

Oznaczanie narkotyków w moczu metodami immunochemicznymi w medycznym laboratorium diagnostycznym



Rekomendacje
Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Warszawa 2021

Ocena opracowana przez członków:

- 1 Komisji ds. Diagnostyki Toksykologicznej KRDL
- 2 Grupy Roboczej ds. Toksykologii i Farmakologii Kolegium Medycyny Laboratoryjnej

Pod patronatem:

Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Prezes Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych – **Aliny Niewiadomskiej**

Krajowego Konsultanta ds. Toksykologii klinicznej – **dr hab. Anny Krakowiak**

- 1,2,3,4 **dr Ewa Gomółka** – Przewodniczący Komisji ds. Diagnostyki toksykologicznej,
Przewodniczący Grupy Roboczej ds. Toksykologii i Farmakologii KML
- 1,2,5 **dr hab. Maria Kała**, prof. KWSPZ – Członek Komisji ds. Diagnostyki toksykologicznej,
Członek Grupy Roboczej ds. Toksykologii i Farmakologii KML
- 1,2 **dr Renata Winnicka** – Członek Komisji ds. Diagnostyki toksykologicznej,
Członek Grupy Roboczej ds. Toksykologii i Farmakologii KML
- 1,6 **dr Tomasz Janus** – Członek Komisji ds. Diagnostyki toksykologicznej
- 7 **dr hab. Anna Krakowiak**, prof. IMP – Krajowy Konsultant ds. Toksykologii klinicznej

3 Pracownia Toksykologii, Zakład Diagnostyki, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

4 Pracownia Informacji Toksykologicznej i Analiz Laboratoryjnych, Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

5 Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia

6 Zakład Toksykologii Klinicznej i Sądowej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

7 Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

ISBN 978-83-935187-4-6



Spis treści

1. Wprowadzenie / 4
2. Definicje i skróty / 4
3. Stan prawny / 5
4. Ogólne zasady badania obecności narkotyków w medycznych laboratoriach diagnostycznych / 7
 - 4.1. Charakterystyka badanych substancji / 7
 - 4.2. Wartość wyniku uzyskanego testami/metodami immunochemicznymi / 8
 - 4.3. Czas detekcji narkotyków w moczu / 9
 - 4.4. Zleceniodawcy i pacjenci / 10
5. Faza przedanalityczna / 11
 - 5.1. Pobranie materiału / 12
 - 5.2. Fałszowanie moczu / 13
6. Faza analityczna / 14
 - 6.1. Szybkie testy immunochemiczne jakościowe / 14
 - 6.1.1. Wartość odcięcia (cut-off) / 15
 - 6.1.2. Reakcje krzyżowe / 16
 - 6.2. Metody ICh zautomatyzowane / 18
 - 6.3. Metody potwierdzające / 19
7. Faza postanalityczna / 19
 - 7.1. Interpretacja wyników / 20
 - 7.1.1. Interpretacja wyniku półilościowego / 21
 - 7.2. Przechowywanie dokumentacji medycznej i prób badanych / 21
8. Kontrola jakości / 22
9. Podsumowanie / 23
10. Piśmiennictwo i akty prawne / 24

Szanowni Państwo,

oddaję w Państwa ręce kolejne rekomendacje, które od lat są przydatne w medycznych laboratoriach diagnostycznych i cieszą się wśród Państwa dużym zainteresowaniem. Tym razem są to rekomendacje poświęcone problematyce toksykologicznej, a dokładniej oznaczaniu narkotyków w moczu metodami immunochemicznymi. Znajdą w nich Państwo aktualne zagadnienia prawne, kwestie analityczne, a także najczęściej występujące problemy dotyczące interpretacji wyników. Temat jest bardzo aktualny, bowiem diagnostyki laboratoryjnej coraz częściej wykonują również badania toksykologiczne. Jestem pewna że wiedza, którą znajdą Państwo w poniższych rekomendacjach pozwoli rozwiązać pojawiające się problemy analityczne i interpretacyjne oraz będzie pomocna w codziennej pracy.

*Alina Niewiadomska
Prezes KRDL*

1. Wprowadzenie

Niniejsze opracowanie ma na celu ujęcie w sposób ramowy problematyki związanej z oznaczaniem *narkotyków* w moczu metodami immunochemicznymi (ICh) dla celów diagnostycznych oraz zawiera podstawowe informacje w zakresie interpretacji wyników. Zagadnienie to jest istotne dla diagnostów laboratoryjnych wykonujących badania moczu metodami, które pozwalają na uzyskanie wyniku dla grupy związków i mogą dostarczać zarówno błędnie dodatnich, jak i błędnie ujemnych wyników. W opracowaniu omówiono tylko te grupy związków, do wykrywania których są dostępne komercyjne testy. Poruszone zagadnienie jest skomplikowane z dwóch powodów:

- materiał badawczy (mocz) nie pozwala na szeroką interpretację wyniku w odniesieniu do czasu i sposobu narażenia oraz stanu klinicznego badanego pacjenta,
- niejednoznaczność wyniku uzyskanego metodami i testami immunochemicznymi.

Badanie narkotyków w moczu znajduje zastosowanie dla potrzeb diagnostyki zatruć ostrych i przewlekłych, leczenia substytucyjnego i utrzymania abstynencji.

2. Definicje i skróty

Używane w niniejszym opracowaniu określenia i skróty oznaczają:

- **Cut-off** – wartość odcięcia – stężenie, powyżej którego wynik badania metodą immunochemiczną uznaje się za pozytywny
- **Czas detekcji** – czas, przez jaki możliwe jest wykrycie badanej substancji w danym materiale biologicznym
- **GC-MS** – chromatografia gazowa sprzężona z detekcją mas
- **GLP** – dobra praktyka laboratoryjna (ang. *good laboratory practice*)
- **HPLC** – wysokosprawna chromatografia cieczowa

- **ICh** – metody i testy immunochemiczne
- **ICD-9** – międzynarodowa klasyfikacja procedur diagnostycznych i terapeutycznych
- **LC-MS** – chromatografia cieczowa sprzężona z detekcją mas
- **LOD** – granica detekcji (wykrywalności) metody – najniższe stężenie analitu, jakie można wykryć daną metodą
- **LOQ** – granica oznaczalności metody – najniższe stężenie analitu, jakie można oznaczyć daną metodą z akceptowalną dokładnością i precyzją
- **Narkotyk** – pojęcie użyte w niniejszym opracowaniu należy rozumieć w znaczeniu potocznym i obejmuje ono tylko:
 - amfetaminę i jej pochodne (łańcuchowe i pierścieniowe)
 - opiaty
 - kokainę i benzoiloeogoninę (BZE)
 - tetrahydrokanabinole, czyli Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC) i kwas 11-nor- Δ^9 -karboksy-9-THC (THCCOOH)
- **NSP** – nowa substancja psychoaktywna; zdefiniowana w Ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii [36] (art. 4 pkt. 11a) i określona w Rozporządzeniu MZ w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych [23] – „każda substancja lub grupa substancji pochodzenia naturalnego lub syntetycznego w formie czystej lub w formie preparatu działająca na ośrodkowy układ nerwowy, inna niż substancja psychotropowa i środek odurzający, stwarzająca zgodnie z rekomendacją Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych, o której mowa w art. 18b ust. 1 pkt 3, zagrożenia dla zdrowia lub zagrożenia społeczne porównywalne do zagrożeń stwarzanych przez substancję psychotropową lub środek odurzający, lub które naśladują działanie tych substancji, określona w przepisach wydanych na podstawie art. 44f pkt 3”;
- **u.p.n.** – Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii [36]
- **u.p.r.d.** – Ustawa – Prawo o ruchu drogowym [34].

3. Stan prawny

W zasadzie nie istnieją akty prawne odnoszące się bezpośrednio do wykonywania badania moczu na obecność narkotyków metodami i testami ICh dla celów diagnostycznych i stawiające jakiegokolwiek wymogi takiemu badaniu.

W Tabeli 1 przytoczono akty prawne i poruszane w nich zagadnienia dotyczące zasad:

- definiowania substancji psychotropowych, środków odurzających i nowych substancji psychoaktywnych,
- wykonywania badań w celu ustalenia w organizmie kierowcy środka działającego podobnie do alkoholu,
- wypełniania świadczeń gwarantowanych w jednostkach służby zdrowia w zakresie badania narkotyków i substancji psychoaktywnych w płynach ustrojowych pobranych od pacjentów.

Tabela 1.

Akty prawne definiujące status narkotyków, czyli zgodnie z aktami prawnymi substancji psychoaktywnych, środków odurzających i nowych substancji psychoaktywnych (NSP) oraz określające zasady wykonywania badań na obecność tych substancji w płynach ustrojowych.

AKT PRAWNY	PORUSZANE ZAGADNIENIA
Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz.U. z 2020 r. poz. 2050)	<ul style="list-style-type: none"> definicje substancji psychotropowej, środka odurzającego, NSP, środka zastępczego podział substancji psychotropowych i środków odurzających na grupy w zależności od stopnia ryzyka powstania uzależnienia w przypadku użycia ich w celach pozamedycznych oraz zakresu stosowania w celach medycznych warunki posiadania i stosowania tych substancji warunki dotyczące leczenia substytucyjnego
Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz.U. 2018 r. poz. 1591)	<ul style="list-style-type: none"> wykazy wymienionych z nazwy substancji psychotropowych, środków odurzających i NSP wg prawa generycznego – określenie elementów struktury 4 grup NSP (pochodne 2-feniloetyloaminy, pochodne katinonu, syntetyczne kanabinoidy i pochodne fentanylu)
Ustawa z dnia 20 czerwca 1997 r. – Prawo o ruchu drogowym (Dz.U. 2021 r. poz. 450 t.j.)	<ul style="list-style-type: none"> zakaz kierowania pojazdem w stanie po użyciu alkoholu lub środka działającego podobnie do alkoholu sposób przeprowadzania badań w celu ustalenia w organizmie obecności środka działającego podobnie do alkoholu
Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 lipca 2014 r. w sprawie wykazu środków działających podobnie do alkoholu oraz warunków i sposobu przeprowadzania badań na ich obecność w organizmie (Dz.U. z 2014 r. poz. 948)	<ul style="list-style-type: none"> wykaz środków działających podobnie do alkoholu warunki i sposób przeprowadzania badań na ich obecność w organizmie materiał i metody badań <ul style="list-style-type: none"> ślina – metody nie wymagające badania laboratoryjnego, czyli metody i testy ICh krew - metody GC-MS, LC-MS, inne HPLC, z określeniem LOQ dla tych metod mocz – metody j.w., z określeniem LOQ dla tych metod
Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego (Dz.U. z 2013 r. poz. 368 ze zm.)	<ul style="list-style-type: none"> zasady prowadzenia badania abstynencji pacjentów leczonych w poradniach leczenia uzależnień częstości wykonywania badań w kierunku obecności substancji psychoaktywnych w materiale biologicznym pacjentów
Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (Dz.U. z 2019 r. poz. 1285 ze zm.)	<ul style="list-style-type: none"> wymóg zapewnienia możliwości przeprowadzenia specjalistycznych badań z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, w tym badań poziomu substancji psychoaktywnych wskazania do wykonania badań toksykologicznych: ostre zatrucie spowodowane użyciem substancji psychoaktywnych, zespół abstynencyjny po substancjach psychoaktywnych, zespół uzależnień po substancjach psychoaktywnych

Tytuły ustaw i rozporządzeń pobrano ze Strony Internetowego Systemu Aktów Prawnych (ISAP) prowadzonego przez kancelarię Sejmu RP. Adres tej strony to: <http://isap.sejm.gov.pl/>
Aby nie wymieniać kolejnych nowelizacji aktu powołano się na jego tekst jednolity (t.j.).

4. Ogólne zasady badania obecności narkotyków w medycznych laboratoriach diagnostycznych

4.1. Charakterystyka badanych substancji

Na rynku testów diagnostycznych dostępne są testy i metody, wykorzystujące reakcje immunochemiczne do wykrywania niektórych narkotyków, NSP i leków (Tabela 2).

Tabela 2.

Nazwy i kody ICD-9 najczęściej badanych narkotyków, NSP i leków w moczu w medycznych laboratoriach diagnostycznych.

Kod badania	Nazwa badania
P05	Opiaty (Morfina, Heroina)
P07	Amfetamina
P32	Ekstazy (MDMA)
P36	Fencyklidyna (PCP)
P45	Kokaina
P60	Metamfetamina
P68	Morfina
P70	LSD (dietyloamid kwasu D-lizergowego)
P99	Tetrahydrokanabinole (THC)
P44	Kanabinoidy syntetyczne (JWH, Spice, K2, AB-Pinaca)
P72	Mefedron
R12	Katynonu pochodne
P4961	Buprenorfina
P57	Metadon
P79	Benzodiazepiny
R05	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Wymienione substancje wykazują działanie psychoaktywne, mogą powodować uzależnienie, zjawisko tolerancji oraz efekty odstawienne. Przy przedawkowaniu powodują zatrucie, zagrożenie życia lub śmierć.

Narkotyki można wykrywać w różnych rodzajach materiału biologicznego (mocz, krew, surowica, pot, ślina, włosy, inne). Rodzaj materiału, w jakim wykonywane jest badanie zależy głównie od celu analizy. Każdy rodzaj materiału posiada inną matrycę biologiczną, dla każdego z nich wyznacza się inne wartości odcięcia (cut-off), a interpretacja wyników zależy od rodzaju zastosowanej metody analitycznej i sposobu przyjmowania substancji. Czas detekcji zależy przede wszystkim od rodzaju materiału, rodzaju badanej substancji oraz od sposobu i częstości jej przyjmowania. Badanie obecności substancji **we krwi lub ślinie** służy ustaleniu, czy pacjent przyjął tę substancję w ciągu ostatnich kilku, kilkunastu godzin.

Badanie obecności substancji w moczu służy ustaleniu, czy pacjent przyjął tę substancję w czasie od ostatnich kilku-kilkunastu godzin do kilku dni lub tygodni.

Wymienione w Tabeli 2 narkotyki i NSP są objęte kontrolą prawną przez u.p.n [36].

Obecność tych narkotyków jest kontrolowana w organizmie:

- osób kierujących pojazdami (u.p.r.d.) [34],
- osób małoletnich (Ustawa o postępowaniu w sprawach nieletnich) [35],
- pacjentów leczonych z powodu uzależnienia od substancji psychoaktywnych w szpitalnych oddziałach psychiatrycznych (Rozporządzenie MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień) [20],
- pacjentów leczonych w poradniach leczenia uzależnień (Rozporządzenie MZ w sprawie leczenia substytucyjnego) [21],
- osób planujących podjęcie pracy za granicą, gdy pracodawca wymaga sprawdzenie abstynencji narkotykowej.

NSP (potocznie *dopalacze*)

Z uwzględnieniem zdefiniowanych elementów struktury do NSP zalicza się kilka tysięcy substancji, których wykaz zawiera Rozporządzenie MZ w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych [23]. Informacje na temat NSP są dostępne w międzynarodowych i krajowych raportach:

- Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii EMCDDA, które są opracowywane corocznie [5, 6],
- Głównego Inspektora Sanitarnego w Polsce w sprawie środków zastępczych i NSP [19].

Ze względu na działanie kliniczne NSP można podzielić na grupy:

- stymulanty (np. pochodne katynonu i fenyloetyloaminy),
- depresanty (np. opioidy),
- psychodeliki (np. pochodne tryptaminy, dysocjanty, delirianty),
- kannabinoidy syntetyczne, substancje działające na receptory kannabinoidów, które wywołują działanie stymulujące, depresyjne i psychodeliczne w zależności od rodzaju substancji oraz dawki
- inne.

NSP można tylko w niewielkim zakresie wykrywać w moczu jedno- lub wieloparametrowymi szybkimi testami ICh. Nie ma wielu informacji dotyczących przydatności tych testów do diagnostyki pacjentów. Najczęściej testami ICh do NSP można wykrywać substancje, które były popularne w ubiegłych latach (np. mefedron, JWH, AB-Pinaca, α -PVP, MDPV). Nowe generacje NSP różnią się budową chemiczną i często nie wchodzą w reakcje krzyżowe z przeciwciałami stosowanymi w testach przeznaczonych do starszych NSP. Problemem jest brak zalecanych wartości odcięcia (cut-offs) dla NSP oraz brak dostępnych komercyjnych kontroli wewnętrznych i zewnętrznych do badania NSP w moczu.

4.2. Wartość wyniku uzyskanego testami/metodami immunochemicznymi

W przypadku testów i metod ICh służących do wykrywania narkotyków i NSP, analogicznie jak przy badaniu innych substancji, istnieje ryzyko uzyskania wyników błędnie pozytywnych. Dlatego wynik dodatni uzyskany testami i/lub metodami ICh wymaga potwierdzenia

metodą referencyjną opartą na innej zasadzie detekcji, szczególnie gdy nie jest zgodny z objawami występującymi u pacjenta lub w razie jakichkolwiek wątpliwości. Zalecanymi metodami referencyjnymi do potwierdzenia lub wykluczenia obecności narkotyków i NSP w moczu pacjentów dla potrzeb diagnostycznych są metody chromatograficzne (GC-MS, LC-MS, HPLC).

Komercyjne testy i w pełni zautomatyzowane metody ICh są przeznaczone do wykrywania i oznaczania grup związków, rzadziej pojedynczych substancji w ściśle określonych płynach ustrojowych. Charakteryzują się wysoką czułością i pozwalają na wykrycie analitów w bardzo małych stężeniach. Granica wykrywalności dla danej grupy związków jest podawana przez producenta. Czym niższe stężenie, tym wynik obarczony jest większym błędem. Spowodowane jest to różną reaktywnością przeciwciał ze związkami z grupy, do wykrywania której są przeznaczone, interferencją ze składnikami matrycy i innymi związkami współobecnyymi w danym płynie ustrojowym. Aby wyeliminować jak największą liczbę wyników błędnie dodatnich wprowadza się stężenia progowe, tzw. wartości odcięcia (cut-offs), powyżej których uzyskuje się wynik z pożądaną dokładnością. Przyjęte wartości odcięcia zależą od celu badań, np. do testowania pracowników w miejscu pracy, przeprowadzania badań na obecność środków działających podobnie do alkoholu w organizmie kierowcy, monitorowania leczenia pod kontrolą stężenia.

Liczne międzynarodowe towarzystwa naukowe zalecają stosowanie różnych stężeń progowych (wartości odcięcia, cut-offs), a niektóre kraje wprowadzają odpowiednie wartości do aktów prawnych.

Nie jest jednak możliwe wyznaczenie dokładności wyniku testów jakościowych (paskowych czy kasetkowych).

4.3. Czas detekcji narkotyków w moczu

Narkotyki mogą być przyjmowane drogą doustną, wziewną (palenie, inhalacja), dożylną lub inną (np. podjęzykowo, donosowo, przez wcieranie w dziąsła). Sposób przyjęcia narkotyku wpływa na szybkość wchłaniania, na czas po jakim stężenie narkotyku w organizmie osiąga wartość maksymalną, a co za tym idzie na szybkość działania narkotyku.

Czas, przez jaki można wykryć narkotyki i inne substancje psychoaktywne w płynach ustrojowych zależy od szybkości procesów wchłaniania, biotransformacji, dystrybucji i wydalania. Czas detekcji dla moczu jest dłuższy, niż dla krwi i dodatkowo zależy od tego, czy substancja została przyjęta jednorazowo, czy przewlekłe. Może się wydłużyć przy przewlekłym przyjmowaniu oraz niewydolności narządowej (schorzenia nerek, niewydolność wątroby), lub skrócić na skutek wdrożonej procedury leczenia.

W laboratoriach medycznych zalecanym materiałem do badania obecności narkotyków i substancji psychoaktywnych dla celów diagnostyki klinicznej oraz badania abstynencji pacjentów jest mocz, dlatego poniższe opracowanie dotyczy tego materiału.

Przybliżony czas detekcji narkotyków i niektórych substancji psychoaktywnych w moczu podano w Tabeli 3.

Tabela 3.
Czas detekcji wybranych narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu [11].

Analizowany związek lub grupa	Czas detekcji w moczu	
	jednorazowe przyjęcie	stosowanie przewlekłe
Amfetamina i jej pochodne	48 h	7 dni
Metamfetamina	48 h	
Ekstazy (MDMA)	48 h	
Benzodiazepiny	3 dni (krótkodziałające)	
	30 dni (długodziałające)	
Fencyclidina (PCP)	8 dni	
Kokaina (Benzoiloeckgonina – metabolit)	2–4 dni	7 dni
THC (Marihuana)	3 dni	5–7 dni (kilka razy w tygodniu)
		10–15 dni (codziennie)
		> 30 dni (długoterminowe uzależnienie)
Opiaty	48–72 h	7 dni
Heroina (Morfina – metabolit Heroiny)	2–4 dni	
Morfina	48–72 h	
Kodeina	48 h	
Hydromorfon	2–4 dni	
Metadon	3 dni	

4.4. Zleceniodawcy i pacjenci

Zleceniodawcą badań w kierunku narkotyków i innych substancji psychoaktywnych może być szpital, poradnia, ambulatorium przy areszcie śledczym lub więzieniu oraz podmiot prywatny. Pacjentem może być osoba zatruta, uzależniona lub podejrzewana o przyjmowanie narkotyków, hospitalizowana, leczona ambulatoryjnie lub osoba prywatna (Tabela 4). Badanie obecności narkotyków w moczu ma na celu ustalenie przyczyny zatrucia, rodzaju uzależnienia oraz kontroli abstynencji.

W przypadku badań narkotyków w moczu należy uwzględnić zapisy o prawach pacjenta (w tym pacjenta nieletniego) do wyrażenia zgody na świadczenia diagnostyczne lub jej brak opisane w Ustawie o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [37].

Tabela 4.

Zleceńodawcy, pacjenci i cel wykonywania badań narkotyków i innych substancji psychoaktywnych w moczu w medycznym laboratorium diagnostycznym

Zleceńodawca	Pacjent	Cel badania
Szpital	Zatruty narkotykiem lub inną substancją psychoaktywną leczony w szpitalu	Ustalenie przyczyny zatrucia
	Uzależniony od narkotyków leczony w szpitalu	Ustalenie, jakie substancje pacjent przyjmuje, od jakich jest uzależniony
Poradnia leczenia uzależnień	Uzależniony od narkotyków leczony ambulatoryjnie	
Ambulatorium przy areszcie lub więzieniu	Podejrzany o przyjmowanie narkotyku lub uzależniony	Kontrola abstynencji w trakcie leczenia
Osoba prywatna	Osoba prywatna	Kontrola abstynencji członka rodziny lub wychowanka (w tym osoby nieletniej) przez rodzica lub opiekuna
		Badanie abstynencji od narkotyków wymagane przez pracodawcę (np. przed wyjazdem do pracy za granicę)
		Inne

W każdym z wymienionych przypadków wynik badania na obecność narkotyków w organizmie pacjenta, autoryzowany przez diagnostę laboratoryjnego, będzie interpretowany jako diagnostyczny.

5. Faza przedanalityczna

Laboratoria medyczne, w których wykonuje się badania przesiewowe w kierunku obecności narkotyków i innych substancji psychoaktywnych w moczu są odpowiedzialne za przygotowanie procedury zlecenia badań oraz pobierania, przechowywania i transportu materiału zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [25]. W przypadku uzyskania wyników pozytywnych lub wątpliwych należy zabezpieczyć materiał, aby na życzenie zleceńodawcy możliwe było wykonanie badań potwierdzających.

Jednostki zlecające powinny być pisemnie poinformowane o warunkach i wymogach dotyczących wyżej wymienionych zagadnień. Osobom zgłaszającym się indywidualnie do laboratorium w celu wykonania oznaczeń narkotyków należy przekazać wszystkie informacje o badaniu. W tym celu laboratorium powinno sporządzić pisemny formularz – „zlecenie na wykonanie badania toksykologicznego w celach komercyjnych”, zawierający dane jednost-

ki wykonującej badanie, dane pacjenta (zleceniodawcy), wyszczególnione badania, o które wnioskuje pacjent oraz oświadczenie pacjenta o tym, że:

- został poinformowany o metodzie wykonania badania i interpretacji wyniku,
- badanie laboratoryjne zostanie wykonane w celach diagnostyczno-klinicznych,
- nie stosował żadnych sposobów mających na celu zafałszowanie wyniku badania.
- materiał dostarczony do laboratorium (mocz) należy do badanego pacjenta/zleceniodawcy/płatnika.

Pacjent wypełnia formularz osobiście.

Personel medyczny odpowiedzialny za fazę przedanalityczną, (tj. lekarze, pielęgniarki, sanitariusze), a także osoby odpowiedzialne za transport materiału powinny być zapoznane i przeszkolone w odpowiednim zakresie dotyczącym oznaczania narkotyków i substancji psychoaktywnych. Fakt zapoznania się z procedurą oraz szkolenia powinny zostać udokumentowane.

5.1. Pobranie materiału

W laboratoriach medycznych badania obecności narkotyków i innych substancji psychoaktywnych wykonuje się w pojedynczej porcji moczu, którą należy pobrać do jednorazowego pojemnika. Pojemnik z moczem powinien być szczelnie zamknięty, oznaczony imieniem, nazwiskiem i PESEL-em pacjenta lub w inny sposób pozwalający jednoznacznie zidentyfikować pacjenta (np. poprzez zastosowanie odpowiedniego kodu). Pojemnik powinien pozostać zamknięty do momentu dostarczenia do laboratorium. Materiał powinien być bezzwłocznie dostarczony do laboratorium. Zalecane jest transportowanie materiału w opakowaniach zapewniających niską temperaturę, tj. 4–8°C. Jeżeli materiał nie może być natychmiast dostarczony do laboratorium, można go przechować w temp. 4–8°C maksymalnie przez 48 h. Dłuższe przechowywanie wymaga zamrożenia w temperaturze –20°C. Materiał powinien być dostarczony jak najszybciej ze względu na znaczenie diagnostyczne wyniku (od wyniku uzależniona jest decyzja o odpowiednim wdrożeniu procedur leczniczych).

Razem z próbką do laboratorium należy dostarczyć skierowanie lub dokonać zlecenia drogą elektroniczną zgodnie z wewnętrznymi zasadami obowiązującymi w danej jednostce. Zlecenie na wykonanie oznaczeń powinno spełniać wymogi podane w Rozporządzeniu MZ w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [25]. Podczas przyjęcia szczególną uwagę należy zwrócić na kompletność informacji, które powinny być na zleceniu, tj.:

- dane pacjenta (imię, nazwisko, PESEL, płeć);
- dane zleceniodawcy (nazwa szpitala, oddziału, poradni itp.);
- podpis i pieczęć lekarza zlecającego;
- podpis osoby pobierającej materiał;
- data i godzina pobrania materiału;
- data i godzina dostarczenia materiału do laboratorium.

UWAGA: Przy dużej rozbieżności pomiędzy datą i godziną pobrania a dostarczenia materiału do laboratorium należy ten fakt odnotować i poinformować lekarza zlecającego o stwierdzonych niezgodnościach oraz ich ewentualnym wpływie na wynik.

5.2. Fałszowanie moczu

Badanie moczu na obecność narkotyków i innych substancji psychoaktywnych wiąże się z ryzykiem zafałszowania badanego materiału przez pacjenta.

Możliwa jest podmiana próbki moczu na taki, który pozbawiony jest poszukiwanej substancji pochodzący od innego pacjenta, syntetyczny mocz lub mocz zwierzęcy. Zdarzają się próby zastąpienia moczu innym płynem, np. sokiem jabłkowym lub herbatą. Możliwe jest rozcieńczenie moczu wodą lub dodawanie do moczu różnych substancji chemicznych, takich jak azotany (III) (dawniej azotyny), azotan (V) sodu lub potasu, krople do oczu, nadtlenek wodoru, perhydrol, pirydyna, chromiany, halogeny lub aldehyd glutarowy. Związkami maskującymi mogą być produkty, które każdy znajdzie u siebie w domu np. wybielacz, ocet, mydło w płynie, kwasek cytrynowy czy silne środki czyszczące zawierające wodorotlenek sodu lub związki chloru. Większość tego typu manipulacji można wykryć badając ciężar właściwy i kreatyninę w moczu lub wykonując badanie testem paskowym do analizy moczu. Dostępne są też testy paskowe dedykowane do badania zafałszowania moczu (*Urine test strips for adulteration*), którymi można sprawdzić następujące parametry: stężenie kreatyniny, pH, ciężar właściwy, obecność azotanów, pirydyny, chromianów, utleniaczy i aldehydu glutarowego. Sposoby zafałszowania moczu oraz rozpoznania manipulacji zestawiono w Tabeli 5.

Tabela 5.
Sposoby zafałszowania moczu i wykrywania manipulacji.

Rodzaj manipulacji	Sposób wykonania manipulacji	Sposób rozpoznania
Rozcieńczenie	Wypicie dużej ilości płynów przed oddaniem moczu	Ocena barwy, temperatury, badanie stężenia kreatyniny, pomiar ciężaru właściwego
	Przyjęcie leków moczopędnych	
	Rozcieńczenie moczu poza organizmem (dodatek wody)	
Dodatek innych substancji, związków utleniających lub redukujących, które mają przyspieszyć rozkład badanych analitów	Dodatek środków czystości	Pomiar pH, ocena wyglądu (piana), barwy, woni, zastosowanie testu paskowego do badania zafałszowania moczu
	Dodatek kwasów, zasad	
	Dodatek aldehydu glutarowego	Zastosowanie testu paskowego do badania zafałszowania moczu
	Dodatek azotanów	
	Dodatek nadtlenuków	
Dodatek witamin, leków	Analiza chromatograficzna	
Podmiana materiału		Kontrola w trakcie pobierania próbki
		Badania genetyczne

Zaleca się, aby w procedurze pobierania moczu uczestniczył pracownik medyczny tej samej płci co osoba badana lub zastosowany był monitoring. Pozwoli to na wyeliminowanie prób podmienienia lub zafałszowania próbki moczu. W przypadku dostarczenia moczu przez pacjenta/płatnika wymagana jest deklaracja o pochodzeniu udostępnionego materiału biologicznego.

Jeżeli pobranie moczu odbyło się bez nadzoru, należy to zaznaczyć na skierowaniu oraz wyniku badania.

6. Faza analityczna

Do badania narkotyków w moczu w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce stosuje się głównie metody ICh: szybkie testy jakościowe oraz metody zautomatyzowane. Tylko nieliczne laboratoria medyczne mają możliwość wykonania badań metodami referencyjnymi (GC-MS, LC-MS, HPLC).

6.1. Szybkie testy jakościowe immunochemiczne

Są to jednostopniowe testy jedno- lub wieloparametrowe, które bazują na specyficznych reakcjach zachodzących pomiędzy antygenami i przeciwciałami. Ich istotą jest współzawodnictwo narkotyku obecnego w próbce badanej (antygeny) oraz jego postaci koniugowanej (wzorca ze znacznikiem) o miejsca wiązania na ograniczonej liczbie przeciwciał osadzonych na membranie.

Pod względem budowy można je podzielić na:

- **Paskowe testy zanurzeniowe** – mają formę jednego lub kilku pasków z naniesionymi przeciwciałami. Pasek testowy zanurza się w moczu zgodnie z procedurą producenta. Po wyjęciu z moczu należy pasek położyć w pozycji poziomej i odczekać odpowiedni czas konieczny na wędrówkę badanej próby z wykorzystaniem sił kapilarnych do pola odczytu.
- **Testy kasetkowe** – mają formę plastikowej kasetki, jedno- lub wieloparametrowej. Próbkę moczu nanosi się do jednego lub kilku portów kasetki przy pomocy dołączonej do testu pipetki zgodnie z procedurą podaną przez producenta i odczekaże określony czas konieczny na jej dotarcie do pola odczytu.

W obydwu rodzajach testów odczyt wyniku musi być wykonany po określonym przez producenta czasie. Jeśli w badanej próbce znajduje się narkotyk w stężeniu większym od czułości testu, dochodzi do wysycenia przeciwciał oraz zahamowania reakcji z testowym koniugatem narkotyk-barwnik. W efekcie na membranie w polu odczytu w odpowiedniej dla danego związku pozycji nie pojawia się barwna linia. Jeśli próbka nie zawiera narkotyku, z przeciwciałami wiąże się testowy koniugat, o czym świadczy barwna linia powstająca obok linii kontrolnej. Linia kontrolna musi być wyraźnie widoczna w okienku każdej kasetki, spełnia ona bowiem rolę kontroli wewnętrznej, sprawdzającej prawidłowe przeprowadzenie procedury.

Dostępne są też komercyjne testy, w których odczyt wyniku jest odwrotny, t.j. o dodatnim wyniku świadczy linia barwna, a o ujemnym brak linii. Informacja, który wynik jest dodatni, a który ujemny, powinna być umieszczona przez producenta na teście.

Testy paskowe (zanurzeniowe) i kasetkowe nie wymagają dodatkowego sprzętu, specjalnych warunków do przechowywania reagentów i wykonywania procedury pomiarowej. Można je stosować w każdym laboratorium medycznym, a wykonanie jest proste i po krótkim szkoleniu może być przeprowadzone przez każdego diagnostę laboratoryjnego.

Szybkie testy mają charakter przesiewowy i z pewnymi zastrzeżeniami, pozwalają na odróżnienie próbek pozytywnych, zawierających narkotyk od negatywnych. Wyniki są dostępne w trybie cito i wymagają potwierdzenia metodą referencyjną (GC-MS, LC-MS, HPLC). Interpretując wyniki szybkich testów należy pamiętać o licznych reakcjach krzyżowych, którymi są one obarczone (Tabela 7).

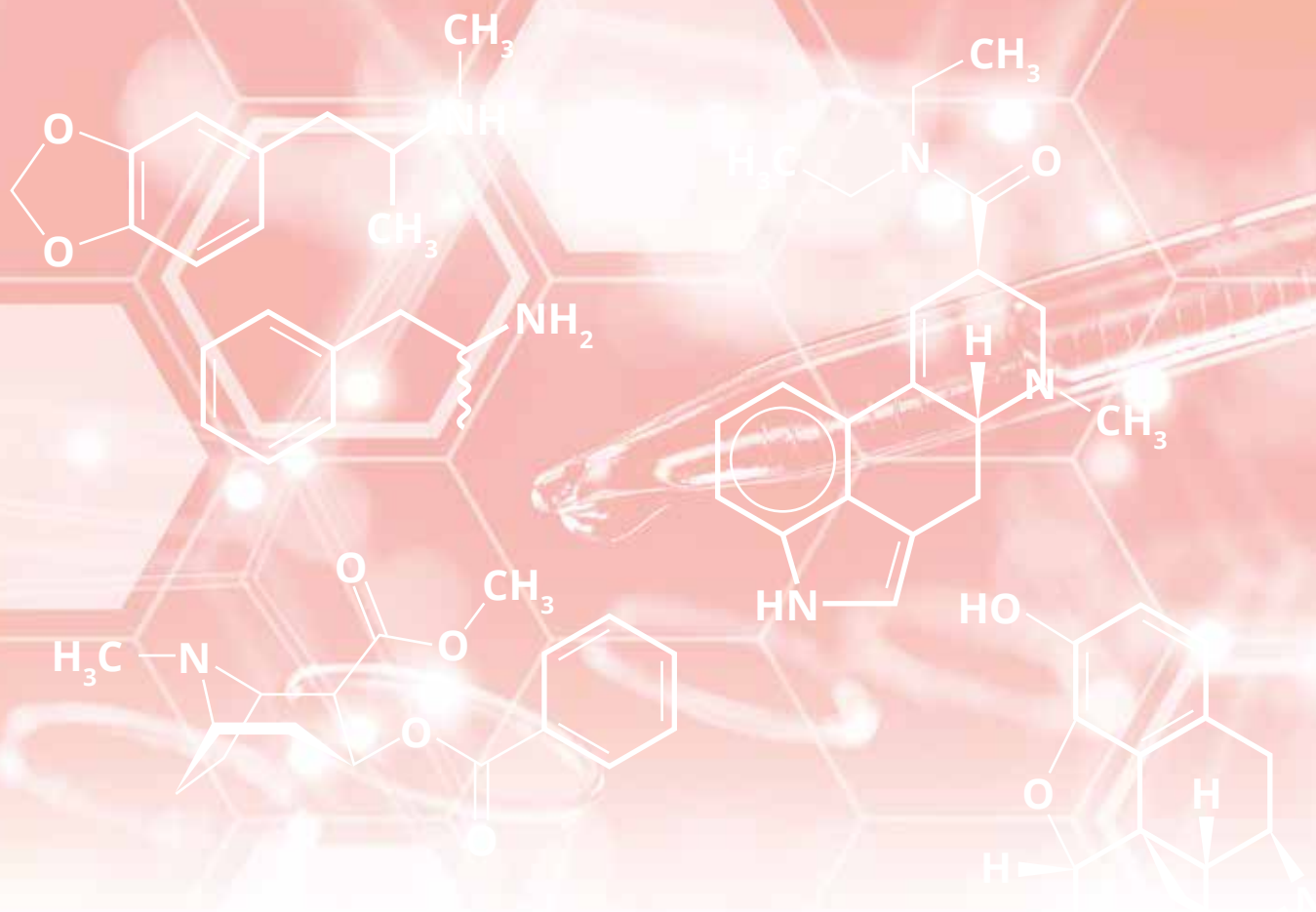
6.1.1. Wartość odcięcia (cut-off)

Producenci testów do badania narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu oferują testy o różnych czułościach. W chwili obecnej nie istnieją w Polsce akty prawne, na które można byłoby się powołać przy wyborze wartości odcięcia i czułości testów dla laboratoriów medycznych w celu ograniczenia otrzymania wyników błędnie dodatnich. Zaleca się stosowanie wartości odcięcia zaproponowane przez międzynarodowe organizacje zajmujące się m.in. oceną dostępnych testów i metod do wykrywania narkotyków i substancji psychoaktywnych, tj. *Swiss Working Group for Drugs of Abuse Testing (AGSA)*, *The Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)*, *National Institute on Drug Abuse (NIDA)* [29, 30]. Wartości cut-off dla testów i metod ICh do oznaczania narkotyków w moczu zalecane do stosowania w laboratoriach medycznych zestawiono w Tabeli 6.

Nazwa badania	Wartość odcięcia [ng/ml]
Amfetamina	500
Benzodiazepiny	300
Buprenorfina	10
Fencyklidyna	25
Fentanyl	10
Ketamina	1000
Kokaina	300
LSD	0,5
MDA	500
MDMA (Ekstazy)	500
Metadon	300
Metamfetamina	500
Opiaty/Morfina	300
THC (Marihuana)	50
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)	1000

Tabela 6.

Najniższe wartości odcięcia (cut-off) dla moczu zalecane do stosowania w laboratoriach medycznych przy badaniu narkotyków metodami immunochemicznymi (ICh) (SAMHSA Analytes and Their Cutoffs; Federal Register, 2008) [29]; Swiss Guidelines Committee for Drugs of Abuse Testing, 2013 [30].



Nie zaleca się stosowania szybkich testów o niższych czułościach, niż podano w Tabeli 6. Biorąc pod uwagę małą specyficzność testów ICh należy pamiętać, że im niższa wartość odcięcia, tym wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyników błędnie dodatnich, chociaż okno detekcji ulega poszerzeniu.

Zastosowanie wyższych wartości cut-off może zmniejszać wpływ leków i używek stosowanych przez pacjenta na wynik i ograniczyć liczbę wyników błędnie pozytywnych, ale równocześnie skraca czas detekcji narkotyku i może być przyczyną wyników błędnie ujemnych.

6.1.2. Reakcje krzyżowe

Metody ICh służą do badań grupowych narkotyków i innych substancji psychoaktywnych. Stosowane odczynniki (przeciwciła) nie są specyficzne dla jednej substancji i mogą reagować z całą grupą związków o zbliżonej strukturze, np. w przypadku badania w kierunku opiatów, uzyskuje się dodatnią reakcję nie tylko z morfiną, ale również z heroiną, kodeiną, monoacetylmorfiną czy innymi metabolitami morfiny.

Reakcje krzyżowe mogą być przyczyną wyników błędnie pozytywnych lub zawyżonych. W Tabeli 7 podano przykłady najczęściej opisywanych czynników, które wchodzi w reakcje krzyżowe i generują wyniki błędnie pozytywne lub zawyżone w badaniach narkotyków w moczu metodami ICh.

Tabela 7.

Czynniki interferujące, które są przyczyną błędnie pozytywnych wyników narkotyków w moczu przy wykonywaniu badania metodami immunochemicznymi [7].

Nazwa oznaczenia	Substancja interferująca	Składnik diety	Stany chorobowe
Alkaloidy opium (Morfina, Heroina)	Chinina, Dekstrometorfan, Dihydrokodeina, Fluorochinolonowe Antybiotyki, Hydrokodon, Hydromorfon, Kodeina, Papaweryna, Prokaina, Propoksyfen, Ryfampicyna	tonik, produkty cukiernicze zawierające mak (nawet do 48 h od konsumpcji)	zaburzenia funkcji nerek i wątroby, cukrzyca
Amfetamina / Metamfetamina	Amantadyna, Bupropion, Chlorpromazyna, Dekstrometorfan, Desipramina, Efedryna, Fenfluramina, Fenmetrazyna, Fentermina, Fenylefryna, Fluoksetyna, Kwetiapina, Loratadyna, Metyldopa, Metylofenidat, Pemolina, Prokainamid, Pseudoefedryna, Ranitydyna, Selegilina, Trazodon	suplementy zawierające guaranę i kofeinę (najczęściej spotykane wyniki błędnie dodatnie)	zaburzenia funkcji nerek i wątroby, cukrzyca
Ekstazy (MDMA)	Arypiprazol, Benzfetamina, Deksfenfluramina, Dezoksyfedryna, Efedryna, Fenylopropanolamina, Fenfluramina, Oksymetazolina, Pseudoefedryna, Selegilina		zaburzenia funkcji nerek i wątroby, cukrzyca
Fencyklidyna (PCP)	Chlorpromazyna, Difenhydramina, Doksylicyna, Petydyna, Tiorydazyna, Tramadol		zaburzenia funkcji nerek i wątroby, cukrzyca
Kokaina	Amoksylicyna, Ampicylina, Bupiwakaina		
Metamfetamina	Bupropion, Fenkamina, Fentermina, Ranitydyna, Selegilina		
LSD (dietyloamid kwasu D-lizergowego)	Fentanyl, Sertralina, Tiorydazyna, Trazodon, Triprolidyna, Werapamil		
Tetrahydrokanabinole (THC, THCCOOH)	Diflunizal, Dronabinol, Efawirenz, Inhibitory pompy protonowej (Deksansoprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol), Niesteroidowe leki przeciwzapalne (Etodolak, Ibuprofen, Ketoprofen, Kwas meklofenamowy, Kwas niflumowy, Naproksen, Piroksykam, Tolmentin), Prometazyna, Witamina B2, Witamina B12		
Metadon	Amitryptylina, Dicyklomina, Leki przeciwhistaminowe, Prometazyna, Tramadol		
Pochodne benzodiazepiny	Bactrim, Difenhydramina, Flupentiksol, Oksaprozyna, Sertralina		
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Cyklobenzapryna, Cyproheptadyna, Difenhydramina, Fenotiazyny pochodne (Chlorpromazyna, Perfenazyna, Tiorydazyna, Trimeprazyna), Karbamazepina		

Należy pamiętać o tym, że **testy ICh do badania narkotyków w moczu mogą dawać dobrą odpowiedź na obecność nieaktywnych metabolitów narkotyków w badanym materiale i słabą na obecność samego narkotyku**. Tak się dzieje w przypadku badania w moczu kokainy (oznaczamy benzoiloeogoninę – metabolit kokainy) i THC (oznaczamy 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH – metabolit Δ^9 -THC). Metabolity wydalają się z moczem dłużej.

6.2. Metody ICh zautomatyzowane

Rynek metod i analizatorów ICh dysponuje gotowymi zestawami odczynników dla wybranych narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu. Najczęściej są to homogenne metody ICh (np. FPIA, EMIT, CMIA i inne). Cechują się dużą czułością, opierają się na odczycie odpowiedniego znacznika (enzym, absorbancja, polaryzacja), którego poziom lub aktywność zmienia się w trakcie procedury pomiarowej. Te techniki dają możliwość wyboru wartości odcięcia oraz zakresów stężeń dla interpretacji półilościowej.

Podobnie jak w przypadku szybkich testów ICh jest to badanie ukierunkowane na grupę związków (pochodne amfetaminy, opiaty, tetrahydrokanabinole itp.). Zaleca się stosowanie punktów odcięcia takich samych jak dla szybkich testów kasetowych i paskowych i traktowanie tych badań jako jakościowe lub półilościowe. Zautomatyzowane metody ICh nie są pozbawione ryzyka uzyskania wyników błędnie pozytywnych na skutek interferencji i reakcji krzyżowych związków o podobnej strukturze (Tabela 7). Informacje na temat możliwych interakcji i reakcji krzyżowych udostępnione przez producenta testu są do wglądu w laboratorium medycznym.

Zautomatyzowane metody ICh nie mogą być traktowane jako metody potwierdzające dla badań narkotyków wykonanych szybkimi testami ICh.

Jednak trzeba podkreślić, że wyniki badań w kierunku narkotyków uzyskane przy pomocy analizatorów ICh są bardziej wiarygodne, niż uzyskane szybkimi testami. Metoda półilościowa umożliwia pomiar stężeń w ustalonych zakresach. Wyniki są dostępne w trybie cito, jednak wymagają potwierdzenia metodami referencyjnymi (HPLC, GC-MS, LC-MS). Wyniki należy interpretować z uwzględnieniem celu badania, wywiadu lekarskiego i stanu klinicznego pacjenta. Nie zaleca się rozcieńczenia moczu w przypadku stężeń powyżej najwyższej wartości użytego kalibratora w teście. Obowiązującą jednostką stosowaną w badaniach półilościowych w kierunku substancji psychoaktywnych w moczu są nanogramy na mililitr (ng/ml).

Należy pamiętać, że testy wykrywające ten sam antygen – grupę narkotyków, (np. opiaty) lub rzadziej określony narkotyk (np. morfinę), pochodzące od różnych producentów mogą różnić się czułością, specyficznością i selektywnością, a co za tym idzie przydatnością diagnostyczną.

Heterogenne metody ICh (ELISA, *Biochip microarray*) różnią się od metod homogennych procedurą oraz sposobem odczytu, czyli techniką spektrofotometryczną dla ELISA lub techniką mikromacierzową dla *Biochip microarray*. Zaletą metody mikromacierzowej jest automatyzacja procedury, duża specyficzność (większa, niż w metodach homogennych), co pozwala na zastosowanie obniżonych wartości odcięcia oraz jednoczesowe oznaczenie

wielu substancji w jednym cyklu pomiarowym. Metody te cechuje LOD niższa niż w metodach ICh homogennych, a także możliwość wykonania wielopunktowej kalibracji i uzyskania wyników ilościowych. Praktycznie nie są stosowane w laboratoriach medycznych w Polsce ze względu na duży koszt pojedynczego badania.

6.3. Metody potwierdzające

W każdym wypadku, gdy wyniki uzyskane metodami ICh nie korelują ze stanem klinicznym lub są kwestionowane przez lekarza i/lub pacjenta, należy wykonać potwierdzenie wybraną metodą referencyjną (GC/MS, LC/MS, HPLC). Rodzaj metody oraz system detekcji powinien być dobrany odpowiednio do rodzaju analitu.

Identyfikacja substancji opiera się w tych metodach na porównaniu widm (masowych lub spektrofotometrycznych) substancji obecnych w próbce badanej z widmami z biblioteki, a następnie analizie substancji wzorcowej dodanej do tego samego rodzaju matrycy, czyli moczu, w tych samych warunkach analitycznych. Każde laboratorium powinno tworzyć własną bibliotekę dla danego aparatu. Własna biblioteka widm powinna być na bieżąco aktualizowana i uzupełniana o widma nowych leków oraz NSP.

Metody chromatograficzne sprzężone ze spektrometrią mas cechują niskie wartości LOD i LOQ, wysoka specyficzność, czyli możliwość jednoznacznego oznaczenia analitu w obecności endogennych interferentów matrycy oraz selektywność, czyli zdolność rozdzielenia badanego analitu od innych składników próbki (leków, suplementów, składników żywności i diety) nawet o podobnej budowie.

Ograniczeniem stosowania tych metod w laboratoriach diagnostycznych są: duży koszt aparatury i jej użytkowania, konieczność przeszkolenia personelu w zakresie obsługi chromatografów, interpretacji chromatogramów i widm, pracochłonność procedury przygotowania próbki oraz wydłużony czas oczekiwania na wynik (wyniki nie są dostępne w trybie cito).

7. Faza postanalityczna

Akceptacja, zatwierdzenie i autoryzacja wyniku badania narkotyków i substancji psychoaktywnych w materiale biologicznym mogą być wykonane tylko przez osobę do tego uprawnioną zgodnie z Ustawą o diagnostyce laboratoryjnej [33] i Rozporządzeniem MZ w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne [27].

Wskazane jest dodatkowo doświadczenie w zakresie diagnostyki toksykologicznej, interpretacji wyników badań narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu, a także świadomość odpowiedzialności prawnej za wydane wyniki.

W całodobowych laboratoriach medycznych o profilu toksykologicznym, zalecane są dodatkowe kwalifikacje personelu:

- specjalizacja z laboratoryjnej toksykologii medycznej lub toksykologii;
- certyfikat ukończenia kursu z dziedziny toksykologii kliniczno-sądowej organizowany pod patronatem KIDL;

- staż w laboratorium medycznym o profilu toksykologicznym, w którym dysponuje się metodami ICh i chromatograficznymi z różnymi rodzajami detekcji oraz zatrudnia co najmniej jednego specjalistę z zakresu laboratoryjnej toksykologii medycznej.

7.1. Interpretacja wyników

Badanie obecności narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu pacjentów wykonywane w szpitalnych laboratoriach diagnostycznych służy wyłącznie do celów diagnostyki medycznej. Oznaczenia dla celów sądowych są regulowane odrębnymi przepisami.

W sprawozdaniu z wynikami badań laboratoryjnych powinny znaleźć się informacje, w jakim materiale badanie zostało wykonane, kiedy materiał pobrano, kiedy dostarczono do laboratorium i jaką metodą wykonano badanie. Należy dodatkowo podać granicę detekcji lub wartość odcięcia (cut-off) zastosowanej metody, a przy podawaniu zakresów stężeń w metodach półilościowych stosowanie jednostek ng/ml.

Zalecany jest dodatkowy komentarz z informacją, czy badanie wykonano metodą specyficzną i selektywną. Jeżeli zastosowano przesiewową metodę ICh (np. szybki test kasetowy lub paskowy), należy poinformować zleceniodawcę o konieczności wykonania badań potwierdzających metodą referencyjną. Taki wymóg jest umieszczany przez producentów i dystrybutorów w ulotkach do szybkich testów i metod ICh. Dodatkowo w sprawozdaniu z wynikiem powinna znaleźć się informacja o możliwych interferencjach spowodowanych przez leki i inne substancje, w tym NSP współprzyjmowanych przez pacjentów. Ulotki producenta testów używanych przez laboratorium zawierające wykaz substancji, które zostały przebadane pod kątem możliwych interferencji oraz procentową wartość określającą prawdopodobieństwo uzyskania wyniku prawdziwego muszą być w dostępnym do wglądu w laboratorium.

Prosty sposób wykonania narkotestów nie przekłada się na łatwą interpretację uzyskanych przy ich pomocy wyników. Przyczyną jest ograniczona specyficzność metod ICh, na których opierają się testy. Może to prowadzić do uzyskania wyników błędnych (zarówno dodatnich jak i ujemnych), co rzutuje nie tylko na postępowanie lecznicze wobec pacjenta, ale też (zwłaszcza w przypadku wyników błędnie dodatnich), może mieć dla niego konsekwencje prawne.

Lekarz musi mieć świadomość, jaka jest wiarygodność zastosowanej metody diagnostycznej, natomiast diagnosta laboratoryjny ma obowiązek podać jak najwięcej informacji dotyczących możliwych interferencji lub innych źródeł niepewności wyniku, które są związane z zastosowaniem danej metody analitycznej.

Wynik pozytywny uzyskany metodami ICh informuje, że w moczu pacjenta stwierdzono obecność substancji, która weszła w reakcję krzyżową z przeciwciałami testu. **Wynik pozytywny może, ale nie musi być potwierdzeniem przyjęcia substancji psychoaktywnej**, dlatego tak ważne jest poinformowanie lekarza o konieczności wykonywania badań potwierdzających, a interpretacja wyniku musi być skorelowana z wywiadem i stanem klinicznym pacjenta.

Na interpretację wyników wpływa wartość odcięcia (cut-off) testów. Przy wyższych wartościach cut-off (np. 2000 ng/ml dla opiatów, 1000 ng/ml dla amfetaminy) zmniejsza się wpływ leków, suplementów lub diety na wynik badania i maleje odsetek wyników błędnie dodatnich, które wymagają badań potwierdzających. Równocześnie wyższe wartości odcięcia skracają czas detekcji substancji, przez co rośnie prawdopodobieństwo uzyskania wyniku błędnie negatywnego.

Wynik błędnie dodatni może być efektem zastosowania zbyt niskich wartości cut-off. Uzyskanie wyników błędnie dodatnich wynika jednak najczęściej z reakcji krzyżowych pomiędzy przeciwciałami w teście a lekami, ich metabolitami lub innymi substancjami o zbliżonej strukturze chemicznej przyjmowanymi przez pacjentów. Przyczyną wyników nieprawdziwych mogą być też stany chorobowe związane np. z dysfunkcją nerek lub wątroby (Tabela 7). Nieprawidłowo przeprowadzony wywiad z pacjentem może potem wpłynąć na niewłaściwą interpretację wyniku testu.

Przy interpretacji należy też uwzględnić informację dotyczącą sposobu pobrania próby moczu, czy pobieranie odbyło się pod kontrolą i czy wykonano test wiarygodności próby moczu.

7.1.1. Interpretacja wyniku półilościowego

Przy pomocy instrumentalnych, homogennych technik ICh możliwe jest wyznaczenie przybliżonej wartości stężenia grupy związków o zbliżonej strukturze chemicznej lub rzadziej pojedynczych substancji. Stężenie substancji w pojedynczej próbce moczu zależy od różnych czynników, np. ciężaru właściwego moczu. Na podstawie wyników badań prób moczu pobranych w kolejnych dniach nie można wnioskować, czy pacjent przyjmował lub nie przyjmował w tych dniach narkotyków. Nie wykazano korelacji między stężeniami narkotyków w moczu oraz we krwi. Wyniki badań tych substancji w moczu nie korelują z objawami i stanem klinicznym pacjenta, które z kolei zależą od tego, kiedy substancja została przyjęta, czy pacjent jest uzależniony, czy wytworzyła się u niego tolerancja na wysokie dawki itp.

7.2. Przechowywanie dokumentacji medycznej i prób badanych

Należy się stosować do przepisów dotyczących dokumentacji medycznej zawartych w Ustawie o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [37] oraz Rozporządzeniu MZ w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania [26]. Zgodnie z wymienionymi aktami prawnymi podmiot leczniczy musi przechowywać dokumentację medyczną przez 20 lat*.

Wyjątki dotyczą:

- dokumentacji medycznej w przypadku zgonu pacjenta na skutek uszkodzenia ciała lub zatrucia, która jest przechowywana przez okres 30 lat*;
- skierowań na badania lub zleceń lekarza, które są przechowywane przez 5 lat*;
- dokumentacji medycznej dotyczącej dzieci do ukończenia drugiego roku życia, która jest przechowywana przez 22 lata.

* Licząc od końca roku kalendarzowego, w którym odpowiednio: dokonano wpisu do dokumentacji medycznej, nastąpił zgon, udzielono świadczenia będącego przedmiotem skierowania lub zlecenia.

8. Kontrola jakości

Każde laboratorium powinno prowadzić kontrolę jakości zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [25].

Laboratorium ma obowiązek prowadzenia kontroli wewnętrznych i zewnętrznych wszystkich wykonywanych badań. Należy wybrać materiały kontrolne do każdego rodzaju analizy z uwzględnieniem rodzaju materiału biologicznego oraz metody analitycznej.

Kontrole wewnętrzne

Kontrole wewnętrzne powinny być wykonywane codziennie z każdą serią prób lub z inną częstością określoną przez kierownika laboratorium lub pracowni. Sposób wykonywania kontroli powinien być zoptymalizowany i dostosowany do organizacji pracy w laboratorium, aby zapewnić wiarygodność wyników. W przypadku metod niestabilnych kontrole muszą być wykonywane z każdą serią, a przy pomiarach pojedynczych, z każdą próbą badaną.

Kontrole wewnętrzne najczęściej są dostarczane z zestawami reagentów. Jeżeli dostawca testów nie oferuje roztworów kontrolnych, należy je zakupić u innego dostawcy, przy czym należy zwrócić uwagę na stosowane czułości i wartości odcięcia, które muszą odpowiadać tym, które stosuje laboratorium. Jest to istotne przy stosowaniu szybkich testów, które najczęściej są sprzedawane bez kontroli.

Materiały kontrolne powinny być dostarczane przez niezależnego dostawcę. Jeżeli nie ma takiej możliwości (brak materiałów referencyjnych), materiałem kontrolnym mogą być roztwory przygotowane w laboratorium pod warunkiem spełniania wymogów GLP. Metodę komercyjną uznaje się za zwalidowaną, gdy współczynnik zmienności (CV) nie przekracza 15%, a przedział ufności mieści się w granicach $\pm 15\%$ jej wartości.

Kontrole zewnętrzne

W Polsce dostępnych jest kilka programów kontroli jakości wyników oferujących kontrole zewnętrzne w zakresie badań narkotyków, leków i niektórych substancji psychoaktywnych w moczu (skryning toksykologiczny w moczu), w których powinny uczestniczyć medyczne laboratoria diagnostyczne. Każdy rodzaj programu kontroli przebiega według własnego harmonogramu (kilka razy w roku lub cyklicznie co miesiąc). Celem kontroli zewnętrznej jest sprawdzenie zgodności uzyskiwanych wyników z wartościami wyznaczonymi przez wszystkich biorących udział w programie. Udział laboratorium medycznego w systemie kontroli zewnętrznej jest udokumentowany certyfikatem.

9. Podsumowanie

- Diagnostyci laboratoryjni i osoby wykonujące badania narkotyków i innych substancji psychoaktywnych w medycznych laboratoriach diagnostycznych muszą stosować się do obowiązujących aktów prawnych, które regulują wszystkie aspekty związane ze zleceniem, wykonywaniem i autoryzowaniem tego typu badań.
- Obowiązkowe są systematyczne kalibracje/kontrole wszystkich metod badania obecności narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu oraz stosowanie się do zaleceń producenta.
- Obowiązkowy jest udział laboratorium w kontrolach zewnątrzlaboratoryjnych w zakresie badania narkotyków i substancji psychoaktywnych w moczu.
- Obowiązkowe jest informowanie zleceniodawców o konieczności weryfikacji wyników wątpliwych i dodatnich metodami referencyjnymi.
- Informacje o stosowanej metodzie badania obecności narkotyków w moczu, które wpływają na interpretację uzyskanych wyników powinny być przekazane zleceniodawcom badań. Zalecane są komentarze do wyników dotyczące rodzaju zastosowanej metody, producenta testu, wartości odcięcia, specyficzności, interpretacji i przydatności diagnostycznej wyniku.
- Wyniki poniżej wartości odcięcia testu należy interpretować jako wyniki ujemne lub takie, w których nie stwierdzono poszukiwanej grupy związków i/lub substancji powyżej zakładanego progu czułości.
- Wyniki badań wykonanych półilościowymi metodami ICh należy interpretować w zależności od przyjętej dawki, częstości używania badanej substancji, czasu jaki minął od spożycia do pobrania moczu i czułości zastosowanego testu.
- W szczególny sposób należy zadbać o prawidłowe pobranie i zabezpieczenie materiału do badań zgodny z obowiązującymi przepisami i aktami prawnymi.

10. Piśmiennictwo i akty prawne

1. Baselt R.C.: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Eleventh Edition. Biomedical Publications*, Foster City, California, 2017.
2. Brahm N.C., Yeager L.Y., Fox M.D., et al.: *Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens*. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Aug 15;67(16):1344–50.
3. Burstein M.: *Badanie zawartości morfiny w płynach ustrojowych osób po spożyciu produktów spożywczych zawierających mak oraz jej oznaczanie w tych wyrobach. Problemy Kryminalistyki*.
4. Dembińska-Kieć A., Naskalski J., Solnica B. (red.): *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*. Wydanie IV. Rozdz. 23 *Diagnostyka toksykologiczna*. Urban & Partner, Wrocław 2017.
5. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (2020), *Europejski raport narkotykowy 2020: Tendencje i osiągnięcia*, Urząd Publikacji Unii Europejskiej, Luksemburg, EMCDDA. www.emcdda.europa.eu/edr2020.
6. Europejskie Raporty EMCDDA. www.emcdda.europa.eu/publications.
7. False Positives on Drug Tests. www.askdocweb.com/falsepositives/.
8. Flanagan R.J., Taylor A., Watson I.D.: *Fundamentals of analytical toxicology*. Willey&Sons Ltd, England, 2007.
9. George S., Braithwaite R.A.: *Use of On-Site Testing for Drugs of Abuse*. *ClinicalChemistry* 2002, 48, 10, 1693–1646.
10. Gomółka E., Morawska A.: *Zalety i wady szybkich testów, czyli jak oznaczać narkotyki w laboratorium medycznym*. *Journal of Laboratory Diagnostics*. 2011, Vol. 47, Number 2, 197–203.
11. Harris C.R.: *The Toxicology Handbook for Clinicians*. Mosby Elsevier Inc. Philadelphia 2006.
12. Jurowski K. Piekoszewski W. (red.): *Toksykologia*. PZWL. Warszawa 2020.
13. Kapur B.M.: *False positive drugs of abuse immunoassays*. *ClinBiochem*. 2012 Jun;45(9):603–4.
14. Keary C.J., Wang Y., Moran J.R., et al.: *Toxicologic Testing for Opiates: Understanding False-Positive and False-Negative Test Results*. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012; 14(4).
15. Konieczka P., Namieśnik J.: *Ocena i kontrola jakości wyników pomiarów analitycznych*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2018.
16. Külpmann W.R.: *Clinical Toxicological Analysis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany 2009.
17. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B., Watts J.: *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Fourth Edition*. Pharmaceutical Press, London, UK, 2011.
18. Pach J. (red.): *Zarys toksykologii klinicznej*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2009.
19. Raport GIS w Polsce w sprawie środków zastępczych i NSP. www.gov.pl/web/gis/raporty-glownego-inspektora-sanitarnego-w-sprawie-srodkow-zastepczych-i-nowych-substancji-psychoaktywnych.

20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (Dz.U. z 2019 r. poz. 1285 ze zm.).
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego (Dz.U. z 2013 r. poz. 368 ze zm.).
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 lipca 2014 r. w sprawie wykazu środków działających podobnie do alkoholu oraz warunków i sposobu przeprowadzania badań na ich obecność w organizmie (Dz.U. z 2014 r. p. 948).
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz. U. 2018 r. poz. 1591).
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 2021 r. poz. 290 ze zm.).
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych(t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 1923 ze zm.).
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2020 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (Dz.U. z 2020 r. poz. 666 ze zm.).
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2004 r.w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne (Dz. U. z 2004 r. nr 43, poz. 408 ze zm.).
28. Saitman A., Park H.D., Fitzgerald R.L.: *False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review.* J Anal Toxicol. 2014 Sep;38(7):387–96.
29. SAMHSA Analytes and Their Cutoffs. www.samhsa.gov/sites/default/files/workplace/2010GuidelinesAnalytesCutoffs.
30. Swiss Guidelines Committee for Drugs of Abuse Testing, 2013. www.fasv.ch/files/Richtlinien_vers-EN_2012-11-15_mod2013-05-23.
31. Szukalski B.: *Narkotyki. Kompendium wiedzy o środkach uzależniających.* Instytut Psychiatrii i Neurologii. Warszawa 2005.
32. Teresiński G.: *Medycyna sądowa Tom 2 – Diagnostyka sądowa.* PZWL Warszawa 2020.
33. Ustawa o diagnostyce laboratoryjnej (t. j. Dz.U.z 2020 r. poz. 2061, 2401 ze zm.)
34. Ustawa z dnia 20 czerwca 1997 r. Prawo o ruchu drogowym (Dz.U. 2021 r. poz. 450 t.j.)
35. Ustawa z dnia 26 października 1982 r. o postępowaniu w sprawach nieletnich (Dz.U. z 2018 r. poz. 969 ze zm.)
36. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. z 2020 r. poz. 2050)
37. Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t. j. Dz. U. z 2020 r. poz. 849 ze zm.)



ISBN 978-83-935187-4-6



9 788393 518746