

Received: 06.05.2019
Accepted: 05.11.2019
Published: 04.03.2020

Profil toksykologiczny i zależność struktura– –aktywność nowych syntetycznych katynonów

Toxicological profile and structure–activity relationship of new synthetic cathinones

Olga Wronikowska, Barbara Budzyńska

Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Według raportu Głównego Inspektoratu Sanitarnego, syntetyczne katynony stanowią prawie 75% substancji identyfikowanych w nowych narkotykach w Polsce. W artykule scharakteryzowano mechanizmy działania syntetycznych katynonów, uwzględniając zależności struktura-aktywność oraz jej wpływ na skutki działania tych związków. Przedstawiono także przegląd piśmiennictwa dotyczącego toksyczności, obejmujący zatrucia i przypadki śmiertelne związane z używaniem zarówno znanych, jak i nowych pochodnych katynonu. Omówiono również wpływ nowelizacji Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z sierpnia 2018 r. na proces delegalizacji nowych związków i sytuację prawną związaną z nadużywaniem nowych substancji psychoaktywnych (NPS).

Słowa kluczowe:

katynony • mefedron • dopalacze • nowe substancje psychoaktywne • toksykologia • uzależnienie

Summary

According to the Chief Sanitary Inspectorate, 75% of the compounds identified as new psychoactive substances in Poland are represented by synthetic cathinones. The aim of the presented paper is to describe the pharmacological profile of synthetic cathinones, including the structure-activity relationship and its impact on their biological effects. This article also includes a review of the literature on fatal and non-fatal intoxication cases associated with the administration of well-described synthetic cathinones, as well as their new derivatives. This review also characterises the influence of the amendment to the Act of August 2018 concerning the prevention of drug abuse on the process of banning new drugs and the current legal situation related to the abuse of new psychoactive substances.

Keywords:

cathinones • mephedrone • new psychoactive substances • toxicology • dependence

GICID 01.3001.0013.9252
DOI: 10.5604/01.3001.0013.9252
Word count: 6465
Tables: 7
Figures: 1
References: 86

Adres autorki: mgr Olga Wronikowska, Samodzielna Pracownia Badań Behavioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 4, 20-400 Lublin; e-mail: olga.wronikowska@gmail.com

Wykaz skrótów: **3-CMC** – 3-chlorometkatynon, klfedron, **3-MMC** – 3-metylometkatynon, **4-CEC** – 4-chloroetkatynon, **4-CMC** – 4-chlorometkatynon, klfedron, **4-MMC** – mefedron; 4-metylometkatynon, **5-HT** – serotonina, **DA** – dopamina, **DAT** – transporter dopaminy (dopamine transporter), **DIC** – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (disseminated intravascular coagulation), **EMCDDA** – Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), **HEX-EN** – N-etyloheksedron, α -etyloami-noheksanofenon, **ICSS** – samodrażnienie mózgu (intracranial self stimulation), **MCAT** – metkatynon, **MDA** – metylenodioksyamfetamina, **MDMA** – metylenodioksyamfetamina, **MDPV** – metylenodioksy-pirowaleron, **NA** – noradrenalina, **NEMNP** – 2-(etylamino)-1-(4-metylfenyl)pentan-1-on, **NEP** – 2-(etylamino)-1-fenylpentan-1-on, **NET** – transporter noradrenaliny (noradrenaline transporter), **N-PP** – α -propylo-aminopentiofenon, **NPS** – nowe substancje psychoaktywne (new psychoactive substances), **PV8** – 1-fenyl-2-(1-pirolidyno) heptan-1-on, **PV-9 (α -POP)** – 1-fenyl-2-pirolidyno-oktan-1-on, **QSAR** – zależność struktura-aktywność (quantitative structure activity relationship), **SERT** – transporter serotoniny (serotonin transporter), **SSRI** – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor), **VMAT2** – pęcherzykowy transporter monoamin 2 (vesicular monoamine transporter 2).

WSTĘP

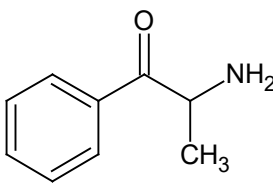
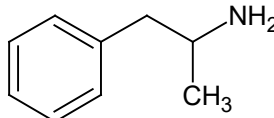
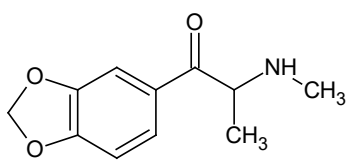
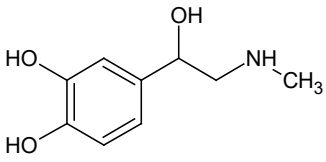
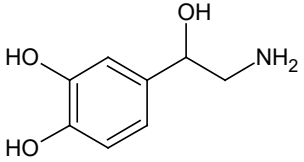
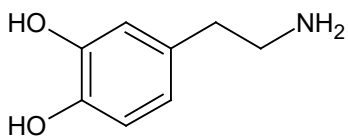
Katynon jest głównym alkaloidem występującym w młodych liściach i pędach czuwaliczki jadalnej (*Catha edulis*, khat), zimozielonej rośliny naturalnie występującej na terenach północno-wschodniej części Afryki i południowo-zachodniej części Półwyspu Arabskiego (głównie Jemenu). Rdzenni mieszkańcy tych terenów żuli świeże, charakterystycznie pachnące liście o lekko słodkawym i cierpkim smaku w celu osiągnięcia działania psychostymulującego [76]. Katynon jest pochodną fenyletyloaminy, a będąc strukturalnie podobnym do amin katecholowych, działa na ośrodkowy układ nerwowy i część współczulną układu vegetatywnego. Ze względu na budowę i podobieństwo strukturalne do amfetaminy, analogi katynonu nazywane są również β -keto-amfetaminami (tabela 1) [5, 75, 76]. Do pożądanych efektów żucia liści khat zalicza się szybki początek działania, euforyzację, zwiększenie energii, czujności, zdolności skupienia uwagi, pewności siebie i nasilenie interakcji towarzyskich [2, 54, 75]. Żucie liści khat może się przyczynić do pojawienia działań niepożądanych i efektów toksycznych. Wśród najczęściej stwierdzanych wymienia się objawy związane z wpływem na układ krążenia, tj. tachykardię, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększone ryzyko zawału serca i kardiomiopatii rozstrzeniowej [2, 54], a także z układem nerwowym, tj. zawroty głowy, pobudzenie psychoruchowe, zachowania agresywne, krótkotrwałe zaburzenia kognitywne, występowanie nasilonego lęku, zachowań depresyjnych z myślami samobójczymi, psychoz maniakałnych i omamów [75]. Żucie liści khat przyczynia się również do występowania stanów zapalnych jamy ustnej, a ze względu na nasilenie wydzielania soku żołądkowego zwiększa również ryzyko występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy [2]. Opisano także ostre uszkodzenia wątroby, prowadzące do zgonu bądź konieczności przeszczepu tego narządu [11, 52, 58]. Objawy odstawiennne, związane z zaprzestaniem

żucia liści czuwaliczki jadalnej przypominają objawy odstawiennne amfetaminy czy kokainy i obejmują: bezsenność, depresję, zaburzenia koncentracji, zachowania agresywne oraz występowanie psychoz [75]. Mimo wielu działań niepożądanych, psychostymulujący profil działania katynonu przyczynił się do poszukiwania i syntezy nowych związków strukturalnie do niego podobnych i wykazujących podobne działanie. Według Raportu Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA), opublikowanego w czerwcu 2018 r., do końca 2017 r. w Europie zarejestrowano 127 pochodnych katynonu [17]. W Polsce syntetyczne katynony są grupą najczęściej identyfikowanych nowych substancji psychoaktywnych (NPS – new psychoactive substances), stwarzając realne zagrożenie zdrowotne dla społeczeństwa [25, 26]. Uproszczony wzór syntetycznych katynonów i przykłady związków reprezentujących tę grupę przedstawiono w tabeli 2.

MECHANIZM DZIAŁANIA SYNTETYCZNYCH KATYNONÓW

Efekty działania syntetycznych katynonów są bezpośrednio związane z ich mechanizmem działania. Katynon i jego pochodne przechodzą przez barierę krew-mózg i zwiększają zewnątrzkomórkowe stężenie monoamin: dopaminy (DA), serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA) w ośrodkowym układzie nerwowym [5, 23]. Zwiększenie stężenia wymienionych monoamin może nastąpić z udziałem dwóch głównych mechanizmów. Pierwszy z nich opiera się na nasileniu uwalniania monoamin do szczeliny synaptycznej; drugi jest związany z blokowaniem ich wychwytu zwrotnego przez hamowanie aktywności transporterów swoistych dla danego neuroprzekaźnika: transportera dopaminy (dopamine transporter, DAT), transportera serotoniny (serotonin transporter, SERT) oraz transportera noradrenaliny (noradrenaline transporter, NET) [5]. Aby prawidłowo zrozumieć mechanizm działania syntetycznych katynonów, należy najpierw zrozumieć fizjologiczną

Tabela 1. Podobieństwo strukturalne katynonu do amfetaminy, MDMA i amin katecholowych

		
Katynon	Amfetamina	MDMA
		
Adrenalina	Noradrenalina	Dopamina

rolę wspomnianych transporterów monoamin. Są one symporterami Na^+/Cl^- -zależnymi i należą do rodziny SLC6 (solute carrier 6) [36]. Odpowiadają za transport uprzednio uwolnionych neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej z powrotem do neuronu (wychwyt zwrotny). Mechanizm tego wychwytu jest złożony i zależy od gradientu stężeń poszczególnych jonów. Związki działające za pośrednictwem tych neuroprzekaźników są wykorzystywane w leczeniu pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi, np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), działające przez SERT, znalazły zastosowanie w zwalczaniu zaburzeń depresyjnych i lękowych. Związki działa-

jące głównie za pośrednictwem transporterów DAT i NET (np. amfetamina) działają psychostymulująco i charakteryzują się potencjałem uzależniającym [5]. Związki działające za pośrednictwem neuroprzekaźników monoaminergicznych można podzielić na dwie grupy, charakteryzujące się odmiennym mechanizmem działania:

- Blokery transporterów (związki kokainopodobne) – łączą się z transporterami i blokują wychwyt zwrotny neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej do neuronu, zwiększając w ten sposób ich pozakomórkowe stężenie;

Tabela 2. Schematyczny wzór pochodnych katynonu i przykłady związków reprezentujących tę grupę

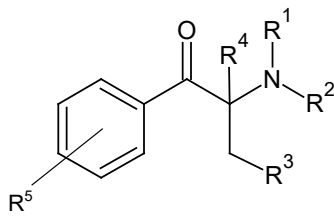
					
Związek	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Katynon	H	H	H	H	H
Metkatynon (MCAT)	CH_3	H	H	H	H
Mefedron	CH_3	H	H	H	4- CH_3
Metylon	CH_3	H	H	H	3,4-metylenodioksy
Etylon	CH_2CH_3	H	H	H	3,4-metylenodioksy
Butylon	CH_3	H	CH_3	H	4- CH_3
Metedron	CH_3	H	H	H	4-OCH ₃
Flefedron	CH_3	H	H	H	4-F
α -Pirolidynopropiofenon	pirolidyno		H	H	H
Pirowaleron	pirolidyno		CH_2CH_3	H	4- CH_3
MDPV	pirolidyno		CH_2CH_3	H	3,4-metylenodioksy

Tabela 3. Porównanie właściwości związków działających jako blokery/substraty transporterów monoaminowych [5]

Właściwości	Blokery	Substraty
Hamowanie wychwyty zwrotnego neuroprzebieżników	+	+
Przeniesienie do wnętrza neuronu	-	+
Indukcja odwróconego transportu i uwalniania zależnego od transporterów	-	+
Zwiększenie pozakomórkowego stężenia neuroprzebieżników	+	+
Możliwość wywoływania neurotoksycznych deficytów przebieżników monoaminergicznych w neuronie	-	+

- Substraty transporterów (związki amfetaminopodobne) - łączą się z transporterami i podobnie jak blokery, hamują wychwyt zwrotny neuroprzebieżników do neuronu, a następnie zostają przeniesione do wnętrza neuronu, gdzie hamują aktywność pęcherzykowego transportera monoamin (vesicular monoamine transporter 2, VMAT2) i nasilają uwalnianie neuroprzebieżników do szczeliny synaptycznej na zasadzie odwróconego transportu i uwalniania zależnego od transporterów, zwiększając w ten sposób pozakomórkowe stężenie neuroprzebieżników [5, 56, 69].

Bez względu na mechanizm działania związków działających za pośrednictwem transporterów, zarówno ich blokery, jak i substraty zwiększają stężenie przebieżników monoaminergicznych i nasilają sygnalizację międzykomórkową w ośrodkowym układzie nerwowym. Należy jednak zaznaczyć, że związki działające jako substraty transporterów monoaminowych są przenoszone do wnętrza neuronu, gdzie mogą być akumulowane i mogą oddziaływać z białkami neuronalnymi, blokując syntezę neuroprzebieżników i zaburzając ich stężenie, powodując neurotoksyczne deficyty neuroprzebieżników w neuro-

nie [4, 19]. Ze względu na różnorodność budowy syntetycznych katynonów, nie da się jednoznacznie określić mechanizmu działania całej grupy. Syntetyczne katynony z podstawnikiem w pierścieniu fenylovym są substratami transporterów monoamin, natomiast związki z ugrupowaniem piroolidynowym działają jako blokery DAT, SERT i NET [5, 24].

Powinowactwo substancji psychoaktywnych do transporterów DAT i SERT znajduje odzwierciedlenie w ich profilu działania. Nasilenie selektywności w stosunku do DAT w porównaniu do SERT koreluje ze zwiększonym działaniem psychostymulującym związków, podczas gdy nasilenie selektywności w stosunku do SERT w porównaniu do DAT koreluje z nasileniem działania empatogennego [41]. Niskie wartości współczynnika DAT/SERT sugerują większą selektywność w stosunku do transportera SERT w porównaniu do DAT; wyższe wartości sugerują większą selektywność w stosunku do transportera DAT w porównaniu do SERT. Porównanie syntetycznych katynonów z klasycznymi środkami odurzającymi (biorąc pod uwagę współczynnik DAT/SERT i wynikający z niego profil działania analizowanych związków) przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Porównanie potencjału psychostymulującego i empatogennego syntetycznych katynonów i klasycznych narkotyków w oparciu o selektywność w stosunku do transporterów DAT i SERT, badaną *in vitro* z użyciem linii komórkowej wyprowadzonej z embrionalnych ludzkich komórek nerek (HEK 293 – human embryonic kidney)

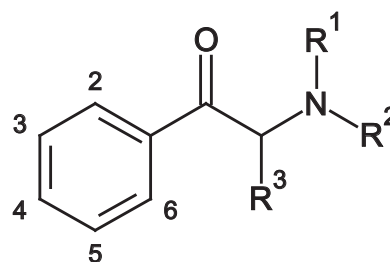
Związek	Główny profil działania	DAT IC ₅₀ (μM)	SERT IC ₅₀ (μM)	Współczynnik DAT/SERT
MDMA	Empatogen	17	1,4	0,08
Metedron	Empatogen	35	4,7	0,14
Mefedron	Empatogen-stymulant	3,3	4,6	1,4
Nafyryon	Empatogen-stymulant	0,47	0,96	2,0
Kokaina	Stymulant	0,8	2,4	3,1
Metylon	Empatogen-stymulant	4,8	16	3,3
Pentylon	Stymulant	1,3	8,4	6,2
Metamfetamina	Stymulant	1,1	24	22
Bufedron	Stymulant	4,2	104	25
Metkatynon	Stymulant	1,1	33	30
Amfetamina	Stymulant	1,3	52	40
MDPV	Stymulant	0,03	9,3	300

Przedstawione wartości IC₅₀ odpowiadają stężeniu związku, przy którym białko transportujące neuroprzebieżnik było zablokowane w 50%. Mniejsze wartości sugerują wyższe powinowactwo do danego transportera. Współczynnik DAT/SERT = (DAT IC₅₀)⁻¹ / (SERT IC₅₀)⁻¹ – niskie wartości DAT/SERT sugerują większą selektywność w stosunku do transportera SERT w porównaniu do DAT; wyższe wartości sugerują większą selektywność w stosunku do transportera DAT w porównaniu do SERT [41, 67].

Wśród klasycznych środków odurzających, MDMA reprezentuje grupę empatogenu, a kokaina, metamfetamina i amfetamina są przykładami związków o działaniu stymulującym. Syntetyczne katynony, w porównaniu do klasycznych narkotyków, przeważnie wykazują większe działanie psychostymulujące niż empatogenne. Wyjątkiem może być metedron o niskim współczynniku DAT/SERT, sugerującym przewagę działania empatogennego nad stymulującym oraz mefedron, nafyron i metylon wykazujące cechy charakterystyczne dla obu grup [67, 68]. Modyfikacje w budowie syntetycznych katynonów wpływają na ich selektywność w stosunku do danych transporterów, mechanizm działania (blokery/substraty), jak również profil działania (empatogeny/stymulanty). Znajomość zależności działania syntetycznych katynonów od ich struktury umożliwia wstępnie oszacować ich prawdopodobny profil neurofarmakologiczny.

ZALEŻNOŚĆ STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ SYNTETYCZNYCH KATYNONÓW

Ze względu na bardzo szerokie możliwości modyfikacji struktury katynonu, liczba syntezowanych pochodnych jest tak duża, że przekracza to możliwości badania profilu toksykologicznego każdego z tych związków oddzielnie. Z tego powodu zainteresowano się zależnościami między budową strukturalną pochodnych katynonu, ich mechanizmem działania i skutkami wywoływanymi w organizmie. Analiza zależności struktura – aktywność (QSAR – Quantitative Structure Activity Relationship) sugeruje, że wielkość podstawników przy atomie azotu i rzędowość aminy wpływają na zróżnicowany udział obu mechanizmów w działaniu danego związku. Aminy pierwszorzędowe ($R_1=R_2=H$) bądź mało rozbudowane aminy drugorzędowe ($R_1=CH_3$, $R_2=H$), działają głównie jako związki nasilające uwalnianie monoamin, szczególnie DA. Trzeciorzędowe lub bardziej rozbudowane aminy drugorzędowe, o większym podstawniku, zwiększają udział mechanizmu inhibicji swoistych transpor-



Ryc. 1. Uproszczony wzór pochodnych katynonu

rów (głównie DAT), nie nasilając lub nasilając w bardzo małym stopniu, uwalnianie monoamin. Rozmiar podstawnika w pozycji R_3 charakteryzuje się podobnymi właściwościami – mały podstawnik ($R_3=H$) przyczynia się do nasilonego uwalniania neuroprzekazników (głównie DA), natomiast większy bądź dłuższy powoduje silniejsze blokowanie białek transportujących, głównie DAT [24]. Wpływ rzędowości aminy, wielkości podstawników przy azocie i wielkości podstawników przy węglu α na mechanizm działania syntetycznych katynonów przedstawiono w tabeli 5.

Syntetyczne katynony, które są podstawione w pierścieniu fenylowym, działają jako substraty transporterów monoaminergicznych i nasilają uwalnianie neuroprzekazników [5]. Modyfikacje podstawników w pozycji 4 pierścienia wpływają na selektywność w stosunku do transportera DAT i SERT. Wykazano, że obecność podstawnika w pozycji 4 zwiększa selektywność działania związku wobec SERT [6, 12, 15, 16, 57]. Zwiększenie selektywności w stosunku do SERT (zmniejszenie stosunku DAT/SERT) jest związane nie tylko z obecnością podstawnika w pozycji 4, ale również z jego rozmiarami. Badając cztery pochodne metkatynonu, podstawione w pozycji 4 różnymi podstawnikami (fluorem, chlorem, bromem i grupą metoksyłową), stwierdzono, że wraz ze wzrostem wielkości podstawnika w pozycji 4 maleje selektywność

Tabela 5. Wpływ rzędowości aminy, wielkości podstawników przy atomie azotu i wielkości podstawników przy węglu α na mechanizm działania syntetycznych katynonów [24]

Podstawnik			Wpływ na mechanizm działania
R_1	R_2	R_3	
-H	-H		
-H	-CH ₃		Nasilenie uwalniania neuroprzekazników, głównie dopaminy (substraty transporterów)
-CH ₃	-H		
-CH ₃	-CH ₃		
>-CH ₃	>-CH ₃		Hamowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekazników (blokery transporterów, głównie DAT)
-H	>-CH ₃		
>-CH ₃	-H		
		-H	Nasilenie uwalniania neuroprzekazników, głównie dopaminy (substraty transporterów)
		-CH ₃	
		>-CH ₃	Hamowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekazników (blokery transporterów, głównie DAT)

w stosunku do DAT, a wzrasta selektywność w stosunku do SERT [6]. Wpływ modyfikacji struktury syntetycznych katynonów na selektywność w stosunku do transporterów DAT i SERT przedstawiono w tabeli 6. Wraz ze zwiększaniem wielkości podstawnika w pozycji 4 i nasileniem selektywności w kierunku SERT w stosunku do DAT, mniej zaznaczone były również właściwości nagradzające badanych związków, oceniane z wykorzystaniem zwierzęcego modelu samodrażnienia mózgu (ICSS – intracranial self-stimulation) [50]. Ponadto wykazano, że metkatynon nasila aktywność ruchową szczurów, podczas gdy 4-trifluorometkatynon (o wyższym niż metkatynon powinowactwie do SERT niż DAT) nie ma takiego działania [12]. Na tej podstawie można przypuszczać, że nasilenie selektywności w kierunku SERT w stosunku do DAT, przez zwiększanie wielkości podstawnika w pozycji 4, może hamować nasilenie aktywności ruchowej wywoływanej przez syntetyczne katynony. Modyfikacje w wielkości podstawników i wynikająca z nich zmiana selektywności w stosunku do transporterów DAT i SERT widoczne są również w klasycznych środkach odurzających. Norfenfluramina (3-trifluorometylowy analog amfetaminy) charakteryzuje się wyższą selektywnością w stosunku do SERT niż DAT w porównaniu do amfetaminy [60]. Wszystkie te doniesienia sugerują, że nowe pochodne katynonu, postawione w pozycji 4 małym podstawnikiem, mogą mieć silniejszy potencjał uzależniający w porównaniu do pochodnych podstawionych większym podstawnikiem. Znalezienie

zależności struktura–aktywność i podział syntetycznych katynonów na mniejsze grupy umożliwiła szybką ocenę nowo syntezowanych związków pod względem ich potencjalnego mechanizmu działania i toksyczności.

Syntetyczne katynony z ugrupowaniem pirolidynowym hamują wychwyty zwrotny neuroprzebieżników [5]. Przykładem może być 3,4-metylenodioksypirovaleron (MDPV), który jest silnym blokerem DAT i NET, ale nie SERT [15, 16, 67]; związek ten wykazuje tylko minimalną aktywność jako substrat tych transporterów [65]. W porównaniu z kokainą, typowym związkiem blokującym wychwyty zwrotne wspomnianych neuroprzebieżników MDPV wykazuje 50 razy silniejsze działanie jako inhibitor DAT i 10 razy silniejsze działanie jako inhibitor NET oraz 10 razy słabsze działanie jako inhibitor SERT [47]. Wykazano, że głównym elementem budowy strukturalnej odpowiedzialnym za występowanie hamowania wychwyty zwrotnego neuroprzebieżników monoaminowych jest obecność zarówno ugrupowania pirolidynowego, jak również obecność łańcucha węglowego przy węglu α [35, 47]. Zaobserwowano również, że długość łańcucha węglowego przy węglu α wpływa na selektywność blokady DAT, NET i SERT; wraz ze skróceniem długości łańcucha następuje zmniejszenie hamowania wychwyty zwrotnego przez DAT i NET. Im krótszy łańcuch węglowy przy węglu α, tym mniejsza jest selektywność w stosunku do DAT i zmniejszenie stosunku DAT/SERT na korzyść

Tabela 6. Wpływ modyfikacji struktury syntetycznych katynonów na selektywność w stosunku do transporterów DAT i SERT; badania na synaptosomach mózgu szczura

Związek	Podstawnik	Uwalnianie przez DAT	Uwalnianie przez SERT	Współczynnik DAT/SERT	
	R ₅	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)		
Metkatynon (MCAT)	4-H	12,5	3860	309	
Związki podstawione w pierścieniu fenylowym (substraty)	Flefedron	4-F	83,4	1290	15,4
	Klefedron	4-Cl	42,2	144	3,4
	Mefedron	4-CH ₃	49,1	118	2,41
	Brefedron	4-Br	59,4	60,2	1,01
	Metedron	4-OCH ₃	506	120	0,24
	4-trifluorometylo MCAT	4-CF ₃	2700	190	0,07
Związek	Podstawnik	Blokada DAT IC ₅₀ (nM)	Blokada SERT IC ₅₀ (nM)	Współczynnik DAT/SERT	
	R ₃				
Związki z ugrupowaniem pirolidynowym (blokery)	MDPV	-CH ₂ CH ₃	4,1	3305	>806
	α-PVP	-CH ₂ CH ₃	12,8	>10 000	>781
	α-PBP	-CH ₃	63,3	>10 000	>1,59
	α-PPP	-H	196	>10 000	>51

Przedstawione wartości EC₅₀ i IC₅₀ odpowiadają kolejno stężeniu związku, przy którym nastąpiło nasilenie uwalniania monoamin na poziomie 50% lub przy którym transporter był zablokowany w 50%. Mniejsze wartości sugerują wyższe powinowactwo do danego transportera. Współczynnik DAT/SERT = (DAT EC₅₀)⁻¹/(SERT EC₅₀)⁻¹ lub (DAT IC₅₀)⁻¹/(SERT IC₅₀)⁻¹ – niskie wartości DAT/SERT sugerują większą selektywność w stosunku do transportera SERT w porównaniu do DAT; wyższe wartości sugerują większą selektywność w stosunku do transportera DAT w porównaniu do SERT. Związki uszeregowane są w kolumnach zgodnie ze wzrostem wielkości podstawnika R₅ i spadkiem długości łańcucha R₃ [6, 47].

SERT [47]. Wpływ modyfikacji struktury syntetycznych katynonów na selektywność w stosunku do transporterów DAT i SERT przedstawiono w tabeli 6. Uwzględniając korelację między zwiększoną selektywnością w stosunku do SERT niż DAT, a zmniejszeniem siły działania nagradzającego u szczurów obserwowaną w grupie syntetycznych katynonów podstawionych w pierścieniu fenylowym, podobne wnioski można zasugerować dla pochodnych z ugrupowaniem piroolidynowym. Zmniejszenie długości łańcucha bocznego przy węglu α związane jest ze zwiększeniem selektywności blokady SERT w stosunku do DAT. Można zatem przypuszczać, że podczas syntezy nowych syntetycznych katynonów z ugrupowaniem piroolidynowym, zwiększenie długości łańcucha bocznego przy węglu α może być skorelowane z nasileniem działania nagradzającego i potencjału uzależniającego. Jednak potrzebne jest przeprowadzenie następných badań potwierdzających powyższą hipotezę. Na siłę działania syntetycznych katynonów, oprócz rodzaju i wielkości podstawników, wpływ ma również występująca stereoisomeria. (S)-pirowaleron działa jako silniejszy bloker DAT i NET niż (R)-pirowaleron [49], a (S)-MDPV powoduje silniejsze hamowanie wychwytu zwrotnego niż (R)-MDPV, co znajduje również odzwierciedlenie we właściwościach biologicznych tego związku [34]. (S)-MDPV, w przeciwieństwie do izomeru (R), powoduje nasilenie aktywności ruchowej i działania nagradzającego u myszy i szczurów [21, 22].

DROGA PRZYJĘCIA I EFEKTY DZIAŁANIA

Na efekty działania syntetycznych katynonów, oprócz mechanizmu działania i selektywności w stosunku do określonych transporterów, wpływa także wiele innych czynników, takich jak: wiek, płeć, jednoczesne przyjmowanie innych substancji, leków lub alkoholu oraz dawka i droga przyjęcia związku [23, 38, 75]. Najczęściej wykorzystuje się podanie doustne, zarówno w postaci tabletek, proszku, jak i ze względu na rozpuszczalność w wodzie, gotowych do wypicia roztworów. Syntetyczne katynony mogą być także wciągane na błony śluzowe nosa (sniffing), jak również podawane doodbytniczo, dożylnie i domięśniowo [24, 86]. Dosty powszechne jest także wykorzystywanie przynajmniej dwóch dróg podania podczas jednej sesji, w celu zwiększenia efektów działania [86]. Zdarza się także, że sposób podania dobiera się w zależności od chęci uzyskania konkretnych efektów. Przykładem może być klefedron, który podawany donosowo powoduje głównie pobudzenie, zwiększoną pewność siebie i nasiloną koncentrację, podczas gdy przyjęcie go doustnie przede wszystkim działa euforyzująco [72]. Wśród oczekiwanych efektów zażywania syntetycznych katynonów wymienia się przede wszystkim lekkie pobudzenie psychoruchowe, zwiększenie energii, działanie euforyzujące, zwiększoną empatię i pewność siebie, otwartość, chęć do utrzymywania kontaktów towarzyskich z innymi osobami czy wzrost libido [54]. Negatywne efekty stosowania tych związków są najczęściej związane bezpośrednio z mechanizmem ich działania. Ze względu na wzrost stężenia monoamin, głównie noradrenaliny, efekty działania na układ krążę-

nia przypominają nadmierne pobudzenie układu współczulnego. Poważne działania niepożądane są związane także z przenikaniem syntetycznych katynonów przez barierę krew-mózg i oddziaływaniem na ośrodkowy układ nerwowy [75] (tabela 7).

Należy także zaznaczyć, że mefedron i inne syntetyczne katynony powodują rozwój uzależnienia zarówno psychiczne, jak i fizyczne, a z ich stosowaniem wiąże się także zjawisko tolerancji [9]. Szczególnym zagrożeniem jest narażenie na katynony w życiu płodowym. U dzieci, których matki przewlekłe nadużywały pochodne katynonu, obserwowane są objawy zespołu odstawiennego w postaci: drażliwości, głośnego, nieustającego płaczu, zwiększonego napięcia mięśni szkieletowych i wzmoczonych odruchów mięśniowych [78].

PROBLEM SYNTETYCZNYCH KATYNONÓW W POLSCE

W Polsce zawartość syntetycznych katynonów w mieszankach zawierających NPS wydaje się szczególnie ważnym problemem. Według raportu Departamentu Nadzoru nad Środkami Zastępczymi Głównego Inspektoratu Sanitarnego, opublikowanego 18 kwietnia 2018 r., w Polsce z pięciu najczęściej identyfikowanych NPS, aż cztery to syntetyczne katynony. Były to: 3-CMC (3-chlorometkatynon, klofedron), HEX-EN (N-etyloheksedron, α -etyloaminoheksanofenon), 4-CEC (4-chloroetkatynon) oraz 4-CMC (4-chlorometkatynon, klefedron) [25]. Kolejny raport Głównego Inspektoratu Sanitarnego, opublikowany 17 stycznia 2019 r., szacuje, że w przeciągu poprzedniego roku syntetyczne katynony identyfikowano prawie w 75% zabezpieczonych i analizowanych próbkach. Wśród 10 najczęściej identyfikowanych związków, aż 8 to syntetyczne katynony. Należały do nich kolejno: 4-CEC, N-propylopentadron (1-fenylo-2-(propylamino)-1-pentanon), HEX-EN, PV8 (1-fenylo-2-(1-piroolidyno)heptan-1-on), NEP (2-(etylamino)-1-fenylo-pentan-1-on), 3-CMC, 4-CMC i NEMNP (2-(etylamino)-1-(4-metylfenylo)pentan-1-on) [26]. Powyższe dane sugerują, że grupa syntetycznych katynonów, w porównaniu do innych NPS, jest w Polsce znaczącym problemem, a przegląd wybranych zatruc i przypadków śmiertelnych związanych z używaniem syntetycznych katynonów może się przyczynić do lepszego zrozumienia skali i wagi problemu.

PROFIL TOKSYKOLOGICZNY SYNTETYCZNYCH KATYNONÓW

Ze względu na bardzo dużą liczbę syntetyzowanych pochodnych katynonu, profil toksykologiczny tej grupy jest dość złożony (tabela 7). Warto jednak przeanalizować objawy kliniczne pacjentów pojawiające się po zażyciu zarówno starszych i dokładniej opisanych syntetycznych katynonów, jak i ich nowych pochodnych. Mefedron (4-metylometkatynon, 4-MMC), sprzedawany jako „Crab”, „M-Cat”, „miau, miau” w postaci tabletek, kapsułek lub proszku jest syntetycznym analogiem katynonu, przyjmowanym doustnie lub donosowo, rzadziej doodbytniczo lub w iniekcji domięśniowej [9]. W Polsce od 2010 r. mefedron

Tabela 7. Efekty oczekiwane i toksyczne związane ze stosowaniem syntetycznych katynonów [13, 20, 51, 63, 66, 80, 81, 84, 86]

Efekty oczekiwane	
Pobudzenie psychoruchowe, zwiększenie energii, zwiększenie zdolności skupienia uwagi, euforia, zwiększenie empatii, gadatliwość, zwiększenie pewności siebie, zwiększenie chęci utrzymywania kontaktów towarzyskich	
Objawy zatrucia	
Układ krążenia	Tachykardia, nadciśnienie, kołatanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, bóle w klatce piersiowej, skurcz naczyń krwionośnych, DIC, zatrzymanie akcji serca
Układ nerwowy	Zaburzenia koncentracji, stany lękowe, depresja, dysforia, myśli i próby samobójcze, napady paniki, psychozy, omamy wzrokowe i słuchowe, urojenia, paranoje, zachowania agresywne, niepokój ruchowy, napady drgawkowe, nasilenie odruchów ścięgnistych, dystonia, bóle i zawroty głowy, omdlenia, krótkotrwałe zaburzenia pamięci, zmęczenie, uzależnienie psychiczne i fizyczne, tolerancja
Układ pokarmowy	Ból brzucha, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, uszkodzenie wątroby
Układ mięśniowo-szkieletowy	Bóle mięśni i stawów, uszkodzenie mięśni szkieletowych, uczucie zimnych dłoni i stóp, mrowienie, zmniejszone napięcie bądź skurcze mięśni szkieletowych, drżenia, parestezje
Układ moczowo-płciowy	Anorgazmia, zaburzenia wzwodu, zwiększone libido Uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia elektrolitowe
Układ oddechowy	Przyspieszenie i spłycenie oddechu, niewydolność oddechowa
ENT (ucho, nos, gardło)	Krwawienie z nosa, pieczenie noszdry, pieczenie w przełyku, suchość w jamie ustnej, szumy uszne
Oko	Zaburzenia widzenia, rozszerzenie źrenic, nadwrażliwość na światło, oczopląs
Inne	Nadmierne pocenie, gorączka, hiponatremia, bruksizm, bezsenność, koszmary senne, wysypka, „mefedronowy” zapach potu i moczu

jest zaklasyfikowany jako substancja psychotropowa grupy I-P. W grupie I-P znajdują się substancje o dużym potencjalnie uzależniającym, które ze względu na brak zastosowań medycznych zostały wyłączone z obrotu farmaceutycznego, a ich użycie możliwe jest jedynie do przeprowadzania badań naukowych [73]. Pierwszy przypadek śmiertelny po zażyciu mefedronu został udokumentowany w Szwecji w 2008 r., a za przyczynę zgonu wskazano hiponatremię [29]. Występowanie hiponatremii jest również skutkiem przyjmowania metylenodioksymetamfetaminy (MDMA, tzw. ecstasy). Sugeruje to możliwe podobieństwo przyczyny występowania hiponatremii po zażyciu mefedronu i MDMA, które w przypadku MDMA jest związane z nasileniem przekazywania serotonergicznego, co zwiększa wydzielanie wazopresyny (hormonu antydiuretycznego) i zmniejsza stężenie jonów sodowych we krwi [62, 82, 83]. W następnych latach liczba doniesień o zatruciach i przypadkach śmiertelnych, związanych z przyjmowaniem mefedronu stale rosła. U pacjentów przyjmowanych na oddziały toksykologiczne po zażyciu mefedronu, najczęściej obserwowanymi objawami były zaburzenia psychiczne, tj. bardzo silne pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia świadomości, zachowania agresywne, napady drgawkowe, ostre psychozy i omamy, nasilony lęk oraz zaburzenia widzenia. Objawy kardiologiczne obejmowały palpitację serca, tachykardię, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, bóle w klatce piersiowej, ostrą niewydolność serca, czy zapalenie mięśnia sercowego. W niektórych przypadkach skutkiem nasilonych wymiotów było odwodnienie, zmniejszenie ciśnienia tętniczego i występowanie

zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów obserwowano również rozszerzenie źrenic, hipertermię i nasilone pocenie, jak również bolesność szyi, szczękocisk oraz bolesne przełykanie [42, 43, 44, 51, 62, 82, 83]. W opisywanych przypadkach śmiertelnych najczęściej stwierdzanymi przyczynami zgonu była niewydolność oddechowa i powikłania kardiologiczne, takie jak ostra niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca i zwłóknienie serca oraz śmierć w wyniku delirium [75, 82, 83]. Problem opisywanych zatruc nie wynika jedynie z efektów toksycznych mefedronu, ale jest również związany z częstym zjawiskiem zatruc mieszanych z innymi substancjami psychoaktywnymi, m.in. MDMA, kokainą, alkoholem czy kwasem γ -hydroksymasłowym (GHB, tzw. pigułką gwałtu) [9]. Jest to problem zarówno w przypadku prób detoksykacji, jak i zidentyfikowania objawów i efektów toksycznych związanych z daną substancją oraz określenia jednoznacznej przyczyny zgonu. Wprowadzenie mefedronu na listę substancji zakazanych do użycia w Europie spowodowało masowe rozpoczęcie syntezy nowych pochodnych. W 2012 r. opisano pierwsze śmiertelne przypadki zatrucia metylonem i MDPV. Gdy w Europie mefedron, to metylon i MDPV były najczęściej nadużywane substancjami w Stanach Zjednoczonych [78]. U pacjentów po przyjęciu metylonu opisywano tachykardię, przyspieszenie oddechu, wymioty, wzmożone pragnienie i potliwość, hipertermię, hiponatremię i szczękocisk. Wśród objawów neurologicznych najbardziej zaznaczone były napady drgawkowe, silne pobudzenie psychoruchowe i nasilenie odruchów ścięgnistych. Za główne przyczyny zgonu wskazywano powikłania wynikające z hipertermii

i odwodnienia, zespół ostrej niewydolności oddechowej i niewydolność nerek [8, 10, 77]. Tak jak w przypadku mefedronu, tak i w przypadku metylonu, ze względu na występujące zjawisko zatruc mieszanym z innymi syntetycznymi katynonami (m.in. z etkatynonem i butylonem), niekiedy trudno wskazać, który z przyjętych związków jest odpowiedzialny za opisywane objawy bądź zgon [10, 77]. U pacjentów zatrutych MDPV, syntetycznym katynonem z ugrupowaniem piroolidynowym, opisywano objawy toksyczne podobne do tych występujących po zażyciu mefedronu i metylonu, ale należy do nich dołączyć również szczególnie zaznaczoną hipertermię, uszkodzenie wątroby, rhabdomyolizę oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (disseminated intravascular coagulation - DIC), prowadzący do konieczności hemodializy [3, 7, 71, 85]. Zatrucie związane z jednoczesnym przyjęciem MDPV i butylonu spowodowało występowanie objawów, takich jak pobudzenie, nasilony lęk, bezsenność, napady drgawkowe, tachykardia i zwiększone ciśnienie. Opisywane zatrucie mieszane prowadziło także do rhabdomyolizy, do ostrego uszkodzenia nerek i niewydolności wątroby [20]. Zatrucie samym butylonem powodowało dezorientację, hipertermię, tachykardię, zwiększone ciśnienie, wzmożone napięcie mięśni szkieletowych, ślinotok i skazę krwotoczną, a za przyczynę zgonu wskazano zatrzymanie akcji serca w mechanizmie asystolii [59]. Objawy podobne do opisanych wyżej, z nasilonym niepokojem, strachem przed śmiercią i psychozą urojeniową towarzyszyły także zatruciu innym syntetycznym katynonem – nafyronem [14]. Opisywanych jest również wiele przypadków zatruc różnymi, niekiedy niezidentyfikowanymi syntetycznymi katynonami, w Polsce swego czasu sprzedawanymi jako „dopalacze”. Objawy osób przyjętych na oddział toksykologiczny były podobne do objawów opisanych wyżej dla konkretnych syntetycznych katynonów, tworząc charakterystyczny zespół symptomów obserwowanych u większości osób zatrutych związkami z tej grupy. Do najczęściej powtarzających się należały: silne pobudzenie psychoruchowe, paranoje, omamy, psychozy, zachowania agresywne, krótkotrwałe zaniki pamięci, stany lękowe, myśli samobójcze, objawy kardiologiczne wynikające z nadmiernego pobudzenia układu współczulnego (tachykardię, podwyższenie ciśnienia tętniczego), hipertermia, nadmierne pocenie, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, rozszerzenie źrenic i zaburzenia widzenia. Do najpoważniejszych efektów zatrucia należały zaburzenia pracy serca, uszkodzenie wątroby, uszkodzenie mięśni szkieletowych, ostra niewydolność nerek i DIC [1, 18, 27, 28, 32, 33, 39, 40, 48, 53, 55, 61, 64, 70, 79]. Wszystkie opisane wyżej przypadki świadczą o tym, że syntetyczne katynony są zagrożeniem zdrowia i życia człowieka. Jednak, mimo walki organizacji europejskich i światowych z problemem nadużywania NPS, w tym syntetycznych katynonów, na nielegalnym rynku cały czas sprzedawane są nowe związki o nieznanym profilu toksykologicznym. W ostatnich latach opisano wiele przypadków zatruc tzw. nowymi syntetycznymi katynonami, a liczba raportów dotyczących takich przypadków stale rośnie. W 2014 r. odnotowano śmiertelne zatrucie nowszą pochodną katynonu – N-PP (α -propyloaminopentiofenonem). Opisano przypadek kobiety cierpiącej z powodu depresji,

alkoholizmu i zaburzeń psychicznych, która po połknięciu proszku z N-PP utraciła czucie w nogach i po silnych drgawkach straciła przytomność. Autopsja wykazała obrzęk mózgu i płuc, a za przyczynę zgonu wskazano ostrą niewydolność oddechową [45]. W 2015 r. zaczęły się pojawiać raporty dotyczące śmiertelnych zatruc nowymi piroolidynowymi pochodnymi katynonu: PV9 (α -POP; 1-fenilo-2-piroolidyno octan-1-on), 4-metoksy-PV9 oraz 4-metoksy-PV8 (4-metoksy- α -PHHP). Opisywane objawy dotyczyły drżenia mięśni, napadów drgawkowych i utraty przytomności, a przyczyną zgonu było przekrwienie i obrzęk płuc [30, 37]. W 2018 r. ukazała się praca opisująca zatrucia i przypadki śmiertelne po przyjęciu 4-CMC (4-chlorometkatynonu, kleftedronu) w latach 2015-2017. Warto zaznaczyć, że na 15 opisanych przypadków (9 zatruc i 6 przypadków zgonów), tylko w jednym z nich zidentyfikowano we krwi obecność samego 4-CMC. W pozostałych przypadkach we krwi oprócz pochodnej katynonu identyfikowano także: syntetyczne kannabinoide, amfetaminę, alkohol, benzodiazepiny, MDMA, MDA (metylenodioksyamfetaminę) i 3-MMC (3-metylometkatynon) [72]. Wskazuje to jednoznacznie, że problem zatruc mieszanym jest bardzo istotnym zagrożeniem związanym z przyjmowaniem syntetycznych katynonów. Aż w siedmiu przypadkach osoby, u których zidentyfikowano obecność substancji psychoaktywnych, kierowały samochodem. Za główne przyczyny zgonu wskazywano ostrą niewydolność serca związaną z zaburzeniami rytmu, które powstały w wyniku ogniskowych uszkodzeń mięśnia sercowego. Obserwowano także objawy nagłej śmierci, takie jak bierne przekrwienie narządów wewnętrznych, obecność płynnej krwi w sercu i dużych naczyniach krwionośnych oraz widoczne plamy opadowe (łac. *livores mortis*). W jednym przypadku śmierci samobójczej zidentyfikowano stężenie 4-CMC znacznie wyższe niż w przypadkach śmiertelnych zatruc, co może sugerować występowanie zjawiska tolerancji [72]. Potwierdza to przypuszczenie, że przyjmowanie nowych, tak samo jak starszych, pochodnych katynonu prowadzi do rozwoju tolerancji, uzależnienia psychicznego i fizycznego. Także w 2018 r. opisano przypadek zatrucia jedną z najnowszych pochodnych katynonu – N-etylopentylonem. U dwudziestojednoletniego mężczyzny, po zażyciu tego związku, obserwowano bardzo silne pobudzenie, podwyższenie temperatury ciała i silne poty. Po chwilowym zatrzymaniu akcji serca i reanimacji przeprowadzonej przez zespół ratowników medycznych, mężczyzna został przyjęty do szpitala. Mimo wdrożonego leczenia objawowego mającego na celu przywrócenie prawidłowych funkcji życiowych, odnotowano pogłębiającą się kwasicę mleczanową, hiperkaliemię, rhabdomyolizę i uszkodzenie nerek, a siedemdziesiąt dwie godziny po przyjęciu do szpitala pacjent zmarł w wyniku zatrzymania akcji serca [31]. Oprócz wyżej opisanych przypadków, warto także zwrócić uwagę, że niektóre pochodne katynonu, np. etkatynon (N-etylo-2-amino-1-fenylpropan-1-on) i 4-CEC wykazują swoiste działanie anorektyczne [58]. Upodabnia je to do działającej anorektycznie amfetaminy, co wskazuje na istnienie korelacji między syntetycznymi katynonami i podobnymi w swojej budowie, związkami amfetaminopodobnymi. Uwzględniając liczbę i szybkość syntezy nowych pochodnych, można przypuszczać, że część powstających

związków może wykazywać nawet większą toksyczność niż opisane dotychczas znane substancje psychostymulujące. U osób zatrutych syntetycznymi katynonami stosuje się leczenie objawowe, ukierunkowane na przywrócenie podstawowych funkcji życiowych. Do najczęściej wykorzystywanych procedur należą: wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych i wodnych oraz podawanie leków uspokajających i przeciwlękowych (głównie z grupy benzodiazepin) oraz przeciwpsychotycznych [54].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przegląd toksykologii opisanych wyżej przypadków, mimo iż obejmuje tylko część znanych syntetycznych katynonów, jednoznacznie sugeruje, że związki te stanowią realne i poważne zagrożenie zdrowotne dla społeczeństwa. Zagrożeniem jest również występujące powszechnie zjawisko zatruc mieszanych, które jest szczególnie niebezpieczne dla zdrowia ze względu na możliwość wzajemnej potencjalizacji działania przyjętych związków jak i występowania między nimi interakcji. Klinicznie znaczące dla syntetycznych katynonów może być jednocześnie przyjęcie związków zwiększających stężenie serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym, gdyż może to prowadzić do wystąpienia zagrażającego życiu zespołu serotoninowego. Niebezpieczne może być także jednocześnie zażycie środków oddziałujących na układ współczulny i zwiększających wrażliwość na katecholaminy, ponieważ może się przyczynić do synergistycznego działania, powodującego wzrost ciśnienia krwi i działanie toksyczne na układ krążenia. Wydaje się to szczególnie niebezpieczne, ponieważ wiele substancji o działaniu stymulującym wywiera właśnie taki efekt. Inną, również istotną kwestią jest zanieczyszczenie (niekiedy celowe, by zwiększyć zyski osób sprzedających) oferowanych nowych narkotyków. Zanieczyszczenia mogą być związane z domieszką innych substancji psychoak-

tywnych bądź obecnością związków z pośrednich etapów syntezy. Najczęściej identyfikowanymi zanieczyszczeniami były: benzokaina, lidokaina, kofeina, paracetamol, pochodne piperazyny, amfetamina, ketamina, kokaina, kannabinoidy czy benzodiazepiny [9, 18, 23, 32, 46, 48, 70].

Do sukcesu w walce z nowymi narkotykami miała się przyczynić, opublikowana w sierpniu 2018 r., nowelizacja Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, mająca na celu ograniczenie niebezpiecznego procederu używania związków nieznanego pochodzenia. W stosunku do poprzednio obowiązujących przepisów, zakłada traktowanie NPS na równi z narkotykami, co oznacza, że za ich posiadanie grozi kara do 3 lat pozbawienia wolności, natomiast za handel nimi nawet do 12. Ustawa nakłada obowiązek zgłaszania wszystkich przypadków zatrucia lub podejrzenia zatrucia środkiem zastępczym lub nową substancją psychoaktywną do Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Ponadto zakłada pomoc i terapię dla osób uzależnionych od NPS w takim samym wymiarze, jak dla osób uzależnionych od narkotyków. Największym problemem, przed wprowadzeniem nowelizacji, była zbyt szybka synteza nowych pochodnych w stosunku do możliwości ich szybkiej delegalizacji, z związku z czym nowe związki przez pewien czas były obecne na rynku bez groźących za to konsekwencji prawnych. Wcześniej wpisywanie nowych związków na listę substancji zakazanych odbywało się po wprowadzeniu nowelizacji ustawy. Obecnie, procedura ta odbywa się za pomocą publikacji załącznika do rozporządzenia, co znacząco przyspiesza delegalizację nowych związków [74]. Mimo iż wydaje się, że założenia nowej ustawy mogą mieć realny wpływ na walkę z NPS, skuteczność prowadzonych działań będzie można ocenić dopiero po pewnym czasie, a wymiernym sukcesem jej wprowadzenia będzie realne zmniejszenie nowo syntezowanych związków i osób zatrutych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adebamiro A., Perazella M.A.: Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *Am. J. Kidney Dis.*, 2012; 59: 273–275
- [2] Al-Motarreb A., Al-Habori M., Broadley K.J.: Khat chewing, cardiovascular disease and other internal medical problems; the current situation and directions for future research. *J. Ethnopharmacol.*, 2010; 132: 540–548
- [3] Antonowicz J.L., Metzger A.K., Ramanujam S.L.: Paranoid psychosis induced by consumption of methylenedioxypropylamphetamine: two cases. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2011; 33: 640.e5–640.e6
- [4] Baumann M.H., Bulling S., Benaderet T.S., Saha K., Ayestas M.A., Partilla J.S., Ali S.F., Stockner T., Rothman R.B., Sandtner W., Sitte H.H.: Evidence for a role of transporter-mediated currents in the depletion of brain serotonin induced by serotonin transporter substrates. *Neuropsychopharmacology*, 2014; 39: 1355–1365
- [5] Baumann M.H., Walters H.M., Niello M., Sitte H.H.: Neuropharmacology of synthetic cathinones. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2018; 252: 113–142
- [6] Bonano J.S., Banks M.L., Kolanos R., Sakloth F., Barnier M.L., Glennon R.A., Cozzi N.V., Partilla J.S., Baumann M.H., Negus S.S.: Quantitative structure-activity relationship analysis of the pharmacology of para-substituted methcathinone analogues. *Br. J. Pharmacol.*, 2015; 172: 2433–2444
- [7] Borek H.A., Holstege C.P.: Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypropylamphetamine. *Ann. Emerg. Med.*, 2012; 60: 103–105
- [8] Boulanger-Gobeil C., St-Onge M., Laliberté M., Auger P.L.: Seizures and hyponatremia related to ethcathinone and methylone poisoning. *J. Med. Toxicol.*, 2012; 8: 59–61
- [9] Busardò F.P., Kyriakou C., Napoletano S., Marinelli E., Zaami S.: Mephedrone related fatalities: a review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015; 19: 3777–3790
- [10] Carbone P.N., Carbone D.L., Carstairs S.D., Luzi S.A.: Sudden cardiac death associated with methylone use. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 2013; 34: 26–28
- [11] Chapman M.H., Kajihara M., Borges G., O’Beirne J., Patch D., Dhillon A.P., Crozier A., Morgan M.Y.: Severe, acute liver injury and khat leaves. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362: 1642–1644
- [12] Cozzi N.V., Brandt S.D., Daley P.F., Partilla J.S., Rothman R.B., Tulzer A., Sitte H.H., Baumann M.H.: Pharmacological examination of trifluoromethyl ring-substituted methcathinone analogues. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013; 699: 180–187
- [13] Dargan P., Wood D.: Technical report on mephedrone. W: Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances., red.: R. Sedefov,

- A. Gallegos. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon 2011, 49–100
- [14] Derungs A., Schietzel S., Meyer M.R., Maurer H.H., Krähenbühl S., Liechti M.E.: Sympathomimetic toxicity in a case of analytically confirmed recreational use of naphyrone (naphthylpyrovalerone). *Clin. Toxicol.*, 2011; 49: 691–693
- [15] Eshleman A.J., Wolfrum K.M., Hatfield M.G., Johnson R.A., Murphy K.V., Jankowsky A.: Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochem. Pharmacol.*, 2013; 85: 1803–1815
- [16] Eshleman A.J., Wolfrum K.M., Reed J.F., Kim S.O., Swanson T., Johnson R.A., Jankowsky A.: Structure-activity relationships of substituted cathinones, with transporter binding, uptake, and release. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2017; 360: 33–47
- [17] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Fentaniils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. An update from the EU Early Warning System (June 2018). Publications Office of the European Union, Luxembourg 2018
- [18] Falgiani M., Desai B., Ryan M.: “Bath salts” intoxication: a case report. *Case Rep. Emerg. Med.*, 2012; 2012: 976314
- [19] Fleckenstein A.E., Volz T.J., Riddle E.L., Gibb, J.W., Hanson G.R.: New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2007; 47: 681–698
- [20] Fröhlich S., Lambe E., O’Dea J.: Acute liver failure following recreational use of psychotropic “head shop” compounds. *Ir. J. Med. Sci.*, 2011; 180: 263–264
- [21] Gannon B.M., Rice K.C., Collins G.T.: Reinforcing effects of abused ‘bath salts’ constituents 3,4-methylenedioxypropylvalerone and α -pyrrolidinopentiophenone and their enantiomers. *Behav. Pharmacol.*, 2017; 28: 578–581
- [22] Gannon B.M., Williamson A., Suzuki M., Rice K.C., Fantegrossi W.E.: Stereoselective effects of abused “bath salt” constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone in mice: drug discrimination, locomotor activity, and thermoregulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2016; 356: 615–623
- [23] German C.L., Fleckenstein A.E., Hanson G.R.: Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci.*, 2014; 97: 2–8
- [24] Glennon R.A., Dukat M.: Synthetic cathinones: A brief overview of overviews with applications to the forensic sciences. *Ann. Forensic Res. Anal.*, 2017; 4: 1040
- [25] Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Nadzoru nad Środkami Zastępczymi – na podstawie danych Zespołu ds. oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z użytkowaniem nowych substancji psychoaktywnych: Lista „TOP 5”. Substancje psychoaktywne najczęściej identyfikowane w zabezpieczonych przez organy Państwowej Inspekcji Sanitarnej tzw. „dopalaczach”. https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/lista_top_5-2017.pdf (18.04.2018)
- [26] Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Nadzoru nad Środkami Zastępczymi – na podstawie danych Zespołu ds. oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z użytkowaniem nowych substancji psychoaktywnych: Lista „TOP 10” Substancje psychoaktywne, najczęściej identyfikowane w „nowych narkotykach”: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2019/01/TOP-10-2017-17-01-2019.pdf> (17.01.2019)
- [27] Goshgarian A.M., Benford D.M., Caplan J.P.: Bath salt abuse: neuropsychiatric effects of cathinone derivatives. *Psychosomatics*, 2011; 52: 593–594
- [28] Gunderson E.W., Kirkpatrick M.G., Willing L.M., Holstege C.P.: Intranasal substituted cathinone “bath salts” psychosis potentially exacerbated by diphenhydramine. *J. Addict. Med.*, 2013; 7: 163–168
- [29] Gustavsson D., Escher C.: Mephedrone – Internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance. *Lakartidningen.*, 2009; 106: 2769–2771
- [30] Hasegawa K., Wurita A., Minakata K., Gonmori K., Nozawa H., Yamagishi I., Watanabe K., Suzuki O.: Postmortem distribution of PV9, a new cathinone derivative, in human solid tissues in a fatal poisoning case. *Forensic Toxicol.*, 2015; 33: 141–147
- [31] Ikeji C., Sittambalam C.D., Camire L.M., Weisman D.S.: Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, 2018; 8: 307–310
- [32] Kasick D.P., McKnight C.A., Klisovic E.: “Bath salt” ingestion leading to severe intoxication delirium: two cases and a brief review of the emergence of mephedrone use. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 2012; 38: 176–180
- [33] Khan S., Shaheen F., Sarwar H., Molina J., Mushtaq S.: “Bath salts”-induced psychosis in a young woman. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, 2013; 15: PCC.12101417
- [34] Kolanos R., Partilla J.S., Baumann M.H., Hutsell B.A., Banks M.L., Negus S.S., Glennon R.A.: Stereoselective actions of methylenedioxypropylvalerone (MDPV) to inhibit dopamine and norepinephrine transporters and facilitate intracranial self-stimulation in rats. *ACS Chem. Neurosci.*, 2015; 6: 771–777
- [35] Kolanos R., Solis E. Jr., Sakloth F., De Felice L.J., Glennon R.A.: “Deconstruction” of the abused synthetic cathinone methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and an examination of effects at the human dopamine transporter. *ACS Chem. Neurosci.*, 2013; 4: 1524–1529
- [36] Kristensen A.S., Andersen J., Jørgensen T.N., Sørensen L., Eriksen J., Loland C.J., Strømgaard K., Gether U.: SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function and regulation. *Pharmacol. Rev.*, 2011; 63: 585–640
- [37] Kudo K., Usumoto Y., Kikura-Hanajiri R., Sameshima N., Tsuji A., Ikeda N.: A fatal case of poisoning related to new cathinone designer drugs, 4-methoxy PV8, PV9, and 4-methoxy PV9, and a dissociative agent, diphenidine. *Leg. Med.*, 2015; 17: 421–426
- [38] Kuś P., Kusz J., Książek M., Pieprzyca E., Rojkiewicz M.: Spectroscopic characterization and crystal structures of two cathinone derivatives: N-ethyl-2-amino-1-phenylpropan-1-one (ethcathinone) hydrochloride and N-ethyl-2-amino-1-(4-chlorophenyl)propan-1-one (4-CEC) hydrochloride. *Forensic Toxicol.*, 2017; 35: 114–124
- [39] Kyle P.B., Iverson R.B., Gajagowni R.G., Spencer L.: illicit bath salts: not for bathing. *J. Miss. State Med. Assoc.*, 2011; 52: 375–377
- [40] Levine M., Levitan R., Skolnik A.: Compartment syndrome after “bath salts” use: a case series. *Ann. Emerg. Med.*, 2013; 61: 480–483
- [41] Liechti M.: Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med. Wkly.*, 2015; 145: w14043
- [42] Lusthof K.J., Oosting R., Maes A., Verschraagen M., Dijkhuizen A., Sprong A.G.: A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in the Netherlands. *Forensic Sci. Int.*, 2011; 206: e93–e95
- [43] Maan Z.N., D’Souza A.R.: Spontaneous subcutaneous emphysema associated with mephedrone usage. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2012; 94: e38–e40
- [44] Mackay K., Taylor M., Bajaj N.: The adverse consequences of mephedrone use: a case series. *Psychiatrist*, 2011; 35: 203–205
- [45] Majchrzak M., Celiński R., Kowalska T., Sajewicz M.: Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative: α -propylaminopentiophenone (N-PP). *Forensic Toxicol.*, 2018; 36: 525–533
- [46] Majchrzak M., Celiński R., Kuś P., Kowalska T., Sajewicz M.: The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. *Forensic Toxicol.*, 2018; 36: 33–50
- [47] Marusich J.A., Antonazzo K.R., Wiley J.L., Blough B.E., Partilla J.S., Baumann M.H.: Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the “bath salts” constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Neuropharmacol.*, 2014; 87: 206–213
- [48] McClean J.M., Anspikian A., Tsuang J.W.: Bath salt use: a case report and review of the literature. *J. Dual Diagn.*, 2012; 8: 250–256

- [49] Meltzer P.C., Butler D., Deschamps J.R., Madras B.K.: 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2006; 49: 1420-1432
- [50] Negus S.S., Banks M.L.: Decoding the structure of abuse potential for new psychoactive substances: structure-activity relationships for abuse-related effects of 4-substituted methcathinone analogs. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 2017; 32: 119-131
- [51] Nicholson P.J., Quinn M.J., Dodd J.D.: Headshop heartache: acute mephedrone 'meow' myocarditis. *Heart*, 2010; 96: 2051-2052
- [52] Peevers C.G., Moorghen M., Collins P.L., Gordon F.H., McCune C.A.: Liver disease and cirrhosis because of khat chewing in UK Somali men: a case series. *Liver Int.*, 2010; 30: 1242-1243
- [53] Penders T.M., Gestring R.E., Vilensky D.A.: Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2012; 34: 647-650
- [54] Prosser J.M., Nelson L.S.: The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J. Med. Toxicol.*, 2012; 8: 33-42
- [55] Regunath H., Ariyamuthu V.K., Dalal P., Misra M.: Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. *Hemodial. Int.*, 2012; 16: S47-S49
- [56] Reith M.E., Blough B.E., Hong W.C., Jones K.T., Schmitt K.C., Baumann M.H., Partilla J.S., Rothman R.B., Katz J.L.: Behavioral, biological, and chemical perspectives on atypical agents targeting the dopamine transporter. *Drug Alcohol. Depend.*, 2015; 147: 1-19
- [57] Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.: Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2015; 25: 365-376
- [58] Roelandt P., George C., d'Heygere F., Aerts R., Monbaliu D., Laleman W., Cassiman D., Verslype C., van Steenberghe W., Pirenne J., Wilmer A., Nevens F.: Acute liver failure secondary to khat (*Catha edulis*)-induced necrotic hepatitis requiring liver transplantation: case report. *Transplant. Proc.*, 2011; 43: 3493-3495
- [59] Rojek S., Klys M., Strona M., Maciów M., Kula K.: "Legal highs"-toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration. *Forensic. Sci. Int.*, 2012; 222: e1-e6
- [60] Rothman R.B., Clark R.D., Partilla J.S., Baumann M.H.: (+)-Fenfluramine and its major metabolite, (+)-norfenfluramine, are potent substrates for norepinephrine transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 305: 1191-1199
- [61] Russo R., Marks N., Morris K., King H., Gelvin A., Rooney R.: Life-threatening necrotizing fasciitis due to 'bath salts' injection. *Orthopedics*, 2012; 35: e124-e127
- [62] Sammler E.M., Foley P.L., Lauder G.D., Wilson S.J., Goudie A.R., O'Riordan J.I.: A harmless high? *Lancet*, 2010; 376: 742
- [63] Schifano F., Albanese A., Fergus S., Stair J.L., Deluca P., Corazza O., Davey Z., Corkery J., Siemann H., Scherbaum N., Farre' M., Torrens M., Demetrovics Z., Ghodse A.H., Psychonaut Web Mapping, RedNet Research Groups: Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology*, 2011; 214: 593-602
- [64] Sharma T.R., Iskandar J.W., Ali R., Shah U.R.: Bath salts-induced delirium and brief psychotic episode in an otherwise healthy young man. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, 2012; 14: PCC.11101224
- [65] Shekar A., Aguilar J.I., Galli G., Cozzi N.V., Brandt S.D., Ruoho A.E., Baumann M.H., Matthies H.J., Galli A.: Atypical dopamine efflux caused by 3,4-methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) via the human dopamine transporter. *J. Chem. Neuroanat.* 2017; 83-84: 69-74
- [66] Shimizu E., Watanabe H., Kojima T., Hagiwara H., Fujisaki M., Miyatake R., Hashimoto K., Iyo M.: Combined intoxication with methy-lone and 5-MeO-MIPT. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007; 31: 288-291
- [67] Simmler L.D., Buser T.A., Donzelli M., Schramm Y., Dieu L.H., Huwyler J., Chaboz S., Hoener M.C., Liechti M.E.: Pharmacological characterization of designer cathinones *in vitro*. *Br. J. Pharmacol.*, 2013; 168: 458-470
- [68] Simmler L.D., Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.: Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones. *Neuropharmacology*, 2014; 79: 152-160
- [69] Sitte H.H., Freissmuth M.: Amphetamines, new psychoactive drugs and the monoamine transporter cycle. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015; 36: 41-50
- [70] Striebel J.M., Pierre J.M.: Acute psychotic sequelae of "bath salts". *Schizophr. Res.*, 2011; 133: 259-260
- [71] Thornton S.L., Gerona R.R., Tomaszewski C.A.: Psychosis from a bath salt product containing flephedrone and MDPV with serum, urine, and product quantification. *J. Med. Toxicol.*, 2012; 8: 310-313
- [72] Tomczak E., Woźniak M.K., Kata M., Wiergowski M., Szpiech B., Biziuk M.: Blood concentrations of a new psychoactive substance 4-chloromethcathinone (4-CMC) determined in 15 forensic cases. *Forensic Toxicol.*, 2018; 36: 476-485
- [73] Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii: Dz.U., 2010; nr 143: poz. 962
- [74] Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii: Dz.U., 2018: poz. 1030 i 1490
- [75] Valente M.J., Guedes de Pinho P., de Lourdes Bastos M., Carvalho F., Carvalho M.: Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch. Toxicol.*, 2014; 88: 15-45
- [76] Wabe N.T.: Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*Catha Edulis* forsk): A review. *Addict. Health*, 2011; 3: 137-149
- [77] Warrick B.J., Wilson J., Hedge M., Freeman S., Leonard K., Aaron C.: Lethal serotonin syndrome after methylone and butylone ingestion. *J. Med. Toxicol.*, 2012; 8: 65-68
- [78] Weinstein A.M., Rosca P., Fattore L., London E.D.: Synthetic cathinone and cannabinoid designer drugs pose a major risk for public health. *Front. Psychiatry*, 2017; 8: 156
- [79] Winder G.S., Stern N., Hosanagar A.: Are "bath salts" the next generation of stimulant abuse? *J. Subst. Abuse Treat.*, 2013; 44: 42-45
- [80] Winstock A.R., Mitcheson L.R., Deluca P., Davey Z., Corazza O., Schifano F.: Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction*, 2011; 106: 154-161
- [81] Winstock A.R., Mitcheson L., Marsden J.: Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet*, 2010; 376: 1537
- [82] Wood D.M., Davies S., Greene S.L., Button J., Holt D.W., Ramsey J., Dargan P.I.: Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin. Toxicol.*, 2010; 48: 924-927
- [83] Wood D.M., Davies S., Puchnarewicz M., Button J., Archer R., Ovaska H., Ramsey J., Lee T., Holt D.W., Dargan P.I.: Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J. Med. Toxicol.*, 2010; 6: 327-330
- [84] World Health Organization: Mephedrone, Critical Review Report, Agenda item 4.12, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva 2014
- [85] Young A.C., Schwarz E.S., Velez L.I., Gardner M.: Two cases of disseminated intravascular coagulation due to "bath salts" resulting in fatalities, with laboratory confirmation. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013; 31: 445.e3-445.e5
- [86] Zawilska J.B., Słomiak K., Wasiaś M., Woźniak P., Massalski M., Krupa E., Wojcieszak J.Ł.: Pochodne β-katynonu – nowa generacja niebezpiecznych związków psychostymulujących z grupy „dopalaczy”. *Przegl. Lek.*, 2013; 70: 386-391

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.