,3 g/kg

Právní problém - dokazování ovlivnění řidiče NL

- Nejsou známy jednoduché korelace krevních hladin drog s mírou ovlivnění - individualita
- Neexistuje analogický vztah hladina NL v krvi a ovlivnění jako u alkoholu
- Neexistují standardy objektivního dokazování míry snížené způsobilosti „**impairment**“ - vyžaduje česká legislativa
- Efektivita dokazování a postihu delikventů ?

Posuzování způsobilosti k řízení

Dva legislativní přístupy v Evropě i jinde

Kombinace obou přístupů

- a) Lékařské dokazování stavu snížené způsobilosti k řízení „**impairment**“ - příčiny různé, vliv alkoholu, drog, léčiv, únavy, rozčilení, nemoc...
- b) **NL**-Chemické dokazování přítomnosti specifikované NL v krvi řidiče - zákony typu „**per se**“

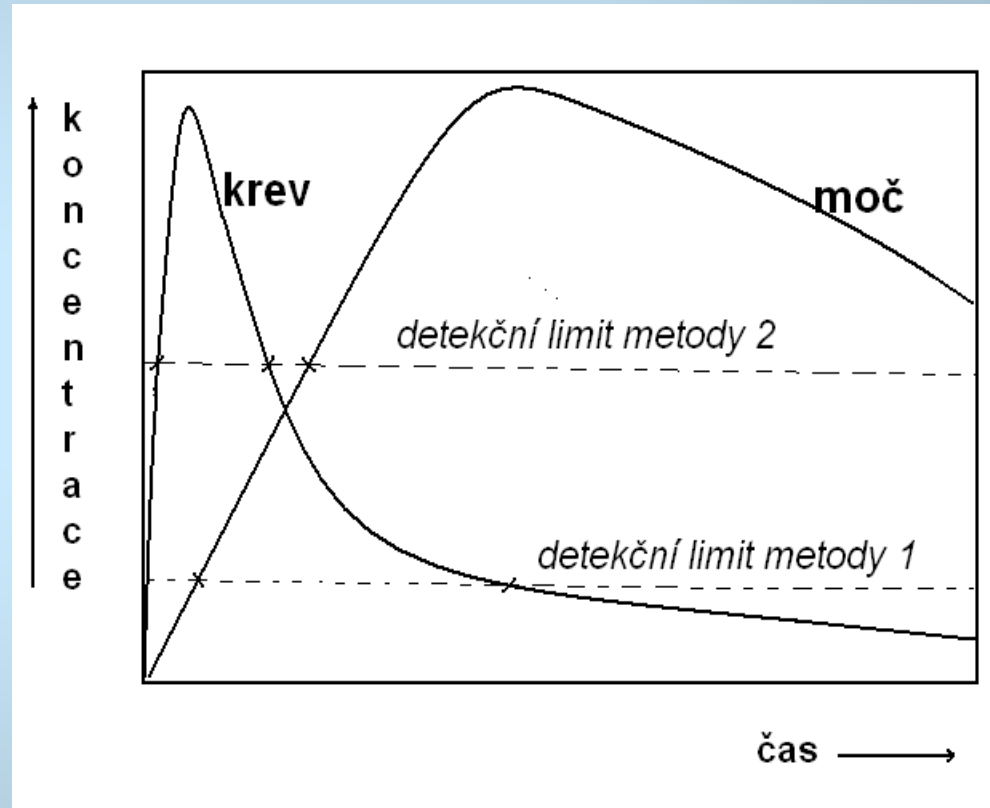
Technický předpoklad pro per se legislativu:

- autorizované laboratoře pro stopovou analýzu NL (EQA)
- definovány **specifikované NL** a pozitivita detekce !!!
(nutné uzance o **cut off** hodnotách v krvi)

Co je pozitivní nález ?

Negativní nález není nutně nula

Důležitý parametr metody:
její citlivost,
mez detekce
„Limit of detection“
(LOD)



Co je cut-off hodnota ?

Cut off - uzanční hodnota

- a) Není nutně limit detekce (LOD), bývá poněkud vyšší, důraz na jistotu detekce, spolehlivost, jednoznačný důkaz
- b) Odborně doporučená a v praxi obecně akceptovaná, judikatura
- c) Arbitrární dle zákonné normy

Legislativa per se v Evropě

Přestupkové řízení

Hraniční koncentrace např.

Dokazovaná substance	SRN cut off v séru (ng/ml)	Švýcarsko cut off v krvi (ng/ml)
Delta-9-THC	1	2,2
Amfetamin	25	22
Morfin	10	22
Kokain	-	22
BZECG metabolit	75	-

Per se legislativa a cut off hodnoty:

- a) Individuální substance, nikoliv celé skupiny, např. morfin, nikoli opiáty
- b) Skupinové imunodetekce jsou jen orientační, nerozlišují aktivní a inaktivní látky
- c) Imunozáchyt skupiny látek o neznámém zastoupení není kvantita ani semikvantita, numerický výsledek je vnitrolaboratorní informací pro volbu dalších postupů. Numerický výsledek záleží na specificitě protilátek použité metody, např. FPIA, CEDIA, EMIT.....

4478/11 Záchyt amfetaminů v moči Porovnání výsledků dvou imunometod

1) Metoda **CEDIA**

Výsledek: **674**

2) Metoda **EMIT**

Výsledek: **0**

3) Závěrečná konfirmace **GC-MS:**
methadon a metabolity

Abuzus konopných drog

- Marihuana je po alkoholu nejpopulárnější rekreační drogou ve světě (UNODCP 2008)
- Konopné drogy jsou konzumovány i řidiči
- Experimentální i epidemiologické studie dokazují zhoršenou schopnost k bezpečnému řízení po konzumaci marihuany

Cannabis Sativa

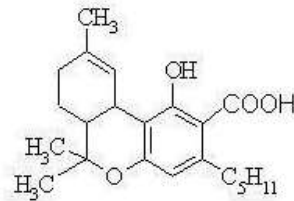


www.wikipedia.org

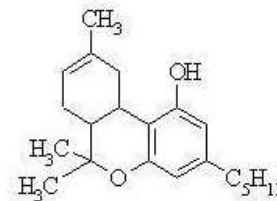
Cannabis sativa a kanabinoidy



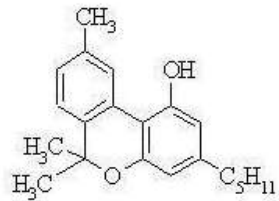
Delta-9-tetrahydrocannabinol



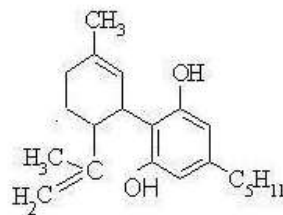
Tetrahydrocannabinol acid



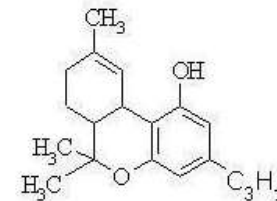
Delta-8-tetrahydrocannabinol



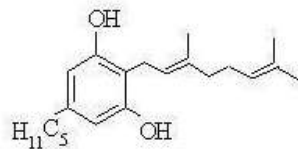
Cannabinol



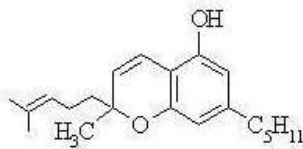
Cannabidiol



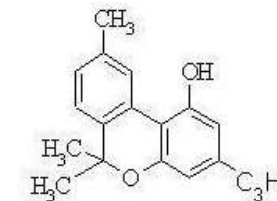
Tetrahydrocannabivarin



Cannabigerol



Cannabichromene



Cannabivarin

Delta-9-THC metabolismus

- Způsob podání
 - biodostupnost, enterohepatální cyklus, rychlost resorpce, distribuce, eliminace
- 1. Fáze - postupná oxidace
- 2. Fáze - konjugace
- Cytochrom P-450, nezjištěny rozdíly u mužů a žen, u jednorázových a chronických uživatelů
- Místa metabolismu: játra, plíce, střeva

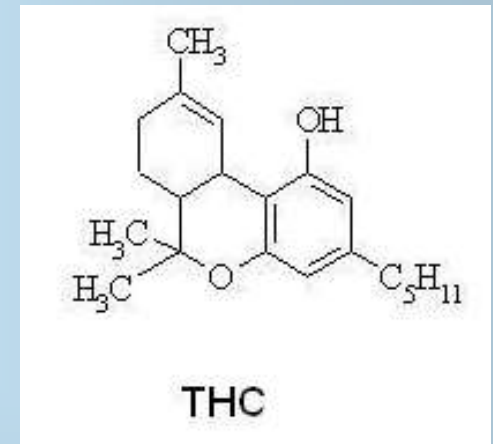
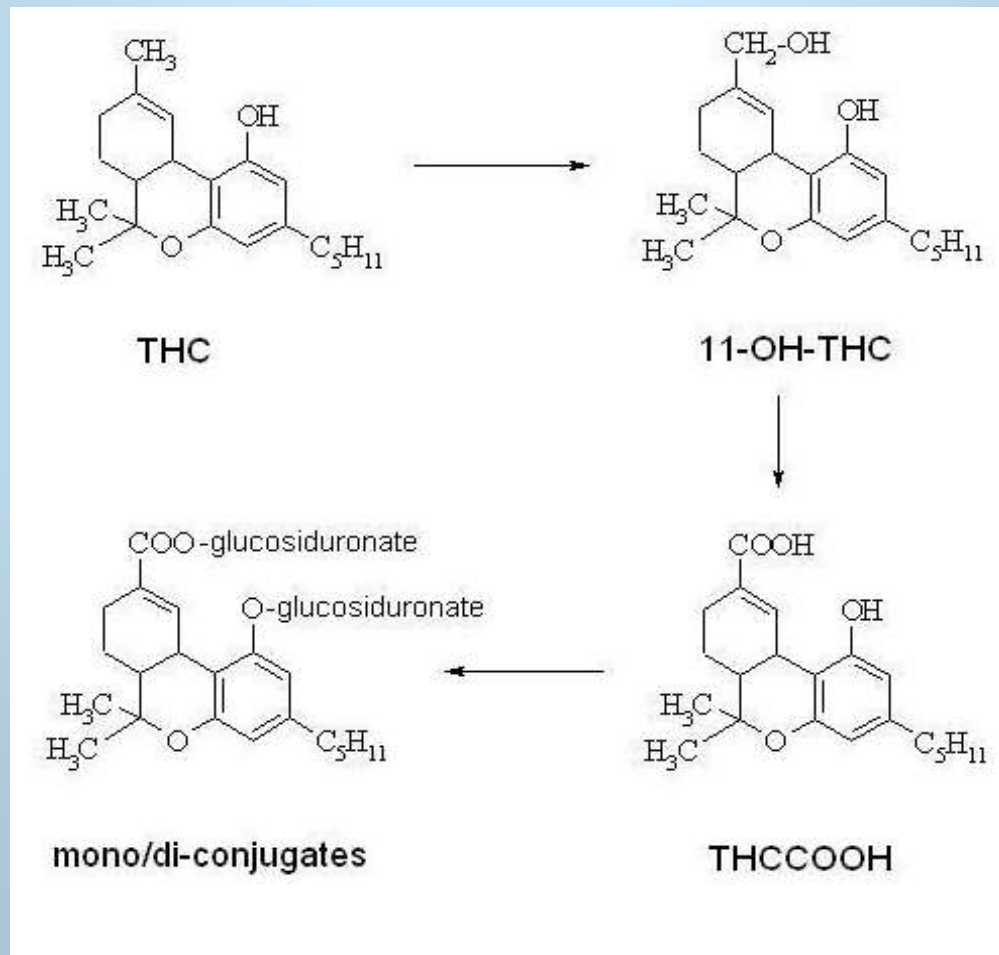
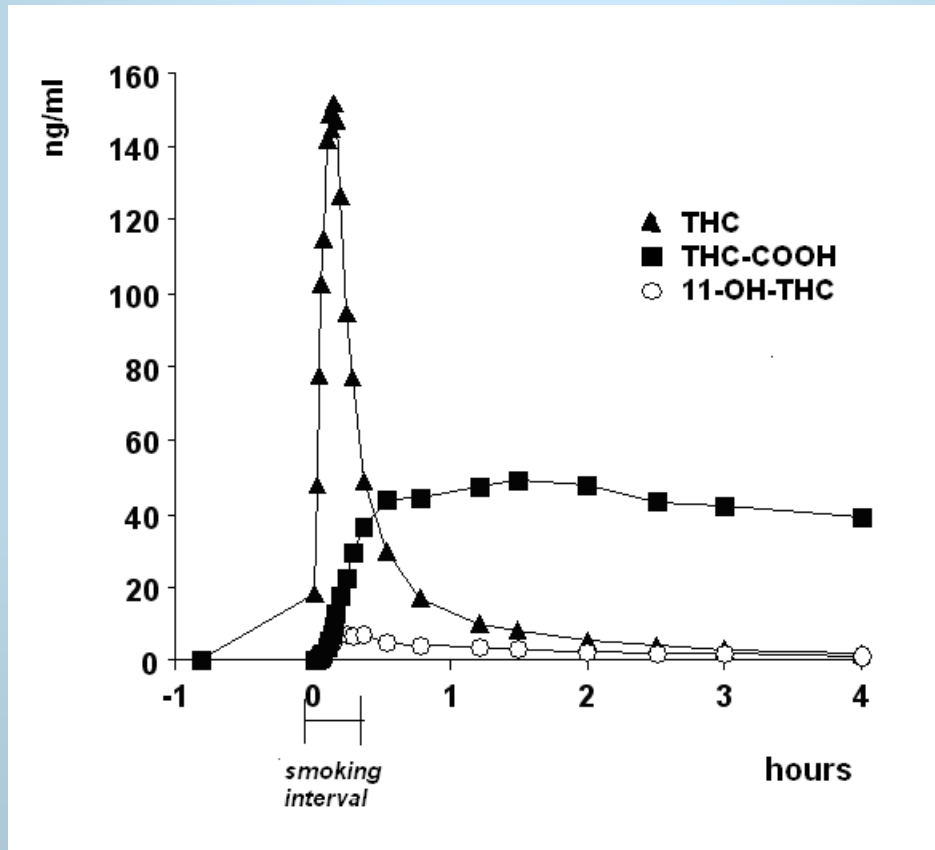


Schéma biotransformace THC

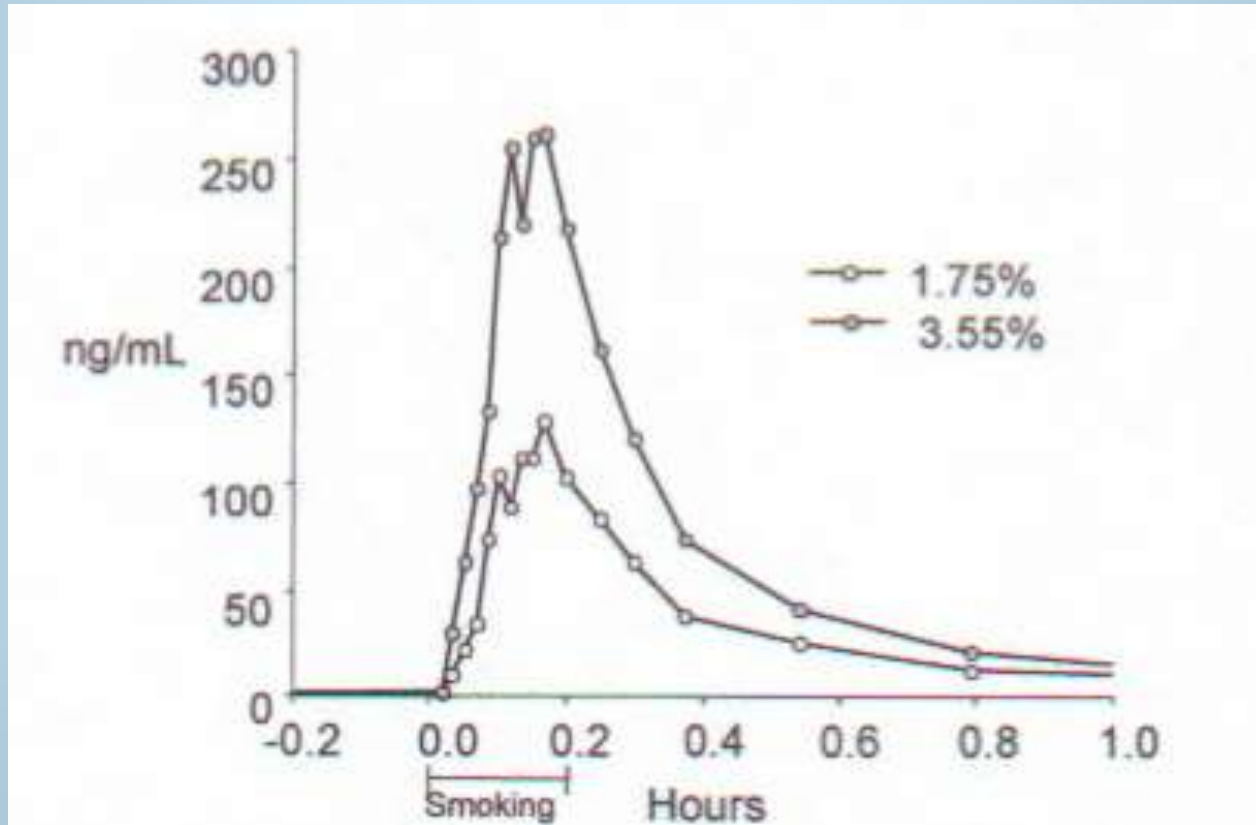


Farmakokinetika, krevní hladiny (inhalace 3,5% THC)



Huestis et. al., JAT 1992

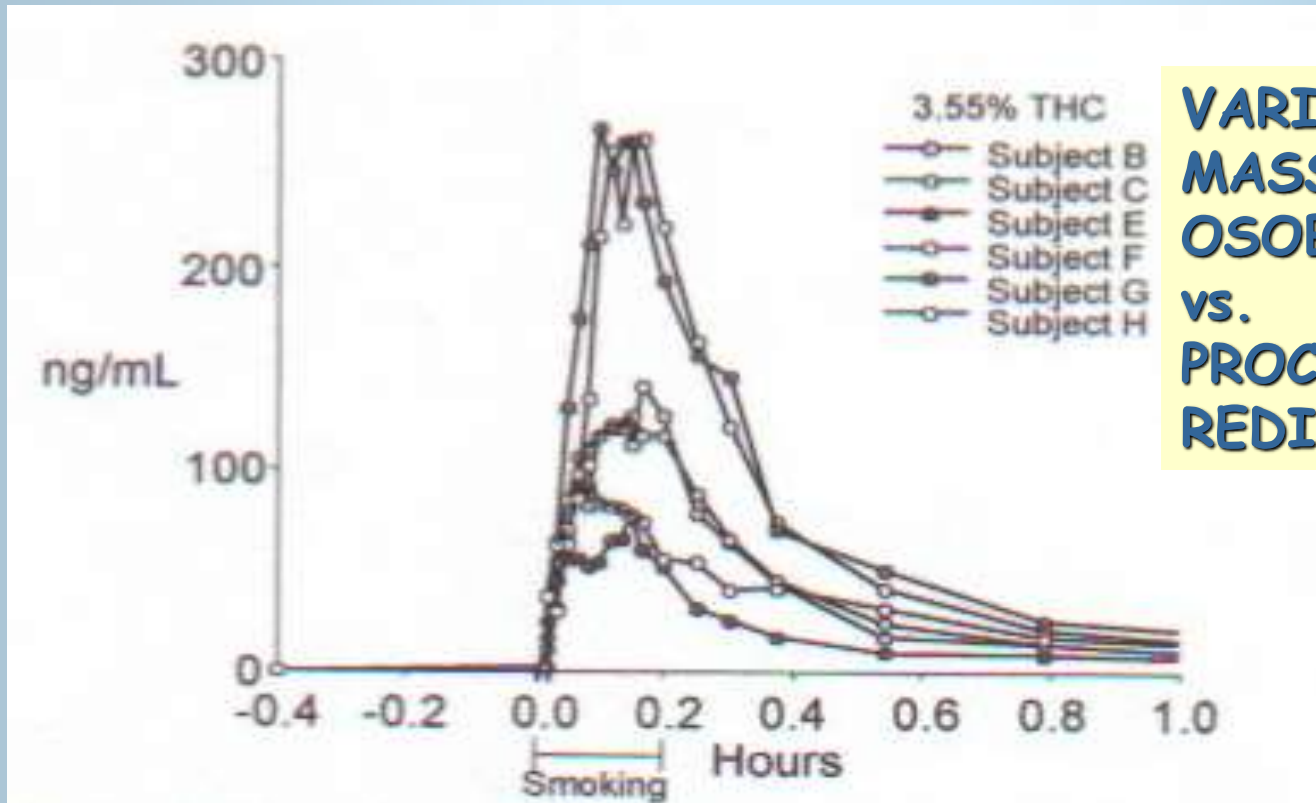
Korelace krevní hladiny a dávky - intraindividuálně (n=1)



Huestis et al., JAT 1992

M. Balíková: NL v dopravě_2011

Variabilita krevních hladin interindividuálně (n=6)



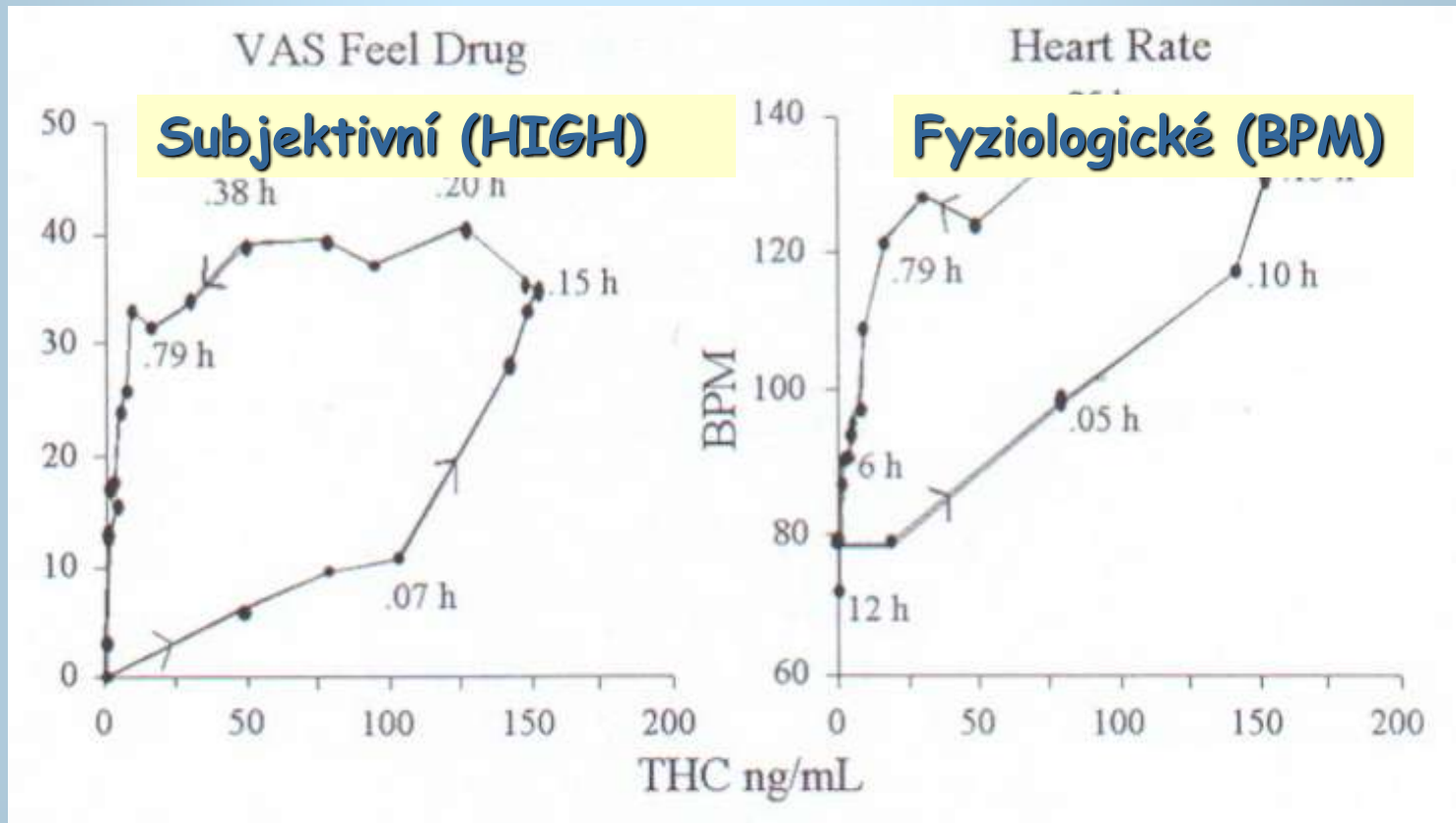
**VARIABILNÍ BODY
MASS INDEX
OSOB
VS.
PROCESY
REDISTRIBUCE**

Huestis et al., JAT 1992

Psychotropní efekty

- výsledkem vazby THC na receptory v anatomických částech mozku, zodpovědných za fyziologické, psychomotorické a kognitivní funkce
- rychlý plazmatický pokles THC po inhalaci - metabolismem a zdlouhavou redistribucí (velký distribuční objem)
- zpožděná inkorporace THC do mozku - zpožděný počáteční psychotropní efekt (hystereze)
- časový posun vrcholu plazmatické hladiny a psychotropního účinku; korelace nastává až po dokončení distribuce, rovnováha krev-tkáně

Efekty vs. krevní hladiny THC v čase (inhalace 3,55%)



Cone and Huestis, TDM 1993

Akutní efekty - 1 cigareta

- Subjektivní pocit euforie „getting high“ při kouření marihuany za 5-10 min. - pocit relaxace, veselosti, hovornosti, družnosti, snění a volný tok myšlenek, nesoustředění se. Touha po jídle
- Fyziologické účinky - periferní vazodilatace a pokles tlaku, tachykardie, mdloby, zarudnutí spojivek, oscilující šíře zornic a přechodné neostré vidění, nystagmus (+/-), suchá ústa
- Psychomotorické a kognitivní efekty - zhoršení krátkodobé paměti, udržení pozornosti, vnímání času a prostoru, zpomalené rozhodování. Poruchy vrcholí za 40-60 min, návrat k normálnímu stavu za 2- 4 hod

Posuzování stavu intoxikace podle pozorovatelných příznaků

USA systém aplikovaný v dopravní policii - DRE
„Drug Recognition Expert Evaluation“

Typické indikátory konzumace marihuany:

- rudé spojivky
- rozšířené zornice
- nedostatečná reakce zornic na změnu osvětlení, zhoršené zaostření, nystagmus (+/-)
- zpočátku zvýšený puls, pocení, nepříjemný zápach vydechaného vzduchu
- zpomalená řeč, nesoustředěnost, smích

Toxikologické dokazování konzumace marihuany

Moč:

Individuelní variabilita vylučování metabolitů

Monitorování abstinence (THCOOH)

Pozitivní detekce metabolitů záleží na LOD (cut off)

Pozitivní nález THCOOH v moči není:

- a) přímou známkou intoxikace (ovlivnění CNS)
- b) automatickou známkou nedávné konzumace

Posuzování THC v krvi

Občasní konzumenti:

THC v krvi (séru/plazmě) - důkaz nedávné konzumace

Maximum v krvi - před dokouřením (za 5-10 min)

Rychlý pokles s distribucí THC do tkání

Za 4-6 hod v plazmě THC cca 1-3 ng/ml (krev 0,5-1,5)

THCOOH v krvi přetrvává déle než THC

THCOOH < 5 ng/ml mírní konzumenti

Chronici:

THC v krvi až 12 hod (0- 2 ng/ml)

THCOOH > 75 ng/ml v krvi

Poměr THC/THCOOH

Jednorázová inhalace:

THC/THCOOH > 1 tj. nedávná konzumace, euforie

Nutnost včasného odběru krve po dávce, po nehodě
detekovatelnost THC jen krátce - citlivá metoda

Studie (Moeller, 1992):

dávky 300 μg THC/kg (21 mg/70 kg); n=212

rychlý pokles v séru THC < 5 ng/ml

33% během 100 min

92% během 160 min

Odhad doby a velikosti dávky

Informativní modely založené na molárním poměru
THC 11-OH-THC a THCOOH v séru:

Daldrup (1996) - **Cannabis Influence Factor CIF:**

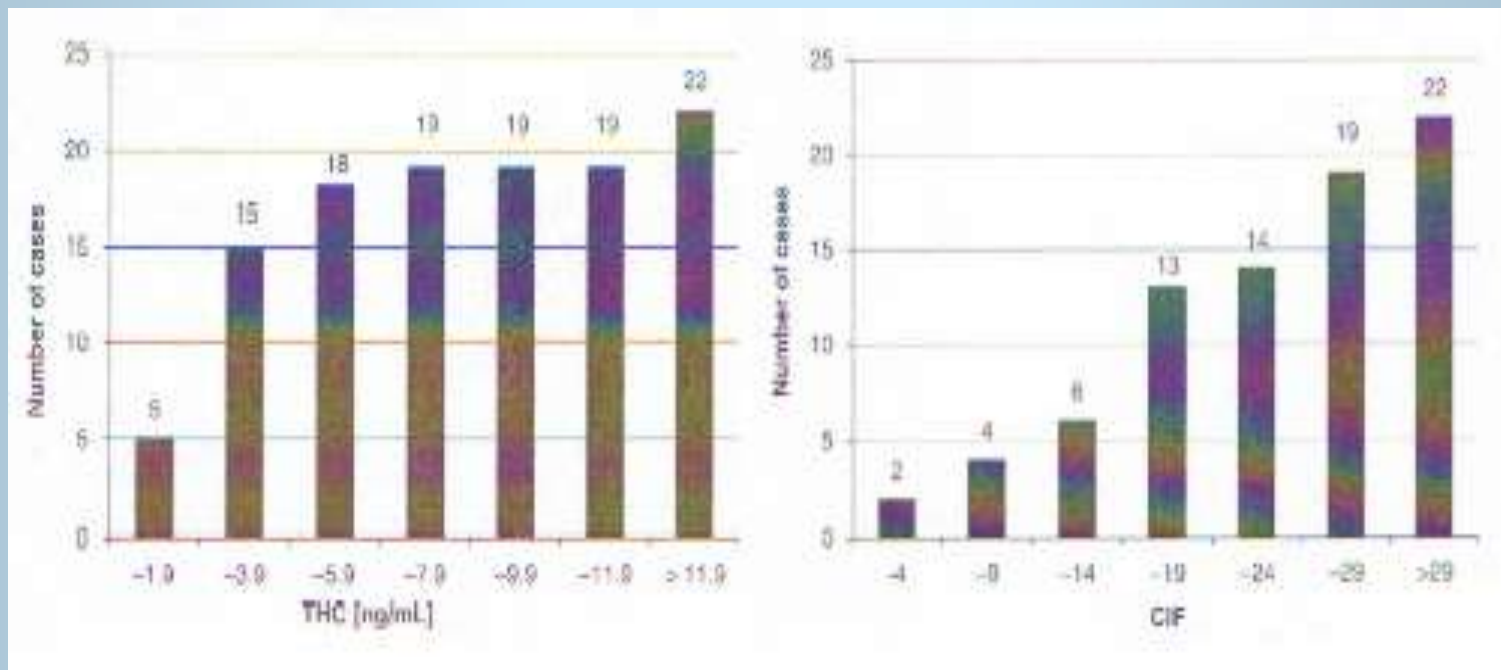
vyšší hodnoty CIF indikují nedávnou nebo
masivní dávku v dřívější době

hodnota CIF > 10 naprostá nezpůsobilost
k řízení - cca jako alkohol > 1,1 ‰

Cannabis Influence Factor

$$\text{CIF} = \frac{\frac{\text{THC [ng/mL]}}{314.5} + \frac{11\text{-OH-THC [ng/mL]}}{330.5}}{\frac{\text{THCOOH [ng/mL]} \times 0.01}{344.5}}$$

Incidence chybné jízdy vzhledem k plazmatické hladině THC a CIF

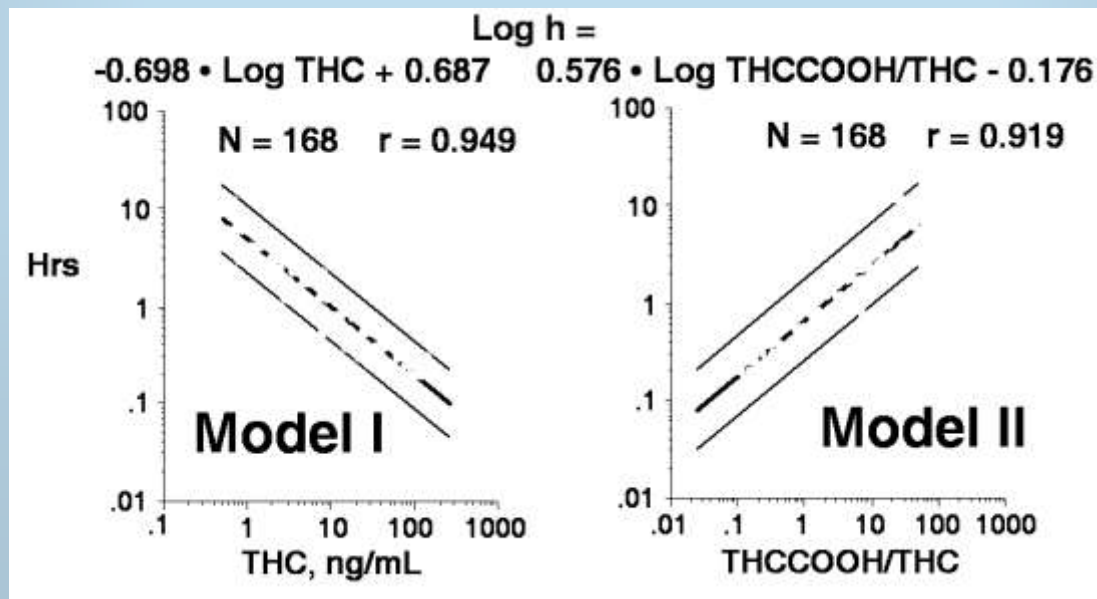


(Daldrup et al., 1998)

Odhad doby po poslední dávce

Dva informativní modely Huestis et al., JAT 1992:

Kontrolovaná NIDA studie, 6 občasných uživatelů, abstinence 4-6 týdnů, standardní marihuanová cigareta 1,75% a 3,75 % THC, odběr 168 vzorků plazmy v čase



Validace modelů I a II

Modely Huestis I a II validovány v následných klinických studiích

Předpoklad uplatnění modelů v praxi:

- jsou známy koncentrace THC a THCOOH
- THC > 2-3 ng/mL (vyřazení zbytkových konc.)

Vyhodnocení: odhad delší doby po dávce v oblasti pod 1 hodinu proti realitě (nemá praktický význam), naopak odhad kratší doby po dávce proti realitě v pozdější fázi

Model I - správně kuřáci marihuany častí i občasní, horší odhad u perorální aplikace

Model II - správný odhad občasní kuřáci, hůře chronici, u aplikace p. o. lépe než model I

Účinky THC na kvalitu řízení

- 1) Experimentální kontrolované studie - známá dávka, doba dávky, nízké dávky vs. praxe, vyšší hladiny THC při řízení než v době odběru vzorků
 - V uzavřeném prostoru, např. v laboratoři
 - V silničních podmínkách za bezpečnostních opatření
- 2) Epidemiologické studie různé kvality (odlišení THC/THCOOH, neznámé faktory):
 - Soubor kazuistik
 - Studie zavinění „culpability“, odds ratio, OR porovnání s kontrolní skupinou osob
OR > 1 potom droga přispěla k nehodě

Studie experimentální

Robbe et al., 1994, 1998, 2000

- Rekreační uživatelé $n=18$, $n=24$, inhalace THC 100, 200 a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, kombinace THC a alkohol, za 30 min behaviorální testy v silničním provozu
- THC zhoršuje kvalitu řízení úměrně velikosti dávky, podíl chybujících řidičů se zvyšuje s vyšší THC dávkou
- Zvětšuje se laterální odchylování (SDLP) a reakční čas po dobu 2 hod po vykouření 21 mg THC - zhruba jako při hladině alkoholu 0,3 - 0,7 g/kg
- Kombinace THC s alkoholem (BAC 0,4 g/kg) zhoršuje řízení jakoby při BAC 0,9 až 1,4 g/kg
- Stav se vrací k normálu za 3-4 hod

Studie experimentální

Ramaekers et al., 2006

- Inhalační dávka THC 250 a 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - rekreační uživatelé $n = 20$, za 6 hod odběr krve - THC. Laboratorní testy kognitivních funkcí, udržování vzdáleností, laterální pozice, reakce na změnu
- Hladina THC nekoreluje s mírou zhoršení řízení
- Potvrzena korelace mezi zhoršením a dávkou THC
- S vyšší hladinou THC - vyšší podíl nezpůsobilých
- Zhoršení od 2-5 ng/mL u 71 % účastníků, nejdříve automatické funkce, udržování vzdáleností, pozic, kognitivní funkce až při vyšších hladinách
- Zhoršení od 30 ng/mL u 100 % účastníků
- Návrh per se cut off hodnoty THC v séru 2-5 ng/mL

Studie typ „culpability“

Austrálie

Drummer et al., 2004

- 10 letá studie 3398 případů fatálních DN
- 13% fatálních DN s nálezem THC a/nebo THCOOH
- 8% fatálních DN s nálezem THC
- u pozitivních THC medián v krvi 9 ng/mL (0,1 - 228)
- je-li THC v krvi - pravděpodobnost DN 2,8 x vyšší, (OR = 2,8) - analogie s alkoholem 1 - 1,5 g/kg
- je-li THC v krvi vyšší než 5 ng/mL: OR = 6,8
- přítomnost THC v krvi zvyšuje riziko DN 3 až 7 x
- současně THC a alkohol násobně zvyšují rizika DN !

Studie typ „culpability“ Francie, fatální DN

Laumon et al, 2006

- Francie období 2001 - 2003
- 10748 řidičů zemřelých při DN
- 6786 řidičů zodpovědných za DN
- 3006 kontrolních zemřelých řidičů
- 8% ze 6786 zodpovědných - THC > 1ng/ml
- THC < 1 ng/ml OR 2,18 (1,22-3,89)
- THC > 5 ng/ml OR 4,72 (3,04-7,33)
- THC a alkohol - násobný faktor v DN

SOUHRN

- Konzumace marihuany se neslučuje s bezpečným řízením
- Studie dokazují zvýšená dopravní rizika nehod
- Souběžná konzumace marihuany a alkoholu dopravní rizika znásobuje
- Toxikologický důkaz THC v krvi je markrem řízení pod vlivem
- Krátkodobá detekovatelnost THC v krvi po dávce
- Zbytkové stopy THC mohou přetrvávat v krvi u chroniků - většinou méně než 1-2 ng/ml několik dní
- Interpretace krevních hladin v praxi, hodnocení poměru THC/THCOOH a doby aplikace
- Účinky nekorelují s krevní hladinou THC, korelují s dávkou
- Neexistují standardy hodnocení stupně „impairment“
- V Evropě aj. se prosazuje „per se“ legislativa - cut off hodnoty pro krev - zjednodušené přestupkové řízení

Reference

- ❖ Balíková MA, Huestis MA, Adiktologie 2008/3, 219
- ❖ Cone EJ, Huestis MA, TDM 15/6, 1993, 527
- ❖ Daldrup T et al., Blutalkohol 37, 2000, 39
- ❖ Drummer OH et al., FSI 134, 2003, 154
- ❖ Drummer OH et al., Accident Anal. Prev. 36, 2004, 219
- ❖ Grotenhermen F et al., Addiction 102, 2007, 1918
- ❖ Huestis MA et al., JAT 16, 1992, 276 a 283
- ❖ Laumon B et al., BMJ 331, 2005, 1371
- ❖ Moeller MR et al., JFS 37, 1992, 969
- ❖ Musshoff F et al., TDM 28, 2006, 155
- ❖ Mura P et al., FSI 133, 2003, 79
- ❖ Mura P et al., FSI 160, 2006, 168
- ❖ Ramaekers JG et al., Drug Alcohol Dependence 73, 2004, 109
- ❖ Ramaekers JG et al., Drug Alcohol Dependence 85, 2006, 114
- ❖ Robbe H, Human Psychopharm. Clin. Exp. 13, 1998, 70

