

Bogdan Szukalski, Ewa Taracha

Laboratoryjna kontrola abstynencji narkomanów podczas długotrwałej terapii metadonem

Wstęp

Ważnym elementem programu metadonowego jest zaplecze laboratoryjne pozwalające na szybką kontrolę abstynencji pacjentów otrzymujących metadon, gdyż wynik badania materiału pobranego od pacjenta powinien dotrzeć do lekarza w dniu przesłania moczu (a właściwie już w 1-2 godz. po dostarczeniu materiału do laboratorium). Stosowane metody analityczne nie powinny dawać wyników fałszywie dodatnich, gdyż krzywdzą one pacjenta eliminując go z udziału w programie metadonowym, ani fałszywie ujemnych, ponieważ dają one pacjentom łamiącym abstynencję podstawę do oszukiwania lekarza. Odpada wtedy ważny czynnik dyscyplinujący pacjenta.

Najczęściej stosowaną obecnie skринingową metodą badania moczu na obecność narkotyków jest metoda immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA – Fluorescence Polarization Immunoassay System). Jest to nowoczesna metoda, której rozpowszechnienie wiąże się z wprowadzeniem w 1981 r. aparatu TDx firmy Abbott. Od niedawna firma ta oferuje testy do oznaczania środków uzależniających, tzw. ADx (Abuse Drug Detection). Służy ona do kontroli abstynencji pacjentów nie tylko od opiatów, które przyjmowane są przez narkomanów najczęściej, ale również innych składników wchodzących w skład preparowanych przez nich mieszanek, a mianowicie barbituranów, benzodiazepin i amfetamin.

Metoda Abbotta pozwala wykrywać również kanabiole, kokainę i fenocyklidynę, ale z uwagi na znikome prawdopodobieństwo ich użycia przez polskich narkomanów oraz wysoki koszt oznaczeń, w Polsce nie bada się ich rutynowo.

Do wykrywania opiatów stosuje się również hemoaglutynacyjny test Boehringera (Hemoagglutination Inhibition Assay – HIA), który pozwala uzyskać wynik stosunkowo szybko, ale odznacza się mniejszą czułością niż FPIA i ma charakter wyłącznie jakościowy.

Inną metodą nadającą się do szybkiego skринingu jest wprowadzony niedawno przez firmę Hoffmann La Roche, bardzo wygodny test immunoaglutynacyjny – Ontrak.

Opiera się on na hamowaniu aglutynacji lateksu. W obecności „czystego” moczu lub przy stężeniu badanej substancji niższym od wartości cutoff – przeciwciała wiąże się cząstkami żywicy lateksowej „opłaszczonymi” cząsteczkami substancji oznaczanej powodując aglutynację lateksu, która manifestuje się utworzeniem wyraźnie widocznej klączkowatej struktury.

Jeśli mocza zawiera substancję oznaczaną lub jej metabolity, łączą się one z przeciwciałem, nie dopuszczając do jego połączenia z cząstkami lateksu a tym samym – do ich aglutynacji. Stężenia odczynników są tak dobrane, że hamowanie aglutynacji następuje wówczas, gdy stężenie narkotyku lub jego metabolitu w moczu przekroczy wartość cutoff dla danej substancji.

Negatywnym wynikiem jest aglutynacja cząstek żywicy lateksowej, czyli pocętkowane białe pola (kratownica utworzona z cząstek lateksowych), natomiast wynikiem dodatnim – brak objawów aglutynacji, czyli mleczny, jednolity wygląd mieszaniny reakcyjnej. Dostrzegalna mikroaglutynacja lateksu („kłaczkki” częściowo zaglutynowanej zawiesiny lateksowej na mlecznym białym tle) może zachodzić, gdy stężenie narkotyku jest równe lub bliskie wartości cutoff (mikrokłaczkowanie na poziomie cutoff). Każdy rodzaj aglutynacji, w tym wspomniane wyżej mikrokłaczkowanie, odczytuje się jako wynik ujemny.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 119 pacjentów w okresie ich hospitalizacji na Oddziale Detoksykacyjnym IPN oraz podczas długotwałego ambulatoryjnego podawania metadonu.

Dla każdego pacjenta wypełniano kartę badań analitycznych, w której odnotowywano datę badania, jego rodzaj i wynik. Materiałem do badań był mocza pacjentów, którego pobieranie odbywało się pod nadzorem, gdyż wielu pacjentów stara się w różny sposób wprowadzić personel w błąd: podmieniając próbki moczu (od osób nie biorących narkotyku), rozcieńczając je wodą lub dodając do moczu różne substancje (sól, detergenty, środki bielące – podchloryny), które mogą zmienić strukturę chemiczną środków uzależniających uniemożliwiając ich wykrycie.

Od większości pacjentów mocza pobierano i poddawano analizie wielokrotnie, w różnych odstępach czasu, jednak ogólny schemat był następujący:

- w 1 miesiącu – trzy analizy
- w 2, 3 i 4 miesiącu – po dwie analizy
- w 4, 5 i dalszych miesiącach – po 1 analizie.

Daje to przynajmniej 10 analiz opiatów, benzodiazepin, barbituranów i amfetamin dla każdego pacjenta uczestniczącego w programie. Jednakże dość często zachodziła konieczność przeprowadzenia dodatkowych kontroli, gdy stan pacjenta lub jego zachowanie nasuwały podejrzenie, że „dobiera” on do otrzymywanego metadonu inne narkotyki. W takich przypadkach analizy wykonywano natychmiast po dostarczeniu moczu do laboratorium. Na ogół jednak, z uwagi na konieczność możliwie efektywnego wykorzystania kosztownych odczynników – badania wykonywano w większych seriach (jednorażowo ok. 20 oznaczeń), co – niestety – przedłużało okres oczekiwania na wynik i utrudniało lekarzom podejmowanie szybkich decyzji terapeutycznych.

U części pacjentów liczba analiz była znacznie mniejsza, gdyż rezygnowali oni z udziału w programie, lub byli dyscyplinarnie relegowani w czasie jego trwania.

Opiaty, barbiturany, benzodiazepiny i amfetaminy oznaczano głównie metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) [8,9,11]. Środki te polscy narkomani stosują w różnych kombinacjach w celu zwiększenia oszałamiającego efektu mieszaniny.

Utrudnia to kontrolę abstynencji i zmusza do wykonywania kilku analiz każdej próbki moczu.

Zakresy krzywych stosowane dla tych związków w metodzie immunofluorescencyjnej TDx są następujące:

- Opiaty 100 – 1000 ng/mL
- Barbiturany 200 – 2000 ng/mL
- Benzodiazepiny 200 – 2400 ng/mL
- Amfetaminy 500 – 6000 ng/mL

Za wynik dodatni w metodzie przyjęto stężenie środka uzależniającego powyżej tzw. progu czułości (ang.: MAT = Minimal Allowable Threshold). Stężenie to jest kilkakrotnie wyższe od najniższego wykrywalnego stężenia (tj. czułości metody), chodzi bowiem o zmniejszenie do minimum prawdopodobieństwa wyników fałszywie dodatnich, które mogą wystąpić w wyniku przypadkowych reakcji krzyżowych z substancjami nie należącymi do oznaczanej grupy związków.

Wartości MAT dla oznaczanych substancji uzależniających są następujące:

- Opiaty 250 ng/mL
- Barbiturany 300 ng/mL
- Benzodiazepiny 300 ng/mL
- Amfetaminy 500 ng/mL

Wartości te odpowiadają wymaganiom NIDA (National Institute on Drug Abuse) w zakresie czułości metod oznaczania narkotyków w płynach biologicznych.

Oprócz metody FPIA dla potwierdzenia obecności opiatów stosowano w niektórych przypadkach test Boehringera (HIA) oparty na hamowaniu hemoaglutynacji [1,13] oraz test immunoaglutynacyjny Abuscreen Ontrak firmy Hoffmann-La Roche, oparty na aglutynacji lateksu [15].

Wyniki

Wykonano badanie opiatów, barbituranów, benzodiazepin i amfetamin w ponad 1200 próbkach moczu pochodzących od 119 pacjentów leczonych metadonem.

U 57 osób zakres badań był ograniczony, gdyż z różnych powodów zrezygnowały one z uczestnictwa w programie. U pozostałych 62 osób badania wykonywano wielokrotnie, od 10 do 28 razy (Tabela 1). U osób, których mocz badano wielokrotnie (od kilkunastu do 28 razy) okresy czasu między kilku kolejnymi badaniami były niekiedy niewielkie, co pozwoliło prześledzić dynamikę wydalania substancji uzależniających.

Tylko 12 pacjentów (10% osób objętych trwającym 6 miesięcy programem metadonowym) przez cały okres leczenia ani razu nie złamało abstynencji. W pochodzącym od nich moczu, badanym wielokrotnie w różnych odstępach czasu, stwierdzono obecność substancji uzależniających jedynie w okresie zgłaszania się na Oddział w celu detoksykacji. Później, zarówno w okresie leczenia detoksykacyjnego jak i podczas długotrwałego ambulatoryjnego podawania metadonu, nie podejmowały one prób łamania abstynencji. Terapia metadonowa tej grupy pacjentów przebiegała bez zakłóceń (Tabela 2). Znacznie więcej pacjentów podejmowało w trakcie leczenia metadonem próby „dobierania” jednej lub kilku substancji uzależniających, celem uzyskania silniejszych doznań (Tabela 3). Większość z nich po laboratoryjnym wykryciu prób łamania abstynencji i pouczeniu

o bezcelowości ukrycia takiego postępowania zrezygnowała z podejmowania dalszych prób i mogła kontynuować leczenie.

U kilkunastu pacjentów przyczyną obecności barbituranów w moczu (często w dość wysokich stężeniach) było zaordynowane przez lekarza leczenie przeciwpadaczkowe (Tabela 4). W takich przypadkach nie można było – w oparciu o wyniki badania metodą FPIA – orzec, czy pacjent brał oprócz leku inne barbiturany. Odpowiedź na to pytanie mogłaby dać tylko analiza wykonana bardziej selektywną metodą analityczną – np. metodą wysokosprawnej chromatografii płytkowej (HPTLC) lub chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią masową (GC/MS).

U 30% pacjentów stwierdzono konsekwentne łamanie abstynencji, co powodowało relegowanie ich z programu (Tabela 5). Pełna dokumentacja badań analitycznych znajduje się u autorów, aby nie zwiększać nadmiernie objętości sprawozdania.

Omówienie wyników

Wyniki te wykazują, że metoda immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) może być użyta do skutecznej kontroli zachowania abstynencji przez pacjentów leczonych metadonem. Jest ona bowiem stosunkowo prosta (badanie wykonuje się w moczu bez uprzedniej ekstrakcji oznaczanych substancji), wystarczająco czuła (pozwala wykrywać i oznaczać nanogramowe ilości narkotyków i ich metabolitów) oraz odpowiednio szybka (wykonanie serii oznaczeń trwa tylko kilka godzin dzięki czemu czas upływający od dostarczenia moczu do przekazania wyniku lekarzowi jest stosunkowo krótki). Ważne jest również to, że wyniki otrzymywane metodą FPIA mają charakter ilościowy, dając obraz wielkości dawki środka uzależniającego przyjętej przez pacjenta. Wyróżnia to FPIA od typowo jakościowego testu hemoaglutynacyjnego Boehringera na opiaty oraz wprowadzonej niedawno przez firmę Hoffmann-La Roche immunoaglutynacyjnej metody Ontrak na opiaty, benzodiazepiny, barbiturany i amfetaminy.

Celem pracy było również sprawdzenie przydatności metody FPIA do kontroli abstynencji w naszych warunkach, tzn. u osób przyjmujących preparaty substancji uzależniających o nieznanym składzie, otrzymywane prymitywnymi, domowymi metodami, takich jak „makiwara”, „kompot” i „mleczko makowe”.

Na podstawie analizy otrzymanych wyników w zestawieniu z wywiadami zebranych od pacjentów można sądzić, że stosowanie domowej produkcji preparatów ze słomy makowej nie wpływa w istotny sposób na wyniki badania moczu metodą FPIA. Jednakże precyzyjna odpowiedź na to pytanie byłaby możliwa jedynie w oparciu o porównawcze wyniki badań bardziej dokładnymi metodami, pozwalającymi na rozdzielenie poszczególnych narkotyków i ich metabolitów a także na identyfikację tych ostatnich.

Tak więc sprawny system kontroli abstynencji nie może opierać się na wynikach uzyskanych wyłącznie metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym, gdyż w toku długotrwałej terapii metadonem do laboratorium trafiają nierzadko próbki moczu, w których stężenie substancji uzależniającej lub jej metabolitów jest zbliżone do wartości MAT, a więc granicznej w sensie uznania rezultatu za dodatni lub ujemny.

Prawidłowa interpretacja wyników analizy takich moczy metodą FPIA bywa niejednokrotnie trudna a czasem nawet niemożliwa. Ponadto ze względów prawnych i moralnych wszystkie wyniki dodatnie powinny być potwierdzone inną metodą analityczną.

Gdyby bowiem wynik okazał się fałszywie dodatni, tzn. z powodu niedoskonałości użytej metody wykryta została obecność substancji, której w moczu w rzeczywistości nie było – krzywdzi to pacjenta, eliminując go niezasłużenie z programu. Dlatego NIDA (National Institute of Drug Abuse), FDA (Federal Drug Administration) oraz Division of Narcotic Drugs ONZ zalecają dwuetapową kontrolę abstynencji pacjentów uczestniczących w programie metadonowym.

Pierwszym etapem jest szybki skrining mający na celu wyselekcjonowanie osób, których mocz nie jest zupełnie „czysty”, tj. zawiera substancje uzależniające lub ich metabolity. Drugi etap ma charakter confirmacyjny i polega na ostatecznym stwierdzeniu, czy dodatni wynik otrzymany w pierwszym etapie nie jest wynikiem fałszywie dodatnim, tj. czy pacjent rzeczywiście złamał abstynencję.

Metoda użyta do confirmacji wyników dodatnich powinna spełniać dwa warunki:

1. analityczna zasada badania musi być inna niż w użytej metodzie skringowej,
2. musi być bardziej swoista i czuła od metody użytej do wstępnego skringu.

Warunki te spełniają 2 metody zalecane przez wszystkie organizacje międzynarodowe nadzorujące walkę z narkomanią, gdyż „dają najwyższy stopień pewności wyników” [2,12].

Są to:

1. Wysokosprawna chromatografia cienkowarstwowa (HPTLC – High Performance Thin Layer Chromatography), oparta na ekstrakcji z moczu substancji uzależniających i ich metabolitów, rozdzielaniu ich na płytkach i identyfikacji poszczególnych związków przy pomocy charakterystycznych reakcji barwnych [3,4,5,6,7,10,14].
2. Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową (GC/MS), będąca najbardziej pewną metodą confirmacyjną [12].

Tabela 1.

Zestawienie badań wykonywanych wielokrotnie i liczba pacjentów, u których je wykonywano

| Liczba badań | Liczba osób | Liczba badań | Liczba osób |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 3 | 10 | 15 | 3 |
| 4 | 10 | 16 | 4 |
| 5 | 5 | 17 | 2 |
| 6 | 13 | 18 | 5 |
| 7 | 7 | 19 | 2 |
| 8 | 4 | 20 | 4 |
| 9 | 8 | 21 | 1 |
| 10 | 7 | 22 | 3 |
| 11 | 6 | 23 | 1 |
| 12 | 9 | 24 | 2 |
| 13 | 4 | 25 | 2 |
| 13 | 6 | 28 | 1 |

Tabela 2.

Stężenia opiatów, barbituranów, benzodiazepin i amfetamin (ng/mL) w moczu pacjenta zachowującego abstynencję

| Nazwa\data bad. | 8.12. 1992 | 12.12. 1992 | 21.12. 1992 | 27.12. 1992 | 6.01. 1993 | 8.01. 1993 | 19.01. 1993 | 21.01. 1993 | 3.02. 1993 | 6.02. 1993 |
|-----------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Opiaty | >1000 | 404 | 303 | 407 | 307 | 148 | 89 | 72 | 232 | 46 |
| Barbiturany | 17 | 2 | 10 | 0 | 20 | 22 | 35 | 45 | 61 | 38 |
| Benzodiazepiny | 46 | 0 | 0 | 18 | 44 | 27 | 10 | 0 | 0 | 21 |
| Amfetaminy | 0 | 0 | 0 | 24 | 39 | 70 | 0 | 45 | 10 | 0 |
| Nazwa\data bad. | 8.02. 1993 | 10.02. 1993 | 25.02. 1993 | 11.03. 1993 | 22.03. 1993 | | | | | |
| Opiaty | 60 | 34 | 29 | 0 | 67 | | | | | |
| Barbiturany | 46 | 12 | 32 | 83 | 89 | | | | | |
| Benzodiazepiny | 11 | 16 | 0 | 73 | 48 | | | | | |
| Amfetaminy | 29 | 0 | 26 | 87 | 37 | | | | | |
| Nazwa | | | | | | | | | | |
| Opiaty | | | | | | | | | | |
| Barbiturany | | | | | | | | | | |
| Benzodiazepiny | | | | | | | | | | |
| Amfetaminy | | | | | | | | | | |

Tabela 3.

Stężenia opiatów, barbituranów, benzodiazepin i amfetamin (ng/mL) w moczu pacjenta sporadycznie łamiącego abstynencję

| Nazwa\data bad. | 14.10. 1992 | 19.10. 1992 | 26.10. 1992 | 2.11. 1992 | 16.11. 1992 | 25.11. 1992 | 26.11. 1992 | 29.11. 1992 | 30.11. 1992 | 2.12. 1992 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Opiaty | <1000 | <1000 | 29 | 20 | 29 | <1000 | <1000 | 1680 | 151 | 92 |
| Barbiturany | <2000 | 5400 | 1831 | 475 | 0 | 75 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| Benzodiazepiny | 1837 | 71 | 0 | 35 | 1 | 146 | 93 | 63 | 53 | 44 |
| Amfetaminy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 41 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Nazwa\data bad. | 4.12. 1992 | 13.12. 1992 | 21.12. 1992 | 30.12. 1992 | 22.01. 1993 | 13.02. 1993 | 25.02. 1993 | 6.03. 1993 | 24.03. 1993 | 26.04. 1993 |
| Opiaty | 108 | 31 | 53 | 14 | 37 | 26 | 62 | 26 | 51 | 31 |
| Barbiturany | 0 | 5 | - | 0 | 27 | 13 | 38 | 16 | 0 | 14 |
| Benzodiazepiny | 40 | 15 | 62 | 0 | 20 | 55 | 31 | 51 | 55 | 71 |
| Amfetaminy | 0 | 35 | - | 0 | 0 | 0 | 63 | 0 | 14 | 23 |
| Nazwa\data bad. | 29.05. 1993 | 23.06. 1993 | 30.07. 1993 | 27.08. 1993 | | | | | | |
| Opiaty | 55 | 37 | 94 | 18 | | | | | | |
| Barbiturany | 1277 | 0 | 561 | 7 | | | | | | |
| Benzodiazepiny | 438 | 22 | 118 | 58 | | | | | | |
| Amfetaminy | 17 | 28 | 45 | 43 | | | | | | |

Tabela 4.

Stężenie opiatów, barbituranów, benzodiazepin i amfetamin (ng/mL) w moczu pacjenta otrzymującego barbiturany w ramach terapii przeciwpadaczkowej

| Nazwa\data bad. | 14.10.1992 | 19.10.1992 | 26.10.1992 | 2.11.1992 | 9.11.1992 | 16.11.1992 | 19.11.1992 | 23.11.1992 | 25.11.1992 | 26.11.1992 |
|-----------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Opiaty | <1000 | <1000 | 363 | 49 | 246 | 26 | 855 | <1000 | 8680 | <1000 |
| Barbiturany | 2000 | 7100 | 1862 | 1069 | 3 | 0 | 98 | <2000 | 231 | 33 |
| Benzodiazepiny | 2400 | 402 | 84 | 46 | 39 | 15 | 109 | 1438 | 419 | 96 |
| Amfetaminy | 0 | 22 | 7 | 6 | 0 | 0 | 11 | 31 | 0 | 35 |
| Nazwa\data bad. | 29.11.1992 | 30.11.1992 | 4.12.1992 | | | | | | | |
| Opiaty | 4400 | <1000 | <1000 | | | | | | | |
| Barbiturany | 82 | 7 | 1138 | | | | | | | |
| Benzodiazepiny | 254 | 147 | 860 | | | | | | | |
| Amfetaminy | 2 | 29 | 0 | | | | | | | |
| Nazwa | | | | | | | | | | |
| Opiaty | | | | | | | | | | |
| Barbiturany | - | | | | | | | | | |
| Benzodiazepiny | - | | | | | | | | | |
| Amfetaminy | - | | | | | | | | | |

Tabela 5.

Stężenia opiatów, barbituranów, benzodiazepin i amfetamin (ng/mL) w moczu pacjenta relegowanego z programu z powodu wielokrotnego łamania abstynencji

| Nazwa\data bad. | 8.12.1992 | 12.12.1992 | 21.12.1992 | 27.12.1992 | 4.01.1993 | 8.01.1993 | 28.01.1993 | 30.01.1993 | 3.02.1993 | 5.02.1993 |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Opiaty | <1000 | 206 | 427 | 565 | <1000 | 141 | <1000 | <1000 | 296 | 44 |
| Barbiturany | 7 | 7 | 12 | 0 | 0 | 19 | 3 | 0 | 17 | 1 |
| Benzodiazepiny | 122 | 31 | 17 | 22 | 16 | 60 | 246 | 100 | 0 | 0 |
| Amfetaminy | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 33 | <6000 | 1209 | 0 | 0 |
| Nazwa\data bad. | 6.02.1993 | 8.02.1993 | 10.02.1993 | 14.02.1993 | 20.02.1993 | 26.02.1993 | 6.03.1993 | 15.03.1993 | 18.03.1993 | 22.03.1993 |
| Opiaty | 56 | 60 | 33 | 33 | 164 | <1000 | 22 | <1000 | 585 | 72 |
| Barbiturany | 3 | 21 | 15 | 20 | 94 | 23 | 286 | 112 | 22 | 102 |
| Benzodiazepiny | 0 | 9 | 14 | 48 | 35 | 544 | 80 | 423 | 15 | 47 |
| Amfetaminy | 0 | 12 | 0 | 0 | - | 36 | 8 | 70 | 34 | 67 |
| Nazwa\data bad. | 20.03.1993 | 27.03.1993 | | | | | | | | |
| Opiaty | <1000 | <1000 | | | | | | | | |
| Barbiturany | 42 | <2000 | | | | | | | | |
| Benzodiazepiny | 115 | <2400 | | | | | | | | |
| Amfetaminy | 26 | <6000 | | | | | | | | |

Summary

The urine tests utilizing the FPIA method to verify the occurrence of opiates, barbiturans, benzodiazepins and amphetamine for 119 patients, drug addicts undergoing the detoxication and extended methadone treatment, were performed.

Only 3 percent of the patients did not attempt to break the abstinence requirement during the treatment period.

Thirty percent of the patients persistently broke the abstinence requirement, which resulted in their elimination from the program.

Thirteen percent of the patients attempted to break the abstinence requirements, but reconciled in back of the laboratory tests and carried on the treatment.

Few only tests were performed for 47 percent of the patients, as they withdrew from the program at the initial point.

Piśmiennictwo

1. Adler F.L., Liu C.T., Detection of Morphine by Hemoagglutination-Inhibition, *J. Immunol.*, 106, 1684-1685 (1971).

2. Federal Drug Administration, Letter to Vendors of Drug Testing Reagents and Apparatus, January 27 (1987).

3. Göbitz G., Wintersteiger R., Identification of drug of abuse by high-performance thin-layer chromatographs. *J. Analyt. Toxicol.*, 4, 141-144 (1980).

4. Hawks R.L., Chiang N.C., Urine testing for drugs of abuse, NIDA Research Monograph 73, (1986).

5. Huang W., Andollo W., Hearn W.S., A solid-phase extraction technique for the isolation and identification of opiates in urine. *J. Analyt. Toxicol.*, 16, 307-310, (1992).

6. Huizer H., Analytical studies on illicit heroin, Thesis, (1988).

7. Lillsunde P., Korte T., Comprehensive drug screening in urine using solid-phase extraction and combined TLC and GC/MS identification. *J. Analyt. Toxicol.*, 15, 70-81, (1991).

8. Matsumoto H., Wykrywanie środków uzależniających. *Farmakoterapia w stanach uzależnień*, PTP, 83-92, Warszawa, (1987).

9. Matsumoto H., Szukalski B., Podleśny J., Gaździk J., Werezńska T., Maszkiewicz J., Zastosowanie metody immunofluorescencyjnej w świetle spolaryzowanym (FPIA) w diagnostyce laboratoryjnej uzależnień. *Ter. Monitor.*, 2, 22-37, (1989).

10. Touchstone J.C., Instrumentation for thin-layer chromatography: a review, *J. Chromatogr. Science*, 26, 645-649, (1988).

11. Ulotka informacyjna: The TDx system. Abbott introduces a new analyser for abused drug testing.

12. US Department of Health and Human Services Urine Testing for Drug of Abuse. Research Monograph 73, 13-29 (1986).

13. Vanzetti L., *wsp. Clinical Chemistry*, 29, 1376 (1983).
14. Wilson J.F., Performance of techniques used to detect drug of abuse in urine, *Therapeutic Drug Monitoring*, 15, 175 (1993).
15. Wu J.M., Franco L., Usategni M., A Latex for the Detection of Barbiturate in Urine. The American Academy for Forensic Science, 39th Annual Meeting, February 16-21 (1987).