

Dostępne online www.sciencedirect.com**ScienceDirect**journal homepage: www.elsevier.com/locate/alkona

Artykuł przeglądowy/Review article

Rekreacyjne używanie leków dostępnych w odstępnej sprzedaży: odurzanie i doping mózgu

Recreational use of over-the-counter drugs: the doping of the brain

Aleksandra Piątek^{1,*}, Małgorzata Koziarska-Rościszewska²,
Jolanta B. Zawilska³¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Wojskowo-Lekarski, Polska² Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Polska³ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakodynamiki, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.09.2014

Zaakceptowano: 03.12.2014

Dostępne online: 02.04.2015

Keywords:

Benzydamine

Dextromethorphan

Pseudoephedrine

Psychoactive substances

Dependence

A B S T R A C T

Recreational substance use is becoming more common, especially among young people. Some anti-inflammatory or antitussive drugs exert potent psychoactive effects when they are used in large doses. Easily available over-the-counter (OTC) drugs may cause a range of effects including hallucinations or euphoria.

Dextromethorphan (DXM) is particularly often used. At doses of 1.5–7.5 mg/kg body mass it induces stimulation, mood improvement, motor impairment, and used at doses higher than 7.5 mg/kg b.m., it exerts dissociative effects. Adverse reactions are especially clear when DXM was taken with alcohol or substances affecting metabolic activity of cytochrome P450 CYP2D6. Among DXM users, some cases of psychological dependence and withdrawal symptoms were observed. Long-term use of DXM may be associated with cognitive function deterioration.

The abuse of Tantum Rosa (a popular gynecological anti-inflammatory drug containing benzydamine) was described mainly in Brazil, Poland and Romania. It causes hallucinations (mainly visual) and “flashbacks” (short-term hallucinations despite not being under the influence of the psychedelic compound).

Pseudoephedrine, an amphetamine-like stimulant, produces mood improvement or even euphoria, hallucinations and psychosis. However, the real health

* Adres do korespondencji: NZOZ Poradnia Lekarzy Rodzinnych Vitaplus, ul. Lumumby 3, 90-927 Łódź, Polska.

Tel.: +48 790 634 485.

Adres email: ola.piatek@yahoo.pl (A. Piątek).

Peer review under responsibility of Institute of Psychiatry and Neurology.

threat is associated with the use of substances produced from pseudoephedrine: ephedrone and methamphetamine.

© 2015 Institute of Psychiatry and Neurology. Production and hosting by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

STRESZCZENIE

Słowa kluczowe:

benzydamina
dekstrometorfan
pseudoefedryna
substancje psychoaktywne
uzależnienie

Coraz częstszym zjawiskiem, szczególnie wśród młodzieży, jest „rekreacyjne” zażywanie leków. Dotyczy to m.in. przyjmowania substancji działających przeciwwzpalnie lub przeciwkaszlowo, które w dużych dawkach wykazują działanie psychoaktywne. Łatwo dostępne leki w odręcznej sprzedaży mogą skutkować występowaniem całej gamy objawów, w tym omamów lub euforii.

Szczególnie często zażywanym lekiem jest dekstrometorfan (DXM). W dawkach 1,5–7,5 mg/kg m.c. powoduje pobudzenie, poprawę nastroju, zaburzenia motoryczne, a w dawkach >7,5 mg/kg m.c. wykazuje działanie dysocjacyjne. Działania niepożądane są szczególnie wyraźne, gdy przyjmowany jest z alkoholem lub substancjami wpływającymi na aktywność metaboliczną izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. U osób stosujących DXM obserwowano przypadki uzależnienia psychicznego i występowania objawów abstynencyjnych. Długotrwałe zażywanie DXM może pogarszać funkcje kognitywne.

Z kolei nadużywanie Tantum Rosa – popularnego w ginekologii preparatu benzydaminowy o działaniu przeciwwzpalnym, przeciwbólowym i miejscowo znieczulającym – jest opisywane głównie w Brazylii, Polsce i Rumunii. Lek ten wywołuje omamy, najczęściej wzrokowe oraz występowanie tzw. *flashbacks* (krótkotrwałych halucynacji pojawiających się mimo niepozostawiania pod wpływem substancji psychoaktywnych).

Pseudoefedryna, należąca do grupy amfetaminopodobnych stymulantów, powoduje poprawę nastroju, a nawet euforię, omamy i psychozy. Zagrożenie stanowią pozyskiwane z niej substancje o silniejszym działaniu psychoaktywnym: efedron i metamfetamina.

© 2015 Institute of Psychiatry and Neurology. Production and hosting by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

W aptekach dostępne są leki bez recepty (*over-the-counter*; OTC), które zażyte w odpowiednio dużych dawkach wywierają działanie podobne do działania leków psychotropowych (Tab. I). W ostatnich latach obserwuje się niepokojący wzrost stosowania tego typu leków w celach „rekreacyjnych”, szczególnie wśród młodzieży i młodych dorosłych. Informacje na temat preparatów, dawkowania oraz działań zarówno pozytywnych (oczekiwanych), jak i ubocznych, są szeroko dostępne na różnych stronach internetowych.

Zaobserwowano również zmianę charakteru użytkowania pozaterapeutycznego leków. Aktualnie

wykorzystuje się je „rekreacyjnie” – po to, by się odurzyć, poprawić nastrój, ułatwić nawiązywanie kontaktów towarzyskich, lepiej się bawić. Badania sprzed 10 lat wskazywały na używanie leków bez recepty głównie w celu poprawienia wyników w nauce i oddziaływania na funkcje fizjologiczne organizmu [1].

Celem artykułu jest omówienie działania i konsekwencji rekreacyjnego zażywania popularnych leków dostępnych bez recepty. O ich doborze zdecydowały doniesienia związane z nadużywaniem substancji w Polsce, co w naszej opinii przekłada się także na częstość ich zażywania oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Zastosowano analizę piśmiennictwa dostępnego w bazie National Center for Biotechnology Information (NCBI), stosując słowa: *dextromethorphan/DXM*, *benzydamine*, *pseudoephedrine*, *abuse*, *recreational use*. Wzięto pod uwagę również piśmiennictwo wyszukanych artykułów, strony internetowe leków oraz organizacji monitorujących ich używanie.

Dekstrometorfan (DXM)

Dekstrometorfan (DXM, 3-metoksy-17-metylo-9 α 13 α ,14 α -morfinian) jest metylowanym lewoskrętnym analogiem leworfanolu (Ryc. 1). Związek ten wchodzi w skład wielu preparatów prostych i złożonych o działaniu przeciwkaszlowym. Oddziałując na rdzeń przedłużony, podnosi próg kaszlu [2]. Pomimo strukturalnego podobieństwa do kodeiny DXM nie jest zaliczany do opioidów ze względu na brak powinowactwa do receptorów μ - i δ -opioidowych [3, 4]. W lecznictwie stosuje się go w postaci bromowodorku dekstrometorfanu (*dextromethorphan hydrobromidum*). W Polsce do najbardziej popularnych monopreparatów należą: Acodin, Tussal, Antitussicum, Tussidex mite (tabletki 15 mg). Dzielne dawki dla dorosłych wynoszą 60–120 mg.

W Stanach Zjednoczonych DXM jest dostępny w postaci tabletek (Delsym) otoczonych polimerem, rozpuszczających się w żołądku stopniowo; działa do 12 godzin [4].

DXM szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie we krwi osiąga po upływie 2,5 godziny, okres biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 3–6 godzin [2]. Łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg [5]. Przy udziale izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 lek ulega biotransformacji w wątrobie do metabolitów: dekstrorfanu, (+)-3-metoksymorfinianu i (+)-3-hydroksymorfinianu, które po sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym są wydalane z moczem [6]. Głównym metabolitem leku jest dekstrorfan, który ma wyższe powinowactwo do receptorów glutaminergicznych typu NMDA niż DXM [6, 7]. Uważa się, że za działanie psychoaktywne odpowiada zarówno związek macierzysty (DXM), jak i dekstrorfan [7]. Niektóre źródła podają, że za działanie dysocjacyjne DXM odpowiada głównie dekstrorfan [4, 8, 9].

Dekstrometorfan ma złożony mechanizm działania. Jest agonistą receptorów sigma-1 i antagonistą receptorów NMDA. Blokowanie receptorów NMDA jest mechanizmem wspólnym dla halucynogennych

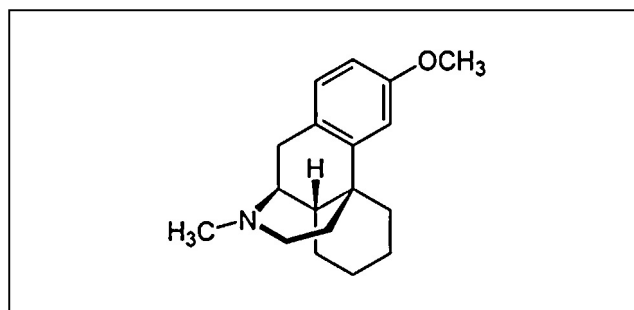
Tabela I

Wybrane preparaty leków „rekreacyjnych” dostępne w sprzedaży OTC

Table I

Selected OTC recreational drugs available commercially

| Substancja <i>Substance</i> | Forma <i>Form</i> | Zawartość substancji czynnej [mg] <i>Substance content</i> | Preparat <i>Medications</i> |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Dekstrometorfan <i>Dextromethorphan</i> | tabletki, pastylki, kapsułki <i>pills, tablets, capsules</i> | 7,33 | Vicks MedDex |
| | | 15 | Acodin Tussal Antitussicum Tussidex Mite |
| | | 30 | Tussidex |
| | syrop <i>syrup</i> | 0,75 mg/ml | Rubitussin Junior |
| | | 1 mg/ml 1,33 mg/ml 1,5 mg/ml | TussiDrill Vicks MedDex Rubitussin Antitussicum |
| Benzydamina <i>Benzydamine</i> | saszetki <i>sachets</i> | 500 | Tantum Rosa |
| | pastylki <i>tablets</i> | | Tantum Verde, Septolux |
| | aerozole, roztwory <i>aerosoles, solutions</i> | 1,5 mg/ml; 1,5 mg/g 3 mg/ml | Hascosept, Septolux, Tantum Verde, Uniben Tantum Verde Forte |
| Pseudoefedryna <i>Pseudoephedrine</i> | tabletki, kapsułki <i>pills, capsules</i> | 60 | Apsefan, Sudafed |



Ryc. 1. Wzór chemiczny dekstrometorfanu
 Fig. 1. Chemical structure of dextromethorphan

związków dysocjacyjnych, stąd DXM w dawkach znacznie przekraczających terapeutyczne wykazuje działanie podobne do substancji psychodysleptycznych, takich jak ketamina, psylocybina, LSD czy fencyklidyna [3, 6, 7, 9–15]. Ponadto DXM hamuje wychwyt zwrotny serotoniny, co zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, zwłaszcza w przypadku łącznego zażycia z lekami o podobnym działaniu [16]. Do objawów zespołu należą zaburzenia psychiczne (splątanie, mania, niepokój), sztywność mięśni, brak koordynacji ruchów, gorączka, wzmożona potliwość, drżenie mięśni, hiperrefleksja, biegunka i nudności [2, 4].

W dawkach 30–90 mg DXM ma działanie przeciwbólowe. Jest szczególnie skuteczny w leczeniu ostrego bólu. Może być stosowany jako ko-analgetyk w leczeniu bólu nowotworowego [4]. Przypuszcza się, że mechanizm działania analgetycznego DXM wynika z blokowania receptorów NMDA [5]. Lek moduluje odczuwanie bodźców bólowych przez zmniejszenie aferentnej transmisji drogą rdzeniowo-wzgórzową [5].

DXM, jak inne związki o działaniu dysocjacyjnym, może w przypadku wielu substancji hamować rozwój tolerancji i uzależnienia. Zmniejsza objawy zespołu abstynencyjnego u osób stosujących opioidy [17, 18]. Zażywany w dawkach terapeutycznych nie wywołuje euforii, nie prowadzi do rozwoju uzależnienia oraz nie ma działania anestetycznego [2].

DXM stosowany w dawkach terapeutycznych jest lekiem bezpiecznym. Przedawkowanie może powodować poważne działania uboczne. Zwykle objawy ostrych zatruc lekiem ustępują w ciągu doby [19]. Najczęściej obserwuje się nudności, wymioty i zaburzenia neurologiczne: dystonię (mimowolne ruchy skręcania, wyginania części ciała), zmęczenie, senność, oczopląs, zaburzenia mowy i zawroty głowy; występują one w ciągu 1–2 godzin po zażyciu

wyższych dawek substancji (10 mg/kg m.c./dobę). Zaobserwowano również odczyny skórne – głównie swędzące wysypki (będące prawdopodobnie wynikiem uwolnienia histaminy z komórek tłuszczowych ulegających degranulacji pod wpływem DXM), wzrost temperatury ciała, hipoglikemię i anafilaksję. DXM zwiększa ciśnienie tętnicze krwi i przyspiesza akcję serca [7].

Duże dawki DXM (240 mg) u osób z defektem metabolizmu zależnym od CYP2D6 (tzw. *poor metabolizers*) mogą skutkować dysforią, bólami i zawrotami głowy [2]. U osób o szybkim metabolizmie leku (tzw. *rapid metabolizers*) może dochodzić do akumulacji dekstrometorfanu i nasilenia jego działania psychotropowego [4].

Dawka śmiertelna DXM wynosi prawdopodobnie 50–500 mg/kg m.c. [20]. Przypadki zgonów wywołanych przez przedawkowanie DXM są jednak rzadko opisywane [4], a u niektórych pacjentów zażycie dawki nawet 100-krotnie wyższej od terapeutycznej nie kończyło się zgonem [21].

Tomczak i wsp. opisali przypadek 17-letniej pacjentki, która po zażyciu 40 tabletek Acodinu (600 mg) prezentowała stan przypominający upojenie alkoholowe. Zażyta dawka nie okazała się śmiertelna, a spowodowała jedynie wymioty [22].

Najczęściej stosowanymi metodami leczenia zatrucia DXM są płukanie żołądka i prowokowanie wymiotów. Są one skuteczne jedynie przy zastosowaniu ich w odpowiednim czasie. Może to być znacznie utrudnione przy zażywaniu „rekreacyjnym”. Pacjenci zazwyczaj nie są świadomi zagrożenia i nie zgłaszają się odpowiednio wcześniej, są bowiem pod wpływem uspokajającego działania leku [4]. W terapii stosowany jest również węgiel aktywowany.

Skuteczność lecznicza naloksonu jest ciągle przedmiotem dyskusji. Starsze doniesienia wskazują na dobry efekt leczenia ostrego zatrucia DXM przy

użyciu przynajmniej 0,4 mg *i.v.* naloksonu [20]. Zaleca się stosowanie dawek podobnych jak przy zatruciu opioidami, np. 0,4–2 mg *i.v.* co 2–3 minuty do rozpoczęcia działania. Maksymalna dawka nie może przekraczać 10 mg [4]. Według zaleceń amerykańskich z 2007 roku dotyczących postępowania przy zatruciu DXM, należy skierować pacjenta do oddziału ratunkowego w przypadku podejrzenia świadomego zażycia dużej dawki, a także gdy występuje senność lub wymioty. Pacjenci, którzy zażyli 5–7,5 mg/kg m.c. i u których występują jedynie łagodne objawy, powinni być kontrolowani co 2 godziny (do 4 godz. od zażycia leku) pod kątem wystąpienia bardziej nasilonych objawów. Osoby, które przyjęły >7,5 mg/kg m.c., należy skierować na oddział ratunkowy. Węgiel aktywowany można podać pacjentom, u których nie pojawiły się jeszcze objawy zatrucia i którzy nadużyli substancji w ciągu godziny od przyjęcia leku. Wykazano, że stosowanie naloksonu jest szczególnie uzasadnione w depresji oddechowej oraz benzodiazepin – przy drgawkach i hipertermii w przebiegu zespołu serotoninowego [23].

DXM został wprowadzony do leczenia jako lek przeciwkaszlowy w latach 50. dwudziestego wieku. Wkrótce po zarejestrowaniu pojawiły się pierwsze doniesienia o jego nadużywaniu dla celów niemedycznych. Dlatego w latach 70. w USA wycofano z aptek preparat Romilar zawierający czysty DXM [12]. Ze względu jednak na dużą skuteczność terapeutyczną dekstrometorfan jest nadal dostępny w licznych monopreparatach do leczenia suchego kaszlu i jako składnik leków złożonych do leczenia przeziębienia.

W amerykańskim slangu działanie odurzające DXM określa się jako *robo-tripping* (od nazwy – Robitussin). Inne nazwy to Potrójne C (*Triple C*), od „CCC” na tabletkach Coricidin [24], DXM, Dex, Skittles czy „fencyklidyna dla biednych” (*Poor Man's PCP*) [4]. Sporządzony przez Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) raport z 2008 roku, będący częścią *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH), wykazał, iż 5% osób w wieku 12–25 lat przynajmniej raz w życiu stosowało do celów niemedycznych lek OTC zawierający DXM [6]. Wśród użytkowników DXM było więcej chłopców niż dziewcząt. Osoby te deklarowały palenie papierosów lub marihuany, picie alkoholu, zażywanie substancji psychoaktywnych [25]. Polskie doniesienia wskazują na pozyskiwanie przez młodzież informacji o leku od rówieśników lub z Internetu [26].

Objawy działania DXM zależą od dawki. Kolejne 5 faz upojenia to tzw. plateau, gdzie na kolejnych etapach objawy działania substancji są coraz silniejsze (Tab. II). Dwa pierwsze, tzw. niższe plateau, związane są ze słabą i średnią intoksykacją, a wyższe – z nasiloną i z bardzo nasiloną intoksykacją, występującą z objawami dysocjacyjnymi [15].

W niższych dawkach (plateau 1–2; 1,5–7,5 mg/kg m.c.) DXM powoduje zmiany nastroju (pobudzenie, poprawę nastroju), zaburzenia motoryczne (ruchy bardziej płynne lub tzw. chód robota), trudności w artykulacji dźwięków („mamrotanie”, „bełkotanie”), związane ze sztywnością języka i mięśni żwaczy. Pojawiają się omamy wzrokowe, nasilone przy zamkniętych oczach. Zmianie ulega percepcja dotyku i smaku.

Wyższe dawki (plateau 3–4; >7,5 mg/kg m.c.) DXM powodują zaburzenia dysocjacyjne. Mogą skutkować eksterioryzacją (*out-of-body experience*; OOB) i depersonalizacją. Występują omamy wzrokowe, słuchowe, niezborność ruchów, następnie całkowity bezruch i zaburzenia zmysłów. Często pojawiają się objawy dysforyczne i abstynencyjne. Większość osób po zażyciu DXM nie wykazuje pobudzenia ruchowego, a przy próbach poruszania się występują u nich nudności. Obserwowano także zaburzenia pamięci krótkotrwałej i wykonywania złożonych czynności [4, 8, 26, 27].

Jako główny powód przewlekłego zażywania DXM wymienia się poprawę nastroju [8, 28–33]. Psychiczna zależność utrudnia odstawienie leku. Odstawienie może skutkować depresją i bezsennością [8].

Opisano przypadek nadużywania DXM przez 22-letniego mężczyznę z tzw. ryzykownym zażywaniem substancji rekreacyjnych oraz trudnościami w radzeniu sobie ze stresem. Zażywał on butelkę syropu przeciwkaszlowego średnio co 4 godziny. Rezultatem były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, bezsenność, częste oddawanie moczu, problemy z mową i skupianiem wzroku. Wystąpiła ataksja uniemożliwiająca sprawne poruszanie się [30].

Należy podkreślić, że w części opisanych przypadków osoby uzależnione już wcześniej nadużywały innych substancji psychoaktywnych [28, 30, 32], w tym alkoholu [3, 8, 31] lub stwierdzano u nich zaburzenia psychiczne [30, 31].

Osoby nadużywające DXM decydują się niekiedy na ekstrakcję czystej substancji z tabletek dostępnych bez recepty. Najbardziej znaną metodą jest tzw. *Agent Lemon*, nazwana tak ze względu na cytrynowy smak produktu. W wyniku dwufazowej reakcji

Tabela II

Objawy działania dekstrometorfanu w zależności od dawki [4, 7, 8, 27]

Table II

Dextromethorphan use symptoms depend on the ingested dose

| Stadium <i>Plateau</i> | Dawka <i>Dose</i> (mg/kg m.c./b.m.) | Objawy <i>Symptoms</i> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 1,5–2,5 | nieznaczny efekt stymulujący: zwiększenie czujności, niepokój, euforia; zaburzenia percepcji – dźwięki wydają się być głębsze i bogatsze; ruchy są bardziej płynne, o dużym zakresie – tzw. <i>sea legs</i> <i>slight stimulatory effect: increased alertness, anxiety, euphoria; disorders of perception – sounds seem to be deeper and richer; fluid, sweeping motions – so-called “sea legs”</i> |
| 2 | 2,5–7,5 | omamy, zaburzenia równowagi, pobudzenie, nasilają się doznania słuchowe i wzrokowe <i>hallucinations, vertigo, agitation, worsening of visual and auditory sensations</i> |
| 3 | 7,5–15 | objawy dysocjacyjne, zaburzenia wzrokowe, słuchowe i kognitywne, okresy półświadomości, mistyczne doznania i opóźniony czas reakcji; może powodować manię lub napady paniki <i>dissociative symptoms, visual, auditory and cognitive disorders, periods of semi-consciousness, mystical experiences, delayed reaction time; mania or panic attacks</i> |
| 4 | >15 | nasilone objawy dysocjacyjne, omamy i eksterioryzacja (<i>out-of-body experience – OOB</i>), przypominające te po zażyciu fencyklidyny lub ketaminy; ataksja <i>severe dissociative symptoms, hallucinations and out-of-body experience (like those after phencyclidine and ketamine); ataxia</i> |
| Sigma | utrzymywanie wysokiego stężenia leku/ <i>high drug concentration</i> 2,5–7,5 mg co 9–12 godz./ <i>every 9–12 hrs</i> | nasilone objawy dysocjacyjne, wyciszenie emocji, widzenie stroboskopowe (przedmioty wydają się poruszać, oświetlane intensywnym, migającym światłem) i omamy słuchowe; stan może być nieprzyjemny dla zażywających, duża część z nich nie zdecydowałaby się powtórzyć tego doświadczenia <i>severe dissociative symptoms, lack of emotions, stroboscopic effect and auditory hallucinations; condition may be uncomfortable, a large part of users would not repeat this experience</i> |

powstaje wodorocytrynian DXM – czyli tzw. *Dxemon juice* [34].

Ziaee i wsp. odnotowali, że spośród 53 młodych osób nadużywających DXM u 46,5% stwierdzono uzależnienie psychiczne, a 32,6% – zażywało lek „rekreacyjnie”. Do najczęstszych objawów, występujących u ponad połowy badanych, należały omamy i *flashbacki*. Opisywano także dyskineze, zaburzenia mowy, euforię, apatię, bezsenność, koszmary nocne. Do rzadszych objawów należały napady paniki, trudności w uczeniu się, drżenie, żółtaczkę, pokrzywka, bóle mięśniowe, zaburzenia libido (zwykle obniżone). Obserwowano nadaktywność i chęć tańczenia [35]. Stwierdzono, że długotrwałe, częste zażywanie DXM w dużych dawkach może prowadzić do psychozy toksycznej i innych problemów psychicznych [24]. Najczęstszymi objawami abstynencyjnymi są bezsenność, dysforia i obniżenie nastroju [21].

Długotrwałe stosowanie DXM wywiera ujemny wpływ na funkcje kognitywne [8, 36]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że DXM długotrwałe podawany *per os* powodował upośledzenie uczenia się, a u podłoża tego procesu leżał wzrost ekspresji receptorów NMDAR1 w korze przedczołowej i hipokampie [37]. Badania kliniczne wykazały, że zażycie DXM powoduje objawy przypominające upojenie alkoholowe – zarówno u osób uzależnionych od alkoholu, jak i u osób z grupy kontrolnej. Jednak „głód” (*craving*) wystąpił jedynie wśród alkoholików [38]. Wolfe i Caravati opisali przypadek 23-letniego mężczyzny uzależnionego psychicznie od DXM. Pacjent regularnie przez 5 lat zażywał lek w dawce nawet do 2880 mg dziennie. Po zażyciu 2160 mg (31 mg/kg m.c.) i wypiciu alkoholu wystąpiły u niego objawy pobudzenia i omamy. Podwyższona temperatura ciała i wzrost ciśnienia tętniczego krwi, wzmożona potliwość,

oczołpaś towarzyszyły objawom neuropsychiatrycznym: nasilonym odruchom, ataksji, facykulacjom mięśniowym. Chorego leczono skutecznie, podając doustnie węgiel aktywowany oraz dożylnie tiaminę i nalokson. Objawy ustąpiły w ciągu jednej doby [8].

DXM, pomimo wywoływania tachyfilaksji, rzadko skutkuje uzależnieniem fizycznym. Zaobserwowano przypadki uzależnienia psychicznego oraz występowania objawów abstynencyjnych [3, 4, 8, 39]. Mutschler i wsp. opisali przypadek 44-letniego mężczyzny zażywającego DXM w ilościach do 1,8 g dziennie przez 6 lat. U pacjenta podczas detoksykacji pojawiły się objawy abstynencyjne: „głód leku”, obfite pocenie się, nudności, nadciśnienie tętnicze i tachykardia [3]. Przypuszcza się, że u molekularnych podstaw rozwoju uzależnienia od DXM leży wzmocnienie neuroprzeżywalności glutaminergicznego i osłabienie GABA-ergicznego [3].

Benzydamina

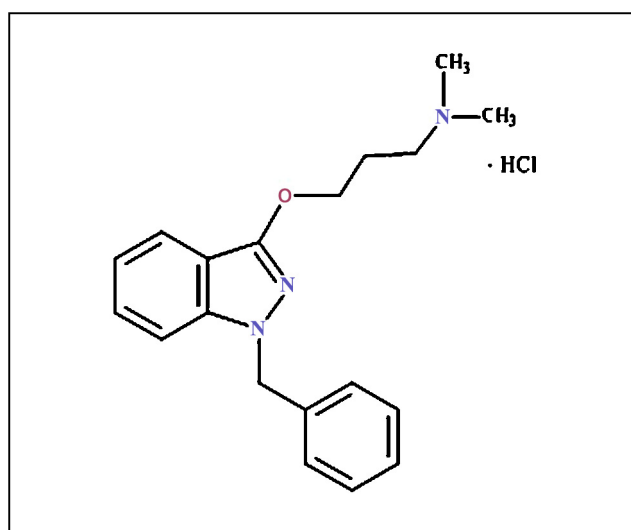
Benzydamina (chlorowodorek 1-benzylo-3-[3-(dimetylo-amino)-propoksy]-1H-indazolu) jest indolowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym [40], nie wpływającym na aktywność cyklooksygenazy i lipooksygenazy w szlaku przemian kwasu arachidonowego [40] (Ryc. 2). Jego działanie przeciwzapalne polega na hamowaniu uwalniania cytokin prozapalnych (czynnika martwicy nowotworów – *tumor necrosis factor*; TNF- α i interleukiny IL-1 β) poprzez

zablokowanie degranulacji i agregacji fagocytów [41]. Hamuje również fosfolipazę A2 – podobnie do glikokortykoidów, ale słabiej i niespecyficzniej, wpływając przez to na główny szlak syntezy prostaglandyn i leukotrienów [42]. Wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe [41] oraz przeciwzakrzepowe – dzięki hamowaniu działania czynnika aktywującego płytki (*platelet-activating factor*; PAF) i TNF [40].

Tantum Rosa, preparat zawierający benzydaminę, jest używany w ginekologii do irygacji pochwy, w profilaktyce okołoperacyjnej oraz w zapaleniach sromu i pochwy. Natomiast preparaty w postaci pastylek, roztworów i aerozoli stosowane są w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła [43]. Benzydamina znalazła również zastosowanie w łagodzeniu bólu pourazowego i obrzęków.

Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie we krwi osiąga po 2–4 godzinach, a $T_{1/2}$ wynosi około 8 godzin [44]. Po podaniu doustnym biodostępność benzydminy wynosi 87%.

Wchłanianie leku przy zastosowaniu miejscowym (płyn do płukania jamy ustnej, roztwór do irygacji pochwy) jest niskie i nie przekracza 10% [45]. Warto zauważyć, że przypadkowe lub zamierzone spożycie środka, przeznaczonego do wchłaniania przez skórę lub błony śluzowe, może skutkować wysoką ekspozycją i powodować nasilone działania niepożądane. Chlorowodorek benzydminy jest metabolizowany



Ryc. 2. Wzór chemiczny chlorowodoru benzydminy
Fig. 2. Chemical structure of benzydamine hydrochloride

w wątrobie i eliminowany głównie przez nerki. Po 24 godzinach wydalone zostaje ok. 40% dawki [44, 46].

W Polsce lek jest dostępny m.in. w formie saszetek, z których sporządza się płyn do irygacji pochwy (Tantum Rosa[®], 500 mg). Po zażyciu *per os* 1–4 opakowań preparatu rozpuszczonych w wodzie mogą pojawić się omamy i euforia [47]. Ze względu na obecność substancji pomocniczych roztwór bywa poddawany wstępnemu oczyszczaniu domowymi metodami, np. za pomocą zwykłej bibułki do filtracji. Po zażyciu roztworu Tantum Rosa w celu zabicia nieprzyjemnego, gorzkiego smaku pije się soki owocowe lub spożywa słodycze. Rekreacyjne zażywanie leku obserwuje się stosunkowo często w Rumunii [48]. We Włoszech zanotowano wzrost liczby zatruć chlorowodorkiem benzydaminą, który początkowo przypisywano niewłaściwemu sposobowi użytkowania, związanemu z wprowadzającą w błąd reklamą substancji [49]. Niemniej bardziej prawdopodobne jest występowanie zjawiska częstszego stosowania go w celach „rekreacyjnych” [47].

Najwięcej przypadków zażywania chlorowodoru benzydaminą w celu odurzania się opisano w Brazylii. Lek rekomendowany w leczeniu bólu i przewlekłych procesów zapalnych, jest dostępny na receptę w postaci tabletek i kropli o zawartości benzydaminą odpowiednio: 50 mg i 30 mg/ml [46]. Jak wskazuje praktyka, recepta nie zawsze jest niezbędna do uzyskania preparatu z apteki. Ponadto benzydamina występuje w preparatach OTC jako proszek i płyn do irygacji pochwy (o zawartości odpowiednio: 500 mg i 500 mg/10 ml). Z tych form leku zwykle korzystają młode osoby. Do halucynogennego działania leku nawiązuje się w tytułach piosenek brazylijskich zespołów muzycznych, mianem Benflogin (nazwa handlowa preparatu benzydaminą) bywa określana także młodzieżowa impreza w atrakcyjnej dzielnicy Rio de Janeiro pod sloganem *Shoo boredom now* („Przełoń nudę”) [50]. Opublikowane w 2009 r. wyniki badań brazylijskich wskazują, że prawie 3% z niespełna 3 tysięcy nastolatków z ubogich środowisk przynajmniej raz w życiu zażyło w celach „rekreacyjnych” preparat zawierający benzydaminę. Głównie byli to chłopcy (79,5%) w wieku 15–18 lat (91%). Najczęściej obserwowany efekt działania benzydaminą to omamy z niespecyficznymi zaburzeniami zmysłowymi opisywanymi jako „tripy”. U 75% badanych wystąpiły objawy niepożądane. Lek zazwyczaj był uzyskiwany z aptek bez recepty. Średnia dawka wynosiła 100–2000 mg benzydaminą [50]. Należy zauważyć, że badania wykazały korelacje

między zażywaniem rekreacyjnym benzydaminą a brakiem więzi rodzinnych, wagarowaniem i długim czasem spędzonym poza domem. Część badanych łączyła lek z innymi substancjami, głównie alkoholem, w celu wzmocnienia efektu psychotropowego [50]. Benzydamina jest popularna również na „drugim biegunie” społeczeństwa – wśród uczniów z elitarnych szkół. O tym, że nie stronią oni od tej substancji, świadczą wyniki ankiet przeprowadzonych wśród młodzieży w wieku 12–18 lat z prywatnych szkół w Sao Paulo. Wykazały one, że 2,3% osób z ponad 5 tysięcy uczniów przyjmowało lek w celach „rekreacyjnych”. Analogicznie jak w poprzednim badaniu zjawisko to znacznie częściej dotyczyło uczniów, którzy pili również alkohol, stosowali środki wziewne czy palili tytoń lub marihuanę [51].

Aktualnie jednym z głównych źródeł wiedzy o leku jest Internet. W celu oceny profilu osób zażywających benzydaminę rekreacyjnie przeanalizowano dane 385 członków brazylijskiego serwisu społecznościowego. Byli to głównie mężczyźni w wieku 18–20 lat, zażywający 16–20 tabletek leku, czasami łącznie z alkoholem. Występowały u nich omamy, bezsenność i objawy żołądkowo-jelitowe [52]. Jest to zgodne z profilem użytkowników przedstawionym dekadę wcześniej [52]. Z kolei badania Psychonaut, przeprowadzone w 8 państwach europejskich, pozwoliły ocenić zjawisko dzielenia się informacjami o substancjach odurzających i zakupach legalnych i nielegalnych substancji za pośrednictwem Internetu [48]. Wykazały one rosnącą liczbę przypadków nadużywania preparatu Tantum Rosa w celach rekreacyjnych. Obserwacje można odnieść jedynie do nielicznych państw, w których jest on dostępny [48].

Maksymalna dawka dzienna przy doustnym zażywaniu benzydaminą wynosi 200 mg. W dawkach powyżej 500 mg lek wykazuje działanie deliryczne i stymulujące ośrodkowy układ nerwowy (OUN), wywołując euforię, omamy słuchowe i wzrokowe [48]. Objawy po zażyciu benzydaminą bywają porównywane do tych, które występują po niewielkich dawkach DXM [46]. Opisywano wystąpienie efektów świetlnych przy ruchach gałki ocznej – nazywanych *Bruce Lee effect*, w których sceny w zwolnionym tempie przesuwają się „klatka po klatce” [53]. Mogą także przybierać postać „przeciągania światła” [54]. Alkohol może dodatkowo nasilać efekty działania benzydaminą. Przy wyższych dawkach, powyżej 1 g, u pacjentów zaobserwowano spowolnienie ruchowe i omamy wywołane bodźcami świetlnymi, którym nierzadko towarzyszył

lęk [54]. Po ustąpieniu działania pojawiało się złe samopoczucie, osłabienie, drżenie rąk i bezsenność [54]. W dzień po rekreacyjnym zażyciu leku mogą występować zawroty głowy, bóle brzucha i brak apetytu [53]. Pacjenci zażywający lek rekreacyjnie często skarżą się na bezsenność [44, 50]. Przedawkowanie może powodować niepokój, lęk, zaburzenia widzenia, omamy i drgawki [44]. U dzieci, które przypadkowo zażyły benzydaminę, zaobserwowano drażliwość, nadpobudliwość na bodźce zewnętrzne, brak koordynacji ruchowej, a następnie senność i hipotonię mięśniową [53]. Gómez-López i wsp. opisali przypadek 6-letniej dziewczynki, która przypadkowo spożyła 500 mg benzydaminę w postaci proszku do sporządzania roztworu do irygacji. U dziecka początkowo pojawiły się wymioty, a następnie omamy wzrokowe i dotykowe (cenes-tetyczne), które samoistnie ustąpiły w ciągu 17 godzin [44].

Mechanizm działania psychodelicznego benzydaminę, polegający na powstawaniu „wewnętrznych obrazów”, jest nieznaną. Sugeruje się, że wzmacnia ona powstawanie potencjałów w korze wzrokowej po zadziaaniu bodźca świetlnego, równocześnie hamując wewnątrzkorowe przesyłanie impulsów. Inna hipoteza zakłada upośledzenie kontrolowania przez pień mózgu dochodzących bodźców [40].

Dzięki strukturalnemu podobieństwu do serotoniny, benzydamina – podobnie jak inne substancje zawierające grupę indolową, np. LSD – może pobudzać receptory serotoninowe 5-HT_{2A} wywierając działanie psychoaktywne.

W wyższych dawkach (200–250 mg) zwiększa aktywność dopaminergiczną w układzie limbicznym, co prowadzi do zmiany postrzegania rzeczywistości i omamów. Wraz ze zmniejszeniem się stężenia neuroprzekaznika, euforia ustaje i pojawia się zmęczenie, senność i niepokój [53].

Mota i wsp. opisali przypadek mężczyzny, u którego po zażyciu wraz z alkoholem dużej liczby tabletek zawierających benzydaminę wystąpiły omamy wzrokowe (kolorowe światła; przerażające wizje). Po zakończeniu działania leku pojawiła się bezsenność, silne bóle brzucha i depresja. U pacjenta wystąpiły ponadto charakterystyczne dla leków psychodelicznych zaburzenia percepcji, tzw. *flash-backi* [53]. Omamy wzrokowe po zadziaaniu bodźca świetlnego w ciemności mogą utrzymywać się jeszcze przez długi czas (miesiące) po zażyciu benzydaminę [54]. Podobny przypadek został opisany przez Saldanha. Pacjent relacjonował zaburzenia widzenia

i omamy występujące 30 minut po zażyciu 400–1000 mg benzydaminę wraz z alkoholem [55].

22-letni mężczyzna, z historią rekreacyjnego zażywania substancji, po przyjęciu doustnym preparatu Tantum Rose był pobudzony i miał omamy wzrokowe utrzymujące się jeszcze przez pół doby po przyjęciu do szpitala. Po ich ustąpieniu u pacjenta utrzymywało się osłabienie siły mięśniowej, głównie kończyn dolnych. Ustąpiło ono dopiero po 2 dobach hospitalizacji [40].

Ze względu na rozpowszechnienie substancji w Brazylii, w latach 2002–2005 zarejestrowano w tym kraju 105 przypadków zatrucia chlorowodorkiem benzydaminę [53]. Obserwowano takie objawy, jak nudności, uczucie pieczenia i ból w nadbrzuszu, zgaga. Opisywano również przypadki występowania rumienia, wysypki, nadwrażliwości na światło, pokrzywki, skurczu oskrzeli i zaburzeń czynności nerek.

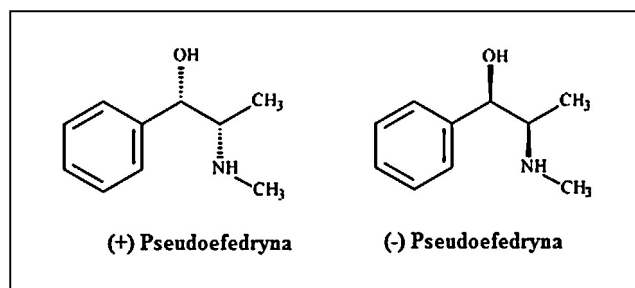
Przy przedawkowaniu benzydaminę zaleca się płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego. Jednakże skuteczność tych metod jest wysoka tylko w ciągu pierwszej godziny od zatrucia. Po płukaniu żołądka można również zastosować sole przeczyszczające lub sorbitol. W celu przyspieszenia eliminacji stosuje się również alkalizację moczu i wzmożenie diurezy [44].

Pseudoefedryna

Pseudoefedryna (*S,S*)-2-metylamino-1-fenylpropan-1-ol) obkurcza błony śluzowe nosa i zatok przynosowych [56] (Ryc. 3). W Polsce jest dostępna bez recepty w tabletkach à 60 mg (Apselan, Sudafed) oraz w połączeniu z lekami przeciwbólowymi i antyhistaminowymi (Actifed, Cirrus, Gripex, Modafen). Maksymalna dawka wynosi 240 mg/dobę [57].

Pseudoefedryna jest stereoizomerem efedryny, ale działa słabiej obkurczająco na naczynia krwionośne i wywiera mniejszy wpływ na OUN niż efedryna [58]. $T_{1/2}$ wynosi 3–16 godzin. Lek jest częściowo metabolizowany przez enzymy mikrosomalne wątroby do *nor*-pseudoefedryny i eliminowany z moczem [56]; 88% zażytej dawki jest wydalane w niezmienionej postaci. Biodostępność sięga 100% [57]. Działając na OUN, pseudoefedryna daje odczucie przyływu energii, poprawia nastrój, zwiększa motywację do działania [59].

Jak zaobserwowano już wiele lat temu, nadużywanie lub duże dawki pseudoefedryny podawane doustnie lub donosowo mogą powodować



Ryc. 3. Wzór chemiczny pseudoefedryny
 Fig. 3. Chemical structure of pseudoephedrine

niekorzystne objawy ze strony OUN, takie jak długo utrzymujące się omamy, bezsenność i nadmierne pobudzenie, a także psychozy [58]. Podobnie jak inne związki psychostymulujące z grupy amfetamin (*amphetamine-like stimulants* – ALS), pseudoefedryna pobudza układ współczulny do reakcji typu „walcz albo uciekaj” (*fight-or-flight*): przyspiesza oddech i pracę serca, kurczy naczynia krwionośne, rozszerza oskrzela i podnosi poziom glukozy we krwi [60]. Zaobserwowano również, że może przyczynić się do wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu [57]. Ponadto, pseudoefedryna stosowana w dawkach terapeutycznych może wywoływać, szczególnie u dzieci, działania niepożądane: bóle i zawroty głowy, przyspieszenie akcji serca, nadmierne pobudzenie, bezsenność, omamy [58]. Mogą wystąpić również drgawki, zaburzenia rytmu serca oraz zapaść sercowo-naczyniowa [57].

Do objawów przedawkowania pseudoefedryny należą: senność, nadmierna potliwość, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, a nawet śpiączka. U osób starszych może dojść do depresji funkcji OUN, omamów i drgawek [56].

Sankey i wsp. (1984) opisali przypadki trojga dzieci w wieku 2–3 lat, u których wystąpiły halucynozy „pasożytnicze” (atakujące ich pająki i insekty) po zażyciu dostępnego OTC leku zawierającego pseudoefedrynę i triprolidynę, stosowanego w stanach zapalnych błony śluzowej nosa. Podejrzewa się, że osoby cierpiące na fenylketonurię, ze względu na zaburzony metabolizm amin katecholowych, mogą prezentować bardziej nasilone objawy w postaci bardzo silnego pobudzenia czy dezorientacji [58].

Podobną reakcję zaobserwowano u 27-letniego pacjenta z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Mężczyzna regularnie zażywał syrop zawierający pseudoefedrynę i triprolidynę ze względu na jego relaksujące działanie oraz zmiany percepcji

dźwięków i kolorów. Po zwiększeniu dawki do ok. 2 butelek syropu dziennie, wystąpiły urojenia prześladowcze i omamy słuchowe. Wraz z zaprzestaniem nadużywania leku objawy ustąpiły [61].

Przy stosowaniu preparatów zawierających pseudoefedrynę zagrożenie stanowi współwystępowanie zaburzeń wątroby lub nerek. Opisano przypadek 64-letniego pacjenta z niewydolnością nerek, który z powodu nieżyty nosa zażywał dawkę 240 mg pseudoefedryny dziennie. U mężczyzny, oprócz nietypowego zachowania, pojawiły się również drgawki miokloniczne. Przemawia to za bezwzględną koniecznością informowania pacjentów, którzy stosując tego typu leki, kupowane bez recepty, nie są świadomi faktu, że zmieniony metabolizm może przyczynić się do wystąpienia objawów przypominających nadużycie substancji [62].

Webb i Dubose opisali przypadek 32-letniego mężczyzny cierpiącego na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*; ADHD) oraz zaburzeniami depresyjnymi. Pseudoefedryna zażyta ze względu na alergię okazała się mieć wpływ również na poprawę nastroju. W 27-punktowej skali depresji *The Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician Rating* (QIDSC) jego wynik polepszył się z 7 punktów (łagodnej depresji) do 3. Po dwóch tygodniach terapii pacjent odstawił lek. Pojawiły się objawy abstynencyjne: senność, zmęczenie, obniżona koncentracja. Wynik w skali QIDSC pogorszył się i wskazywał na umiarkowaną depresję (16 pkt). Jednakże, po 4 dniach objawy abstynencyjne ustały, a nastrój wrócił do stanu przed zażyciem leku [59].

O potencjale uzależniającym pseudoefedryny świadczy przypadek 37-letniej kobiety, która nadużywała tę substancję ze względu na jej euforyzujące działanie. Przez 5 lat regularnie zwiększała dawki, dochodząc do 3000–4500 mg pseudoefedryny dziennie

(100–150 tabletek à 30 mg). Próba nagłego odstawienia leku skutkowała obniżonym nastrojem, zmęczeniem i omamami wzrokowymi [63].

Metodą pozwalającą na wykrycie pseudoefedryny i jej metabolitu, *nor*-pseudoefedryny w surowicy i moczu jest chromatografia gazowa. Zastosowanie znajduje również chromatografia cieczowa [57].

Aktualnie badania dotyczące pseudoefedryny koncentrują się na większym zagrożeniu: zażywaniu otrzymywanych z tej substancji związków – efedronu (metylokatononu) i metamfetaminy.

Efedron jest otrzymywany w wyniku domowej produkcji z pseudoefedryny utlenionej nadmanganianem potasu w obecności kwasu (np. octu lub kwasu acetyloasaliicylowego) [64].

Produkt należy do grupy amfetaminopodobnych stymulantów. Wiąże się to zarówno z wpływem na podwyższenie nastroju i napędu psychoruchowego, z euforią, halucynacjami, jak i z efektami sympatykomimetycznymi: zmniejszeniem zapotrzebowania na jedzenie i sen [65, 66]. Warto również zauważyć, że konsekwencją przewlekłego stosowania efedronu jest nieodwracalne uszkodzenie jąder podstawnych mózgu przez mangan zawarty w mieszaninie poreakcyjnej. Skutkuje to wystąpieniem parkinsonizmu cechującego się brakiem odpowiedzi na lewodopę [66].

Podsumowanie

Doniesienia na temat rekreacyjnego zażywania leków OTC są coraz częstsze. W Polsce bardzo liczne są przypadki nadużywania dekstrometofanu, stosunkowo częste pseudoefedryny i produkowanego z niej efedronu, a sporadyczne – benzydminy; te ostatnie przypadki nie powinny być jednak lekceważone.

Ze względu na dostępność bez recepty powyższych substancji, pacjenci postrzegają je jako bezpieczne i pozbawione działań niepożądanych, nawet przy przewlekłym stosowaniu i w dużych dawkach. Działanie psychoaktywne czyni z nich również popularną alternatywę dla tzw. dopalaczy. Ważne jest zidentyfikowanie „grupy ryzyka”, czyli pacjentów skłonnych do pozaterapeutycznego nadużywania leków, po to, by lekarze nie zalecali im leków, które mogą działać odurzająco.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to order.

Nie występują zjawiska *ghostwriting* i *guest authorship*/No ghostwriting and guest authorship declared.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Nie występuje/None declared.

Finansowanie/Financial support

Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503/3-011-01/503-01).

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej odnoszącymi się do badań z udziałem ludzi, dyrektywami EU dotyczącymi ochrony zwierząt używanych do celów naukowych, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz z zasadami etycznymi określonymi w Porozumieniu z Farmington w 1997 roku.

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects; EU Directive (210/63/EU) on protection of animals use of scientific purposes; Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals; the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997.

Piśmiennictwo/References

- [1] Quintero G. Rx for a party: A qualitative analysis of recreational pharmaceutical use in a collegiate setting. *Journal of American College Health* 2009;58(1):64–70.
- [2] Bem JL, Peck R. Dextromethorphan. An overview of safety issues. *Drug Safety* 1992;7(3):190–9.
- [3] Mutschler J, Koopmann A, Grosshans M, Hermann D, Mann K, Kiefer F. Dextromethorphan Withdrawal and Dependence Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010;107(30):537–40.
- [4] Romanelli F, Smith KM. Dextromethorphan abuse: clinical effects and management. *Journal of American Pharmacists Association* 2009;49(2):20–5.
- [5] Siu A, Drachtman R. Dextromethorphan: a review of N-methyl-dapartate receptor antagonist in the management of pain. *CNS Drugs Reviews* 2007;13(1):96–106.
- [6] Banken JA, Foster H. Dextromethorphan. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1139:402–11.
- [7] Reissig CJ, Carter LP, Johnson MW, Mintzer MZ, Klinedinst MA, Griffiths RR. High doses of dextromethorphan,

- an NMDA antagonist, produce effects similar to classic hallucinogens. *Psychopharmacology* 2012;223(1):1–15.
- [8] Wolfe TR, Caravati EM. Massive dextromethorphan ingestion and abuse. *Journal of Emergency Medicine* 1995;13(2):174–6.
- [9] Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addiction Biology* 2005;10(4):325–7.
- [10] Roberge RJ, Hirani KH, Rowland 3rd PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *Journal of Emergency Medicine* 1999;17(2):285–8.
- [11] Kirages TJ, Sule HP, Mycyk MB. Severe manifestations of Coricidin intoxication. *American Journal of Emergency Medicine* 2003;21(6):473–5.
- [12] Schwartz RH. Adolescent abuse of dextromethorphan. *Clinical Pediatrics* 2005;44(7):565–8.
- [13] Amaladoss A, O'Brien S. Cough syrup psychosis. *Canadian Journal of Emergency Medicine* 2011;13(1):53–6.
- [14] Ghosh AK, Peh LH. Dextromethorphan: abusing the overused. *Singapore Medical Journal* 2011;52(2):135.
- [15] Logan BK, Yeakel JK, Goldfogel G, Frost MP, Sandstrom G, Wickham DJ. Dextromethorphan abuse leading to assault, suicide, or homicide. *Journal of Forensic Sciences* 2012;57(5):1388–94.
- [16] Schwartz AR, Pizon AF, Brooks DE. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *Clinical Toxicology* 2008;46(8):771–3.
- [17] Koyuncuoglu H, Saydam B. The treatment of heroin addicts with dextromethorphan: a double-blind comparison of dextromethorphan with chlorpromazine. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology* 1990;28(4):147–52.
- [18] Elliott K, Hynansky A, Inturrisi CE. Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain* 1994;59(3):361–8.
- [19] Manaboriboon B, Chomchai C. Dextromethorphan abuse in Thai adolescents: A report of two cases and review of literature. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2005;88:S242–5.
- [20] Schneider SM, Michelson EA, Boucek CD, Ilkhanipour K. Dextromethorphan poisoning reversed by naloxone. *American Journal of Emergency Medicine* 1991;9(3):237–8.
- [21] Cranston JW, Yoast R. Abuse of dextromethorphan. *Archives of Family Medicine* 1999;8(2):99–100.
- [22] Tomczak E, Wiergowski M, Jankowski Z, Wilmanowska JK. Dekstrometorfan (DXM): nowe metody odurzenia się nastolatków – opis przypadku. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii* 2012;62:197–202.
- [23] Chyka PA, Erdman AR, Manoguerra AS, Christianson G, Booze LL, Nelson LS, et al. Dextromethorphan poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 2007;45(6):662–77.
- [24] Center for Substance Abuse Research (CESAR) Dextromethorphan 2005. <http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/dxm.asp> (available: 16.02.2015).
- [25] Falck R, Li L, Carlson R, Wang J. The prevalence of dextromethorphan abuse among high school students. *Pediatrics* 2006;118(5):2267.
- [26] Łukasik-Głębocka M, Sommerfeld K. Ostre zatrucie deksrometorfanem w materiale Oddziału Toksykologii i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu. *Przegląd Lekarski* 2009;66(10):853–6.
- [27] Erowid, The Dextromethorphan FAQ 2001. <https://www.erowid.org/chemicals/dxm/faq/> (available: 16.02.2015).
- [28] Craig DF. Psychosis with Vicks Formula 44-D abuse. *Canadian Medical Association Journal* 1992;146(7):1199–2000.
- [29] Fleming PM. Dependence on dextromethorphan hydrobromide. *British Medical Journal* 1986;293(6547):597.
- [30] Helfer J, Kim OM. Psychoactive abuse potential of Robitussin DM. *American Journal of Psychiatry* 1990;147(5):672–3.
- [31] Navarro A, Perry C, Bobo WV. A case of serotonin syndrome precipitated by abuse of the anticough remedy dextromethorphan in a bipolar patient treated with fluoxetine and lithium. *General Hospital Psychiatry* 2006;28(1):78–87.
- [32] Orrell MW, Campbell PG. Dependence on dextromethorphan hydrobromide. *British Medical Journal* 1986;293:1242–3.
- [33] Walker J, Yatham LN. Benlylin (dextromethorphan) abuse and mania. *British Medical Journal* 1993;306:896.
- [34] Hendrickson RG, Cloutier RL. “Crystal dex”: free-base dextromethorphan. *Journal of Emergency Medicine* 2007;32(4):393–6.
- [35] Ziaee V, Akbari Hamed E, Hoshmand A, Amini H, Kebriaeizadeh A, Saman K. Side effects of dextromethorphan abuse, a case series. *Addictive Behavior* 2005;30(8):1607–13.
- [36] Hinsberger A, Sharma V, Mazmanian D. Cognitive deterioration from long-term abuse of dextromethorphan: a case report. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 1994;19(5):375–7.
- [37] Zhang TY, Cho HJ, Lee S, Lee JH, Choi SH, Ryu Vm Yoo SB, et al. Impairments in water maze learning of aged rats that received dextromethorphan repeatedly during adolescent period. *Psychopharmacology* 2006;191(1):171–9.
- [38] Soyka M, Bondy B, Eisenburg B, Schütz CG. NMDA receptor challenge with dextromethorphan – subjective response, neuroendocrinological findings and possible clinical implications. *Journal of Neural Transmission* 2000;107(6):701–14.
- [39] Desai S, Aldea D, Daneels E, Soliman M, Braksmajer AS, Kopes-Kerr CP. Chronic addiction to dextromethorphan cough syrup: a case report. *Journal of the American Board of Family Medicine* 2006;19(3):320–3.
- [40] Sein Anand J, Głębocka-Łukasik M, Korolkiewicz RP. Recreational abuse with benzydamine hydrochloride (Tantum Rosa). *Clinical Toxicology* 2007;45(2):198–9.
- [41] Riboldi E, Frascaroli G, Transidico P, Luini W, Bernasconi S, Mancini F, et al. Benzydamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *British Journal of Pharmacology* 2003;140(2):377–83.
- [42] Müller-Peddinghaus R. [New pharmacologic and biochemical findings on the mechanism of action of the non-steroidal antiphlogistic, benzydamine. A synopsis]. *Arzneimittelforschung* 1987;37(5A):635–45.
- [43] Barwina M, Habrat B, Sein Anand J. Nadużywanie benzydamin. *Alkoholizm i Narkomania* 2014;27(1):77–87.
- [44] Gómez-López L, Hernández-Rodríguez J, Pou J, Nogué S. Acute overdose due to benzydamine. *Human & Experimental Toxicology* 1999;18(7):471–3.

- [45] Baldock GA, Brodie RR, Chasseaud LF, Taylor T, Walmsley M, Catanese B. Pharmacokinetics of benzydamine after intravenous, oral and topical doses to human subjects. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1991;12(7):481–92.
- [46] Ache, BENFLOGIN[®] cloridrato de benzidamina 2007. <http://www.ache.com.br/Downloads/LeafletText/23/bu%20benflogin2671504.pdf> (available: 02.09.2014).
- [47] Schifano F, Corazza O, Marchi A, Di Melchiorre G, Sferazza E, Enea A, et al. Analisi dei report online relativi al potenziale uso errato della benzidamina. *Rivista di Psichiatria* 2013;48(3):182–6.
- [48] Psychonaut Web Mapping Research Group. *Psychonaut Web Mapping Project: Final report*. London UK: Institute of Psychiatry, King's College London; 2010.
- [49] Settimi L, Davanzo F, Lauria L, Casini ML, Ferrazin F. Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: analysis of cases managed by a National Poison Control Centre. *BMJ Open* 2012;2:e000204.
- [50] Opaleye ES, Noto AR, Sanchez ZM, Moura YG, Galduróz JC, Carlini EA. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2009;31(3):208–13.
- [51] Opaleye ES, Sanchez ZM, Moura YG, Locatelli DP, Noto AR. An anti-inflammatory as a recreational drug in Brazil. *Addiction* 2010;106(1):225.
- [52] Souza JF, Marinho CL, Guilam MC. Consumo de medicamentos e internet: análise crítica de uma comunidade virtual. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2008;54(3):225–31.
- [53] Mota DM, da Costa AA, dos Santos Teixeira C, Bastos AA, Dias MF. Usi abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010;15(3):717–24.
- [54] Łukasik-Głębocka M. Dekstrometorfan i benzydamina – nowe substancje odurzające. *Serwis Informacyjny Narkomania* 2008;41(2). <http://www.narkomania.org.pl/czytelnia/dekstrometorfan-benzydamina-nowe-substancje-odurzajace>. (available: 16.02.2015).
- [55] Saldanha VB, Plein FA, Jornada LK. Non-medical use of benzydamine: a case report. *Jornal Brasileiro Psiquiatria* 1993;42(9):503–5.
- [56] Drug Information Online *Pseudoephedrine* 2009. www.drugs.com/ppa/pseudoephedrine-d-isoephedrine.html (available: 16.02.2015).
- [57] Baselt CR. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 9th Edition, Seal Beach, CA: Biomedical Publications; 2011.
- [58] Sankey RJ, Nunn AJ, Sills JA. Visual hallucinations in children receiving decongestants. *British Medical Journal* 1984;288:1369.
- [59] Webb J, Dubose J. Symptoms of major depression after pseudoephedrine withdrawal: A case report. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2013;25: E54–5.
- [60] Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Neurologic Clinics* 2011;29(3): 641–55.
- [61] Leighton KM. Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *British Medical Journal* 1982;284:789–90.
- [62] Sica DA, Comstock TJ. Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *American Journal of the Medical Sciences* 1989;298(4):261–3.
- [63] Diaz MA, Wise TN, Semchysyn GO. Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. *American Journal of Psychiatry* 1979;136 (9):1217–8.
- [64] Varlibas F, Delipoyraz I, Yuksel G, Filiz G, Tireli H, Gecim NO. Neurotoxicity following chronic intravenous use of “Russian Cocktail”. *Clinical Toxicology* 2009;47: 157–60.
- [65] Myślicka D, Żuk M, Dziurkowski M. Uzależnienie od efedronu – opis przypadku. *Psychiatria Polska* 2011;14 (1):79–85.
- [66] Sikk K, Haldre S, Aquilonius SM, Taba P. Manganese-Induced Parkinsonism due to Ephedrone Abuse. *Parkinson's Disease* 2011;ID865319. doi:10.4061/2011/86531927 (1): 77–87.