UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Zakład Farmakodynamiki

90-151 Łódź, ul. Muszynskiego 1

Kierownik: prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Bogumiły Byrskiej pt. „Badanie składu jakościowego i ilościowego substancji psychoaktywnych dostępnych w Polsce w latach 2008-2015"

W okresie ostatnich kilkunastu lat obserwujemy bardzo niepokojące zjawisko jakim jest wprowadzanie na szeroko rozumiany rynek substancji odurzających nowych związków psychoaktywnych (ang. New Psychoactive Substances; NPS). Wg danych Europejskiego Centrum Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) w latach 2005-2017 w Europie zarejestrowano ponad 670 NPS. Z kolei raport Biura Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości (United Nations Office on Drugs and Crime; UNODC) z 2018 roku podaje, że na świecie liczba monitorowanych NPS przekroczyła 800. UNODC and EMCDDA zdefiniowały NPS jako nowe narkotyki lub związki psychotropowe, w formie czystej lub w postaci produktu, które nie podlegają kontroli przez konwencje Narodów Zjednoczonych dotyczące leków/związków psychoaktywnych, a które mogą wywołać szkody zdrowotne porównywalne do tych, które są skutkiem zażywania substancji wymienionych w konwencjach ONZ.

Rynek NPS charakteryzuje się niespotykaną wcześniej dynamiką zmian oferowanych związków/substancji/produktów, będących odpowiedzią na zmiany prawne w poszczególnych krajach oraz preferencje potencjalnych użytkowników. Dla przykładu w latach 2014 i 2015 w Europie odnotowano pojawienie się średnio dwóch nowych substancji psychoaktywnych tygodniowo. Stwarza to nie tylko wzrastające zagrożenia zdrowotne i społeczne, a także stanowi wyzwanie dla analizy chemicznej i toksykologicznej. Pierwsze NPS pojawiły się w Polsce w 2008 i od tego czasu ich liczba sukcesywnie rośnie. Wzrasta też liczba zatruć, w tym ze skutkiem śmiertelnym, w wyniku zażycia tych substancji.

W świetle powyższych danych badania nad składem jakościowym i ilościowym substancji psychoaktywnych dostępnych w Polsce w latach 2008-2015, będące

przedmiotem rozprawy doktorskiej mgr Byrskiej, uważam za w pełni uzasadnione.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 281 stron i ma charakter typowy dla tego typu prac. Składa się z obszernego i starannie przygotowanego wykazu skrótów, wstępu, opisu celu pracy, materiałów i metod wykorzystanych w przeprowadzonych badaniach, uzyskanych wyników i dyskusji nad nimi, wniosków, wykazu piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i języku angielskim. Do pracy dołączono tabelę z wykazem NPS zidentyfikowanych przez Doktorantkę w produktach zabezpieczonych w latach 2008-2015 oraz tabelę przedstawiającą nazwy i struktury chemiczne tych substancji.

Obszerny, 45-stronicowy Wstęp wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy doktorskiej. Jest on skoncentrowany na opisie rynku NPS w Polsce. W poszczególnych podrozdziałach Wstępu mgr Byrska przedstawia wyniki badań ankietowych nt. rozpowszechnienia zażywania substancji psychoaktywnych przez młodzież szkolną i liczbę podejrzeń zatruć NPS na przestrzeni od stycznia 2010 r. do listopada 2015 r., oraz skrótowo omawia kolejne nowelizacje Ustawy o Przeciwdziałaniu Narkomanii w zakresie kontroli nad NPS. Obszerna część Wstępu została poświęcona charakterystyce głównych grup związków wchodzących w skład szerokiej rodziny NPS - syntetycznych kannabinomimetyków, pochodnych katynonu, pochodnych fenyloetyloaminy, tryptaminy i piperazyny - od budowy chemicznej poprzez aktywność farmakologiczną do działań toksycznych. W ostatniej części Wstępu Doktorantka w syntetyczny sposób przedstawiła metody stosowane do analizy NPS w zabezpieczonych produktach handlowych.

Uwagi do Wstępu:

Str. 26. Wg Raportu EMCDDA do końca 2015 roku w Europie monitorowano 560 NPS, a nie jak podano 670 związków. Liczba 670 odnosi się do raportu z 2018 r. obejmującego okres 2005-2017.

Nazwa kannabinoidy, aczkolwiek powszechnie stosowana, odnosi się do ligandów (zarówno agonistów jak i antagonistów) receptorów kannabinoidowych. Jako NPS stosowane są związki o działaniu agonistycznym, a zatem kannabinomimetyki.

Str. 43. Khat jest popularnym naturalnym psychostymulantem zażywanym nie tylko przez mieszkańców tzw. Rogu Afryki (Erytrei, Dżibuti, Somalii i Etiopii), ale również Kenii, Kongo, południowo-zachodniej części Półwyspu Arabskiego (Jemenie), Madagaskaru i Indonezji.

Str. 48. Melatonina, produkowana dla potrzeb całego organizmu przez szyszynkę, pełni rolę neuromodulatora i hormonu.

Str. 48. Potoczna nazwa ayahuasca to „liana dusz", a nie „winorośl dusz".

Str. 54. Halucynacje słuchowe, a nie dźwiękowe.

Str. 56. W wyniku działania syntetycznych katynonów może dojść do uszkodzenia i rozpadu mięśni szkieletowych (rabdomioliozy). Jako parametr diagnostyczny rabdomiolizy wykorzystuje się wzrost stężenia kinazy kreatyninowej w surowicy krwi. Produkty rozpadu mięśni szkieletowych nagromadzają się w kanalikach nerkowych powodując ostrą niewydolność nerek. Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi wskazuje na zaburzenia w filtracji nerkowej i jest parametrem wykorzystywanym m.in. do oceny ostrej niewydolności nerek

Str. 59. Efekty halucynogenne nie są bezpośrednią przyczyną zawału serca.

Str. 60 – Wewnątrznaczyniowa koagulacja. Powinno być zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Objawy padaczkowe, napady padaczkowe – powinno być napady drgawek.

Krwotok mózgowy – prawdopodobnie udar krwotoczny mózgu.

Badania przeprowadzone przez mgr Bogusławę Byrską wtapiają się w aktualny nurt monitorowania pojawiania się i rozpowszechnienia substancji psychoaktywnych, głównie NPS, w Polsce. W oparciu o analizę jakościową i ilościową związków, które zostały wykryte w próbkach 2972 produktów zabezpieczonych w latach 2008-2015 przez organy ścigania i służby Inspekcji Sanitarnych, Doktorantka podjęła się bardzo trudnego, czaso- i pracochłonnego zadania określenia profilu i popularności NPS w w/w okresie i oceny wpływu zmian w prawodawstwie polskim na popularność NPS. Mgr Byrska przeprowadziła

szczegółową analizę składu mieszanin NPS, zawartości składników niedeklarowanych na opakowaniach zabezpieczonych produktów: kofeiny, leków oraz α-PVP (syntetycznego katynonu) w materiałach roślinnych, zawartości NPS w tabletkach Ekstazy oraz opisała dynamikę zmian składu jednakowo oznaczonych produktów.

Liczący 7 stron rozdział Materiały i Metody przedstawia stosowane w badaniach substancje wzorcowe, odczynniki chemiczne oraz aparaturę badawczą. W rozdziale tym znajdują się opisy przygotowania próbek do badań, identyfikacji NPS metodą GC-MS i FT-IR, oraz analizy ilościowej zidentyfikowanych związków.

Wyniki przeprowadzonych badań i dyskusja nad nimi zostały zawarte w bardzo obszernym, bo liczącym 112 stron rozdziale. W rozdziale tym umieszczono starannie opracowane i w większości bardzo rozbudowane 34 ryciny i 10 tabel. Szczególnie wysoko oceniam diagramy przedstawione na rycinach 4.18 – 4.27, które obrazują wzajemne powiązania pomiędzy związkami występującymi w badanych próbkach. Świadczą one nie tylko o bogatym materiale „dowodowym", ale także o rozległej specjalistycznej wiedzy Doktorantki i jej umiejętności posługiwania się nowoczesnymi technikami analizy uzyskanych wyników.

Wyniki uzyskane przez Doktorantkę dowodzą, że w Polsce, podobnie jak w innych krajach, najbardziej liczną grupę NPS reprezentowały syntetyczne kannabinomimetyki i pochodne katynonu. Asortyment produktów, w skład których wchodziły NPS ulegał sukcesywnym zmianom w odpowiedzi na kolejne nowelizacje Ustawy o Przeciwdziałaniu Narkomanii. W skład pierwszych produktów zawierających NPS (styczeń 2008 – maj 2009) wchodziły głównie pochodne piperazyny, kannabinomimetyki (JWH-018 i CP-47,497-C8) oraz związki występujące w roślinach Salvia divinorum i Kratom. W wyniku objęcia tych związków kontrolą prawną w drugim okresie (maj 2009-sierpień 2010) miejsce pochodnych piperazyny zajęły pierwsze syntetyczne katynony, głównie mefedron i bk-MBDB. W badanych produktach z tego okresu Doktorantka często identyfikowała nowe kannabinomimetyki z serii JWH. Po kolejnej nowelizacji Ustawy (okres 28 sierpnia 2010-7 czerwca 2011) w grupie związków psychostymulujących mefedron był stopniowo wypierany przez nowe pochodne katynonu, w tym 4-metyloetylokatynon, pentedron i pochodne z ugrupowaniem pirolidinowym (w szczególności MDPV), a

wśród kannabinomimetyków dominowały JWH-081, JWH-122 i nowe związki oparte na strukturze benzoiloindolu. Ponadto w badanych produktach zabezpieczonych w tym okresie mgr Byrska wykryła 15 nowych pochodnych fenyloetyloaminy, głównie z tzw. serii NBOMe, nowe pochodne tryptaminy, kokainy i ketaminy. Czwarty analizowany przez Doktorantkę okres (8 czerwca 2011- 30 czerwca 2015) charakteryzował się największą dynamiką rozwoju rynku NPS w Polsce. W badanych produktach pochodzących z tego okresu mgr Byrska zidentyfikowała nowe kannabinomimetyki (25), nowe pochodne katynonu (20), fenyloetyloaminy (13), tryptaminy (7) oraz 22 inne substancje psychoaktywne. Po kolejnej nowelizacji Ustawy o Przeciwdziałaniu Narkomanii (1 lipca 2015) w grupie katynonów najbardziej rozpowszechniony były pochodne metkatynonu: 4-chlorometkatynon (4-CMC) i 3-chlorometkatynon (3-CMC) oraz pirowalerony: α-PVP, TH-PVP i α-PVT, natomiast w grupie kannabinomimetyków: UR-144, XLR-11 i AM-2201. Stosunkowo dużą popularnością cieszyły się związki o działaniu psychodelicznym serii 2C i NBOMe.

Bardzo ważny aspekt badań przeprowadzonych przez mgr Byrską dotyczy zmian ilościowych i jakościowych składników występujących w produktach. W 2008 r. dominowały mieszaniny dwu- i trójskładnikowe, w latach 2012-2014 około 70% produktów zawierało tylko jeden związek psychoaktywny, natomiast w roku 2015 udział mieszanin wzrósł do 36%. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza składu mieszanin dowodzi, że badane substancje tworzyły przede wszystkim mieszaniny w obrębie tych samych grup chemicznych. W badanych produktach obok mieszanin NPS wykryto również narkotyki, ziele konopi innych niż włókniste, metamfetaminę, amfetaminę, MDMA, PMMA i kokainę. W 12% zabezpieczonych produktów mgr Byrska wykryła obecność leków z różnych grup terapeutycznych, przede wszystkim leki miejscowo znieczulające (głównie lidokainę), oraz, rzadziej, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, leki prokognitywne, przeciwpsychotyczne i uspokajająco-nasenne. W skład mieszanin katynonów stosunkowo często wchodziła lidokaina, natomiast kofeinę znajdowano w mieszankach z katynonami, fenyloetyloaminami i pochodnymi piperazyny. W wybranych produktach przedstawionych w tabeli 4.3. zawartość kofeiny wahała się w szerokim zakresie, od 2% do 95%.

Powyższe wyniki mają bardzo duże znaczenie kliniczne, albowiem jak wielokrotnie podkreśla Doktorantka, zażycie produktu będącego mieszaniną

związków psychoaktywnych wymiernie zwiększa ryzyko ciężkich zatruć prowadzących do powikłań wielonarządowych, a nawet zgonu. Ponadto, obecność mieszanin w produktach utrudnia identyfikację związków, zarówno w samych produktach jak i materiale biologicznym pobranym od zatrutej osoby.

Badania przeprowadzone przez mgr Byrską wykazały także, że NPS występują nie tylko w produktach oferowanych jako legalne zamienniki narkotyków. W większości badanych tabletek, które w latach 2009-2014 zabezpieczono na rynku narkotykowym jako Ekstazy Doktorantka stwierdziła obecność NPS z różnych grup: pochodne piperazyny, katynonu, tryptaminy, fencyklidyny, ketaminy i difenhydraminy, zamiast deklarowanej MDMA. Tak dalece idąca zmiana składu tabletek Ekstazy wiąże się z wysokim ryzykiem przypadkowych zatruć.

Uwagi do rozdziału Wyniki badań i dyskusja:

Str. 101. W zabezpieczonym materiale roślinnym zidentyfikowano Salvię divinorum i Kratom. Główną substancją biologicznie czynną w Kratomie jest mitragynina, która pobudza receptory opioidowe, natomiast w Salvia divinorum - salwinoryna A, silny agonista receptorów opioidowych typu kappa.

Str. 133. Kofeina jest antagonistą receptorów adenozynowych typu A1 i A2. Ponadto hamuje aktywność fosfodiesteraz w wyniku czego dochodzi do wzrostu stężenia cAMP. Do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP dochodzi również w wyniku pobudzenia receptorów β2-adrenergicznych, jednakże kofeina nie jest agonistą tej klasy receptorów.

Str. 156. Inhibitory fosfodiesterazy 5 hamują rozkład cGMP, co prowadzi do rozkurczu naczyń krwionośnych, napływ krwi do członka i jego wzwód.

Str. 171. Syntetyczne katynony nie pobudzają bezpośrednio receptorów dla amin katecholowych. Związki te oddziaływają z transporterami dla monoamin: DAT, NAT i SERT hamując wychwyt zwrotny, odpowiednio dopaminy, noradrenaliny i serotoniny z przestrzeni synaptycznej do neuronu. Ponadto niektóre z nich działają jako substraty dla transporterów i powodują uwalnianie w/w neuroprzekaźników z neuronów. W wyniku działania katynonów dochodzi zatem do zwiększenia pozakomórkowego stężenia monoamin i następczego pobudzenia receptorów.

Bibliografia zawiera imponujący wykaz starannie dobranych 335 pozycji, w tym 259 z okresu ostatnich 10 lat.

Poz. 76. Zamiast ID artykułu lepiej byłoby podać jego nr doi: 10.1155/2018/3452691.

Poz. 109, 213 i 328. Należało zastosować formę cytowania dla książek.

Poz. 312. Brakuje daty (2016)

Uzyskane wyniki i dyskusja nad nimi stanowiły podstawę do wyciągnięcia wniosków przedstawionych w kolejnym rozdziale rozprawy. Podsumowując:

(1) Popularność poszczególnych NPS w Polsce ulegała zmianom w odpowiedzi na nowelizacje Ustawy o Przeciwdziałaniu Narkomanii. Jednakże na miejsce kontrolowanych NPS wprowadzono nowe związki, często o większej aktywności farmakologicznej i wyższej toksyczności..
(2) W celu modyfikacji działania do produktów zawierających NPS dodawane są inne związki, w tym leki, co zwiększa ryzyko zatruć.
(3) Poważne zagrożenie dla zdrowia stanowi niestabilność składu jednakowo oznaczonych produktów, a także przyjmowanie mieszanin NPS i zażywanie NPS z klasycznymi narkotykami.

Przedstawione w recenzji uwagi mają głównie charakter edytorski i nie wywarły istotnego wpływu na moją wysoką ocenę rozprawy doktorskiej. Rozprawa stanowi samodzielny dorobek naukowy, a Doktorantka wykazała się szeroką specjalistyczną wiedzą i umiejętnością prowadzenia badań naukowych i kompleksowej analizy uzyskanych wyników.

W mojej ocenie rozprawa spełnia warunki określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki oraz Rozporządzeniu Ministra Edukacji Naukowej i Sportu z dnia 15.01.2004 r. **Uważam zatem, że powyższe stwierdzenie upoważnia mnie do przedstawienia wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosku o dopuszczenie mgr Bogumiły Byrskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Jednocześnie biorąc pod uwagę obszerność pracy, jej wysoki poziom naukowy, walory poznawcze i aplikacyjne, oraz fakt, że część przedstawionych w niej wyników została opublikowana w specjalistycznych czasopismach z wysokim współczynnikiem wpływu (IF):

- Byrska B., Stanaszek R., Zuba D., Alpha-PVP as an active component of herbal high in Poland between 2013 - 2015, Drugs Testing and Analysis 2017, 9 (8): 1267-1274. IF 2,993, MNiSW – 25 pkt.
- Zuba D., Byrska B., Analysis of the prevalence and coexistence of synthetic cannabinoids in 'herbal high'products in Poland, Forensic Toxicology 2013, 31: 21-30. IF 5,756, MNiSW – 35 pkt.
- Zuba D., Byrska B., Prevalence and co-existence of active components of 'legal highs', Drug Testing and Analysis 2012, 5(6): 420-429. IF 2,840, MNiSW – 25 pkt.
- Zuba D., Byrska B., Maciów M., Comparison of 'legal highs' composition, Analytical and Bioanalytical Chemistry 2011, 400 (1): 119-126 IF 3,578; MNiSW – 40 pkt.

wnoszę o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Zakładu Farmakodynamiki
Katedry Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. farm. Jolanta B. Zawilska

Łódź, 23 maja 2019 r.