

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Designer drogok toxikokinetikai vizsgálata intoxikált droghasználók vérmintáinak analízise alapján

A kérelem iktatási száma: 155/2018-52TE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Kereszty Éva tanszékvezető egyetemi docens

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A designer drogok klinikai tüneteiről, az egyes szerek által kiváltott hatásokról, a designer drogok és farmakokinetikai jellemzőiről – éppen ezek illegálitása miatt – a klinikai gyakorlat és az igazságügyi toxikológia és igazságügyi orvostan is kevés adattal rendelkezik, bár ezen szerek fogyasztása az elmúlt időszakban robbanásszerűen elterjedt. A hazai feketepiacon jelenlévő designer drogok vérkoncentráció – hatás összefüggéseiről és toxikokinetikájáról ugyancsak kevés információ áll rendelkezésre. A jelen kutatás a

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

következő kérdésekre keres választ:

1. Milyen összefüggés áll fenn a tünetek erőssége és struktúrája, valamint a designer drogok vérkoncentrációja között az intoxikáltak megtaláláskor, illetve intézetbe történő felvételükkor?
2. Mekkora az egyes designer drogok felezési ideje a vérben?
3. Melyek azok a designer drogok, amelyek leggyakrabban okoznak egészségügyi intézményben történő ellátást igénylő állapotot, mérgezést?
4. A jelen vizsgálat során nyert mérési és klinikai vizsgálati anyagokat össze kívánjuk vetni a korábbi vizsgálatokból intézetünk laboratóriumában nyert és ugyancsak anonim módon kezelt mérési adatokkal és klinikai eredményekkel.

A kérdések megválaszolása csak a designer drogok által intoxikált betegek idősorosan biztosított vérmintáinak analízisével lehetséges, mert csak így biztosítható a klinikai tünetekkel összhangban álló és az intoxikált állapotot szakmailag részletesen rögzítő, korrekt dokumentáció.

Várható eredmények

A vérminták analízisével megállapítható, hogy a vizsgálati időszakban melyek azok a designer drogok, amelyek leggyakrabban okoznak intoxikációt. A beérkezéskor levett vérmintában mért koncentráció és a megtaláláskor/felvételkor megfigyelt tünetek jellege az illető anyag tünettanára vonatkozó ismereteket szolgáltat, míg a felezési idő a vérből történő kiürülés sebességére ad új információt. Az eredmények felhasználhatóak egyrészt az intoxikált betegek kezelésének tervezésében, másrészt a felezési idő ismerete lehetővé teszi az igazságügyi orvos-szakértők számára a drogfogyasztás közelítő időpontjának meghatározását, amelynek fontos szerepe van a kriminológiai gyakorlatban.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

- 1.) K.E. Hofer, K. Faber, D.M. Müller, T. Hauffe, U. Wenger, H. Kupferschmidt, C. Rauber-Lüthy: Acute toxicity associated with the recreational use of the novel psychoactive benzofuran N-methyl-5-(2-aminopropyl)benzofuran. *Annals Emergency Med.*; 69, 79-82 (2017).
- 2.) L.J. Schep, R.J. Slaughter, J.A.I. Vale, D. Michael, B. & P. Gee: The clinical toxicology of the designer „party pills” benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine. *Clin. Toxicol.*; 49,131-141 (2011).
- 3.) L. Institóris, E. Hidvégi, A. Dobos, É. Sija, É. Kereszty, L.B. Tajti, G.P. Somogyi, T. Varga: The role of illicit, licit, and designer drugs in the traffic in Hungary. *Forensic Sci. Int.* 275, 234-241 (2017)
- 4.) Zs. Árok, T. Csesztregi, É. Sija, T. Varga, É. Kereszty, R.A. Tóth, L. Institóris: Changes in illicit, licit and stimulant designer drug use patterns in South-East Hungary between 2008 and 2015. *Legal Med.* 28, 37-44 (2017)
- 5.) L. Institóris, Zs. Árok, K. Seprenyi, T. Varga, G. Sára-Klausz, É. Keller, R.A. Tóth, É. Kereszty, K. Róna: Frequency and structure of stimulant designer drug consumption among suspected drug users in Budapest and South-East Hungary in 2012–2013. *Forensic Sci. Int.* 248, 181-186 (2015)
6. L. Institóris, A.R. Tóth, A. Molnár, Zs. Árok, É. Kereszty, T. Varga.: The frequency of alcohol, illicit and licit drug consumption in the general driving population in South-East Hungary. *Forensic Sci. Int.* 224, 37-43 (2013)

7.) A.R. Tóth, K. Kovács, Zs. Árok, T. Varga, É. Kereszty, L. Instítóris: The role of stimulant designer drug consumption in three fatal cases in south-east Hungary in 2011. *Romanian J. Legal Med.* 21, 275-280 (2013)

8.) Kovács K, Tóth A R., Kereszty É.M: Új dizájner drog: metilonfogyasztással összefüggő haláleset (A new designer drug: Methylone related death). *Orv. Hetil.* 153:(7) 271-276 (2012)

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Mintavétel: A drog intoxikáció miatt az SBO-ra (korábbi Baleseti Belgyógyászati Osztály) kerülő betegek közül feltételezhetően designer drog mérgezéses betegektől történik vérvétel, benttartózkodásuk 0., 1., 3., és 5. órájában. Egy minta mintegy 5-10 ml vér levételét jelenti. A mintavétel a betegbe az ellátás érdekében behelyezett branül használatával történik. A betegnek az ellátás általános eljárásain túl többlet megterhelése nincs. Kizárólag a legalább két mintát biztosító esetek kerülnek a vizsgálatba.

A mintavétel helye a Péterfy S. Utcai Kórház és Baleseti Központ Sürgősségi Betegellátó Osztály és Klinikai Toxikológia. Az intézménybe történő felvételkor a parenterális gyógyszerbevitel érdekében a betegek branült kapnak, amelyen keresztül a mintavétel is elvégezhető. A mintavétel adatlapja a mintavétel idejét, a mintavevő személy szignóját és a hozzávetőleges testtömeget tartalmazza a beteg nevéen túl.

A nem designer drog intoxikációval bekerülő betegek nem vesznek részt a vizsgálatban.

A bekerülő kábítószer mérgezéses állapotban lévő beteg érvényes beleegyező nyilatkozatot tenni nem tud, de a drogok vérszintjének mérése kizárólag ezen betegcsoport esetében lehetséges és előre tett beleegyezésen alapuló kísérlet a drogmérgezésre vonatkozóan nem állítható be. A beteg távozására már rendezett tudatállapotban (GCS 14-15) kerül sor, ekkor kapják a betegek a „Betegtájékoztatót” amelynek alapján rendelkezhetnek arról, hogy a kutatási célú minták vizsgálat nélkül kerüljenek megsemmisítésre. A Betegtájékoztató tartalmazza a vizsgálatok célja mellett az anonim adatkezelésre vonatkozó részletes tájékoztatást is. Amennyiben a beteg nem egyezik bele a vérmintái analízisébe, azt a „Beleegyező nyilatkozatban” aláírásával igazolja. A nyilatkozat a kezelőorvosnál marad. A betegek kutatásban szükséges klinikai adatait a betegellátás során a kezelőorvos veszi fel, a minták a zárójelentéssel kerülnek a vizsgálati laboratóriumba, ahol az azonnali anonimizálás megtörténik, a továbbiakban az adatok kizárólag anonim formában kerülnek feldolgozásra, a zárójelentés egyidejűleg megsemmisítésre kerül. Ugyanezen anonimizált kódszám kerül a vérmintákra is. Ugyanígy járunk el a mintavételi adattal is.

A beteg beleegyezésének hiánya esetén a kutatási minták és a mintavételi adatlap megsemmisítésre kerülnek a mintavételi helyen.

A minták mindegyikében megtörténik a designer és az esetlegesen együtt fogyasztott egyéb kábítószer hatóanyagainak, illetve metabolitjainak mérése, több szer együttes fogyasztása a kutatásban nem kizáró körülmény. A mintákból egyidejűleg véralkohol meghatározás is történik.

Egyéb specifikus bevonási vagy kizárási feltétel nincs.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

A mintavételezést kb. 100-150, feltehetően designer drogfogyasztás következtében intoxikált betegtől tervezzük. A nem és az életkor, egyéb klinikai jellemzők megoszlása a beteganyag függvénye. Célunk, hogy a tervezett 4 vérvétel megtörténte előtt távozó betegek mellett is rendelkezésre álljon annyi minta, hogy 100 fő esetében a 4 időpontban levett vérminta biztosított legyen. Amennyiben „csak” 2-3 mintával rendelkezünk, úgy a farmakokinetikai számításokhoz és a klinikai értékeléshez kiegészítő adatként vesszük figyelembe ezeket.

5. A kutatás módszerei

A minták vizsgálata öt anyagcsoportra irányul:

1.) *Amfetaminok és amfetamin típusú stimulánsok*: A vizsgált mintát toluollal extraháljuk, majd derivatizálást követően a mennyiségi és minőségi analízist GC-MS-sel (gázkromatográf – tömegspektrográf) végezzük DB-5MS UI kolonnát és EI (elektron ionizációs) ionforrást alkalmazva.

2.) *A nem amfetamin típusú kábítószeres és Tramadol vizsgálata* során a mintákat butil-acetáttal extraháljuk és derivatizáljuk. A meghatározásokat GC-MS-en, DB-5MS UI kolonnát és EI ionforrást alkalmazva végezzük.

3.) *Benzoil-ekgonin*: a mintákat diklórmétános extrakciót követően derivatizáljuk, a meghatározást GC-MS-en, DB-5MS UI kolonnát és EI ionforrást alkalmazva végezzük.

4.) *Benzodiazepinek*: a mintákat butil-acetátos extrakciót követően derivatizáljuk, a GC-MS meghatározást DB-5HT kolonnán, CI ionforrást alkalmazva NCI (negatív kémiai ionizáció) módban végezzük.

5.) *Szintetikus kannabinoidok*: A vér- és vizeletmintákat (utóbbiakat glükuronidáz kezelést követően) acetonitrillel kicsapjuk, ammónium-szulfáttal kisózzuk, centrifugáltuk, az acetonitriles fázist bepároljuk és a futtatószerben oldva LC-MS-MS-sel (folyadék kromatográf – tandem tömegspektrométer) analizáljuk.

Az egyes komponensek azonosítása retenciós idejük és a tömegspektrumban megjelenő jellegzetes ionok, valamint azok arányának kontrollal történő összehasonlítása útján, mennyiségi meghatározásuk előzetesen felvett kalibrációs görbék segítségével történik.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

A mintavétel a 3. pontban leírt módon nem jelent plusz terhelést vagy kockázatot a beteg számára a szokványos designer drog intoxikációval kezelt betegekhez képest. A vizsgálat a kezelést (ide értve a gyógyszeres kezelést is) nem befolyásolja. A jelentős klinikai történések, illetve a kezelési célú gyógyszerelés (mentés és kórházi ellátás során) a zárójelentések és a mérési eredmények feldolgozása során vehetők figyelembe.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1997. évi XLVII. törvény alapján)

A személyes és egészségügyi adatok a Péterfy S. Utcai Kórházban a klinikai kezelésre vonatkozó adatkezelési szabályok szerint kerülnek kezelésre, ezen túl csak a mintavételi

adatlap kitöltése történik. A mintavizsgálathoz és a klinikai adatok feldolgozásához az egyéni betegazonosításra alkalmas adatokat az SZTE IOI azonnal anonim kóddal váltja fel, minden adat a továbbiakban a kódhoz kötött, az eredeti – azonosításra alkalmas – adatok megsemmisítésre kerülnek. A biostatistikai elemzések a kódokhoz kötötten történnek. A minták vagy a mérési eredmények nem részei semmilyen hatósági eljárásnak, az anonimitás miatt erre vonatkozóan az SZTE nem is tud adatot továbbítani hivatalos eljárás céljára.

Az SZTE IOI-ban kizárólag kutatási célú adatkezelés és feldolgozás zajlik.

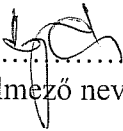
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

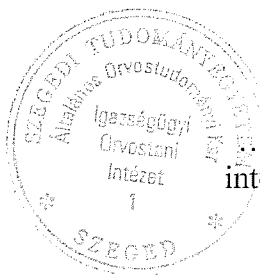
A felezési idő kiszámítására először leíró statisztikát alkalmazunk, a további statisztikai módszer megválasztása a kapott eredmények függvényében történik. Az eljárás és értékelés során a gyógyszerhatóanyag fejlesztés során a felezési idő meghatározására vonatkozó statisztikai értékelési módszereket követjük.

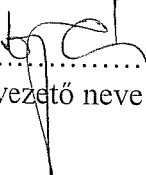
A klinikai adatok leíró statisztikai és biostatistikai elemzésre kerülnek, illetve összevetésre kerülnek vizsgálatok mérési eredményeivel.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazzak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2008. 06. 20. nap


.....
kérelmező neve és aláírása




.....
intézetvezető neve és aláírása