

Ewelina KWIECIEŃ-OBARA¹
Jarosław SZPONAR¹
Anna KRAJEWSKA¹
Agnieszka WITKOWSKA¹
Anna RADONIEWICZ¹
Magda SZPONAR²

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny
Kierownik:
dr n. med. Jarosław Szponar

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Studentka, I Wydział Lekarski
z Oddziałem Stomatologicznym
Dziekan:
prof. dr hab. n. med. Ryszard Maciejewski

Dodatkowe słowa kluczowe:

opioidy
morfina
dekstretorfan
ziarna maku
nalokson

Additional key words:

opioids
morphine
dextromethorphan
poppy seeds
naloxone

Zatrucie morfiną (uzyskaną z ziaren maku) i dekstretorfanem – opis przypadku

Morphine (obtained from poppy seeds) and dextromethorphan poisoning – a case report

Morfina (Morphinum hydrochloricum) jest jednym z wielu, a farmakologicznie najważniejszym alkaloidem maku lekarskiego (*Papaver somniferum*). Roślina maku zawiera w sobie liczne alkaloidy. Najważniejsze z nich to: morfina, kodeina, narkotyna, papaweryna, tebaina, nerceina i narkotolina. Najwięcej alkaloidów znajduje się w „mleczku makowym” -opium. Jest to wysuszony i odpowiednio spreparowany sok z naciętych niedojrzałych makówek maku lekarskiego. Wywołuje euforię, senność oraz ma działanie analgetyczne. W pracy przedstawiono 24-letniego pacjenta przyjętego na Oddział Toksykologiczno- Kardiologiczny z powodu podejrzenia zatrucia nieznanymi lekami. W przeszłości nadużywał alkoholu, dopalaczy, amfetaminy, metamfetaminy, opiatów, diazepam, marihuany. W chwili przyjęcia na oddział pacjent był w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomny, z okresowymi zaburzeniami oddychania, źrenice szpilkowate. W badaniach laboratoryjnych: opiaty >2000 ng/ml, pozostałe badania toksykologiczne w normie. Jak się okazało retrospektywnie zażył wywar z 5 kg maku i dekstretorfan. W kolejnych dobach pobytu na oddziale pozostawał w stanie ogólnym bardzo ciężkim, nieprzytomny. Obserwowano zaburzenia elektrolitowe oraz cechy rozwijającej się rhabdomyolizy. Zastosowanym intensywnym leczeniem farmakologicznym uzyskano stopniową poprawę stanu ogólnego. Z uwagi na porażenie czterokończynowe w 30 dobie hospitalizacji chorego przeniesiono na Oddział Neurologii celem dalszego leczenia.

Wstęp

Opiaty to związki o działaniu podobnym do opium, czyli narkotyczne związki przeciwbólowe typu morfiny. Uzyskiwane są z opium - soku pochodzącego z maku lekarskiego (*Papaver somniferum*). Opium jest naturalnym produktem otrzymywanym przez nacięcie niedojrzałych makówek, zebranie wypływającego z nacięć mlecznego lateksu i wysuszenie go do postaci gumy opiumowej. Surowe opium jest lepłą, brunatną substancją, której można nadawać dowolną formę. Z upływem czasu zmienia ono konsystencję, staje się twarde i kruche. W jego

Morphine is one of the many, and pharmacologically most important, opium poppy alkaloid (*Papaver somniferum*). A poppy plant consists of a lot of alkaloids. Most of them are morphine, codeine, narcotine, papaverine, thebaine, narceine and narcotoline. Most of the alkaloid is in the poppy milk - opium. It is a dried and properly processed juice with precut immature poppy-heads. It induces euphoria, somnolence, has an analgesic effect. In the study was presented a 24-year-old patient who was admitted to the Department of Toxicology and Cardiology because of suspicion of poisoning with unknown drugs. In retrospect, it turned out that he was poisoned brew with 5 kg of poppy and dextromethorphan. In the past, he drank alcohol heavily, used legal highs, amphetamine, methamphetamine, opiates, diazepam, cannabinoids. At the time of admission to the department, his general condition was severe, he was unconscious, with periodic breathing disorders, pinpoint pupils. In the laboratory: opiates >2000 ng/ml, other toxicological tests were negative. On the subsequent days of his stay he remained in a generally very severe condition; he was unconscious. Some electrolyte disorders were observed, as well as characteristics of developing rhabdomyolysis. With the applied intensive medical therapy, a gradual improvement of his general condition was achieved. Due to quadriplegia on the 30th day of the hospitalization, the patient was transferred to the Department of Neurology for further treatment.

skład wchodzi węglowodany, białka, lipidy, woda oraz aktywne biologicznie alkaloidy, które stanowią ok. 10-20% całkowitej masy. Opium zawiera dwa typy alkaloidów [1-4]:

- fenantrenowe: 10% morfina, 0,5% kodeina, 2% tebaina

- izochinolinowe: 1% papaweryna (działa przeciwbólowo i spazmolitycznie), 6% narkotyna (noskapina) o działaniu rozkurczowym i przeciwkaszlowym.

Najważniejszym psychoaktywnym składnikiem opium jest morfina. Zsyntetyzowana po raz pierwszy w 1804 roku przez *Sertürnera*. Nazwana na cześć Morfeusza,

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jarosław Szponar
W.S.S. im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego
SPZOZ w Lublinie
Al. Kraśnicka 100 20-718 Lublin
tel. 81 537 40 80
e-mail: szponar.jarek@gmail.com

syna Hipnosa, boga snu. Dawka śmiertelna wynosi 120-250 mg – przy podaniu doustnym, a około 70 mg przy podaniu dożylnym.

Morfina działa na ośrodkowy układ nerwowy - usuwa ból, wywołuje zmiany nastroju i euforię, zjawisko tolerancji, a także zależności psychicznej i fizycznej. Narkomani uzyskują efekt euforyzujący, właściwy morfinie, przez palenie opium. Surowe opium w celu przygotowania do palenia poddane zostaje obróbce polegającej na kilkugodzinnym gotowaniu z wodą, sączeniem w celu usunięcia resztek roślinnych i nierozpuszczalnych składników, a następnie odparowaniu do postaci lepkiej pasty, która nosi nazwę „opium preparowanego”. Produkt zostający w fajce po paleniu nosi nazwę „żużlu opiumowego” (*opium dross*). Ryzyko uzależnienia od opium palonego w fajce jest nieco mniejsze niż od parenteralnie podawanej heroiny, ale ponad trzykrotnie większe niż od alkoholu i kannabis [3].

Fenomen polskiej narkomanii opiatowej polega na przyjmowaniu tzw. „makiwary” i „kompotu” („polska heroina”), produktów domowej, prymitywnej przeróbki słomy makowej. Produkty te zawierają narkotyki opiatowe w zmiennych i nieznanymi ilościami i proporcjach.

„Makiwara” albo „zupa” wytwarzana jest przez gotowanie suchej słomy, ma kolor czarnej kawy, gorzki smak i zapach niedojrzałego maku. Przyjmowana jest doustnie w ilości około 2 litrów na dobę. „Mleczko makowe” („zielone”) jest to wysuszony sok ściągnięty z niedojrzałych makówek. „Kompot” czyli „polska heroina” otrzymywany jest przez prowadzoną w warunkach domowych acetylację morfiny (najczęściej bezwodnikiem kwasu octowego) zawartej w ekstraktach z makówek lub słomy makowej w celu przekształcenia jej w heroinę. „Kompot” jest płynem barwy ciemnobrazowej o gorzkim smaku. Jego trwałość wynosi 24-48 godzin.

Dekstrometorfan (DXM) jest syntetyczną pochodną morfiny, którą wykorzystuje się obecnie przy produkcji popularnych leków łagodzących kaszel. Bromowodorek deksstrometofanu został zsyntetyzowany w 1951 roku przez *Schneidera i Gruesnera*. Badania farmakologiczne – przeprowadzone w latach 50. XX wieku wykazały, że zażywanie specyfiku nie powoduje uzależnienia, co w sposób zdecydowany wpłynęło na wzrost jego zastosowania przeciwkaszlowego w miejsce powodującej silną zależność fizyczną i psychiczną kodeiny. Ze względu na swoje działanie lek został uznany za środek bezpieczny i został zatwierdzony do obrotu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków [5]. Dawka terapeutyczna (90 mg na dobę) nie stwarza zagrożenia, to celowe nadużywanie (od 250 do 1500 mg jednorazowo) przynosi skutki nierzadko trudne do przewidzenia. Reakcja organizmu na deksstrometorfan jest zróżnicowana i zależy może np. od genetycznych uwarunkowań eksperymentującego [6,7]. Wyróżnia się cztery poziomy narkotycznego działania DXM:

I poziom: działanie może rozpocząć się od 30 minut do 3 godzin, po przyjęciu leku. Występuje odurzenie, jak po alkoholu, pobudzenie, poprawa samopoczucia, euforia, silna empatia.

II poziom: objawy podobne jak przy poziomie pierwszym, jednak występują z większą intensywnością.

III poziom: na tym poziomie działanie DXM jest zróżnicowane indywidualnie. Halucynacje występują przy zamkniętych oczach, pojawia się łagodne oddzielanie się od własnego ciała. Występuje desynchronizacja odbioru wrażeń wzrokowych; każde oko jest w stanie widzieć zupełnie różne obrazy. Może się pojawić tzw. *bad trip*, czyli występowanie nieprzyjemnych halucynacji wywołujących silne lęki i panikę.

IV poziom: występują stany całkowitego oddzielenia się od ciała z depersonalizacją. Występują silne halucynacje i poczucie wglądu, podróży w swój organizm i psychikę. Wydarzenia jakie doświadcza osoba osiagająca IV poziom objęte bywają częściową amnezją. Niektóre z nich przypominają się po kilku dniach [6,7].

Nadużywanie deksstrometofanu prowadzi do uzależnienia psychicznego. Długoterminowe konsekwencje zażywania DXM to stany lękowe, problemy ze snem, zaburzenia procesów poznawczych i pamięci [7-10]. W skrajnych przypadkach może dojść również do zgonu [11].

Opis przypadku

W kwietniu 2014 roku 24-letni pacjent został przywieziony przez Pogotowie Ratunkowe i przyjęty na Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny z powodu podejrzenia zatrucia nieznanymi lekami. Z wywiadu wiadomo było, że około północy dnia poprzedniego był w logicznym kontakcie, natomiast od godzin porannych pozostawał głęboko śpiący. Dotychczas był leczony psychiatrycznie z powodu zaburzeń osobowości w przebiegu uzależnienia od kilku substancji psychoaktywnych. W przeszłości nadużywał alkoholu, dopalaczy, amfetaminy, metamfetaminy, opiatów, deksstrometofanu, diazepam, marihuany. Wg. relacji ojca i matki chory przez ostatnie trzy miesiące był w wyrównanym nastroju, w dobrym kontakcie, rozpoczął pracę. Jak się okazało retrospektywnie pacjent spożył wywar z 5 kg maku i 60 tabletek deksstrometofanu.

W chwili przyjęcia na oddział pacjent był w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomny, bez reakcji na bodźce bólowe, z okresowymi zaburzeniami oddychania, ze szpilkowatymi zrenicami, szczękosciskiem, wokół ust obserwowano pienistą wydzielinę. W badaniach laboratoryjnych: opiaty >2000 ng/ml (w kilku kolejnych oznaczeniach), morfina w moczu - obecna, amfetamina 164 ng/ml, etanol 0,0 g/l; pozostałe badania toksykologiczne negatywne. W badaniach biochemicznych: podwyższone stężenie kreatyniny do 3,57 mg/dl, mocznika 42 mg/dl, eGFR: 21,1 ml/min/1,73m², potasu do 8,8 mmol/l, sód 130 mmol/l, chlorki 88 mmol/l, CK 5810 U/L, AspAT 101 U/L, AIAT 205 U/L. Morfologia: leukocytoza 18,6 tys/μl, pozostałe parametry morfologii w normie. pH: 7,040, BE: (-)7,7.

W kolejnych dobach pobytu na oddziale chory pozostawał w stanie ogólnym bardzo ciężkim, głęboko nieprzytomny, bez reakcji na bodźce bólowe, wydolny oddechowo. W badaniach laboratoryjnych utrzymywało się wysokie stężenie opiatów (w kilku kolejnych

oznaczeniach), obserwowano zaburzenia elektrolitowe oraz cechy rozwijającej się rabdomiolizy. Maksymalne stężenie CK: 16 808 U/L, parametry wydolności nerek pozostawały w normie. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej (wykonanym w drugiej dobie hospitalizacji) nerki o zachowanej strukturze korowo-rdzeniowej, o dyskretnie zwiększonej echogeniczności miąższu, bez cech zastoju. Z uwagi na utrzymującą się hipotonię do 60/40 mm Hg przez dwie pierwsze doby hospitalizacji pacjent pozostawał na ciągłym wlewie dopaminy. Obserwowano również zaburzenia rytmu serca pod postacią migotania przedsionków z szerokimi zespołami QRS o nietypowej morfologii (w pierwszej dobie hospitalizacji). Z uwagi na cechy zapalenia płuc opisywane w RTG klatki piersiowej oraz podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (leukocytoza do 31,3 tys/μl, CRP: 40,45 mg/l) stosowano antybiotykoterapię: amoksycylinę z kwasem klawulonowym i cyprofloksacynę, następnie ceftriakson i doksycylinę. Poza tym w leczeniu stosowano: nalokson, płynoterapię i furosemid w celu wymuszenia diurezy, sterydoterapię, dopaminę, NaHCO₃, calcium, mannitol, metoclopramid, inhibitor pompy protonowej, heparynę drobnocząsteczkową, nootropil, kokarboksylazę, żywienie pozajelitowe.

Podczas pobytu na oddziale z uwagi na ciężki stan ogólny oraz porażenie czterokończynowe pacjenta kilkakrotnie konsultowano neurologicznie, wykonano CT głowy (w pierwszej i dziesiątej dobie hospitalizacji). W badaniu stwierdzono obszary hipodensyjne w istocie białej w obrębie środków półowalnych obustronnie, w okolicy rogów potylicznych i skroniowego przedniego oraz zmiany w obrębie istoty białej, prawdopodobnie o charakterze degeneracyjnym. W kontrolnej tomografii komputerowej obserwowano progresję opisywanych wcześniej zmian. W badaniu neurologicznym stwierdzono obustronnie dodatni objaw Babińskiego, natomiast objawy oponowe były ujemne.

Od dwunastej doby pobytu na oddziale chory pozostawał w logicznym kontakcie. Potwierdzał, iż w celach eksperymentalnych zażył wywar z około 5 kilogramów maku oraz 60 tabletek Acodinu. W kolejnych dniach hospitalizacji stan pacjenta poprawiał się. Z uwagi na utrzymującą się porażenie czterokończynowe prowadzono leczenie usprawniające. W 30 dobie chorego przeniesiono na Oddział Neurologii celem dalszego leczenia, gdzie przebywał kolejnych 5 dób i został przeniesiony na Oddział Rehabilitacyjny. Zastosowanym leczeniem usprawniającym uzyskano zwiększenie siły mięśniowej tułowia i kończyn. Spionizowano pacjenta z powodzeniem, wyuczono chodu z laską łokciową na krótkich dystansach, na dłuższych wymagał podpórki czterokołowej. Pojawiła się znaczna sprawność manualna rąk oraz sprawność ogólna pacjenta. W 84 dobie pobytu na Oddziale Rehabilitacji w stanie ogólnym dobrym pacjenta wypisano z oddziału do dalszego leczenia w Ośrodku Rehabilitacji Diennej.

Podsumowanie

Opioidy działają za pośrednictwem trzech klas receptorów opioidowych: delta,

kappa, my. Triada objawów w przypadku zatrucia opioidami obejmuje depresję ośrodkowego układu nerwowego, zwężenie źrenic i zmniejszoną częstość oddechów. Najczęstszym objawem nadużywania opioidów jest senność, śpiączka, rzadziej drgawki. Opisano zaburzenia pozapiramidowe, podobne do zespołu Parkinsona, encefalopatię gąbczastą, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i neuropatię obwodową oraz paradoksalną, nasiloną reakcję na bodźce bólowe.

Pozostałe objawy zatrucia opioidami to: zaburzenia rytmu serca, spadek ciśnienia tętniczego, hamowanie motoryki przewodu pokarmowego, zaparcia, wzdęcia, bóle brzucha, ostra niewydolność nerek jako powikłanie rabdomiolizy [12]. Długotrwałe stosowanie opiatów prowadzi do wyraźnego pogorszenia stanu somatycznego oraz zaburzeń sfery psychicznej. W wyniku zmniejszonego łaknienia, upośledzonego wchłaniania i zaburzeń jelitowych następuje wychudzenie i spadek sił fizycznych, przyjmujących niekiedy postać kacheksji. Pacjent cierpi na nadkwaśność żołądka oraz uporczywe zaparcia. Na skórze pojawiają się wypryski i ropnie, dochodzi do rozległej próchnicy i szybkiej utraty zębów. U kobiet występują zaburzenia cyklu miesięcznego, a u mężczyzn potencji. Doniesienia, że opium jest afrodyzjakiem nie potwierdziły się. Przeciwnie, długotrwałe jego stosowanie wyraźnie obniża popęd płciowy [2].

Przerwa w przyjmowaniu narkotyku powoduje wystąpienie zespołu abstynencyjnego (odstawienego), którego pierwsze objawy pojawiają się 8-12 godzin od zażycia ostatniej dawki, osiągają *apogeu*m w 3-4 dobie, a następnie stopniowo ustępują. Zespół abstynencyjny trwa zazwyczaj 7-10 dni. Typowe objawy to: niepokój, napięcie wewnętrzne, narastające rozdrażnienie, ziewanie, kichanie, dreszcze, wyciek z nosa, nadmierna potliwość, parestezje, rozszerzenie źrenic, brak łaknienia, jadłowstręt, ślinotok, mdłości, wymioty, wzmożona perystaltyka jelit, biegunka, bóle spastyczne w jamie brzusznej. Ponadto „gęsia skórka”, tachykardia, hipotonia i hipertermia (38°C) oraz niezwykle dokuczliwa bezsenność [13].

Morfina metabolizowana jest w wątrobie do dwóch podstawowych metabolitów [14]:

- morfino-6-glukuronian
- morfino-3-glukuronian.

Przemiany te zachodzą głównie w wątrobie, ale również poza nią. Pozawątrobowe sprzężenie morfiny u pacjenta z marskością wątroby może stanowić aż 30% sprzężenia wątrobowego [15].

Morfino-6-glukuronian jest związkiem o dużej aktywności (3-4 razy większej od morfiny przy podaniu s.c. i 45 razy większej przy podaniu i.v.), posiada również zdolność przechodzenia przez barierę krew-mózg. Wykazuje działanie przeciwbólowe [16] oraz depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy [17, 18].

Morfino-3-glukuronian nie wiąże się z receptorami opioidowymi i nie wykazuje aktywności analgetycznej. Jest on jednak związkiem aktywnym ośrodkowo i wykazuje działanie antagonistyczne do morfiny [19-21].

Morfina nie kumuluje się, jednak po

rozłożeniu glukuronianu w jelicie ponownie ulega wchłonięciu, co przedłuża czas jej działania. Ulega wydalaniu w ciągu 24 godzin, a w organizmie gromadzi się w większym stężeniu w nerkach, płucach, wątrobie i śledzionie. 90% podanej dawki wydalana jest z moczem, 10% wydalane jest ze stolcem, w postaci morfiny sprzężonej, która pochodzi z żółci.

Morfina i kodeina mogą się również pojawić w moczu ludzi spożywających nasiona maku [22], gdyż zawierają one niewielkie ilości tych narkotyków. Ilość morfiny w nasionach waha się od 450 µg/g (nasiona białe) do 30 µg/g (nasiona czarne). Zawartość kodeiny jest dużo niższa. Po zjedzeniu ciastka zawierającego 25 g maku stężenie morfiny w moczu może przekraczać 300 ng/ml, a więc wartość uznawaną za dowód przyjmowania opiatów. W jednym z przeprowadzonych doświadczeń 3 godziny po zjedzeniu ciastek z makiem stężenie kodeiny w moczu wynosiło 214 ng/ml, a morfiny 2797 ng/ml, natomiast po 16 godzinach - 16 ng/ml kodeiny i 676 ng/ml morfiny [23].

O tym, że wykryte w moczu opiaty nie pochodzą z nasion maku (a w każdym razie mak nie jest ich jedynym źródłem) świadczą następujące wyniki badania moczu: poziom kodeiny przekraczający 300 ng/ml, stosunek stężenia morfiny i kodeiny niższy niż 2 (niższa wartość tego stosunku wskazuje na przyjmowanie kodeiny), wysoki poziom morfiny (>1000 ng/ml) i brak kodeiny (po konsumpcji maku, obecnej w moczu morfinie zawsze towarzyszą niewielkie ilości kodeiny), a także obecność 6-monoacetylmorfiny (6-MAM), która jest metabolitem heroiny i nie może pochodzić z nasion maku [24]. Jednakże spożywanie nawet dużych ilości maku nie wywołuje objawów klinicznych obserwowanych u osób stosujących opiaty (m. in. zwężenie źrenic i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi).

Leczenie ostrego zatrucia opioidami to przede wszystkim zwalczanie objawów niewydolności oddechowej i krążeniowej oraz podawanie antagonistów receptorów opioidowych (nalokson 0,4-2 mg dożylnie; jeżeli nie ma efektu, dawkę można powtórzyć po 2-3 minutach). Nalokson jest standardowo stosowany w warunkach pomocy doraźnej w przypadku śpiączki i zaburzeń oddychania. Uważa się go za lek bezpieczny i skuteczny, jakkolwiek spotyka się doniesienia o pojedynczych przypadkach zagrażających życiu powikłań w czasie jego stosowania, takich jak zaburzenia rytmu serca, obrzęk płuc, drgawki, a także hipotonia, hipertonia, agresywne zachowanie, wymioty [25].

Zatrucie opioidami dawniej bardzo częste, obecnie należy do rzadziej spotykanych zatruc. Mimo ograniczeń w uprawie maku jest on w celach spożywczych nadal szeroko dostępny. Jednocześnie dekstrometorfan, zarówno jako samodzielny lek, jaki i składnik preparatów złożonych, dostępny jest bez recepty. Opisany przypadek pokazuje obraz kliniczny chorego zatrutego łącznie opioidami naturalnymi i syntetycznymi o ciężkim przebiegu, jednocześnie zakończony dość pomyślnie po długotrwałym leczeniu.

Piśmiennictwo

1. Kalant H: Opium revisited: a brief review of its nature,

composition, non-medical use and relative risks. *Addiction* 1997; 92: 267-277.

2. Zenk MH, Tabata M: Opium. Its history, merits and demerits. *Nat Med*. 1996; 50: 86-102.
3. Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD: Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J*. 2011; 14: 145-161.
4. Burstein M: Badanie zawartości morfiny w płynach ustrojowych osób po spożyciu produktów spożywczych zawierających mak oraz jej oznaczenie w tych wyrobach. *Problemy Kryminalistyki Cłkp*. 2008; 260: 24-35.
5. Chlebda E, Szumny D, Magdalan J, Szelaż A: Dekstrometorfan – charakterystyka leku. *Farm Pol*. 2009; 65: 100-108.
6. Łukasik-Głębocka M: Dekstrometorfan i benzydaminą - nowe substancje odurzające. *SIN* 2008; 2: 16-19. [<http://www.narkomania.org.pl/czytelnia/dekstrometorfan-i-benzzydaminą-nowe-substancje-odurzające>] (dostęp 31.05.2016).
7. Bolon-Piecuch J, Piecuch B: Zatrucia dekstrometorfaniem – nowa moda wśród młodzieży. *Na Ratunek* 2013; 6: 29-31. [http://naratunek.elamed.pl/uploads/nar/articles/naratunek_artykul_2013_06_40638.pdf] (dostęp 31.05.2016).
8. Tomczak E, Wiergowski M, Jankowski Z, Wilmanowska JA: Dekstrometorfan (DXM): nowe metody odurzania się nastolatków – opis przypadku. *Arch Med Sąd*. 2012; 62: 197-202.
9. Potocka-Banaś B, Majdanik S, Korwin-Piotrowska K, Dembińska T, Janus T. i wsp: Nadużywanie popularnych leków dostępnych bez recepty nowym trendem wśród młodzieży. *Ann Acad Med Stetin*. 2013; 1: 114-119.
10. Targosz D, Szkolnicka B, Hydzik P, Kuciel M, Gomółka E: Wytyczne postępowania w przypadku zatrucia dekstrometorfaniem - postępowanie przedszpitalne. *Przegl Lek*. 2011; 8: 466-467.
11. Kozber B: Narkotyki z apteki. *Magazyn Aptekarski* 2013; 68: 20-22.
12. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R. et al: Opioid complication and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11 (Suppl 2): S105-S120.
13. Staniaszek M: Substancje uzależniające i typy uzależnień. [w:] *Farmakoterapia w stanach uzależnień*. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Warszawa, 1987.
14. Moffat AC, Osselton MD, Brian M, Widdop B. (eds): *Clarke's analysis of drugs and poisons*. Pharmaceutical Press. London, UK, 2004.
15. Crotty B1, Watson KJ, Desmond PV, Mashford ML, Wood LJ. et al: Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989; 36: 501-506.
16. Hanna MH, Peat SJ, Woodham M, Knibb A, Fung C: Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine-6-glucuronide: comparison with morphine. *Brit J Anaesth*. 1990; 64: 574-550.
17. Hasselström J, Berg U, Löfgren A, Säwe J: Long lasting respiratory depression induced by morphine glucuronide. *British J Clin Pharmacol*. 1989; 27: 575-578.
18. Mulder GJ: Pharmacological effects of drug conjugates: is morphine 6-glucuronide an exception? *Trends Pharmacol Sci*. 1992; 13: 302-304.
19. Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N. et al: The analgesic activity of morphine 6-glucuronide. *Brit J Clin Pharmacol*. 1992; 34: 130-138.
20. Watt JA, Cramond T, Smith MT: Morphine-6-glucuronide: analgesic effects antagonized by morphine-3-glucuronide. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1990; (Suppl. 17): 83.
21. Smith MT: Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27: 524-528.
22. Cone EJ, Darwin WD: Rapid assay of cocaine, opiates and metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr*. 1992; 580: 43-61.
23. Struempfer RE: Excretion of codeine and morphine, following ingestion of poppy seeds. *J Anal Toxicol*. 1987; 11: 92-99.
24. Meneely KD: Poppy seed ingestion: the Oregon perspective. *J Forensic Sci*. 1992; 37: 1158-1162.
25. Groszek B, Pach J, Kała M: Zastosowanie naloksonu w ostrych zatruciach opiatami u osób uzależnionych. *Przegl Lek*. 1997; 54: 426-429.