

# Rešerše biomedicínské literatury v oboru adiktologie

za účelem stanovení okruhů možných disertačních prací akademickými  
pracovníky

## Výstup v rámci projektu

„Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze  
a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině“  
č. projektu CZ.2.17/3.1.00/36064

*Projekt byl podpořen z Operačního programu Praha – Adaptabilita spolufinancovaného  
Evropským sociálním fondem.*

### Instituce:

Klinika adiktologie  
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta  
Karlova Univerzita v Praze

### Autor:

PharmDr. Zbyněk Oktábec, Ph.D. et Ph.D.



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



## Obsah

Obsah.....	2
1. Rešerše recentní biomedicínské literatury s adiktologickou tematikou.....	3
1.1. Neurovědy, kognitivní studie, zobrazovací metody.....	3
1.2. Molekulární a buněčná biologie, farmakogenomika/farmakogenetika .....	7
1.3. Farmakologie – farmakodynamika a farmakokinetika, behaviorální farmakologie..	11
1.4. Toxikologie, compliance a kontrola abstinence .....	13
1.5. Psychiatrie, farmakoterapie a duální diagnózy .....	15
2. Závěr.....	19
3. Použitá literatura.....	20



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



## 1. Rešerše recentní biomedicínské literatury s adiktologickou tematikou

Recentní biomedicínská literatura byla vyhledána pomocí standardních databázových vyhledávačů jako např. [National Center for Biotechnology Information](#), resp. [PubMed](#), [ScienceDirect](#), [Scopus](#), [ResearchGate](#) apod. Do této rešerše byla zahrnuta, s přihlédnutím k enormnímu množství prací týkajících se – i byť jen okrajově – biomedicínských adiktologických témat, pouze recentní literatura publikovaná v letech 2012–2014.

Na základě odborného obsahu primární literatury lze dokumenty rozdělit do několika logických tematických skupin a z nich posléze odvodit možné okruhy potenciálních disertačních prací.

### 1.1. Neurovědy, kognitivní studie, zobrazovací metody

Kognitivní disfunkce je jednou z nejčastěji pozorovaných poruch u uživatelů některých drog. Studie, které odhalují neurologické podklady tvorby těchto deficitů, se zabývají těmito aspekty z různých pohledů.

Současný článek **Gonzales et al.** ukazuje, že modafinil zlepšuje metamfetaminem-indukovaný deficit v objektivních testech na myších modelu – autoři totiž tvrdí, že chronické užívání metamfetaminu (pervitinu) vede k dlouhotrvající kognitivní dysfunkci u lidí i u zvířecích modelů. Pro tento výzkum byt použit modafinil, což je schválená léčba podporující bdění při spánkových poruchách a je také *off-label* předepisován k léčbě závislosti na metamfetaminu. Gonzales et al. zkoumal, jestli je modafinil schopen zlepšit kognitivní deficit navozený subchronickým užíváním metamfetaminu u myši. Při výzkumu byl použit test vizuální retence při *Novel Object Recognition* testu (NOR) a myši, které dostávaly po 7 dnů dávku metamfetaminu (1mg/kg/den po dobu 7 dní). Testování bylo provedeno v několika fázích – od zvykání až k samotnému testování. Před tréninkovou fází některé myši dostaly dávku modafinilu ve dvou koncentracích (30mg/kg nebo 90 mg/kg). Výsledkem testů bylo potvrzení předpokladu, že subchronické dávky metamfetaminu způsobují deficit v retenci nového objektu ve vizuální paměti, což bylo potvrzeno preferencí známých objektů oproti novým v testovací fázi. Dále také prokázali, že nižší dávka modafinilu neměla žádný vliv retenci ve vizuální paměti, zatímco vyšší dávky modafinilu vykazaly retenci ve vizuální paměti obdobnou s kontrolními hodnotami. Kromě toho autorský tým měřil také fosforylaci extracelulárně regulované kinázy (ERK) v mediálním prefrontálním kortexu (mPFC), hippocampu a *nucleus accumbens* (NAC).

Zvýšená fosforylace ERK byla nalezena v mPFC kontrolní skupiny, ale nebyla nalezena u myši dostávajících metamfetamin, vystavených

**Evropský sociální fond**  
**Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti**





Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



novým objektům ( $p < 0,05$ ). Nižší dávka modafinilu neměla žádný vliv na fosforylaci ERK u myších užívajících metamfetamin, zatímco dávka 90 mg/kg modafinilu zcela obnovila fosforylaci ERK na úroveň srovnatelnou s kontrolami ( $p < 0,05$ ). Nebylo nalezeno znovuobnovení ani léčebný účinek na fosforylaci ERK v hippocampu nebo v nucleus accumbens (NAC) jak u myši dostávajících metamfetamin ani u myši dostávajících pouze vehikulum, které dostaly akutní jednorázovou dávku 90 mg/kg modafinilu. Autoři tedy tvrdí, že jejich výsledky ukázaly paliativní roli modafinilu pro metamfetaminem-vyvolané deficity ve vizuální kognici, pravděpodobně normalizací ERK signálních drah v mPFC a tudíž, že modafinil může být cenným nástrojem pro farmakologickou léčbu kognitivních deficitů pozorovaných u lidí užívajících metamfetamin, stejně jako v jiných neuropsychiatrických případech<sup>i</sup>.

Další zajímavý článek autorů **Zotti et al.** popisuje indukci dysfunkce dráhy odměny u potkanů. Hodnotí, že údaje z výzkumů na zvířecích modelech a průzkumy u lidí ukázaly, že dlouhodobé zneužívání androgenních steroidů přináší psychiatrické komplikace, avšak že pochopení neurobiochemického mechanismu pozorovaných změn v chování je stále nedostačující. Autoři tedy provedli výzkum na potkanech Wistar, u kterých zkoumali účinky nandrolon-dekanoátu na emocionální chování a popsali neurochemické změny v mozku. Při výzkumu byla hodnocena behaviorální reaktivita pomocí vyvýšeného křížové bludiště a testu sociálních interakcí pro posouzení symptomů úzkosti a pro hodnocení anhedonie byl použit test preference sacharózy. Při neurobiochemickém výzkumu se sledovaly dopaminergní, serotoninergní a noradrenergní transmise ve vybraných oblastech mozku. Při testech autoři zjistili, že chronické podávání nandrolonu v dávce 5 mg/kg injekčně po dobu 4 týdnů vyvolalo ztrátu preference sladké chuti, což lze považovat za známku anhedonie a dysfunkce dráhy odměny. Také našli, že behaviorální výstupy byly doprovázeny snížením hladin dopaminu, serotoninu a noradrenalinu v nucleus accumbens. Žádné rozdíly však nebyly zjištěny v případě hladin neurotransmiterů v amygdale. Autorský tým však nepozoroval změny v čase stráveném na volných ramenech v testech vyvýšeného křížového pole, nebyl nalezen rozdíl ani v testech sociální interakce, což naznačuje, že nandrolon nemá anxiogenní profil. Výsledky této studie naznačují, že potkani dostávající nandrolon, mají depresivní, ale ne anxiálně-podobné, chování, doprovázené změnami v dopaminergní, serotoninergní a noradrenergní neurotransmisi v některých částech mozku v závislosti na lokalizaci. Autorský tým také hodnotí, že výsledky této studie by mohly napomoci lepšímu porozumění změnám dráhy odměny způsobeným užíváním nandrolonu a napomoci také vyvinout vhodnou léčbu, vzhledem k tomu, že závislost na androgenních steroidních hormonech je celosvětově jednou z nejméně prozkoumaných oblastí látkových závislostí<sup>ii</sup>.

Moderní výzkumy se ale také zabývají látkovými závislostmi, které jsou poněkud více prozkoumány, jako je např. závislost na opioidech. Takový výzkum provedl **Schlosburg et al.**, který vycházel z předpokladu, že aktivace  $\kappa$ -opioidní receptor (KOR) v průběhu chronického užívání opioidů přispívá k negativním afektivním stavům spojeným se zvýšenou

**Evropský sociální fond**  
**Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti**





Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



motivací ke zvyšování užívaného množství heroínu. Na zvířecím modelu s použitím potkanů autoři dokázali, že se při jednorázové aplikaci vysoké dávky (30mg/kg) dlouhodobého antagonisty  $\kappa$ -opioidního receptoru – norbinaltorfiminu – u heroinem selfadministrovaných potkanů, kteří vykazovali zvyšování dávek heroínu v průběhu několika týdnů, snížila eskalace dávek heroínu. Systémové podání norbinaltorfiminu také signifikantně snížilo úzkostlivé chování spojené s vysazením heroínu. Imunohistochemické analýzy, které autoři provedli, ukázaly zvýšení hladiny prodynorphinu ve dřeni nucleus accumbens u všech heroínu vystavených potkanů, ale u dlouhodobě heroínu vystavených potkanů se selektivně zvýšila jen v plášti nucleus accumbens. Zajímavé byly výsledky lokální aplikace infuze norbinaltorfiminu (4  $\mu$ g/strana) do dřene nucleus accumbens, u kterých se ukázalo, že se změnil počáteční příjem heroínu, ale nezměnila se rychlost zvyšování dávek, zatímco lokální injekce do pláště nucleus accumbens selektivně potlačila zvyšování příjmu heroínu v čase, aniž by změnila počáteční příjem. Z těchto výsledků tedy autoři usuzují, že antagonisté  $\kappa$ -opioidního receptoru mohou být slibné látky pro léčbu závislosti na opioidech<sup>iii</sup>.

Další tři práce z oblasti neurověd se zabývají zobrazovacími technikami. Dvě používají nejmodernější techniky založené na zobrazování pomocí magnetické rezonance a třetí pomocí pozitronové emisní tomografie. V prvním případě se **Howells et al.** snaží porovnávat *in vivo* mozkovou tkáň u osob závislých na metamfetaminu (MA) a osob závislých na MA s metamfetaminem-vyvolanou psychotickou poruchou (MAP). Pomocí <sup>1</sup>H nukleární magnetické rezonance (<sup>1</sup>H-MRS) bylo prokázáno, že se při užívání metamfetaminu snižuje množství *N*-acetylaspartátu (NAA), což je marker neuronální integrity a životaschopnosti. Ke studii bylo přijato 26 účastníků se závislostí na MA (šestnáct bez psychózy, deset s psychózou – MAP) a devatenáct zdravých kontrol. Jako zobrazovací technika byla použita 2D-chemical shift-<sup>1</sup>H-MRS zobrazovací metoda a s její pomocí výzkumníci zkoumali oblast přední kůry *gyrus cinguli* (ACC), dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) a čelní bílé hmoty. Mezi jednotlivými skupinami byly srovnány koncentrace *N*-acetylaspartátu, *N*-acetylaspartátu + *N*-acetylaspartylglutamátu, glutamátu, glutamátu + glutaminu, myoinositolu a glycerolfosfocholinu + fosfocholinu ve vztahu ke kreatinfosfátu + kreatinu. Autoři přišli na fakt, že ve srovnání s kontrolní skupinou vykázaly skupiny užívající MA významně sníženou relativní koncentraci NAA v ACC vpravo a v DLPFC vpravo. Dále také, že ve srovnání s kontrolní skupinou vykazovala skupina závislá na MA bez příznaků psychózy výrazně zvýšenou hladinu cholinových metabolitů v DLPFC vpravo. Relativní koncentrace NAA u MAP skupiny významně korelovaly s věkem prvního užití a s délkou užívání MA; takováto korelace nebyla patrna u skupiny závislé na MA bez psychotických poruch. Autorský tým tedy hodnotí, že užívání MA je spojeno se sníženou integritou a životaschopností neuronů, zejména v ACC vpravo a v DLPFC vpravo. Skupina závislá na MA bez přítomnosti psychózy vykázala aktivní neurodegeneraci v DLPFC vpravo, což nebylo prokázáno u MAP skupiny, avšak tento fakt může mít souvislost s užíváním antipsychotik v MAP skupině. Efekty užívání MA pozorované u MAP skupiny naznačují, že věk prvního užití je nepřímo úměrný neuronální plasticitě v čelní bílé vs. šedé hmotě

Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti



mozkové a délka užívání je spojená se snížením neuronální integrity a životaschopnosti. Autoři také upozorňují na nutnost pokračovat dalšími studiiemi navazujícími na tuto počáteční studii  $^1\text{H}$ -MRS u MAP uživatelů, a to zejména pomocí longitudinálního modelu hodnocení průběhu onemocnění těchto osob – jak neurobiologicky ( $^1\text{H}$ -MRS), tak i klinicky<sup>iv</sup>.

Druhá práce se zabývá vlivem alkoholu na mozkovou tkáň. Tým **Segobin et al.** používal zobrazování pomocí magnetické rezonance (MRI) u studie 19 pacientů s diagnózou alkoholizmu a pomocí volumetrického T1-váženého zobrazování MRI pozorovali vztah mezi objemovými změnami a průběžným užíváním alkoholu po dobu 6měsíčního sledování. Chronická konzumace alkoholu ústí v poškození mozku, které je při abstinenci potenciálně reverzibilní. Je však obtížné posoudit míru úzdravy mozkové tkáně při abstinenci, protože změny jsou jemné a významná část pacientů relabuje. Po detoxikaci se těchto 19 pacientů podrobilo vyšetření a během následujících 6 měsíců se 11 z nich podrobilo druhému snímkování. Autoři provedli korelace mezi objemy šedé hmoty a bílé hmoty pacientů při vstupu do protialkoholní léčby a množstvím alkoholu spotřebovaným mezi vstupem do léčby a po dobu následujících 6 měsíců. Také provedly longitudinální analýzy párů MRI skenů za použití *tensor-based* morfometrie u 11 pacientů a byly spočítány korelace mezi výslednými Jacobiho mapami šedé hmoty a bílé hmoty a prozatímním množstvím užitého alkoholu. Předběžné výsledky ukázaly, že, mimo jiné, alkoholici s menším thalamem při vstupu do léčby vykazovali tendenci k pokračování vyšší konzumace alkoholu ( $p < 0,005$  bez korekce), longitudinální studie odhalily celkový inverzní vztah mezi obnovou mozkových struktur, jako jsou mozeček, *striatum* a *gyrus cinguli* a množstvím alkoholu spotřebovaným během dalšího 6měsíčního sledování ( $p < 0,005$  bez korekce). Velice důležitým zjištěním pak bylo, že úzdravu lze pozorovat nejen u přísných abstinentů, ale také v případech mírné konzumace alkoholu, kde nebyl nalezen žádný drastický relaps závislosti na alkoholu. Tyto předběžné výsledky ukazují, že morfometrické znaky, jako je objem thalamu při vstupu do léčby, může mít vliv na následné užívání alkoholu<sup>v</sup>.

Třetí práce, ve které se používají *in vivo* zobrazovací techniky, se zabývá zkoumáním serotoninových receptorů pomocí značení a pozitronové emisní tomografie. Práce **Matuskeye et al.** zkoumá 5-hydroxytryptaminové 1B (serotoninové 1B, 5-HT<sub>1B</sub>) receptory u člověka tím, že zkoumá dostupnost receptoru *in vivo* u pacientů, jejichž primární závislostí je závislost na kokainu (CD) za použití pozitronové emisní tomografie (PET). Do studie bylo zahrnuto 14, z lékařského hlediska, zdravých jedinců s CD (průměrný věk=41±6 let), kteří byli porovnáváni se 14 zdravými, věkově srovnatelnými, kontrolními jedinci (průměrný věk=41±8 let) bez diagnózy užívání či závislosti na kokainu nebo jiné nelegální látce t. č. anamnéze ani v minulosti. Účastníci této studie podstoupili zobrazovací magnetickou rezonanci následovanou pozitronovou emisní tomografií s vysoce selektivní 5-HT<sub>1B</sub> radiostopovací látkou, za účelem kvantifikace regionální vazebného potenciálu. Ke kontrole případných dílčích objemových účinků byla použita *voxel-based* morfometrie a maskování šedé hmoty. Data ze zobrazovací [ $^{11}\text{C}$ ]P943 (vysoce selektivní  $^{11}\text{C}$ -značený antagonist 5-HT<sub>1B</sub> receptorů) pozitronové emisní



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



tomografie devíti vybraných oblastí (*amygdala*, přední kůra *gyrus cinguli*, *caudatus*, frontální kůra, hypothalamus, *pallidum*, *putamen*, thalamus a ventrální *striatum*) ukázaly významné nebo vesměs významné snížení regionálního vazebného potenciálu u pacientů s CD ve třech oblastech: přední kůře *gyrus cinguli* (-16 %,  $p < 0,01$ ), hypothalamu (-16 %,  $p = 0,03$ ) a frontální kůře (-7 %,  $p = 0,08$ ). Použitá *voxel-based* morfometrie ukázala významné snížení šedé hmoty ve frontální kůře subjektů s CD. Pokud se použilo maskování šedé hmoty, pak bylo statisticky významné snížení v [ $^{11}\text{C}$ ]P943 regionálním vazebném potenciálu buď zachováno (přední kůra *gyrus cinguli*, -14 %,  $p = 0,01$ ; hypothalamus, -20 %,  $p < 0,01$ ), nebo se zvýraznilo (frontální kortex, -14 %,  $p < 0,01$ ). *Voxel-wise* odhad parametrů celého mozku potvrdil tyto výsledky. V některých oblastech byly také významné sekundární analýzy u uživatelů s dlouhodobou historií denního užívání kokainu a tabáku. Autoři tedy hodnotí, že snížení nalezené v této studii ukazují, že 5-HT<sub>1B</sub> receptory mohou přispívat k etiologii nebo expresi CD a potenciálně tedy představují cíl pro vývoj léků<sup>vi</sup>.

## 1.2. Molekulární a buněčná biologie, farmakogenomika/farmakogenetika

Molekulárně-biologické aspekty a zkoumání buněčných pochodů je jedním z nejdůležitějších aspektů výzkumu v biomedicině, vzhledem k tomu, že porozumění principu nejnižší postavených dějů, je základem k pochopení vyšších pochodů. Např. autorský tým vedený profesorkou **Neisewander et al.** zkoumal dysregulaci dopaminových D3 receptorů a 5-HT<sub>1B</sub> receptorů. **Neisewander et al.** totiž tvrdí, že závislost na psychostimulanciích, včetně kokainu a amfetaminu, je spojena s dysregulací dopaminergního a serotoninergního neurotransmitterového systému. Neuroadaptace v těchto systémech se liší v závislosti na fázi cyklu závislosti. V důsledku toho, by se měly lišit účinky potenciální léčby, které se zaměřují na tyto systémy, v závislosti na tom, zda se nasazují v průběhu abstinence nebo relapsu. Přehledový článek publikovaný tímto autorským týmem se zabývá důkazy o tom, že zmiňované receptory jsou dysregulovány v reakci jak na chronické užívání psychostimulantů, tak i na následné abstinenci. Autoři se také zabývají cílení D3-receptorů a 5-HT<sub>1B</sub> receptorů jako potenciální cílů léčby závislosti psychostimulanciích. Zkoumali také možné vedlejší účinky léčby a věnovali se také studiím s pozitivními léčebnými výsledky. Zaměřili se také na zkoumání vlivu testování, tj. jestli studie byla vedena v době samoléčby nebo v abstinenci, zda se vyskytlo zvyšování dávky samoléčby, zda byla léčba podávána opakovaně a zda sociální faktory ovlivňují výsledky léčby. Autoři došli k závěru, že podávání D3/D2 agonisty může snížit užívání psychostimulancií, nicméně vedlejší účinky D3/D2 plných agonistů mohou omezit jejich terapeutický potenciál, zatímco D3/D2 parciální agonisté mají méně nežádoucích účinků. D3-selektivní antagonisté nemusí snížit užívání psychostimulancií během relapsu, ale přesto mohou snížit motivaci k vyhledávání psychostimulancia, a to s relativně malým počtem vedlejších účinků. U použití 5-HT<sub>1B</sub> receptorových agonistů autoři tvrdí, že je zářným příkladem léčebných výsledků, které jsou závislé na stádiu cyklu závislosti. Autorský tým také zhodnotil, že faktory přispívající k dysregulaci monoaminových systémů, včetně drogové kariéry, abstinence a sociálního kontextu, je třeba vzít v úvahu při

Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti



posuzování potenciální léčby k získání lepšího léčebného modelu léčby u lidí<sup>vii</sup>. Toto tvrzení samozřejmě podporuje moderní léčebné trendy, které zahrnují kombinaci strategií v rámci bio-psycho-socio-spirituálního modelu závislosti.

Pochopení molekulárních dějů a buněčných struktur je také důležité pro vývoj léčivých látek. Přehledový článek autorského týmu **Tomek et al.** vyzvedává klíčovou roli glutamátu v drogové závislosti a podtrhuje fakt, že *N*-methyl-D-aspartátový (NMDA) subtyp glutamátového receptoru slouží jako molekulární cíl pro některé drogy. Tato práce pak poskytuje přehled struktury NMDA receptoru a jeho funkce, následovaný přehledem mechanismů účinku, klinických účinností a profilu vedlejších účinků ligandů NMDA-receptorů, které se v současné době používají nebo jsou zkoumány jako potenciálně vhodná léčiva k léčbě závislosti. Tyto ligandy zahrnují modulátory NMDA receptorů – memantin a acamprosat, stejně jako parciálního agonistu NMDA receptorů – D-cykloserin. Údaje však prozatím naznačují pouze omezenou možnost použití NMDA receptorových modulátorů i parciálních agonistů. Autoři nicméně hodnotí, že dosavadní nedostatek konzistentních výsledků jasně naznačuje nutnost dalších studií, jako jsou studie zkoumající nové ligandy s nepřímými mechanismy změny funkce NMDA-receptoru<sup>viii</sup>.

Zajímavý článek publikoval profesor **Pedersen** z University of North Carolina, School of Medicine. Profesor Pedersen se již delší dobu věnuje vlivu oxytocinu na různé psychiatrické diagnózy. Autor článku shrnuje, že již od počátků v roce 1979 s první zprávou o tom, že systémové podání oxytocinu stimuluje mateřské chování u panenských potkanů, uběhly desetiletí výzkumu na zvířatech a dokonce i nedávné studií na lidech ukázaly, že oxytocin má mnoho prosociálních efektů. Říká, že tyto důkazy naznačují, že oxytocin může být účinnou léčbou sociálních deficitů, které jsou charakteristickými rysy poruch jako je autismus a/nebo schizofrenie. Konstatuje, že v preklinických zvířecích modelech může být oxytocin účinnou farmakoterapií u široké škály psychiatrických poruch, včetně psychóz a závislosti. Ukazuje, že 3 malé klinické studie zjistily, že denní intranazální podání oxytocinu po dobu 2-8 týdnů významně snížilo psychotické symptomy u schizofrenie. U dvou z těchto studií bylo také nalezeno zlepšení v sociální kognici nebo neurokognici, tedy v oblastech, v nichž mají pacienti výrazné nedostatky, a které nereagují na konvenční antipsychotickou léčbu a přispívají tak k disabilitě. V další malé studii, intranazální podání oxytocinu silně blokovalo syndromy z vysazení alkoholu. Profesor Pedersen upozorňuje na důležité směry pro budoucí výzkum role oxytocinu v patofyziologii psychotických poruch a závislosti a nutnost rozšíření klinického výzkumu do těchto oblastí a to včetně adiktologických témat<sup>ix</sup>. Zajímavý by tedy byl výzkum efikace či efektivity podávání oxytocinu jako léčby závislosti.

Do výzkumu peptidových molekulárních mechanismů v oblasti adiktologie se zapojil i autorský tým **Šustková-Fišerová et al.**, který publikoval práci, ve které ukazuje roli ghrelinu, orexigenního (chuť k jídlu podporujícího) peptidu, který aktivuje vazebná místa ve ventrální tegmentální oblasti (struktura související s neuronálním systémem odměny) a umožňuje se tak





Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



podílet *reward-seeking* chování. Jak autoři říkají, v posledních několika letech rostoucí počet studií prokázalo roli ghrelinu v abúzu alkoholu, kokainu a nikotinu. Jejich práce však zkoumá roli ghrelinu v opioidních účincích. Cílem studie těchto autorů bylo zjistit, zda antagonist ghrelinu (JMV2959) bude schopen inhibovat vznik markerů morfinem-indukované aktivace neurálního systému odměny, zejména morfinem-indukovaného zvýšení dopaminu v nucleus accumbens a tudíž blokovat behaviorální změny v chování u potkanů. K určení změn hladin dopaminu a jeho metabolitů v plášti nucleus accumbens u potkanů po aplikaci morfinu (MO, 5, 10 mg/kg *s.c.*) s a bez podání antagonisty ghrelinu (JMV2959, 3, 6 mg/kg *i.p.*, 20 min před aplikací MO) používal tým *in vivo* mikrodiálýzu. Autoři zjistili, že JMV2959 významně a ná-dávce-závisle snížil morfinem-indukované uvolňování dopaminu v plášti nucleus accumbens a ovlivnil koncentrace vedlejších produktů souvisejících s metabolismem dopaminu: 3-methoxytyraminu, 3,4-dihydroxyfenyloctové kyseliny a kyseliny homovanilové. Kromě toho také autorský tým zjistil, že podání JMV2959 také významně snížilo morfinem-indukovanou behaviorální stimulaci, zejména stereotypní chování. Šustková-Fišerová *et al.* tedy na základě svých výsledků hodnotí, že se ghrelinové receptory, resp. subtyp GHS-R1a, zdají být zapojeny do změn v opioidy-indukovaných změnách mezolimbického dopaminergního systému spojeného se zpracováním v systému odměny<sup>x</sup>.

Lepšímu porozumění molekulovým mechanismům odehrávajícím se v mozku při „odměňování“ u závislosti a konzumace alkoholu napomohla i práce autorského týmu **Wu *et al.*** Autoři tvrdí, že neuronální nikotinové acetylcholinové receptory jsou důležité cíle pro dráhu odměny při užívání alkoholu a závislosti na alkoholu. Wu *et al.* vypočítává, že alkohol je v současné době zodpovědný za smrt 4 % dospělých po celém světě (asi 2,5 milionu úmrtí ročně) a toto číslo se bude do roku 2020 podstatně zvyšovat, pokud nebudou přijata účinná opatření. Také dokládají, že alkohol je nejčastěji zneužívanou látkou mez lidmi. Tým se tedy zabývá mechanismy odměny při užívání alkoholu a závislosti na alkoholu, protože tvrdí, že jsou ještě stále jen málo prozkoumané. Jako hlavním důvod tohoto nedostatku uvádějí fakt, že na rozdíl od jiných návykových látek (např. morfin, kokain či nikotin), které mají specifické molekulární cíle, ethanol ovlivňuje mnohem šířeji nervové funkce. Autoři poukazují na zajímavý fakt, že alkohol a nikotin jsou často užívány společně, což naznačuje, že neuronální nikotinové acetylcholinové receptory, molekulární cíle nikotinu, mohou také přispět k potenciálu alkoholu k jeho zneužití. Tato práce stručně shrnuje důkaz ukazující, jak ethanol moduluje neuronální nikotinové acetylcholinové receptory v mezolimbické dráze a poskytuje tak předpoklad, že neuronální nikotinové acetylcholinové receptory jsou významné cíle důležité pro vývoj zneužívání alkoholu<sup>xi</sup>.

Zajímavé výsledky přinesla také studie autorského týmu **Echeverry-Alzate *et al.***, který zkoumal konkomitantní podání topiramátu při užívání alkoholu a koadministraci kokainu u potkanů Wistar, protože tyto zůstávají do značné míry neznámé. Autoři studovali psychomotorické účinky topiramátu podávaném potkanům s operantní selfadministrací ethanolu a koadministrací kokainu *i.p.*, také odebírali vzorky krve k analýze metabolismu

Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti



ethanolu a kokainu (hladiny ethanolu a benzoylecgoninu v krvi) a zároveň prováděli kvantitativní *real-time* PCR k charakterizaci exprese genů v prefrontální kůře. Jako klíčové výsledky uvedl Echevery-Alzate *et al.*, že topiramát zabraňoval zvýšení kokainem-indukované odezvy k ethanolu v závislosti na dávce, aniž by ovlivňoval motoriku sám o sobě. Tento efekt byl pozorován v případě, že byl topiramát podán před přístupem k ethanolu, ale nebyl pozorován v případě, že byl aplikován před injekcí kokainu. Dalším výsledkem pozorování, který autoři uvádějí je neschopnost topiramátu ovlivňovat (neblokovat) kokainem vyvolanou psychomotorickou stimulaci. Zajímavým výsledkem je zjištění v ovlivnění – snížení krevní hladiny ethanolu, topiramát však neovlivnil metabolismus kokainu. Dalším zjištěním je, že ethanol zvýšil exprese genů pro DNA methyltransferázy (Dnmt1 a Dnmt3a), korepresor Dnmt1-associated protein 1 (Damp1) a RNA methyltransferázu Trdmt1. Těmto účinkům bylo zabráněno podáním topiramátu nebo kokainu. Autoři dále uvádějí, že genová exprese histonacetylázy-2 (HDAC2) a glutamátového kainátového receptoru-1 (Grik1) se zvýšila pouze při podání kokainu. Konkomitantní podání topiramátu a kokainu způsobila up-regulaci dopaminergních (DRD1, Th) a opioidních (Oprm1) genů. Topiramát vykázal tendenci měnit *episodic-like* paměť. Nejdůležitějším závěrem, který Echevery-Alzate *et al.* uvádí, je fakt, že topiramát byl účinný proti zvýšení kokainem-indukované operantní selfadministraci ethanolu<sup>xii</sup>.

Moderní látky ke studiu jsou také nové syntetické drogy, jako jsou methkathinony. Eshleman *et al.* tvrdí, že tyto sloučeniny, strukturně podobné metamfetaminu a 3,4-methylendioxyamfetaminu (MDMA), způsobují tachykardii, halucinace a psychózu. Autoři předpokládali, že tyto potenciálně neurotoxické a zneužívané látky vykáží rozdíly v transportu a receptorových interakcích ve srovnání s amfetaminovými protějšky. Autoři ukazují, že 3,4-methylendioxyprovaleron a nafyron vykazovaly vysokou afinitu k radioligandovému vazebnému místu na rekombinantním lidském transportéru pro dopamin (hDAT), serotonin (hSERT) a noradrenalin (hNET), silně inhibovaly [<sup>3</sup>H]neurotransmitterové vychytávání, a podobně jako kokain nevyvolaly transportérem-zprostředkované uvolnění. Butylon vykázal nižší afinitu k inhibici vychytávání. Autoři uvádějí, že oproti tomu, 4-fluormethkathinon, mefedron a methylon ukázaly, že jsou substráty transportéru jako metamfetamin a MDMA; 4-fluormethkathinon vykázal vyšší účinnost uvolňování na hNET než metamfetamin. Autoři také hodnotí, že přímé interakce s rekombinantním lidským vezikulárním transportérem monoaminů a se serotoninovými, dopaminovými a hSigma1 receptory nemůže vysvětlit psychoaktivní účinky. Autoři tedy hodnotí, že primární mechanismus účinku tedy může být jako inhibitory nebo substráty DAT, SERT a NET<sup>xiii</sup>. Tyto výsledky pak naznačují, že je potřeba dalšího zkoumání pro objasnění molekulárního mechanismu účinku těchto látek.



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



### 1.3. Farmakologie – farmakodynamika a farmakokinetika, behaviorální farmakologie

Jednou z nejdůležitějších oblastí biomedicíny, která umožňuje poznání efektů různých látek na organismus je farmakologie. Stejně jako v případě léčiv se i u drog farmakologie zabývá osudem drogy od podání až k eliminaci látky z těla.

Jednou z recentních publikací, které se týkají farmakologického zkoumání v oblasti adiktologie je článek významného autorského týmu NMS Labs. **Gurney *et al.*** se v něm zabývá farmakologií a toxikologií syntetických kanabinoidů. Autoři totiž hodnotí, že syntetické kanabinoidní drogy se staly zavedenou součástí drogové scény pro rekreační užívání v USA i na mezinárodní úrovni. Užití těchto látek má účinky velmi podobné požití marihuany. Autorský tým však ukazuje složitost sběru takovýchto dat u lidí, vzhledem k tomu, že profil nežádoucích účinků těchto látek nebyl studován u lidí a na zvířecích modelech zřídka, takže informace o jejich toxicitě pochází z oddělení urgentního příjmu a ze zdravotnické dokumentace, popř. ze soudních případů. Tento přehledový článek se v případě těchto látek zabývá syntetickými kanabinoidy od první vlny naftyлиндolových derivátů (např. JWH - 018) až k rozvíjející se adamantylindolové řadě (např. AKB - 48) a jejich analogů k vyhodnocení potenciální aktivity drog. Tato práce totiž upozorňuje, že existuje rostoucí počet toxikologických a farmakologických důkazů o vzniku různých poruch, psychóz, poškození tkání a izolovaných případech úmrtí, které lze připsat této rozvíjející se třídě nových syntetických drog<sup>xiv</sup>, což lze s opožděním očekávat i v ČR.

Další velice významnou skupinou je tým soustředěný v blízkosti profesora Meyera. Tento tým publikoval článek, ve kterém studuje novou drogu - glaucin. **Meyer *et al.*** přesněji studuje hepatální metabolismus, resp. příspěvek cytochromu P450 a jeho jednotlivých izoform při metabolismu této nově užívané drogy. Autoři uvádějí, že glaucin ((S)-5,6,6a,7-tetrahydro-1,2,9,10-tetramethoxy-6-methyl-4-dibenzo[de,g]chinolin), hlavní isochinolinový alkaloid *Glaucium flavum* (Papaveraceae), se užívá jako antitusikum, ale také se zneužívá jako rekreační droga. Hodnotí, že u potkanů se glaucin metabolizuje především *O*- a *N*-demethylací za vzniku čtyř izomerů. Autorský tým konstatuje, že tato studie proběhla, protože dosud byly k dispozici jen omezené farmakokinetické údaje a proto je cílem předkládané studie zhodnotit zapojení deseti nejdůležitějších izoform cytochromu P450 (P450) v hlavních metabolických krocích a stanovení jejich kinetických parametrů, za použití metody tvorby metabolitů. Autoři použili pro kvantifikaci nově syntetizované referenční standardy sledovaných metabolitů. Autoři uvádějí, že hodnoty  $K_m$  se pohybovaly mezi 25 a 140  $\mu\text{M}$ ,  $V_{max}$  mezi 0,10 a 1,92 pmol/min/pmol, vypočítaná jaterní clearance byla mezi 27 % a 73 % pro 2-*O*-demethylaci pomocí CYP1A2 a CYP3A4, 82 %, 3 % a 15 % pro 9-*O*-demethylaci pomocí CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 a konečně <1 % a 99 % pro *N*-demethylaci pomocí CYP2D6 a CYP3A4. Tato data autoři potvrdili pomocí inhibičních testů. Z těchto výsledků autoři konstatují, že vzhledem k tomu, že glaucin byl iniciálně metabolizován ve třech krocích

Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti





Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



a prostřednictvím různých izoform P450 podílejících se na jaterní clearance glaucinu, nelze očekávat klinicky relevantní interakce s jednotlivými inhibitory<sup>xv</sup>.

Syntetickými kanabinoidy (SCB) se zabývá také **Brents *et al.***, resp. zabývá se interakcemi dvou syntetických kanabinoidů (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-1-naftalenyl-methanonu (JWH-018) a (1-butyl-1H-indol-3-yl)-1-naftalenyl-methanonu (JWH-073). Autoři dále předpokládají, že koadministrace různých syntetických kanabinoidů vyvolává synergickou *drug-drug* interakci. *Drug-drug* interakce mezi JWH-018 a JWH-073 byly zkoumány *in vivo* na *THC-like* diskriminační stimulační účinky, analgezii, a podchlazení. Autoři zkoumali různé poměry koncentrací těchto látek za pomoci behaviorálně-farmakologických testů *in vivo* na myších modelech a *in vitro* za pomoci kompetitivního receptor-vazebného kitu používající myši mozkové homogenáty a pomocí testu s kanabinoidním receptorem 1 (CB1R)-zprostředkovanou inhibicí aktivity adenylátcyklázy v Neuro2A *wild-type* buňkách. Autoři konstatují, že zjištěná data dohromady ukazují, že *drug-drug* interakce mezi JWH-018 a JWH-073 jsou závislé na efektu a poměru a mohou zvýšit relativní potence *subjektivních Δ9-THC-like* efektů syntetických náhražek marihuany. Autorský tým pak hodnotí, že kombinace těchto látek mohou zlepšit terapeutický profil kanabinoidů, zváží-li se, že byl zesílen pouze analgetický efekt těchto látek. Podstatným zjištěním autorů je po té fakt, že synergie v kompetitivních testovacích kitech naznačuje existenci několika CB1R-SCB vazebných míst<sup>xvi</sup>.

Výzkum *drug-drug* interakčních potenciálů není jedinou oblastí výzkumu interakcí drog, nebo léčiv. Jak je známo, u léčiv existují také interakce léčivo-nemoc. Takovou aplikací v oblasti adiktologie se zabývá **Wu *et al.*** z Taiwanu zkoumající pacienty s virem hepatitidy C (HCV) léčených methadonem. Autoři poukazují na fakt, že játra jsou primárním orgánem napadeným HCV infekcí a také hlavním orgánem odpovědným za metabolismus léků a drog, a že substituční léčba methadonem (MMT) je hlavním léčebným režimem léčby závislosti na opiátech. Autoři tedy upozorňují, že HCV infekce může mít vliv na metabolismus methadonu, což je však jen málo prozkoumáno. Do studie týmu Wu *et al.* bylo přijato celkem 366 pacientů z MMT programů. Autoři změřily plazmatické hladiny viru hepatitidy B (HBV), HCV, protilátky viru lidské imunodeficience (HIV), hladiny jaterní aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), jakož i methadonu a jeho metabolitu – 2-ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-difenylpyrrolidinu (EDDP) – společně s koncentrací morfinu v moči a screeningem na přítomnost amfetaminů. Výsledky publikované Wu *et al.* ukazují, že jaterní funkční parametry AST a ALT, plazmatické koncentrace methadonu a koncentrace *R*-enantiomeru methadonu byly významně vyšší u pacientů pozitivních na anti-HCV protilátky než u pacientů negativních na anti-HCV protilátky, ale nedošlo ke změnám poměru *S*-EDDP/dávka methadonu. Hladiny HCV korelovaly s dávkami methadonu a poměrem *S*-EDDP/dávka methadonu, jak při použití jednorozměrné tak i multivariační regresní analýzy. Závěry autorů tedy potvrzují, že HCV může ovlivnit dávku methadonu a poměr *S*-EDDP/dávka methadonu v plazmě pacientů zařazených do MMT<sup>xvii</sup>, což je vhodné pro

Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti





Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



individualizaci terapie jednotlivých pacientů.

Důležitou oblastí, která spojuje farmakologii s behaviorálními vědami je **behaviorální farmakologie**. Behaviorálně-farmakologické studie jsou jednou z nejčastěji prováděných (kromě jiných) studií biomedicíny na poli adiktologie. Jednou z recentních prací je přehledový článek preklinické literatury autorů **Ryana A. Gregga a Scotta M. Rawlse**. Jak autoři konstatují, tzv. *koupeľové soli*, což je pouliční název, jsou látkami z rodiny syntetických kathinonů, které vykazují farmakologické účinky připomínající kokain a běžně užívané amfetaminy. Stejně jako v ČR i autoři upozorňují, že i přes rozsáhlé právní úpravy zaměřené na kriminalizaci „koupeľových solí“, se uchýlilo několik syntetických kathinonů na nelegální drogové scéně; například mefedron (4-methylmethkathinon, MEPH) je velmi populární mezi uživateli drog ve Spojeném království, zatímco ve Spojených státech jsou velmi rozšířené MDPV (3,4-methylendioxypropylamfon) a methylofon. Gregg s Rawlsem uvádějí, že znalosti o nebezpečích syntetických kathinonů jsou do dnešních dnů založeny především na nemocničních zprávách a neoficiálních důkazech odvozených z on-line průzkumů. Jak autoři tvrdí, navzdory nedostatku preklinických studií zabývajících se syntetickými kathinony, se z těchto studií vynořuje množství neocenitelných poznatků a umožňuje tak vědcům rozvíjet jejich neurofarmakologické profily. Přes jejich společné rysy v chemických strukturách, syntetické kathinony mají odlišné neurofarmakologické profily a vytvářejí různé behaviorální efekty, včetně jedinečných účinků na lokomoční aktivitu, učení, úzkost, termoregulační a potenciálu ke zneužívání. Tento přehledový článek Gregga a Rawlese se zabývá behaviorálními účinky MEPH, MDPV a methylofonu a porovnává tyto účinky se zavedenými psychostimulancii. Vzestup užívání syntetických kathinonů ve Spojených státech a zahraničí odůvodňuje další výzkum těchto sloučenin, a to jak pro lepší pochopení nebezpečnosti "koupeľových solí" pro veřejnost, tak i pro poskytnutí vhledu výměny kathinonů tak, jak se objevují na trhu<sup>xviii</sup>.

#### 1.4. Toxikologie, compliance a kontrola abstinence

**Toxikologie je jednou z oblastí biomedicíny, která s adiktologií velice úzce souvisí. Například stanovení toxicity jednotlivých látek je poměrně důležitou částí i klinické medicíny. Obsáhlý přehledový článek, který se zabývá porovnáním akutní letální toxicity běžně zneužívaných látek, publikoval Robert S. Gable<sup>xix</sup>.**

Neodmyslitelnou součástí toxikologie je také kontrola abstinence u pacientů při a po léčbě různých závislostí. Práci v tomto tématu publikovala **Jungen et al.** Autorský tým se zabýval vývojem analytické metody k ověření správné compliance pacientů léčených substitučními látkami opioidů. Autoři uvádějí, že methadon a buprenorfin jsou běžně používány jako orální substituce v substitučních udržovacích programech léčby závislosti na heroinu. Tým pak konstatuje, že abstinenci lze snadno sledovat pomocí testů moči s využitím imunochemických metod, avšak upozorňují, že je dobře známo, že intravenózní zneužívání

**Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti**



heroinové substituce, jako je methadon nebo buprenorfin, se stalo běžným chováním. Stejně pak jako v ČR, lékař předepisující methadon nemá možnost si ověřit, zda pacient užil svou léčbu orálně, tedy tak jak bylo zamýšleno, nebo pokračuje v intravenózním užívání methadonu namísto heroínu (tedy pokud pacient své léky užívá již bez kontroly v domácím prostředí)<sup>xxx</sup>. Autoři pak také vypovídají, že v Německu jsou k dispozici alternativní kapaliny a tablety, které obsahují sacharidy jako adjuvancia. Autorský tým uvádí, že v případě požití, jsou disacharidy štěpeny na monosacharidy disacharidázami v tenkém střevě, a že se tyto monosacharidy vstřebávají do krevního oběhu pomocí speciálních monosacharidových transportérů; disacharidázy však neexistují v krvi a tudíž není sacharóza a laktóza štěpena, pokud byla substituce podána intravenózně. Autoři tedy předpokládali, že se vylučují v nezměněné formě močí a tudíž vyvinuli metodu pro detekci disacharidů v moči jako markerů intravenózního zneužívání substituce. Autorům se tedy podařilo dokázat, že vzorky moči všech 26 pacientů zneužívající substituci intravenózně vykázalo pozitivní nález laktózy (76,9 %) a/nebo sacharózy (73,1 %) a tudíž se předpokládá, že tato metoda bude užitečná při detekci intravenózního zneužívání substituce<sup>xx</sup>.

Naformá

Ilegální obchod s drogami neustále nabízí široké veřejnosti k prodeji "legální alternativy" kontrolovaných drog. V posledních letech se jako nový trend objevila nová skupina syntetických drog. V ČR se např. v poslední novele seznamu zakázaných substancí objevili i **MDPV**. Přehledová práce **Coppoly a Mondoly** se touto látkou, která vykazuje kardiovaskulární a neurologickou toxicitu a způsobila mezinárodní výstrahu, zabývá. Tato látka způsobila řadu závažných otrav a několik úmrtí ve vícero zemích. Coppolla s Mondolou ve svém článku shrnují klinické, farmakologické a toxikologické informace o této nové *designer drug*<sup>xxi</sup>. Případem smrti, u kterého byla prokázána přítomnost MDPV, se zabývá článek **Kesha et al.** Článek těchto autorů představuje druhou oznámenou smrt, jejíž příčinou byla intoxikace samotným MDPV. Autoři vypovídají, že v dubnu 2011 byl do nemocnice neodkladně přivezen halucinující muž, který uváděl užití koupelové soli. Autoři popisují, že muž začal vykazovat známky agitovanosti, vyvinula se u něj ventrikulární tachykardie, dále hypertermie, po které následovala smrt. Autorský tým uvádí, že bylo provedeno komplexní testování na přítomnost alkoholu a drog a použitím alkalického drogového screeningu, bylo v srdeční krvi zjištěno 0,7 mg/l MDPV a v periferní krvi 1,0 mg/l MDPV. Autorský tým uvádí, že jeho bizarní chování s život ohrožující hypertermií bylo v souladu s MDPV-vyvolaným excitovaným delirantním stavem. Dále také uvádí, že MDPV zatím nelze naleznout pomocí rutinních toxikologických imunologických screeningových testů, a že testování na přítomnost MDPV by mělo být zvaženo v případech polyvalentního užívání drog typu stimulantů v anamnéze, hlášení o akutním nástupu psychogenních příznaků, o excitovaném delirantním syndromu nebo při hypertermních stavech<sup>xxii</sup>.

**Balíková et al.** v publikované případové studii uvádí, že užívání nových syntetických drog, které jsou k dispozici na černém trhu, se celosvětově zvyšuje. Také uvádí, že jejich užití v některých případech vedlo k smrtelným předávkováním. Data prezentovaná autory v této

práci ukazují přítomnost nové látky ze skupiny nových syntetických drog – 3,4-methylenedioxy pyrrolidinbutyrofenonu (MDPBP). Autoři publikovali první potvrzené zneužívání MDPBP v České republice, podpořené toxikologickou identifikací MDPBP a jeho dominantního metabolitu v lidské moči<sup>xxiii</sup>.

### 1.5. Psychiatrie, farmakoterapie a duální diagnózy

Pravděpodobně nejbližší oblastí adiktologie je v biomedicině psychiatrie. Lékař zodpovědný za diagnostiku a léčbu diagnóz spojených s adiktologií je psychiatr a nedílnou součástí léčby je pak i farmakoterapeutický přístup. Některé diagnózy mají své zaběhlé postupy léčby, jiné se velmi rychle vyvíjí a na jiné doposud nemáme vhodný farmakoterapeutický postup.

Například farmakoterapeutický přístup k léčbě závislosti na metamfetaminu je zatím nenalezen. Tímto tématem se zabývá mnoho výzkumných skupin a vzniká mnoho prací s touto tematikou. Jednou ze zásadních publikací je např. publikace autorského týmu **Karila et al.**<sup>xxiv</sup> Databáze poskytují velké množství publikací, které se zabývají farmakoterapií závislosti na (meth)amfetaminu. Poněkud recentnější publikací je např. práce **Simmler et al.**, ve které se autoři soustředí na myšlenku, že inhibice metamfetaminem-indukovaného transportérem-zprostředkovaného dopaminového (DA) uvolňování by mohla být užitečným přístupem k léčbě závislosti na metamfetaminu. Autoři pak hodnotili schopnost bupropionu, methylfenidátu a MDPV blokovat vychytávání DA nebo inhibovat metamfetaminem-indukované uvolňování DA v HEK-293 buňkách exprimujících lidský transportér pro DA. Autoři zjistili, že bupropion, methylfenidát a MDPV inhibovaly metamfetaminem-indukované uvolňování DA s relativní potencí odpovídající jejich potenci k inhibici vychytávání DA (velikost potence: MDPV>methylfenidát>bupropion) a hodnotí tak, že bupropion a methylfenidát antagonizovaly účinky metamfetaminu *in vitro* a mohou být potenciálními kandidáty pro léčbu závislosti na stimulantech. Nicméně, léky, které velmi silně antagonizují účinek metamfetaminu pravděpodobně také vykazují značný potenciál ke zneužívání (MDPV>methylfenidát>bupropion)<sup>xxv</sup>.

Publikace **Stoopse a Rushe** hovoří o tom, že agonistická substituční terapie je jedním z nejúčinnějších strategií pro management látkových závislostí včetně závislosti na nikotinu a závislosti na opioidech. Práce těchto autorů přezkoumává klinické údaje ze selfadministračních lidských laboratorních studií a klinických studií s cílem určit, zda je agonistická substituční terapie životaschopnou strategií pro management závislostí na kokainu a/nebo amfetaminech. Jako látky vhodné k substituci vyjmenovává bupropion, methylfenidát, dexamfetamin a modafinil. Nejzajímavější výstupem, který Stoops a Rush našli je fakt tvrdící, že léčiva uvolňující dopamin se jeví jako nejúčinnější pro snížení užívání kokainu, zatímco inhibitory zpětného vychytávání dopaminu se jeví jako nejúčinnější pro snížení užívání amfetaminu<sup>xxvi</sup>.



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



Analytická publikace **Pérez-Mañá *et al.***, ve které se autorský tým snaží analyzovat efikaci a bezpečnost **psychostimulancií k léčbě užívání amfetaminu** nebo léčbě závislosti na amfetaminu, nalezla stejné látky jako předešlá publikace. Autoři vyhledali relevantní studie pomocí PubMed (od ledna 1966 do 6. června 2012), EMBASE (od ledna 1988 do 6. června 2012), CENTRAL (*The Cochrane Library*, číslo 5 z 12, květen 2012), PsycINFO (od ledna 1985 do 6. června 2012) a ve *Specialised Register of the Cochrane Drug and Alcohol Group* (červen 2012), kromě těchto také autoři prohledali referenční seznamy proběhlých studií, seznam studií citujících zahrnuté studie a hlavní elektronické registry probíhajících studií (*ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform* a *EU Clinical Trials Register*). Autorský tým také kontaktoval výzkumníky, které žádali o informace o nepublikovaných studiích. Pérez-Mañá *et al.* vyhledávali i v neanglicky psané literatuře. Autoři do své analýzy zahrnuli studie randomizované, placebem kontrolované s paralelními skupinami, prováděné ambulantně, zkoumající efikaci a/nebo bezpečnost psychostimulancií k léčbě závislosti na amfetaminu. Bohužel ani takto rozsáhlá analýza neposkytla žádané výsledky, protože autoři tvrdí, že výsledky této analýzy nepodporují užívání psychostimulačních léčiv v testovaných dávkách jako substituční terapii užívání amfetaminu nebo závislosti na amfetaminu, ale zároveň dodávají, že budoucí výzkumy by mohly tento závěr zvrátit, jelikož počet zahrnutých studií a účastníků je omezený a informace o relevantních výsledcích, jako je efikace s přihlédnutím k závažnosti závislosti nebo cravingu, stále chybí<sup>xxvii</sup>. Tato data a data z předešlé publikace tedy naznačují, jakým směrem by se měl další výzkum ubírat, ale zároveň jedním dechem doplňují, že stávající látky používané ve studiích, nelze k substituční léčbě užívání stimulantů nebo závislosti na stimulantech použít a je tedy třeba se soustředit na hledání jiných látek, popř. skupin, které by z léčby těmito látkami mohly těžit.

Závislostí na **benzodiazepinech** se zabývá práce **Oulis *et al.***, který tvrdí, že dlouhodobé užívání benzodiazepinů a závislost na benzodiazepinech ovlivňují negativně a částečně nevratně kognitivní funkce, kromě toho také uvádějí, že se vynořují důkazy, které naznačují, že pregabalin může být bezpečná a účinná léčba po dlouhodobém užívání benzodiazepinů. Autorský tým si stanovil za cíl postihnout změny v několika základních kognitivních funkcích po úspěšné léčbě po dlouhodobém užívání BDZ, resp. po úspěšné léčbě závislosti na benzodiazepinech, pomocí pregabalínu. K této studii si autoři vybrali čtrnáct pacientů dlouhodobě užívajících BDZ s průměrnou dobou užívání >15 let a nechali je podstoupit neuropsychologické posouzení s MMSE a čtyři zkoušky z *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) před zahájením léčby pregabalínem a znovu za dva měsíce po ukončení užívání benzodiazepinů. Byl porovnán CANTAB percentil pacientů s normálním rozložením percentilu CANTAB v běžné populaci. Autoři hodnotí, že pacienti vykázali výrazné zlepšení v měřených kognitivních funkcích, jak v globálním kognitivním fungování, orientaci v čase, v psychomotorickém tempu, tak i ve vizuoprostorové paměti a schopnosti učení se. Naopak nevykázali zlepšení ve flexibilitě pozornosti. Tyto slibné výsledky však ukazují, že navzdory jejich značnému zlepšení, skóre pacientů ve většině testů

Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti







Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



zůstalo stále v nižších hodnotách percentilu ve srovnání s normálním rozložením percentilu CANTAB v běžné populaci. Autorský tým tedy shrnuje, že tato zjištění v 2měsíčním odstupu po ukončení užívání benzodiazepinů, sice předběžně, avšak jasně, naznačují, že úspěšná léčba dlouhodobého užívání benzodiazepinů pregabalinem je spojena s podstatnou, i když jen částečnou, obnovou neuropsychologických funkcí kompromitovaných užíváním benzodiazepinů<sup>xxviii</sup>.

V ČR je jednou z nejrozšířenějších závislostí závislost na alkoholu. Farmakologickou léčbou závislosti u alkoholiků se zabývá práce **Kranzlera et al.**, která zkoumá účinky léčby topiramátem u pacientů snažících se dosáhnout abstinence. Autoři zhodnotili efikaci a snášenlivost topiramátu u těžkých pijáků, jejichž cílem léčby bylo snížit pití na bezpečnou úroveň. Tak jak autoři předpokládali, se u osob léčených topiramátem výrazně snížil počet dnů s nadměrným užíváním alkoholu a zvýšil se počet dnů abstinence v porovnání s placebem a kromě toho pacienti užívající topiramát měli také nižší koncentraci jaterního enzymu  $\gamma$ -glutamyltranspeptidázy a také vykázali nižší skóre testů na s alkoholem spojené problémy, než pacienti užívající placebo. Autoři také popisují, že v euroamerické podskupině byl významně vyšší účinek topiramátu na počet dnů těžkého užívání alkoholu oproti placebo pouze v podskupině homozygotů rs2832407 s C alelou. Autoři tedy shrnují, že užití topiramátu v denní dávce 200 mg vede ke snížení těžkého užívání alkoholu u problémových uživatelů. Genotypizace rs2832407 u pacientů, u kterých je ověřena, usnadní identifikaci silně závislých uživatelů, kteří budou pravděpodobně dobře reagovat na léčbu topiramátem a bude tak poskytnuta důležitá možnost individualizace léčby. Autoři také podtrhují zjištění, že tyto farmakogenetické výsledky rovněž usvědčují kainátový receptor v mechanismu účinků topiramátu ovlivňující závažné užívání alkoholu<sup>xxix</sup>.

Psychiatrické výzkumy se také věnují duálním diagnózám, jako jsou například psychotické diagnózy u uživatelů metamfetaminu. Výzkum autorského týmu **McKetin et al.** se například soustředili na studium zvýšení násilného chování u uživatelů metamfetaminu. Autoři této prospektivní longitudinální studie zjistili, že i po zohlednění užití další psychoaktivní látky a sociodemografických údajů, existuje na dávce-závislé zvýšení násilného chování během období užívání metamfetaminu, které je do značné míry nezávislé na násilných situacích spojitelných s psychotickými příznaky<sup>xxx</sup>.

Studie autorského týmu **Lecomte et al.** se zabývá prediktory perzistujících psychotických symptomů u uživatelů metamfetaminu, kteří jsou léčeni psychiatrickou terapií. Autoři do studie zahrnuli celkem 295 osob užívajících metamfetamin s psychotickou symptomatologií, kteří vyhledali psychiatrické služby, bylo hodnoceno na psychotické příznaky a užívání návykových látek při vstupu a poté měsíčně po dobu 6 měsíců. Prediktory perzistujících psychotických symptomů se autoři snažili identifikovat ze vzorců užívání metamfetaminu a jiných návykových látek, depresivních symptomů, rodinné anamnézy psychotických příznaků, disociální (asociální) poruchy osobnosti a traumatu v minulosti.

**Evropský sociální fond**  
**Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti**





Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



Lecomte *et al.* pomocí trajektorových analýz odhalila dvě kategorie jedinců s pozitivními příznaky, kde první představovala skupinu s přetrvávajícími psychotickými příznaky (30 % vzorku) – tato skupina s přetrvávající psychózou byla významně starší, měla vážnější psychotické příznaky, užívala MA po delší dobu, měla více asociální osobnostní rysy a měla více trvalých depresivních příznaků. Autoři tedy zařadili mezi nejsilnější prediktory příslušnosti do skupiny s přetrvávající psychózou, vymezené pomocí logistické regrese, závažnější psychotické příznaky, delší užívání MA a trvalé depresivní symptomy. Autorský tým zdůraznil významné komorbidity, především depresivní symptomy a přetrvávající psychózu, u jedinců, kteří vyhledali pomoc psychiatra po užití metamfetaminu a také zdůraznil důležitost identifikace uživatelů s přetrvávající psychózou mezi uživateli metamfetaminu s cílem usnadnit rychlou a účinnou léčbu duální diagnózy – psychotické poruchy<sup>xxxii</sup>.

Zajímavou metaanalytickou studii z poněkud jiné oblasti publikovala Yee *et al.* Tato práce se zabývala prevalencí sexuální dysfunkce mezi mužskými pacienty léčenými buprenorfinem nebo methadonem. Do této metaanalýzy autoři zahrnuli veškeré studie publikované do roku 2012 vyhledané pomocí PubMed, OVID a Embase, tj. 1570 pacientů z 16 studií. Autory přijaté studie pak poskytly odhady prevalence sexuálních dysfunkcí u uživatelů methadonu s metaanalytickou souhrnnou prevalencí 52 % (95% interval spolehlivosti [CI]=0,39–0,65). Závěrem pak autorský tým shrnuje, že prevalence sexuálních dysfunkcí byla vyšší mezi uživateli methadonu ve srovnání s uživateli buprenorfinu a že pacientům se sexuálními obtížemi léčeným methadonem bylo doporučeno přejít na buprenorfin<sup>xxxiii</sup>.

## 2. Závěr

Na závěr je nutné poznamenat, že tato rešerše a v ní zahrnuté publikace jsou pouze malým výčtem prací, které jsou v biomedicíně za vybrané roky publikovány. Pokud by se tato rešerše měla zabývat veškerou biomedicínskou literaturou s adiktologickou tematikou, pak by tato publikace dosáhla mnohastránek. Tato rešerše tedy ukazuje jen příklady nejmodernějších trendů biomedicínského výzkumu v adiktologii, tak aby bylo možné stanovit ukázkové okruhy disertačních prací.

### 3. Použitá literatura

- <sup>i</sup> GONZALEZ, Betina, Mariana RAINERI, Jean L. CADET, Edgar GARCÍA-RILL, Francisco J. URBANO a Veronica BISAGNO. Modafinil improves methamphetamine-induced object recognition deficits and restores prefrontal cortex ERK signaling in mice. *Neuropharmacology*. 2014, in press. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390814000550>.
- <sup>ii</sup> ZOTTIA, Margherita, Paolo TUCCIA, Marilena COLAIANNA, Maria Grazia MORGESE, Emanuela MHILLAJ, Stefania SCHIAVONE, Sergio SCACCIANOCE, Vincenzo CUOMO a Luigia TRABACE. Chronic nandrolone administration induces dysfunction of the reward pathway in rats. *Steroids*. 2014, 79, s. 7-13. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.10.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039128X13002195>
- <sup>iii</sup> SCHLOSBERG, Joel E., Timothy W. WHITFIELD JR, Paula E. PARK, Elena F. CRAWFORD, Olivier GEORGE, Leandro F. VENDRUSCOLO a George F. KOOB. Long-Term Antagonism of  $\kappa$  Opioid Receptors Prevents Escalation of and Increased Motivation for Heroin Intake. *J Neurosci*. 2013, 33 (49), s. 19384-19392. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1979-13.2013. Dostupné z: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1979-13.2013>.
- <sup>iv</sup> HOWELLS, Fleur M., Anne UHLMANN, Henk TEMMINGH, Heidi SINCLAIR, Ernesta MEINTJES, Don WILSON a Dan J. STEIN. <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) in methamphetamine dependence and methamphetamine induced psychosis. *Schizophr Res*. 2014, 153, s. 122-128. DOI: 10.1016/j.schres.2014.01.029. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414000528>.
- <sup>v</sup> SEGOBIN, Shailendra H., Gaël CHÉTELAT, Anne-Pascale LE BERRE, Coralie LANNUZEL, Céline BOUDEHENT, François VABRET, Francis EUSTACHE, Hélène BEAUNIEUX a PITEL. Relationship Between Brain Volumetric Changes and Interim Drinking at Six Months in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014, 38 (3), s. 739-748. DOI: 10.1111/acer.12300. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/acer.12300>.
- <sup>vi</sup> MATUSKEY, David, Zubin BHAGWAGAR, Beata PLANETA, Brian PITTMAN, Jean-Dominique GALLEZOT, Jason CHEN, Jane WANYIRI, Soheila NAJAFZADEH, Jim ROPCHAN, Paul GEHA, Yiyun HUANG, Marc N. POTENZA, Alexander NEUMEISTER, Richard E. CARSON a Robert T. MALISON. Reductions in Brain 5-HT<sub>1B</sub> Receptor Availability in Primarily Cocaine-Dependent Humans. *Biol Psychiatry*. 2013, in press. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.022. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000632231301055X>.



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



- vii NEISEWANDER, Janet L., Timothy H.C. CHEUNG a Nathan S. PENTKOWSKI. Dopamine D3 and 5-HT<sub>1B</sub> receptor dysregulation as a result of psychostimulant intake and forced abstinence: Implications for medications development. *Neuropharmacology*. 2014, 76, s. 301-319. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.014. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390813003791>.
- viii TOMEK, Seven E., Amber L. LACROSE, Natali E. NEMIROVSKY a M. Foster OLIVE. NMDA Receptor Modulators in the Treatment of Drug Addiction. *Pharmaceuticals*. 2013, 6 (2), s. 251-268. DOI: 10.3390/ph6020251. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1424-8247/6/2/251/>.
- ix PEDERSEN, Cort A. Schizophrenia and alcohol dependence: Diverse clinical effects of oxytocin and their evolutionary origins. *Brain Res*. 2014, in press. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.01.050. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899314001358>.
- x ŠUSTKOVÁ-FIŠEROVÁ, Magdalena, Pavel JEŘÁBEK, Tereza HAVLÍČKOVÁ, Petr KAČER a Miloslav KRŠIAK. Ghrelin receptor antagonism of morphine-induced accumbens dopamine release and behavioral stimulation in rats. *Psychopharmacology*. 2014, in press. DOI: 10.1007/s00213-014-3466-9. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-014-3466-9>.
- xi WU, Jie, Ming GAO a Devin H. TAYLOR. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors are important targets for alcohol reward and dependence. *Acta Pharmacol Sin*. 2014, 35 (3), s. 311-315. DOI: 10.1038/aps.2013.181. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/aps.2013.181>.
- xii ECHEVERRY-ALZATE, Victor, Elena GINÉ, Kora M. BÜHLER, Javier CALLEJA-CONDE, Pedro OLMOS, Miguel A GORRITI, Roser NADAL, Fernando RODRÍGUEZ DE FONSECA a José A. LÓPEZ-MORENO. The Effects of Topiramate on Ethanol-Cocaine Interactions and DNA Methyltransferase Gene Expression in the Rat Prefrontal Cortex. *Br J Pharmacol*. 2014, in press. DOI: 10.1111/bph.12636. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bph.12636>.
- xiii ESHLEMAN, Amy J., Katherine M. WOLFRUM, Meagan G. HATFIELD, Robert A. JOHNSON, Kevin V. MURPHY a Aaron JANOWSKY. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochem Pharmacol*. 2013, 85 (12), s. 1803–1815. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.04.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295213002281>.
- xiv GURNEY, Susan M. R., Karen S. SCOTT, Sherri L. KACINKO, Brandon C. PRESLEY a Barry K. LOGAN. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev*. 2014, 26, s. 53-78. 1042-7201/26-1/Jan. 2014/53–78. Dostupné z: [http://forendex.southernforensic.org/uploads/references/Gurney\\_et\\_al-Pharm\\_Tox\\_of\\_Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](http://forendex.southernforensic.org/uploads/references/Gurney_et_al-Pharm_Tox_of_Synthetic_Cannabinoids.pdf).

**Evropský sociální fond  
Praha a EU – Investujeme do vaší budoucnosti**



- <sup>xv</sup> MEYER, Golo M. J., Markus R. MEYER, Carina S. D. WINK, Josef ZAPP a Hans H. MAURER. Studies on the in vivo contribution of human cytochrome P450s to the hepatic metabolism of glaucine, a new drug of abuse. *Biochem Pharmacol.* 2013, 86 (10), s. 1497–1506. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.025. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000629521300511X>.
- <sup>xvi</sup> BRENTS, Lisa K., Sarah M. ZIMMERMAN, Amanda R. SAFFELL, Paul L. PRATHER a William E. FANTEGROSSI. Differential drug-drug interactions of the synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073: implications for drug abuse liability and pain therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013, 346 (3), s. 350-361. DOI: 10.1124/jpet.113.206003. Dostupné z: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/jpet.113.206003>.
- <sup>xvii</sup> WU, Shiow-Ling, Sheng-Chang WANG, Hsiao-Hui TSOU, Hsiang-Wei KUO, Ing-Kang HO, Sheng-Wen LIU, Ya-Ting HSU, Yao-Sheng CHANG a Yu-Li LIU. Hepatitis C Virus Infection Influences the S-Methadone Metabolite Plasma Concentration. *PLoS One.* 2013, 8 (7), e69310. DOI: 10.1371/journal.pone.0069310. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0069310>.
- <sup>xviii</sup> GREGG, Ryan A. a Scott M. RAWLS. Behavioral pharmacology of designer cathinones: A review of the preclinical literature. *Life Sci.* 2014, 97 (1), s. 27-30. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.033. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320513006802>.
- <sup>xix</sup> GABLE, Robert S. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction.* 2004, 99 (6), s. 686-696. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x>.
- <sup>xx</sup> JUNGEN, Hilke, Hilke ANDRESEN-STREICHERT, Alexander MÜLLER a Stefanie IWERSSEN-BERGMANN. Disaccharides in urine samples as markers of intravenous abuse of methadone and buprenorphine. *J Anal Toxicol.* 2013, 37 (9), s. 652-658. DOI: 10.1093/jat/bkt086. Dostupné z: <http://jat.oxfordjournals.org/content/37/9/652.abstract>.
- <sup>xxi</sup> COPPOLA, Maurizio a Raffaella MONDOLA. 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett.* 2012, 208 (1), s. 12-15. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.10.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427411015694>.
- <sup>xxii</sup> KESHA, Kilak, Cassie L. BOGGS, Mary G. RIPPLE, Carol H. ALLAN, Barry LEVINE, Rebecca JUFER-PHIPPS, Suzanne DOYON, PaoLin CHI a David R. FOWLER. Methylenedioxypropylvalerone (“Bath Salts”), Related Death: Case Report and Review of the Literature. *J Forensic Sci.* 2013, 58 (6), s. 1654–1659. DOI: 10.1111/1556-4029.12202. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/1556-4029.12202>.

- xxiii BALIKOVA, Marie, Monika ZIDKOVA, Zbynek OKTABEC, Vera MARESOVA, Igor LINHART, Michal HIML a Miroslav NOVOTNY. The Abuse of 3,4-Methylenedioxyppyrolidinobutyrophenone (MDPBP): A Case Report. *J Forensic Toxicol Pharmacol.* 2013, 2, in press. DOI: 10.4172/2325-9841.1000108. Dostupné z: [http://www.scitechnol.com/the-abuse-of-methylenedioxyppyrolidinobutyrophenonemdpbp-a-case-report-HiW8.pdf?article\\_id=1369](http://www.scitechnol.com/the-abuse-of-methylenedioxyppyrolidinobutyrophenonemdpbp-a-case-report-HiW8.pdf?article_id=1369).
- xxiv KARILA, Laurent, Aviv WEINSTEIN, Henri-Jean AUBIN, Amine BENYAMINA, Michel REYNAUD a Steven L. BATKI. Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. *Br J Clin Pharmacol.* 2010, 69 (6), s. 578–592. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03639.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2010.03639.x>.
- xxv SIMMLER, Linda D., Rebecca WANDELER a Matthias E. LIECHTI. Bupropion, methylphenidate, and 3,4-methylenedioxyprovalerone antagonize methamphetamine-induced efflux of dopamine according to their potencies as dopamine uptake inhibitors: implications for the treatment of methamphetamine dependence. *BMC Res Notes.* 2013, 6 (1), s. 220. DOI: 10.1186/1756-0500-6-220. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/220>.
- xxvi STOOPS, William W. a Craig R. RUSH. Agonist Replacement for Stimulant Dependence: A Review of Clinical Research. *Curr Pharm Des.* 2013, 19 (40), s. 7026-7035. DOI: 10.2174/138161281940131209142843. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574440>.
- xxvii PÉREZ-MAÑÁ, Clara, Xavier CASTELLS, Marta TORRENS, Dolors CAPELLÀ a Magi FARRE. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, č. 9. DOI: 10.1002/14651858.CD009695.pub2. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009695.pub2>.
- xxviii OULIS, Panagiotis, Stamatina KALOGERAKOU, Eleni ANYFANDI, George KONSTANTAKOPOULOS, Vassiliki-Maria PAPAKOSTA, Vasilios MASDRAKIS a Eleftheria TSALTAS. Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence. *Hum Psychopharmacol.* 2014, in press. DOI: 10.1002/hup.2391. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hup.2391>.
- xxix KRANZLER, Henry R., Jonathan COVAULT, Richard FEINN, Stephen ARMELI, Howard TENNEN, Albert J. ARIAS, Joel GELERNTER, Timothy POND, Cheryl ONCKEN a Kyle M. KAMPMAN. Topiramate Treatment for Heavy Drinkers: Moderation by a GRIK1 Polymorphism. *Am J Psychiatry.* 2014, in press. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13081014. Dostupné z: <http://psychiatryonline.org/article.aspx?doi=10.1176/appi.ajp.2013.13081014>.



Klinika adiktologie  
1. LF UK a VFN v Praze



- 
- <sup>xxx</sup> MCKETIN, Rebecca, Dan I. LUBMAN, Jake M. NAJMAN, Sharon DAWE, Peter BUTTERWORTH a Amanda L. BAKER. Does methamphetamine use increase violent behaviour? Evidence from a prospective longitudinal study. *Addiction*. 2014, in press. DOI: 10.1111/add.12474. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.12474>.
- <sup>xxxi</sup> LECOMTE, Tania, Kim T. MUESER, William MACEWAN, Allen E. THORNTON, Tari BUCHANAN, Vanessa BOUCHARD, Elliot GOLDNER, Johann BRINK, Donna LANG, Shimi KANG, Alasdair M. BARR a William G. HONER. Predictors of persistent psychotic symptoms in persons with methamphetamine abuse receiving psychiatric treatment. *J Nerv Ment Dis*. 2013, 201 (12), s. 1085-1089. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000059. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>.
- <sup>xxxii</sup> YEE, Anne, Huai Seng LOH, Helenna Maria HISHAM HASHIM a Chong Guan NG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med*. 2014, 11 (1), s. 22–32. DOI: 10.1111/jsm.12352. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jsm.12352>.