

Załącznik nr. 2



Michał Wojciech Ordak

**Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych
(wersja w języku polskim)**

**"Czynniki wpływające na efektywność farmakoterapii w grupie
pacjentów nadużywających mefedron oraz efedron"**

Zakład Farmakodynamiki
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 2021

1. Imię i Nazwisko: Michał Wojciech Ordak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2016	Uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych, Katedra i Klinika Psychiatryczna, I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Tytuł rozprawy doktorskiej: "Stężenie biopierwiastków w osoczu i krwinkach czerwonych pacjentów uzależnionych od alkoholu".
2010 - 2015	Studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Psychiatrycznej, I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pod kierunkiem dr hab. n. med. Tadeusza Nasierowskiego.
2007	Uzyskanie stopnia magistra analityki medycznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Tytuł pracy magisterskiej: "Zmienność sezonowa zawartości rtęci w wybranych roślinach leczniczych" pod kierunkiem prof. dr hab. Marka Wesołowskiego.
2002 - 2007	Studia magisterskie na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

2014 - obecnie	Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Farmakodynamiki. Stanowisko: adiunkt – pracownik badawczo-dydaktyczny
2016 - 2017	Wydział Chemii, Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego Stanowisko: pracownik badawczy w ramach stażu podoktorskiego.

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. U. 2016 r. Poz. 882 ze zm. W dz. U. Z 2016 r. Poz. 1311.)

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Czynniki wpływające na efektywność farmakoterapii w grupie pacjentów nadużywających mefedron oraz efedron”

b) monotematyczny cykl publikacji zawiera następujące publikacje naukowe (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, współczynnik wpływu Impact Factor IF oraz punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - MNiSW)*

Każda kolejna praca powstawała na podstawie wcześniej opublikowanych przeze mnie artykułów. Innymi słowami mówiąc, tematyka następujących po sobie artykułów posiadała związek z wcześniej opublikowanymi wynikami badań.

Pozycje H1-H5: artykuły będące **inspiracją** do prowadzenia dalszych badań, tj. powiązanych z analizowanym tematem.

H1. List do redakcji o charakterze pracy oryginalnej

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Muszynska E. The growing problem of mephedrone use in Warsaw, Poland, 2010–18. Lancet Psychiatry. 2018, 5(10):787. **IF = 18,329**, Punkty MNiSW = 200.

H2. List do redakcji

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Bujalska-Zadrozny M. The problem of mephedrone in Europe: Causes and suggested solutions. Eur Psychiatry. 2019, 55:43-44. **IF = 4,464**, Punkty MNiSW = 100.

H3. List do redakcji

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T. Response to commentary by Grifell and Hart, commentary on: The problem of mephedrone in Europe: Causes and suggested solutions. Eur Psychiatry. 2019, 55:123-124. **IF = 4,464**, Punkty MNiSW = 100.

H4. List do redakcji

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Muszynska E, Nasierowski T. The problem of poly-pharmacotherapy in patients on a mephedrone binge. Pharmacol Res. 2019, 143:204. **IF = 5,893**, Punkty MNiSW = 100.

H5. List do redakcji przedstawiający **wstępnie uzyskane wyniki** dotyczące powiązanego z tematem badań aspektu.

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T. The pharmacological basis of drug interactions: an aspect overlooked in psychiatry. Lancet Psychiatry. 2019, 5(10):787. **IF = 16,209**, Punkty MNiSW = 200.

Pozycje H6-H12: 7 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

H6. Praca oryginalna będąca wstępem do prowadzenia dalszych badań habilitacyjnych.

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. The Psychiatric Characteristics of People on a Mephedrone ("bath salts") Binge. Substance Use & Misuse 2020;55(10):1610-1617. **IF = 2,164**; MNiSW = 70.

H7. Praca oryginalna

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Optimization of methadone treatment in a group of patients on a mephedrone binge and dependent on many psychoactive substances. Int J Psychiatry Clin Pract. 2019 Jun 30;89:39-49. **IF = 1,812**, Punkty MNiSW = 100.

H8. Praca oryginalna

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Pawlik K, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Effectiveness of the methadone programme in the treatment of patients on a mephedrone binge and dependent on heroin: a retrospective study, 2010-19. Int J Psychiatry Clin Pract. 2020;24(3):322-327. **IF = 1,812**; MNiSW = 100.

H9. Praca oryginalna

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Psychoactive substances taken with mephedrone and infection of HCV. J Clin Med. 2021;10(15):3218. **IF = 4,241**; MNiSW = 140.

H10. Praca przeglądowo-oryginalna (meta-analiza)

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Zmyslowska A, Bielski M, Rybak D, Tomaszewska M, Wyszomierska K, Kmiec A, Garlicka N, Zalewska M, Zalewski M, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Pharmacotherapy of Patients Taking New Psychoactive Substances: A Systematic Review and Analysis of Case Reports. Front Psychiatry 2021, 12:669921. **IF = 4,157**; MNiSW = 100.

H11. Praca oryginalna przedstawiająca możliwy sposób **rozwiązania przedstawionego w publikacji **H5** problemu - **WDRAŻANIE UZYSKANYCH WYNIKÓW****

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Increasing the Effectiveness of Pharmacotherapy in Psychiatry by Using a Pharmacological Interaction Database. J Clin Med. 2021 10(10):2185, **IF = 4,241**, Punkty MNiSW = 140.

H12. Kolejny artykuł przeglądowo-oryginalny (**meta-analiza**) dotyczący encefalopatii manganowej („efedronowej”).

Ordak M [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Słoniewicz N, Nasierowski T, Muszyńska E, Bujalska-Zadrozny M. Manganese concentration in patients with encephalopathy following ephedrone use: a narrative review and analysis of case reports. Clin Toxicol. 2021; **IF = 4,467**, Punkty MNiSW = 140

**Oświadczenia współautorów wraz z określeniem indywidualnego procentowego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w załączniku 6. Szczegółowy opis mojego wkładu w powstanie powyższych prac został umieszczony w załączniku 7.*

- **artykuły (H1-H5)** będące sugestią do prowadzenia następujących po sobie **dalszych** badań, tj. będących podstawą osiągnięcia naukowego: **IF = 49,36** (Punktacja MNiSW = 700)

Sumaryczna liczba publikacji stanowiących całość osiągnięcia naukowego (**H6-H12**): **7**

Łączny Impact Factor publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: **22,89**

Łączna liczba punktów MNiSW publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: **790**

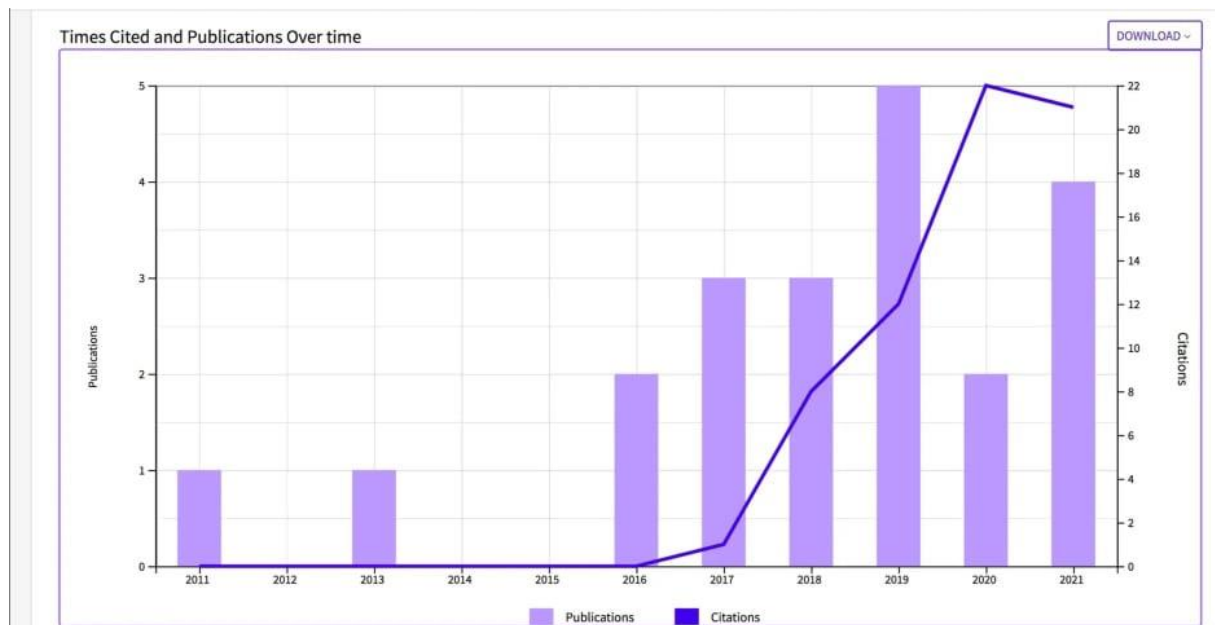
Mój dorobek naukowy obejmuje:

- 15 prac oryginalnych, opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). W 13 pracach byłem pierwszym oraz korespondencyjnym autorem
- 4 prace przeglądowe opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). W każdej z nich byłem pierwszym oraz korespondującym autorem. Spośród tych 4 pozycji, jedna z nich to przegląd systematyczny plus jednocześnie **meta-analiza** (praca przeglądowo-oryginalna), zaś druga - przegląd narracyjny, jak również kolejna **meta-analiza**.

Większość całościowego dorobku naukowego powstało po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych, tj. począwszy od 2016 roku. W ponad 90% opublikowanych artykułów byłem jednocześnie pierwszym, jak i korespondującym autorem.

- 19 streszczeń konferencyjnych (10 międzynarodowych i 9 krajowych), w tym 11 wystąpień ustnych.
- udział w kilkunastu projektach badawczych finansowanych przez różne instytucje naukowe. W większości z nich byłem wiodącym biostatystykiem, tj. odpowiadającym za każdy etap prowadzonych badań/analiz
- Liczba cytowań wg. bazy Web of Science (na dzień 27.08.21): 64
- Indeks Hirscha wg. bazy Web of Science (na dzień 27.08.21): 5

Zgodnie z poniższym wykresem (źródło Web of Science), cytowania następowały głównie po uzyskaniu stopnia doktora, tj. począwszy od 2016 roku.



a) omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie:

Na podstawie sprawozdania Komisji Europejskiej w dniu 3 sierpnia 2010 roku Rada Unii Europejskiej 2 grudnia 2010 roku (20101759/UE) podjęła decyzję o objęciu mefedronu środkami kontroli oraz poddaniu sankcjom karnym przewidzianym przez ustawodawstwo krajowe na terenie Unii Europejskiej [1]. Zgodnie z ustawą z dnia 10 czerwca 2010 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (DzU 2010 nr 143, poz. 962), mefedron został zaliczony do substancji psychotropowych grupy I-P [2]. W 2016 roku weszła w życie Brytyjska Ustawa o substancjach psychoaktywnych, która miała na celu uniemożliwienie dostawcom nieustannego zastępowania kontrolowanych ustawowo substancji psychoaktywnych środkami pozostającymi poza ustawową kontrolą [3]. Niestety nie rozwiązało to problemu jakim jest wzrost hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron. Pomimo wprowadzenia odpowiednich regulacji ustawowych mefedron jest w dalszym ciągu łatwo dostępny. Można go w bardzo prosty sposób zamówić przez internet, co nie powinno mieć miejsca. Istnieje ogromna ilość sklepów internetowych poprzez które można łatwo zamówić mefedron. Przyczyną tego są niewystarczające rozwiązania prawne. Cały czas pojawiają się nowe analogi mefedronu. W 2010 r. w Wielkiej Brytanii przeprowadzono analizę produktów NRG-1 i NRG-2 będących następcami nielegalnego mefedronu. 70% badanych próbek nadal zawierało mefedron i jego pochodne [4]. Z przeprowadzonych badań wynika także, że bardzo duża część młodych osób kupuje mefedron na imprezach towarzyskich. Winstock i wsp. przeprowadzili ankietę wśród 947 osób, które kiedykolwiek przyjmowały mefedron. Okazał się on być szóstym, w kolejności najczęściej używanym środkiem psychoaktywnym w Wielkiej Brytanii [5]. W różnych europejskich krajach mefedron reklamowano i sprzedawano jako odczynnik chemiczny, sól do kąpieli, nawóz do roślin bądź też jako odświeżacz zapachowy do odkurzaczy. Substancje te zawierały adnotację, że jest to produkt nienadający się do spożycia przez ludzi. Jest to dodatkowy czynnik sprzyjający wzrostowi hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron. Wiele stron internetowych oferuje zmodyfikowany mefedron tłumacząc, że pomimo tego jest to produkt oryginalny i wykazuje wręcz identyczne działanie co niezmodyfikowany mefedron. Katarzyna Malinowska-Sempruch, dyrektor Global Drug Policy Program w Open Society Institute poinformowała, że w 21 krajach europejskich sprzedaje się dopalacze przez internet, a w 17 w sklepach [6, 7].

W Polsce również z roku na rok obserwowałem narastający problem hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami uzależniającymi. Dodatkowo, co również można stwierdzić, duży odsetek pacjentów jest hospitalizowanych wielokrotnie z powodu ponownego przyjmowania mefedronu z różnymi domieszkami. Towarzyszy temu stosowanie polifarmakoterapii w leczeniu tej grupy pacjentów. Taka praktyka, wynikająca niekiedy z bezradności lekarza wobec wystąpienia wielu objawów zatrucia tymi substancjami, stanowi duży problem dla psychiatrii i nie tylko. Prowadzi ona do efektu błędnego koła skutkującego kolejnymi hospitalizacjami tych osób. Jak dotąd brakowało pozycji literaturowych poświęconych temu problemowi. Nie pojawiły się także propozycje rozwiązań, które zwiększyłyby efektywność stosowanej farmakoterapii w omawianej grupie pacjentów.

Począwszy od 2010 roku, a kończąc na 2017, obserwowałem także coroczny wzrost częstości hospitalizacji pacjentów nadużywających produkowany metodą domową efedron, z leków zawierających pseudoefedrynę (Acatar, Sudafed, itp.). W kolejnych latach problem ten zaczął powoli zanikać, chociaż w dalszym ciągu w szpitalu pacjenci są hospitalizowani z powodu przyjmowania tego typu nowej substancji psychoaktywnej. Do produkcji efedronu stosuje się między innymi nadmanganian potasu, którego nakumulowanie przyczynia się do powstania objawów neurotoksycznych [8]. W latach, kiedy to pierwsi pacjenci byli hospitalizowani z powodu nadużywania efedronu, nie było dokładnie wiadomo skąd u pacjentów, nawet wiele miesięcy po wyeliminowaniu efedronu, występują tego typu objawy. Jak się okazuje, odpowiada za to tzw. encefalopatia manganowa, zwana także „efedronową”. W różnych czasopismach, wliczając w to NEJM, ukazywały się prace, w których autorzy publikowali opisy przypadków osób przyjmujących efedron, a konkretnie występowanie u nich jonów manganu we krwi [9]. Niestety, psychiatrzy na całym świecie nie są tak naprawdę świadomi problemu jakim jest encefalopatia manganowa, której skutkiem jest nieraz dramatyczne pogorszenie stanu klinicznego pacjenta. Może to mieć związek z wysokim kosztem oznaczania jonów tego pierwiastka śladowego w materiale biologicznym, jak również z koniecznością posiadania specjalistycznej aparatury. W piśmiennictwie brakowało przeprowadzonego systematycznego przeglądu, jak również meta-analizy, opublikowanych opisów przypadków. Przeprowadzenie tego typu przeglądu, jak również analizy wydawało się być konieczne. Dotyczyło to w szczególności takich aspektów jak:

- stężenia manganu we krwi,
- wpływu stężenia manganu na stan kliniczny pacjentów,

- zastosowanej farmakoterapii

Przeprowadzając tego typu analizę, chciałem zwrócić uwagę psychiatrów, jak również toksykologów, na problem encefalopatii manganowej oraz zasugerować odpowiednie rozwiązania. Dotyczy to między innymi omówienia pominiętych jak do tej pory ograniczeń związanych z przeprowadzonymi dotychczas badaniami.

Podsumowując, swoje badania podporządkowałem wymienionym poniżej celom naukowym.

Głównymi celami przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego było:

1. Szczegółowe przeanalizowanie częstości hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi oraz zasugerowanie odpowiednich rozwiązań. [**H1-H6, H11**].
2. Próba zoptymalizowania farmakoterapii pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi [**H7**].
3. Zbadanie skuteczności uczestnictwa w programie metadonowym pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi [**H8**].
4. Przeanalizowanie czynników mogących mieć wpływ na zwiększoną częstość hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron [**H7-H11**].
5. Dokonanie systematycznego przeglądu oraz meta-analizy dotyczącej zastosowanej farmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne (w tym mefedron) - [**H10**].
6. Zbadanie częstości korzystania z baz interakcji farmakologicznych przez psychiatrów na świecie. Na przykładzie grupy pacjentów nadużywających nowe substancje psychoaktywne (w tym mefedron i efedron) ukazanie zalet korzystania z tego typu baz celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z interakcjami lekowymi [**H5, H11**].

7. Dokonanie systematycznego przeglądu oraz meta-analizy dotyczącej encefalopatii manganowej związanej z nadużywaniem efedronu [H12].

8. **Główny cel: wdrożenie** opublikowanych wyników badań w codzienną praktykę lekarską - próba uświadomienia środowiska psychiatrycznego na temat konieczności korzystania z baz interakcji farmakologicznych (**H5, H11, 10 tysięcy sztuk mini-poradników** rozesłanych do 160 największych w Polsce szpitali psychiatrycznych oraz centrów leczenia uzależnień). Zaprezentowanie na Międzynarodowym Kongresie Psychiatrycznym (2021), jak również 46 Zjeździe Psychiatrów Polskich możliwych rozwiązań na zredukowanie problemu polifarmakoterapii w psychiatrii, wliczając w to pacjentów nadużywających mefedron oraz efedron.

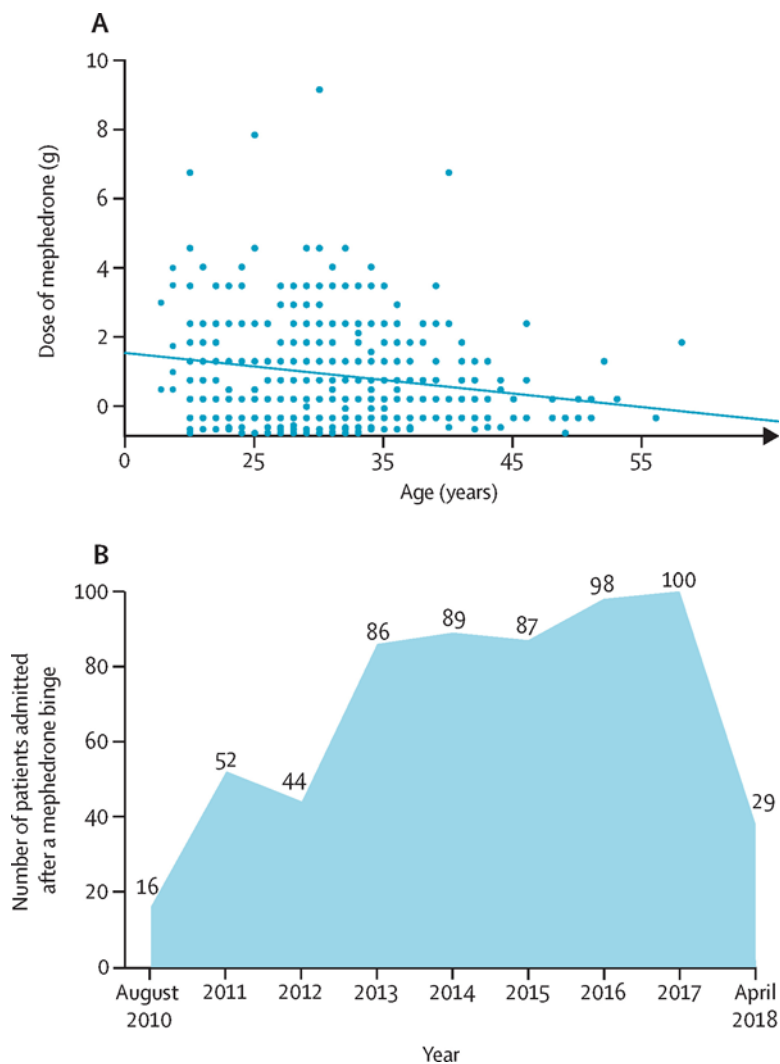
Prowadzenie w ostatnich latach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego badań, było poprzedzone odbyciem szkolenia u Inspektora Ochrony Danych Osobowych Szpitala Nowowiejskiego, jak również uzyskania zgody Dyrekcji tegoż szpitala. Każdy aspekt prowadzonych badań był kontrolowany przez ordynatora Szpitala Nowowiejskiego, adiunkta Katedry i Kliniki Psychiatrycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Pana dr hab. Tadeusza Nasierowskiego. Za bezpieczeństwo wykonywanej pracy badawczej, odpowiadał także zespół informatyczny. Przetwarzanie danych w badaniu było zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE).

Omówienie opublikowanych artykułów będących inspiracją do prowadzenia dalszych badań (H1-H4):

1. Zbadanie częstości hospitalizacji pacjentów przyjmujących ciągiem (> 2 dni) mefedron.

W 2016 roku w Lancet został opublikowany artykuł dotyczący wzrostu używania mefedronu w Londynie [10]. Niestety, w Polsce również można było ten problem zaobserwować. Mając na uwadze powyższy fakt, w badaniach własnych opisanych w publikacji **H1: Ordak M, Nasierowski T, Muszyńska E. The growing problem of mephedrone use in Warsaw, Poland, 2010–18. Lancet Psychiatry. 2018, 5(10):787** (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: **Z1-Z4, Z7**) postanowiłem dogłębniej zbadać częstość hospitalizacji pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron w latach 2010 - 2018. W Polsce zgodnie z ustawą z dnia 10 czerwca 2010 roku o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii mefedron został zaliczony do substancji psychotropowych grupy 1-P, które mogą być używane wyłącznie w celu prowadzenia badań [2]. Pomimo przeprowadzonej spektakularnej akcji zamknięcia sklepów z dopalaczami, mefedron nadal jest dostępny w Internecie. Skutkuje to wzrostem liczby przyjęć pacjentów, którzy przyjmowali ciągiem mefedron. W latach 2010-2018 w Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie hospitalizowano 601 pacjentów, którzy przyjmowali ciągiem mefedron, z czego ponad 93% to mężczyźni. Dane medyczne tej konkretnej grupy osób były podstawą do przeprowadzenia różnego rodzaju analiz, tj. niezbędnych do powstania większej części niniejszego osiągnięcia naukowego. Na podstawie danych z historii chorób badanych osób, okazało się, że średnia długość ciągu wynosiła ponad 123 dni, zaś dawka przyjmowanego mefedronu 1,52 grama dziennie. Największą część stanowiły osoby w wieku pomiędzy 26 a 35 rokiem życia (55,4%). Im osoba była młodsza tym większe dawki mefedronu przyjmowała i ciąg trwał dłużej (wykres 1). Na uwagę zwraca fakt, iż niemalże 100% osób łączyło mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi, przede wszystkim alkoholem, heroiną, benzodiazepinami, opioidami oraz kanabinolami. Dodatkowo w ich leczeniu stosowano polifarmakoterapię, co skutkowało częstszym występowaniem niepożądanych działań związanych z występowaniem interakcji lekowych. Z tego też powodu ciężko jest określić skutki uboczne przyjmowania samego mefedronu, jak również zbadać jego metabolizm. Przedstawione przeze mnie dane wskazują na to, że nadużywanie mefedronu jest w dalszym ciągu ważnym problemem dzisiejszej medycyny. Kolejne wersje polskiej ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii niestety nie zmniejszyły częstości hospitalizacji psychiatrycznych

osób przyjmujących mefedron ciągami. W pierwszych trzech miesiącach 2018 roku do Szpitala Nowowiejskiego trafiło ich już ponad 30. Porównując ten fakt do danych z poprzednich lat, cały czas mamy do czynienia z narastającym problemem nadużywania mefedronu. W dalszym ciągu rozwija się nielegalny rynek produkcji oraz dystrybucji mefedronu. Być może w związku z tym należy podjąć bardziej radykalne kroki aby zredukować tenże problem.



Wykres 1A - związek pomiędzy wiekiem badanych osób, a przyjmowaną przez nich dawką mefedronu.

Wykres 1B - liczba pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie w latach 2010 - 2018 z powodu przyjmowania ciągiem mefedronu.

2. Możliwe sposoby na redukcję narastającego problemu nadużywania mefedronu.

Mając na uwadze powyższy fakt, opublikowałem **dodatkowo** dwa krótkie artykuły w European Psychiatry, w których to zaproponowałem krajom europejskim możliwe sposoby na zredukowanie problemu jakim jest nadużywanie mefedronu:

H2: Ordak M, Nasierowski T, Bujalska-Zadrozny M. The problem of mephedrone in Europe: Causes and suggested solutions. Eur Psychiatry. 2019, 55:43-44. (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: Z1-Z4, Z7)

H3: Ordak M, Nasierowski T. Response to commentary by Grifell and Hart, commentary on: The problem of mephedrone in Europe: Causes and suggested solutions. Eur Psychiatry. 2019, 55:123-124. (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: Z1-Z4, Z7)

Jednym ze sposobów na zmniejszenie liczby hospitalizacji pacjentów, którzy zatruli się mefedronem jest wzrost odpowiedniej edukacji na ten temat. Dotychczas tego typu edukacja była znikoma. Między innymi zbyt mało prowadzi się zajęć dla młodzieży na ten temat. Obecna edukacja ma charakter negatywny. Straszy się społeczeństwo skutkami zażywania mefedronu. Bardzo często działa to odwrotnie. Część osób z jeszcze większą chęcią i zaciekawieniem próbuje używać mefedron. Dowodem na to są między specjalne tematycznie fora internetowe (hyperreal.info), na których użytkownicy w tysiącach napisanych postów przyznają się, że po wprowadzeniu ostatnich regulacji ustawowych z jeszcze większą ciekawością spożyli mefedron. Prowadzona w przyszłości edukacja powinna być ukierunkowana na szczegółowe nauczanie na temat nowych substancji psychoaktywnych, w tym mefedronu. Nie powinna być ona jednorazowa, lecz obejmować cykl różnych spotkań bądź lekcji dla młodzieży, na których omawianoby różne aspekty działania mefedronu oraz jego nowych pochodnych. Aspekty te powinny obejmować między innymi takie tematy jak: działanie na organizm ludzki, skutki nadużycia, potencjał uzależniający, czy też niebezpieczeństwo związane z łączeniem mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi.

Kolejnym bardzo ważnym sposobem na zmniejszenie liczby hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron jest zablokowanie stron internetowych poprzez które można kupić tą psychoaktywną substancję. Zmniejszenie ilości stron internetowych promujących mefedron w dużym stopniu zredukowałoby problem używania mefedronu. Wystarczy zajrzeć do wielu wyszukiwarek internetowych, co pozwoli zorientować się, jak dużo mogłoby dać zablokowanie

tego typu stron. Regularna w przyszłości kontrola w internecie powstałych nowych podejrzanych o promowanie mefedronu stron również wydaje się być wskazana. Zmniejszyłaby się w ten sposób częstość odwiedzania tego typu stron internetowych przez osoby planujące spożyć mefedron bądź też jego pochodne. Zamiast tego powinno stworzyć się jak najwięcej witryn w internecie które by zawierały psychologiczne oraz medyczne aspekty dotyczących mefedronu. Pozwoliłoby to na zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat problemu mefedronu. Witryny te powinny w prosty oraz przystępny sposób dla różnych grup wiekowych przekazywać kwestie związane ze spożywaniem mefedronu.

Innym sposobem na zredukowanie problemu mefedronu w europejskich państwach jest prowadzenie medialnych kampanii na ten temat. Zwiększyłaby się w ten sposób wiedza ludzi na temat szkodliwości mefedronu, a co za tym idzie obniżyłaby się częstość hospitalizacji pacjentów przyjmujących tą substancję psychoaktywną. W prowadzenie kampanii edukacyjnych należałoby włączyć także środowisko naukowe po to by w jeszcze większym stopniu móc wytłumaczyć jak duży problem w dzisiejszej medycynie stanowi mefedron. Przekazywanie medycznej wiedzy opartej na badaniach przedklinicznych, jak również klinicznych wydaje się być bardzo cenne.

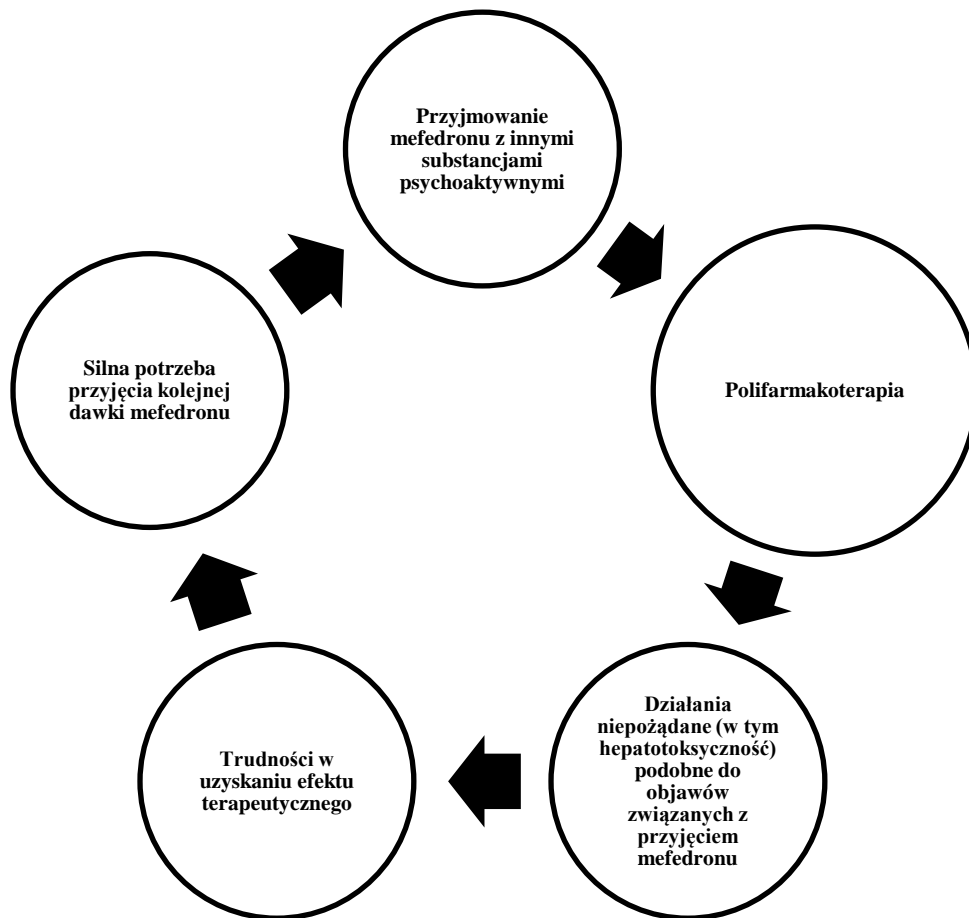
3. Problem stosowania polifarmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi.

Przed opublikowaniem kolejnych prac oryginalnych/przeglądowych, w 2019 roku ukazał się jeszcze jeden dodatkowy, lecz według mnie bardzo istotny, krótki artykuł, w którym zasygnalizowałem problem polifarmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi:

H4: Ordak M, Muszynska E, Nasierowski T. *The problem of poly-pharmacotherapy in patients on a mephedrone binge. Pharmacol Res. 2019, 143:204.* (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: Z1-Z4, Z7)

Tak jak wspomniałem na samym początku, niemalże 100% pacjentów przyjmujących mefedron, łączyło go z innymi substancjami psychoaktywnymi. Były to przede wszystkim: alkohol, benzodiazepiny, heroina, THC, kokaina oraz amfetamina. Pociągało to za sobą stosowanie polifarmakoterapii w leczeniu tych pacjentów. Taka praktyka, wynikająca niekiedy

z bezradności lekarza wobec wystąpienia wielu objawów zatrucia tymi substancjami, stanowi duży problem dla psychiatrii i nie tylko.



Wykres 2. Błędne koło farmakologiczne związane z przyjmowaniem mefedronu przy jednoczesnym stosowaniu polifarmakoterapii.

Po pierwsze, już sam mefedron może wykazywać szkodliwy wpływ na komórki wątroby [11], a co gorsze efekt ten jest spotęgowany działaniem innych przyjmowanych substancji psychoaktywnych. Do tego dochodzi stosowanie polifarmakoterapii, głównie leków psychotropowych, mających również duży potencjał hepatotoksyczny. W rezultacie prowadzi to do komórkowego, jak i cholestatycznego, uszkodzenia wątroby. Z tego powodu pacjentom, którzy przyjmowali w latach 2010-2018 ciągiem mefedron podawane były środki lecznicze poprawiające pracę wątroby.

Po drugie, aż 20% spośród 601 przebadanych pacjentów było hospitalizowanych nawet siedmiokrotnie w ciągu roku z powodu przyjmowania ciągiem mefedronu z innymi

substancjami psychoaktywnymi. Potwierdza to fakt, iż mefedron ze względu na swoje działanie jest silnie uzależniający. Przez to krotkość stosowania polifarmakoterapii w tej grupie pacjentów także wzrastała.

Po trzecie, stosowanie wielolekowych schematów leczenia w grupie pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron istotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań polekowych z powodu niekorzystnych interakcji. Dotyczy to przede wszystkim interakcji typu lek-lek oraz lek-choroba. Jak pokazują wyniki badań przeprowadzonych przez Fultona i Allena, przy dwóch jednocześnie zastosowanych lekach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosi 13%, przy pięciu – 58%, natomiast przy siedmiu i więcej – 82% [12]. Stosowanie jednocześnie wielu leków psychotropowych może spowodować działania niepożądane bardzo podobne do tych, które występują po przyjęciu mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi. Zaliczamy do nich między innymi: senność, niepokój, napięcie, drażliwość, lęk, zaburzenia świadomości, omamy [13, 14]. Mogą się również pojawić problemy z pamięcią. W związku z powyższym ciężko jest nieraz odróżnić objawy kliniczne spowodowane przyjmowaniem mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi od działań niepożądanych związanych z interakcjami przyjmowanych leków.

Po czwarte, zdarza się, że osoby deklarujące przyjmowanie ciągiem mefedronu, w rzeczywistości przyjmują produkt, w którym jest on w znikomej ilości, a większość stanowią różne toksyczne domieszki. Skutkuje to bardzo często wystąpieniem szeregu objawów klinicznych, wymagających zastosowania polifarmakoterapii.

Podsumowując, narastająca z roku na rok liczba hospitalizacji pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi powoduje jednocześnie nasilenie problemu polifarmakoterapii. Niejednokrotnie utrudnia to w znaczącym stopniu uzyskanie efektu terapeutycznego i jest jednym z czynników zwiększających ryzyko ponownej hospitalizacji. Polifarmakoterapia zwiększa również koszty leczenia farmakologicznego. Z tych powodów uważam, że stanowi ona ważny problem kliniczny, któremu do tej pory nie poświęcano odpowiedniej uwagi. Mam nadzieję, że poważne potraktowanie go pozwoli w przyszłości zredukować liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu przyjmowania mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi. Niezależnie od tego niezbędna jest właściwa edukacja potencjalnych użytkowników tych substancji, ze szczególnym uwypukleniem zagrożeń wynikających z przyjmowania kilka środków psychoaktywnych naraz.

Przedstawione w 2019 roku na Kongresie Zdrowia Publicznego artykuły **H1-H4** zostały nagrodzone medialną nagrodą (**N3**), mianowicie za prezentację pt.: „Redukcja ponoszonych przez państwo kosztów związanych z leczeniem osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne”

Omówienie wyników wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (H6-H12):

4. Psychiatryczna charakterystyka pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi.

Cel: argument skłaniający do prowadzenia dalszych badań

W pracy *H6: Ordak M, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. The Psychiatric Characteristics of People on a Mephedrone ("bath salts") Binge. Substance Use & Misuse 2020;55(10):1610-1617* (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: **Z4**) przedstawiłem **wstępne** wyniki, tj. dotyczące psychiatrycznej charakterystyki przebadanej przeze mnie grupy 601 pacjentów przyjmujących ciągiem (>2 dni) mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi.

Mefedron jako stymulant ośrodkowego układu nerwowego jest substancją o działaniu empatogennym/entaktogennym, halucynogennym i psychostymulującym. Do roku 2018 w piśmiennictwie istniały zaledwie pojedyncze pozycje literaturowe dotyczące objawów związanych z przyjęciem pojedynczych dawek mefedronu. Obejmowały one przede wszystkim badania przedkliniczne. Pojedyncze zaś badania kliniczne wskazywały na to, że jednorazowe przyjęcie 150 - 250 mg mefedronu może spowodować powstanie takich objawów jak pobudzenie, euforia, umiarkowane pobudzenie seksualne oraz poprawę nastroju [15, 16]. Natomiast do działań niepożądanych, które najczęściej występują po zażyciu mefedronu, zalicza się: nadmierne pocenie, bóle i zawroty głowy, trudności z koncentracją, szczękocisk, wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, uczucie fali zimna, rozszerzenie źrenic, oczopląs, ból i krwawienie z nosa, zaburzenia pamięci i świadomości, halucynacje, omamy, zmiany skórne, nadpobudliwość oraz zmiany skórne. Większe dawki mefedronu mogą spowodować wystąpienie zespołów depresyjnych, psychoz z urojeniami o treści prześladowczej lub ksobnej,

halucynacjami czuciowymi, omamami, lękiem oraz zachowań agresywnych oraz bezsenności [17-19]. Mefedron może wchodzić w niebezpieczne dla życia oraz zdrowia człowieka interakcje z innymi substancjami psychoaktywnymi, jednakże brakowało w literaturze na ten temat szczegółowych danych klinicznych. Nie było także danych na temat wpływu na organizm przyjmowania mefedronu ciągiem. W literaturze brakowało również informacji na temat podejmowanych przez osoby przyjmujące mefedron prób samobójczych. Dotyczyło to w szczególności sytuacji łączenia mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi, która zazwyczaj ma miejsce. Przypomnę, że niemalże 100% badanych osób, hospitalizowanych w latach 2010 - 2018 w Szpitalu Nowowiejskim, łączyło mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi [20]. Z tego też powodu postanowiłem dokładniej przyjrzeć się temu zagadnieniu, tj. przeanalizować uzyskane przeze mnie kliniczne dane z lat 2010 - 2018. Tworzenie bazy danych następowało regularnie w wymienionym przedziale czasowym. Tego typu baza obejmowała dane socjodemograficzne oraz medyczne, tj. niezbędne do przeprowadzenia analiz, których wyniki są składową niniejszego osiągnięcia naukowego.

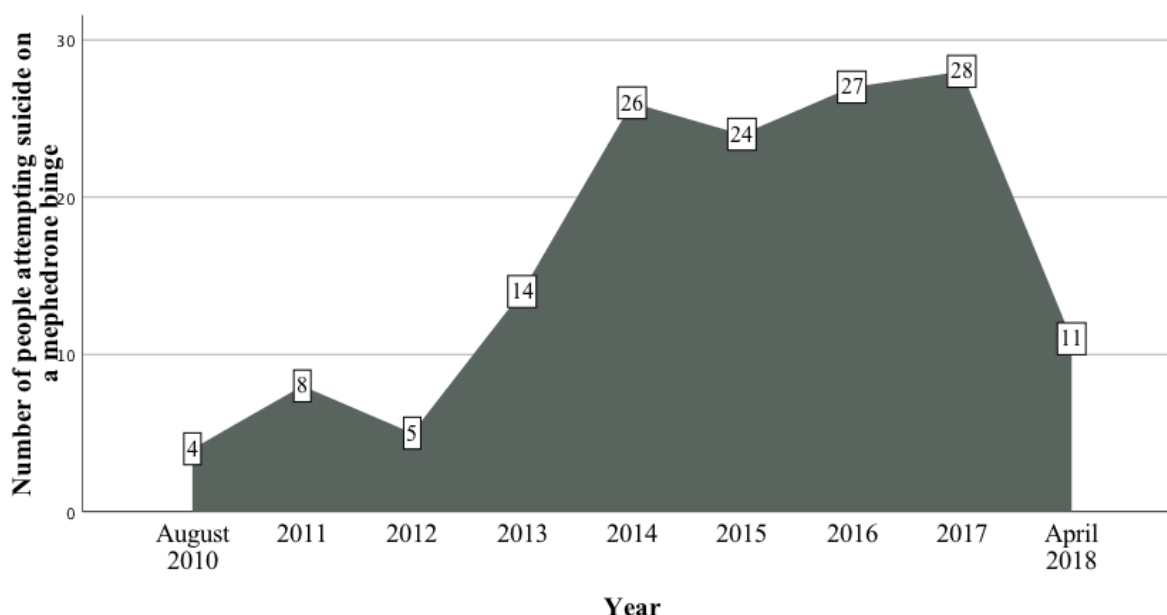
W badaniu wzięło udział 601 pacjentów, którzy w okresie od sierpnia 2010 do kwietnia 2018 roku przyjmowali ciągiem mefedron. 93% z nich stanowili mężczyźni (n = 559). 100% spośród przebadanych osób łączyło mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi, tj. takimi jak: alkohol (n = 270; 44,9%), benzodiazepiny (299; 49,8%), opioidy (417; 69,4%) oraz kannabinole (n = 290; 48,3%).

Przeprowadzone przeze mnie badania potwierdziły, iż do najczęstszych objawów klinicznych związanych z przyjmowaniem mefedronu należą: drażliwość, wahania nastroju, niepokój, napady drgawkowe, potliwość, dreszcze oraz szумы w uszach. Bardzo podobne objawy daje przyjmowanie substancji o nazwie khat (*Catha edulis*), inaczej nazywanej czuwaliczką jadalną [21]. Wchodzące w jej skład katynony (w tym mefedron) posiadają silny potencjał uzależniający. Przyjęcie czuwaliczki jadalnej skutkuje pojawieniem się takich objawów, jak niepokój, drażliwość, etc. Ich nasilenie wykazuje istotny statystycznie związek z wielkością przyjmowanej dawki. Po kilku godzinach od przyjęcia tego typu katynonów pojawia się silna chęć przyjęcia kolejnej dawki [22,23].

Zaobserwowałem istotną statystycznie zależność wskazującą na nasilenie zaburzeń snu u pacjentów łączących mefedron z alkoholem. Podobny wynik dotyczył kannabinoli. Potwierdzeniem tego są między innymi dane literaturowe wskazujące na to, iż skutkiem działania alkoholu są między innymi zaburzenia snu [24,25]. Wystąpienie interakcji z

substancją psychoaktywną jaką jest mefedron może tylko je jeszcze w większym stopniu nasilić. Napady drgawkowe, jak również samookaleczenia były charakterystyczne przede wszystkim dla pacjentów łączących mefedron z benzodiazepinami. Objawy ostrego zatrucia benzodiazepinami mogą spowodować wystąpienie drgawek jak również prowadzić do dokonania samookaleczeń [25]. W przypadku zaś jednoczesnego przyjmowania mefedronu z opioidami, stwierdziłem większą częstość występowania urojeń prześladowczych, potliwości, dreszczów, szumów w uszach oraz wahań nastroju. Liczne badania wskazują na to, że uzależnienie od opioidów zwiększa ryzyko powstania wymienionych objawów [26], co w połączeniu z mefedronem tylko sprzyja ich nasileniu. Przykładem może być tutaj heroina, która jest kilkaset razy silniejszym środkiem niż alkohol. Jej nadmierne spożycie wpływa w znaczący sposób na pogorszenie stanu psychicznego oraz przyczynia się do wzrostu śmiertelności [27].

Niestety znaczący odsetek osób przyjmujących ciągiem mefedron dokonywał samookaleczeń oraz podejmował próby samobójcze. W latach 2010 – 2018, wraz z upływem czasu, istotnie statystycznie więcej osób podejmowało próby samobójcze na skutek przyjmowania ciągiem mefedronu (wykres 3). W grupie osób, które dokonały samookaleczeń aż 39,8% z nich podejmowało także próbę samobójczą.



Wykres 3. Liczba podejmowanych prób samobójczych w grupie pacjentów będących w ciągu mefedronowym.

U pacjentów, którzy podjęli próbę samobójczą, istotnie statystycznie większą część stanowią osoby przyjmujące z mefedronem więcej niż jedną substancję psychoaktywną. Im więcej przyjmowanych z mefedronem dodatkowych substancji psychoaktywnych, tym większe ryzyko podejmowania próby samobójczej. Według danych literaturowych podobny problem dotyczy innych substancji psychoaktywnych. Przykładowo, liczne badania dowodzą, że istnieje duży związek pomiędzy piciem alkoholu i depresją [28]. Konsekwencją depresji w uzależnieniu alkoholowym są właśnie próby samobójcze oraz okaleczanie się [29, 30]. Dickson i in. opisali pierwszy w Stanach Zjednoczonych przypadek śmiertelnego przypadkowego zatrucia heroiną i mefedronem [31]. Natomiast Lusthof i in. opublikowali opis przypadku śmierci 36-letniego mężczyzny po przyjęciu mefedronu., który w stanie znacznego podniecenia i ataku agresji, tłukąc okna, zranił się wielokrotnie, i został zatrzymany przez policję. Analiza toksykologiczna krwi (HPLC- MS-MS) wykazała śladowe ilości kokainy i jej metabolitów, MDMA, metanefrynę, midazolam i oksazepam, a także mefedron w stężeniu 5,1 mg/L. Dodatkowo związek ten stwierdzono w treści żołądkowej w dawce 11,3 mg. Według autorów mefedron spowodował stan tzw. śmiertelnego delirium pobudzeniowego (fatal excitea delirium) [32]. Inne badania pokazują także, że przedawkowanie leków uspokajających, nasennych, tj. benzodiazepin, w znaczący sposób zwiększa ryzyko podjęcia próby samobójczej [33].

Spośród 601 przebadanych przeze mnie pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron, 22,6% z nich było hospitalizowanych więcej niż raz w przeciągu jednego roku czasu z powodu użycia tej substancji psychoaktywnej, z czego największą część (67,9%) stanowiły osoby hospitalizowane dwukrotnie. Maksymalna ilość hospitalizacji w tym przedziale czasowym wynosiła aż 7. Niestety, zaobserwowałem także występowanie istotnego statystycznie związku pomiędzy kolejnymi latami używania mefedronu, a ich ilością hospitalizacji. Wraz z upływem czasu następował wzrost ilości hospitalizacji pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron. Przeprowadzona przeze mnie analiza skupień wskazała również na fakt, iż ponownych hospitalizacji dochodzi przede wszystkim u osób przyjmujących z mefedronem więcej niż jedną substancję psychoaktywną. Ponowne hospitalizacje spowodowane łamaniem abstynencji mefedronem zdają się wskazywać na uzależniający potencjał tejże substancji. Podobne wnioski na podstawie jedynie badań ankietowych wysunął Winstock. Spośród 947 osób używających mefedron, 30% z nich odczuwało silną potrzebę przyjęcia kolejnej dawki tej psychoaktywnej substancji [5]. Podobne wyniki dotyczą alkoholu. Przeprowadzone badania laboratoryjne wskazały na to, że w grupie osób uzależnionych od alkoholu na skutek różnych bodźców występuje zwiększone pragnienie spożywania alkoholu, czego efektem jest szybciej następująca kolejna hospitalizacja [34,35]. To samo dotyczy innych narkotyków, wliczając w

to między innymi kokainę oraz heroinę [36-38].

W badaniach przeprowadzonych w Irlandii Północnej badaniu ankietowemu poddano 154 uczniów w wieku 14- 15 lat i grupę młodych nauczycieli. Według 80% uczniów mefedron można bardzo łatwo nabyć od dilerów lub od kolegów, natomiast źródłem informacji o narkotyku są media [39]. Uważa się, że zwiększenie spożycia mefedronu, a co za tym idzie wzrost częstości hospitalizacji ma związek ze zmianami, jakie zaszły na rynku ecstasy, której to jakość pogorszyła się znacząco. Wywołało to niepokój wśród konsumentów. Po drugie wzrosły ceny kokainy, co niestety sprzyjało zwiększeniu popytu na mefedron [40,41].

Podsumowując opisany przeze mnie punkt, uważam że należy prowadzić kampanie edukacyjne na temat skutków łączenia mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi, w przeciwnym wypadku problem ten będzie się jeszcze bardziej rozszerzał, jak to miało miejsce w latach 2010 - 2018. Należy mieć to na uwadze również to, że niniejszy problem dotyczy przede wszystkim osób w wieku 26 - 35 lat, czyli grupy wiekowej w szczególny sposób narażonej na trudności dnia codziennego.

Ograniczeniem niniejszego badania (odnosi się to także do kolejnych aspektów osiągnięcia habilitacyjnego) jest fakt jednoczesnego przyjmowania mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi. Z tego powodu ciężko jest określić wpływ samego mefedronu na stan kliniczny pacjentów. Jednakże ze względu na dane literaturowe, wskazujące na silnie uzależniający potencjał tej psychoaktywnej substancji, celowe dla mnie wydało się przeprowadzenie dalszych badań w analizowanej przeze mnie grupie pacjentów.

5. Próba zoptymalizowania stosowanej farmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi.

W następnej pracy, tj. **H7: Ordak M, Nasierowski T, Muszyńska E, Bujalska-Zadrozny M. Optimization of methadone treatment in a group of patients on a mephedrone binge and dependent on many psychoactive substances. Int J Psychiatry Clin Pract. 2019;89:39-49** (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: **Z3, Z4**) zbadalem, które połączenie stosowanego przez badane osoby leku wraz z przyjmowanym jednocześnie metadonem zmniejsza ryzyko kolejnej hospitalizacji tych samych osób. W artykule opublikowanym w *Pharmacological Research* (**H4**) wykazałem, że polifarmakoterapia może być jednym z czynników zwiększających ryzyko kolejnej hospitalizacji osób przyjmujących nowe substancje

psychoaktywne. W badaniu wzięło udział 375 pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu przyjmowania mefedronu z innego rodzaju substancjami psychoaktywnymi, którzy jednocześnie przyjmowali metadon. Głównymi przyjmowanymi przez nich, wraz z metadonem lekami były: nitrazepam (65,1%), oksazepam (58,4%), hydroksyzyna (39,2%), tolperis (29,1%), oraz chlorprotiksen (25,1%). 23,2% badanych pacjentów przyjmowało dodatkowo preparat regenerujący wątrobę, jakim jest kwas tiazolidynokarboksylowy. Zaobserwowałem występowanie istotnego statystycznie związku pomiędzy krotnością hospitalizacji, a łączną liczbą przyjmowanych razem z metadonem leków. Im większa ilość przyjmowanych leków, tym większa częstość hospitalizacji. Moją uwagę zwrócił także fakt, że istotnie statystycznie większa część osób (92,4%), które były hospitalizowane minimum dwukrotnie, przyjmowała z mefedronem co najmniej 2 inne substancje psychoaktywne. W związku z tym w kolejnym kroku postanowiłem sprawdzić, która interakcja metadonu sprzyja kolejnym hospitalizacjom pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron, w grupie osób przyjmujących z mefedronem minimum 2 inne substancje psychoaktywne. Największa częstość ponownych hospitalizacji wystąpiła u pacjentów przyjmujących z metadonem chlorprotiksen (44,3%). W grupie osób hospitalizowanych raz, aż 76,5% z nich nie przyjmowała chlorprotiksenu. Może to mieć związek z kilkoma czynnikami. Po pierwsze, podczas stosowania chlorprotiksenu istnieje zwiększone ryzyko działania hepatotoksycznego [42]. Metadon, jako agonista receptora opioidowego, jest silnie metabolizowany w wątrobie. Z tego też powodu w trakcie jednoczesnego stosowania metadonu z chlorprotiksenem, efekt terapeutyczny stosowanych leków okazał się najslabszy [43,44]. Z drugiej strony, stosowanie chlorprotiksenu może powodować powstawanie objawów pozapiramidowych np. akatyzi [45]. Skutkować to może jeszcze większą chęcią przyjęcia kolejnych dawek mefedronu, a co za tym idzie kolejnym hospitalizacjom pacjentów. Odwrotna sytuacja jaką zaobserwowałem, dotyczy jednoczesnego przyjmowania metadonu z wspomnianym przeze mnie powyżej preparatem regenerującym wątrobę. Niecałe 95% osób, które przyjmowały metadon tylko i wyłącznie z kwasem tiazolidynokarboksylowym, była hospitalizowana raz. Związek ten ulega w wątrobie przemianie do N-formylocysteiny, która w swej cząsteczce zawiera wolną grupę -SH, niezbędną do powstawania wielu połączeń tiolowych, biorących udział w przemianach wątrobowych, m.in. w procesie detoksykacji [46,47]. Przypuszczam, że podawanie pacjentom kwasu tiazolidynokarboksylowego może powodować rozkład przyjmowanego przez pacjentów mefedronu z innymi substancjami psychoaktywnymi. Dzięki temu metabolizowany w wątrobie metadon wykazuje większy efekt terapeutyczny. Podobne wnioski dotyczą między innymi ochrony organizmu przed pierwszym metabolitem etanolu, czyli aldehydem octowym.

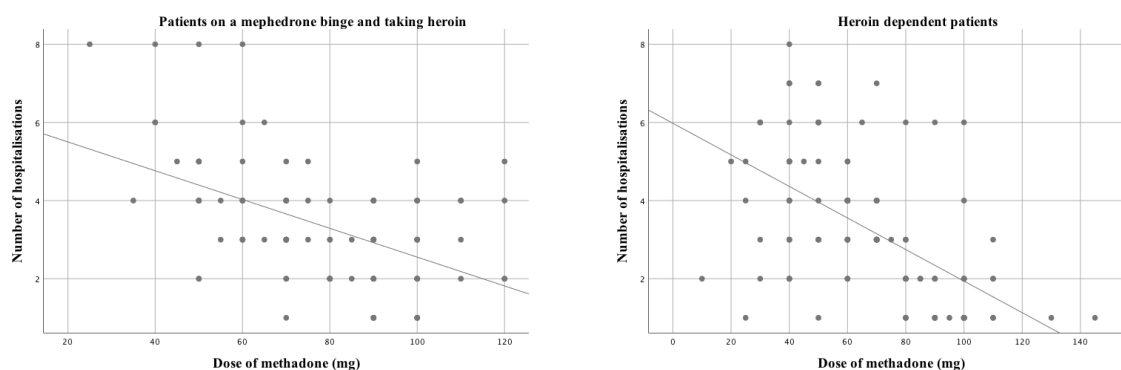
Przyjmowanie kwasu tiazolidynokarboksylowego przyspiesza eliminację aldehydu octowego, a co za tym idzie zmniejsza ryzyko zachorowania na raka żołądkowo-jelitowego [48]. Najnowsze badania wskazują na to, że stymulowanie transferazy glutationowej poprzez podawanie kwasu tiazolidynokarboksylowego zmniejsza ryzyko powstania uzależnienia od morfiny [49]. Konieczne w związku z tym wydaje się podawanie pacjentom przyjmujących nowe substancje psychoaktywne metadonu w połączeniu z kwasem tiazolidynokarboksylowym. Pozwoliłoby to moim zdaniem w przyszłości na zmniejszenie ilości hospitalizacji tych samych pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne, a co za tym idzie na zredukowanie związanych z tych kosztów.

Potwierdzeniem moich obserwacji są wyniki opublikowane w kolejnej pracy, tj. **H8: Ordak M, Nasierowski T, Pawlik K, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Effectiveness of the methadone programme in the treatment of patients on a mephedrone binge and dependent on heroin: a retrospective study. Int J Psychiatry Clin Pract. 2020 :24(3): 322-327 (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: Z3, Z4)**

W ostatnich kilkadziesiąt latach w leczeniu osób uzależnionych od opioidów stosowany jest metadon - syntetyczny narkotyk wykazujący działanie opiatopodobne. W latach 60-tych metadon zaczął być używany w ramach programów podtrzymujących [50,51]. Celem tego typu terapii jest ograniczenie szkód, tzw. „*harm reduction*” [52]. Przyjmowanie metadonu zapobiega wystąpieniu objawów abstynencyjnych związanych z przerwaniem przyjmowania opiatów [53,54]. Ma to związek między innymi z łagodzeniem nadmiernej reakcji na sekrecję kortyzolu [55]. Przyjmowanie metadonu powoduje zmniejszenie częstości występowania nawrotów u pacjentów, jak również ułatwia terapię psychologiczną [50,56]. Innym celem przyjmowania metadonu jest odizolowanie pacjentów od przestępczego kręgu oferującego zakup psychotropowych środków o nieznanej zawartości substancji toksycznych [57]. Dawka przyjmowanego metadonu waha się zazwyczaj pomiędzy 60 a 120 mg, choć należy zaznaczyć, że poglądy na ten temat są niejednoznaczne [58,59]. Jednakże właściwie dobrana dawka metadonu odgrywa bardzo ważną rolę w jakości życia pacjentów [60,61]. W meta-analizie pięciu badań wykazano, że terapia substytucyjna metadonem zmniejsza o $\frac{3}{4}$ ryzyko śmierci osób uzależnionych od heroiny [62].

Tak jak wspomniałem powyżej, znaczny procent pacjentów nadużywających mephedron, łączy go z heroiną. W piśmiennictwie brakowało danych dotyczących skuteczności programu metadonowego w terapii pacjentów przyjmujących mephedron z narkotykami opiatowymi.

Dotychczasowe dane dotyczyły jedynie samego uzależnienia opiatowego. Brakowało także informacji na temat korelacji dawki przyjmowanego metadonu z częstością hospitalizacji pacjentów będących w ciągu mefedronowym. Z tego powodu postanowiłem zbadać skuteczność programu metadonowego u pacjentów używających mefedron. Do badania włączyłem 101 osób, które w latach 2010 - 2019 brały udział w programie metadonowym w Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie. Byli to pacjenci przyjmujący mefedron z heroiną. Grupę porównawczą stanowiło 129 pacjentów uczestniczących w programie metadonowym z powodu uzależnienia od samej heroiny. Pacjenci zgłaszali się do szpitala psychiatrycznego w celu zażycia metadonu, który zastępował używany przez nich narkotyk. Czas uczestnictwa w programie metadonowym u większej części badanych pacjentów wynosił od 6 do 10 lat, zaś dawka przyjmowanego metadonu 90 mg. Zaobserwowałem występowanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy grupami osób przyjmujących określone substancje (sama heroina, heroina z mefedronem) a ilością hospitalizacji. Ponowne hospitalizacje ($n > 1$) były charakterystyczne przede wszystkim dla pacjentów łączących heroiną z mefedronem. (91,9% vs 79,8%). W obu grupach osób zaobserwowałem występowanie silnego oraz ujemnego związku pomiędzy dawką przyjmowanego metadonu, a częstością hospitalizacji. Im mniejsza dawka przyjmowanego metadonu, tym większa częstość hospitalizacji (wykres 4).

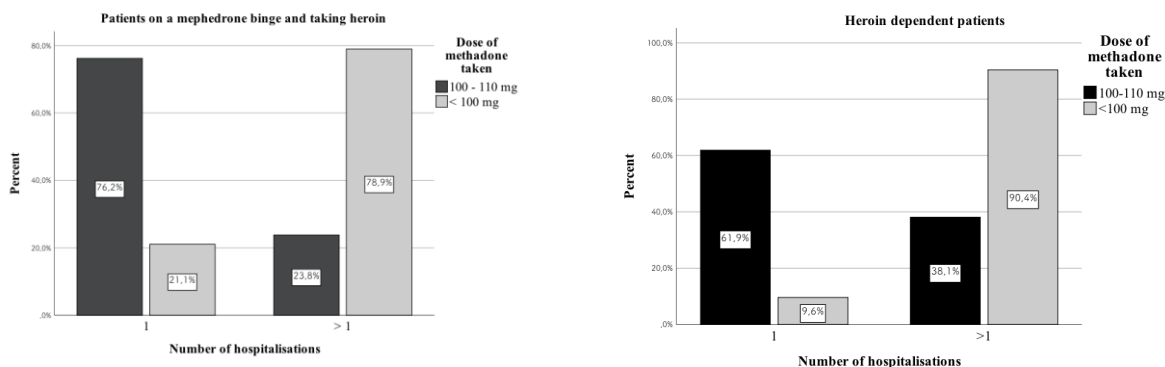


Wykres 4. Związek pomiędzy dawką przyjmowanego metadonu, a częstością hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną, bądź też samą heroinę.

U 42.6% pacjentów używających mefedron występowało zakażenie wirusem HCV. W przypadku pacjentów uzależnionych od heroiny było to 38%. Z tego powodu, przeanalizowałem dodatkowo poziom enzymów wątrobowych w obu grupach osób. Uzyskane przeze mnie wyniki wskazały na to, że podwyższony poziom enzymów wątrobowych występował u pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną, a konkretnie w przypadku występowania zakażenia HCV. Gdy nie było zakażenia HCV, istotnych statystycznie różnic

pomiędzy dwoma badanymi grupami nie stwierdzono. W związku z faktem, że ponowne hospitalizacje, jak również podwyższony poziom enzymów wątrobowych dotyczy pacjentów używających mefedron, skupiłem się w dalszej części badań na tej grupie osób. W prowadzonym przeze mnie badaniu, uwagę zwróciły wyniki analizy moderacji w regresji. Interakcja zakażenia HCV z dawką przyjmowanego metadonu wyjaśnia aż 67,6% wariacji zmiennej zależnej jaką jest częstość hospitalizacji spowodowanych łamaniem abstynencji poprzez przyjmowanie mefedronu z heroiną. W przypadku samej dawki metadonu, procent ten wyniósł jedynie 12. Stosowanie nowych substancji psychoaktywnych, wliczając w to mefedron, zwiększa w znaczący sposób ryzyko zakażenia HCV. Statystyki amerykańskie potwierdzają rozprzestrzenienie HCV w populacji narkomanów od 63 do 90%, a w kohorcie oceniającej zależność zakażenia HCV od czasu pozostawania w nałogu pokazano, że w pierwszym roku dożylnego używania narkotyków ryzyko zakażenia HCV wynosi 64,7%. Skutkuje to uszkodzeniem miększu wątroby, a co za tym idzie zmniejszeniem szansy na uzyskanie efektu terapeutycznego [63-65].

Jeszcze jednym postawionym sobie celem była próba zoptymalizowania dawki przyjmowanego metadonu w grupie pacjentów łączących mefedron z heroiną. Innymi słowami chciałem na podstawie analizy regresji przewidzieć jaka dawka przyjmowanego metadonu może przyczynić się do zredukowania szansy na kolejne hospitalizacje badanej grupy pacjentów. Przeprowadzone przeze mnie analizy wskazały, iż dawka ta wynosi od 100 do 110 mg. W przypadku pacjentów używających mefedron, przyjmujących taką dawkę metadonu, 76,2% z nich było hospitalizowanych raz. W sytuacji przyjmowania mniejszej niż 100 mg dawki metadonu, występowała odwrotna sytuacja, mianowicie 78,9% pacjentów była hospitalizowana więcej niż jeden raz (wykres 5).



Wykres 5. Zależność pomiędzy liczbą hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną, bądź samą heroinę, a dawką przyjmowanego metadonu.

Podobne wyniki są charakterystyczne osobno dla Kobiet, mężczyzn, pacjentów z współwystępującym zakażeniem HCV, jak również bez niego. Innymi słowami, niecałe 80% pacjentów z wymienionych grup osób, tj. przyjmujących dawkę metadonu w wysokości 100-110 mg, było hospitalizowanych jeden raz. Jest to kolejna praca wskazująca na fakt, iż funkcjonowanie wątroby może odgrywać znaczącą rolę w terapii pacjentów używających mefedron. W badaniach przeprowadzonych przez Trujols, et al., autorzy stwierdzili, że istotne znaczenie kliniczne w grupie pacjentów biorących udział w terapii substytucyjnej ma podejmowanie przez nich decyzji dotyczącej dawkowania metadonu [66]. Według Światowej Organizacji Zdrowia zaprzestanie używania nielegalnych opioidów następuje w trakcie przyjmowania dawki metadonu rzędu 60-120 mg na dobę [67]. Niektórzy autorzy argumentują, że stosowanie wyższych dawek metadonu (100–150 mg/dziennie) ma na celu blokowanie efektów działania dodatkowo zażywanej heroiny [68,69]. Jednakże w naszych badaniach okazało się, że sama dawka przyjmowanego metadonu wyjaśnia zaledwie 12% wariacji częstości hospitalizacji pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną.

W związku z opisanym w dwóch artykułach faktem, wskazującym na to, że prawidłowe funkcjonowanie wątroby może odgrywać ważną rolę w terapii badanej grupy pacjentów, postanowiłem dogłębniej zbadać poziom enzymów wątrobowych. Jednym z argumentów, który mnie do tego skłonił, był brak jakichkolwiek danych literaturowych na ten temat. Pojedyncze dane literaturowe jakie istniały wskazywały na to, że w latach 2011-2014 w grupie osób przyjmujących dożylnie dopalacze, rozpowszechnienie HCV wzrosło dwukrotnie, tj. z 37 do 74%. U młodszych zaś osób (wiek < 25 lat) nastąpił aż 7-krotny wzrost częstości zakażeń HCV, tj. z 12% do 76%, z czego w grupie osób przyjmujących dopalacze mniej niż 2 lata, procent ten

wzrósł z 13 do 42. Ma to niewątpliwie związek z tym, że w grupie osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne, 79% z nich nie używało prezerwatywy podczas ostatniego stosunku, 65% miało za sobą pobyt w więzieniu, a 57% było bezdomnymi w poprzedzających roku [70].

Uzyskane przeze mnie wyniki zostały opublikowane w Journal of Clinical Medicine, **H9: Ordak M, Nasierowski T, Muszyńska E, Bujalska-Zadrozny M. Psychoactive substances taken with mephedrone and infection of HCV. J Clin Med. 2021;10(15):3218 (wyniki zostały przedstawione na konferencjach: Z3, Z4).** Do badania włączyłem pacjentów hospitalizowanych w latach 2010-2018 z powodu przyjmowania mefedronu z: alkoholem (n = 115), heroiną (n = 85) oraz benzodiazepinami (n = 130). Grupę porównawczą stanowili pacjenci uzależnieni od alkoholu (n = 180), heroiny (n = 221) oraz benzodiazepin (n = 152). Dzięki temu możliwe było odniesienie grupy osób przyjmujących mefedron z poszczególnymi substancjami psychoaktywnymi, mianowicie do grup osób uzależnionych jedynie od alkoholu, heroiny oraz benzodiazepin. Innymi słowami porównania dotyczyły osób nie przyjmujących mefedronu, lecz uzależnionych od samego alkoholu, heroiny, bądź benzodiazepin. Z badania wykluczyłem pacjentów z jednostkami chorobowymi mogącymi mieć wpływ na uzyskane wyniki parametrów wątrobowych, np. pacjentów z marskością wątroby. Sprawdziłem, jak przyjmowanie poszczególnych substancji psychoaktywnych z mefedronem wpływa na poziom enzymów wątrobowych. Poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz asparaginianowej (AST) w porównywanych grupach osób był mierzony niezwłocznie po przyjęciu pacjenta do szpitala. Pomiar był dokonywany przez ALAB laboratoria (ogólnopolska sieć laboratoriów). Przeciwciała anti-HCV były oznaczane w porównywanych sześciu grupach osób, mianowicie uzależnionych od alkoholu, heroiny, bądź benzodiazepin, jak również w grupach osób przyjmujących mefedron z wymienionymi substancjami psychoaktywnymi. Zaobserwowałem występowanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy daną grupą osób a zakażeniem HCV. W grupie 172 osób uzależnionych od alkoholu, jak również przyjmujących mefedron z alkoholem, u większej części z nich nie występowało zakażenie HCV. To samo dotyczy pacjentów uzależnionych od heroiny. W przypadku zaś pacjentów przyjmujących mefedron z heroiną w porównaniu do pacjentów uzależnionych od samej heroiny, u nieco większego procenta pacjentów stwierdzono występowanie zakażenia HCV. Na uwagę zwracają natomiast wyniki uzyskane w przypadku benzodiazepin. W grupie osób uzależnionych od benzodiazepin, u żadnego z pacjentów nie występowało zakażenie HCV. Przeciwna sytuacja wystąpiła u pacjentów łączących mefedron z tą grupą substancji. U istotnie statystycznie większej części z

nich stwierdziłem występowanie zakażenia HCV. Przyjmowanie mefedronu z benzodiazepinami jest istotnie statystycznym predyktorem zakażenia HCV. Moją uwagę zwrócił także fakt, że w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z poszczególnymi substancjami psychoaktywnymi, u większego procenta osób występowało zakażenie HCV niż u pacjentów przyjmujących tego typu substancje, tj. bez mefedronu. Zarówno płeć, jak i wiek osób z poszczególnych grup nie wpływają w istotny statystycznie sposób na częstość zakażenia HCV.

W następnym kroku zbadalem poziom enzymów wątrobowych. Zaobserwowałem występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami osób w zakresie poziomu enzymów wątrobowych. Pacjenci uzależnieni od heroiny uzyskali niższy poziom aminotransferazy alaninowej niż pacjenci przyjmujący mefedron z heroiną. To samo dotyczy porównania grupy pacjentów uzależnionych od benzodiazepin z pacjentami, którzy łączą tę grupę substancji z mefedronem. W przypadku alkoholu tego typu istotnych statystycznie różnic nie zaobserwowano. Podobne wyniki uzyskano dla aminotransferazy asparaginianowej. Kolejne wyniki jakie zwróciły moją uwagę dotyczą istotnej statystycznie interakcji grupy osób z zakażeniem HCV. Celem szczegółowego zbadania interakcji, zastosowałem analizę prostych efektów głównych. Dzięki temu mogłem zbadać różnice w grupach osób podzielonych dodatkowo ze względu na to czy występuje u nich zakażenie HCV, czy też nie. Uzyskane przeze mnie wyniki wykazały, iż w grupie pacjentów bez zakażenia HCV, nie występują istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów w zakresie poziomu enzymów wątrobowych. Przeprowadzona analiza prostych efektów głównych wskazała także na fakt, że w każdej z sześciu badanych grup pacjentów występują istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentami zakażonymi HCV, a niezakażonymi. W poszczególnych grupach osób zakażonych HCV poziom obu enzymów okazał się być istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do tych samych grup osób, lecz bez zakażenia HCV.

Ponadto stwierdziłem, że osoby uzależnione od heroiny i jednocześnie zakażone HCV uzyskały wyższy poziom aminotransferazy alaninowej niż osoby przyjmujące mefedron z heroiną, zakażone HCV. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku alkoholu (pacjenci zakażeni HCV, przyjmujący alkohol vs mefedron i alkohol). Moją uwagę zwrócił także fakt wskazujący na to, że przy nieuwzględnianiu zakażenia HCV nie występowały istotne statystycznie różnice pomiędzy pacjentami uzależnionymi od alkoholu, a tymi, którzy łączyli go z mefedronem. W

przypadku aminotransferazy asparaginianowej, u pacjentów zakażonych HCV, zaobserwowałem występowanie podobnych różnic. Przeprowadzona przeze mnie analiza wskazała także na to, że płeć osób z poszczególnych grup, jak również ich wiek nie wpływają w istotny statystycznie sposób na poziom enzymów wątrobowych.

Niniejsze badanie było pierwszym, w którym przeanalizowano częstość zakażenia HCV w grupie pacjentów przyjmujących mefedron z innymi substancjami psychoaktywnymi, jak również występujący u nich poziom enzymów wątrobowych. Przeprowadzone przeze mnie analizy wykazały, że to nie mefedron, lecz zakażenie HCV jest istotnym statystycznie czynnikiem, mającym wpływ na podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest ważnym problemem medycznym, jak również dużym wyzwaniem diagnostycznym z powodu jego skąpoobjawowego przebiegu, mającym na skutek wieloletniego niszczenia wątroby przez patogen poważne konsekwencje dla zdrowia pacjentów. Niecharakterystyczny, często wręcz „niemy” przebieg kliniczny, a co za tym idzie późne rozpoznanie powodują stopniowe niszczenie hepatocytów przez wirusa, prowadząc ostatecznie do marskości, której groźne powikłania są niejednokrotnie pierwszym objawem trwającego się od wielu lat zapalenia. Typową cechą zakażeń powodowanych przez wirusa HCV jest uszkodzenie miększu wątroby, co w konsekwencji może prowadzić do niewydolności lub marskości wątroby. Aktywny stan zapalny przyczynia się do postępującej destrukcji prawidłowego miększu wątroby, w wyniku czego może ostatecznie rozwinąć się czynnościowa niewydolność tego narządu. Na skutek przyjmowania substancji psychoaktywnych oraz jednoczesnego występowania zakażenia HCV dochodzi do uszkodzenia miększowych komórek wątroby, w wyniku czego w badanych grupach osób mogło dojść do uwolnienia aminotransferaz z wątroby do krwi, powodując w ten sposób podwyższenie ich stężenia [71,72]. Potwierdzeniem uzyskanych przeze mnie wyników są dane literaturowe wskazujące na to, że zakażenie HCV w grupie osób uzależnionych od alkoholu zwiększa istotnie statystycznie poziom enzymów wątrobowych [73]. Badania przeprowadzone w grupie 819 pacjentów uzależnionych od alkoholu z jednocześnie występującym zakażeniem HCV również na to wskazują [74]. Podobne dane są charakterystyczne dla pacjentów uzależnionych heroiny. W jednym z opublikowanych artykułów, autorzy wskazali na fakt, iż w grupie pacjentów uzależnionych od heroiny, podwyższony poziom enzymów wątrobowych dotyczył pacjentów, u których występowało zakażenie HCV [75]. Inne przykładowe badania dotyczą kobiet będących w ciąży i przyjmujących metadon, bądź buprenorfinę. U kobiet zakażonych HCV, niezależnie od czasu trwania leczenia, poziom enzymów wątrobowych był wyższy w

porównaniu do grupy kobiet bez tego typu zakażenia [65]. Z tego powodu należy w jak najszerszym stopniu prowadzić w środowisku medycznym edukację na temat zasad minimalizowania liczby zakażeń wirusem HCV w grupie pacjentów przyjmujących substancje psychoaktywne.

Ograniczeniem niniejszego badania jest fakt, iż pacjenci nie przyjmują samego mefedronu, lecz łączą go z innymi substancjami psychoaktywnymi. W związku z tym ciężko jest określić wpływ stosowania samego mefedronu na stan kliniczny pacjentów, z uwzględnieniem funkcjonowania wątroby. Z tego powodu do niniejszego badania zostały włączone grupy porównawcze, tj. pacjentów uzależnionych tylko i wyłącznie od alkoholu, heroiny, bądź też benzodiazepin. Jeszcze jednym ograniczeniem jest brak ilościowego oznaczania przeciwciał anti-HCV. Przeprowadzone badania są pierwszymi dotyczącymi poziomu enzymów wątrobowych u pacjentów przyjmujących nową substancję psychoaktywną, jednakże potrzebne są kolejne badania, w których przebadane zostaną dodatkowo bardziej swoiste markery biochemiczne funkcjonowania wątroby, jak również dotyczące suplementacji preparatami regenerującymi ten narząd.

Nawiązując do poruszonego w pozycji **H4** problemu polifarmakoterapii, postanowiłem dodatkowo napisać pracę przeglądowo-oryginalną (meta-analiza) dotyczącą farmakoterapii pacjentów przyjmujących różnego rodzaju nowe substancje psychoaktywne, wliczając w to mefedron. Skłonił mnie do tego jeden powód. Od wielu lat obserwowałem pojawianie się coraz to większej liczby artykułów naukowych, w których autorzy przedstawiali pojedyncze opisy przypadków. Natomiast w literaturze brakowało jakiegokolwiek pozycji przeglądowej dotyczącej zastosowanego leczenia w grupie pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne. Jako, że większość danych literaturowych opartych jest na publikowaniu opisów przypadków, stwierdziłem, że dokonam ich systematycznego przeglądu, jak również analizy. Efektem wykonanej przeze mnie pracy jest dłuższy artykuł (80 stron), który został uznany jako meta-analiza **H10: Ordak M, Zmysłowska A, Bielski M, Rybak D, Tomaszewska M, Wyszomierska K, Kmiec A, Garlicka N, Zalewska M, Zalewski M, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Pharmacotherapy of Patients Taking New Psychoactive Substances: A Systematic Review and Analysis of Case Reports. Front Psychiatry 2021, 12:669921 (wyniki zostały przedstawione na konferencjach: Z3)**. Podział analizowanej literatury został przeze mnie dokonany w oparciu o 3 okresy czasowe: do 2013 roku, 2014-2015 oraz 2016-2019. Ma to związek z faktem, iż w pierwszym z wymienionych

okresów czasowych pojawiały się pierwsze publikacje, w których autorzy umieszczali opisy przypadków pacjentów przyjmujących NPS. W latach 2014 - 2015 zsyntetyzowano wiele nowych NPS, dla których autorzy opisywali zastosowane leczenie. Na podstawie danych Europejskiego Raportu Narkotykowego Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) z 2014 r. wiadomo, że na rynku pojawiła się wówczas rekordowa liczba 101 nowych substancji psychoaktywnych [76]. W 2016 r. EMCDDA ponownie zwróciło uwagę na nieustanne pojawianie się nowych substancji oraz zmieniające się wzorce używania narkotyków. W efekcie w raporcie EMCDDA z 2016 r. przedstawiono analizę, która uwidoczniała potrzebę uwzględnienia w europejskiej strategii narkotykowej szeregu bardziej złożonych aspektów problemu, w tym potrzeby stałego monitorowania pojawiania się nowych NPS [77].

W praktyce klinicznej problemem jest ustalenie właściwych metod diagnostycznych oraz standardów leczenia i postępowania w stanach nagłych spowodowanych działaniem nowych substancji psychoaktywnych. Jak dotąd brak jest prostych do wykonania specyficznych testów na obecność NPS w materiale biologicznym pacjentów, brak jest także swoistej metody postępowania terapeutycznego przy zatruciach tymi substancjami. Problemem jest również wspomniany fakt, że pacjenci łączą NPS z innymi substancjami psychoaktywnymi, co niestety dodatkowo bardzo często zamazuje obraz kliniczny.

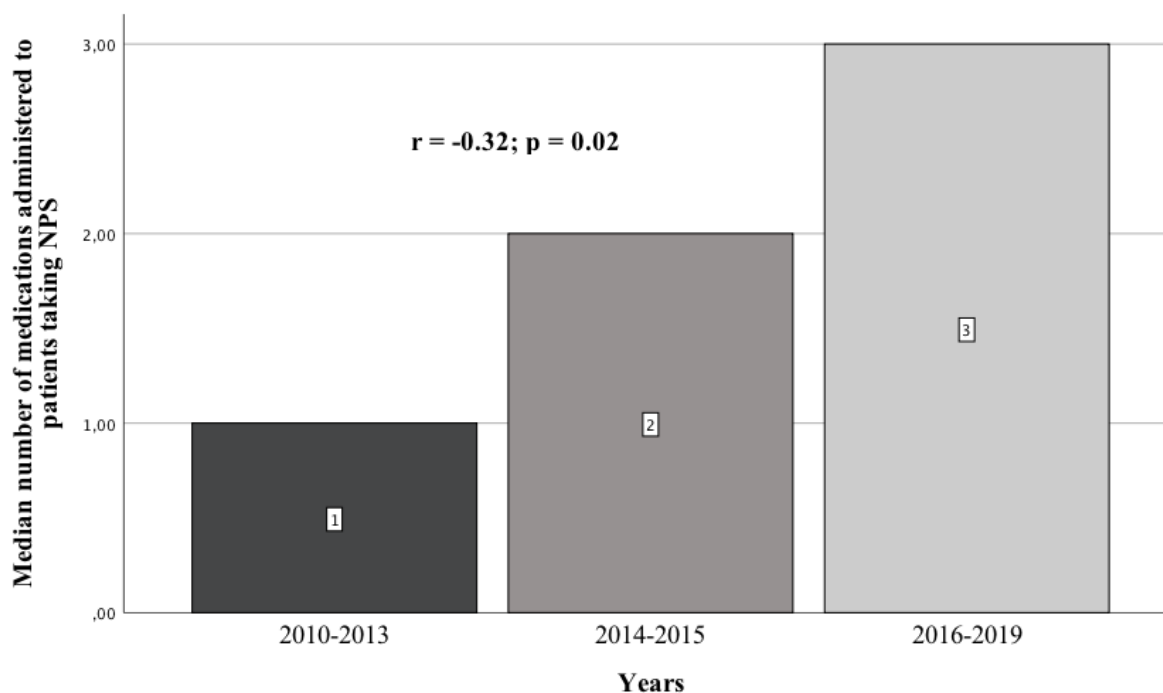
W wymienionym powyżej artykule, będącym systematycznym przeglądem literaturowych opisów przypadków, przedstawiono stan kliniczny, jak również stosowaną farmakoterapię, u pacjentów przyjmujących różnego rodzaju NPS. Opis został dokonany w podziale na wskazane przedziały czasowe. Międzynarodowe bazy danych, w tym Thomson (Web of Knowledge), PubMed / Medline, Science Direct, Scopus, Google Scholar zostały przeszukane pod kątem opublikowanych w latach 2010-2019 opisów przypadków pacjentów przyjmujących różnego rodzaju nowe substancje psychoaktywne. Zmienne uwzględnione w analizie objęły: rok opublikowania, wiek, płeć, przyjmowaną substancję psychoaktywną, objawy kliniczne, zastosowane leczenie farmakologiczne oraz zgony. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przy użyciu wszelkich możliwych kombinacji określeń dla nowych substancji psychoaktywnych takich jak: designer drugs, new psychoactive substances, internet drugs, research chemicals oraz herbal highs. Dodatkowo przy przeszukiwaniu baz, wpisywano skróty oraz pełne nazwy wszelkich nowych substancji psychoaktywnych, jak np. MT-45 [1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine], mefedron [4-methyl methcathinone (4-MMC)].

Do badania włączyłem ostatecznie 51 opisów przypadków osób przyjmujących NPS, opisanych w latach 2010-2019. Najwięcej opisów przypadków opublikowanych zostało w 2014 r. Największą część dotyczyła mężczyzn i osób w wieku od 21 do 30 lat. Najczęściej przyjmowanymi substancjami były syntetyczne kannabinoidy oraz katynony. W 62.7% opisów przypadków pacjentom podawano benzodiazepiny. Największą część stanowiły osoby, które otrzymywały tylko i wyłącznie tą grupę leków, zaś na kolejnych miejscach plasowały się osoby otrzymujące benzodiazepiny w połączeniu z neuroleptykami oraz benzodiazepiny w połączeniu z lekami zwiotczającymi. Do najczęściej występujących objawów klinicznych należały niepokój oraz dezorientacja. Przeprowadzona przeze mnie analiza statystyczna wskazała na to, że przyjmowanie syntetycznych katynonów, jak również w nieco większym stopniu kannabinoidów sprzyja występowaniu u pacjentów niepokojowi. Na uwagę zwraca także fakt, że syntetyczne katynony w przeciwieństwie do syntetycznych kannabinoidów, wpływają w istotny statystycznie sposób na występowanie u pacjentów dezorientacji. W grupie osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne, benzodiazepiny były przepisywane pacjentom przyjmującym różnego rodzaju NPS, z czego największą część stanowiły syntetyczne kannabinoidy. To samo dotyczy benzodiazepin przyjmowanych z neuroleptykami. W grupie osób przyjmujących syntetyczne opioidy w porównaniu z osobami ich nie przyjmującymi, większa część z nich otrzymywała leki opioidowe (80%). Leki przeciwpsychotyczne były przyjmowane jedynie przez pacjentów przyjmujących syntetyczne katynony (n = 3). Pozostałe kombinacje stosowanych leków były specyficzne dla poszczególnych osób. Stosowano np. benzodiazepiny z opioidami, leki przeciwdepresyjne oraz barbiturany. Poza tym były przepisywane benzodiazepiny w połączeniu z lekami zwiotczającymi.

Spośród 51 pacjentów, pięciu zmarło. Byli to mężczyźni. Trzech spośród nich przyjmowało pochodną piperazyny, tj. MT-45. Każda z tych osób łączyła MT-45 z innymi substancjami psychoaktywnymi. W przypadku pierwszej osoby była to fencyklidyna oraz 3-metoksyfencyklidyna. Druga osoba przyjmowała MT-45 z benzofuranami, flubromazepamem, pirazolamem oraz alfa- pirolidynopentiofenonem. Trzecia osoba łączyła MT-45 z 3-metylometkatynonem oraz pirazolamem. Kolejne przypadki śmierci dotyczyły: pacjenta przyjmującego 3-metylometkatynon, 5-(2-Aminopropylo)benzofuran oraz alkohol, oraz osoby po spożyciu flubromazolamu, tj. substancji psychoaktywnej z grupy pochodnych benzodiazepin. W grupie pacjentów przyjmujących MT-45 występowała utrata przytomności, niska saturacja oraz upośledzenie widzenia. U pacjenta przyjmującego 3-MMC zaobserwowano występowanie pobudzenia psychoruchowego, przyspieszonego tętna, drgawek

oraz podwyższonej temperatury. Zgon z powodu przyjęcia flubromazolamu nastąpił na skutek jego przedawkowania. U pacjenta doszło do uszkodzenia mózgu w związku z powstałym niedotlenieniem oraz wystąpienia gorączki. Na uwagę zwraca fakt, że 3 z 5 pacjentów przyjmujących MT-45 z innymi substancjami psychoaktywnymi otrzymywało lek opioidowy nalokson. U pacjenta przyjmującego 3-MMC z 5-APB oraz etanolem, zastosowane leczenie polegało na podaniu diazepam, midazolamu, adrenaliny oraz atropiny. W przypadku pacjenta przyjmującego flubrazolam, zastosowane leczenie polegało na podaniu flumazenilu, oraz innych leków, takich jak meropen, flukonazol (bez poprawy) oraz od 15 dnia hospitalizacji lewitracetamu i skopolaminy z albuterolem/bromkiem ipratropiowym.

W związku z rosnącą w ostatnich latach tendencją do stosowania polifarmakoterapii, postanowiłem dodatkowo zbadać ten problem w grupie 51 pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne. W niniejszej pracy wykazałem istnienie istotnego statystycznie związku pomiędzy rokiem opublikowanych opisów przypadków przyjmowania nowych substancji psychoaktywnych a łączną liczbą zastosowanych leków. Im późniejszy był okres czasowy, tym pacjenci mieli przypisywaną większą liczbę leków. Z każdym kolejnym okresem czasowym mediana liczby przyjmowanych leków przez badaną grupę pacjentów rosła o jeden. Potwierdzeniem uzyskanego wyniku jest fakt występowania istotnej statystycznie zależności pomiędzy rodzajem przyjmowanej substancji a łączną liczbą przyjmowanych leków. Wraz z pojawianiem się coraz to nowszych substancji psychoaktywnych, co następowało wraz z upływem czasu, pacjenci przyjmowali coraz większą liczbę leków (wykres 6).



Wykres 6. Mediana liczby przyjmowanych leków w grupie pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne w trzech przedziałach czasowych.

Potwierdzają to uzyskane przeze mnie wyniki dotyczące problemu polifarmakoterapii w grupie pacjentów nadużywających mefedron (**H4**). Liczba łącznie przyjmowanych nowych substancji psychoaktywnych nie wykazuje istotnego statystycznie związku z okresem badań.

Jak już wcześniej pisałem wśród przeanalizowanych opisów przypadków, największą część stanowili mężczyźni oraz osoby w wieku od 21 do 30 lat. Potwierdzają to dane naukowe wskazujące, że w populacji ogólnej mężczyźni oraz osoby młode najczęściej sięgają po różnego rodzaju NPS. Przykładowo, według raportu EMCDDA z 2019 r. obecność syntetycznych kannabinoidów stwierdzano w 60% wszystkich przypadków zgonów związanych z narkotykami zgłoszonych w Turcji, w większości byli to młodzi mężczyźni między 20 a 30 rokiem życia [78].

Do głównych NPS przyjmowanych przez osoby, których przypadki zostały opisane, należały syntetyczne katynony oraz kannabinoidy. Syntetyczne katynony to najważniejsza grupa substancji powiązana strukturalnie z amfetaminą, metamfetaminą i MDMA. Uzyskane wyniki wskazują na większy wpływ przyjmowania syntetycznych katynonów w porównaniu do kannabinoidów na występowanie agresji. Obecność pierścienia pirolidynowego i czwartorzędowego ugrupowania aminowego zwiększa lipofilność i siłę działania tych związków [79]. Przykładem tutaj może być MDPV, po spożyciu którego opisywano przypadki zgonów, a także zachowań skrajnie agresywnych [80]. Stymulacja przez syntetyczne katynony

ośrodkowego układu nerwowego może wywoływać niepokój, nadpobudliwość, nadreaktywność, drażliwość oraz drżenie powodujące zaburzenie funkcjonowania mięśni narządu żucia. Przyjmowanie katynonów może wywołać również objawy zespołu serotoninowego z zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, niestabilnością autonomicznego układu nerwowego i nadpobudliwością nerwowo-mięśniową. Ryzyko to wzrasta wraz z przyjmowaniem dodatkowych substancji psychoaktywnych, mianowicie takich jak kokaina oraz amfetamina [81-83]. Należy pamiętać, że pacjent może być agresywny wobec osób ze swojego otoczenia, jak również stanowić zagrożenie dla siebie samego. Przeprowadzona analiza wskazała także na fakt, że syntetyczne katynony w przeciwieństwie do kannabinoidów wpływają w istotny statystycznie sposób na występowanie dezorientacji. Według danych literaturowych katynony sprzyjają występowaniu zaburzeń poznawczych, tj. dezorientacji i długotrwałego osłabienia sprawności umysłowej, jak również zaburzeń psychicznych, takich jak napady paniki, agresji, której często towarzyszy przemoc, depresja, myśli oraz próby samobójcze.

Opisy przypadków dotyczące przyjmowania coraz to nowszych NPS dotyczą ostatnich kilku lat. Między innymi na rynku pojawiły się wtedy nowe syntetyczne opioidy o innej strukturze chemicznej niż leki opioidowe stosowane w celach terapeutycznych. Stanowią one bardzo duże zagrożenie dla zdrowia publicznego [84,85]. Między innymi w Stanach Zjednoczonych w ostatnich latach odnotowuje się szczególnie liczne zgony wynikające z przedawkowania opioidów [86]. Poprzez wiązanie się z presynaptycznymi receptorami μ -opiodowymi występuje euforyzujący efekt działania tych substancji [79]. U opublikowanych opisach przypadków jednym z głównych objawów były trudności z myśleniem oraz obniżony poziom świadomości. Przykładowo w doniesieniach dotyczących zatruc U-47700 opisywano analogiczne objawy jak przy zatruciach tradycyjnymi opioidami [87]. Trzech pacjentów przyjmujących MT-45 zmarło, o czym napisano w ostatniej części dyskusji. Jeżeli chodzi o pozostałe zaledwie pojedyncze opublikowane opisy przypadków, dotyczą one pochodnych fencyklidyny, pochodnych amfetaminy oraz syntetycznych benzodiazepin. U pacjentów przyjmujących pochodne fencyklidyny poza pobudzeniem psychoruchowym występowało także rozszerzenie źrenic oraz oczopląs. Halucynogenne objawy zwane *closed-eye hallucinations* są uznawane za charakterystyczny objaw po przyjęciu metoksetaminy [88]. Jednakże potrzeba jeszcze dalszych badań pozwalających zbadać wpływ tych substancji na organizm człowieka, ich toksykokinetykę oraz toksyczność.

51 pacjentów przyjmujących różnego rodzaju NPS, u których najczęstszym objawem była agresja, było leczonych przede wszystkim benzodiazepinami. Zazwyczaj była to monoterapia

benzodiazepinami, głównie diazepamem lub midazolamem. U pozostałych pacjentów, benzodiazepiny były łączone przede wszystkim z neuroleptykami oraz lekami zwiotczającymi mięśnie. Redukcja pobudzenia jest niezbędnym elementem terapii hipertermii i wysokiego ciśnienia u osób zatrutych NPS. Potwierdzeniem uzyskanych wyników są dane literaturowe, wskazujące na to, że lekami z wyboru stosowanymi do opanowania pobudzenia oraz agresji są benzodiazepiny. Zaleca się stosowanie tej grupy leków w coraz to większych dawkach. Ma to związek z bezpieczeństwem pacjenta, interakcjami stosowanych farmaceutyków z przyjętymi substancjami psychoaktywnymi oraz możliwością szybkiego odwrócenia działania leków [89]. Jednakże należy pamiętać, że benzodiazepiny podawane w większych dawkach mogą nasilić objawy istniejącej już niewydolności oddechowej. W trakcie stosowania sedacji należy być przygotowanym do prowadzenia wentylacji mechanicznej oraz wykonania intubacji dotchawiczej [90,91]. Poza tym benzodiazepiny wykazują nie tylko działanie uspokajające, przeciwlękowe oraz nasenne, ale również przeciwdrgawkowe [92]. Ma to duże znaczenie, ponieważ drgawki są często spotykanym objawem u pacjentów przyjmujących NPS. Dodanie do neuroleptyku benzodiazepiny zabezpiecza przed zbyt dużym obniżeniem progu pobudliwości drgawkowego.

Wykonana analiza wykazała że w kolejnych latach zwiększała się liczba leków przepisywanych pacjentom przyjmujących NPS. Potwierdzeniem tego są najnowsze doniesienia literaturowe. Przeprowadzone przeze mnie wcześniejsze badania pokazały, że wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych leków w grupie pacjentów przyjmujących ciągiem mefedron (minimum 2 dni) następował wzrost częstości hospitalizacji. Liczba przyjmowanych z NPS dodatkowych substancji nie korelowała z częstością hospitalizacji [93]. Uzyskane wyniki są tego potwierdzeniem. Wzrost liczby przypisywanych jednocześnie leków może mieć również związek z pojawianiem się coraz to nowszych, niezbadanych NPS. Dodatkowo łączenie NPS z innymi substancjami psychoaktywnymi powoduje nasilenie objawów klinicznych. Wzrastająca z roku na rok liczba hospitalizacji pacjentów przyjmujących przewlekle różnego rodzaju, co raz to nowsze, substancje psychoaktywne, a co za tym idzie konieczność leczenia tych pacjentów wieloma lekami równocześnie, zwiększa ryzyko interakcji farmakologicznych nie tylko pomiędzy podawanymi lekami, ale i przyjmowanymi w sposób niekontrolowany substancjami uzależniającymi. Niejednokrotnie utrudnia to w znaczącym stopniu uzyskanie efektu terapeutycznego, jest jednym z czynników zwiększających ryzyko ponownej hospitalizacji, a tym samym kosztów leczenia. Tym co może zmniejszyć ryzyko ponownych hospitalizacji, jest suplementacja pacjentów preparatami regenerującymi wątrobę. Ma to związek z faktem, że zarówno przyjmowane substancje psychotropowe, jak i politerapia różnymi lekami mogą nasilać działanie hepatotoksyczne, a co za tym idzie utrudniać uzyskanie

efektu terapeutycznego [94, 95].

Trzy z opisanych w literaturze przypadków zgonów na skutek przyjmowania NPS dotyczyły syntetycznego opioidu MT-45. W decyzji wykonawczej Rady Unii Europejskiej z 2015 r. podano, że jedno państwo członkowskie odnotowało w sumie 28 przypadków śmiertelnych na skutek przyjmowania MT-45 w okresie od listopada 2013 r. do lipca 2014 r., a także 18 przypadków poważnych zatruc, których objawy kliniczne były podobne do odurzenia opiatami. Pojedyncze badania, przeprowadzone na zwierzętach, wykazały że toksyczność MT-45 jest kilkukrotnie wyższa niż morfiny. Z obecnie dostępnych informacji wynika, że substancja MT-45 nie jest powszechnie stosowana. Substancja ta wydaje się być głównie wykorzystywana w warunkach domowych przez użytkowników chcących wypróbować każdą nową substancję albo uzależnionych od opioidów, a nie mających dostępu do heroiny lub innych opioidów. Użytkownicy ci łączą MT-45 z innymi substancjami psychoaktywnymi [96, 97]. Opisane przypadki zgonów potwierdzają ten fakt. Trzech mężczyzn łączyło MT-45 z innymi substancjami psychoaktywnymi. Z tego zapewne powodu pomimo zastosowanego leczenia naloksonem nastąpił zgon. Według danych literaturowych łączenie nowych syntetycznych opioidów z innymi substancjami jest uznawane za główny czynnik ryzyka zgonu związanego z ich używaniem. Występujące u pacjentów objawy kliniczne mogły wynikać z działania iperytów azotowych wykorzystywanych w procesie syntezy MT-45, jak również pobudzania receptorów κ oraz δ -opiodowych. Dostępne dane naukowe dotyczące MT-45 są ograniczone. Dlatego uważa się, że istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w celu określenia zagrożeń zdrowotnych i społecznych, jakie stwarza ta substancja. W przypadku wielu różnych syntetycznych opioidów różnica pomiędzy dawką euforyzującą a indukującą depresję ośrodkowego jest bardzo mała, w wyniku tego przy szybszym występowaniu tolerancji może nastąpić zgon [85,98]. Kolejny opisany przypadek zgonu dotyczy pacjenta, który przedawkował flubromazolam, nową substancję psychoaktywną z grupy *designer benzodiazepines*. Raport EMCDDA z 2017 r. wskazuje na rosnącą liczbę przypadków zatruc nowymi pochodnymi benzodiazepin [99]. O ile w 2011 r. jedynie 3 kraje UE raportowały wykrycie pochodnych bendodiazepin w materiale biologicznym pacjentów, to w 2015 r. było to już 21 krajów. Ta grupa NPS hamuje aktywność ośrodkowego układu nerwowego, powodując występowanie efektu nasennego, przeciwlękowego oraz amnestycznego. Ma to związek z antagonistycznym wpływem na receptor GABAA. Według danych literaturowych objawy kliniczne spowodowane przyjmowaniem *designer benzodiazepines* pojawiają się bardzo szybko, jak również są mocno nasilone w porównaniu do klasycznych leków. Pomimo zastosowanego leczenia flumazenilem z innymi lekami, powstałe uszkodzenie mózgu na skutek

niedotlenienia przyczyniło się do zgonu pacjenta [100-102].

Kolejny zgon dotyczył pacjenta przyjmującego 3-MMC z 5-APB oraz etanol. Benzofurany typu 5-APB czy też 6-APB powodują efekty podobne do MDMA, mianowicie euforię, stymulację oraz odczucie jedności ze światem. Jednakże objawy te trwają nawet trzykrotnie dłużej niż po zażyciu MDMA [103]. Tego typu NPS są silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny, dopaminy i serotoniny. Badanie przeprowadzone na zwierzętach wykazało, że 5-APB i 6-APB są silnymi agonistami receptorów 5-HT_{2B} [104, 105]. Jednakże częstość stosowania tej grupy nowych substancji psychoaktywnych jest bardzo niska. Pomimo zastosowanego leczenia benzodiazepinami, śmierć pacjenta mogła nastąpić na skutek ciężkich objawów zatrucia 5-APB przyjętego w połączeniu z 3-MMC oraz etanolem, co jedynie wzmogło jego działanie toksyczne. W badaniach przeprowadzonych w grupie 57 pacjentów, którzy zgłosili spożycie samych benzofuranów, częściej występowały takie objawy jak: tachykardia, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie źrenic, kołatanie serca, gorączka, zwiększone pocenie się, drżenie, jak również pogorszenie stanu psychicznego [106]. Agonizm serotoninowy benzofuranu stwarza możliwość, że jego przewlekłe stosowanie może doprowadzić także do choroby zastawek serca [103].

Wniosek z przeprowadzonego systematycznego przeglądu, jak również analiza 51 opisów przypadków pacjentów wskazuje na to, że w farmakoterapii zatruc nowymi substancjami psychoaktywnymi (wliczając w to mefedron) należy skupić się przede wszystkim na zwalczaniu pobudzenia psychoruchowego. Z mojej strony zaleciłbym także suplementowanie pacjentów preparatami regenerującymi wątrobę, gdyż narastający problem polifarmakoterapii może negatywnie wpływać na metabolizm stosowanych leków, a co za tym idzie na uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego. Na temat tego aspektu, a konkretnie sposobu na jego wdrażanie, napisałem przedostatni artykuł (**H11**) wchodzący w skład mojego osiągnięcia naukowego.

6. Sposób na redukcję problemu polifarmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne (w tym mefedron oraz efedron) poprzez stosowanie przez psychiatrów w ich codziennej pracy bazy interakcji farmakologicznych.

W związku z problemem polifarmakoterapii (**H4**) postanowiłem zbadać go w jeszcze inny sposób i zasugerować pewne rozwiązania. W krótkim artykule **H5: Ordak M, Nasierowski T. *The pharmacological basis of drug interactions: an aspect overlooked in psychiatry. Lancet Psychiatry. 2019, 6(12): 984*** (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: **Z2, Z3**) opublikowałem wstępne wyniki prowadzonych przeze mnie w latach 2010-2019 badań dotyczących stosowania przez psychiatrów na całym świecie w ich codziennej pracy bazy interakcji farmakologicznych, w których mogą oni sprawdzać czy w stosowanym przez nich leczeniu może wystąpić niebezpieczna interakcja lekowa, czy też nie. Okazało się, że aż 86% (n = 1052) z nich nie zna nazw podstawowych baz interakcji farmakologicznych, ani tym bardziej nie korzysta z nich w codziennym życiu zawodowym. Szeroko rozwinięta w ostatnich latach najnowsza technologia aplikacji farmakologicznych niestety nie jest znana, a co za tym idzie nie jest wykorzystywana w codziennej praktyce przez znaczną część środowiska psychiatrycznego. Małe rozpowszechnienie stosowania farmakologicznych aplikacji w codziennej pracy psychiatrów wskazuje na konieczność szerokiej ich promocji i intensywnej edukacji środowiska psychiatrycznego w tym zakresie. Dzięki temu w przyszłości zmniejszyłyby się procent pacjentów ponownie hospitalizowanych z powodu stosowania polifarmakoterapii.

W związku z nadejściem pandemii COVID-19 zmniejszyła się u mnie możliwość prowadzenia badań we współpracy z Katedrą i Kliniką Psychiatryczną I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pracując zdalnie, chciałem dogłębnie uświadomić psychiatrów z całego świata na temat przedstawionego powyżej problemu. Efektem wykonanej pracy jest kolejny oryginalny artykuł **H11: Ordak M, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. *Increasing the Effectiveness of Pharmacotherapy in Psychiatry by Using a Pharmacological Interaction Database. J Clin Med. 2021, 10(10):2185*** (wyniki zaprezentowane zostały na konferencjach: **Z3**). Raport przygotowany przez zespół ekspertów z całego świata wskazuje na to, że kryzys zdrowia psychicznego pogłębia się w znaczący sposób, zaś systemy opieki zdrowotnej nie odpowiadają na niego prawidłowo. Oszacowano, że koszt tego kryzysu do 2030 roku wyniesie 16 bilionów dolarów [107]. Działania niepożądane związane z różnego rodzaju interakcjami lekowymi przynoszą wiele strat zdrowotnych oraz przyczyniają się do zwiększonej ilości hospitalizacji pacjentów oraz ich

zgonów [108-110]. Przykładowo, Stany Zjednoczone wydają rocznie ponad 200 miliardów dolarów na leki na receptę, prawie dwa razy więcej niż w wielu innych krajach rozwiniętych [111]. To samo dotyczy krajów europejskich [112, 113]. Przyjmowanie wielu leków jednocześnie bezpośrednio przed hospitalizacją szacuje się na 20-60%, różnie w różnych krajach i ma ono związek z ponownymi hospitalizacjami [114-117]. Ograniczenie liczby ponownych hospitalizacji, których można było uniknąć, ma zasadnicze znaczenie dla polityki państwa w zakresie opieki zdrowotnej. Wiedza na temat konsekwencji występowania interakcji lekowych jest kluczowa dla planowania procesu farmakoterapii. Poznanie rzeczywistej skali tego zjawiska w grupie osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne podkreśla wagę wspólnego wysiłku środowiska medycznego na rzecz poprawy jakości farmakoterapii [118].

W dzisiejszych czasach pojawia się coraz więcej baz farmakologicznych, w których można sprawdzić czy istnieje niebezpieczna interakcja lekowa, czy też nie. Niestety tak jak wskazałem w opublikowanym w Lancet Psychiatry artykule, częstość korzystania z tego typu baz w psychiatrii jest wręcz znikoma. Może to być jeden z ważniejszych czynników sprzyjających ponownym hospitalizacjom badanych osób, czy też utrudniających uzyskanie efektu terapeutycznego w grupie pacjentów psychiatrycznych [95]. Tym bardziej należy o tym pamiętać w dobie panującej obecnie pandemii. Działania niepożądane spowodowane interakcją leków psychotropowych z lekami stosowanymi w leczeniu pacjentów chorych na COVID-19 mogą przyczynić się do uzyskania odwrotnego efektu niż był zamierzony.

W piśmiennictwie brakowało pozycji literaturowych dotyczących skuteczności stosowania baz interakcji farmakologicznych w psychiatrii. Z tego też powodu głównym celem wykonywanej przeze mnie pracy było zbadanie efektywności tego typu baz przez psychiatrów na świecie. Drugim celem niniejszego badania, było ukazanie badanej grupie psychiatrów, jak bardzo pożyteczne jest korzystanie z baz interakcji lekowych w ich codziennej pracy, co bezpośrednio przekłada się na skuteczność leczenia ich pacjentów.

W badaniu wzięło udział 2146 psychiatrów z całego świata, tj. Europy (n = 771), Ameryki Południowej (n = 251), Ameryki Północnej (n = 398), Australii (n = 109), Afryki (n = 145) oraz Azji (n = 472). Kontakt z psychiatrami następował głównie poprzez portal LinkedIn Recruiter, przy pomocy którego przeprowadzono niniejsze badanie. Innym sposobem przeprowadzania badania było nawiązanie kontaktu z towarzystwami psychiatrycznymi z różnych krajów, które następnie rozsyłały stworzoną ankietę swoim członkom. Badane osoby wypełniały ankietę, w której zawarte były pytania dotyczące ich danych socjodemograficznych, jak również danych związanych z ich codzienną praktyką lekarską. W ankiecie znalazło się także 5 pytań dotyczących opisów przypadków. Badane osoby udzielały odpowiedzi dwukrotnie. Za drugim

razem psychiatrzy odpowiadali na te same pytania po skorzystaniu z ogólnodostępnej w internecie bazy interakcji lekowych Medscape, w której mogli sprawdzić czy w opisanych przypadkach wystąpiły niebezpieczne interakcje lekowe, czy też nie. Dzięki temu możliwe było sprawdzenie efektywności tego typu bazy poprzez ocenienie czy wybrano właściwą odpowiedź, czyli taką która charakteryzuje się najmniejszym ryzykiem wystąpienia w przedstawionych opisach przypadków niebezpiecznej interakcji lekowej. Wybrałem tę bazę, gdyż jest ona jedną z najczęściej wykorzystywanych, jak również dlatego, że jest ona ogólnodostępna. Opisy przypadków dotyczyły pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne (**wliczając w to mefedron oraz efedron**), co w dzisiejszych czasach stanowi poważny problem, z którym zmuszonych jest mierzyć się wiele krajów na całym świecie. Wyboru tego dokonałem w oparciu o opublikowany przeze mnie artykuł w *Pharmacological Research* (**H4**), wskazujący na to, że pacjenci przyjmujący nowe substancje psychoaktywne, łączą je z innymi narkotykami, co niestety zazwyczaj skutkuje koniecznością podawania im przez psychiatrów wielu różnych leków psychotropowych. Pozostałe pytania dotyczyły korzystania z baz interakcji farmakologicznych przed oraz po zakończeniu badania. Mediana procenta udzielonych poprawnych odpowiedzi przed skorzystaniem z bazy interakcji farmakologicznych dla większości kontynentów wynosiła jedynie 20. W drugim etapie badań, tj. w sytuacji, kiedy psychiatrzy odpowiadali ponownie na pytania dotyczące zastosowania odpowiedniej farmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne, mediana wzrosła aż do stu procent (tabela 1).

Kontynent	Procent udzielonych poprawnych odpowiedzi: przed i po skorzystaniu z bazy interakcji farmakologicznych	M	SD	Me	Wynik testu statystycznego*
Europa	Przed	25.94	17.87	20	Z = 24.36; p < 0.001
	Po	90.69	14.41	100	
Południowa Ameryka	Przed	22.39	15.61	20	Z = 14.02; p < 0.001
	Po	95.62	8.48	100	
Północna Ameryka	Przed	31.45	19.86	40	Z = 17.42; p < 0.001
	Po	86.93	12.86	80	
Australia	Przed	22.2	17.92	20	Z = 9.13; p < 0.001
	Po	93.39	9.44	100	
Afryka	Przed	23.86	10.35	20	Z = 10.65; p < 0.001
	Po	93.93	9.22	100	
Azja	Przed	27.33	12.49	20	Z = 19.12; p < 0.001
	Po	87.2	14.59	100	

*Test Wilcoxona

Tabela 1. Procent udzielonych poprawnych odpowiedzi w badanej grupie psychiatrów przed oraz po skorzystaniu z bazy interakcji farmakologicznych.

Kolejną sprawą wartą odnotowania jest zmiana podejścia do problemu interakcji lekowych u badanych, po skorzystaniu z bazy farmakologicznej żadna osoba nie stwierdziła, że nie zna odpowiedzi na poszczególne pytania. Przeprowadzona analiza potwierdziła opublikowane wcześniej przeze mnie wyniki w Lancet Psychiatrii. Jedynie 14 procent przebadanych psychiatrów z całego świata stwierdziła, że zna nazwy oraz korzysta z baz interakcji farmakologicznych w swojej codziennej pracy. Jednak już po jednokrotnym skorzystaniu z bazy interakcji farmakologicznych nastąpiła radykalna zmiana, niemal wszyscy badani psychiatrzy z poszczególnych kontynentów wyrazili zainteresowanie tego typu bazą (>98%), jak również stwierdzili, iż jest ona skuteczna w optymalizacji farmakoterapii pacjentów psychiatrycznych (100%). Na uwagę zwracają także zaobserwowane przeze mnie istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami psychiatrów podzielonych ze względu na wiek. Psychiatrzy w wieku od 61 do 80 lat uzyskali istotnie statystycznie niższy procent udzielonych poprawnych odpowiedzi przed skorzystaniem z bazy w porównaniu do młodszych grup osób. Po skorzystaniu z bazy różnice te były już znacząco mniejsze.

Przeprowadzone przeze mnie badania są pierwszymi przeprowadzonymi na tak dużą skalę badaniami dotyczącymi skuteczności korzystania z bazy interakcji farmakologicznych przez

psychiatrów. Wykorzystane do badania opisy przypadków pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne pochodziły z pozycji **H4** dotyczącej problemu stosowania polifarmakoterapii u pacjentów nadużywających mefedron. W jednej z najnowszych pozycji literaturowych, opublikowanej w JAMA, autorzy zalecają korzystanie z bazy interakcji farmakologicznych, podkreślając wagę problemu polifarmakoterapii w leczeniu COVID-19 [119]. Otrzymane przeze mnie wyniki wskazują na możliwość uzyskania, poprzez odpowiednio przeprowadzoną akcję edukacyjną, wysokiej skuteczności stosowania bazy interakcji farmakologicznych w grupie psychiatrów. Dotychczas opublikowanych zostało jedynie kilka artykułów z zakresu psychiatrii, w których autorzy skorzystali z bazy interakcji farmakologicznych w celu sprawdzenia częstości występowania możliwych działań niepożądanych wynikających z interakcji lekowych. Przykładowo w artykule dotyczącym pacjentów chorych na schizofrenię, meksykańscy autorzy wykazali przydatność bazy interakcji farmakologicznych w trakcie jednoczesnego przyjmowania benzodiazepin i leków przeciwdepresyjnych [120]. W innym badaniu prowadzonym przez okres 3 lat na koedukacyjnym oddziale psychiatrycznym, autorzy przy użyciu bazy interakcji farmakologicznych Medscape pokazali możliwe do wystąpienia działania niepożądane związane z interakcjami lekowymi [121]. Jednakże tak jak wspomniano, tego typu badania w dziedzinie psychiatrii prowadzone są bardzo rzadko, a publikacje na ten temat pojawiają się sporadycznie. Wysokie zainteresowanie bazą interakcji farmakologicznych po jej zastosowaniu oraz opinia, iż jest ona bardzo użyteczna w codziennej pracy z pacjentami psychiatrycznymi, wskazuje na konieczność wdrażania tego typu narzędzia w środowisku lekarskim. Zwiększona świadomość istnienia istotnych klinicznie interakcji w grupie leków psychotropowych może pomóc psychiatrom w osiągnięciu optymalnych wyników terapeutycznych u pacjentów w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Przeprowadzając badanie zwrócono także na uwagę na fakt, iż znaczny procent badanych osób nie znał odpowiedzi na pytania dotyczące opisów przypadków. Może mieć to związek z tym, że zlecenie leków staje się coraz bardziej złożone ze względu na rosnącą ich liczbę oraz wzrost informacji o ich stosowaniu, skuteczności i skutkach ubocznych [122]. Istnieją duże różnice w nauczaniu farmakologii w krajach Unii Europejskiej [123]. Jednak, jak wynika z wcześniejszych spostrzeżeń, niezbędnym elementem edukacji farmakologicznej, farmaceutów i lekarzy, powinno być nauczanie w zakresie korzystania z baz interakcji lekowych.

Ograniczeniem przeprowadzonego badania był zdalny kontakt z psychiatrami w nim uczestniczącymi. Spowodowane to było przede wszystkim pandemią COVID-19, związanymi z nią trudnościami w prowadzeniu pracy stacjonarnej, w tym niemożność uczestnictwa w

konferencjach psychiatrycznych. Po drugie, bazy interakcji farmakologicznych nie są jednolite, czasami występują w nich rozbieżności na temat opisywanych interakcji lekowych. Jednakże z powodu bardzo ograniczonego korzystania przez psychiatrów z tego typu baz, głównym zadaniem było by zachęcenie ich do korzystania z tego narzędzia w codziennej pracy, tak by wzrosła ich wiedza na temat niepożądanych skutków interakcji lekowych. Celem zobrazowania problemu, jakim jest niejednorodność baz interakcji farmakologicznych, w opublikowanym artykule wytłumaczono dokładnie dla każdego opisu przypadku na czym owa rozbieżność polega. Przykładem tutaj jest pierwszy opis przypadku. Z informacji podanej w bazie interakcji farmakologicznych Medscape wynikało, że prawidłową odpowiedzią jest zolpidem, stąd taka odpowiedź uznana została za prawidłową. Przy zastosowaniu innych baz interakcji farmakologicznych, takich jak drugs.com oraz drugbank.com, pojawiły się informacje, że jednoczesne przyjmowanie metadonu z zolpidemem może również dawać efekt głębokiej sedacji, jak również niewydolności oddechowej. Z tego powodu kolejne obecnie prowadzone przeze mnie badanie dotyczy porównania najczęściej stosowanych na świecie baz interakcji farmakologicznych, pod kątem podawanych w nich informacji na temat interakcji najczęściej stosowanych leków psychotropowych. Pozwoli to w przyszłości na uniknięcie tego typu ograniczenia.

7. Dokonanie systematycznego przeglądu oraz meta-analizy dotyczącej encefalopatii manganowej związanej z nadużywaniem efedronu (wstępne wyniki dotyczące problemu encefalopatii manganowej zostały przedstawione na konferencjach: Z6).

CEL: zaprezentowanie środowisku lekarskiemu zagadnienia encefalopatii manganowej u pacjentów przyjmujących efedron, produkowany metodą domową, z uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii (jest to pierwsza publikacja dająca całościowy ogląd problemu).

W latach 2010-2017 obserwowałem także coroczny wzrost częstości hospitalizacji pacjentów przyjmujących produkowany metodą domową efedron, zwany także metkatynonem. Problem dotyczył między innymi osób będących w wieku gimnazjalnym oraz licealnym. Pierwszym etapem produkcji tej substancji psychoaktywnej jest dodanie leków zawierających pseudoefedrynę (Sudafed, rzadziej Acatar lub Proastmin) do nadmanganianu potasu. Powstały w ten sposób substrat jest zalewany kwasem octowym. Po rozpoczęciu reakcji preparat jest rozcieńczany wodą, a następnie przesączany. Wytworzona w ten sposób substancja jest gotowa

do podania dożylnego. Jej toksyczność zależy od proporcji użytych składników oraz czasu trwania poszczególnych etapów produkcji [8,9]. W latach, kiedy pierwsi pacjenci byli hospitalizowani z powodu zatrucia efedronem, nie była znana przyczyna występowania u nich objawów neurotoksycznych. Jak się okazuje, szczególne znaczenie odgrywa tutaj ilość dodanego nadmanganianu potasu. Długotrwałe stosowanie zawierającego związku manganu efedronu może doprowadzić do powstania encefalopatii efedronowej (*sensu stricto* manganowej), na którą składają się objawy pozapiramidowe, niestabilność postawy, zespół rzekomoopuszkowy, zaburzenia poznawcze oraz afektywne zmiany osobowości związane z dysfunkcjami podkorowymi i czołowymi. Na skutek przyjmowania kolejnych dawek efedronu dochodzi do kumulacji jonów manganu oraz ich wolnego wydalania wraz z moczem, w wyniku czego u pacjentów przez dłuższy okres czasu jest obserwowane działanie neurotoksyczne. Poziom jonów manganowych w moczu w porównaniu do krwi jest znacząco mniejszy, co oznacza, że mangan jest bardzo powoli eliminowany z organizmu. W świetle współczesnych badań mechanizm neurotoksyczności jonów manganu polega na generowaniu stresu oksydacyjnego, powodowaniu dysfunkcji mitochondriów oraz zaburzeń w układach neuroprzebieżników, głównie dopaminergicznym oraz glutaminergicznym [124-129].

Począwszy od 2018 r., ilość hospitalizacji pacjentów przyjmujących produkowany metodą domową efedron zaczął spadać. Być może ma to związek z ograniczeniem liczby sprzedawanych za jednym razem preparatów zawierających pseudoefedrynę, jak również pojawianiem się coraz to nowszych substancji psychoaktywnych. Możliwe, że młodzież przyjmująca efedron zaczęła sobie zdawać sprawę, iż dużą trudnością jest wyeliminowanie z organizmu jonów manganu, które są niezbędne do wyprodukowania efedronu.

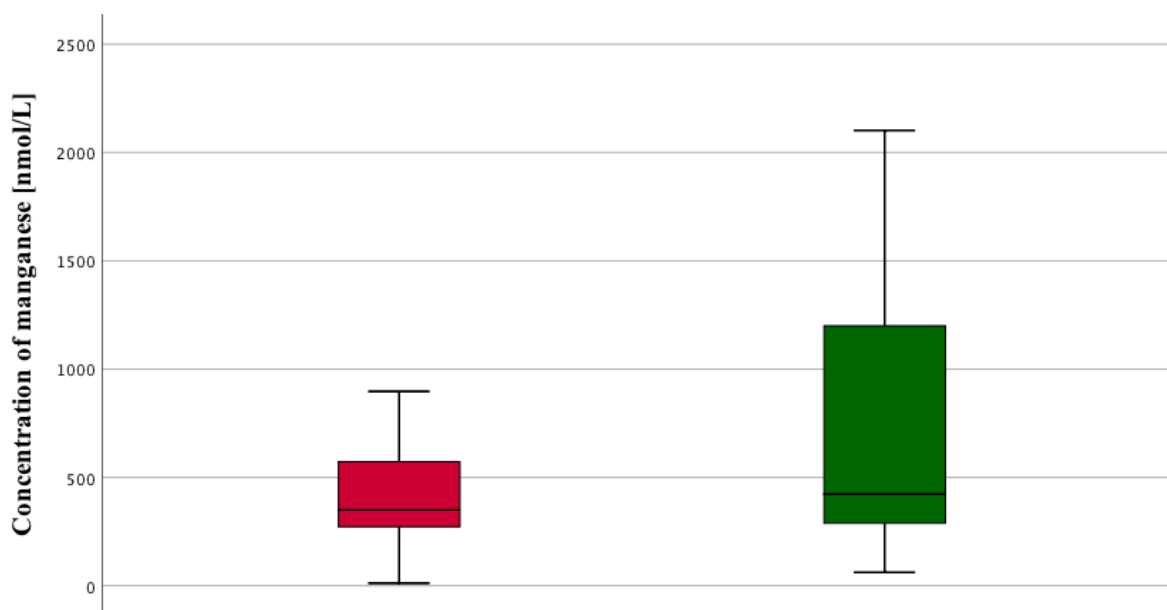
Występujące objawy neurotoksyczne spowodowane nagromadzeniem się jonów manganowych nie zostały do końca zbadane, czyli przeanalizowane na większej grupie pacjentów. To samo dotyczy pomiaru u nich stężenia jonów manganowych. Ma to związek z bardzo wysokim kosztem oznaczania jonów tego mikropierwiastka w materiale biologicznym. Jednakże w piśmiennictwie w latach 2007 - 2020 cały czas pojawiały się pojedyncze pozycje literaturowe, w których autorzy przedstawiali opisy przypadków pacjentów, u których oznaczano stężenie jonów manganowych. Skłoniło mnie to do postawienia sobie kolejnego celu związanego z moim postępowaniem habilitacyjnym. Chciałem znaleźć przyczyny zmniejszonej ilości hospitalizacji z powodu nadużywania efedronu, w czasie gdy tendencja do hospitalizacji z powodu używania mefedronu była odwrotna. Poza tym w literaturze brakowało rzetelnego podsumowania, jak również analizy dotyczącej stężenia jonów manganowych i jego wpływu na stan kliniczny pacjentów używających efedron. Z tego powodu dokonałem kolejnego

systematycznego przeglądu, jak również pewnego rodzaju meta-analizy dotyczącej badanego przeze mnie aspektu problemu. Pozwoliło to na zaprezentowanie osobom pracującym w dziedzinie psychiatrii (i nie tylko) pewnego rodzaju podsumowania, służącego całościowemu zobrazowaniu problemu encefalopatii manganowej u pacjentów przyjmujących efedron produkowany metodą domową, z uwzględnieniem stosowanej u nich farmakoterapii. Efektem mojej pracy jest artykuł **H12: Ordak M, Natalia S, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Manganese concentration in patients with encephalopathy following ephedrone use: a systematic review of case reports. Clin Toxicol. 2021 (wstępne przedstawienie problemu encefalopatii manganowej, zostało zaprezentowane na konferencjach: Z6, Z7).**

W opublikowanym artykule przedstawiłem objawy kliniczne, stężenie jonów manganu, jak również zastosowane leczenie w opisach przypadków pacjentów hospitalizowanych z powodu nadużywania efedronu. Międzynarodowe bazy danych, w tym Thomson (Web of Knowledge), PubMed / Medline, Science Direct, Scopus, Google Scholar zostały przeszukane pod kątem opublikowanych w latach 2007-2020 pozycji literaturowych, w których autorzy dokonywali pomiaru stężenia manganu w grupie pacjentów przyjmujących efedron. Uwzględnione przeze mnie w analizie statystycznej zmienne objęły: rok opublikowania artykułu, wiek pacjentów, poziom jonów manganu we krwi, nasilenie zaburzeń chodu, mowy i pisma, czas stosowania/odstawienia efedronu, aktywne jego stosowanie, jak również występowanie zakażenia HIV oraz AIDS. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przy użyciu wszelkich możliwych kombinacji opisów przypadków, mianowicie ze stwierdzeniami dotyczącymi substancji psychoaktywnej takimi jak: efedron, metkatynon oraz jednocześnie stężenie/poziom manganu.

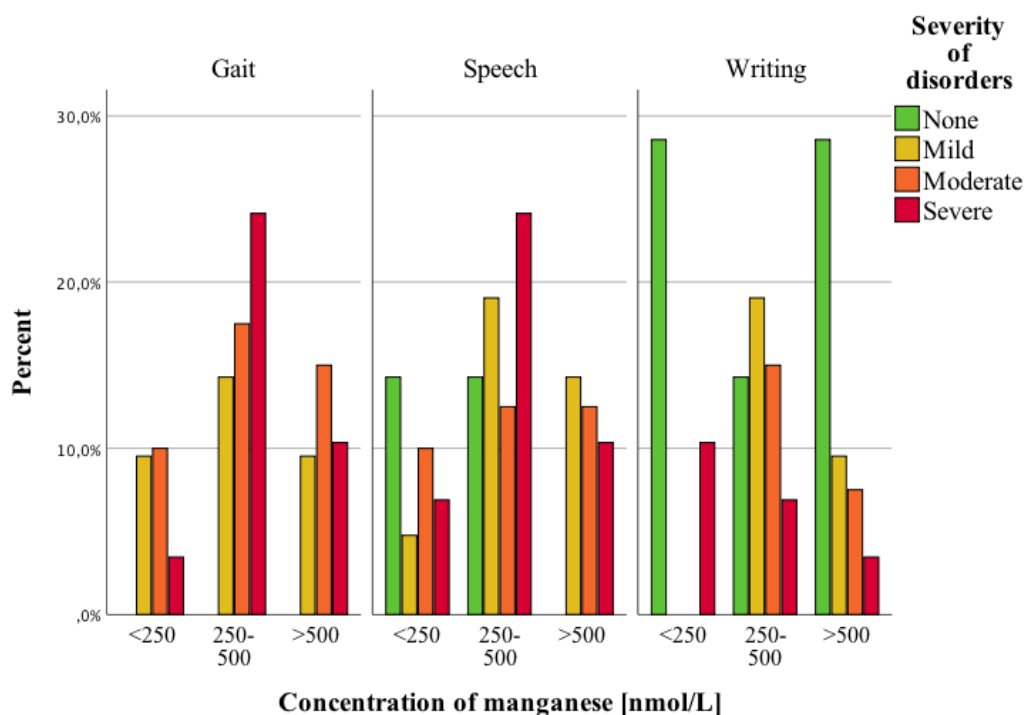
Do ostatecznej analizy włączono 39 pacjentów przyjmujących efedron, dla których w literaturze zbadane zostało stężenie jonów manganowych w materiale biologicznym. Średni wiek badanych osób wynosił 31,26 lat, zaś okres przyjmowania efedronu 5,35 lat. U 12 osób występowało zakażenie HIV, zaś u 9 AIDS.

Mediana poziomu jonów manganowych w przebadanej grupie osób wyniosła 364 nmol/L. W grupie osób przyjmujących w trakcie prowadzenia badań aktywnie efedron (n = 25) mediana poziomu jonów manganowych wyniosła 456 nmol/L. Natomiast u osób, które nie stosowały aktywnie efedronu (n = 11), mediana poziomu manganu była nieco niższa, mianowicie równa 335.5 nmol/L (wykres 7).



Wykres 7. Stężenie jonów manganowych w grupie pacjentów przyjmujących efedron aktywnie, bądź też nie.

Skośność rozkładu była równa 4,5 co oznacza, że częstość występowania niższych wyników jest większa niż wyników wysokich. Wartość kurtozy wyniosła zaś 20,13, co wskazuje na występowanie rozkładu leptokurycznego. Innymi słowami, poziom jonów manganu we krwi jest silnie skupiony wokół średniej. U 93% przebadanych pacjentów stężenie jonów manganowych było wyższe w odniesieniu do normy (>219 nmol/L). U 27% badanych osób poziom jonów manganowych mieścił się w przedziale do 250 nmol/L, 51% - od 251 do 500 nmol/L, zaś u 39% był on wyższy niż 500 nmol/L. Mediana długości przyjmowania efedronu w poszczególnych grupach osób wynosiła w przybliżeniu 48 miesięcy. Czas w jakim badani pacjenci przyjmowali efedron nie wpływał w znaczący sposób na poziom jonów manganowych. Podczas analizy szczególną uwagę zwrócono na fakt, że w grupie osób z najwyższym poziomem jonów manganowych, mediana długości odstawienia efedronu wynosiła zaledwie 1 miesiąc. W grupie osób ze średnim bądź też znacznym nasileniem zaburzeń chodu/mowy/pisma poziom manganu był wyższy w porównaniu do pacjentów z niższym stężeniem tego mikroelementu. Innymi słowami, osoby z poziomem jonów manganowych wyższym niż 250 nmol/L wykazują cięższe zaburzenia chodu, mowy oraz pisma (wykres 8).



Wykres 8. Stężenie jonów manganowych w grupie pacjentów przyjmujących efedron, a występujące u nich nasilenie zaburzeń chodu, mowy oraz pisma.

Przeanalizowane przeze mnie wyniki opublikowanych badań potwierdziły występowanie podwyższonego poziomu jonów manganowych u osób przyjmujących tego typu substancję psychoaktywną. Jest to pierwsza w literaturze podsumowująca praca przeglądowo-oryginalna. Niestety istnieją pewne związane z tym ograniczenia, które postanowiłem opisać.

Na uwagę zwraca fakt, iż analizowane stężenia jonów manganowych u pacjentów przyjmujących efedron, były mierzone w surowicy krwi, bądź też pełnej krwi. Krew oraz moczu to najczęściej używane matryce biologiczne do oznaczania poziomu jonów manganu. Jednakże na podstawie stężenia jonów manganu we krwi oraz moczu nie da się wiarygodnie określić stopnia zagrożenia [130]. Przykładowo, w sytuacji przewlekłej fazy ekspozycji na mangan, jego poziom zaczął się powoli obniżać, pomimo tego, że ekspozycja w dalszym ciągu trwała. Jeszcze jednym niezalecanym materiałem biologicznym do oznaczania poziomu jonów manganu jest ślina. Ma to związek z dość dużym zróżnicowaniem poziomu manganu w tym materiale biologicznym [131]. W związku z faktem, iż ponad 95% manganu jest wydalane z żółcią do kału, jego poziom w moczu jest bardzo niski i z tego też powodu nie zaleca się oznaczania w nim poziomu tego mikroelementu [132]. Najnowsze dane literaturowe wskazują, iż jony manganu mogą być oznaczane także we włosach oraz paznokciach rąk. Badania przeprowadzone przez Viana et al. wykazały istnienie związku pomiędzy stężeniem manganu

we włosach oraz paznokciach, a wynikami testów neuropsychologicznych mieszkańców mieszkających w pobliżu rafinerii żelazomanganu w Brazylii [133]. Okres półtrwania manganu w układzie kostnym wynosi 8-9 lat. Dlatego w przyszłości kości powinny być brane pod uwagę jako cenny materiał biologiczny służący do oceny obciążenia organizmu jonami manganu [134,135]. Pozostałe biomarkery obejmują szybko przedostający się do mózgu cytrynian manganu oraz stosunek stężenia jonów manganu do stężenia żelaza [136-138]. Cenną techniką, jaka powinna być także zastosowana u pacjentów przyjmujących efedron, jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Nagromadzenie się jonów manganu w mózgu jest możliwe do pokazania poprzez zaobserwowanie hiperintensywnego sygnału MRI w obrazie T1- zależnym, jak również obliczenie tzw. wskaźnika bladego (PI). Jeszcze jedną przydatną techniką jest spektroskopia rezonansu magnetycznego, która pozwala na oznaczenie markerów neurochemicznych typu glutaminian czy też GABA [139,140].

Jednakże brak jest laboratoriów, w których można rutynowo oznaczać poziom jonów manganowych w materiale biologicznym pacjentów. Jest to dość znaczące ograniczenie ponieważ, niezależnie od ciężkości przebiegu choroby, w przypadku pacjentów korzystających z opieki zdrowotnej w szpitalach o mniejszych zasobach finansowych mogą wystąpić trudności z dokonaniem pomiarów poziomu jonów manganu w materiale biologicznym. Według danych literaturowych zatruciom związkami manganu mogą towarzyszyć zmiany innych wskaźników biochemicznych krwi, takich jak: wzrost stężenia beta-globulin, hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej, spadek aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zmniejszenie stężenia jonów magnezu, przy jednoczesnym wzroście stężenia jonów wapnia, jak również zmniejszenie stężenia hemoglobiny, żelaza i glutationu wewnątrzerytrocytanego [141-145]. Z tego powodu w sytuacji, kiedy laboratoria nie mają możliwości oznaczeń poziomu jonów manganowych, należy oznaczać dodatkowo te parametry biochemiczne.

Dane literaturowe wskazują, że do szpitali trafiają osoby już w zaawansowanym stadium choroby. Problemem jest fakt, że według pacjentów wymienione objawy zatrucia manganem pojawiają się po kilku, bądź kilkunastu tygodniach. Osoby przyjmujące efedron bardzo często ignorują wczesne, mniej nasilone objawy. Wykazują oni również dość dużą tolerancję na różne dolegliwości i są przyzwyczajeni, że większość z nich przemija. Z tego powodu należy przestać przyjmować manganowe preparaty, jak również wdrożyć leczenie pozwalające zmniejszyć stężenie jonów tego mikropierwiastka. Należy stosować preparaty jonowymienne, które przyspieszają eliminację jonów metali ciężkich, niestety poprawa stanu klinicznego pacjenta bywa często przejściowa oraz przemijająca. Preparaty L-DOPA, jak również inne leki przeciwparkinsonowskie, okazały się być nieskuteczne. Stwierdzono, że leki, które

przyspieszają wydalanie manganu z organizmu, zmniejszają prawdopodobieństwo postępu choroby, ale nie przyczyniają się znacząco do cofania się jej objawów [135,146]. W przyszłości powinny zostać przeprowadzone badania na większej grupie pacjentów. Można by porównać skuteczność leczenia dożylnego kwasem etylenodiaminotetraoctowym (EDTA), kwasem paraaminosalicylowym (PAS), czy też poprzez suplementację jonami żelaza celem zbadania ich właściwości chelatujących jony manganu [147,148]. Ważnym sposobem na zmniejszenie ilości hospitalizacji pacjentów przyjmujących produkowany metodą domową efedron, jest także zidentyfikowanie grup ryzyka, czyli pacjentów skłonnych do pozaterapeutycznego nadużywania leków, po to by lekarze nie zalecali im leków, mogących działać odurzająco [149].

Ograniczeniem, które dotyczy opublikowanych opisów przypadków jest także jeden aspekt metodologiczny. Laboratorium Mayo Clinic (MCL) informuje, że związki takie jak gadolin, jod i bar zakłócają uzyskany wynik dotyczący stężenia manganu. Ma to prawdopodobnie związek z zawyżaniem stężenia jonów manganu. MCL odradza pobieranie próbki w ciągu 96 godzin (4 dni) od dowolnego badania obrazowego MRI lub CT przy użyciu któregośkolwiek środka kontrastowego [150]. Należy pamiętać, że pacjenci z encefalopatią manganową często są poddawani skanom MRI celem oceny ich stanu klinicznego [151]. W związku z tym trudno jest określić u przebadanych pacjentów czas wykonania MRI, pobrania materiału biologicznego, jak również uzyskać informację na temat tego czy zastosowano kontrast, czy też nie. Przykładem tutaj jest badanie przeprowadzone przez Stepensa, w którym nie określono wyraźnie czy kontrast został zastosowany [9]. Z tego powodu należy pamiętać, że przyszłe badania powinny obejmować także odniesienie stężenia manganu do wyników neuroobrazowania.

Dane literaturowe wskazują również na fakt, iż podwyższone stężenie manganu może wystąpić w przypadku niedokrwistości wynikającej z niedoboru żelaza [152]. Podwyższony poziom jonów manganowych może wynikać z różnic w hematokrycie [153]. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących produkowany metodą domową efedron poza stężeniem jonów manganu należy w przyszłości kontrolować jednocześnie poziom jonów żelaza. Z drugiej strony, należałoby także wziąć pod uwagę stan wątroby. Ma to związek z faktem, iż największe stężenie manganu obserwuje się w mięszu wątroby (1,2 - 1,7 $\mu\text{g/g}$). W sytuacji wystąpienia podwyższonego stężenia tego mikropierwiastka, może dojść do zaburzenia funkcjonowania wątroby, a nawet encefalopatii wątrobowej [154,155]. Ma ona związek z upośledzeniem funkcji detoksykacyjnej wątroby w wyniku zmniejszenia liczby czynnych hepatocytów, jak również utrudnionego przepływu krwi przez wątrobę. Powstałe objawy neurologiczne są bardzo

podobne do tych jakie występują w encefalopatii manganowej [156,157]. Wskazuje to na konieczność przeprowadzania także badań dotyczących funkcjonowania wątroby u pacjentów nadużywających efedron. Kwestia etiologii objawów neurologicznych powinna także uwzględniać fakt, że przyjmowanie metkatynonu, jak również manganu, powoduje uszkodzenie jąder podstawnych u myszy, tj. zmiany w funkcji nigrostriatalnej [158].

W przyszłości należałoby skupić się na dodatkowych czterech aspektach. Po pierwsze, należało by przeprowadzić badania na większej grupie pacjentów przyjmujących efedron, a nie bazować jedynie na opisach przypadków. Po drugie, stan kliniczny pacjentów powinien zostać jeszcze dokładniej przeanalizowany, tak by móc następnie odnieść go do zmierzonego stężenia jonów manganowych. Na ten moment autorzy stosują niejednolity system opisu ciężkości występujących u pacjentów zaburzeń. Po trzecie, istotne z punktu widzenia wydaje się także co najmniej kilkukrotne dokonanie pomiaru jonów manganowych w trakcie stosowanego leczenia pacjentów przyjmujących efedron, a co za tym idzie odniesienia uzyskanych wyników do stanu klinicznego pacjenta. Taka grupa pacjentów posiada zazwyczaj złożoną historię nadużywania substancji psychotropowych, które mogą obejmować także wiele innych związków mogących wywołać zespół parkinsonowski, chociażby metamfetamina. Z tego powodu powinna być ona równolegle monitorowana. Ma to związek z występującą korelacją pomiędzy stosowaniem metamfetaminy a rozwojem choroby Parkinsona [159]. Po czwarte, w związku z rozwinięciem w ostatnich latach metod oznaczania nowych substancji psychoaktywnych, wliczając w to efedron, należałoby dokonać pomiaru stężenia przyjmowanego efedronu, i odnieść je do przyjmowanej dawki, jak również do poziomu jonów manganowych.

Wstępne zobrazowanie problemu encefalopatii manganowej w grupie pacjentów nadużywających efedron, zostało przeze mnie zaprezentowane na XVIII Zjeździe Naukowym Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (**Z6**), jak również na 19 Międzynarodowym Kongresie Medycznym Esperanto (**Z7**). Konieczność oznaczania jonów manganu została przeze mnie także przedstawiona w pracy przeglądowej (**P2**), jak również w dodatkowym artykule, mianowicie dotyczącym zaburzeń psychicznych po użyciu „dopalaczy” (**PP1**).

Wnioski:

W przedstawionych pracach stanowiących cykl habilitacyjny wykazałem, że:

1. Z roku na rok następuje wzrost częstości hospitalizacji pacjentów nadużywających mefedron.
2. Pacjenci nadużywający mefedron przyjmują go z innymi substancjami psychoaktywnymi, co skutkuje bardzo często zastosowaniem w tej grupie osób polifarmakoterapii.
3. Interakcja zakażenia HCV oraz przyjmowanego mefedronu, jednocześnie z innymi substancjami psychoaktywnymi, wpływa na wzrost poziomu enzymów wątrobowych, a co za tym idzie zwiększa ryzyko kolejnych hospitalizacji. W przypadku braku współwystępującego zakażenia HCV nie obserwuje się wzrostu poziomu enzymów wątrobowych w poszczególnych grupach osób.
4. Zakażenie HCV zwiększa ryzyko kolejnych hospitalizacji pacjentów nadużywających mefedron, uczestniczących jednocześnie w programie metadonowym.
5. Celem zredukowania problemu hepatoksyczności, a co za tym idzie zmniejszenia ryzyka kolejnej hospitalizacji pacjentów nadużywających mefedron, należy wdrożyć suplementację preparatami regenerującymi wątrobę, jak również zmniejszać liczbę przyjmowanych naraz leków psychotropowych.
6. W grupie pacjentów przyjmujących różnego rodzaju nowe substancje psychoaktywne, mediana liczby przypisywanych leków psychotropowych, wzrosła w przeciągu ostatnich dziesięciu lat z 1 do 3.
7. Jedną z głównych przyczyn stosowania przez psychiatrów polifarmakoterapii jest ich pobieżna, wręcz znikoma, znajomość baz interakcji farmakologicznych.
8. Stosowanie baz interakcji farmakologicznych w grupie 2146 psychiatrów, pochodzących z całego świata, przyczyniło się do zwiększenia ich wiedzy związanej z przypisywaniem właściwych leków grupie pacjentów przyjmujących różnego rodzaju nowe substancje

psychoaktywne, wliczając w to mefedron.

9. Mediana poziomu jonów manganowych w grupie osób nadużywających efedron wyniosła 360 nmol/L. W grupie osób z najwyższym poziomem jonów manganowych, mediana długości odstawienia efedronu wynosiła zaledwie 1 miesiąc.

10. Cięższe zaburzenia chodu, mowy oraz pisma są charakterystyczne dla pacjentów nadużywających efedron, tj. ze stężeniem jonów manganowych wynoszącym powyżej 250 nmol/L.

Najważniejsze osiągnięcia prowadzonych przeze mnie prac:

1. Dokładne zobrazowanie rosnącego z roku na rok problemu nadużywania mefedronu.

2. Przedstawienie możliwych sposobów redukcji problemu nadużywania mefedronu.

3. Przeanalizowanie czynników mogących mieć wpływ na ryzyko kolejnej hospitalizacji pacjentów nadużywających mefedron, i łączących go z innymi substancjami psychoaktywnymi. Opublikowanie pracy, będącej pierwszą literaturową próbą optymalizacji farmakoterapii w badanej grupie pacjentów, wliczając w to osoby uczestniczące w programie metadonowym.

4. Wystąpienie z propozycją rozwiązania problemu znikomej znajomości baz interakcji farmakologicznych w środowisku psychiatrycznym. Przeprowadzono badanie dotyczące tego problemu z wykorzystaniem opisów przypadków pacjentów przyjmujących różnego rodzaju nowe substancje psychoaktywne, w tym mefedron i efedron.

5. Szczegółowe przeanalizowanie problemu encefalopatii manganowej w grupie pacjentów nadużywających efedron na podstawie opublikowanych w ostatnich 13 latach opisach przypadków. Przedstawienie ograniczeń prowadzenia badań tego problemu oraz propozycji rozwiązań.

6. **Wdrożenie** uzyskanych wyników badań poprzez wydrukowanie 10 tysięcy sztuk mini-poradników oraz rozesłanie ich do 160 największych w Polsce szpitali psychiatrycznych oraz centrów leczenia uzależnień. Zasugerowanie możliwych rozwiązań problemu nadużywania nowych substancji psychoaktywnych (w tym mefedronu) na różnych konferencjach, w tym 20-tym Międzynarodowym Kongresie Psychiatrycznym oraz medialnych Kongresach Zdrowia Publicznego.

8. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

a) działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora

Swoją działalność naukową rozpocząłem tak naprawdę po uzyskaniu stopnia doktora. Przed tym etapem wykonywałem badania w ramach pracy doktorskiej, tj. w Katedrze i Klinice Psychiatrycznej I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Polegały one na oznaczaniu stężenia biopierwiastków w osoczu oraz krwinkach czerwonych pacjentów uzależnionych od alkoholu. Celem prowadzonych przeze mnie badań była próba sprostowania panujących w piśmiennictwie sprzecznych danych na temat poziomu biopierwiastków u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Badania były prowadzone we współpracy z Zakładem Chemii Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, na którym odbywałem staż naukowy. Wraz Panią Prof. dr hab. Magdaleną Maj-Żurawską dokonywaliśmy oznaczenia zjonizowanej frakcji pierwiastków (w tym magnezu oraz wapnia) oraz ich całkowitego stężenia w osoczu oraz erytrocytach pacjentów uzależnionych od alkoholu. Jeżeli chodzi zaś o oznaczanie stężenia pozostałych mikropierwiastków, dokonywałem tego z Panią Prof. dr hab. Ewą Bulską, dyrektorem Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego, będącej jednocześnie kierownikiem Pracowni Teoretycznych Podstaw Chemii Analitycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w kilku czasopismach z listy filadelfijskiej (**O4, O5, O7**), mianowicie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (**opis znajduje się poniżej, tj. przy omówieniu działalności naukowej po uzyskaniu stopnia naukowego doktora**). Uzyskane w ramach pracy doktorskiej wyniki zostały przedstawione na IV Międzynarodowej Konferencji Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (**Z14**).

W trakcie odbywania studiów doktoranckich napisałem pracę przeglądową **P1**. Dotyczyła ona roli selenu w patofizjologii uzależnienia od alkoholu. Opisane przeze mnie aspekty obejmowały

między innymi stężenie analizowanego mikroelementa, jak również wskazania do jego suplementacji. Przedstawiłem również omawiany temat w formie doniesienia ustnego na III Międzynarodowej Konferencji Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (**Z10**). Na XIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego im. Prof. Juliana Aleksandrowicza prezentowałem najnowsze doniesienia literaturowe dotyczące roli cynku w patofizjologii oraz leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu (**Z9**). Na kolejnym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego (**Z12**) uzyskałem pierwsze miejsce za najlepszy plakat, którego temat dotyczył potencjalizacji jonami magnezu przeciwdepresyjnego działania fluoksetyny (**N5**). W 2012 roku na Zjeździe Niemieckiego Towarzystwa Badań nad Magnezem ukazane zostały uzyskane przez mnie wyniki dotyczące gospodarki magnezowej w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu. Wyjaśniłem skąd w piśmiennictwie istniały sprzeczne dane dotyczące stężenia magnezu, jak również jego wpływu na stan psychiczny pacjentów uzależnionych od alkoholu. Omówiłem w tym celu między innymi znaczenie oznaczania zjonizowanej frakcji magnezu, wliczając w to materiał biologiczny jakim są erytrocyty (**Z13**). Miesiąc po opublikowaniu owej pracy przeglądowej, uczestniczyłem także w pisaniu kolejnego przeglądu (**P2**), mianowicie związanego z rosnącym w krajach europejskich problemem nowych substancji psychoaktywnych. Omówiłem szczegółowo pojęcie „dopalaczy”, jak również związaną z nimi problematykę społeczną. Szczególną uwagę zwróciłem na dwie substancje, tj. mefedron oraz efedron. W przypadku mefedronu ma to związek z faktem, iż jest on substancją, dla której potwierdzono istnienie przemytu z Polski do innych krajów. Po drugie, w Polsce cały czas wykrywano miejsca jego produkcji, jak również rozpracowywano grupy przestępcze się tym trudniące. Jeżeli chodzi zaś o efedron, obserwowałem coroczny wzrost częstości hospitalizacji młodych pacjentów produkujących metodą domową tego typu substancję. Poza typowymi objawami charakterystycznymi występującymi u pacjentów, skupiłem się na najpoważniejszym zaburzeniu związanym z przyjmowaniem efedronu, mianowicie encefalopatii manganowej, zwanej także „efedronową” Był to powiedziałbym jeden z głównych czynników, który skłonił mnie do prowadzenia badań naukowych, opisanych w niniejszym dokumencie jako moje osiągnięcie naukowe. Wstępne przedstawienie opublikowanej tematyki zostało dokonane na Międzynarodowym Medycznym Kongresie Esperanto, który odbył się w 2014 roku w Budapeszcie.

Pozostała prowadzona przeze mnie działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora posiadała związek przede wszystkim z poszukiwaniem nowych biomarkerów uzależnienia od alkoholu. W 2011 roku na VII Zachodniopomorskich Dniach Psychiatrycznych omówiłem wstępne wyniki dotyczące poziomu beta-heksozaminidazy (beta-Hex) - biomarkera używania

alkoholu we krwi i w moczu pacjentów uzależnionych od alkoholu (**Z8**). Kolejne związane z tym tematem wyniki przedstawione zostały na Międzynarodowym Kongresie Terapii Monitorowanej oraz Toksykologii Klinicznej, który to odbył się w Stuttgarcie. Tym razem dotyczyły one oznaczeń beta-heksozaminidazy w surowicy oraz moczu studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (**Z11**). W jeszcze jednej pracy oryginalnej przekazałem środowisku diagnostów laboratoryjnych wyniki badań dotyczących mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) jako genetycznego markera ryzyka nadużywania alkoholu (**O1**).

Inny aspekt prowadzonej przeze mnie działalności, tj. związany z polepszaniem na całym świecie jakości prowadzonych analiz statystycznych, został opisany poniżej w osobnym podpunkcie.

b) działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po obronie pracy doktorskiej skupiłem się przede wszystkim na prowadzeniu badań związanych z moim osiągnięciem naukowym, które zostało opisane powyżej. We współpracy z Katedrą i Kliniką Psychiatryczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego opublikowałem 12 artykułów, które skłoniły mnie do napisania niniejszego autoreferatu habilitacyjnego.

Pozostała działalność naukowa jaką prowadziłem po uzyskaniu stopnia naukowego doktora skupiła się u mnie między innymi na opublikowaniu wyników, które uzyskałem podczas prowadzenia badań w trakcie odbywania studiów doktoranckich. Jedną z opublikowanych pozycji dotyczy sprzecznych danych dotyczących gospodarki magnezowej w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu. Celem prowadzonych przeze mnie badań było sprostowanie niejednoznacznych danych panujących na ten temat w piśmiennictwie. Skupiłem się na oznaczaniu zjonizowanej frakcji magnezu, jak również całkowitego jego stężenia. Badania przeprowadzałem zarówno w osoczu, jak i erytrocytach. Dlaczego dokonałem takiego wyboru? Najczęściej stosowanym testem w laboratoriach klinicznych jest oznaczanie stężenia jonów w surowicy lub w pełnej krwi. Badanie to jest bardzo istotne, gdyż ich zawartość jest dość stabilna u zdrowego człowieka. Nawet niewielkie wahania ich stężenia są bardzo ważnym parametrem diagnostycznym. Jednakże oznaczenia zewnątrzkomórkowych stężeń jest niewystarczające dla pełnej oceny gospodarki biopierwiastków, gdyż w znaczącej ilości występują one wewnątrzkomórkowo i na dodatek frakcja wewnątrzkomórkowa jest bardziej stabilna. Nie dziwi zatem coraz większe zainteresowanie możliwościami oznaczania

wewnątrzkomórkowych, w tym zjonizowanych frakcji pierwiastków, szczególnie wewnątrzkomórkowego magnezu, stanowiącego 67% puli magnezu w organizmie, który w tej formie aktywnie wpływa na funkcje ponad 300 enzymów oraz kwasów nukleinowych. Zawartość magnezu w surowicy krwi stanowi tylko **1%** ogólnej puli tego makropierwiastka w organizmie człowieka. Znajomość relacji między zewnątrzkomórkowym (osocze), a wewnątrzkomórkowym poziomem biopierwiastków daje pełniejszy obraz przemian biochemicznych zachodzących w organizmie. Przebadalem 100 pacjentów uzależnionych od alkoholu, leczonych od października 2009 roku do grudnia 2014 roku w Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie. Do grupy kontrolnej przypisałem 50 zdrowych osób. W każdej z badanych grup przeprowadzany był standaryzowany wywiad kliniczny. Zjonizowaną frakcję magnezu oraz wapnia oznaczano metodą potencjometryczną z użyciem elektrod jonoselektywnych (Microlyte-6), zaś całkowity magnez oraz sód używając automatycznego, biochemicznego analizatora Indiko Plus (Thermo, Finland). Badania wykonywałem we współpracy z Zakładem Chemii Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Stan kliniczny badanych osób oceniałem na podstawie następujących skal oraz kwestionariuszy: skala impulsywności BIS-11, skala depresji Becka, kwestionariusz zaburzeń snu SDQ-7, test skriningowy MAST pozwalający na wychwycenie osób z problemami alkoholowymi, krótki inwentarz objawowy BSI, kwestionariusz oceny jakości życia SF-36, pięcioczynnikowy inwentarz osobowości NEO-FFI, test uzależnienia od nikotyny FTND, inwentarz SOCRATES do pomiaru gotowości chęci wyjścia z uzależnienia z alkoholu, jak również kwestionariusz dotyczący spożywania alkoholu. Uzyskane przeze mnie wyniki pozwoliły stwierdzić, że zjonizowana frakcja magnezu jest lepszym parametrem pozwalającym ocenić gospodarkę magnezową w grupie osób uzależnionych od alkoholu niż całkowity magnez. Większa część osób uzależnionych od alkoholu uzyskała obniżone stężenie zjonizowanego magnezu w osoczu oraz erytrocytach w porównaniu do całkowitego jego stężeniu. Świadczy o tym również fakt występowania większej ilości istotnych statystycznie różnic (jak również korelacji) w zakresie różnych klinicznych parametrów pomiędzy grupą osób uzależnionych od alkoholu o obniżonym stężeniu zjonizowanej frakcji magnezu w osoczu a grupą badanych osób o prawidłowym jej stężeniu. W przypadku całkowitego magnezu nie stwierdziłem takiej takiej prawidłowości. Wyniki owych badań zostały opublikowane w pracy oryginalnej **O5**.

Przez okres dwóch lat byłem opiekunem Koła Naukowego „SKN Wistar” działającego przy Zakładzie Farmakodynamiki. Efektem prowadzonej przeze mnie dodatkowej działalności była m.in. praca przeglądowa dotycząca roli magnezu w patofizjologii schizofrenii (**P3**). Szczególną

uwagę skupiłem na niejednoznacznych danych dotyczących poziomu tego makropierwiastka. Wskazałem na konieczność prowadzenia badań związanych z oznaczaniem zjonizowanej frakcji magnezu w grupie osób chorych na schizofrenię. Dokonałem podsumowania istniejących przedklinicznych, jak i klinicznych danych dotyczących suplementacji magnezu w opisywanej jednostce chorobowej. Prowadzenie przeze mnie Koła Naukowego, zostało nagrodzone przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Zespołową Nagrodą Dydaktyczną II Stopnia (**N4**).

Studenci nad którymi sprawowałem opiekę, przeprowadzili także badania dotyczące wpływu spożywania produktów bogatych w magnez na zdrowie psychiczne. Uzyskane wyniki zostały zaprezentowane na Warszawskich Dniach Kardiologii w 2017 roku (**Z17**).

W 2016 roku na Konferencji „Postępy w Badaniach Biomedycznych” wygłosiłem prezentację pod tytułem: „Magnez, a depresja - skąd ta sprzeczność wyników?” W ten sposób dodatkowo zobrazowałem niejednoznaczność danych dotyczących stężenia magnezu w jednostkach psychiatrycznych (**Z16**).

Prowadzenie przeze mnie szczegółowej analizy dotyczącej poziomu magnezu w psychiatrii, nakłoniło mnie do napisania krótkiego artykułu, który został opublikowany w czasopiśmie jakim jest General Hospital Psychiatriy (**PP2**). Zwróciłem uwagę na temat ostrożności z jaką należy interpretować artykuły, w których autorzy dokonywali jednokrotnego pomiaru stężenia magnezu w surowicy/osoczu pacjentów psychiatrycznych. W przejrzysty sposób opisałem skąd w piśmiennictwie panują sprzeczne dane dotyczące stężenia magnezu w dziedzinie medycyny jaką jest psychiatria.

Współpraca z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pozwoliła także na przeprowadzenie przeze mnie kolejnych badań, tj. ponownie powiązanych z oznaczaniem zjonizowanej frakcji magnezu. Dotyczyły one wzmocnienia synergizmu działania przeciwbólowego opioidu poprzez podawanie zmikronizowanych soli organicznych magnezu. Efektem prowadzonej przeze mnie współpracy jest kolejna praca oryginalna (**O3**). Praca ta została uhonorowana nagrodą naukową III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (**N6**).

Kolejne opublikowane przeze mnie wyniki badań dotyczyły stężenia sodu w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu. sodu. Aż 64% przebadanych pacjentów uzależnionych od alkoholu posiadało obniżony poziom sodu w osoczu, z czego u największej części z nich (44%) występowała łagodna hiponatremia. Im cięższa hiponatremia u badanych osób, tym gorszy był ich stan fizyczny oraz psychiczny. Z tego też powodu może być ona złym czynnikiem rokowniczym w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Im większa była ilość spożytego alkoholu,

tym niższe było stężenie sodu w osoczu u osób uzależnionych od alkoholu, a co za tym idzie tym większe było ryzyko wystąpienia wielu groźnych objawów fizycznych i psychicznych. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w kolejnej pracy oryginalnej (O4).

Uzyskane przeze mnie wyniki w ramach prowadzonej pracy doktorskiej, zostały opublikowane jeszcze w formie jednej pracy oryginalnej. Dotyczy ona sprostowania sprzecznych danych dotyczących poziomu kolejnych biopierwiastków, mianowicie miedzi oraz cynku. Cynk występuje głównie w postaci jonu wewnątrzkomórkowego. Jego stężenie w surowicy krwi to zaledwie 1% całkowitej ilości w organizmie (80–90 $\mu\text{g/l}$). Pozostałe 99% cynku znajduje się wewnątrz komórek. Erytrocyty zawierają prawie 10 razy więcej cynku w porównaniu do surowicy. Prawidłowe stężenie cynku w osoczu zdrowych osób waha się od 0,8 do 1,0 ppm, zaś w erytrocytach od 10 do 14 ppm. W publikacjach podawane były jedynie zewnątrzkomórkowe oznaczenia cynku w grupie osób uzależnionych od alkoholu. W związku z powyższym wykonałem oznaczenia cynku zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzkomórkowo w badanych grupach. Jeżeli chodzi o kolejny mikropierwiastek, czyli miedź, w piśmiennictwie również podawane były niejednoznaczne dane dotyczące jego stężenia w grupie osób uzależnionych od alkoholu. Dodatkowo brakowało informacji na temat wewnątrzkomórkowych poziomów miedzi w badanej grupie osób. Pomiar stężenia obu mikropierwiastków był dokonywany z Panią Prof. dr hab. Ewą Bulską, dyrektorem Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego, będącej jednocześnie kierowniczką Pracowni Teoretycznych Podstaw Chemii Analitycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Osoby uzależnione od alkoholu uzyskały niższe stężenie miedzi w osoczu w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotna statystycznie korelacja pomiędzy stężeniem miedzi w osoczu u badanej grupy, a punktacją BDI potwierdza niekorzystny wpływ niedoboru tego mikropierwiastka na występowanie zaburzeń depresyjnych u osób uzależnionych od alkoholu. Im częstsze były hospitalizacje z powodu problemów alkoholowych, tym niższe było stężenie miedzi w osoczu oraz cynku w erytrocytach. W przypadku stężenia cynku w osoczu, nie zaobserwowałem występowania tego typu prawidłowości. Stwierdziłem także występowanie większej liczby istotnych statystycznie korelacji stosunku Cu/Zn z poszczególnymi zmiennymi klinicznymi u osób uzależnionych od alkoholu w porównaniu do samego stężenia miedzi oraz cynku. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w formie następnej pracy oryginalnej (O7).

W 2016 roku opublikowałem jeszcze jeden artykuł oryginalny, mianowicie dotyczący oznaczeń rtęci w roślinach leczniczych. Badania zostały wykonane we współpracy z Panem Prof. dr hab.

Markiem Wesołowskim, będącym Kierownikiem Katedry i Zakładu Chemii Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Rośliny lecznicze oprócz substancji czynnych, makro- i mikroelementów, niezbędnych dla zdrowia, mogą wprowadzać do ustroju szkodliwe pierwiastki toksyczne i zaburzać prawidłowe funkcjonowanie organizmu ludzkiego. Choć podlegają one kontroli jakości, znane są przypadki zanieczyszczenia ziół metalami ciężkimi. Dlatego uzasadnione wydaje się kontrolowanie surowców stosowanych w fitoterapii, pod kątem ich składu pierwiastkowego. W związku z tym, że w piśmiennictwie istniało niewiele danych dotyczących zawartości rtęci w roślinach leczniczych zebranych o różnych porach roku, celem wykonywanej przeze mnie pracy było oznaczenie i ocena zmienności sezonowej jej stężenia w zebranych próbkach roślin leczniczych. Materiałem do badań były zebrane przeze mnie rośliny lecznicze na terenie Trójmiasta, głównie z obszarów leśnych oraz z ogródków przydomowych i działkowych. Przeanalizowałem 45 próbek roślin leczniczych, zebranych jesienią i wiosną, z tych samych miejsc oraz pochodzących z 20 różnych gatunków. Do oznaczania stężenia rtęci zastosowałem metodę atomowej spektrometrii absorpcyjnej z techniką zimnych par (Cold Vapour Atomic Absorption Spectrometry, CVAAS). Uzyskane wyniki wykazały, że stężenie rtęci w ziołach było niższe wiosną (3,66-34,89 ng/g) niż jesienią (4,55-81,54 ng/g). Najwyższe poziomy rtęci stwierdziłem w liściach i roślinach rosnących w pobliżu ruchliwych ulic. Rośliny wieloletnie posiadały wyższe stężenie rtęci w porównaniu z roślinami jednokarpowymi. Co więcej, powszechnie stosowane rośliny zielarskie posiadały wyższy poziom rtęci w porównaniu do tych mniej powszechnych. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w formie pracy oryginalnej, mianowicie w czasopiśmie *Biological Trace Element Research* (O2).

Od ponad 5 lat współpracuję także z Zakładem Biologii Medycznej, a konkretnie Panią Dr Elżbietą Muszyńską. Jako diagnosta laboratoryjny oznaczam grzyby oraz organizmy grzybopodobne w różnego rodzaju próbkach. Przykładowym efektem współpracy jest zaakceptowana w 2017 roku praca oryginalna (O6).

Pozostała prowadzona przeze mnie współpraca dotyczy Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Efektem wspólnie prowadzonych badań jest artykuł zaakceptowany do druku w czasopiśmie jakim jest *Cardiology Journal* (O8).

W latach 2016-2017 odbywałem staż podoktorski na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Tytuł projektu, w ramach którego pracowałem, brzmiał: „*Development of new standard psychoactive substances and rapid tests for their detection for the purposes of justice system*” Przeprowadzałem tysiące różnego rodzaju reakcji chemicznych celem stworzenia testów wykrywających różnego rodzaju nowe substancje psychoaktywne. Był to

jeden z dodatkowych czynników, który skłonił mnie do prowadzenia badań klinicznych będących składową niniejszego osiągnięcia naukowego. Efektem mojej pracy jest przedstawienie uzyskanych wyników na 229 Zjeździe Międzynarodowego Towarzystwa Elektrochemicznego, który odbył się w 2016 roku w San Diego (Z5).

c) działalność naukowo-dydaktyczna mająca na celu poprawienie jakości prowadzonych na całym świecie badań naukowych

Od ponad 10 lat działam jako ekspert w zakresie biostatystyki w ponad 40 krajach. Jestem między innymi statystycznym recenzentem w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej. Działalność międzynarodowa polega chociażby na pomocy edytorom prestiżowych czasopism z całego świata w podejmowaniu decyzji w zakresie wykrywania oszustw statystycznych, jakie naukowcy dokonują celem zwiększenia szansy na zaakceptowanie artykułu, czy też zadowolenia swojego szefa. Bardzo często edytorzy, jak również recenzenci nie mają odpowiedniej wiedzy w tym zakresie (bądź wyrażają rozbieżne zdania) i w takim wypadku proszą mnie jako międzynarodowego eksperta w podjęciu dla nich zazwyczaj ostatecznej decyzji (działalność wolontaryjna). Przeanalizowałem do tej pory kilka tysięcy pozycji literaturowych z zakresu medycyny. Niestety jedynie 40% z nich spełnia poprawność statystyczną. Działam także jako recenzent statystyczny w licznych jednostkach, jak np. Instytut Wymiaru Sprawiedliwości.

W ostatnich latach przeprowadziłem kilkadziesiąt tysięcy konsultacji z pracownikami ochrony zdrowia w zakresie przeprowadzania analizy statystycznej – począwszy od doboru liczebności badanych grup, a skończywszy na opublikowaniu uzyskanych wyników w czasopismach z listy filadelfijskiej. Wielokrotnie wykonywałem metaanalizy w badaniach medycznych, dzięki czemu można było wyciągać pewniejsze wnioski dotyczące jakości życia oraz terapii medycznych pacjentów.

Niestety na świecie wśród pracowników ochrony zdrowia poziom wiedzy statystycznej jest znikomy. Przekłada się to na jakość opieki zdrowotnej, a co za tym idzie nieraz na ludzkie życie. Co jest tego przyczyną? Jak temu zaradzić? Słowa te niejednokrotnie przekazywałem studentom różnych kierunków medycznych. Jest to wstęp do włączenia ich do ciekawego świata biostatystyki. Statystyka odgrywa bardzo istotną rolę na każdym etapie naukowego badania biomedycznego. Analiza danych jest już wykorzystywana nie tylko przez naukowców i lekarzy bezpośrednio zaangażowanych w badania kliniczne, lecz także tych medycznych pracowników, którzy śledzą wyniki nowych badań i chcą poprawnie interpretować ich wyniki.

Studenci kierunków medycznych, jak również pracownicy ochrony zdrowia nie mają niestety do końca pełnej świadomości istotności i konieczności stosowania właściwych metod statystycznych w prowadzonych przez nich badaniach czy też terapii pacjentów. Skutkuje to chociażby w późniejszych okresach czasowych problemami typu brak umiejętności wykonania analizy statystycznej przez studentów np. do publikacji, pracy doktorskiej, etc. Między innymi z tego też powodu medyczni recenzenci oceniają nadsyłane publikacje przede wszystkim pod kątem innowacyjności nie patrząc bardzo często na poprawność przeprowadzonej analizy statystycznej. Jako wieloletni ekspert statystyk stwierdziłem niestety, że znaczna część medycznych recenzentów pomimo znaczących błędów statystycznych akceptuje nadsyłane prace nawet w bardzo wysoko punktowanych czasopismach. Niewłaściwie stosowane metody statystyczne mogą prowadzić do nieprawdziwych wniosków, a co za tym idzie wpływać na jakość życia pacjentów medycznych, zarówno psychiczną, jak i fizyczną. Przeprowadzenie przeze mnie w ostatnich 13 latach kilkudziesięciu tysięcy konsultacji statystycznych pozwoliło wielu osobom pracującym w ochronie zdrowia zrozumieć jak bardzo ważną rolę odgrywa statystyka medyczna. Zamiast tak jak na wielu uczelniach skupiać się na stresujących długich procedurach wykonywania analizy statystycznej, koncentrowałem pracowników ochrony zdrowia na praktycznym zastosowaniu różnych testów statystycznych. Wykonywałem to na bazie zainteresowań konkretnych grup osób. Dzięki temu w ostatnich latach w znaczący sposób wzrósł poziom polskiej edukacji medycznej. Między innymi w istotny statystycznie sposób zwiększona została ilość oraz jakość publikowanych prac w prestiżowych czasopismach typu np. Nature, etc. Poprzez to duża rzesza osób uzyskała stopnie oraz tytuły naukowe. Efektem tego w ostatnich latach jest wystąpienie tendencji do wzrostu oceny jakości działalności naukowej lub badawczo-rozwojowej medycznych jednostek naukowych. Przeprowadzenie przeze mnie szeregu analiz statystycznych w różnych grantach medycznych (w tym międzynarodowych) jest dodatkowym czynnikiem, który zwiększył jakość polskiej nauki, a co za tym idzie, pozwolił nam co raz to lepiej wypadać na tle innych krajów. Zwiększył się procent osób pracujących w ochronie zdrowia dla których przeprowadzenie analizy statystycznej nie jest już czymś zupełnie nowym, lecz praktycznym wykorzystaniem posiadanej przez siebie wiedzy.

Główną jednostką statystyczną na świecie jest Międzynarodowy Instytut Statystyczny. W jego skład wchodzi eksperci różnych krajów. Pod koniec 2018 roku Międzynarodowy Instytut Statystyczny nadał mi wybitne wyróżnienie jakim jest ISI Elected Member. Zostało ono mi przyznane za polepszanie jakości światowej biostatystyki poprzez pracę, którą do tej pory wykonałem, tj. zrecenzowanie kilku tysięcy publikacji jako wolontariusz w prestiżowych

czasopismach, uświadamianie naukowców jakie błędy popełniają w trakcie publikowania danych medycznych oraz prowadzenie na całym świecie edukacji na ten temat.

Jestem najmłodszym w Polsce ekspertem i zarazem jedynym diagnostą laboratoryjnym w naszym kraju, któremu nadano tak zaszczytne wyróżnienie. W sierpniu 2019 roku miałem przyjemność reprezentować Polskę, tj. podziękować na Międzynarodowym Kongresie Statystycznym w Malezji za przyznane mi wyróżnienie. Formą mojego podziękowania było przedstawienie najczęściej popełnianych przez naukowców błędów oraz oszustw w trakcie publikowania uzyskanych przez nich wyników, jak również sposobów przeciwdziałania temu problemowi (**Z18**).

Ostatnie miesiące pokazały jak ważna jest rola eksperckiej wiedzy w pomaganiu zwalczania pandemii COVID-19. Poprzez pomaganie naukowcom, edytorom prestiżowych czasopism, czy też wszelkiego rodzaju firmom, dążę uparcie do rozpowszechniania prawdziwych informacji związanych z przykładowo tym właśnie aspektem. Innymi słowami zmieniam podejście ludzi np. wierzących w jakieś fałszywe medialne doniesienia, mogących natomiast skupić się na rzetelnych danych. Dotyczy to chociażby antyszczepionkowców wierzących w artykuły, w których to analiza jest błędnie wykonana, a co za tym idzie rozpowszechniających fałszywe wyniki.

Prowadzona przeze mnie tego typu działalność została nagrodzona trzykrotnie, mianowicie w formie:

- uzyskania prestiżowego tytułu **Supertalentu w Medycynie 2020** m.in. za poprawę na całym świecie jakości prowadzonych analiz statystycznych (**N1**)

- uzyskania prestiżowego tytułu **Innowatora Mazowsza 2020** m.in. za wdrażanie posiadanej przeze mnie eksperckiej wiedzy zatytułowanej: „Poprawa jakości życia poprzez międzynarodowe wdrażanie usług związanych z ekspercką wiedzą biostatystyczną” (**N2**)

- nadania mi tytułu **ISI (International Statistical Medicine) Elected Member** za poprawę jakości światowej biostatystyki oraz wdrażanie związanej z tym wiedzy celem poprawy jakości życia ludzkiego.

Przykładowe dowody prowadzonej przeze mnie tego typu działalności zostały umieszczone w załączniku 11:

- przykładowe certyfikaty z czasopism
- dowód przedstawionej prezentacji na Międzynarodowym Kongresie Statystycznym w Malezji, w trakcie którego przedstawiłem m.in. wyniki związane z przeprowadzeniem statystycznej recenzji 1500 opublikowanych artykułów, jak również 25300 konsultacji statystycznych w grupie medycznych studentów
- dowód nadania tytułu jednego z finalistów konkursu Supertalenty w Medycynie 2020 (prowadzona działalność jest częścią tego osiągnięcia)
- przykładowe referencje
- dowód nadanego przez Międzynarodowy Instytut Statystyczny wyróżnienia w postaci wybrania mnie członkiem ISI Elected Member (podziękowanie za wnoszony wkład w poprawę jakości prowadzonych na całym świecie analiz statystycznych)

9. Pozostałe publikacje oryginalne

O1 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Matsumoto H., Podgórska A. Mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF) jako genetyczny marker ryzyka nadużwania alkoholu. *Diagnosta Laboratoryjny*. 2014; 12(1): 27-28.

O2 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Wesołowski M., Radecka I., Muszynska E., Bujalska-Zadrozny M. Seasonal Variations of Mercury Levels in Selected Medicinal Plants Originating from Poland. *Biological Trace Element Research*. 2016; 173(2): 514-524.

O3 Bujalska-Zadrozny M., Kulik K., Ordak M., Sasinowska-Motyl M., Gąińska E., De Corde A., Kowalczyk A., Sacharczuk M., Naruszewicz M. Micronized Organic Magnesium Salts Enhance Opioid Analgesia in Rats. *PLoS ONE*. 2016; 11(10): 1-17

O4 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Maj-Żurawska M., Matsumoto H., Bujalska-Zadrozny M., Nasierowski T., Muszyńska E., Wojnar M. Hyponatremia effect in patients with alcohol dependence on their physical and mental health status. *Alcohol*. 2016; 57:49-53.

O5 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Maj-Żurawska M., Matsumoto H., Bujalska-Zadrozny M., Kieres-Salamoński I., Nasierowski T., Muszyńska E., Wojnar M. Ionized magnesium in plasma and erythrocytes for the assessment of low magnesium status in alcohol dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017; 178:271-276.

O6 Muszyńska E., Kiziewicz B., Godlewska A., Jankowska D., **Ordak M.** Fungi and fungus-like organisms growing in selected lotic oxbow lakes and tributaries of the Narew River. *Oceanological and Hydrobiological Studies*. 2017; 46(1): 85-95.

O7 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Bulska E., Jabłonka-Salach K., Łuciuk A., Maj-Żurawska M., Matsumoto H., Nasierowski T., Wojnar M., Matras J., Muszyńska E., Bujalska-Zadrożny M. Effect of Disturbances of Zinc and Copper on the Physical and Mental Health Status of Patients with Alcohol Dependence. *Biological Trace Element Research*. 2018; 183(1): 9-15.

O8 Koltowski L., Sredniawa B., Tycinka B., Czajkowska M., Kleszczewska M., Puchalski W., Szczerba E., Kowalik R., Ryczek R., Zawiśak B., Kremis E., Koza K., Nazaruk A., Wolska J., **Ordak M.**, Opolski G., Stępińska J. Predicting survival in out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management: The Polish Hypothermia Registry Risk Score. *Cardiology Journal (d. Folia Cardiologica)*. 2021; 28(1): 95-100.

10. Pozostałe publikacje przeglądowe

P1 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Matsumoto H., Nasierowski T., Bulska E., Maj-Żurawska M., Wojnar M. Role of selenium in pathophysiology of alcohol dependence - indications for supplementation. *Journal of Elementology*. 2013; 18(4): 757-767.

P2 Matsumoto H., Nasierowski T., **Ordak M.**, Wojnar M. Nowe syntetyczne substancje psychoaktywne (NSP). *Psychiatria po Dyplomie*. 2014; 11(1): 5-11.

P3 Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor], Matras J., Muszyńska E., Nasierowski T., Bujalska-Zadroży M. Magnesium in schizophrenia. *Pharmacological Reports*. 2017; 69(5): 929-934.

11. Pozostałe artykuły

PP1. Matsumoto H., **Ordak M.**, Kołodziejczyk I., Abramowska M., Wojnar M., Nasierowski T., Serafin P. Zaburzenia psychiczne po użyciu dopalaczy – cztery ciekawe historie. *Psychiatria po Dyplomie*. 2014; 11(3): 44-47.

PP2. **Ordak M. [pierwszy oraz korespondencyjny autor]**, Muszyńska E., Nasierowski T., Maj-Żurawska M., Bujalska-Zadroży M. Level of magnesium in psychiatry – what is the cause of ambiguous results? *General Hospital Psychiatry*. 2018; 51:136-136.

12. Doniesienia zjazdowe

a) Doniesienia zjazdowe, na których przedstawione zostały wyniki będące składowa niniejszego osiągnięcia naukowego

Z1 Ordak M. (wystąpienie ustne), Nasierowski T. Narastający problem dopalaczy w Europie na przykładzie mefedronu: przyczyny oraz proponowane rozwiązania. Kongres Zdrowia Publicznego, Warszawa, 6-7 grudnia 2018.

Z2 Ordak M. (wystąpienie ustne wyróżnione medialną nagrodą), Nasierowski T., Muszyńska E., Bujalska-Zadrozny M. Redukcja ponoszonych przez państwo kosztów związanych z leczeniem osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne. Kongres Zdrowia Publicznego, Warszawa, 6-7 grudnia 2019.

Z3 Ordak M. (wystąpienie ustne, przedstawienie opublikowanych w pozycjach H1-H11 wyników badań - główne doniesienie zjazdowe), Nasierowski T., Muszyńska E., Bujalska-Zadrozny M. The problem of polypharmacotherapy in patients taking new psychoactive substances: the aspect of using drug interaction databases overlooked in psychiatry. 20th WPA (World Psychiatric Association) World Congress of Psychiatry, 10-13 March 2021, Bangkok, Thailand.

Z4 Ordak M. (zdalne uczestnictwo w związku z panującą pandemią), Nasierowski T., Muszyńska E., Bujalska-Zadrozny M. Problem polifarmakoterapii w grupie pacjentów przyjmujących przewlekle mefedron. 46 Zjazd Psychiatrów Polskich, Szczecin, 24-26 czerwca 2021.

Z5 Miecznikowski K., Kulesza P.J., Ordak M., et al. Color Tests and Electroanalytical Methods for the Preliminary Identification of Drugs. 229th (The Electrochemical Society) ECS Meeting. San Diego, May 29 - June 3 2016.

Z6 Ordak M., Matsumoto H., Abramowska M., Nasierowski T., Wojnar M. Encefalopatia manganowa - znaczenie oznaczeń manganu w materiale biologicznym. Warszawa: XVIII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej.

Z7. Matsumoto H., Libman-Sokolowska M., Abramowska M., Kieres-Salomonska I., Fudalej S., **Ordak M.**, Sygitowicz G., Sokolowska P., Wojnar M., Nasierowski T. P-13 Problems Of “Legal Hights” In Poland – An Idea Of Prevention. 19th International Medical Esperanto Congress 16.07.2014 – 20.07.2014 Budapest, Hungary& 1st Central European Biomedical Congress 16.07.2014 – 20.07.2014 Budapest, Hungary

b) Pozostałe doniesienia zjazdowe

Z8 Ordak M., Matsumoto H., Woźny E., Sygitowicz G., Biecek P., Jakubczyk A., Wojnar M.: Oznaczanie beta-heksozaminidazy (beta-Hex) - biomarkera używania alkoholu we krwi i w moczu pacjentów. Międzynarodowa Konferencja Naukowa, VII Zachodniopomorskie Dni Psychiatryczne, pt.: „Poszukiwanie nowych leków i metod terapii w psychiatrii” Międzyzdroje, 27-28.05.2011

Z9 Ordak M., Matsumoto H.Z., Radziwoń-Zaleska M., Ryszewska-Pokraśniewicz B., Maj-Żurawska M., Bulska E., Nasierowki T., Wojnar M.: Rola cynku w patogenezie i leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu. Referat wygłoszony na Zjeździe. XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego im. Prof. Juliana Aleksandrowicza, Szczecin, 8-10 września 2011

Z10 Ordak M., Matsumoto H., Dziklińska A., Bulska E., Maj-Żurawska. M., Wojnar M.: Zaburzenia gospodarki selenem u osób uzależnionych od alkoholu - wskazania do suplementacji w trakcie terapii. III Międzynarodowa Konferencja Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU), „Udział Polski w rozwoju badań nad uzależnieniami”, Warszawa, 26-27.09.2011

Z11 Ordak M., Woźny E., Matsumoto H.Z., Abramowska M., Dziklińska A., Sygitowicz G., Biecek P., Sitkiewicz D.: Biomarkers of alcohol abuse: β -hexosaminidase activity in serum and urine in a sample of students of Medical University of Warsaw. 12-ty Międzynarodowy Kongres Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (TDMCT), Stuttgart, 2-6.10.2011

Z12 Matsumoto H., Pokraśniewicz-Ryszewska B., **Ordak M.**, Skalski M., Radziwoń-Zalewska M., Nowak G.: Terapia monitorowana depresji - potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego

fluoksetyny jonami magnezu. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego, Sandomierz, 14-16.09.2012

Z13 Maj-Żurawska M., **Ordak M.**, Matsumoto H., Bulska E., Nasierowski T., Wojnar M.: Total and ionized magnesium in blood serum and erythrocytes in alcohol-dependent patients. Zjazd Niemieckiego Towarzystwa Badań nad Magnezem, Herne, 7-9.09.2012

Z14 Ordak M., Matsumoto H., Bulska E., Maj-Żurawska M., Nasierowski M., Wojnar M.: Stężenie biopierwiastków w osoczu oraz krwinkach osób uzależnionych od alkoholu. IV Międzynarodowa Konferencja Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami, Warszawa, 20-21.09.2012

Z15. Matsumoto H., Pilc A., Gabriel N., **Ordak M.**, Drozdowicz A., Dziklinska A., Piwowarska J., Ryszewska-Pokrasiewicz B., Skrzyszewski J., Skalski M., Radziwon-Zaleska M. Depression. 19th International Medical Esperanto Congress 16.07.2014 – 20.07.2014 Budapest, Hungary & 1st Central European Biomedical Congress 16.07.2014 – 20.07.2014 Budapest, Hungary

Z16 Ordak M., Matras J., Nasierowski T., Maj-Żurawska M., Bujalska-Zadrożny M. Magnez, a depresja - skąd ta sprzeczność wyników? Postępy W Badaniach Biomedycznych, Warszawa 2016.

Z17 Ordak M., Matras J., Nasierowski T., Maj-Żurawska M., Bujalska-Zadrożny M. Wpływ magnezu na zdrowie psychiczne. Warszawskie Dni Kardiologii, czerwiec 2017

Z18 Ordak M. A critical image of statistical analyses in medicine between 2006 and 2018. World Statistics Congress, International Statistical Institute, Kuala Lumpur, Malaysia, 19-23 August 2019.

Z19 Piechowicz J., **Ordak M.**, Jasiewicz B., Sobol J., Opoka W. Advantages of individual therapy procedure in the treatment of selected cervical spine diseases. 21st International Medical Esperanto Congress 1-A Interreta Internacia Medicin, Hungary, 17-18.07 2020.

13. Nagrody i wyróżnienia

N1 Uzyskanie prestiżowego tytułu **Supertalentu w Medycynie 2020** za wdrażanie uzyskanych wyników badań (**w tym będących podstawą osiągnięcia habilitacyjnego**), jak również za poprawę jakości na całym świecie biostatystyki. Tego typu osiągnięcie zostało nadane przez zespół kilkunastu ekspertów pracujących w różnych dziedzinach medycyny.

N2 Uzyskanie tytułu **Innowatora Mazowsza 2020** za wdrażanie uzyskanych wyników badań (**w tym będących podstawą osiągnięcia habilitacyjnego**), jak również poprawę na całym świecie jakości biostatystyki (pomoc naukowcom w zrozumieniu najczęściej popełnianych przez nich błędów, zrecenzowanie kilku tysięcy publikacji pod kątem statystycznym w czasopismach z listy filadelfijskiej, etc.). Konkurs ten jest organizowany m.in. przez Marszałka Województwa Mazowieckiego.

N3 Uzyskanie w 2019 roku medialnej nagrody na Kongresie Zdrowia Publicznego **za część wyników będących podstawą niniejszego osiągnięcia habilitacyjnego**. Tytuł nagrodzonej przemowy: „Redukcja ponoszonych przez państwo kosztów związanych z leczeniem osób przyjmujących nowe substancje psychoaktywne”

N4 Nadanie przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Nagrody Dydaktycznej II Stopnia za prowadzenie Studenckiego Koła Naukowego „Wistar” (opublikowanie ze studentami publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej, aktywne uczestniczenie z nimi w konferencjach).

N5 Pierwsze miejsce za najlepszy plakat na XIV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Magnezologicznego: „Terapia monitorowana depresji - potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny jonami magnezu”

N6 Nadanie przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Naukowej Nagrody III stopnia za opublikowany artykuł pt. „Micronized Organic Magnesium Salts Enhance Opioid Analgesia in Rats”. PLoS ONE. 2016; 11(10): 1-17

14. Pozostała działalność dydaktyczna

- od 2014 roku prowadzenie zajęć z farmakologii oraz farmakokinetyki dla studentów farmacji oraz analityki medycznej
- w latach 2011-2015 prowadzenie zajęć z psychofarmakologii oraz terapii monitorowanej dla studentów Wydziału Lekarskiego
- prowadzenie ze studentami akcji dotyczących uświadomienia środowiska lekarskiego na temat problemu polifarmakoterapii u pacjentów przyjmujących nowe substancje psychoaktywne
- wspieranie studentów studiujących m.in. na WUM-ie na każdym etapie prowadzonych przez nich badań

15. Pozostała działalność naukowa

- współpraca z Zakładem Chemii Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (prof. dr hab. Włodzimierz Opoka): oznaczanie biopierwiastków w zębach medycznych pacjentów
- współpraca z Katedrą i Zakładem Chemii Medycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (dr hab. Magdalena Górka-Ponikowska): oznaczanie specyficznych markerów u osób chorych na chorobę Parkinsona
- Współpraca z Kliniką Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (prof. dr hab. Andrzej Emeryk, dr Kamil Janeczek): Pomoc w realizacji projektu pt. „Wpływ lizatu bakteryjnego na nosicielstwo *Staphylococcus aureus* u dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa”
- Współpraca z Zakładem Biologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku - główny wykonawca realizowanych obecnie 2 projektów, mianowicie:
 - a) „Stężenie metaloproteinazy 2 oraz 9, jak również Interleukiny 1 Beta w grupie pacjentów uczestniczących w programie metadonowym”
 - b) „Ocena stężenia metaloproteinazy 3 (MMP-3) i metaloproteinazy 7 (MMP-7) w surowicy chorych na schizofrenię”
- poprawa jakości prowadzonych na całym świecie badań naukowych oraz analiz statystycznych związanych z COVID-19: główny punkt, na który nakładany jest obecnie

nacisk. Cel? Zmniejszenie m.in. procenta opublikowanych artykułów dotyczących COVID-19, w których autorzy błędnie przeprowadzili analizy statystyczne.

- udział jako ekspert biostatystyk w projektach (w tym międzynarodowych). **Przykładowe** tego typu projekty:

a) "MentorEye - Development of the first Polish complementary molecular navigation system for surgical oncologic treatment"

b) "Lean management in health care" (LeanOZ)"

c) "Optimization of analgesic treatment - implementation of a new, complex analgesic agent"

17. Piśmiennictwo

1. The Council of the European Union Council decision of 2 December 2010 on submitting 4-methylmethcathinone (mephedrone) to control measures. Official Journal of the European Union.

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_134870_EN_Council_Decision_2010_759_EU_2_December_2010.pdf

2. The law of 10 June 2010 amending the Act on Counteracting Drug Addiction. Polish Internet Database System of Legal Acts.

<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20101430962>

3. UK Parliament Psychoactive Substances Act 2016.

<http://services.parliament.uk/bills/2015-16/psychoactivesubstances.html>

4. Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Test Anal.* 2010 Aug;2(8):377-82.

5. Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction.* 2011 Jan;106(1):154-61.

6. Glennon RA. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropylone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv Pharmacol.* 2014;69:581-620.

7. Malinowska-Sempruch K. Shaping drug policy in Poland. *Int J Drug Policy.* 2016 May;31:32-8.

8. Sikk K, Haldre S, Aquilonius SM, Taba P. Manganese-Induced Parkinsonism due to Ephedrone Abuse. *Parkinsons Dis.* 2011 Feb 17;2011:865319.

9. Stepens A, Logina I, Liguts V, Aldins P, Eksteina I, Platkājis A, Mārtinsone I, Tērauds E,

- Rozentāle B, Donaghy M. A Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. *N Engl J Med*. 2008 Mar 6;358(10):1009-17.
10. Hockenhull J, Murphy KG, Paterson S. Mephedrone use is increasing in London. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1719-20.
 11. Richter LHJ, Beck A, Flockerzi V, Maurer HH, Meyer MR. Cytotoxicity of new psychoactive substances and other drugs of abuse studied in human HepG2 cells using an adopted high content screening assay. *Toxicol Lett*. 2019 Feb;301:79-89.
 12. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005 Apr;17(4):123-32.
 13. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*. 2005 Sep-Oct;46(5):464-94.
 14. English BA, Dortch M, Ereshefsky L, Jhee S. Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):376-90.
 15. Zawilska JB. Mephedrone and other cathinones. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Jul;27(4):256-62.
 16. Dybdal-Hargreaves NF, Holder ND, Ottoson PE, Sweeney MD, Williams T. Mephedrone: Public health risk, mechanisms of action, and behavioral effects. *Eur J Pharmacol*. 2013 Aug 15;714(1-3):32-40.
 17. Petit A, Karila L, Sananes M, Lejoyeux M. La méphédronne: une nouvelle drogue de synthèse [Mephedrone: a new synthetic drug]. *Presse Med*. 2013 Oct;42(10):1310-6.
 18. Ribeiro E, Magalhães T, Dinis-Oliveira RJ. Mefedrona, a Nova Droga de Abuso: Farmacocinética, Farmacodinâmica e Implicações Clínicas e Forenses [Mephedrone, the new designer drug of abuse: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical and forensic issues]. *Acta Med Port*. 2012 Mar-Apr;25(2):111-7.
 19. Wood DM, Dargan PI. Mephedrone (4-methylmethcathinone): what is new in our understanding of its use and toxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 3;39(2):227-33.
 20. Ordak M, Nasierowski T, Muszynska E. The growing problem of mephedrone use in Warsaw, Poland, 2010-18. *Lancet Psychiatry*. 2018 Oct;5(10):787.
 21. Patel NB. Khat (*Catha edulis* Forsk) - And now there are three. *Brain Res Bull*. 2019 Feb;145:92-96.
 22. Manzar MD, Alamri M, Mohammed S, Khan MAY, Chattu VK, Pandi-Perumal SR, Bahammam AS. Psychometric properties of the severity of the dependence scale for Khat (SDS-Khat) in polysubstance users. *BMC Psychiatry*. 2018 Oct 19;18(1):343.

23. Nakajima M, Hoffman R, al'Absi M. Level of khat dependence, use patterns, and psychosocial correlates in Yemen: a cross-sectional investigation. *East Mediterr Health J*. 2017 May 1;23(3):161-167.
24. Blumenthal H, Taylor DJ, Cloutier RM, Baxley C, Lasslett H. The Links Between Social Anxiety Disorder, Insomnia Symptoms, and Alcohol Use Disorders: Findings From a Large Sample of Adolescents in the United States. *Behav Ther*. 2019 Jan;50(1):50-59.
25. Blanco C, Han B, Jones CM, Johnson K, Compton WM. Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2018 Oct 16;79(6):18m12174.
26. Gros DF, Milanak ME, Brady KT, Back SE. Frequency and severity of comorbid mood and anxiety disorders in prescription opioid dependence. *Am J Addict*. 2013 May-Jun;22(3):261-5.
27. Martins SS, Sarvet A, Santaella-Tenorio J, Saha T, Grant BF, Hasin DS. Changes in US Lifetime Heroin Use and Heroin Use Disorder: Prevalence From the 2001-2002 to 2012-2013 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017 May 1;74(5):445-455.
28. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011 May;106(5):906-14.
29. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):17-28.
30. Olfson M, Blanco C, Wall M, Liu SM, Saha TD, Pickering RP, Grant BF. National Trends in Suicide Attempts Among Adults in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2017 Nov 1;74(11):1095-1103.
31. Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Anal Toxicol*. 2010 Apr;34(3):162-8.
32. Lusthof KJ, Oosting R, Maes A, Verschraagen M, Dijkhuizen A, Sprong AG. A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Sci Int*. 2011 Mar 20;206(1-3):e93-5.
33. Cato V, Holländare F, Nordenskjöld A, Sellin T. Association between benzodiazepines and suicide risk: a matched case-control study. *BMC Psychiatry*. 2019 Oct 26;19(1):317.
34. Becker HC. Alcohol dependence, withdrawal, and relapse. *Alcohol Res Health*. 2008;31(4):348-61.
35. Seo D, Sinha R. The neurobiology of alcohol craving and relapse. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:355-68.
36. Bossert JM, Ghitza UE, Lu L, Epstein DH, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin

and cocaine seeking: an update and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):36-50.

37. Farrell MR, Schoch H, Mahler SV. Modeling cocaine relapse in rodents: Behavioral considerations and circuit mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Dec 20;87(Pt A):33-47.

38. Ma B, Mei D, Wang F, Liu Y, Zhou W. Cognitive enhancers as a treatment for heroin relapse and addiction. *Pharmacol Res.* 2019 Mar;141:378-383.

39. Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM.* 2010 Nov;103(11):875-9.

40. Brunt TM, Poortman A, Niesink RJ, van den Brink W. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol.* 2011 Nov;25(11):1543-7.

41. Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O, Davey Z, Corkery J, Siemann H, Scherbaum N, Farre' M, Torrens M, Demetrovics Z, Ghodse AH; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Apr;214(3):593-602.

42. Käferstein H, Sticht G, Madea B. Chlorprothixene in bodies after exhumation. *Forensic Sci Int.* 2013 Jun 10;229(1-3):e30-4.

43. Dinis-Oliveira RJ. Metabolomics of methadone: clinical and forensic toxicological implications and variability of dose response. *Drug Metab Rev.* 2016 Nov;48(4):568-576.

44. Ključević Ž, Benzon B, Ključević N, Veršić Bratinčević M, Sutlović D. Liver damage indices as a tool for modifying methadone maintenance treatment: a cross-sectional study. *Croat Med J.* 2018 Dec 31;59(6):298-306.

45. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010;16(5):488-501.

46. Liu J, Cai W, Liu W, Han B, Chang J, Yang Y. Modulation of liver L- γ -glutamyl-L-cysteinylglycine homeostasis by N-acetyl-glucosamine-thiazolidine-4(R)-carboxylic acid in mice. *Am J Med Sci.* 2012 Apr;343(4):310-5.

47. Önen Bayram FE, Sipahi H, Acar ET, Kahveci Ulugöl R, Buran K, Akgün H. The cysteine releasing pattern of some antioxidant thiazolidine-4-carboxylic acids. *Eur J Med Chem.* 2016 May 23;114:337-44.

48. Salaspuro V. Pharmacological treatments and strategies for reducing oral and intestinal acetaldehyde. *Novartis Found Symp.* 2007;285:145-53; discussion 153-7, 198-9.

49. Sohrabian H, Sahraei H, Hatef B, Meftahi, GH. An Evaluation of the Role of OTC [(-)-2-Oxo-4-thiazolidinecarboxylic acid] in Acquisition and Expression of Morphine Dependence in Male NMRI Mice. *JBUMS* 2017;1961-67.
50. Bell J, Strang J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder. *Biol Psychiatry*. 2020 Jan 1;87(1):82-88.
51. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2019 Feb 1;76(2):208-216.
52. Des Jarlais DC. Harm reduction in the USA: the research perspective and an archive to David Purchase. *Harm Reduct J*. 2017 Jul 26;14(1):51.
53. Joseph H, Woods JS. Changing the Treatment Direction for Opiate Addiction: Dr. Dole's Research. *Subst Use Misuse*. 2018 Jan 28;53(2):181-193.
54. Hoffman RS. Is methadone a miracle cure or an alternative evil? *West J Med*. 2000 Jan;172(1):15-6.
55. Yang J, Li J, Xu G, Zhang J, Chen Z, Lu Z, Deng H. Elevated Hair Cortisol Levels among Heroin Addicts on Current Methadone Maintenance Compared to Controls. *PLoS One*. 2016 Mar 24;11(3):e0150729.
56. Leshner AI, Dzaou VJ. Medication-Based Treatment to Address Opioid Use Disorder. *JAMA*. 2019 Jun 4;321(21):2071-2072.
57. Evans EA, Zhu Y, Yoo C, Huang D, Hser YI. Criminal justice outcomes over 5 years after randomization to buprenorphine-naloxone or methadone treatment for opioid use disorder. *Addiction*. 2019 Aug;114(8):1396-1404.
58. Miller JL, Ernst K, Neely SB, Stephens K, Barker P, Skrepnek GH, Johnson PN. Low-dose versus high-dose methadone for the management of neonatal abstinence syndrome. *J Opioid Manag*. 2019 Mar/Apr;15(2):159-167.
59. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002208.
60. Salsitz EA, Joseph H, Frank B, Perez J, Richman BL, Salomon N, Kalin MF, Novick DM. Methadone medical maintenance (MMM): treating chronic opioid dependence in private medical practice--a summary report (1983-1998). *Mt Sinai J Med*. 2000 Oct-Nov;67(5-6):388-97.
61. Salsitz E, Wiegand T. Pharmacotherapy of Opioid Addiction: "Putting a Real Face on a False Demon". *J Med Toxicol*. 2016 Mar;12(1):58-63.
62. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse*. 1996 Jan;31(2):177-96.

63. Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Ochoa K, Moss AR. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):180-7.
64. Kwiatkowski CF, Fortuin Corsi K, Booth RE. The association between knowledge of hepatitis C virus status and risk behaviors in injection drug users. *Addiction*. 2002 Oct;97(10):1289-94.
65. Grassi A, Ballardini G. Hepatitis C in injection drug users: It is time to treat. *World J Gastroenterol*. 2017 May 28;23(20):3569-3571.
66. Trujols J, González-Saiz F, Manresa MJ, Alcaraz S, Batlle F, Duran-Sindreu S, Pérez de Los Cobos J. Patient perception of methadone dose adequacy in methadone maintenance treatment: The role of perceived participation in dosage decisions. *Patient Educ Couns*. 2017 May;100(5):981-986.
67. WHO 2009. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organisation, Geneva.
68. Mouly S, Bloch V, Peoc'h K, Houze P, Labat L, Ksouda K, Simoneau G, Declèves X, Bergmann JF, Scherrmann JM, Laplanche JL, Lepine JP, Vorspan F. Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedications, genetic polymorphisms and enzyme activity. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jun;79(6):967-77.
69. Donny EC, Brassier SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction*. 2005 Oct;100(10):1496-509.
70. Tarján A, Dudás M, Wiessing L, Horváth G, Rusvai E, Tresó B, Csohán Á. HCV prevalence and risk behaviours among injectors of new psychoactive substances in a risk environment in Hungary-An expanding public health burden. *Int J Drug Policy*. 2017 Mar;41:1-7.
71. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018 Feb 27;10(2):186-212.
72. Li HC, Lo SY. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol*. 2015 Jun 8;7(10):1377-89.
73. Plebani JG, Tirado CF, Pettinati HM, Kampman KM, Volpicelli JR, Oslin DW. Combined effects of alcohol and hepatitis C: a secondary analysis of alcohol use biomarkers and high-risk behaviors from two medication trials for alcohol dependence. *Addict Behav*. 2010 Feb;35(2):123-8.
74. Muga R, Sanvisens A, Jarrin I, Fuster D, Bolao F, Tor J, Muñoz A. Hepatitis C infection substantially reduces survival of alcohol-dependent patients. *Clin Epidemiol*. 2018 Aug

1;10:897-905.

75. Farooqi S, Altaf T, Mubeen H, Raza S. Effect of Heroin Use on Liver Enzymes. *J Adv in Biol Biotechnol.* 2015;5(1):1-9.
76. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *New Psychoactive Substances in Europe. An Update from the EU Early Warning System.* (2015).
77. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Health Responses to New Psychoactive Substances.* (2016).
78. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Drug Report. Trends Developments.* EMCDDA (2019).
79. Wojcieszak J, Andrzejczak D, Wojtas A, Golembiowska K, Zawilska JB. Comparative neuropharmacological studies on three pyrrolidine-containing synthetic cathinones. *Forensic Toxicol.* 2020;38:378–93.
80. Baumann MH, Bukhari MO, Lehner KR, Anizan S, Rice KC, Concheiro M, Huestis MA. Neuropharmacology of 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;32:93-117.
81. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 2012 Mar;8(1):33-4.
82. Valente MJ, Guedes de Pinho P, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol.* 2014 Jan;88(1):15-45.
83. Gonçalves JL, Alves VL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol.* 2019 Aug;49(7):549-566.
84. Lovrecic B, Lovrecic M, Gabrovec B, Carli M, Pacini M, Maremmani AGI, Maremmani I. Non-Medical Use of Novel Synthetic Opioids: A New Challenge to Public Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jan 9;16(2):177.
85. Helander A, Bradley M, Lapins J; all authors. 'Is nitrogen mustard contamination responsible for the reported MT-45 toxicity?' Reply from the authors. *Br J Dermatol.* 2017 Aug;177(2):595.
86. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(20):e15425.
87. Alzghari SK, Fleming SW, Rambaran KA, Long JE, Burkhardt S, An J, Furmaga J. U-47700: An Emerging Threat. *Cureus.* 2017 Oct 22;9(10):e1791.
88. Kjellgren A, Jonsson K. Methoxetamine (MXE)--a phenomenological study of experiences induced by a "legal high" from the internet. *J Psychoactive Drugs.* 2013 Jul-Aug;45(3):276-86.

89. Mangewala V, Sarwar SR, Shah K, Singh T. Bath salts-induced psychosis: a case report. *Innov Clin Neurosci*. 2013 Feb;10(2):10-1.
90. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: a review. *Ment Health Clin*. 2016;6:120–6.
91. Wang SH, Chen WS, Tang SE, Lin HC, Peng CK, Chu HT, Kao CH. Benzodiazepines Associated With Acute Respiratory Failure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Front Pharmacol*. 2019 Jan 7;9:1513.
92. Ochoa JG, Kilgo WA. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Apr;18(4):18.
93. Ordak M, Nasierowski T, Muszynska E. The problem of poly-pharmacotherapy in patients on a mephedrone binge. *Pharmacol Res*. 2019 May;143:204.
94. Luethi D, Liechti ME, Krähenbühl S. Mechanisms of hepatocellular toxicity associated with new psychoactive synthetic cathinones. *Toxicology*. 2017 Jul 15;387:57-66.
95. Ordak M, Nasierowski T. The pharmacological basis of drug interactions: an aspect overlooked in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2019 Dec;6(12):984.
96. Helander A, Bäckberg M, Beck O. MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Sep-Oct;52(8):901-4.
97. Bilel S, Azevedo NJ, Arfè R, Tirri M, Gregori A, Serpelloni G, De-Giorgio F, Frisoni P, Neri M, Calò G, Marti M. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the synthetic opioid MT-45. *Neuropharmacology*. 2020 Jul;171:108110.
98. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Front Psychiatry*. 2017 Jun 30;8:11.
99. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Perspectives on Drugs. The Misuse of Benzodiazepines Among High-Risk Opioid Users in Europe. (2017).
100. Carpenter JE, Murray BP, Dunkley C, Kazzi ZN, Gittinger MH. Designer benzodiazepines: a report of exposures recorded in the National Poison Data System, 2014-2017. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Apr;57(4):282-286.
101. Bohnenberger K, Liu MT. Flubromazolam overdose: a review of a new designer benzodiazepine and the role of flumazenil. *Ment Health Clin*. 2019;9:133–7.
102. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Designer Benzodiazepines: A Review of Published Data and Public Health Significance. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019 Apr;8(3):266-269.
103. Rickli A, Kopf S, Hoener MC, Liechti ME. Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. *Br J Pharmacol*. 2015 Jul;172(13):3412-25.
104. Dawson P, Opacka-Juffry J, Moffatt JD, Daniju Y, Dutta N, Ramsey J, Davidson C. The

- effects of benzofury (5-APB) on the dopamine transporter and 5-HT₂-dependent vasoconstriction in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:57-63.
105. Brandt SD, Walters HM, Partilla JS, Blough BE, Kavanagh PV, Baumann MH. The psychoactive aminoalkylbenzofuran derivatives, 5-APB and 6-APB, mimic the effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoamine transmission in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Dec;237(12):3703-3714.
106. Kamour A, James D, Lupton DJ, Cooper G, Eddleston M, Vale A, Thompson JP, Thanacoody R, Hill SL, Thomas SH. Patterns of presentation and clinical features of toxicity after reported use of ([2-aminopropyl]-2,3-dihydrobenzofurans), the 'benzofuran' compounds. A report from the United Kingdom National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Dec;52(10):1025-31.
107. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, Chisholm D, Collins PY, Cooper JL, Eaton J, Herrman H, Herzallah MM, Huang Y, Jordans MJD, Kleinman A, Medina-Mora ME, Morgan E, Niaz U, Omigbodun O, Prince M, Rahman A, Saraceno B, Sarkar BK, De Silva M, Singh I, Stein DJ, Sunkel C, Unützer J. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1553-1598.
108. Maher, R.L.; Hanlon, J.; Hajjar, E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf*. 2014, 13, 57–65 Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57-65.
109. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjdic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):827-34.
110. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):158-69.
111. Taylor SR, Jones JB, Shah NR. Contracting for compliance: using adherence as a patient-centered measure of performance. *Am Health Drug Benefits*. 2008 Jul;1(6):6-8.
112. Veeren JC, Weiss M. Trends in emergency hospital admissions in England due to adverse drug reactions: 2008–2015. *J Pharm Health Serv Res*. 2016;8:5–11.
113. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One*. 2010

Nov 12;5(11):e13977.

114. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Tisonova J, Gajdosik J, Urbanek K, Kristova V. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharm World Sci*. 2008 Jun;30(3):235-42.

115. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Incalzi RA. Polypharmacy in elderly patients at discharge from the acute care hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Mar;3(1):197-203.

116. Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Apr;10(2):123-8.

117. Wilfling D, Hinz A, Steinhäuser J. Big data analysis techniques to address polypharmacy in patients - a scoping review. *BMC Fam Pract*. 2020 Sep 3;21(1):180.

118. Błeszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly. *Medicina* 2020;56:320.

119. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1824-1836.

120. Ocaña-Zurita MC, Juárez-Rojop IE, Genis A, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Lilia López-Narváez M, de la O de la O ME, Nicolini H. Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016 Nov;20(4):249-53.

121. Patel TK, Bhabhor PH, Desai N, Shah S, Patel PB, Vatsala E, Panigrahi S. Adverse drug reactions in a psychiatric department of tertiary care teaching hospital in India: Analysis of spontaneously reported cases. *Asian J Psychiatr*. 2015 Oct;17:42-9.

122. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, Andersén-Karlsson E, Bergman U, Hasselström J, Hensjö LO, Hjemdahl P, Jägre I, Julander M, Ringertz B, Schmidt D, Sjöberg S, Sjöqvist F, Stiller CO, Törnqvist E, Tryselius R, Vitols S, von Bahr C; Regional Drug Expert Consortium. The 'wise list'- a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011 Apr;108(4):224-33.

123. Brinkman DJ, Tichelaar J, Okorie M, Bissell L, Christiaens T, Likic R, Mačiulaitis R, Costa J, Sanz EJ, Tamba BI, Maxwell SR, Richir MC, van Agtmael MA; Education Working Group of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). Pharmacology and Therapeutics Education in the European Union Needs Harmonization and Modernization: A Cross-sectional Survey Among 185 Medical Schools in 27 Countries. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Nov;102(5):815-822.

124. Kirk C, Gemmell L, Lamb CA, Thompson NP, Mountford CG, Toole BJ. Elevated Whole-Blood Manganese Levels in Adult Patients Prescribed "Manganese-Free" Home Parenteral

Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2020 Dec;35(6):1138-1142.

125. Nyarko-Danquah I, Pajarillo E, Digman A, Soliman KFA, Aschner M, Lee E. Manganese Accumulation in the Brain via Various Transporters and Its Neurotoxicity Mechanisms. *Molecules*. 2020 Dec 12;25(24):5880.

126. Rivera-Mancía S, Ríos C, Montes S. Manganese accumulation in the CNS and associated pathologies. *Biometals*. 2011 Oct;24(5):811-25.

127. Balachandran RC, Mukhopadhyay S, McBride D, Veevers J, Harrison FE, Aschner M, Haynes EN, Bowman AB. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. *J Biol Chem*. 2020 May 8;295(19):6312-6329.

128. Popichak KA, Afzali MF, Kirkley KS, Tjalkens RB. Glial-neuronal signaling mechanisms underlying the neuroinflammatory effects of manganese. *J Neuroinflammation*. 2018 Nov 21;15(1):324.

129. Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int*. 2006 May-Jun;48(6-7):426-33.

130. Baker MG, Simpson CD, Stover B, Sheppard L, Checkoway H, Racette BA, Seixas NS. Blood manganese as an exposure biomarker: state of the evidence. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(4):210-7.

131. Wang D, Du X, Zheng W. Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders. *Toxicol Lett*. 2008 Jan 4;176(1):40-7.

132. Balachandran RC, Mukhopadhyay S, McBride D, Veevers J, Harrison FE, Aschner M, Haynes EN, Bowman AB. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. *J Biol Chem*. 2020 May 8;295(19):6312-6329.

133. Viana GF, de Carvalho CF, Nunes LS, Rodrigues JL, Ribeiro NS, de Almeida DA, Ferreira JR, Abreu N, Menezes-Filho JA. Noninvasive biomarkers of manganese exposure and neuropsychological effects in environmentally exposed adults in Brazil. *Toxicol Lett*. 2014 Dec 1;231(2):169-78.

134. Liu Y, Koltick D, Byrne P, Wang H, Zheng W, Nie LH. Development of a transportable neutron activation analysis system to quantify manganese in bone in vivo: feasibility and methodology. *Physiol Meas*. 2013 Dec;34(12):1593-609.

135. O'Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep*. 2015 Sep;2(3):315-28.

136. Michalke B, Fernsebner K. New insights into manganese toxicity and speciation. *J Trace Elem Med Biol*. 2014 Apr;28(2):106-116.

137. Cowan DM, Fan Q, Zou Y, Shi X, Chen J, Aschner M, Rosenthal FS, Zheng W. Manganese exposure among smelting workers: blood manganese-iron ratio as a novel tool for manganese exposure assessment. *Biomarkers*. 2009 Feb;14(1):3-16.
138. Cowan DM, Zheng W, Zou Y, Shi X, Chen J, Rosenthal FS, Fan Q. Manganese exposure among smelting workers: relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neurobehavioral alterations. *Neurotoxicology*. 2009 Nov;30(6):1214-22.
139. Dydak U, Jiang YM, Long LL, Zhu H, Chen J, Li WM, Edden RA, Hu S, Fu X, Long Z, Mo XA, Meier D, Harezlak J, Aschner M, Murdoch JB, Zheng W. In vivo measurement of brain GABA concentrations by magnetic resonance spectroscopy in smelters occupationally exposed to manganese. *Environ Health Perspect*. 2011 Feb;119(2):219-24.
140. Jiang Y, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo X, Lu J, Fu X, Li W, Liu S, Long Q, Huang J, Pira E. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology*. 2007 Jan;28(1):126-35.
141. Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, Garey JD, Zaccaria K, Citra M. *Toxicological Profile for Manganese*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
142. Lu L, Wang M, Liao X, Zhang L, Luo X. Manganese influences the expression of fatty acid synthase and malic enzyme in cultured primary chicken hepatocytes. *Br J Nutr*. 2017 Dec;118(11):881-888.
143. Deng Q, Liu J, Li Q, Chen K, Liu Z, Shen Y, Niu P, Yang Y, Zou Y, Yang X. Interaction of occupational manganese exposure and alcohol drinking aggravates the increase of liver enzyme concentrations from a cross-sectional study in China. *Environ Health*. 2013 Apr 15;12:30.
144. Miller KB, Caton JS, Schafer DM, Smith DJ, Finley JW. High dietary manganese lowers heart magnesium in pigs fed a low-magnesium diet. *J Nutr*. 2000 Aug;130(8):2032-5.
145. Erikson KM, Dorman DC, Fitsanakis V, Lash LH, Aschner M. Alterations of oxidative stress biomarkers due to in utero and neonatal exposures of airborne manganese. *Biol Trace Elem Res*. 2006 Summer;111(1-3):199-215.
146. Guilarte TR. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. *Environ Health Perspect*. 2010 Aug;118(8):1071-80.
147. Crawford S, Davis K, Saddler C, Joseph J, Catapane EJ, Carroll MA. The Ability of PAS, Acetylsalicylic Acid and Calcium Disodium EDTA to Protect Against the Toxic Effects of Manganese on Mitochondrial Respiration in Gill of *Crassostrea virginica*. *In Vivo* (Brooklyn).

2011 Fall;33(1):7-14.

148. Marreilha Dos Santos AP, Andrade V, Aschner M. Neuroprotective and Therapeutic Strategies for Manganese-Induced Neurotoxicity. *Clin Pharmacol Transl Med.* 2017;1(2):54-62.

149. Karila L, Megarbane B, Cottencin O, Lejoyeux M. Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr Neuropharmacol.* 2015 Jan;13(1):12-20.

150. Mayo Clinic Laboratories. Trace Metals Analysis Specimen Collection and Transport. https://www.mayocliniclabs.com/it-mmfiles/Trace_Metals_Analysis_Specimen_Collection_and_Transport.pdf

151. Cloyd RA, Koren SA, Abisambra JF. Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Overview and Central Nervous System Applications With a Focus on Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2018 Dec 13;10:403.

152. Fitsanakis VA, Zhang N, Garcia S, Aschner M. Manganese (Mn) and iron (Fe): interdependency of transport and regulation. *Neurotox Res.* 2010 Aug;18(2):124-31.

153. Kim Y, Park JK, Choi Y, Yoo CI, Lee CR, Lee H, Lee JH, Kim SR, Jeong TH, Yoon CS, Park JH. Blood manganese concentration is elevated in iron deficiency anemia patients, whereas globus pallidus signal intensity is minimally affected. *Neurotoxicology.* 2005 Jan;26(1):107-11.

154. Martinez-Finley EJ, Gavin CE, Aschner M, Gunter TE. Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2013 Sep;62:65-75.

155. Fan XM, Luo Y, Cao YM, Xiong TW, Song S, Liu J, Fan QY. Chronic Manganese Administration with Longer Intervals Between Injections Produced Neurotoxicity and Hepatotoxicity in Rats. *Neurochem Res.* 2020 Aug;45(8):1941-1952.

156. Chetri K, Choudhuri G. Role of trace elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol.* 2003 Dec;22 Suppl 2:S28-30.

157. Rajoriya N, Brahmania M, J Feld J. Implications of Manganese in Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Ann Hepatol.* 2019 Jan-Feb;18(1):274-278.

158. Asser A, Hikima A, Raki M, Bergström K, Rose S, Juurmaa J, Krispin V, Muldmaa M, Lilles S, Rätsep H, Jenner P, Kõks S, Männistö PT, Taba P. Subacute administration of both methcathinone and manganese causes basal ganglia damage in mice resembling that in methcathinone abusers. *J Neural Transm (Vienna).* 2020 May;127(5):707-714.

159. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Methamphetamine use and future risk for Parkinson's disease: Evidence and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Jun 1;187:134-14.

Orbail Michat,