



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A KONTROLY LÉČIV

Studijní obor: Zdravotnická bioanalýtika

Farmaceutická chemie návykových látek

Pharmaceutical chemistry of addiction
drugs

Bakalářská práce

AUTOR: Lucie Sovová Vejnarová
VEDOUCÍ PRÁCE: doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Hradec Králové, srpen 2010

Jméno a příjmení autora: Lucie Sovová Vejnarová
Název diplomové práce: Farmaceutická chemie návykových látek
Název práce v angličtině: Pharmaceutical chemistry of addiction drugs
Katedra: farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Rok obhajoby: 2010

Anotace

Předmětem bakalářské práce „Farmaceutická chemie návykových látek“ je vytvořit přehled základních strukturních typů sloučenin s psychotropním účinkem na CNS a popsat vztah mezi vzájemnou strukturou a účinkem. Předmětem bakalářské práce „Farmaceutická chemie návykových látek“ vytvořit přehled základních strukturních typů sloučenin s psychotropním účinkem na CNS a popsat vztah mezi vzájemnou strukturou a účinkem. V úvodu se věnuji rozdělení základních parametrů lidské psychiky a zmiňuji se o buněčné fyziologii a biochemii mozku, neboť se domnívám, že je to nezbytné, pro pochopení mechanismu účinku léků na centrální nervový systém. V jednotlivých kapitolách pak uvádím příklad použití dané skupiny léčiv a zabývám se vzájemným vztahem mezi jejich chemickou strukturou a účinkem. Zmiňuji se zde také o mechanismu vzniku závislosti například na nikotinu.

Klíčová slova

Psychika, psychofarmaka, centrální nervový systém, závislost, acetylcholin, dopamin, N–receptory, M–receptory, atropin, heroin, kokain, morfin, nikotin, toluen.

Annotation

The Bachelor Degree thesis "Pharmaceutical chemistry of drugs" is to create an overview of basic structural types of compounds with psychotropic effect on the nervous system and describe the relationship between structure and the effects. The introduction is devoted to sharing the basic parameters of the human psyche and change the cellular physiology and biochemistry of the brain, because I think it is necessary to understand the mechanism of action of drugs on the central nervous system. In each chapter I present an example of using the group of drugs and deal with the interrelationship between their chemical structure and effect. I mention also the mechanism of such dependence on nicotine.

Keywords

Psyche, psychotropic drugs, central nervous system, addiction, acetylcholine, dopamine, N–receptors, M–receptors, atropine, heroin, cocaine, morphine, nicotine, toluene.

Prohlášení

BP vznikla za podpory grantu SVV-2010-261-001.

"Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány."

V Pardubicích dne 13. září 2010

vlastnoruční podpis autora

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. PharmDr. Martinovi Doležalovi, Ph.D. za cenné připomínky a odborné rady, kterými přispěl k vypracování této bakalářské práce.

Obsah

Obsah	5
Úvod a cíl bakalářské práce.....	7
1 Přenos vzruchu na nervových synapsích CNS	7
2 Rozdělení psychofarmak	10
2.1 NEUROLEPTIKA.....	10
2.1.1 <i>Použití neuroleptik v terapii halucinací a bludů.....</i>	<i>10</i>
2.2 NOOTROPIKA	11
2.3 PSYCHOSTIMULANCIA.....	11
2.3.1 <i>Indikace psychostimulancií</i>	<i>11</i>
2.3.2 <i>Fenylisopropylaminy („amfetaminy“).....</i>	<i>11</i>
3 Tropanové alkaloidy – atropin, skopolamin, kokain.....	13
3.1 ATROPIN	13
3.1.1 <i>Atropin a jeho indikace</i>	<i>14</i>
3.1.2 <i>Atropin – vztah mezi chemickou strukturou a účinkem</i>	<i>14</i>
3.1.3 <i>N– a M–receptory.....</i>	<i>14</i>
3.2 SKOPOLAMIN	15
3.3 KOKAIN.....	15
3.4 KOKAINISMUS.....	16
4 Fenantrenové alkaloidy – morfin, kodein, thebain	16
4.1 MORFIN	16
4.1.1 <i>Závislost na opioidech</i>	<i>17</i>
4.2 HEROIN.....	17
4.3 KODEIN.....	18
4.4 THEBAIN	19
5 Alkaloidy purinové	19
5.1 KOFEIN	19
6 Pyridinové alkaloidy.....	20
6.1 NIKOTIN.....	20
6.1.1 <i>Nikotin – závislost na nikotinu.....</i>	<i>20</i>
7 Indolové alkaloidy.....	20
7.1 TRIPTAMINY	21
7.2 SUBSTITUOVANÉ TRIPTAMINY.....	21
7.3 SUBSTITUOVANÉ FENYLALKYLAMINY	22
7.4 BETAKARBOLINOVÉ ALKALOIDY	22
7.5 NÁMELOVÉ ALKALOIDY	23
8 Terpeny – kanabinoidy.....	23
8.1 MARIHUANA	24
8.2 MECHANISMUS ÚČINKU THC.....	24
8.3 POTENCIÁLNÍ INDIKACE THC.....	24
8.4 SYNTETICKÉ ANALOGY THC	25
8.5 HAŠIŠ.....	25
9 Anorganický plyn	25
10 Uhlovodíky a halogenované uhlovodíky.....	25
10.1 ZÁVISLOST NA ORGANICKÝCH ROZPOUŠTĚDLECH	26
10.2 TRICHLORETHYLEN	26
10.3 CHLORAL HYDRÁT	26

10.4	TOLUEN	26
11	Cyklické amidy, gabaergní látky	27
11.1	BENZODIAZEPINY	27
11.2	BENZODIAZEPINY – MECHANISMUS ÚČINKU	28
11.2.1	<i>Benzodiazepiny – biotransformace</i>	28
11.2.2	<i>Benzodiazepiny – biologický poločas</i>	28
11.2.3	<i>Benzodiazepiny – vztah struktury a účinku</i>	28
11.3	KYSELINA GAMAHYDROXYMÁSELNÁ	29
11.4	KYSELINA GAMAHYDROXYMÁSELNÁ – FORMY UŽITÍ	29
11.5	KYSELINA GAMAHYDROXYMÁSELNÁ – DŮVODY UŽITÍ	29
11.6	KYSELINA GAMAHYDROXYMÁSELNÁ – TOXICITA	30
11.7	BARBITURÁTY	30
11.8	BARBITURÁTY – OVLIVNĚNÍ JEJICH ÚČINKU	30
12	Fenylcyklohexylaminy	31
12.1	PCP – FENCYKLIDIN	31
12.2	KETAMIN	31
13	Alkoholy	32
13.1	MECHANISMUS ÚČINKU ETHANOLU V CNS	32
13.2	MECHANISMUS ÚČINKU ETHANOLU NA GIT	33
13.3	MECHANISMUS ÚČINKU ETHANOLU NA LEDVINY	33
13.4	MECHANISMUS ÚČINKU ETHANOLU NA HLADKÉ SVALSTVO	33
13.5	MECHANISMUS ÚČINKU ETHANOLU NA KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM	33
13.6	LÉKOVÉ INTERAKCE ALKOHOLU	33
13.7	VÝSLEDEK OPAKOVANÉHO UŽÍVÁNÍ ALKOHOLU VE VYŠŠÍCH DÁVKÁCH	34
	Závěr	34
	Použité zkratky	34
	Seznam použité literatury	35

Úvod a cíl bakalářské práce

Cílem této bakalářské práce je představit přehled nejdůležitějších strukturních typů sloučenin s psychotropním účinkem na CNS a popsání vztahu mezi strukturou a účinkem.

V úvodu své bakalářské práce bych se ráda věnovala základnímu rozdělení parametrů psychiky a využití psychofarmak při jednotlivých poruchách psychiky. U charakteristiky jednotlivých psychických poruch jsem se setkala s depresí a mánií, které se mohou vyskytovat samostatně, a pak jde o poruchu unipolární, anebo je porucha bipolární s cyklickým střídáním mánie a deprese.

Deprese je spojena s apatií, smutkem, pesimistickým náhledem a sebeobviňováním a pocitem bezmocnosti, ztrátou zájmu a motivace, častý je sklon k impulsivnímu jednání. Mánie se zcela opačně projevuje nadbytkem optimistického nazírání a entuziasmu, s impulsivním chováním, netrpělivostí, sebepřeceňováním a případně agresivitou. Léky dosud užívané k terapii deprese inhibují transportéry pro zpětné vyčytávání biogenních aminů noradrenalinu, serotoninu a dopaminu – thymoleptika, nebo jejich biodegradaci – thymoerektika a denzitu jejich specifických receptorů – thymoleptika a thymoerektika. Léky používané k terapii mánie – thymoprolaktika mají několik způsobů účinků¹.

Dále jsem se v literatuře setkala s pojmem psychózy, což jsou závažná duševní onemocnění charakterizována zejména poruchami myšlení- bludy a vnímání – halucinace, schází kritický náhled na přítomnost poruch. Jednou z poruch, kde je výhodné použití atypických antipsychotik, což jsou látky, které postrádají některé typické extrapyramidové nežádoucí účinky, nebo jich mají podstatně méně je autismus, což je porucha, kdy se projevuje nadměrné a chorobné zaměření ke své vlastní osobě se ztrátou kontaktu s realitou, dále je to například hypobulie, která se projevuje sníženou vůlí, či emoční oploštělost¹.

Literatura uvádí úzkostné poruchy, které jsou klasifikovány do několika skupin, jako jsou fobické úzkostné poruchy – agorafobie – strach z otevřeného prostředí, sociální fobie, specifické fobie, dále generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulsivní porucha, reakce na závažný stres – akutní reakce na stres, posttraumatická stresová porucha, poruchy přizpůsobení, disociativní poruchy, somatoformní poruchy a jiné neurotické poruchy. Hlavním a základním příznakem všech uvedených poruch je úzkost a panický strach – buď jasně vyjádřené, nebo skryté za nejrůznější a často tělesné projevy. K terapii úzkostných poruch se nejčastěji používají léčiva ze skupiny anxiolytik¹.

1 Přenos vzruchu na nervových synapsích CNS

Na tomto místě bych se ráda zmínila o buněčné fyziologii a biochemii mozku, neboť se domnívám, že je to nezbytné, pokud chceme pochopit mechanismus účinku léků na centrální nervový systém. CNS zajišťuje přenos podnětů z periferního nervového systému do CNS pomocí aferentních neuronů.

Podněty jsou zde zaregistrovány, mozek následně vydá povely k řízení motorických, senzorických, intelektuálních a emočních funkcí. Všechny neurony se skládají z těla, axonu s kolaterálním větvením a dendritů, jejichž úkolem je vzájemné spojení neuronů a vedení informace zpět k buněčnému tělu.

Komunikace mezi neurony je umožněna nervovými synapsemi, kdy jednotlivý neuron může být funkčně napojen až na tisíc dalších nervových buněk pomocí tisíce až sto tisíc synapsí. Většina léků dosud užívaných k ovlivnění funkcí CNS působí na úrovni nervových synapsí,

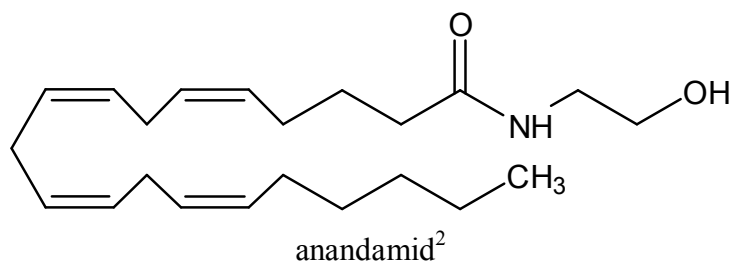
kde fyziologickým zprostředkovatelem přenosu vzruchu jsou endogenní látky zvané neurotransmitery.

Přenos vzruchu na nervových synapsích může být obousměrný a je velmi rychlý, ve většině synapsí je přenos vzruchu přes synaptickou štěrbinu zprostředkován chemicky, kdy je závislý na uvolnění specifické látky z presynaptické nervové buňky – neurotransmiteru, která difunduje synapsí k postsynaptickému neuronu a aktivuje specifická místa na membráně – receptory.

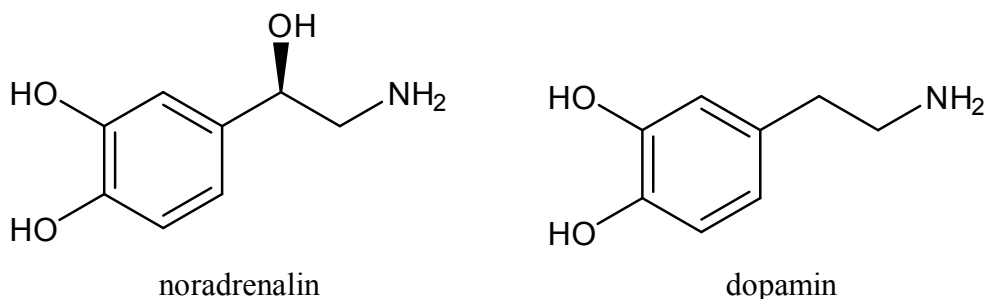
Aktivace postsynaptických receptorů způsobí změny elektrické aktivity postsynaptického neuronu, pokud je výsledkem snížení polarity, pak mluvíme o excitačním postsynaptickým potenciálem a vzruch může být veden postsynaptickým neuronem k dalším synapsím. Když je výsledkem hyperpolarizace, vzniká inhibiční postsynaptický potenciál, který vede k snížení aktivity postsynaptického neuronu.

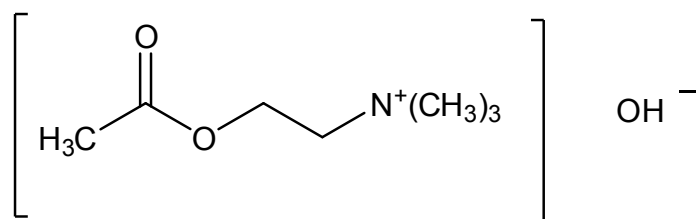
Mechanismy, které dráždí postsynaptické neurony po vazbě neuropřenašeče na postsynaptický receptor, jsou pomalé – enzymatické, vedou k syntéze druhých intracelulárních posílů – neuromediátorů, anebo rychlé, které jsou spřažené s aktivací iontových kanálů.

Přenos vzruchu mezi nervovými buňkami může být vedle vlastních neuropřenašečů ovlivňován i dalšími látkami v oblasti synapsí, například buňkami glie, tyto látky se nazývají neuromodulátory. Ovlivňují aktivitu receptorů spřažených s G proteinem, od klasických neurotransmiterů se liší tím, že jsou uvolňovány v menším množství, takže jsou biologicky aktivnější v menších koncentracích. Jako příklad neuromodulátorů můžeme uvést opioidy, puriny, anandamid, NO.

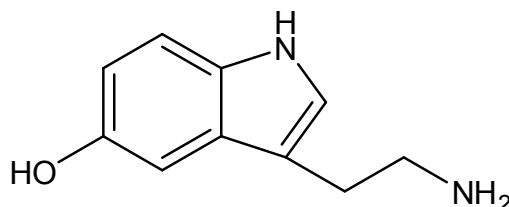


Dále uvádím příklady chemických vzorců několika významných neurotransmiterů, jako jsou noradrenalin, dopamin, acetylcholin, serotonin, histamin, glycin, kyselina gama-aminomáselná, glutamová a asparagová kyselina. Tyto strukturní vzorce jsou důležité především pro pochopení vztahů mezi strukturou a účinkem ve skupině léčiv ovlivňujících CNS.

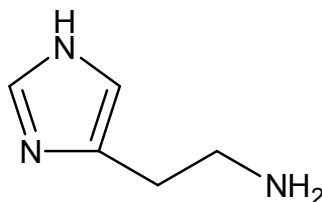




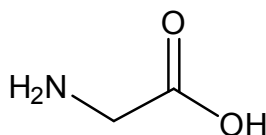
Acetylcholin – je významným neurotransmiterem v procesech spojených s motorikou, učením a pamětí.



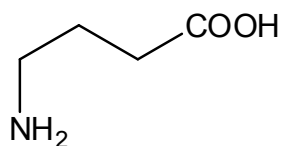
Serotonin – jeho význam se promítá do řady centrálních funkcí jako je útlum, deprese způsobená serotoninergní hypoaktivitou, spánek, úzkost zapříčiněná serotoninergní hyperaktivitou, dále pak agresivita, sexualita, bolesti hlavy, příjem potravy a další.



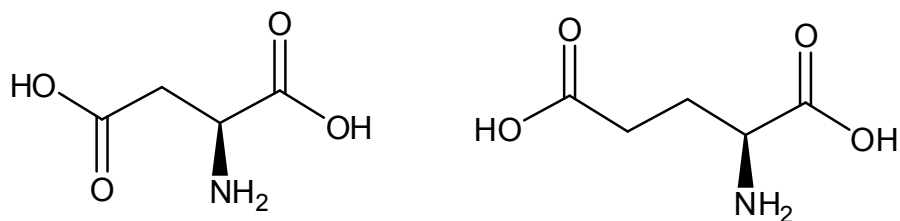
Histamin – jeho funkční úloha spočívá v regulaci spánku a bdění zprostředkované retikulární formací a v regulaci příjmu potravy a vody.



Glycin – ve velké koncentraci je přítomen v šedé hmotě míšni, jeho inhibitorem je strychnin, je nejmenší aminokyselinou CNS, je významným inhibičním neurotransmiterem.



Kyselina gama-aminomáselná – je využívána k navozování účinků celkově sedativních, hypnotických, anxiolytických, myorelaxačních a protikřečových.



Asparagová a glutamová kyselina – patří mezi excitační aminokyseliny, jsou důležitými neuropřenašeči pro paměťové funkce a procesy učení¹.

2 Rozdělení psychofarmak

Psychofarmaka ve své krátké historii prošla několika pokusy o klasifikaci. V naší tradici se nejnámější a dosud nejpoužívanější dělení stalo třídění podle kanadského psychiatra Lehmana z roku 1963. Vychází se z předpokladu, že psychofarmakum může ovlivňovat jako primární parametr jednu ze tří základních psychických funkcí:

- vigilitu – anatomicky lokalizovanou v ascendentní retikulární formaci,
- afektivitu – s centrem v limbickém systému,
- psychické integrace – umístěné korově.

Ovlivnění	Třída psychofarmak
Vigility	+ nootropika, psychostimulancia - hypnotika
Afektivity	+ antidepressiva, anxiolytika - (dysforika) ± thymoprofylaktika
Psychických integrací	+ neuroleptika - (halucinogeny)

Z výše uvedené tabulky uvádím pro příklad použití jedné ze skupin psychofarmak, a to thymoprofylaktik a neuroleptik³.

Mezi psychofarmaka řadíme látky s tlumivým účinkem na CNS, látky psychosedativní, antidepressivní, látky povzbuzující činnost CNS, až po látky halucinogenní. Na základě toho můžeme psychofarmaka rozdělit na neuroleptika, anxiolytika, antidepressiva, psychostimulancia, nootropika a psycholeptika.

Dělení dle chemické struktury je používáno v rámci jednotlivých farmakoterapeutických skupin.

2.1 Neuroleptika

Neuroleptika (velké trankvilizéry, antipsychotika) jsou psychofarmaka s pozitivním vlivem na psychické integrace (myšlení). Jejich objevem v letech 1952-54 byl položen základní kámen nové lékařské disciplině- psychofarmakologii a byly otevřeny nové možnosti léčby psychóz umožňující návrat nemocných do lidské společnosti.

2.1.1 Použití neuroleptik v terapii halucinací a bludů

Účinky antipsychotické potlačují halucinace (halucinolytické) a bludy (delirolytické). Podle současných znalostí jsou dány inhibicí dopaminových receptorů D2, D3, D4 v mezolimbickém a mezokortikálním systému. Pokud jsou inhibovány dopaminergní receptory také v nigrostriatálním systému, pak dochází k nežádoucím extrapyramidovým reakcím. Inhibicí dopaminových receptorů v tuberoinfundibulárním systému jsou podmíněny nežádoucí účinky endokrinní poruchy.

2.2 Nootropika

Jedná se o léčiva, která lze použít k terapii následků akutního mozkového psychosyndromu, tedy následků mozkových traumat, cévních mozkových příhod a akutních intoxikací, jako je např. delirium tremens nebo stav zmatenosti po podání léčiv s centrálním anticholinergním účinkem (některá antiparkinsonika a tricyklická antidepresiva). Příznivě ovlivňují kvalitativní i kvantitativní poruchy vědomí, do určité míry procesy učení a paměti. Aktivují adaptační schopnost neuronů a udržují homeostázu. Aktivují metabolismus CNS fyziologicky, proto nevedou k následné fázi buněčného vyčerpání. „Smart drugs“ nebo-li "chytrá léčiva" jsou nootropní látky, které mohou přímo, nebo po přeměně v organismu projít do mozku, kde ovlivňují kvalitu výživy neuronů nebo aktivují jejich činnost, případně doplní hladinu některých z nich na potřebnou hladinu. Piracetam je nejstarší látkou ze skupiny tzv. racetamů, u nichž byly popsány účinky, které se označují jako nootropní⁴. Piracetam zvyšuje metabolismus glukózy v mozku, zvyšuje průtok krve mozkem. Dále sem řadíme například - vitamin B6, guaranu, lecitin, Panax ginseng, Gingo bilobu, L-karnitin či vitamin C. Návykové látky v této skupině nenajdeme^{5,6}.

2.3 Psychostimulancia

Jsou látky stimulující CNS. Na úrovni receptorů zvyšují koncentraci aminů (noradrenalinu, dopaminu a serotoninu) v synaptické štěrbině. Blokádou alfa2 presynaptických receptorů zvyšují depleci mediátorů.

Psychostimulancia jsou látky, které zvyšují duševní a fyzickou výkonnost působením na CNS. Jedná se o látky z různých skupin, kdy k nejstarším patří kofein, jehož psychostimulační účinek je dán ovlivněním mozkové kůry, dále pak stimuluje vasomotorické a dechové centrum v prodloužené míše. Jako další skupinu uvádím deriváty fenylisopropylaminu, které mají mimo psychostimulační účinek také účinek anorektický, centrálně analeptický a sympatomimetický. Do této patří např. amfetamin a fenmetrazin^{5,7}.

2.3.1 Indikace psychostimulancií

Používají se při neschopnosti koncentrace a patologické únavnosti, psychogenní poruše sexuální potence mužů, jako adjuvans při léčbě obezity, potlačení tlumivých účinků řady farmak.

2.3.2 Fenylisopropylaminy („amfetaminy“)

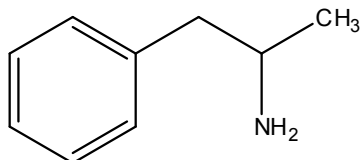
Označují se také jako amfetaminy, hlavním mechanismem působení amfetaminu je zvyšování uvolňování dopaminu do synaptické štěrbině, také slabší vliv na uvolňování noradrenalinu a serotoninu. Tyto látky působí jako nepřímá adrenomimetika, kdy vyplavují dopamin, noradrenalin a 5-HT z nervových zakončení bez asociace s AP. Nežádoucím účinkem těchto látek je návyk – jako léčiva se nepoužívají, dnes jsou zneužívány jako entaktogeny, stimulační a halucinogenní látky a taneční drogy, oddalující spánek až o několik dní.

Amfetaminy jsou stimulační drogy s účinky podobnými jako kokain, včetně vedlejších účinků, toxicity a abstinčního syndromu. Nejčastěji zneužívaný amfetamin v ČR je methamfetamin.

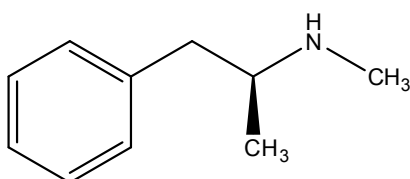
Dále do této skupiny patří alkaloidy efedrin/pseudoefedrin, a syntetická léčiva fentermin – používaný jako anobezikum či anorektikum, dále methylfenidát. Nelze opomenout ani léčiva

zcela běžně používaná k nosní dekongescenci – xylometazolin či oxymetazolin, v jejichž struktuře koncept fenylisopropylaminu rovněž nalezneme.⁷

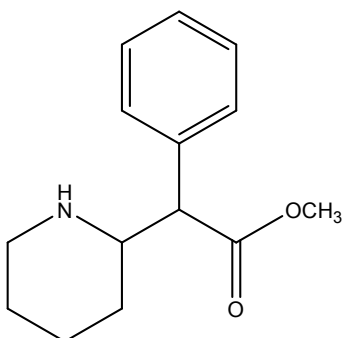
Alexander Shulgin popsal ve své monografii⁸ desítky strukturálních variací fenylethylaminů, fenylisopropylaminů, substituovaných methyldioxyfenylethylaminů, fenylisobutylaminů či derivátů fenylalkylpyrrolidinů s psychostimulačními či halucinogenními účinky.



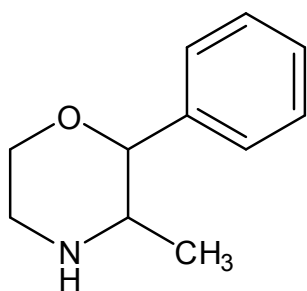
- **amfetamin** (benzedrin, Psychoton - není již registrován).



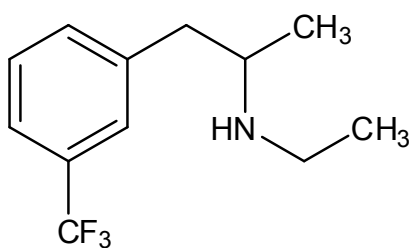
- **methamfetamin** (Pervitin, „perník“ vyráběný z efedrinu v soukromých pokoutních varnách), je chemicky pravotočivý (*S*)-*N*-methyl-1-fenylpropan-2-amin. Je účinnější než amfetamin. Jeho syntéza je relativně jednoduchá (vyrábí se z efedrinu/pseudoefedrinu či dalších prekurzorů) a bývá produktem domácích ilegálních laboratoří; produkty případné nedokonalé syntézy (která by skončila ve fázi meziprojektu) jsou pro uživatele zatíženy mnohem vyššími riziky a toxicitou⁹.



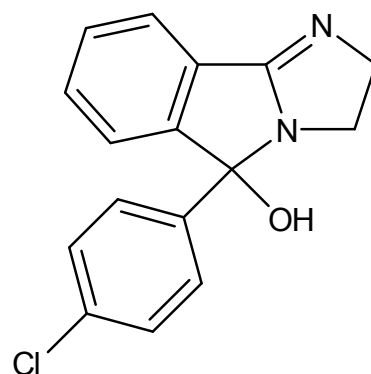
- **methylfenidat** (RITALIN), má krátký účinek (2-3 hod).



fenmetrazin

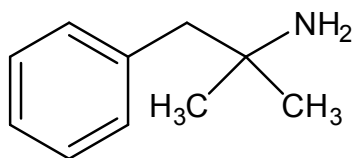


fenfluramin

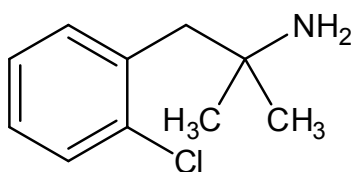


mazindol

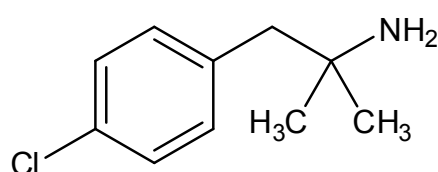
- **fenmetrazin** (FENMETRAZIN) a jiná anorektika: **fenfluramin**, **mazindol** (DEGONAN), **fentermin** (ADIPEX)



fentermin

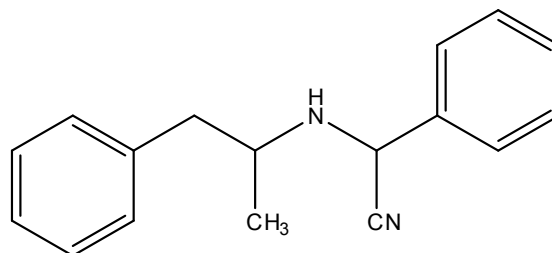


klorotermin

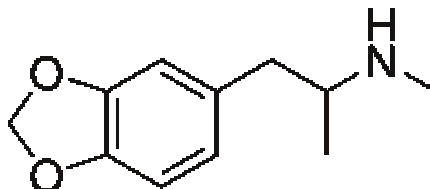


chlorfentermin

- Dalšími deriváty fenylisopropylaminu jsou jejich vyšší homology typu 2-methyl-1-fenylpropan-2-aminu. Patří sem **fentermin** a jeho chlorované deriváty **klorotermin** a **chlorfentermin** (oba jsou navzájem polohovými izomery).



- **amfetaminil** je *N*-substituovaný derivát amfetaminu.



- **3,4-methylenedioxyamfetamin (MDMA, extáze)** se stal strukturální předlohou látkou pro dlouhou řadu entaktogenů.⁸

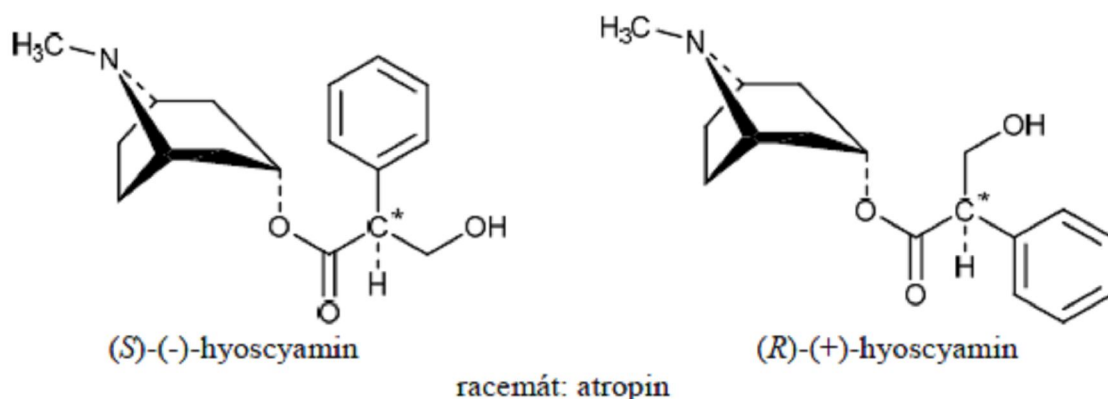
3 Tropanové alkaloidy – atropin, skopolamin, kokain

Tyto alkaloidy můžeme také označit jako alkaloidy čeledi solanacea, které jsou zastoupeny čeledí rostlin lilkovitých rostoucích v našich krajinách, tyto rostliny jsou většinou prudce jedovaté pro obsah svých alkaloidů. Ve středověkém kouzelnictví měly tyto rostliny zvláštní význam, byly součástí mastí, jimiž se čarodějnice mazaly, aby upadly do zvláštního mráкотného stavu s bohatými halucinacemi a sny, před svým odletem na sabat.

Nejvýznamnějšími zástupci této skupiny jsou rulík zlomocný, jedovatý – *Atropa belladonna*, blín černý – *Hyoscyamus niger* a durman – *Datura stramonium* – v těchto rostlinách jsou zastoupeny tyto alkaloidy – levotočivý a pravotočivý hyoscyamin, skopolamin a solanin¹⁰.

3.1 Atropin

Atropin je směsí dvou optických izomerů *S*- a *R*-hyoscyaminu. Působí parasympatolyticky, je to antimuskarinová látka, anticholinergikum.



Působí zčervenání, tachykardii, mydriázu, hypertermii, centrální excitaci, halucinace. Atropin má periferně takový vliv na výkonné buňky, že nereagují na acetylcholin uvolňovaný v zakončeních autonomního nervového systému, a tak se zdá, že atropin ochrnuje zakončení parasymptatiku.

3.1.1 Atropin a jeho indikace

Komplexní účinek atropinu podnítl snahu o disociaci jeho jednotlivých složek a to zejména mydriatické a spasmolytické, kdy se jako vhodná mydriatika ukázaly syntetické analogy získané esterifikací tropinu s například kyselinou mandlovou – kdy vzniká homatropin. Homatropin – používá se jako diagnostické mydriatikum, kdy má desetkrát slabší anticholinergický účinek než atropin.

3.1.2 Atropin – vztah mezi chemickou strukturou a účinkem

Kvaternizací tropanového skeletu spočívající v zavedení alkyly se sníží lipofilita natolik, že vzniklé oniové deriváty postrádají schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou do CNS, případně při místním podání do oka. Oniové sloučeniny mají kromě parasymptolytického účinku daného blokadou M–receptorů i mírný blokující účinek na N–receptory. Útlumem se zvyšuje spasmolytický efekt v oblasti trávicího ústrojí a močového měchýře.

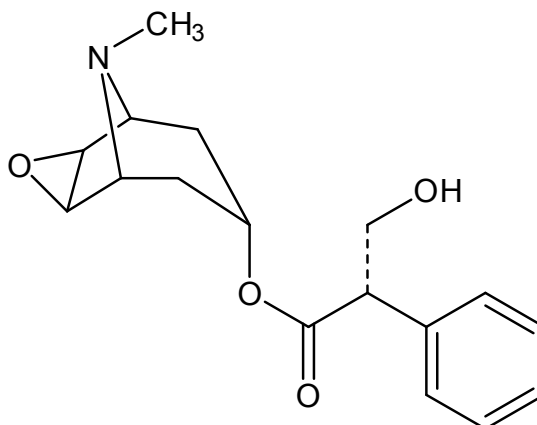
Z oniových analogů zde budu jmenovat ipratropium-bromid, který je výrazné bronchodilatans k léčbě astmatu. Dále bych zde ráda jmenovala benzatropin, který vzniká náhradou esterového seskupení vazbou etherovou a pro jeho centrální anticholinergní účinky se využívá k symptomatické léčbě Parkinsonovy choroby¹¹.

3.1.3 N– a M–receptory

Nikotinové (N) a muskarinové (M) receptory se nacházejí v CNS a VNS. Acetylcholin (ACH) je syntetizován a uvolňován pregangliovými vlákny parasymptatiku zajišťuje přenos z pregangliového vlákna na postgangliové, tedy přenos ve vegetativních gangliích a receptor, na který ACH na postsynaptické membráně působí je nikotinový receptor neuronální – Nn receptor. Dalším místem působitě acetylcholinu je zakončení motorického nervu na nervosvalové ploténce, receptory na které ACH působí, jsou též nikotinové, ale odlišného typu než v gangliích, tzv. nikotinové receptory muskulární – Nm – receptory. Acetylcholin dále zprostředkuje přenos podráždění z postgangliového vlákna parasymptatiku na efektor parasymptatiku a receptory, které jsou na postsynaptické membráně efektorových buněk aktivovány, jsou tzv. M–receptory¹¹.

3.2 Skopolamin

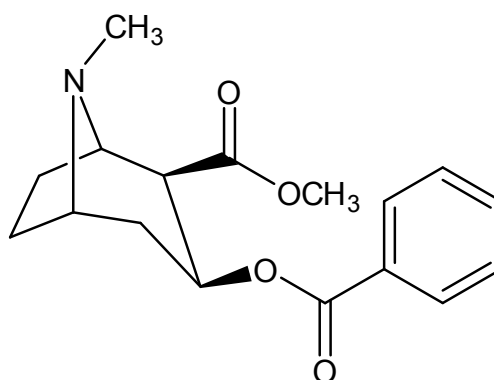
Skopolamin – chemicky jde o ester skopinu a kyseliny tropové, je pětikrát toxičtější než atropin, působí méně na srdce a na nervus vagus, za to je více ohroženo dýchací centrum, je rovněž velmi silným mydriatikem.



Dnes se skopolamin jako sedativum u duševních chorob využívá již mnohem méně – byl nahrazen psycholeptiky, ale s velmi dobrým výsledkem se uplatňuje u kinetos, mořské nemoci a letecké nevolnosti. V premedikaci celkových anestezií byl také nahrazen neuroleptiky. Oniové deriváty atropinu a skopolaminu postrádají schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou do CNS¹¹.

3.3 Kokain

Je to alkaloid z jihoamerického keře nebo stromku Koky pravé – *Erythroxylon coca*, v níž je obsažen s jinými alkaloidy jako je například tropakokain, ekgonin, v úhrnném množství asi 0,5 procenta. Pro značnou toxicitu a snadný rozklad byl kokain nahrazen řadou synteticky připravených látek jednodušší chemické struktury, ale podobného účinku, které však mají oproti kokainu výhodu nenávykovosti – tzv. lokální anestetika¹¹.



Kokain je benzoylmethyl-ekgonin, methyl-(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oktan-2-karboxylát. Blokuje iontové kanály v membránách neuronů a přerušuje šíření akčních potenciálů, blokuje také zpětné vychytávání noradrenalinu na zakončení sympatických vláken – nepřímé sympatomimetikum, periferně působí vazokonstrikci, zvyšuje tlak krve, působí mydriázu. Centrální stimulace vyvolává euforii, vyčerpání katecholaminů a následnou krátkou depresi, rychlý rozvoj psychické závislosti. Jeho velkým nedostatkem je však vysoká toxicita, místní dráždivost, euforizující účinek a snadný vznik návyku. Tyto nežádoucí vlastnosti záhy podnítily snahu o hledání vhodnějších

anestetik. Zpočátku to byly látky, v jejichž molekule byla zachována esterově vázaná benzoová kyselina, které však neobsahovaly tropanový skelet, jenž byl považován za příčinu toxicity kokainu¹¹.

3.4 Kokainismus

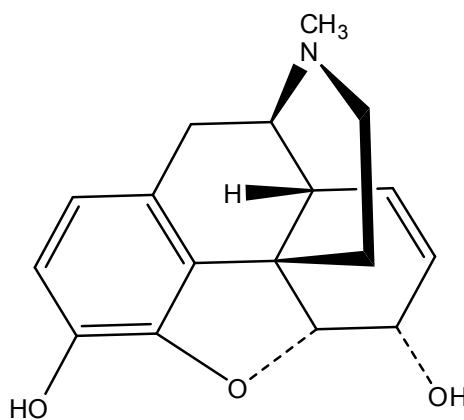
Jedná se o závažnou toxikománii. Halucinace jsou převážně zrakové, méně sluchové, někdy tělové. Snící halucinuje a má pocit, že létá. Někdo má současně zrakové a tělové halucinace a domnívá se, že vidí své cévy, pracující nervy, červené krvinky a leukocyty. Bývá značný pruritus, kokainista se bojí, že má svrab nebo vši, ve svých sekretech vidí hmyz a parazity¹⁰.

4 Fenantrenové alkaloidy – morfin, kodein, thebain

Morfin a kodein patří mezi nejdůležitější obsahové látky opia.

4.1 Morfin

Morfin je alkaloid fenanthrenového, obsažený v opiu, tvoří přibližně 10 % hmotnosti surového opia.



morfin

Používá se primárně v lékařství jako silné analgetikum (lék tisící bolest) a též jako surovina na výrobu dalších opioidů morfinového typu (například kodeinu, ethylmorfinu, hydromorfonu, diamorfinu – známého spíše jako heroin – a folkodinu). Je prototypem silných analgetik (anodyna), taktéž i referenční látkou, k níž se vztahuje účinnost ostatních opioidů. Jeho účinky na organismus i psychiku vyplývají z jeho působení na opioidní receptory především v centrální nervové soustavě. Při užívání se rychle rozvíjí tolerance. To znamená, že k dosažení stejné účinnosti je třeba podávat stále vyšší dávky. S tím souvisí i jeho silná návykovost. Morfin je omamná látka a kromě svého použití v medicíně je též zneužíván jako droga nebo surovina k výrobě heroinu. Podléhá proto zvláštnímu pravidlům zacházení při výrobě, distribuci a ve zdravotnických zařízeních.

Zde bych ráda zmínila opium, z něhož byla na začátku devatenáctého století izolována aktivní složka, která dostala jméno morfin, podle řeckého boha snů Morfea. Na konci devatenáctého

století byl syntetizován a uveden na trh diacetylmorfin, známý spíše pod svým obchodním názvem heroin⁷.

4.1.1 Závislost na opioidech

Skupina těchto látek je odvozena od opia, jako opioidy pak označujeme látky, které mají chemickou strukturu blízkou morfinu a váží se v těle na opioidní receptory. Endogenní mozkové opioidy jsou peptidy odvozené z prekurzorových proteinů pro-opiomelanokortinu (POMC), proenkefalinu a prodynorfinu, které jsou štěpeny a opioidní peptidy jsou uloženy a uvolňovány při neurotransmisí. Není dosud zcela znám počet a funkce endogenních opioidů, jejich receptorů a úloha ve zmírnění bolesti a v jiném působení na CNS

Pro vznik závislosti je nejdůležitější ovlivnění opioidních receptorů, které mají analgetické působení, vedou k euforii, sedaci, útlumu dechového centra. Prvními příznaky akutní intoxikace jsou nevolnost, hučení v uších, pocit tepla v obličeji, svědění, dále pak povrchové dýchání, miosa a hyperreflexie.

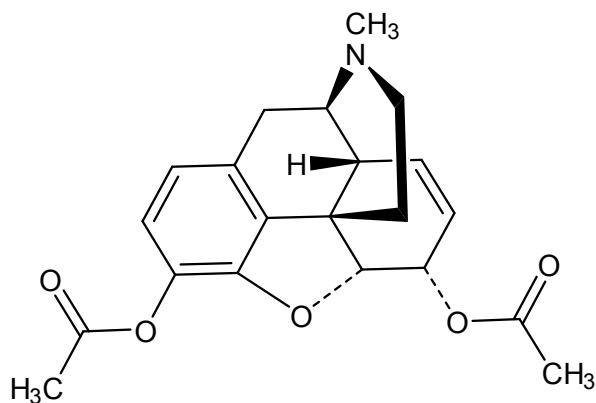
Chronické užívání vede k poškození charakterových vlastností, dochází k etické degradaci individua, závislý je líný a bez vůle, ztrácí libido a potenci, může být depresivní a pravidlem bývají děsivé halucinace při usínání. Při detoxifikaci, která je velmi obtížná používáme substituci metadonem, což je opioid podávaný ústně, také buprenofin, který je částečným opioidním agonistou, v kombinaci s naloxonem.

Nejzávažnější nebezpečí po akutní aplikaci je předávkování, kdy dochází ke ztrátě vědomí, cyanose a zástavě dechu. Fyzická závislost na opiátech se projeví již po několika týdnech pravidelného denního užívání¹².

Další léčiva či zneužívané sloučeniny ze skupiny syntetických analog morfinu jsou zneužívána vzhledem k dostupnosti často též zdravotnickými pracovníky. Patří sem anilidopiperidiny (fentanyl, alfamethylfentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil, karfentanil), fenylypiperidiny (pethidin, ketobemidon, prodin, PEPAP), difenylpropylaminy (propoxyfen, dextromoramid, bezitramid, piritramid, methadon), benzomorfanu (pentazocin), morfinany (butorfanol, nalbufin, levorfanol a deriváty oripavinu (buprenorfin)^{13,14}.

4.2 Heroin

Heroin je diacetylmorfin, patří mezi polosyntetické deriváty morfinu, kdy acetylace morfinu má za následek lepší rozpouštění v tucích, a tím snadnější průnik hematoencefalickou membránou.

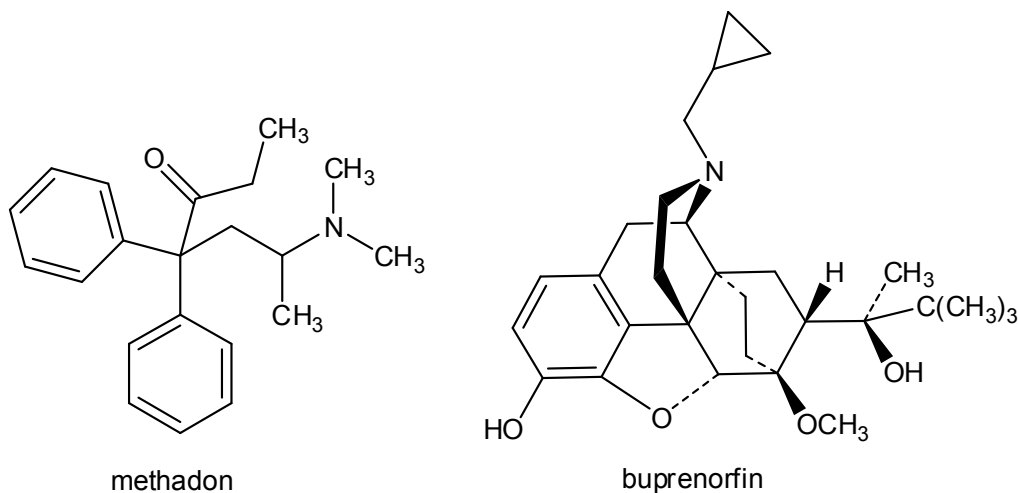


heroin

Acetylové skupiny jsou v organismu rychle štěpeny a vlastní účinek je tedy zprostředkován morfinem, svým účinkem heroin napodobuje endorfiny. Endorfiny i heroin nepřímo aktivují centrum odměny v CNS, čímž vyvolávají rozkoš. Heroin je tedy v těle metabolizován na morfin, který napodobuje endorfiny a váže se na GABA–receptory, čímž snižuje výdej GABA, dopaminový systém může následně uvolnit větší množství dopaminu, čímž dochází k rozkoši. Zdrojovou látkou pro výrobu heroínu bývá morfin nebo přímo opium¹⁵.

Heroin se vyskytuje jako hnědý mající zásaditou reakci, který se hodí ke kouření nebo inhalaci z aluminiové folie. Nesnadno se rozpouští, proto při jeho přípravě k injekční aplikaci je třeba přidat kyselinu – například vitamín C. Další formou heroínu je jeho hydrochlorid, který je určen k injekční aplikaci, eventuálně ke šňupání.

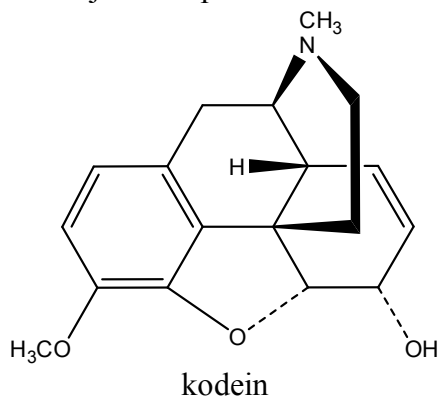
Při dlouhodobém užívání heroínu se jako léčebná metoda uplatňuje substituční léčba methadonem nebo buprenorfinem, která vede ke stabilizaci dlouhodobých uživatelů¹.



4.3 Kodein

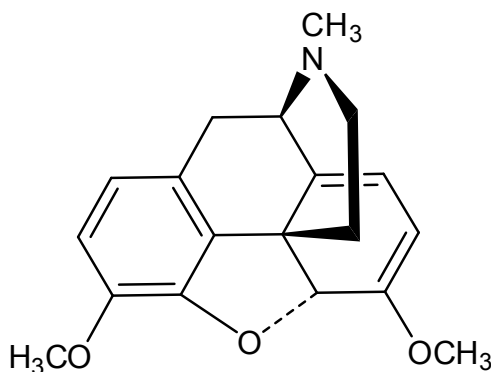
Kodein (též methylmorfin) je opiát používaný pro analgetické, antitusivní a protiprůjmové účinky. Je nejvíce rozšířeným opiátem na celém světě a s největší pravděpodobností i nejvíce běžně užívaným lékem a 1z nejúčinnějších orálně podávaných analgetik a má široký pás bezpečného použití. U většiny lidí dosahuje 8 až 12 procent síly morfinu; odlišným metabolismem, stejně tak jako užitím dalších medikamentů se mohou tyto údaje lišit.

Kodein se používá pro jeho analgetické, antitusické a protiprůjmové účinky. Účinnost kodeinu v nízkých dávkách na kašel je však sporná.



4.4 Thebain

Doprovodná látka opia, thebain je chemicky podobný jak morfiu, tak kodeinu.



Thebain není použitelný terapeuticky, ale je přeměněn na celou paletu sloučenin včetně kodeinu, hydrokodon, oxykodon, oxymorfin, nalbufin, naloxon, naltrexon, a buprenorfin.

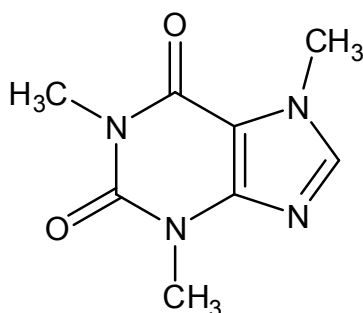
Zdrojem je *Papaver somniferum* a *bracteatum*, účinek spočívá v inhibici acetylcholinesterasy, stimuluje CNS, ve vyšších dávkách způsobuje křeče.

5 Alkaloidy purinové

Mezi purinové alkaloidy řadíme kofein, theofylin a theobromin. Psychostimulační účinek vyvolává kofein.

5.1 Kofein

Kofein je alkaloid s purinovým jádrem, obsažený v kávě, čaji, maté, kole, kakau a guaraně. Chemicky se jedná o 1,3,7-trimethylxanthin.



Kofein působí jako mitotický jed, který postihuje buněčné jádro bez současných změn v plazmě, rozšiřuje cévy věnčité, mozkové, ledvinné a povrchové. Kofein snižuje průtok krve mozem, zvyšuje uvolňování reninu a podporuje diurézu, v žaludku podporuje sekreci HCl, stimuluje respirační a vasomotorické centrum, dále působí pozitivně inotropně na myokard, což znamená, že zvyšuje sílu srdeční kontrakce. Odstraňuje únavu, zvláště duševní, zbystřuje myšlení a působí určitou euforii¹⁶.

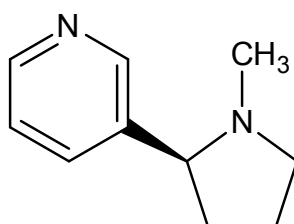
Požívání kofeinových drog naším způsobem je považováno za nejnevinnější toxikománii bez trvalých následků. Neboť tyto drogy nemění osobnost a charakter člověka, pokud jsou užívány v rozumné míře běžného konzumenta^{10,13,14}.

6 Pyridinové alkaloidy

Tato skupina alkaloidů je odvozena od kyseliny nikotinové. Kromě nikotinu sem řadíme arekolin, ricinin, koniin.

6.1 Nikotin

Jde o tekutý alkaloid s pronikavým zápachem, obsažený v tabáku *Nicotiana tabacum*. Při kouření se uvolňuje z tabákového listu a přechází do kouře, vstřebává se ústní sliznicí, sliznicí trávicího a dýchacího ústrojí.



Nikotin je chemicky 3-[(2S)-1-methyl-2-pyrrolidinyl]pyridin. Tabákový kouř obsahuje nikotin, další pyridinové baze, kyanovodík, amoniak, kysličník uhelnatý, kysličník uhličitý, metan a sirovodík. Nikotin v menších dávkách zvyšuje sekreci slin, žaludečních šťáv a potu, zesiluje peristaltiku a tonus děložního svalu, dále pak zvyšuje dráždivost CNS.

Mechanismus návyku na kouření vychází z dynamického stereotypu souboru podmíněných reflexů z interoreceptorů, ale převážně exteroceptorů, je zde zřetelný podíl druhé signální soustavy. Složka psychosociální převládá nad složkou toxikomanickou.¹⁰

6.1.1 Nikotin – závislost na nikotinu

Užívání nikotinu jako psychotropní látky je zpravidla vázáno na tabák, většinou na jeho kouření, neboť žvýkání a šňupání tabáku není příliš rozšířeno.

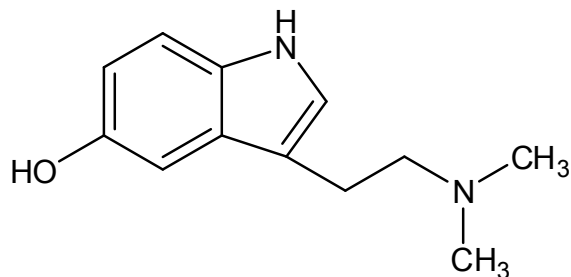
Nikotin se váže na nikotinové receptory, které svojí lokalizací v gangliích VNS ovlivňují sympatický i parasympatický systém, účinky nikotinu nastupují krátce po užití díky rychlému vstřebávání v plicních alveolech. Díky interakci acetylcholinových a dopaminových neurotransmisí se 6 – 10 minut po začátku kouření aktivují dopaminové neurotransmise, což je provázeno zvýšením iniciativy a spontaneity. Při mírném užití může excitace vyvolaná nikotinem mírně zvýšit duševní výkonnost, naopak trvá-li kouření dlouho, zvyšuje se syntéza a uvolňování endorfinu, což je asi okamžik, kdy se z konzumenta stává člověk na kouření závislý^{1,10}.

7 Indolové alkaloidy

Do této skupiny řadíme triptaminy, alkaloidy námelové, dále alkaloidy odvozené od betakarbolinu. Pro své účinky na CNS je označujeme jako halucinogeny.

7.1 Triptaminy

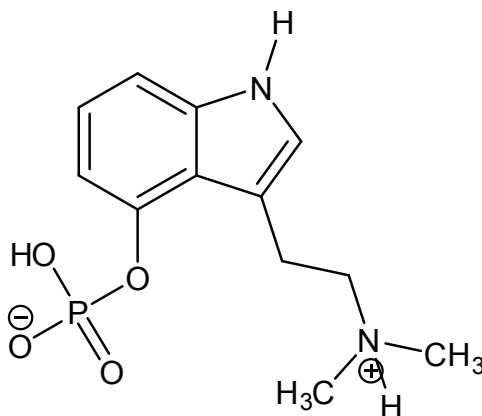
Tryptamin je alkaloid obsažený v různých rostlinách, houbách i živočiších. Je odvozený od indolu a chemicky příbuzný aminokyselině tryptofan. Předpokládá se, že v mozku savců plní úlohu neurotransmiteru a tvoří strukturní základ pro další neurotransmitery, halucinogeny a jiné psychoaktivní látky. Mezi tryptaminy patří například **bufotenin**¹⁷. Bufotenin, 5-hydroxy-*N,N*-dimethyltryptamin, 5-hydroxy-DMT (5-OH-DMT) nebo dimethyl-serotonin, je tryptamin příbuzný neurotransmiteru serotoninu. Tento halucinogenní alkaloid může být nalezen v celé řadě rostlin, ale původně byl izolován z výměšků ropuch, zejména ropuchy koloradské (*Bufo alvarius*), spadá tedy do skupiny bufotoxinů¹⁴.



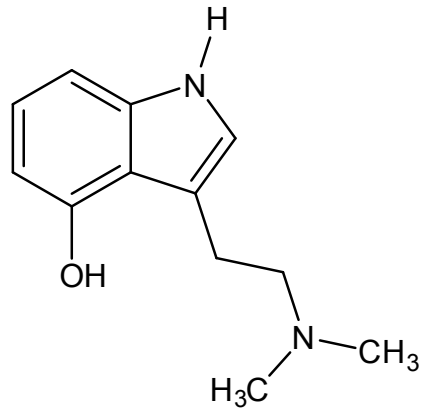
Bufotenin – má halucinogenní efekt podobný mezikalinu a LSD, euforie nebo dysforie, poruchy vnímání prostoru a času, hypertenze, dilatace zornic.

7.2 Substituované triptaminy

Psilocybin je velmi aktivní látkou obsaženou v houbách rodu lysohlávek, které se běžně vyskytují i na území ČR.



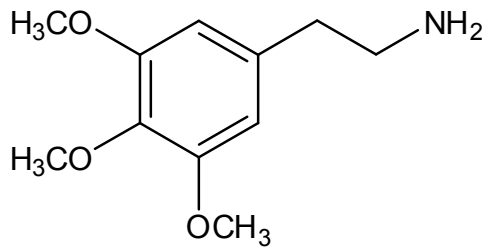
Je to historicky velmi stará droga a patří u nás k nejrozšířenějším přírodním halucinogenním látkám.



Za skupiny synteticky získávaných halucinogenů je třeba zmínit ten nejjednodušší a rovněž neaktivnější ***N,N*-dimethyltryptamin** – působí pouze parenterálně či inhalačně podobně jako bufotenin a desítky dalších synteticky připravených triptaminů¹⁸.

7.3 Substituované fenylalkylaminy

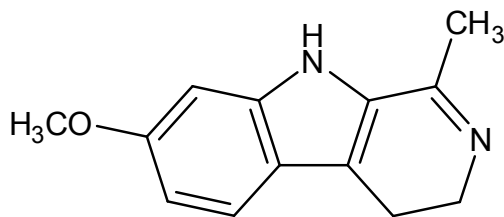
Meskalin (3,4,5-trimethoxyfenethylamin) je toxikomanická droga mexického kaktusu *Echinocactus Williamsi*.



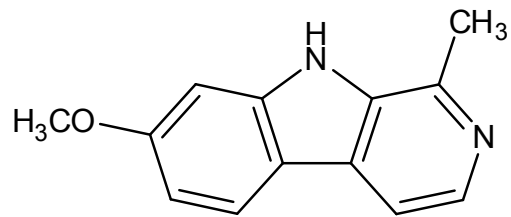
Jde o psychedelický alkaloid, který vyvolává bohaté zrakové iluze, halucinace, depersonalizační pocity, změny v hodnocení času, derealizace.

7.4 Betakarbolinové alkaloidy

Harmalin (7-methoxy-1-methyl-3,4-dihydro- β -karbolin) a **harmin** (7-methoxy-1-methyl- β -karbolin). Jedná se o silné inhibitory MAO, které štěpí některé neuromediátory nervového systému, například biogenní amin serotonin v mozku, inhibicí MAO se látky hromadí a způsobují nevolnost, zvracení, projevy agresivity, v dalším průběhu nastává polospánek s převážně zrakovými halucinacemi trvající 3 – 4 hodiny.



harmalin



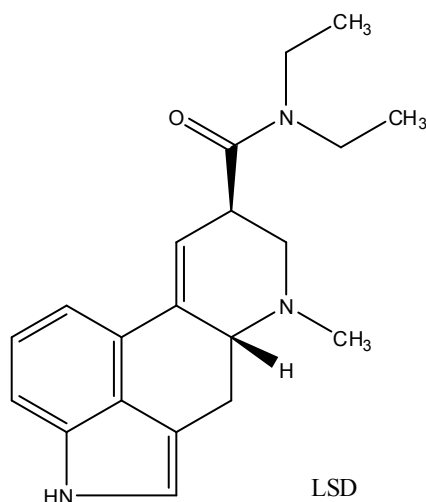
harmin

Harmalin a harmin řadíme mezi beta-karbolinové indolové alkaloidy^{10,18}.

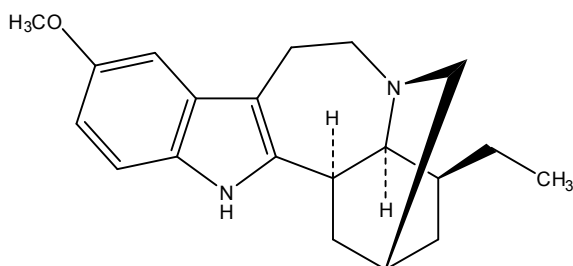
7.5 Námelové alkaloidy

Další skupinou indolových alkaloidů jsou alkaloidy ergolinové, což jsou typické metabolity paličkovice nachové – *Claviceps purpurea*, obsažené alkaloidy jsou nazývané námelové alkaloidy, dále jsou námelové alkaloidy přítomny v některých rostlinách čeledi *Convulvulaceae*.

Lysergid – diethylamid kyseliny lysergové, jedná se o nejznámější syntetický halucinogen. Nejrozšířenější syntetické psychedelikum, jeden z nejsilnějších halucinogenů. Ve struktuře můžeme dobře rozeznat farmakofor charakteru indolyethylaminu.



Tato látka, označena jako LSD-25, byla poprvé syntetizována v roce 1943 Albertem Hofmannem ze švýcarské firmy Sandoz, který ji syntetizoval jako v pořadí dvacátý pátý derivát kyseliny.¹⁹ V zahraničí jsou stále častěji zneužívány analoga LSD (např. *N*-ethyl- či *N*-allylderiváty) s výrazně delším biologickým poločasem¹⁸.



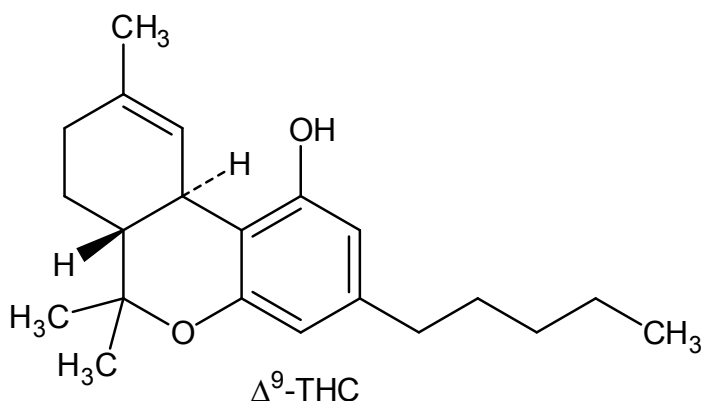
Ibogain – patří mezi monoterpenové indolové alkaloidy. Působí na CNS a kardiovaskulární systém, centrální stimulace může být doprovázena třesem, zježením vlasů, salivací, při vyšší dávce působí přes serotoninový systém halucinace^{10,18}.

8 Terpeny – kanabinoidy

Psychoaktivní drogy získávané z konopí zahrnují hašiš, marihuanu a zřídka také hašišový olej. V závislosti na původu drogy marihuana obsahuje 5-10 %, v hašiši až 20 % a v hašišovém oleji dokonce 85 % **delta-9-tetrahydrokannabinolu**.

8.1 Marihuana

Marihuana, což jsou sušené listy a kvetoucí výhonky konopí setého nebo konopí indického. Aktivní látkou zde jsou kanabinoidy, což jsou lipofilní nealkaloidní látky, z nichž nejdůležitější je THC delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), jako způsoby zneužití zde uvedu užití formou cigaret – jointů, dále součást cukrovinek, potravin a nápojů.



8.2 Mechanismus účinku THC

Na CNS kombinuje účinek psychotomimetický a tlumivý. Při běžné intoxikaci vyvolávají kanabinoidy pocit pohody, uvolnění, přátelství, snové stavy vědomí, pocity blaha, excitace, exaltace a vnitřní radosti, objevuje se porucha vnímání času, barev a prostoru, zpomalení myšlení, poškození dočasné paměti a pocit získání neobyčejného vhledu. Ve vysokých dávkách mohou vzniknout panické stavy, toxické delirium a zřídka i psychóza. Jako další somatické účinky lze uvést poruchu fertility, karcinom plic, poruchy imunity a také dlouhodobé psychické změny jako omezení schopnosti učit se, poruchy paměti, apatii, možná indukce vzniku schizofrenie u predisponovaných jedinců¹⁵.

Mechanismus účinku THC je prostřednictvím kannabinoidních receptorů–GPCR typ, CB1 v mozku – v hippocampu (paměť), cerebelu a substantia nigra (motorická koordinace), hypotalamu (chuť k jídlu) a mesolimbické dopaminergní dráze (odměna) a kortexu.

Zásadní pro účinek THC jsou receptory CB2 lokalizované v CNS a na periférii. Předpokládají se účinky na imunitní systém, tzn. imunosupresivní účinky. Nejvýznamnějšími endogenními ligandy kanabinoidních receptorů jsou arachidonylethanolamid (anandamid) a 2-arachidonoylglycerol. Anandamid lze považovat za nový typ neuromediátoru, neboť se jedná o lipid, který by potencionálně mohl být využit v léčbě závislostí na návykových látkách, a který je již testován u schizofrenie, neboť se předpokládá, že toto onemocnění je spojeno s hyperaktivitou stejné dopaminové cesty, která zprostředkuje pocit uspokojení a je nadstimulována návykovými látkami²⁰. Molekuly THC napodobují působení anandamidu, tím, že se váží na stejné receptory.

8.3 Potenciální indikace THC

Potenciální indikace THC – sclerosis multiplex, glaukom, analgezie, antiemetická léčba u protinádorové chemoterapie, je třeba zvážit právní rámec léčby²¹.

8.4 Syntetické analogy THC

Jako syntetické analogy THC patří nabilon a drobinalon, které se používají u nemocných se středně silně působící emetogenní chemoterapií, pro nežádoucí účinky jako jsou dysforie, halucinace, sedace, závratě, sucho v ústech se používají jen zřídka jako antiemetika první volby, jsou vhodné u nemocných s nedostatečnou odpovědí na jiný typ antiemetik²².

8.5 Hašiš

Hašiš (haš, kiff, ládo) je zpracováván ze sušených samičích květů konopí, které vylučují značné množství pryskyřice s výrazným zápachem. V Orientu se rozlišují tři druhy hašiše: charos (čistá pryskyřice), ganja (sušené samičí květy) a bhang (sušené listy a semena). Hašiš se na trhu objevuje obvykle ve formě tvrdých lisovaných kostek nebo placiček světlehnědé až tmavomodré barvy, mírně mastného povrchu.

Mají-li marihuana či hašiš působit psychoaktivně musí se THC dostat do krevního oběhu a touto cestou nakonec i do mozku. Jakmile THC vstoupí do krevního řečiště, lidský metabolismus jí přemění na chemickou sloučeninu známou jako 11-hydroxy-THC (hydroxy THC), která se naváže na tukovou tkáň a asi po půl hodině se uvolní zpět do krevního oběhu a putuje do mozku²³.

9 Anorganický plyn

Oxid dusný, triviálním názvem rajský plyn či azoxid, N₂O.

Vdechován působí nejprve stavy veselosti (odtud název rajský plyn) nebo hysterie, při vyšších dávkách útlum až anestetický spánek. Dlouhodobé nebo intenzivní vdechování však může vést k zástavě dýchání, nebo přílišnému útlumu srdeční činnosti, případně až k zástavě srdce, v obou případech s následkem smrti. Proto je velmi nebezpečné jeho případné zneužití čicháním jako drogy.

V některých případech (dragstery) se vstříkuje do spalovacích motorů pro zvýšení výkonu, protože jeho rozkladem se získá více kyslíku než ze vzduchu. Používá se jako hnací plyn v bombičkách na přípravu šlehačky (E 942). Jako anestetikum ke krátkodobým narkózám; dnes aplikován dávkovacím zařízením (např. Entonox) zajišťujícím bezpečnost, se může používat v porodnictví nebo ve stomatologii¹⁰.

10 Uhlovodíky a halogenované uhlovodíky

Řadíme sem toluen a trichlorethylen, chloral hydrát, patří mezi solventia, také se označují jako inhalanty, mezi čichači se čichají či vdechují v omezeném prostoru, což je důvodem, proč může dojít k předávkování a těžkému poškození organismu až smrti.

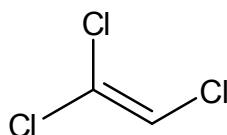
10.1 Závislost na organických rozpouštědlech

Společnou vlastností organických rozpouštědel je lipofilní charakter a velmi rychlý průnik přes biologické membrány. Jejich primární účinek je narkotický – ether – a působí tak jako inhalační anestetika. Jako typického zástupce zde uvádím toluen, dále sem patří benzen, trichlorethylen, perchlorethylen, chloroform, technický benzin.

Příznaky intoxikace se podobají opilosti, euforická fáze je však kratší a předávkování je snadnější, k úmrtí dochází obrnou dechového centra nebo poruchou cirkulace pro srdeční arytmií. Jejich nebezpečí spočívá ve způsobu užívání, kdy se buď inhalují z napuštěného hadru, nebo igelitového sáčku, je tedy těžké správně odhadnout dávku. Jejich užíváním dochází k poškození vnitřních orgánů, nejvíce pak mozku – kde dochází k nezvratným změnám, vážnému poškození neuronů a úbytku intelektu. Abstinence stav stabilizuje a mírně vylepší, ale značná poškození zůstávají¹.

10.2 Trichlorethylen

Je z halogenovaných uhlovodíků nejméně jedovatý, jeho páry jsou těžší než vzduch.

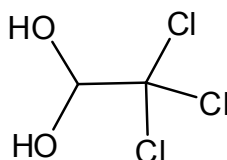


trichlorethylen

Chemicky čistý nepoškozuje nervy a parenchymatózní orgány. Je-li opatrně vdechován, může se dostavit opilost, rozpustilost, veselost a činorodost, která je následována závratí a spavostí. To vedlo jednak k použití anestetickému a také k trichlorethylenové toxikománii.

10.3 Chloral hydrát

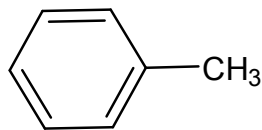
Chloral hydrát – je hypnotikum a srdeční jed, snižuje excitomotorickou srdeční činnost a tonus cévních stěn, atakuje dýchací centrum, tepelné ústředí a relaxuje svalstvo, místně dráždí. Ve větších dávkách může poškozovat kromě srdce také játra a ledviny, mají tlumící účinky na centrální nervový systém. Používá se ho jako sedativa a hypnotika nejčastěji ve formě slizového klysmatu. Vyvolává velmi rychle na dobu 5 - 6 hodin hluboký spánek s málo vyznačenou analgetickou složkou. Chloral hydrát podporuje odvykání u ethyliků a morfinistů. Používá se ho dále při léčbě tetanu a při speciálních elektroencefalografických metodách¹⁶.



10.4 Toluen

Toluen patří podobně jako benzen, styren anebo naftalen k arenům (aromatickým uhlovodíkům). Je to hořlavá látka, jejíž páry tvoří se vzduchem výbušnou směs. Používá se

především jako rozpouštědlo do řady barev a laků. Kvůli jeho nebezpečnosti pro lidské zdraví je v barvách postupně nahrazován méně toxickými deriváty.



Páry toluenu působí narkoticky, způsobují bolesti hlavy, žaludeční nevolnost, dráždění očí a dýchacích cest. Toluén místně odmašťuje a dráždí pokožku, kterou se také vstřebává. Působení na kůži závisí na době trvání a intenzitě expozice. Při dlouhotrvajícím a intenzivním kožním kontaktu dochází k vysušení a silnému podráždění pokožky (dermatitis - zánět kůže). Vysoké koncentrace par nebo styk s kapalinou silně dráždí sliznici očí. Při požití dráždí sliznice trávicího ústrojí¹⁰.

11 Cyklické amidy, gabaerní látky

Do této skupiny řadíme barbituráty (především nesymetricky substituované), benzodiazepiny, kyselinu gama-hydroxymáselnou.

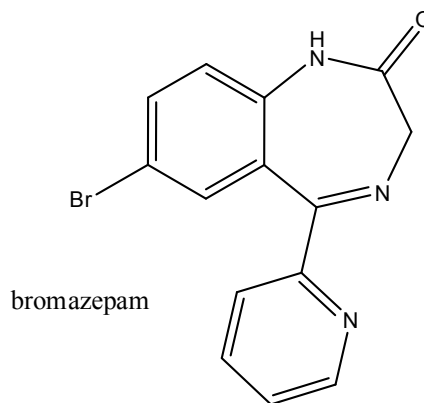
Všechny uvedené skupiny řadíme do skupiny anxiolytik. Z hlediska neurotransmiterů jsou zúčastněny tři systémy a to serotoninergní, noradrenergní a gabaerní. Zvýšená aktivita serotoninergního a noradrenergního systému vede k projevům úzkosti, kdežto, hladina úzkosti klesá při stimulaci gabaerního systému.

Anxiolytika se na základě mechanismu účinku dělí do několika skupin, nejpoužívanější skupinou jsou benzodiazepiny, působí prostřednictvím gabareceptorového komplexu, jejich účinek se dostavuje bezprostředně po aplikaci.

Mechanismus účinku spočívá v obsazení vazebného místa na receptorovém komplexu pro GABA – tlumivý efekt v CNS.

11.1 Benzodiazepiny

Všechny pozorované účinky benzodiazepinů jsou odvozeny od ovlivnění gabareceptorového komplexu v CNS. Kyselina gama-aminomáselná je hlavním inhibičním neurotransmiterem v CNS. Benzodiazepiny mají účinky sedativní, hypnotické, anxiolytické, myorelaxační, amnestické, antikonvulsivní. Mezi sedativním a hypnotickým účinkem existuje v případě benzodiazepinů spojitost závislá na dávce. Při jejich delším podávání vzniká návyk, nebezpečná je jejich kombinace s dalšími psychotropními sloučeninami.



11.2 Benzodiazepiny – mechanismus účinku

Benzodiazepiny selektivně obsazují specifické vazebné místo na GABA–receptorovém komplexu, který je spřažen s chloridovým kanálem. Touto vazbou alostericky zvyšují afinitu vazebného místa pro GABA, které je umístěno na jiné části receptorového komplexu. Výsledkem je zvýšení frekvence otevírání chloridového kanálu, zvýšení influxu iontů Cl⁻ do cytoplazmy a prohloubení postsynaptického inhibičního potenciálu.

Benzodiazepiny mají výbornou biologickou dostupnost při perorálním podání, maximální plazmatické koncentrace dosahují obvykle během hodiny, v cirkulaci jsou vysoce vázány na plazmatické bílkoviny.

11.2.1 Benzodiazepiny – biotransformace

Benzodiazepiny jsou biotransformovány cestou mikrosomálního systému cytochromu P450 – fáze 1 a posléze konjugovány s kyselinou glukuronovou – fáze 2.

11.2.2 Benzodiazepiny – biologický poločas

Z hlediska biologického poločasu mohou být benzodiazepiny rozděleny na:

- Krátkodobě účinné – midazolam, oxazepam – vhodný u starších osob z důvodu nepřítomnosti rizika akumulace v organismu, triazolam – riziko vzniku poruchy paměti a agresivního chování- působí 2 až 5 hodin.
- Střednědobě účinné – flunitrazepam – při dlouhodobém podávání hrozí riziko vzniku závislosti, alprazolam - ve vyšších dávkách má i účinky antidepresivní, lorazepam, temazepam, bromazepam – působí 6 až 12 hodin.
- Dlouhodobě účinné – chlordiazepoxid – historicky nejstarší benzodiazepin, diazepam – nejvíce používaný ve všech indikacích, klinický účinek se dostavuje do 15 min, používá se k léčbě status epilepticus, je k dispozici i v parenterální lékové formě.
- Dále sem patří flurazepam, medazepam, prazepam, klobazam – působí 16 až 100 hodin¹.

11.2.3 Benzodiazepiny – vztah struktury a účinku

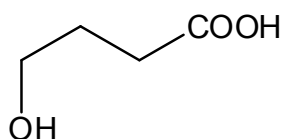
Ze studia struktury a účinku vyplynuly následující závěry:

- Pro zachování aktivity je nezbytná přítomnost základního benzodiazepinového skeletu, který je v poloze 5 substituován fenylem.

- Účinek po kvalitativní stránce ovlivňuje substituce v poloze 7, vhodnými substituenty jsou elektronegativní halogeny- anxiolytický účinek – chlor a brom, hypnotický účinek – náhrada nitroskupinou.
- Pro zachování účinku je nezbytná přítomnost dvojnásobné vazby v poloze 4.
- Širší možnosti pro obměny struktury poskytují polohy 1,2,3,4 – ovlivnění kvantity.
- Charakter účinku zůstává zachován i u derivátů izomerního typu – 1,5 a 2,3 benzodiazepin⁷.

11.3 Kyselina gamahydroxymáselná

Gama-hydroxymáselná kyselina (gama-hydroxybutyrát, GHB, "tekutá extáze", "tekuté E", "GBH", "fantazie" apod.)



V současné době je GHB dosud registrován jako lék ve 4 evropských státech (jako anestetikum a ke snižování žádostivosti po alkoholu při léčení alkoholismu). GHB se rozšířil po Evropě, USA i Austrálii jako nelegální droga (jeho syntéza je poměrně snadná i v domácích laboratořích). Gama-hydroxymáselná kyselina je přirozenou součástí metabolismu savců. Je přítomen ve všech buňkách lidského těla a je považován za nutrient (látka důležitá pro stavbu a funkci organismu). Nachází se v mozku, dále v ledvinách, srdci, kosterním svalstvu a hnědé tukové tkáni. GHB je zároveň metabolitem i prekurzorem mozkového inhibičního neurotransmiteru GABA (gama-aminomáselná kyselina), který je také řazen mezi nutrienty GHB nepůsobí obdobně jako GABA přes její receptory v mozkové tkáni, ale přes své vlastní receptory, které zatím nejsou podrobně prostudovány, a zároveň modifikuje účinky endogenního opioidního systému. Pouze malá část GHB se v mozku přemění na GABA. To způsobuje rozdílnost účinků těchto dvou látek²⁴

11.4 Kyselina gamahydroxymáselná – formy užití

Při tanečních akcích se vyskytuje i jako prášek (kapsle nebo tablety), ale nejčastěji bývá prodáván jako tekutina v umělohmotných 3ml lahvičkách (asi 3 g GHB) a užíván k navození relaxace, slabé euforie a také spánku po "párty" (většinou dávka 0,5 g navodí relaxaci a odstranění zábran, 1 g euforický účinek a 2-3 g hluboký spánek; GHB bývá levnou náhradou např. extáze či alkoholu).

11.5 Kyselina gamahydroxymáselná – důvody užití

GHB bývá zneužíván pro různé účely, kromě výše uvedeného např. pro zvýšení sexuálního prožitku, pro zvýšené uvolňování růstového hormonu (růst svalové hmoty), pro relaxaci, euforigenní a antidepresivní efekt, proti stárnutí (antioxidans).

11.6 Kyselina gamahydroxymáselná – toxicita

Toxicita GHB je závislá na dávce a může vyústit v kóma, nepravidelné záškuby a křeče, snížení tělesné teploty, hypotonii, nauzeu, zvracení, bradykardii, depresi dechu a apnoe. Vysoké a opakované dávkování může navodit znaky fyzického abstinenčního syndromu (nespavost, třes, úzkost, křeče). Kombinace s dalšími tlumivými i jinými psychoaktivními látkami může vést k velmi závažným až smrtelným komplikacím. Úmrtí po samotném GHB dosud nebylo v populaci popsáno⁹.

11.7 Barbituráty

Barbituráty jsou deriváty kyseliny barbiturové, která je kondenzačním produktem močoviny a kyseliny malonové. Jejich účinkem je útlum CNS, ale tlumí i dýchání a vazomotorické centrum (cévy), v nižších dávkách působí protikřečově. Charakteristické vlastnosti některých barbiturátů:

- **Barbital** je velmi dlouhodobě působící hypnotikum. Používá se také jako složka kombinovaných sedativních směsí.
- **Fenobarbital** je dlouhodobě účinná látka s působením sedativním v centigramových dávkách.
- **Hexobarbital** je velice krátce účinné hypnotikum, které jako jediné z této skupiny nevede při dlouhodobějším podávání ke kumulaci⁷.

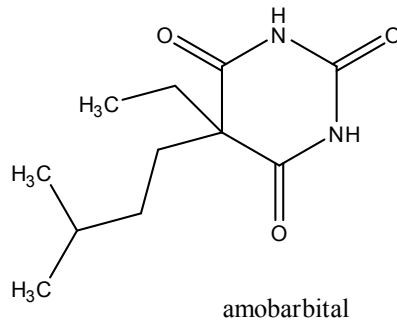
11.8 Barbituráty – ovlivnění jejich účinku

Účinek barbiturátů se zkracuje nebo prohlubuje:

- se zavedením násobných vazeb,
- s přechodem uspořádání od symetrického k nesymetrickému,
- se substitucí na jednom z dusíků, zpravidla metylem,
- izosterní záměnou jednoho karbonylového kyslíku, zpravidla v poloze 2 za síru,
- s rozvětvením alkylu, především v sousedství C5.

Všechny tyto změny zvyšují lipofilitu barbiturátů a zlepšují jejich průnik do CNS.

Dle charakteru účinku dělíme barbituráty používané jako hypnotika na dlouhodobě působící – barbital a fenobarbital, středně dlouze působící – alobarbital, amobarbital, cyklobarbital a pentobarbital, krátkodobě působící – heptabarbiton a ultrakrátkodobě působící – hexobarbital⁷.

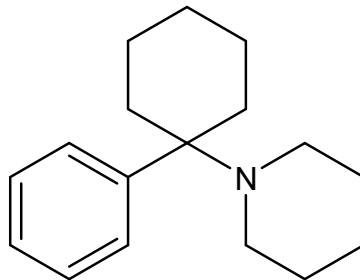


12 Fenylcyklohexylaminy

Původně byly vyvinuty jako celková anestetika, strukturně mají blízko k fenylisopropylaminům či k anodynům fentanylu, tilidinu nebo prodinu.

12.1 PCP – fencyklidin

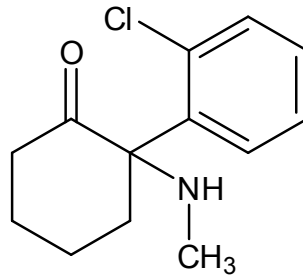
Fencyklidin se označuje také jako andělský nebo hvězdný prach, či krystal. Chemicky je blízky ketaminu, není to příliš běžná droga, má nepříjemné vegetativní účinky a vyvolává halucinace, které se mohou zvrhnout v agresivní chování.



Je to látka, která má sice stimulační, analgetický a halucinogenní účinek, ale na druhou stranu, je zde i silný účinek depresivní. Velmi rychle se vstřebává v jakémkoliv množství. Jeho projevem je pohotovost k hádkám, narušení sociálních stavů, impulsivita, bizarní chování pacienta s náhlými a nepředvídatelnými zvraty²³.

12.2 Ketamin

Ketamin je derivát fencyklidinu, chemicky jde o 2-(2-chlorfenyl)-2-(methylamino)-cyklohexanon, jeho účinky jsou sedativní, amnestické, psychomimetické, celkově anestetické, analgetické a antikonvulsivní.



Látka, která se dodnes používá v humánní i veterinární lékařské praxi jako anestetikum/analgetikum. Ketamin patří do stejné skupiny látek jako PCP (fencyklidin, Angel Dust). Na ilegálním trhu se vyskytuje ve formě tablet a kapslí prodávaných jako XTC (většinou bývá v kombinaci s jinými drogami) či krystalické látky nebo tekutiny. Účinek ketaminu je velmi závislý na dávce. Vysoké dávky mají anestetický účinek, nižší dávky vyvolávají stavy „mimotožných prožitků“ a halucinace.

Klinicky se intoxikace ketaminem velmi podobá schizofrennímu onemocnění. Nejčastější dávkování se pohybuje v rozmezí 50 – 300 mg, což podstatně závisí na způsobu aplikace. U konzumentů syntetických drog, kteří zemřeli po ketaminu, byly většinou v krvi prokázány i jiné psychoaktivní látky. Relativně vzácné, avšak vážné nežádoucí účinky jako vysoký tlak krve a otok plic se vyskytly právě v kombinaci ketaminu s amfetaminem a jeho deriváty, kokainem či efedrinem. Ketamin mimo jiné stimuluje srdeční činnost, a proto jsou potenciálně nebezpečné právě kombinace s jinými látkami majícími obdobné účinky (amfetaminy včetně MDMA, kokain, efedrin, kofein)^{21,25}.

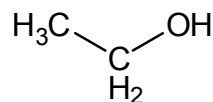
13 Alkoholy

Nejznámějším alkoholem je ethanol, ethylalkohol. Je to sedativně – hypnotická látka. Při nízkých koncentracích působí alkohol tlumivě, což je způsobeno útlumem inhibiční aktivity mozku. Při vyšších koncentracích však dochází k jasným sedativním projevům, jako jsou otupělost, nesprávný úsudek, střídání nálad, splývavá řeč, neinhibované chování, ataxie, zkrácení REM fáze spánku.

Zvyšující se koncentrace ethanolu vedou k prohloubení útlumu nervových funkcí a navodí až stav celkové anestezie, podobně jako celková anestetika. Koncentrace ethanolu v krvi 3- 5g/l znamená silnou intoxikaci, při níž nastává koma, deprese dechového centra a smrt.

13.1 Mechanismus účinku ethanolu v CNS

Ethanol zvyšuje účinek inhibičního působení GABA na GABA_A receptorech podobně jako benzodiazepiny.



Ethanol dále inhibuje schopnost glutamátu otevírat kationtové kanály spojené s NMDA-podtypem glutamátových receptorů – tím jsou ovlivněny kognitivní funkce, jako je paměť a učení. V neuronech ethanol inhibuje otevírání napětově závislých vápníkových kanálů, čímž inhibuje uvolňování mediátoru v odpovědi na terminální nervovou depolarizaci.

13.2 Mechanismus účinku ethanolu na GIT

Etanol zvyšuje salivaci, žaludeční a pankreatickou sekreci. Stimulace sekrece je reflexní a je podmíněna chutí alkoholu. Výsledkem působení alkoholu v GIT je narušení slizniční bariéry a riziko vzniku gastritidy a pankreatitidy.

13.3 Mechanismus účinku ethanolu na ledviny

Typickým projevem přítomnosti ethanolu v lidském organismu je diuréza, která je vyvolaná útlumem sekrece antidiuretického hormonu. Velmi rychle se ale na tento účinek ethanolu vyvíjí tolerance.

Tolerance je stav, kdy dochází k pomalejšímu snížení odpověď i na látku, to znamená, že při jejím podávání po dobu několika dnů až týdnů vyžaduje podávání stále vyšších dávek k tomu, aby se dosahovalo původního účinku. Tolerance na alkohol se rozvíjí poměrně rychle 1 až 3 týdny a je daná především tolerancí tkání k účinkům alkoholu.

13.4 Mechanismus účinku ethanolu na hladké svalstvo

Působením ethanolu dochází k relaxaci hladkého svalstva, která je částečně centrálního původu a dále vzniká přímým účinkem acetaldehydu, což je hlavní metabolit ethanolu na hladkou svalovinu. Ethanol také relaxuje uterus, kdy tlumí sekreci oxytocinu a v minulosti se používal intravenózně k potlačení porodu.

13.5 Mechanismus účinku ethanolu na kardiovaskulární systém

Hlavním účinkem ethanolu je kožní vasodilatace, která je částečně centrálního původu, částečně se uplatňuje přímý účinek ethanolu na cévy, objevuje se zarudnutí kůže a pocit tepla. Bylo zjištěno, že pravidelné užívání malých dávek ethanolu – 1-2 dl vína či 1 pivo denně zvyšuje mírně koncentrace antianterogenních částic HDL cholesterolu – ethanol má tedy do jisté míry protektivní účinek při vzniku a rozvoji kardiovaskulárních chorob.

13.6 Lékové interakce alkoholu

Je nebezpečné kombinovat alkohol s látkami, které tlumí CNS, jako jsou sedativa – hypnotika, anxiolytika, antikonvulsiva, antidepresiva, opiáty a analgetika. Je nutné hlavně upozornit na sníženou schopnost řídit motorové vozidlo. Alkohol dále mění metabolismus jiných látek jako je fenobarbital, warfarin a kortikosteroidy. Kombinace léčiv s ethanolem jsou často nepředvídatelné. Akutní požití alkoholu může inhibovat metabolismus jiných léčiv, čímž prodlužuje a zesiluje jejich účinek¹.

13.7 Výsledek opakovaného užívání alkoholu ve vyšších dávkách

Opakované užívání alkoholu ve vyšších dávkách vede ke vzniku psychické a fyzické závislosti a rozvoji tolerance. Chronické podávání alkoholu navozuje v neuronech účinky opačného charakteru, než jaké jsou popisovány u akutního užití alkoholu, klinicky se u alkoholiků objevují různé poruchy psychiky, jako je snížené vnímání, ztráta paměti, patická depresivní nálada, zvýšený neklid, hyperexcitabilita, epileptické záchvaty, alkoholická demence, delirium tremens, paranoidní příznaky a celkové zchudnutí duševního života¹.

Odvykací stav je charakterizován pocením, palpací, nauzeou a tremorem, dále pak úzkostí, poruchou spánku a soustředění. Plně rozvinuté delirium zahrnuje poruchy vědomí, dezorientaci, poruchy afektivity, agitovanost, zrakové halucinace. V současné době je trend používat ke zvládnání odvykacích syndromů benzodiazepiny nasazené ve vyšších dávkách a zvolna redukované dle stavu pacienta²⁶

Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo sestavení přehledu základních strukturních typů sloučenin s psychotropním účinkem na CNS a popsání vzájemného vztahu mezi strukturou a účinkem.

V úvodu mé bakalářské práce jsem se zmínila o buněčné fyziologii a biochemii mozku, neboť jsem chtěla toto téma oživit z důvodu lepšího vysvětlení mechanismu účinku léků na centrální nervový systém. V jednotlivých kapitolách jsem se zabývala působením psychotropních látek na lidskou psychiku, v některých případech jsem uvedla i konkrétní použití v praxi. Vedle klasifikace chemické struktury jsem se pokusila o stručnou definici vztahu mezi strukturou a účinkem. Dále jsem se zabývala výsledkem opakovaného užívání návykových látek na lidský organismus.

Myslím si, že cíl této bakalářské práce se mi podařilo naplnit.

Použité zkratky

CNS	centrální nervový systém
VNS	vegetativní nervový systém
ACH	acetylcholin
NA	noradrenalin
N–receptor	nikotinový receptor
M–receptor	muskarinový receptor
GIT	gastrointestinální trakt

Seznam použité literatury

- ¹ LINCOVÁ, D.; FARGHALI, H. et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vyd. Praha; Galen, 2007. 672 stran.
- ² *The Merck Index*, 14th Edition, 2006 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, ISBN 0-911910-00-X, NJ, USA.
- ³ <http://www.lf2.cuni.cz/info2lf/ustavy/dpk/pf.doc> (7.9.2010)
- ⁴ GIURGEA C. Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology. *Actual. Pharmacol.* 1972, vol. 25, p. 115-56.
- ⁵ SUCHOPÁR, J. a kol. *Remedia Compendium*. 4. vydání, Panax Co, Praha, 946 stran. ISBN 978-80-902806-4-9
- ⁶ <http://www.smartdrugs.cz/> (6. 9. 2010)
- ⁷ HARTL, J.; PALÁT, K.; DOLEŽAL, M.; MILETÍN, M.; OPLETALOVÁ, V. *Farmaceutická chemie II*. Praha; Karolinum, 1993. 152 stran.
- ⁸ SHULGIN, A.; SHULGIN, A. PIHKAL, *A chemical love story*. 1. vydání, Transform Press, 1991, Berkeley, California, 978 stran. ISBN 0-9630096-0-5
- ⁹ ŠUSTKOVÁ-FIŠEROVÁ, M. http://old.lf3.cuni.cz/drogy/Tanecni_drogy_2.doc (6. 9. 2010)
- ¹⁰ RIEDL, O., VONDRÁČEK, V. a spolupracovníci *Klinická toxikologie*, Praha; Avicenum, 1980, 820 stran.
- ¹¹ DOLEŽAL, M.; OPLETALOVÁ, V.; MILETÍN, M., ZIMČÍK, P.; KUČEROVÁ, M. *Farmaceutická chemie léčiv autonomního nervového systému*. 1. vyd., Praha; Karolinum, 2009, 139 stran. ISBN 978-80-246-1633-9
- ¹² FIŠAR, Z., *Přehled biochemických účinků vybraných návykových látek* http://www.minarcik.cz/noviny_3/biochemie_010302.htm (10. 9. 2010)
- ¹³ MELICHAR B. a kol.: *Chemická léčiva*. 3. vydání, Praha, Avicenum 1987.
- ¹⁴ *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Volume 6, 6th ed. (Donald J. Abraham ed.), 2003, Wiley -Interscience, New Jersey, 1106 p. ISBN: 978-0-471-37032-1
- ¹⁵ KACHLÍK, P. *Neurofyziologie drog* http://www.ped.muni.cz/wsedu/zdroj_mat/stud_mat/luhacovice_ped_dny/Neurofys.pps (10.9. 2010), KUKLETA, M.; ŠULCOVÁ, A. *Texty k přednáškám z neurověd*, 1.vyd. Brno, LF MU, 2003, 50 stran, FIŠAR, Z.; JIRÁK, R. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 1 vyd. Praha; Grada, 2001, 316 stran. ISBN 80-247-0061-1, JELLINEK NL A PREVNET. *Drugs and brain*, Jellinek NL, 2003.
- ¹⁶ <http://chemikalie.upol.cz/skripta/zcll/Psychostimulancia.pdf> (10. 9. 2010)

-
- ¹⁷ <http://cs.wikipedia.org/wiki/Tryptamin> (6. 9. 2010)
- ¹⁸ SHULGIN, A.; SHULGIN, A. Tihkal, *Tryptamines I Have Known And Loved: The Chemistry Continues*. 1. vydání, Transform Press, 1997, Berkeley, California, 804 stran. ISBN 0-9630096-9-9
- ¹⁹ STOLL, A.; HOFMANN, A. Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. (6. Mitteilung über Mutterkornalkaloide). *Helv. Chim. Acta* 1943, vol. 26, p. 944–965.
- ²⁰ FIŠAR, Z. *Přehled biochemických účinků vybraných návykových látek*
http://www.minarcik.cz/noviny_3/biochemie_010302.htm (10. 9. 2010)
- ²¹ ŠTĚRBA, M.; FUKSA, L. <http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/cz/2007/2007-Lekova-zavislost.ppt> (7.9.2010)
- ²² [http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/GIT.ppt -snímek 1](http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/GIT.ppt-snimek_1) (10. 9. 2010)
- ²³ <http://www.zikmund.org/drogy/thc.htm> (10. 9. 2010)
- ²⁴ PÁLENÍČEK, T.; KUBŮ, P. *Tekutá extáze – GHB*
<http://www.whiteandround.cz/drugs/ghb.htm> (10. 9. 2010)
- ²⁵ <http://www.rect.muni.cz/drogy/POKUS/casti/haluc.htm> (10. 9. 2010)
- ²⁶ FALDYNA, Z.; ZETKOVÁ, I. *Terapie alkoholového odvykacího syndromu*, Psychiatrie pro praxi, 2006, 1, strana 27 –28.