

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Studijní program: Biologie

Obor: Biologie



Jolana Bodinková

Farmakoterapie v léčbě opioidní závislosti

Pharmacotherapy in the treatment of opioid addiction

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele doc. RNDr. Jiřího Novotného, DSc. a že jsem všechny použité prameny řádně citovala. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 3. 1. 2023

Podpis:

Jolana Bodinková

Poděkování

Skrze svou práci bych ráda poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za pomoc a rady při sepisování této práce. Rovněž bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za podporu a umožnění studia na vysoké škole.

Abstrakt

Opiátová závislost představuje v dnešní době značně složitý jak medicínský, tak společenský problém. S miliony postižených touto nemocí, či jejími následky, po celém světě, si tato forma závislosti žádá efektivní řešení, které opioidní farmakoterapie, ať už na bázi metadonu, buprenorfinu či naloxonu, může poskytnout. Nicméně vzhledem ke vzrůstajícímu počtu nejen případů, ale i úmrtí spojených s předávkováním, terapeutické programy pro léčbu opiátové závislosti však zůstávají stále nedostatečně využívány v medicínské praxi.

Tato práce je zaměřená na možnosti substituční léčby založené na využití opioidní farmakoterapie, které se při léčbě opiátové závislosti využívají. Velká část práce se soustředí na popis průběhu terapeutických zákroků, jejich přínosů, ale i jejich nedostatků.

Klíčová slova: opiátová závislost, farmakoterapie, metadon, buprenorfin, naloxon

Abstract

Opiate addiction represents a difficult problem, both medically and socially. With millions of affected people, either by such kinds of addiction or its side effects, across the globe, the condition requires its resolution to be effective, which can be provided by opioid pharmacotherapy, either methadone-, buprenorphine- or naloxone-based. In regard to increasing numbers of not only cases but also deaths, related to drug overdose, opiate addiction treatments still remain underused in medical settings.

This thesis summarizes pharmacotherapy practices used during opioid use disorder treatments. Its main part predominantly focuses on the description of therapeutical procedures, their advantages, and deficiencies.

Keywords: opioid abuse, pharmacotherapy, methadone, buprenorphine, naloxone

Seznam zkratek

ABCB1	gen pro P-glykoprotein 1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1)	GABA	kyselina gama-aminomáselná
AIDS	syndrom získaného selhání imunity (autoimmune deficiency syndrome)	GPCR	receptor spřažený s G proteinem (G-protein-coupled receptor)
ALT	alaninaminotransferáza	HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (human immunodeficiency virus)
AST	aspartátaminotransferáza	MMT	metadonová substituční terapie (methadone maintenance treatment)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát	NAI	naloxonová autoinjekce (naloxone auto-injector)
CNS	centrální nervová soustava	NXN	naloxonový intranasální aplikační systém (naloxone intranasal delivery system)
CYP	cytochrom p450	NAS	novorozenecký abstinenční syndrom (neonatal abstinence syndrome)
CYP19	cytochrom p450 19	NMDA	N-metyl-D-aspartátové receptory
CYP1A2	cytochrom p450 1A2	NSAID	nesteroidní antiflogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
CYP2B6	cytochrom p450 2B6	OPRK1	gen pro kappa-opioidní receptor
CYP2B6*6	cytochrom p450 2B6*6	OPRM1	gen pro mí-opioidní receptor
CYP2B6A	cytochrom p450 2B6A	OR	opioidní receptor (opioid receptor)
CYP2C19	cytochrom p450 2C19		
CYP2C8	cytochrom p450 2C8		
CYP2C9	cytochrom p450 2C9		
CYP2D6	cytochrom p450 2D6		
CYP3A4	cytochrom p450 3A4		
CYP3A4/5	cytochrom p450 3A4/5		
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)		

ORL-1	nociceptinový receptor (opioid receptor like-1)
ODD	poruchy vyvolané užíváním opioidů (opioid use disorder)
PENK	gen pro proenkefalin
POMC	gen pro proopiomelanokortin
μ-OR	mí-opioidní receptor (mu-opioid receptor)
κ-OR	kappa-opioidní receptor (kappa-opioid receptor)
δ-OR	delta-opioidní receptor (delta-opioid receptor)

Obsah

1. Úvod	8
2. Stručná fyziologie léčby OUD	9
2.1 μ -OR.....	10
2.2 κ -OR.....	10
2.3 δ -OR.....	10
2.4 ORL-1	10
3. Předterapeutická opatření.....	10
4. Opioidy užívané při léčbě OUD a terapeutické postupy.....	12
4.1 Metadon	12
4.1.1 Průběh metadonové terapie.....	13
4.1.2 Metabolismus metadonu.....	14
4.1.3 Interakce s ostatními látkami.....	15
4.1.4 Nežádoucí účinky metadonu	16
4.1.5 Socioekonomický přínos a úskalí metadonu	16
4.2 Buprenorfin	17
4.2.1 Průběh buprenorfinové terapie	18
4.2.2 Metabolismus buprenorfinu.....	19
4.2.3 Nežádoucí účinky buprenorfinu.....	19
4.2.4 Socioekonomický přínos a úskalí buprenorfinu	20
4.3 Naloxon	20
4.3.1 Užívání naloxonu jako první pomoc při předávkování opioidy	21
4.3.2 Metabolismus naloxonu	21
4.3.3 Nežádoucí účinky naloxonu	22
4.3.4 Interakce s ostatními látkami.....	22
4.3.5 Socioekonomický přínos a úskalí naloxonu.....	22
4.4 Naltrexon.....	23
4.4.1 Průběh naltrexonové terapie.....	23

4.4.2	Metabolismus naltrexonu.....	24
4.4.3	Nežádoucí účinky naltrexonu.....	24
4.4.4	Interakce s ostatními látkami.....	24
4.4.5	Socioekonomický přínos a úskalí naltrexonu	24
4.5	Další formy léčby	25
5.	Farmakogenetický podklad	26
6.	Závěr	28
7.	Literatura	29

1. Úvod

Závislost je obecně označována jako dlouhodobé užívání libovolné omamné látky, které podněcuje ztrátu kontroly závislých osob nad užíváním dané látky, vyvolávající abstinenci syndrom, tj. stav, provázeným nepříjemnými až nesnesitelnými tělesnými i psychickými projevy, dojde-li k přerušení příjmu psychoaktivní látky. Takovýto druh chování, pokud zůstane nikterak ošetřen či řešen, může vést v krajních případech k hospitalizaci, či v těch nejhorších až k úmrtí ^{[1–3] [11–13] [14] [44] [45]} ^[46].

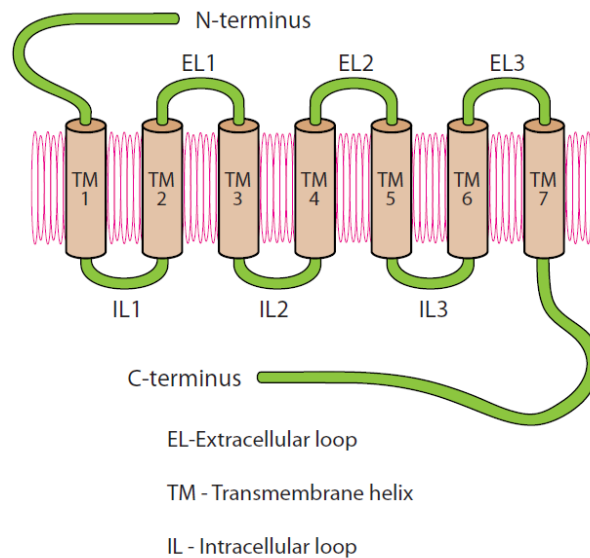
ODU je jedním z příkladů takovéto závislosti. Jako „fenomén“ známá již po dvě století, představuje závislost na opiátech a opioidních látkách v dnešní době stále závažnější problém než v dobách předchozích; například ve Spojených státech amerických se k roku 2017 počet lidí, trpících ODU, odhadoval na více než 2,7 milionů (z 11 milionů po celém světě) a počet neustále roste. Hlavním důvodem, proč se tak děje – proč počet lidí postižených závislostí, ale i úmrtí, spojených s předávkováním, či s jinými zdravotními riziky spojenými se závislostí jako je přenos hepatitidy a AIDS, a to zvláště ve vyspělých zemích, jako jsou již výše zmíněné Spojené státy americké, stoupá, jsou zvyšující se finanční náklady spojené se zdravotnickou péčí. Opiáty či opioidní látky jsou totiž častými přípravky, které lékaři předepisují jako analgetika pro pacienty s chronickými bolestmi; oxycodon je typickým příkladem takto využívaného opioidu. Finančně znevýhodnění, pro které se stává takto kontrolovatelný přístup k analgetikům nedostupný, se uchylují ke koupi a užívání narkotik jako je heroin, morfin, fentanyl či fentanylové analogy, jako je karfentanil, které jsou se stále narůstající poptávkou snadněji k dostání nejen na černých trzích, a to i přes internet ^{[3–10] [14–44] [50–67]}.

I přes marné snahy lékařské veřejnosti zastavit užívání ilegálně získaných opiátů – snižováním výdejů receptů na opiátech založených analgetik, či prevencí proti výskytu závislosti u OPR užívající společnosti, existuje řada způsobů, které umožňují ODU postiženým lidem a též i lékařům proti tomuto druhu závislosti aktivně a efektivně bojovat, a to právě terapiemi pomocí tolika opovrhovaných opioidních látek ^{[14–44] [53–58] [64]}. Tyto terapie, které byly pro svůj účel vyvíjeny již za druhé světové války, jsou mezi lidmi, bojujícími se závislostí, oblíbené, a to zejména kvůli pozitivním výsledkům, které nabízejí oproti abstinenci programům. Avšak navzdory těmto i jiným přesvědčivým poznatkům, zůstávají tyto terapie v mnoha zemích nedostatečně využívány, ač už z důvodů neznalosti laické i lékařské veřejnosti, nebo sociálním stigmatům, které ovívají nejen samotné řešení ODU, ale i ODU jako takovou, jakožto sociomedicínský problém ^{[14–44] [46–49] [53–58] [68–69]}.

Cílem této práce je tedy představení a srovnání různých možností a postupů substituční léčby ODU a sestavení přehledu využívaných farmak, to především farmak opioidní povahy, zejména pak metadonu, buprenorfinu, naloxonu a naltrexonu.

2. Stručná fyziologie léčby OUD

Z fyziologického hlediska léčba OUD spočívá ve vazbě terapeuticky využívaných opioidů na OR, které účinky těchto látek zprostředkovávají. Tyto receptory jsou součástí rodiny tzv. GPCR receptorů – sedmi-helixových transmembránových proteinů, orientovaných N-konci ven do extracelulárního prostoru a C-konci dovnitř, do cytoplazmy ^{[45] [70–77]} (Obr. 1).



Obr. 1. Zjednodušené schéma transmembránového OR, (převzato z ^[74])

V závislosti na afinitě opioidních látek k těmto strukturám, můžeme účinky na tyto receptory rozdělit na agonické, receptor-stimulující, a to úplně či částečně, antagonistické, které afinitu k receptorům mají, ale nejsou stimulanty, a agonické-antagonické, jejichž povaha je kombinovaná. Dojde-li k vazbě opioidu, a tím tak k aktivaci příslušného receptoru, část G-proteinu, která se uvolní z receptoru, spustí inhibici fosforylace cAMP na C-konci. Ta zprostředkovává buď aktivaci kináz a transkripčních proteinů, nebo rovnou k transkripci. Tento mechanismus regulace aktivity lze nalézt u všech OR ^{[44] [70] [73–76]}.

Jak bylo již výše zmíněno, každý opioid má určitý receptor, který jeho účinky zprostředkovává. Pokud je tato kaskáda spuštěna například opioidním agonistou na synapsích, dojde k zavření vápenatých kanálů, snížení hladiny cAMP a blokaci neurotransmiterů podmiňujících bolest, například glutamátu či kalcitoninu, což vede k analgezii. Opioidy blokující NMDA pro serotonin či noradrenalin, mohou ovlivňovat nástup tolerance, u receptorů na GABA neuronech se takovýmto způsobem zamezí účinkům GABA, které způsobí vylití dopaminu a navození pocitužitku. OR při managementu závislosti proto hrají tu nejhlavnější roli, zvláště pak receptory podrodin μ -OR, κ -OR a δ -OR, a podrodiny ORL-1 ^{[1] [45] [70] [72] [74–75] [78]}.

2.1 μ -OR

S názvem odvozeným od ang. „agonist-morphine“, též OP3, jsou μ -OR transmembránové receptory, známé napříč živočišnou říší. Jejich vlastní báze je kódována genem OPRM1, kdežto ligandy, zastupované beta-endorfinovými a enkefalinovými neuropeptidy, kódují geny POMC a PENK. Nacházejí se na vícero místech v těle, a to především v CNS a trávicí soustavě. μ -OR systémy komunikují s řadou dalších podobně fungujících systémů, jako jsou systémy dopaminergní, glutamatergní či neuropeptidové. Jedná se o nejčastěji analgetiky zaměřovaný druh receptoru, a je tudíž klíčovým prvkem pro léčbu bolesti. Mimo nakládání s bolestí, jsou μ -OR také důležitými zprostředkovateli pocitů úzkosti, deprese, euforie, pocitů „odměny“, závislosti či dokonce i anorexie ^{[64] [70] [74–75] [79]}.

2.2 κ -OR

Z angl. „agonist ketocyclazocine“, či také OP2, jsou κ -OR podrodina transmembránových receptorů, podobně jako je tomu u μ -OR a δ -OR. Jsou kódovány genem OPRK1 a aktivovány buď navázaným ligandem, dynorfinem, či jiným agonistou; aktivované κ -OR se zúčastňují řady aktivačních procesů, zvláště pak aktivací různých kinázových drah, ale i těch inhibičních – κ -OR přímo inhibují například GABA a dopaminergní neurony. Nacházejí se v mozku, zejména pak v centrech afektu či kognice, dále pak i v hypotalamu, basolaterální a centrální amygdale, prefrontální mozkové kůře etc. a jsou zodpovědné například za projevy respirační deprese, analgezi, sedaci či pocity dysforie. Kromě závislosti na opiátech jsou κ -OR také často spojovány se závislostí na alkoholu a obezitou ^{[45] [70] [72] [74–75]}.

2.3 δ -OR

Z angl. „agonist delta-alanine-delta-leucine-enkephalin“, a také OP1, jsou δ -OR též membránové opioidní receptory. Nachází se na vícero místech v mozku, nicméně jejich funkce není tak dobře známá. Odhaduje se, že δ -OR mají značnou roli ve zprostředkovávání psychózy a dysforie ^{[70] [74–75]}.

2.4 ORL-1

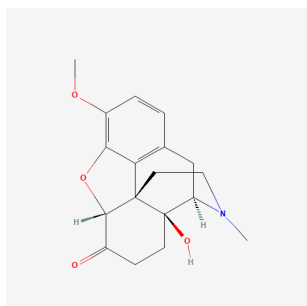
ORL-1, také nociceptinové, či orphanin-FQ receptory jsou nejnovějšími členy rodiny OR, jejichž regulační funkce též nebyly zatím dobře probádány v porovnání s výše zmíněnými receptory podrodin μ -OR a κ -OR ^[70].

3. Předterapeutická opatření

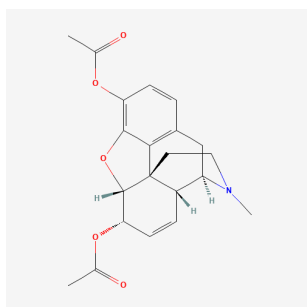
Než však jakýkoliv terapeutický úkon může započít, je zde několik „bodů“, podle kterých je potřeba se řídit, mají-li terapie být vedeny tak, aby probíhaly bez problémů. Výsledné komplikace, které mohou během léčby OUD nastat, vystavují účastníky značnému, někdy i smrtelnému nebezpečí ^{[59–63] [80–87]}.

Prvními z takovýchto „bodů“ jsou věk a zdravotní stav potenciálně léčeného člověka. Terapie by měla zahrnovat léčbu i vedlejších zdravotních problémů, dalších druhů závislosti, například na nikotinu, alkoholu, či psychických poruch, jako jsou úzkost nebo i poruchy chování, pokud se u jedince takovéto komplikace vyskytují. Do této kategorie je třeba začlenit také těhotné ženy, a to kvůli metabolickým změnám, které během období těhotenství nastávají [53–63] [68] [80–88].

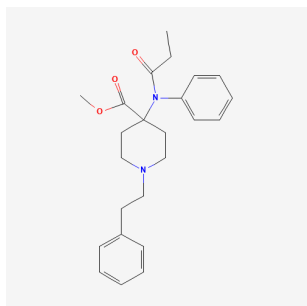
Druh opiátu, který závislý před započnutím terapie užíval, je dalším velice důležitým prvkem, který nelze opomenout. Různé opiáty mají různou afinitu k příslušným receptorům, a s nimi též i rozličné účinky. Dlouhodobé užívání opiátu, jako například fentanylu nebo jeho analogů, jako je karfentanil (Obr. 4 a 5), který je známý, v porovnání se široce užívanými opiáty jako jsou heroin (Obr. 3), či oxycodon (Obr. 2), svými daleko silnějšími účinky, proto budí jisté obavy, a to nejen z hlediska různorodosti účinků výše zmíněných opiátů, ale i faktu, že počet zneužití daleko nebezpečnějších narkotik, jako například právě fentanylu, vzrůstá [3–10] [44] [51–52] [89–90].



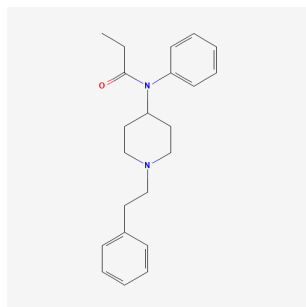
Obr. 2. Strukturální vzorec oxycodonu [i]



Obr. 3. Strukturální vzorec heroínu [ii]



Obr. 4. Strukturální vzorec fentanylu [iii]



Obr. 5. Strukturální vzorec karfentanilu [iv]

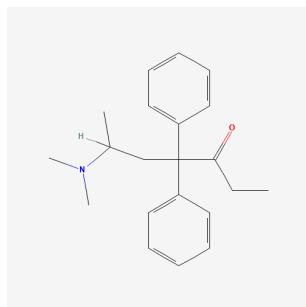
Management terapií jako takových, který úzce souvisí s vlastnostmi terapeuticky-užívaných přípravků, je též jedním z důležitých bodů, kterých je třeba vzít v potaz před počátkem léčby. Například metadonová léčba si žádá důkladněji vedený přístup z hlediska vývoje tolerance u ze závislosti léčené osoby, kterou metadon může ovlivnit. Je tedy důležité zapojit do procesu terapie i například členy rodiny, kteří budou mít k medikamentům přístup. Dalším důvodem pro důkladnější kontroly terapeutických zákroků je i možnost zneužití léčebného přípravku pro jeho analgetické či euforické účinky [59–64].

4. Opioidy užívané při léčbě OUD a terapeutické postupy

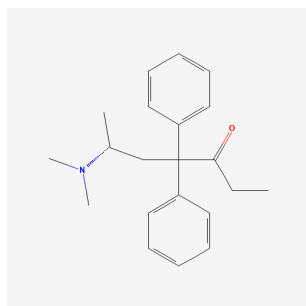
4.1 Metadon

Metadon je syntetický agonista μ -OR a antagonist NMDA (Obr. 6). Strukturně od přírodních opioidů získávaných z makovic, jako je morfin či kodein, liší se metadon byl po dlouhou dobu využíván nejen jako přípravek pro léčbu OUD, ale rovněž jako analgetikum namísto výše zmíněného morfinu, a to již za 2. světové války. Schválený organizací FDA od roku 1972, je metadon nejrozšířenějším prostředkem léčby OUD [14–44] [46–49] [53–64] [66] [69] [74–75] [78] [80–87] [91–94].

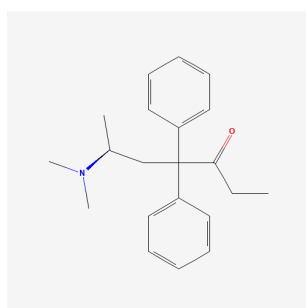
Metadon vytváří dva enantiomery, které se vyskytují v přibližně stejné koncentraci v užívané racemické směsi. Aktivní l (R) enantiomer (Obr. 7) účinkuje v těle s poločasem rozpadu 36-48 hodin, zatímco inaktivní d (S) enantiomer (Obr. 8) účinkuje s poločasem rozpadu již okolo 16 hodin. R-enantiomer disponuje vyšší afinitou k μ -OR a způsobuje tak agonické účinky, kdežto S-enantiomer svými účinky naopak antagonisticky ovlivňuje NMDA. S větší účinností též blokuje draselné kanály a ovlivňuje tak glutamatergní systém, o kterém se má za to, že zprostředkovává vývoj tolerance. Poločas biologického rozpadu racemické směsi jako celku, v jejichž formě se metadon používá, je okolo 24 hodin. Díky své silné vazbě na bílkovinnou složku krevní plazmy, zejména na α_1 -kyselý glykoprotein (85-90 %), metadon vstupuje i vystupuje do tkání velmi pomalu, což umožňuje nastolit jeho pomalý, však stálý tok [53–64] [68] [74] [78] [80–88] [91–92] [94].



Obr. 6. Strukturální vzorec metadonu [vi]



Obr. 7. Strukturální vzorec l (R) enantiomeru metadonu [vii]



Obr. 8. Strukturální vzorec d (S) enantiomeru metadonu [viii]

4.1.1 Průběh metadonové terapie

Metadon je po celém světě k dostání ve formě tablet, ústních roztoků či injekčních přípravků. Metadon podávaný ústně zajišťuje vysokou biologickou dostupnost a s tím i vysoký poločas rozpadu. Vstřebává se sice rychleji, zato ale jeho účinek nastupuje později, než je tomu tak u látek jako je heroin či morfin, kde nástup i pokles účinku může být až přílišně rychlý. V krevní plazmě je zjištělný po 30 minutách po podání s nejvyšší koncentrací po 2-4 hodinách po podání, což z něj dělá ještě ideálnější terapeutický prostředek, jde-li zejména o dlouhodobou léčbu. Je uvolňován z jater, odkud je pak krví roznášen do zbytku těla. Výhoda této vlastnosti metadonu zajišťuje nižší počet dávek, kterých je potřeba denně podat, tedy ne více než jednu za den [59–64] [68] [92].

Počáteční fází metadonové substituční terapie (MMT) je dávka 15-30 mg metadonu, která je podávána léčenému ústně. Množství metadonu se poté navyšuje každých 3-5 dní o 10-15 mg až do konečné dávky 50-80 mg za den. Je důležité, aby dávka metadonu byla navyšována postupně a nedošlo

tak k prudkému nárůstu koncentrace metadonu v krvi. Takovýto nárůst metadonu v krvi by způsobil jeho akumulaci, která by vedla k sedaci, respirační depresi či dokonce k předávkování, které má právě v této rané fázi terapie nejvyšší šanci nastat ^{[64] [68–69] [88] [91–92]}.

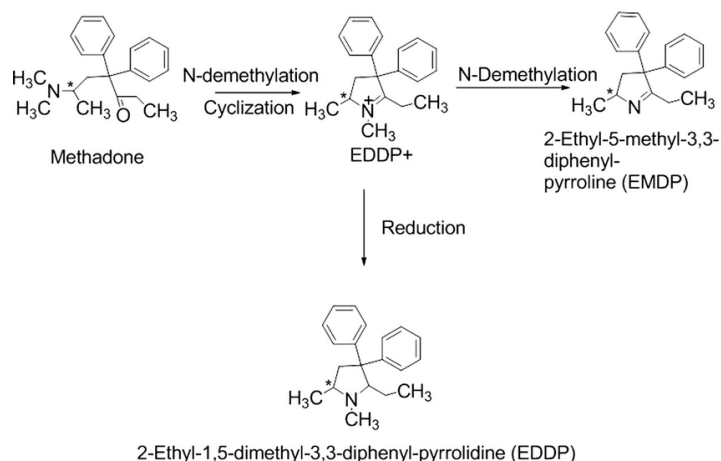
Během tzv. stabilizační fáze, se dávka opět zvyšuje; nejúčinnější dávka metadonu v této fázi se pohybuje mezi 80 až 100, nanejvýše 150, mg metadonu denně. Úkolem stabilizační fáze, která trvá 3-6 týdnů, je nastolení rezistence či tzv. narkotické blokády. Ta zamezí jak nástupu abstinenčního syndromu, tak i nástupu euforie a „touze“ po dávce. Podobných výsledků lze dosáhnout i při nitrožilním či parenterálním způsobu podání ^{[46–49] [64] [91–92]}.

Plánování dávkování ovlivňuje řada velice důležitých faktorů, zejména věk či stávající tělesný stav léčeného. Například těhotným ženám, které jsou schopny metadon metabolizovat daleko rychleji, se musí dávkování již v časně fázi léčby pečlivě naplánovat. Důvodem je možná nepřesnost krevních testů, které by mohly za normálních okolností, tj. mimo období těhotenství, pomoci s úpravami dávek. Dalším důležitým faktorem, který dávkování může ovlivnit, je druh narkotika, na kterém je dotýčný závislý. Se zvyšující kvalitou heroinu může dojít až úplné změně přístupu k závislému a jejich terapii, co se do velikosti potřebných dávek týče ^{[14–43] [68]}.

Vedle své úlohy přípravku pro léčbu OUD, je metadon také účinným analgetikem, zvláště pro pacienty trpící chronickou bolestí. Metadon se používá jako analgetikum právě proto, že je ze syntetických opioidů, které jsou k dostání na předpis, nejlevnější. Užívání metadonu pro tento účel čelí značným problémům, a to hlavně silné návykovosti, kterou, v porovnání s ostatními takto využívanými opioidy, metadon dominuje a s tím i spojenou vysokou úmrtností v případě, že dojde k předávkování. Metadon, jako analgetikum, je proto podáván v menších dávkách, asi okolo 10-45 mg denně; jen u malého procenta lidí je potřeba dávek vyšších ^[68].

4.1.2 Metabolismus metadonu

U zdravého člověka bez jakýkoliv vedlejších zdravotních problémů prochází metadon svou metabolickou přeměnou v játrech, a to s pomocí enzymů rodiny CYP; jedná se zejména o enzymy CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6A, CYP1A2, CYP3A4/5, CYP2C19 a CYP2C9. Těmito enzymy je metadon N-demethylací přeměněn na dva hlavní metabolity ze skupin pyrrolinů a pyrrolidinů, 2-ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin a 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrrolin, které již nejsou aktivními látkami (Obr. 9). Tyto látky jsou dále zpracovávány a posléze vylučovány z těla stolicí či močí, a to přibližně ve stejném měřítku. Koncentrace metadonu se pak pravidelně monitoruje močovými testy. Nižší pH moči může značně ovlivnit množství vyloučeného metadonu ^{[53–58] [64] [68] [74–75] [78] [90–94]}.



Obr. 9. Zjednodušené schéma metabolické dráhy metadonu (převzato z [78])

U pacientů s již přítomnými zdravotními komplikacemi, například s problémy s ledvinami, se metadon metabolizuje již při vstupu do trávicí soustavy. Jelikož se metadon pevně váže na bílkoviny, jeho vyloučené množství při dialýze činí jen 1 % z celku. Přeměna metadonu již v trávicí soustavě poskytuje tedy léčenému značnou výhodu v tom, že případná toxicita, jinak způsobená akumulací, bude nižší, a tudíž ne tak nebezpečná. Podobné změny nastávají i u lidí podstupujících léčbu s již přítomnými jaterními problémy. Tito pacienti mají sice sníženou funkci jater, nicméně koncentrace metadonu v krvi zůstává stále nízká. Má se za to, že právě nižší jaterní aktivita je důvodem, proč u pacientů se středně těžkými až těžkými jaterními problémy probíhá metabolismus metadonu takřka normálně [92].

Ke změnám chodu metabolismu metadonu probíhá i u těhotných žen, a zvláště u žen v posledním trimestru těhotenství. V tomto období dochází ke značnému metabolickému vzrůstu a je tedy důležité dávky metadonu upravit tak, aby nedošlo k nechtěnému navození abstinenčního syndromu, změnám chování či přímému ohrožení nenarozeného dítěte; v placentě je metadon metabolizován aromatazou CYP19, a takováto reakce může mít za následek NAS právě u takto ohrožených dětí. Kojení, na druhé straně, nepředstavuje pro matku ani dítě takovou hrozbu, jelikož se mateřském mléce metadon vyskytuje pouze minimálně, a to kvůli jeho silné vazbě na bílkoviny [14–43] [66] [74–75] [92] [95].

4.1.3 Interakce s ostatními látkami

Interakce metadonu s ostatními látkami jsou velmi dobře známé a zdokumentované. Mezi nejčastěji metadonem ovlivňované látky patří induktory i inhibitory enzymů rodiny CYP, a zvláště pak i enzymů CYP3A4 a CYP2D6. Mezi tyto látky se řadí například inhibitor fenytoin, induktor rifampin a disulfiram. Interakce metadonu s těmito látkami může vyvolat abstinenční syndrom, a to i případech, kdy léčba probíhá řádně. Metadon může také narušovat účinnost některých antivirotik, zejména léků proti onemocněním jako jsou hepatitida C či AIDS. Taková interakce probíhá skrze CYP enzymatickou

dráhu a má za důsledky příznaky podobné či snadno zaměnitelné s těmi, které se pozorují u pacientů s chřipkovým onemocněním či při nástupu abstinčního syndromu. Metadon může interagovat i s látkami, které zvyšují jeho koncentraci v krvi, jako je například alkohol. Tento fenomén nastupuje již při nižších koncentracích alkoholu v krvi, nicméně rychle mizí, jakmile dojde ke snížení koncentrace alkoholu zpět na minimum ^[92].

4.1.4 Nežádoucí účinky metadonu

Metadon je smrtelně nebezpečný zvláště pro osoby, které se terapeutických programů vůbec neúčastní, tj. u kterých nedošlo k vývoji tolerance pro tento opioidů, jako jsou například děti. Smrtelná dávka metadonu, pokud je požit takovouto osobou, činí pouze 70-75 mg, ve srovnání s 80-120 mg, tedy průměrným množstvím metadonu, které člověk, léčený z OUD a již přítomnou tolerancí, užívá ^[59-63] ^[91-92].

Nejzávažnějším vedlejším účinkem metadonu na zdraví léčených z OUD (a tudíž s již vyvinutou tolerancí) je jeho účinek na srdce, především na srdeční komory, zvláště pokud dojde k převýšení denní dávky. S-enantiomer metadonu totiž silně působí na draselné kanály a způsobuje jejich blokaci. Ta může způsobit prodloužení odezvy srdečních komor či dokonce i komorovou tachykardii. Ve vzácnějších případech může dojít i ke vzácnému typu arytmie, tzv. Torsade de Pointes, zde je však zapotřebí vzít v potaz genetickou predispozici, celkový zdravotní stav pacienta či užívání jiných druhů medikace, aby se dal tento druh arytmie vůbec předvídat ^[53-59] ^[68] ^[91].

Respirační deprese a sedace jsou dalšími velice závažnými vedlejšími účinky. Ty jsou způsobovány především R-enantiomerem metadonu, a to kvůli jeho „opioidním“ vlastnostem. Mezi méně závažné tělesné projevy metadonové terapie se pak zařazují silné pocení, zácpa, zvýšená chuť k jídlu a s ní spojený příbytek váhy, hypokalémie, hypoglykémie či snížené libido; metadon může způsobit snížení produkce testosteronu a ovlivnit tak i funkci gonadotropin-uvolňujících hormonů ^[14-43] ^[53-58] ^[68] ^[94].

Nicméně i přes tyto možné komplikace, je užívání metadonu účinnější než například užívání placebo či jiných α_2 -adrenergických agonických látek. Avšak dojde-li k výše zmíněným projevům, a tudíž k závěru, že metadonová léčba nemusí být pro léčeného bezpečná, nabízí se zde alternativní možnosti léčby OUD, jako je například buprenorfinová terapie. Při takovýchto změnách v léčebných postupech se doporučuje snížit dávkování metadonu na minimum, nechat uplynout alespoň 1 den od poslední dávky a tím tak zamezit možnému nástupu abstinčního syndromu ^[46-49] ^[64] ^[68] ^[91].

4.1.5 Socioekonomický přínos a úskalí metadonu

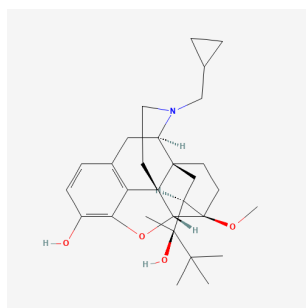
Spolu se značným medicínským významem, má metadon i jistý vliv na celkové socioekonomické pozadí léčby OUD. Zavedení metadonu, jakožto přípravku pro léčbu OUD, mělo za důsledek snížení užívání ilegálních drog a s ním spojené kriminality. Dochází k nižším výskytům předávkování a s nimi spojeným úmrtí. Kontrolovatelnost metadonové terapie způsobila i pokles výskytu krví přenášených

onemocnění jako je hepatitida či AIDS, a to až o 50 %. Klesá také míra sebevražd mezi léčenými pacienty, kteří spolu se závislostí často také bojují s depresí. Metadon je též velice atraktivní investicí pro zdravotní pojišťovny a společnosti poskytující fondy, jelikož je v porovnání s dalšími účinky-podobnými opiáty, jako je oxykodon, mnohem levnější ^{[59–63] [69] [91]}.

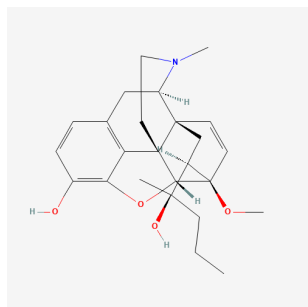
MMT, i přes všechny svůj pozitivní význam, však musí čelit různým úskalím. I když je MMT v praxi využívána více než 50 let, mýty, kontroverze a debaty, navzdory dlouholetým studiím a důkazům o účinnosti a bezpečnosti metadonové terapie, stále přetrvávají. Hlavní překážkou této terapie je potenciální zneužití metadonu jako náhražku narkotik, proti kterých se metadon používá, jako je například heroin. Tato skutečnost staví metadon, jakožto přípravek pro léčbu OUD, do velmi těžké pozice, zvláště pak z hlediska pohledu veřejnosti na MMT jako takovou. Jistý problém také představuje nedostupnost léku. Metadon sice může být osvědčeným přípravkem, nicméně jeho nedostupnost, zvláště pro jedince, žijící mimo městské oblasti, může být často nepřekonatelnou překážkou ^{[59–63] [68–69] [96]}.

4.2 Buprenorfin

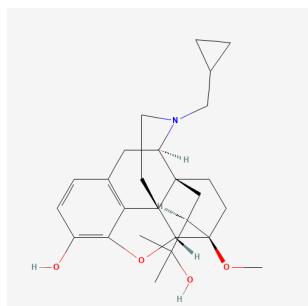
Buprenorfin (Obr. 10) je polosyntetický částečný agonista μ -OR, kompetitivní antagonist a κ -OR a blízký analog etorfinu a diprenorfinu (Obr. 11 a 12). Objevený Johnem Lewisem v roce 1966 jako derivát thebainu (Obr. 13), byl buprenorfin v 70. letech prvotně zamýšlen jako analgetikum, jelikož je svými účinky a vlastnostmi velice podobný metadonu i morfinu. Podobně jako metadon, má i buprenorfin dlouhý poločas rozpadu a silně se váže na proteiny, hlavně pak na α - a β -globulin. V systémech in vivo a in vitro je jeho disociace do okolí pomalá a společně se silnou afinitou k μ - a κ -OR, je buprenorfin účinným receptorovým stimulantem i blokátorem ^{[14–44] [46–49] [51] [53–64] [66] [74–75] [80] [89] [91]}.



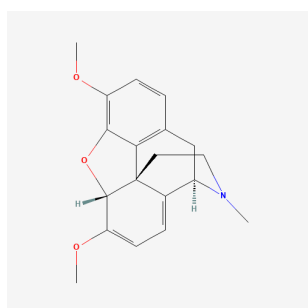
Obr. 10. Strukturální vzorec buprenorfinu ^[viii]



Obr. 11. Strukturální vzorec etorfinu [ix]



Obr. 12. Strukturální vzorec diprenorfinu [x]



Obr. 13. Strukturální vzorec thebainu [xi]

4.2.1 Průběh buprenorfinové terapie

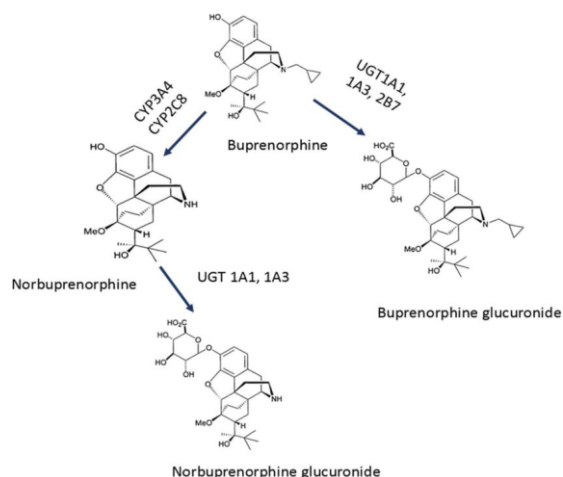
Buprenorfin je k dostání ve formě tablet, injekčních přípravků, tyčinek, tablet pro vložení pod jazyk (často prodáváných pod jmény Subloxon či Invidior), podkožních implantátů s 30denní účinností či jako buprenorfin-naloxonová směs. Je-li buprenorfin v nasazení proti OUD, podává se jedině vložení tablety pod jazyk. Buprenorfin podaný přímo do úst by byl metabolizován dříve, než by bylo potřeba a injekční vpravení by způsobilo euforii, která je při buprenorfinové terapii značně nežádoucím jevem. Euforii, pokud by nastala, lze však předejít častější volbou buprenorfin-naloxonové směsi, ve které právě naloxon dokáže euforické účinky utlumit až na 30 minut [46–49] [53–64] [66] [80] [97–98].

Léčba je započínána podáním 4-8 mg buprenorfinu. Jestliže nedojde u člověka podstupujícího terapii k životu ohrožující reakci na přípravek, je dávka navýšena na 16 až 24 mg denně. Přesná doba, po kterou lze buprenorfinovou terapii vykonávat, není zatím známá. Je tedy důležité, aby terapie probíhala s co nejmenšími komplikacemi. Prodleva mezi jednotlivými dávkami tudíž nesmí přesáhnout časový interval 12-18 hodin, jinak by došlo k prudkému nástupu abstinčního syndromu. Obdobně je

třeba takto přistupovat i v případě náhlého snížení dávky podávaného buprenorfinu. Léčení pacienti bývají pod důkladným lékařským dohledem, zvláště pokud kromě buprenorfinu navíc užívají další opioidní látky, jako například metadon, či jiná analgetika. Buprenorfin totiž může, kvůli svým agonickým vlastnostem, metadon či užívané analgetikum z navázaného receptoru vytlačit a způsobit tak abstinenci syndrom či znecitlivění vůči přítomnému analgetiku. Nicméně aby mohl takovýto jev vůbec nastat, je zapotřebí buprenorfinu požit ve značně vyšším množství. Pokud je buprenorfin podáván spolu s naloxonem jako buprenorfin-naloxonová směs, tak v poměru 4:1, tedy 12 mg buprenorfinu a 3 mg naloxonu. V takovémto poměru, ve kterém je tento přípravek nejúčinnější, je užíván po dobu 6 či více měsíců a pro další fáze terapie již není třeba množství či poměr látek v dávce měnit [46–49] [53–64] [89] [91] [98].

4.2.2 Metabolismus buprenorfinu

Buprenorfin je metabolizován enzymem CYP3A4 a CYP2C8 na hlavní metabolit norbuprenorfin, který následně podstupuje glukoronidaci (Obr. 14). Vzniklý norbuprenorfin glukoronid poté opouští tělo z 30 % močí a z 69 % stolicí; v moči je zjištělý již po dvou hodinách po požití buprenorfinu, po 7–11 hodinách koncentrace norbuprenorfinu přesáhne koncentraci buprenorfinu. Tento jev je zcela běžný u lidí, kteří přijímají buprenorfin zejména pod jazyk [50] [53–58] [95].



Obr. 14. Zjednodušené schéma metabolických drah buprenorfinu (převzato z [36])

Obdobně jako u metadonové terapie, je třeba i u terapie buprenorfinové pečlivě naplánovat dávkování, zvláště jde-li o těhotné ženy, jejichž metabolismus buprenorfinu bývá výrazně zrychlen [66] [95].

4.2.3 Nežádoucí účinky buprenorfinu

I buprenorfinová terapie není bez nepříjemných vedlejších účinků. Sedace, zácpa, respirační deprese a nevolnost jsou nejčastějšími nežádoucími účinky tohoto přípravku, zvláště dojde-li k interakci buprenorfinu s benzodiazepiny či alkoholem [46–49] [53–63].

Další nežádoucí vlastností buprenorfinu je jeho vliv na vývoj plodu. I když buprenorfin toliko těhotným ženám neškodí, a je tudíž nejčastěji voleným léčebným přípravkem právě budoucími matkami, může buprenorfin-naloxonová směs způsobit zvětšení hlavičky ještě nenarozeného dítěte, což je vlastnost, kterou jiné terapeuticky využívané opioidy, jako například metadon, nedisponují [96].

Dojde-li k rozhodnutí ukončení buprenorfinové terapie a zvolení alternativního chodu léčby OUD, ať už z výše uvedených důvodů či vážnějších zdravotních komplikací, je to právě metadon, který bývá nejčastěji voleným alternativním přípravkem. Přechod z buprenorfinové léčby na metadonovou je sice snazší než v případě změny terapie metadonové na buprenorfinovou, jelikož není třeba dávkování buprenorfinu měnit, či jej úplně vysadit, nicméně v porovnání s antagonistickými opioidy, například s naltrexonem, by náhlé vysazení agonisty buprenorfinu mělo za následek nástup, byť mírného, abstinenčního syndromu [66] [76].

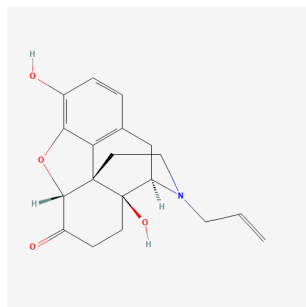
4.2.4 Socioekonomický přínos a úskalí buprenorfinu

Buprenorfin je díky svým vlastnostem velice atraktivním léčivem opiátové závislosti a nejčastěji voleným přípravkem právě závislostí postiženými lidmi, zvláště pak u budoucích matek. Léčení jsou výsledky motivováni dodržovat správné dávkování, což až desetkrát snižuje šanci na předávkování či k návratu k užívání omamných látek. Podobně jako je tomu u metadonu, i užívání buprenorfinu má za důsledek pokles kriminálních aktivit spáchaných lidmi se závislostí na opiátech. Navíc lze buprenorfin, či buprenorfin-naloxon, vydávat pacientům mimo léčebná zařízení, například u lékařů na předpis, což v případě metadonu není zatím možné [14–43] [59–63] [89] [96] [98].

Ale i přes veškeré úspěchy, ať už z hlediska bezpečnosti, dostupnosti či účinnosti, není buprenorfin tou nejčastěji v praxi využívanou látkou proti OUD. Ve Spojených státech jen pouhých 19,6 % léčebných zařízení a méně než 10 % psychiatrů buprenorfinovou terapii praktikuje či buprenorfin pro léčebné účely předepisuje. Možnými důvody mohou být sociální stigmata, která kvůli nedostatečně vzdělané veřejnosti buprenorfin ovívají podobně, jako je tomu u metadonu, neexistující legislativa, která brání mnohým tento druh terapie vůbec postoupit, chybějící finanční podpora či možné zneužití buprenorfinu pro jeho euforické účinky [59–63] [96] [97].

4.3 Naloxon

Naloxon je krátko-účinný antagonistu μ -OR (Obr. 15). Schválený organizací FDA již v roce 1971, je naloxon se svou širokou škálou využití už po 50 let hojně využíván v mnoha zázemích, jako například v nemocnicích, při policejních a záchranných akcích, ale i v domácím prostředí, jako první pomoc při předávkováním vyvolané respirační depresi či k ultrarychlé detoxifikaci. Je také důležitým doplňkem buprenorfinových přípravků; naloxon totiž vyrušuje jakékoliv euforické účinky, které buprenorfin může způsobit [3–10] [45] [51] [67] [74–76] [79] [90] [99–101].



Obr. 15. Strukturální vzorec naloxonu [xii]

4.3.1 Užívání naloxonu jako první pomoc při předávkování opioidy

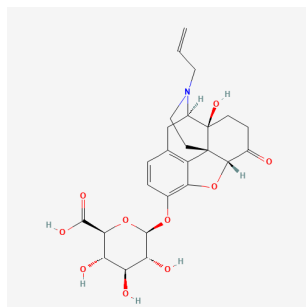
Má-li být aplikace naloxonu v pohotovostních případech při záchranářských či policejních akcích co nejsnadněji proveditelná, je třeba, aby byl naloxon připraven k okamžitému použití. Při životu ohrožujícím předávkování ovšem standardní injekční stříkačka nemusí být tou nejlepší volbou pro podání léku, a proto, ať už zkušenými záchranáři, rodinnými příslušníky závislých či jimi samotnými, se využívají nosní spreje či auto-injekce [90] [100] [102].

NXN byly schváleny k používání v roce 2015. Jsou k dostání v dávkách po 2, 4 či 8 mg, a to pouze na lékařský předpis. V případě předávkování je postiženému podán 1 mg dávka naloxonu do každé z nosních dírek. Další dávka je nutná pouze v případě, pokud u postiženého do 3 minut nedojde na vpravený naloxon k reakci [90] [100] [102].

NAI byly původně schváleny v roce 2014 jako sada po 1 či 2 0,4 mg injekčních stříkačkách s přídavným automatizačním zařízením pro snadnější použití pro záchranáře v terénu, nyní však s narůstajícími případy úmrtí, spojených s předávkováním, činí minimální dávka rovné 2 mg. Pokud tedy k předávkování dojde, je dávka postiženému vpravena parenterálně do každé nosní dírky. Při tomto způsobu užívání je zapotřebí použít mnohem většího množství naloxonu než v případě nosního spreje. Pakliže k reakci na první dávku obdobně jako při použití nosního spreje nedojde, musí být připravena k použití dávka další [90] [100] [102].

4.3.2 Metabolismus naloxonu

Naloxon podléhá UDP-glukoronyl transferáze v játrech podobně jako například morfin. Hlavní metabolit, naloxon-3-glukoronid (Obr. 16), je poté ven z těla odváděn močí. Naloxon může být též v těle N-dealkylován na noroxymorfon, či redukován na naloxol, který je hlavním metabolitem u králíků a drůbeže [103–104].



Obr. 16. Strukturální vzorec naloxon-3-glukoronidu [xiii]

4.3.3 Nežádoucí účinky naloxonu

Rizika spojená s naloxonem jsou nemalá, zvláště dochází-li k neopatrnému zacházení s dotyčnou látkou. Příliš vysoké dávky naloxonu v těle mohou ve vzácných případech způsobit plicní edém, s charakteristickým růžovým hlenem, a hypoxii [100].

Dalšími zdravotními riziky mohou být abstinenční syndrom, doprovázený zvracením či apnoí, hyperalgie či právě léčená respirační deprese, pokud nastane opadnutí účinku naloxonu dříve než opiátu, který depresi způsobil. Dále pak může docházet k úzkostlivým stavům či agresi, bolestem břicha či rinorei, tj. „tečení z nosu“ [67] [99].

4.3.4 Interakce s ostatními látkami

Aby detoxifikace probíhala vždy správně, je potřeba ke každému předávkování přistupovat jinak a s tím vzít v úvahu i mnoho faktorů, zvláště pak dalších látek, které mohou detoxifikaci naloxonem ovlivnit. Takovýmto faktorem může být například druh opiátu, který předávkovaný požil, či další CNS-utlumující látky jako jsou benzodiazepiny nebo alkohol [90].

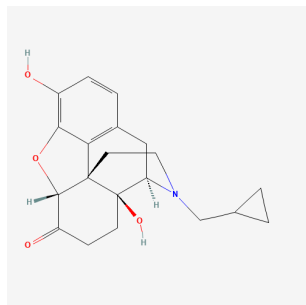
4.3.5 Socioekonomický přínos a úskalí naloxonu

Jedním z hlavních přínosů, které naloxon poskytuje, je právě rychlé dávkování a snadný způsob podávání, který nejen záchranářům, ale i nezkušeným rodinným příslušníkům umožňuje včas pomoci závislým při náhlém předávkování. Takový přístup k detoxifikaci zároveň snižuje přenos závažných onemocnění, jako je hepatitida C či AIDS, které jsou často spojovány s užíváním omamných látek injekční cestou.

Výše zmíněný přínos je zároveň i největší nevýhodou užívání naloxonu, a to právě při poskytnutí první pomoci při náhlém předávkování. Snadnou aplikací, ať už nosními spreji či auto-injekcemi, i tak dochází, a to velice často, k vysoké chybovosti při podání i u zdravotnického personálu, jehož důvodem může být fakt, že ještě donedávna nebylo možné naloxon, i přes všechny pozitivní výsledky, těmito způsoby využívat. Větší dostupnost naloxonu je dalším úskalím snadné aplikace, která zvyšuje pravděpodobnost zneužití tohoto opioidu [90].

4.4 Naltrexon

Naltrexon (Obr. 17) je opioidní antagonist μ -OR a agonista κ -OR, vhodný nejen pro pacienty závislé na opiátech, ale i jiných látkách, jako například alkoholu. Z makovice poprvé syntetizovaný naltrexon, a to v roce 1965, má ve srovnání s naloxonem, který je též antagonisticky účinkujícím opioidem a strukturně naltrexonu podobný, má delší účinnost a větší biologickou dostupnost. Oproti agonistům, jako je metadon či buprenorfin, naltrexon disponuje špatnou vazností na bílkoviny [14–43] [46–49] [51–64] [76] [90] [91] [99].



Obr. 17. Strukturní vzorec naltrexonu [xiv]

4.4.1 Průběh naltrexonové terapie

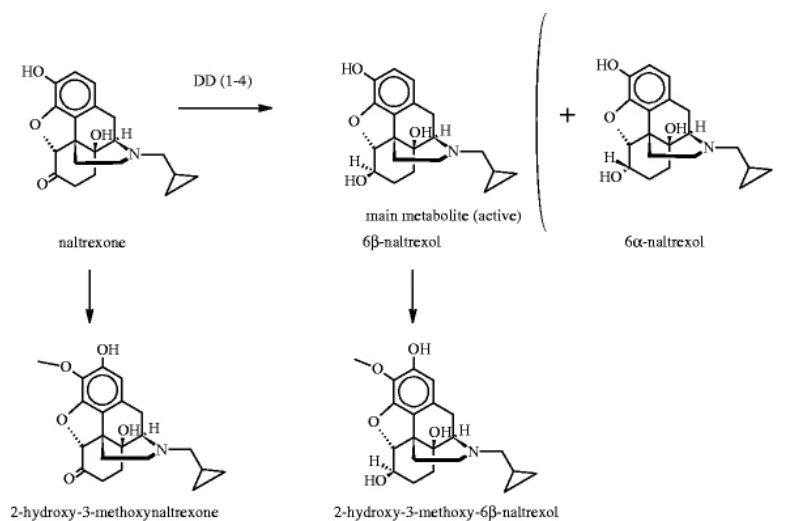
Naltrexon je prodáván jako injekční přípravek, často pod značkami Vivitrol, či Alkermes, či jako 50 mg naltrexon-hydrochloridové tablety. Pro dlouhodobou léčbu existuje, i když ne tak populární, možnost vpravení naltrexonového implantátu nebo ložiska mezi svaly, aby k uvolňování naltrexonu do těla docházelo postupně, a tudíž pomaleji [53–65] [91].

Před započítím terapie musí pacienti podstoupit důkladnou detoxifikaci týdenní abstinencí, aby došlo k vyloučení jakýchkoliv agonicky na μ -OR působících látek. Dělá se tak proto, aby byla naltrexonová terapie co nejúčinnější. Pro mnohé, zvláště pro ty, které sužuje aktivní OUD, může být však téměř nemožné toto klíčové období, bez kterého nelze léčbu započít, vůbec podstoupit. Takováto komplikace je často řešena behaviorálními terapiemi, které mají za účel zvyšovat motivaci léčených [44] [53–58] [64] [91].

Samotná terapie pak zahrnuje jednu dávku naltrexonu perorálně, tj. ústy, denně či injekcí intramuskulárně, tj. mezi svaly, čtyřikrát do týdne. Léčení musí naltrexon užívat pravidelně a dodržovat dávkování; kdyby hladina naltrexonu v krvi kolísala příliš prudce, hrozil by nástup abstinenciho syndromu či dokonce předávkování. Terapie trvá 3-6 měsíců, přičemž její délka závisí na odpovědi léčeného na podávaný přípravek a vážnosti jejich stavu. Při injekčním podání je maximální koncentrace naltrexonu v krvi dosažena po dvou hodinách a poté o dva či tři dny později; po dvou týdnech koncentrace naltrexonu v krvi sice klesá, lze jej v těle detekovat i po měsíci pod poslední dávky. Tato vlastnost naltrexonu činí tento druh terapie vhodným pro alkoholiky, osoby trpící hepatitidou C či HIV pozitivní pacienty [14–43] [46–49] [53–64] [91].

4.4.2 Metabolismus naltrexonu

Naltrexon nevyužívá CYP metabolickou dráhu. Je metabolizován v játrech dihydrodiol dehydrogenázou na svůj primární metabolit, 6-beta-naltrexol (Obr. 18), který dosahuje svých nejvyšších koncentrací v krvi již po 1 hodině. Ten je poté vylučován močí z těla ven [53–63].



Obr. 18. Zjednodušené schéma metabolické dráhy naltrexonu (převzato z [104])

4.4.3 Nežádoucí účinky naltrexonu

Naltrexonovou léčba provází řada nejednoznačných nežádoucích účinků, jako jsou bolesti hlavy, nevolnost či únava. Postižení mohou nadále trpět vyrážkami okolo místa vpichu, záněty nosohltanu, bolestmi zubů, zápallem plic, nespavostí, depresemi, či sebevražednými sklony [53–58].

Závažnější zdravotní komplikace hrozí lidem s jaterními problémy, jako je jaterní cirhóza, či při akutní hepatitidě. Tito jedinci mají vyšší riziko výskytu transaminitidy, která je často právě s naltrexonem spojována, zvláště je-li léčenému podáván ústně, a jsou tedy po dobu terapie často pod dohledem lékařů [46–49] [53–58] [xix].

4.4.4 Interakce s ostatními látkami

Užívání naltrexonu může snižovat účinnost léčiv, zvláště pak v případě, kdy samy přípravky jsou na opioidní bázi, či nějaký opioid obsahují. Mezi takovými látkami se mohou nacházet některá analgetika, léky proti průjmu nebo dokonce léky proti kašli. Další látky jako jsou například thioridazin či yohimbin spolu s naltrexonem mohou způsobovat změny krevního tlaku, letargii, ospalost či úzkost. Naltrexon též interaguje s NSAID, což vede ke zvýšení hladiny ALT a AST v játrech, zvláště pak při vyšších dávkách, činících 200 až 250 mg denně, oproti standardním 50 až 100 mg denně. Takovéto komplikaci lze nicméně včas předejít častými jaterními testy [xx].

4.4.5 Socioekonomický přínos a úskalí naltrexonu

Oproti ostatním přípravkům, používaných při léčbě OUD, nemá naltrexon jako jediný žádný potenciál ke zneužití či pouličnímu prodeji, jelikož při užívání naltrexonu totiž nedochází k propuknutí

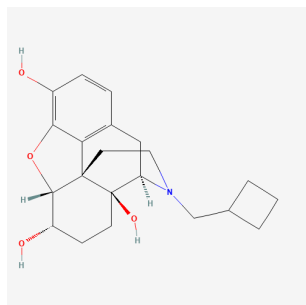
závislosti či dokonce nástupu tolerance, a je tedy výhodným léčebným přípravkem pro psychicky motivované či vybrané jedince [14–43] [59–63].

Největším problémem naltrexonové terapie jsou marné snahy lékařů či poskytovatelů terapie „nutit“ pacienty pravidelně jejich lék užívat. Naltrexon, jakožto „pouhý blokátor“ opioidních účinků, sám žádné účinky, pro které by byl zneužíván, nemá, jak bylo již zmíněno výše, a tudíž „navádí“ své užívající, zvláště ty, kteří již nějaký druh terapie podstoupili, například metadonovou či buprenorfinovou, k zanedbávání léčby [59–63].

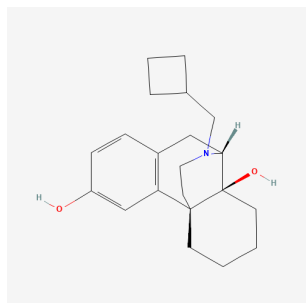
4.5 Další formy léčby

Mimo „kanonické“, tj. v terapiích nejčastěji používané, opioidy, existuje ještě celá řada dalších látek, využívaných při léčbě OUD, kterým se nedostává toliko pozornosti. Zde za zmínění stojí například nalbupin (Obr. 19), butorfanol (Obr. 20), samidorfan (Obr. 21) a nalmefen (Obr. 22) [89–90].

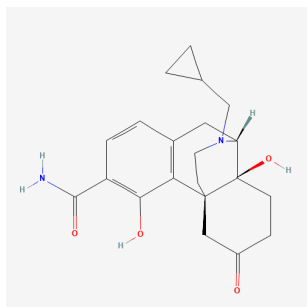
Nalbupin a butorfanol jsou částeční μ -OR a úplní κ -OR agonisté. Samidorfan je antagonist μ -OR. Stejně jako je tomu u naltrexonu či nalmefenu, má i samidorfan delší poločas rozpadu než naloxon, a to okolo 7-9 hodin. Avšak na rozdíl od „kanonických“ opioidů či nalmefenu, je samidorfan, jakožto potenciální přípravek pro léčbu OUD, stále testován, a tudíž je jeho použití v praxi zatím v nedohlednu [90].



Obr. 19. Strukturální vzorec nalbupinu [xvi]



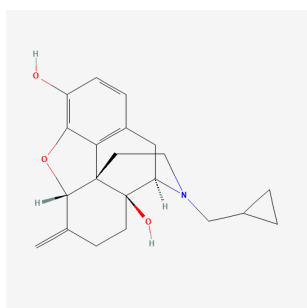
Obr. 20. Strukturální vzorec butorfanolu [xvi]



Obr. 21. Strukturální vzorec samidorfanu [xvii]

Nalmefen je opioidní antagonist. Mimo svůj primární účel, což je léčba OUD, se nalmefen používá též jako prostředek k léčbě závislosti na alkoholu, a to hned v několika zemích po celém světě, jako například ve Spojených státech amerických. Svou strukturou a vlastnostmi se nalmefen podobá ostatním opioidní antagonistům, zejména pak naltrexonu [74–75] [90].

Se srovnání s naloxonem nalmefen disponuje řadou rozdílných vlastností, které mohou značně ovlivnit chod a povahu terapie. Má 8hodinový poločas rozpadu, kdežto u naloxonu je to pouhých 1-2 hodiny. Vyšší afinita k μ -receptorům umožňuje nalmefenu se disociovat do okolí v in-vivo systémech mnohem pomaleji, než by tomu bylo tak u naloxonu, jelikož je poločas vazby a okupace receptorů u naloxonu mnohem kratší (2.0 ± 1.6 hodin oproti 28.7 ± 5.9 hodin u nalmefenu). Zda je však vyšší afinita k μ -OR u nalmefenu opravdovou výhodou, je stále předmětem debat, a to kvůli možnému využívání nalmefenu v nemocničním prostředí, zejména pak při záchranářských akcích. Jedním z důvodů, proč by měl být nalmefen využíván záchranáři, je jeho potenciál zabránit nástupu respirační deprese, která je jednou s hlavních a nejnebezpečnějších komplikací, dojde-li u postiženého k předávkování. Přijímá se nitrožilně, a to jako dávka o 0,5-2 mg. Pokud není nitrožilní podání možné, lze jej léčenému podat intramuskulárně či pod kůži [74–75] [90].



Obr. 22. Strukturální vzorec nalmefenu [xviii]

5. Farmakogenetický podklad

Neexistují žádné biomarkery, podle kterých by šlo stanovit individuální dávkování či chod terapie. Genotypová variabilita tedy může klíčovým faktorem, podmiňujícím odpověď léčeného na konkrétní farmakum. Pakliže jsou genetické faktory opravdu zodpovědné za různorodou odpověď

závislých pacientů na podávaný lék bylo by možné, na základě získaných poznatků, upravovat terapii postiženým tak, aby byla co nejučinnější a s nejmenšími komplikacemi [80–88].

Z farmakogenetického hlediska je nejstudovanějším opioidem pro léčbu OUD právě metadon. 15-20 % pacientů léčených z OUD, vedle ostatních zdravotních problémů, jako jsou například infekční nemoci, trápí také negativní odezva organismu na metadonovou terapii, která může vést až k tzv. relapsu, tj. k opětovnému užívání návykových látek, proti kterému byla terapie zavedena. Takováto predispozice, která je dána mnoha vnitřními, od jedince k jedinci variabilními, geneticky podmíněnými faktory, bývá velice často důvodem, proč metadonová terapie ve svém průběhu selže; zaujímá totiž až dvě třetiny všech možných rizik, vedoucích k výše zmíněnému relapsu. Tento fakt může, i když nepřímo, zařadit závislost mezi dědičná onemocnění. Genetický profil jedinců, podstupujících terapii, tak ovlivňuje nejen míru úmrtnosti či riziko relapsu, spojenou s předávkováním, ale i míru metabolické aktivity, dávkování a vážnost abstinčních stavů [80–88] [94].

Jedním z nejčastěji zmiňovaných genů v souvislosti s MMT je gen ABCB1. Nachází se na sedmém chromozomu a je zodpovědný za kódování P-glykoproteinu, který funguje jako transportér. Variabilita tohoto genu, u kterého bylo zatím v populaci nalezeno 38 polymorfismů, skutečně ovlivňuje reakci těla léčeného na metadonovou terapii. Jedinci, kteří mají ve svém genotypu obě alely, tj. jsou homozygoty v tomto genu, mají sníženou odpověď na příslušný přípravek, a tudíž jim musí mít přístup k vyšším dávkám metadonu [80–88].

CYP2B6, ležící na chromozomu 19, je dalším důkladně studovaným genem, který se, podobně jako gen ABCB1, nachází v populaci v mnoha polymorfismech, které ovlivňují expresi mRNA, funkci kódovaných enzymů a důsledkem pak i metabolické schopnosti léčených pacientů. Tyto geny jsou stěžejními pro kódování enzymů rodiny CYP, které se podílejí nejen na metabolismu metadonu, ale i dalších opioidů, jako například buprenorfinu [80–88] [94].

Dávkování je též genotypem determinovaným faktorem, na který mají geny ABCB1 a CYP2B6, vyjma svých specifických vlivů na metadonovou terapii, společný podíl působení, zejména SNP haplotypy rs1045642 (ABCB1) a CYP2B6*6 (CYP2B6). CYP2B6*6 homozygoti reagují stejně na dávkování metadonu jako jedinci bez alely. Tyto haplotypy vedle dávkování mají i vliv odpověď organismu na poměr izomerů v racemické směsi, ve které se metadon podává. Zatímco jedinci s SNP rs1045642 nejsou toliko ovlivněni poměrem izomeru či jejich koncentrací v krevní plazmě, homozygoti v genu CYP2B6*6 reagují na podíly izomerů daleko prudčeji než léčení, kteří tuto alelu vůbec nemají [80–88].

6. Závěr

Dosavadní poznatky směřují k závěru, že farmakoterapie na bázi opioidů jsou výhodným a účinným prostředkem boje s OUD, a to přes všechny své nedostatky.

Se širokou škálou nejen přípravků, ale i možností, jak závislost na opiátech řešit, farmakoterapie snižují kriminalitu a výskyt se závislostí spojených onemocnění, poskytují postiženým lidem a jejich blízkým cestu zpátky k normálnímu životu, či přímo zachraňují životy, které jsou ohrožené hrozbou akutního předávkování. Vybrané terapeutické programy, ať už z hlediska účinnosti, či druhu terapeuticky vybraného opioidu, nelze příliš srovnávat – každý případ OUD je jiný a žádá si svůj speciální přístup, a to i přesto, že z hlediska nasazení proti OUD je metadonová, buprenorfinová či naloxonová terapie patří k nejpoužívanějším způsobům léčby.

Opiátová závislost je svým rozsáhlým působením a obrazem ve světě nebezpečně opomíjenou záležitostí. Ať už je viníkem neznalost problematiky, či skepse veřejnosti, fakt, že je tento choulostivý problém potřeba efektivně řešit, zůstává nezměněn.

7. Literatura

- [1] *P. W. Kalivas, N. D. Volkow, „The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice.,“ *American Journal of Psychiatry*, vol. 162, no. 8, pp. 1403–13, 2005.
- [2] C. O’Brien, „Drug addiction and drug abuse.,“ *Pharmacological Basis of Therapeutics*, pp. 621–42, 2001.
- [3] *W. M. Compton, N. D. Volkow, „Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies.,“ *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 81, no. 2, pp. 103–7, 2006.
- [4] T. De Quincy, „Confessions of an Opium Eater.,“ Oxford University Press, Inc., *World’s Classics*, 1998.
- [5] L. D. Johnston, P. M. O’Malley, J. G. Bachman, J. E. Schulenberg, „Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, Vol. I, Secondary School Students.,“ National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, 1975–2003.
- [6] H. A. Siegal, R. G. Carlson, D. R. Kenne, M. G. Swora, „Probable relationship between opioid abuse and heroin use.,“ *American Family Physician*, vol. 67, pp. 942–45, 2003.
- [7] J. Porter, H. Jick, „Addiction is rare in patients treated with narcotics.,“ *New England Journal of Medicine*, vol. 302, no. 123, 1980.
- [8] D. R. Cowan, J. Wilson-Barnett, P. Griffiths, L. G. Allan, „A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics.,“ *Pain Medicine*, vol. 4, pp. 340–51, 2003.
- [9] J. C. Anthony, L. A. Warner, R. C. Kessler, „Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey.,“ *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, vol. 2, pp. 244–68, 1994.
- [10] L. Simoni-Wastila, G. Strickler, „Risk factors associated with problem use of prescription drugs.,“ *American Journal of Public Health*, vol. 94, pp. 266–68, 2004.
- [11] *G. Koob, M. Le Moal, „Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis.,“ *Neuropsychopharmacology*, vol. 24, no. 2, pp. 97–129, 2001.
- [12] G. Koob, M. Le Moal, „Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation.,“ *Science*, vol. 278, pp. 52–8, 1997.
- [13] R. F. Baumeister, T. F. Heatherton, D. M. Tice, „Losing Control: How and Why People Fail at Self-Regulation.,“ San Diego Academic Press, 1994.

- [14] *A. Kolodny, D. T. Courtwright, C. S. Hwang, P. Kreiner, J. L. Eadie, T. W. Clark, G. C. Alexander, „The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction.,“ *Annual Review of Public Health*, vol. 36, pp. 559–74, 2015.
- [15] J. Upadhyay, N. Maleki, J. Potter, I. Elman, D. Rudrauf et al., „Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients.,“ *Brain*, vol. 133, pp. 2098–114, 2010
- [16] J. W. Younger, L. F. Chu, N. T. D’Arcy, K. E. Trott, L. E. Jastrzab, S. C. Mackey, „Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain.,“ *Pain*, vol. 152, pp. 1803–10, 2011.
- [17] T. J. Cicero, M. S. Ellis, H. L. Surratt, S. P. Kurtz, „The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years.,“ *JAMA Psychiatry*, vol. 71, pp. 821–26, 2014.
- [18] D. T. Courtwright, „Dark Paradise: A History of Opiate Addiction in America.,“ Harvard University Press, 2001.
- [19] T. Blair, „Is opium the “sheet-anchor of treatment”?,“ *American Journal of Medicine.*, vol. 26, pp. 829–34, 1919.
- [20] R. L. DuPont, M. H. Greene, „The dynamics of a heroin addiction epidemic.,“ *Science*, vol. 181, pp. 716–22, 1973.
- [21] P. H. Hughes, N. W. Barker, G. A. Crawford, J. H. Jaffe, „The natural history of a heroin epidemic.,“ *American Journal of Public Health*, vol. 62, pp. 995–1001, 1972.
- [22] J. N. Campbell, „APS 1995 presidential address.,“ *Pain Forum*, vol. 5, pp. 85–8, 1996.
- [23] J. D. Haddox, D. Joranson, R. T. Angarola, A. Brady, D. B. Carr et al., „The use of opioids for the treatment of chronic pain: a consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society, *Clinical Journal of Pain*, vol. 13, pp. 6–8, 1997.
- [24] D. C. Turk, M. C. Brody, E. A. Okifuji, „Physicians’ attitudes and practices regarding the long-term prescribing of opioids for non-cancer pain.,“ *Pain*, vol. 59, pp. 201–8, 1994.
- [25] J. L. Medina, S. Diamond, „Drug dependency in patients with chronic headache.,“ *Headache*, vol. 17, pp. 12–4, 1977.
- [26] S. Perry, G. Heidrich, „Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units.,“ *Pain*, vol. 13, pp. 267–80, 1982.
- [27] J. Eriksen, P. Sjogren, E. Bruera, O. Ekholm, N. K. Rasmussen, „Critical issues on opioids in chronic

non-cancer pain: an epidemiological study.," *Pain*, vol. 125, pp. 172–9, 2006.

[28] M. D. Sullivan, M. Von Korff, C. Banta-Green, J. O. Merrill, K. Saunders, „Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain.," *Pain*, vol. 149, pp. 345–53, 2010.

[29] D. Boudreau, M. Von Korff, C. M. Rutter, K. Saunders, G. T. Ray, et al., „Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain.," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 18, pp. 1166–75, 2009.

[30] S. J. Herzig, M. B. Rothberg, M. Cheung, L. H. Ngo, E. R. Marcantonio, „Opioid utilization and opioid-related adverse events in nonsurgical patients in US hospitals.," *Journal of Hospital Medicine*, vol. 9, pp. 73–81, 2014.

[31] L. H. Chen, H. Hedegaard, M. Warner, „Drug-Poisoning Deaths Involving Opioid Analgesics: United States, 1999–2011.," *National Center for Health Statistics*, no. 166., 2014.

[32] E. M. Johnson, W. A. Lanier, R. M. Merrill, J. Crook, C. A. Porucznik, et al., „Unintentional prescription opioid-related overdose deaths: description of decedents by next of kin or best contact, Utah, 2008–2009.," *Journal of General Internal Medicine*, vol. 28, pp. 522–29, 2013.

[33] D. L. Blackwell, J. W. Lucas, T. C. Clarke, „Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey.," 2012.

[34] P. L. Owens, M. L. Barrett, A. J. Weiss, R. E. Washington, R. Kronick, „Hospital inpatient utilization related to opioid overuse among adults, 1993–2012.," *Healthcare Cost and Utilization Project Statistical Briefs*, no. 177, 2014.

[35] Y. I. Hser, V. Hoffman, C. E. Grella, M. D. Anglin, „A 33-year follow-up of narcotics addicts.," *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, pp. 503–8, 2013.

[36] A. J. Hall, J. E. Logan, R. L. Toblin, J. A. Kaplan, J. C. Kraner, et al., „Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities.," *JAMA Psychiatry*, vol. 300, pp. 2613–20, 2008.

[37] J. A. Boscarino, M. Rukstalis, S. N. Hoffman, J. J. Han, P. M. Erlich, et al., „Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system.," *Addiction*, vol. 105, pp. 1776–82, 2010.

[38] J. A. Boscarino, M. Rukstalis, S. N. Hoffman, J. J. Han, P. M. Erlich, et al., „Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 versus DSM-4 diagnostic criteria.," *Journal of Addictive Diseases*, vol. 30, pp. 185–94, 2011.

- [39] M. Daubresse, H. Y. Chang, Y. Yu, S. Viswanathan, N. D. Shah, et al., „Ambulatory diagnosis and treatment of nonmalignant pain in the United States, 2000–2010.,“ *Medical Care*, vol. 51, pp. 870–8, 2013.
- [40] K. W. Saunders, K. M. Dunn, J. O. Merrill, M. D. Sullivan, C. M. Weisner, et al., „Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients.,“ *Journal of General Internal Medicine*, vol. 25, pp. 310–5, 2010.
- [41] M. W. Thomson, R. Poulton, M. J. Broadbent, S. Al-Kubaisy, „Xerostomia and medications among 32-year-olds.,“ *Acta Odontologica Scandinavica*, vol. 64, pp. 249–54, 2006.
- [42] A. M. Arria, K. M. Caldeira, K. B. Vincent, K. E. O’Grady, E. D. Wish, „Perceived harmfulness predicts nonmedical use of prescription drugs among college students: interactions with sensation-seeking.,“ *Prevention Science*, vol. 9, pp. 191–201, 2008.
- [43] C. M. Jones, L. J. Paulozzi, K. A. Mack, „Sources of prescription opioid pain relievers by frequency of past-year nonmedical use: United States, 2008–2011.,“ *JAMA Internal Medicine*, vol. 174, pp. 802–3, 2014.
- [44] *Y. K. Lee, M. S. Gold, B. S. Fuehrlein, „Looking beyond the opioid receptor: A desperate need for new treatments for opioid use disorder.,“ *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 432, no. 120094, 2022.
- [45] *A. Karkhanis, K. M. Holleran, S. R. Jones, „Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Signaling in Preclinical Models of Alcohol, Drug, and Food Addiction.,“ *International Review of Neurobiology*, vol. 136, pp. 53–88, 2017.
- [46] *J. W. Klein, „Pharmacotherapy for Substance Use Disorders.,“ *Medical Clinics of North America*, vol. 100, no. 4, pp. 891–910, 2016.
- [47] L. Burns, R. P Mattick, K. Lim, et al., „Methadone in pregnancy: treatment retention and neonatal outcomes.,“ *Addiction*, vol. 102, no. 2, pp. 264, 2007.
- [48] H. E. Jones, K. Kaltenbach, S. H. Heil, et al., „Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure.,“ *New England Journal of Medicine*, vol. 363, pp. 2320–31, 2010.
- [49] S. Firoz, G. Carlson, „Characteristics and treatment outcome of older methadone maintenance patients.,“ *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 12, no. 5, pp. 539–41, 2004.

- [50] Anthony J. Accurso, Joshua D. Lee, Jennifer McNeely, „High prevalence of urine tampering in an office-based opioid treatment practice detected by evaluating the norbuprenorphine to buprenorphine ratio.,“ *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 83, pp. 62–7, 2017.
- [51] J. David Leander, „Opioid agonist and antagonist behavioural effects of buprenorphine.,“ *British Journal of Pharmacology*, vol. 78, pp. 607–15, 1983.
- [52] J. D. Jones, E. Sherwin, S. Martinez, S. D. Comer, „Naloxone-Induced Withdrawal in Individuals With and Without Fentanyl-Positive Urine Samples.,“ *American Journal on Addictions*, vol. 29, no. 1, pp. 51–6, 2020.
- [53] *J. L. Koehl, D. E. Zimmerman, P. J. Bridgeman, „Medications for management of opioid use disorder.,“ *American Society of Health-System*, vol. 76, no. 15, pp. 1097–103, 2019.
- [54] H. Valenstein-Mah, H. Hagedorn, C. L. Kay, et al., „Underutilization of the current clinical capacity to provide buprenorphine treatment for opioid use disorders within the veterans health administration.,“ *Substance Abuse*, vol. 39, no. 3, pp. 286–8, 2018.
- [55] R. A. Rosenblatt, C. H. Andrilla, M. Catlin, E. H. Larson, „Geographic and specialty distribution of US physicians trained to treat opioid use disorder.,“ *Annals of Family Medicine*, vol. 13, no. 1, pp. 23–6, 2015.
- [56] G. C. Harris, G. Aston-Jones, „Beta-adrenergic antagonists attenuate somatic and aversive signs of opiate withdrawal.,“ *Neuropsychopharmacology*, vol. 9, no. 4, pp. 303–11, 1993.
- [57] S. Mouly, V. Bloch, K. Peoc’h, et al., „Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedications, genetic polymorphisms and enzyme activity.,“ *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 79, no. 6, pp. 967–77, 2015.
- [58] J. D. Lee, E. V. Nunes Jr., P. Novo, et al., „Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.,“ *The Lancet*, vol. 391, no. 10118, pp. 309–18, 2018.
- [59] *T. S. Oesterle, N. J. Thusius, T. A. Rummans, M. S. Gold, „Medication-Assisted Treatment for Opioid-Use Disorder.,“ *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 94, no. 10, pp. 2072–86, 2019.
- [60] K. Verebey, „The clinical pharmacology of naltrexone: pharmacology and pharmacodynamics.,“ *NIDA Research Monograph*, vol. 28, pp. 147–58, 1981.
- [61] M. A. Marrazzi, J. M. Wroblewski, J. Kinzie, E. D. Luby, „High-dose naltrexone and liver function safety.,“ *American Journal on Addictions*, vol. 6, no. 1, pp. 21–9, 1997.

- [62] M. H. Yen, H. C. Ko, F. I. Tang, R. B. Lu, J. S. Hong, „Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism.,“ *Alcohol*, vol. 38, no. 2, pp. 117–20, 2006.
- [63] J. Foster, C. Brewer, T. Steele, „Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels.,“ *Addiction Biology*, vol. 8, no. 2, pp. 211–7, 2003.
- [64] *M. J. Kreek, B. Reed, E. R. Butelman, „Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research.,“ *Science Advances*, vol. 5, no. 10, 2019.
- [65] *R. P. Schwartz, M. M. Mitchell, K. E. O'Grady, S. M. Kelly, J. Gryczynski, S. G. Mitchell, M. S. Gordon, J. H. Jaffe, „Pharmacotherapy for opioid addiction in community corrections.,“ *International Review of Psychiatry*, vol. 30, no. 5, pp. 117–35, 2018.
- [66] *N. L. K. Rausgaard, I. O. Ibsen, J. S. Jørgensen, R. F. Lamont, P. Ravn, „Management and monitoring of opioid use in pregnancy.,“ *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 99, no. 1, pp. 7-15, 2020.
- [67] L. Kolbe, J. J. Fins, „The Birth of Naloxone: An Intellectual History of an Ambivalent Opioid.,“ *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, vol. 30, no. 4, pp. 637–50, 2021.
- [68] *E. Salsitz, T. Wiegand, „Pharmacotherapy of Opioid Addiction: "Putting a Real Face on a False Demon",“ *Journal of Medical Toxicology*, vol. 12, no. 1, pp. 58–63, 2016.
- [69] H. Keane, „Categorising methadone: Addiction and analgesia.,“ *International Journal of Drug Policy*, vol. 24, no. 6, pp. 18–24, 2013.
- [70] *R. Al-Hasani R, M. R. Bruchas, „Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior.,“ *Anesthesiology*, vol. 115, no. 6, pp. 1363–81, 2011.
- [71] D. Jullié, M. Stoeber, J.-B. Sibarita, H. L. Zieger, T. M. Bartol, S. Arttamangkul, T. J. Sejnowski, E. Hosy, M. von Zastrow, „A Discrete Presynaptic Vesicle Cycle for Neuromodulator Receptors.,“ *Neuron*, vol. 105, no. 4, pp. 663–77, 2020.
- [72] M. Kolinski, S. Filipek, „Studies of the Activation Steps Concurrent to Ligand Binding in δ OR and κ OR Opioid Receptors Based on Molecular Dynamics Simulations.,“ *Open Structural Biology Journal*, vol. 3., pp. 51–63, 2009.
- [73] M. Stoeber, D. Jullié, B. T. Lobingier, T. Laeremans, J. Steyaert, P. W. Schiller, A. Manglik, M. von Zastrow, „A Genetically Encoded Biosensor Reveals Location Bias of Opioid Drug Action.,“ *Neuron*, vol. 98, no. 5, pp. 963–76, 2018.

- [74] *A. M. Trescot, S. Datta, M. Lee, H. Hansen, „Opioid pharmacology.,“ *Pain Physician*, vol. 11, no. 2, pp. 133–53, 2008.
- [75] M. L. Meldrum, „A capsule history of pain management.,“ *JAMA Internal Medicine*, vol. 290, pp. 2470–5, 2003.
- [76] *S. S. Negus, M. L. Banks, „Medications development for opioid abuse.,“ *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 71, pp. 1663–70, 2013.
- [77] *D. M. Rosenbaum, S. G. Rasmussen, B. K. Kobilka, „The structure and function of G-protein-coupled receptors.,“ *Nature*, vol. 459, no. 7245, pp. 356–63, 2009.
- [78] H. Amunugama, H. Zhang, P. Hollenberg, „Mechanism-Based Inactivation of Cytochrome P450 2B6 by Methadone through Destruction of Prosthetic Heme.,“ *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, vol. 40, no. 9, pp. 1765–70, 2012.
- [79] *G. Pasternak, Y-X. Pan, „Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept.,“ *Pharmacological reviews*, vol. 65, pp. 1257–317, 2013.
- [80] *W. Berrettini, „A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders.,“ *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 19, no. 3, pp. 229–36, 2017.
- [81] M. Cheatle, „Facing the challenge of pain management and opioid misuse, abuse and opioid-related fatalities.,“ *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 9, no. 6, pp. 751–4, 2016.
- [82] B. F. Grant, T. D. Saha, W. J. Ruan, et al., „Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III.,“ *JAMA Psychiatry*, vol. 73, no. 1, pp. 39–47, 2016.
- [83] A. H. Smith, K. P. Jensen, J. Li, et al., „Genome-wide association study of therapeutic opioid dosing identifies a novel locus upstream of OPRM1.,“ *Molecular Psychiatry*, vol. 22, no. 3, pp. 346–52, 2017.
- [84] H. C. Yang, S. K. Chu, C. L. Huang, et al., „Genome-wide pharmacogenomic study on methadone maintenance treatment identifies SNP rs17180299 and multiple haplotypes on CYP2B6, SPON1, and GSG1L associated with plasma concentrations of methadone R- and S-enantiomers in heroin-dependent patients.,“ *PLOS Genetics*, vol. 12, no. 3, 2016.
- [85] A. Berson, D. Fau, R. Fornacciari, et al., „Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation.,“ *Journal of Hepatology*, vol. 34, no. 2, pp. 261–9, 2001.

- [86] C. Colantuoni, B. K. Lipska, T. Ye, et al., „Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex.,“ *Nature*, vol. 478, no. 7370, pp. 519–23, 2011.
- [87] R. C. Crist, L. M. Ambrose-Lanci, M. Vaswani, et al., „Case-control association analysis of polymorphisms in the δ -opioid receptor, OPRD1, with cocaine and opioid addicted populations.,“ *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 127, no. 1-3, pp. 122–8, 2013.
- [88] *B. B. Dennis, M. Bawor, L. Thabane, Z. Sohani, Z. Samaan, „Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis.,“ *PLOS One*, vol. 9, no. 1, 2014.
- [89] S. L. Withey, R. D. Spealman, J. Bergman, C. A. Paronis, „Behavioral Effects of Opioid Full and Partial Agonists During Chronic Buprenorphine Treatment.,“ *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, vol. 371, no. 2, pp. 544–54, 2019.
- [90] *P. Skolnick, „On the front lines of the opioid epidemic: Rescue by naloxone.,“ *European Journal of Pharmacology*, vol. 835, pp. 147–53, 2018.
- [91] *M. A. Schuckit, M.D., „Treatment of opioid-use disorders.,“ *New England Journal of Medicine*, vol. 375, pp. 357–68, 2016.
- [92] M. J. Kreek, L. Borg, E. Ducat, B. Ray, „Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone.,“ *Journal of Addictive Diseases*, vol. 29, no. 2, pp. 200–16, 2010.
- [93] T. R. Gray, R. Dams, R. E. Choo, H. E. Jones, M. A. Huestis, „Methadone disposition in oral fluid during pharmacotherapy for opioid-dependence.,“ *Forensic Science International*, vol. 206, no. 1-3, pp. 98–102, 2011.
- [94] C. Victorri-Vigneau, C. Verstuyft, R. Bouquié, E. J. Laforgue, J. B. Hardouin, J. Leboucher, B. Le Geay, C. Dano, G. Challet-Bouju, M. Grall-Bronnec, „Relevance of CYP2B6 and CYP2D6 genotypes to methadone pharmacokinetics and response in the OPAL study.,“ *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 85, no. 7, pp. 1538–43, 2019.
- [95] H. Zhang, J. Bastian, W. Zhao, H. Chen, S. Caritis, I. Shaik, N. Chaphekar, R. Venkataraman, Raman, „Pregnancy Alters CYP and UGT Mediated Metabolism of Buprenorphine.,“ *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 42, no. 2, pp. 264–70, 2020.
- [96] *J. Bonhomme, R. S. Shim, R. Gooden, D. Tyus, G. Rust, „Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options.,“ *Journal of the National Medical Association*, vol. 104, no. 7–8, pp. 342–50, 2012.

- [97] C. A. Green, D. McCarty, J. Mertens, F. L. Lynch, A. Hilde, A. Firemark, C. M. Weisner, D. Pating, B. M. Anderson, „A qualitative study of the adoption of buprenorphine for opioid addiction treatment.,“ *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 46, no. 3, pp. 390–401, 2014.
- [98] M. M. Hasan, M. Noor-E-Alam, P. Mohite, M. S. Islam, A. S. Modestino, A. M. Peckham, L. D. Young, G. J. Young, „Patterns of patient discontinuation from buprenorphine/naloxone treatment for opioid use disorder: A study of a commercially insured population in Massachusetts.,“ *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 131, no. 108416, 2021.
- [99] S. M. Crain, K. F. Shen, „Naloxone rapidly evokes endogenous kappa opioid receptor-mediated hyperalgesia in naïve mice pretreated briefly with GM1 ganglioside or in chronic morphine-dependent mice.,“ *Brain Research*, vol. 1167, pp. 31–41, 2007.
- [100] M. R. Jordan, D. Morrisonponce, „Naloxone.,“ *StatPearls [Online]*, 2022, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441910>.
- [101] A. Wahlström, B. Winblad, M. Bixo, A. Rane, „Human brain metabolism of morphine and naloxone.,“ *Pain*, vol. 35, pp. 121–7, 1988.
- [102] E. T. Edwards, E. S. Edwards, E. Davis, M. Mulcare, M. Wiklund, G. Kelley, „Comparative Usability Study of a Novel Auto-Injector and an Intranasal System for Naloxone Delivery.,“ *Pain and Therapy*, vol. 4, no. 1, pp. 89–105, 2015.
- [103] S. H. Weinstein, M. Pfeffer, J. M. Schor, L. Indindoli, M. Mintz, „Metabolites of naloxone in human urine.,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 60, no. 10, pp. 1567–8, 1971.
- [104] S. Brünen, R. Krüger, S. Finger et al., „Determination of naltrexone and 6 β -naltrexol in human blood: comparison of high-performance liquid chromatography with spectrophotometric and tandem-mass-spectrometric detection.,“ *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 396, pp. 1249–57, 2010.

Internetové zdroje

- [i] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5284603, Oxycodone. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603>.
- [ii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5462328, Heroin. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462328>.

[iii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 3345, Fentanyl. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345>.

[iv] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 62156, Carfentanil. Retrieved July 30, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62156>.

[v] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 4095, Methadone. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4095#section=Pharmacology-and-Biochemistry>.

[vi] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 22267, Levomethadone. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/22267>.

[vii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 643985, Dextromethadone. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/643985>.

[viii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 644073, Buprenorphine. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073>.

[ix] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 644209, Etorphine. Retrieved July 28, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644209>.

[x] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 443408, Diprenorphine. Retrieved July 28, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/443408>.

[xi] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5324289, Thebaine. Retrieved July 29, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5324289>.

[xii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5284596, Naloxone. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>.

[xiii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 71311610, Naloxone-3-glucuronide. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71311610>.

[xiv] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5360515, Naltrexone. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5360515>.

[xv] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5311304, Nalbuphine. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311304>.

[xvi] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5361092, Butorphanol. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5361092>.

[xvii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 11667832, Samidorphan. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11667832>.

[xviii] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5284594, Nalmefene. Retrieved July 26, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284594>.

[xix] Center for Substance Abuse Treatment. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2009. (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 49.) Chapter 4—Oral Naltrexone. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64042>.

[xx] Center for Substance Abuse Treatment. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2009; (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 49.) [Table], Exhibit 4-7 Drug Interactions With Oral Naltrexone. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64042/table/A93043>.