

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie



Tereza Adamusová

Vliv drog na prenatální a postnatální vývoj člověka a modelových organismů
The influence of drugs on prenatal and postnatal development of humans and model organisms

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lucie Hejnová, Ph.D.

Praha 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 16.8. 2018

Podpis:

Poděkování:

Ráda bych poděkovala především vedoucí bakalářské práce RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za ochotu, trpělivost, cenné rady a připomínky při vedení této práce.

Abstrakt

Cílem bakalářské práce je shrnout následky užívání opioidních látek na vyvíjející se organismus. Práce zahrnuje problematiku užívání nelegálních drog heroinu a morfinu i užívání opioidních analgetik a náhradních léčiv v rámci opioidní substituční léčby, jako je buprenorfin či metadon. Prostor je věnován charakteristice opioidních látek, procesům jejich zpracování a působení na organismus. V dalších částech jsou popsány konkrétní vývojové defekty, vyskytující se v návaznosti na užívání opioidů.

klíčová slova: drogy, závislost, prenatální, postnatální, vývoj, morfin, heroin, metadon, buprenorfin

Abstract

The aim of this bachelors thesis is to summarize the consequences of using opioid substances on a developing organism. This work contains the issues of using illicit drugs heroin and morphine as well as using opioid analgetics and replacement medication during the Opioid Maintenance Treatment, such as buprenorphine or methadon. Examined topics are the characteristics of opioid substances, their metabolism and processes by which they affect the organism. In the following parts the thesis describes specific developmental defects, that can be found as a consequence of using opioids.

Key words: drugs, addiction, prenatal, postnatal, development, morphine, heroin, methadon, buprenorphine

Obsah

1.	Úvod	1
2.	Opioidy	2
2.1.	Charakteristika opioidů	2
2.2.	Biosyntéza morfinu	3
2.3.	Příprava heroinu	3
3.	Mechanismus účinku opioidů.....	4
3.1.	Způsoby podání heroinu	4
3.2.	Způsoby podání morfinu	4
3.3.	Rozklad morfinu na metabolity	5
3.4.	Hematoencefalická bariera	6
3.5.	Transport M6G do mozku skrz GLUT-1	6
3.6.	Průchod morfinu placentou a následky morfinu na placentu	7
3.7.	Způsoby působení M6G na receptory	7
4.	Následky podávání drog na prenatální a postnatální vývoj	7
4.1.	Vliv na placentu	8
4.2.	Vliv na endokrinní systém	9
4.3.	Vliv na vývoj a funkčnost srdce	9
4.4.	Neonatal Abstinence Syndrome	9
4.5.	Podprůměrná váha dítěte	11
4.6.	Zpoždění vývoje nervové tkáně	11
4.7.	Nystagmus	12
4.8.	Vliv na dýchání	12
4.9.	Vliv na morfolonii mozku u dětí ve školním věku	12
4.10.	Vliv na kognitivní schopnosti dětí	13
5.	Náhradní léčba a vliv na plod	13
5.1.	Postup léčby a náhradní látky	13
5.2.	Projevy užívání metadonu	15
5.3.	Vzrůst novorozenců	15
5.4.	Dechové abnormality	15
5.5.	Mentální vývoj dětí	16
5.6.	Vliv na srdce	16
6.	Závěr.....	16
7.	Literatura.....	17

Seznam zkratek

OPR – Opioidní analgetikum (Opioid Pain Reliever)

OMT – Opioidní substituční léčba (Opioid Maintenance Treatment)

NAS - Novorozenecký abstinenční syndrom (Neonatal abstinence syndrome)

UGT- uridine-5'-difosfáta glukuronosyltransferáza

M6G - morfin-6-glukuronid

M3G - morfin-3-glukuronid

GLUT-1 - glukózový transportér

1. Úvod

Užívání opioidních drog je dlouhodobý globální problém, který má významný dopad zdravotní i sociální. Heroin byl vyhodnocen jako nejškodlivější droga ve studii z roku 2007. Hodnoceny byly nejčastěji užívané drogy ve třech kategoriích: rozsah fyzických následků na jednotlivci užívající danou drogu, intenzita závislosti po určitou dobu užívání a negativní projevy na společnost ve které se uživatel pohyboval. Mezi dvaceti hodnocenými látkami byl heroin vyhodnocen jako nejškodlivější (Nutt et al. 2007). Současně je u uživatelů heroínu pozorovaná nejvyšší úmrtnost a nejčastější návštěvy pohotovosti (Chawla et al. 2004).

Závislost na opioidech nicméně nemusí znamenat pouze závislost na drogách přístupných na černém trhu, ale i na opioidních lécích. Od roku 1999 do roku 2010 se spotřeba předepsaných opioidních analgetik, dále jen OPR, zvýšila o 300 % podle studie mapující spotřebu v USA. Kvůli tomuto zvýšení v předepisování OPR, se zvyšují i případy předávkování a chronické zneužívání těchto analgetik (Mack, Jones, and Paulozzi 2013). Počet úmrtí předávkováním opioidními léky byl z celkového počtu předávkování opioidy 73,8 %. Předepisování opioidních analgetik v průběhu těhotenství není ojedinělou praxí (Paulozzi et al. 2011), proto je i tato problematika zahrnuta do této práce.

Vývoj dítěte za přítomnosti opioidních drog, zejména heroínu, morfinu a různých jejich variant či kombinací s dalšími látkami, je problematika velmi rozsáhlá.

Narušení vývoje dítěte dodáváním opioidních látek jak nelegálních, tak v podobě léčiv často využívaných k analgezií, může na dítěti zanechat trvalé změny. Přítomnost těchto látek ale nemusí být neslučitelná se životem.

Vystavení opioidům v průběhu prenatálního vývoje se na dětech projevuje velmi silně díky snadnému průchodu opioidních látek placentou. Komplikace v průběhu těhotenství, stejně tak i vývojové abnormality těchto dětí, nejsou nikterak ojedinělé. Často se vyskytuje potrat, předčasný odtok plodové vody, těhotenská gestóza (*preeklampsie*), odtržení placenty, předčasný porod nebo porod mrtvého plodu (Reddy et al. 2015, Pucci et al. 2016). Mezi méně kritické patří výrazně nižší porodní váha dětí, menší obvod hlavy, menší porodní délka nebo snížení prenatálních pohybů plodu (Park, Meltzer-Brody, and Suzuki 2015). Mezi další komplikace patří srdeční malformace (Broussard et al. 2011). Celkové Apgar skóre u dětí

vystavených opioidům je nižší než u dětí, které žádné látky vystaveny nebyly (Rahi et al. 2011). Pouze 18% novorozenců, kteří byli prenatálně vystaveni opiu, měli Apgar skóre srovnatelné s kontrolní skupinou (Keikha, Vahdani, and Latifi 2016).

Vystavení drogám v rané fázi vývoje může narušit ustanovení homeostatických hladin v těle. Přítomnost psychotropních látek může ovlivnit funkčnost transportních systémů a receptorů, což vede k odlišnostem v odpovědích organismu na přirozené podněty nebo farmaka v pozdějších obdobích života. U postižených jedinců se může vyskytnout jak hyporesponzivní reakce, tak hyperresponzivní (Jansson et al. 2012). Neurotransmitterový systém vykazuje pleiotropní aktivity v průběhu prenatálního vývoje a po dokončení vývoje jedince. Stejný neurotransmitter může mít různé funkce na začátku embryonálního vývoje oproti jeho funkci v nervovém systému dospělého jedince (Štenclová 2010). Kvůli tomuto vlivu při ustanovování homeostatických hladin je velmi důležité studovat jaký vliv mohou drogy mít na novorozence, abychom mohli správně porozumět případným komplikacím v průběhu pozdějšího života.

Nelegální užívání opioidních látek má ve většině případů na plod trvalé následky, avšak přítomnost těchto látek v průběhu vývoje nemusí být neslučitelná se životem ani nemusí mít výrazný teratogenní vliv (Steinhorn et al. 2015).

Při studiu vlivu návykových látek na prenatální a postnatální vývoj přímo u lidí se často vyskytuje komplikace kvůli častému užívání více různých látek najednou studovanými subjekty. Současně je náročné pro konkrétní studii zajistit dostatečně velký a unifikovaný vzorek těhotných žen a dětí, které byly vystaveny opioidům.

1. Opioidy

1.1. Charakteristika opioidů

Přírodní opioidní drogy a léčiva jsou získávané výrobou z opiového latexu rostlin z čeledi makovitých, především pak z odrůdy Máku setého (*Papaver somniferum*). Opiový latex má zásadní význam pro rostlinu při obraně proti býložravcům, pro něž je opiový latex plný alkaloidů, jako je tebain, papaverin, kodein a morfin, hořký a toxický (Decker et al. 2000). Morfin a jeho deriváty, jako je například heroin, působí centrální i periferní nervovou soustavu, což způsobuje značně rozsáhlé následky. Mezi hlavní účinky patří navození pocitů euforie,

zklidnění, utlumení dýchání (O'Brien 2008). Charakteristický je rychlý vznik závislosti, což souvisí s dopaminovým systémem odměn (Al-Hasani and Bruchas 2011). Abstinenční příznaky nastupují šest až dvanáct hodin po podání poslední dávky a mohou trvat pět až deset dní. Jejich projevem je bolest bez fyzické příčiny, dysforie, deprese, svalový třes, podrážděnost, zažívací potíže (zvracení, průjem, bolest břicha), pocení, zvýšená sekrece z nosu, slzení, nespavost, tachykardie, horečka a další. Primární důvod, kvůli kterému se začal morfin používat ve farmakologii, jsou jeho analgetické účinky (O'Brien 2008).

1.2. Biosyntéza morfinu

Morfin vzniká v buňkách mléčnic a okolního parenchymu jako primární metabolit enzymatickou přeměnou L-tyrosinu. První krokem je přeměna L-tyrosinu na S-retikulin, ze kterého následně vznikají alkaloidy jako je například papaverin a sanguinarin. Pro vznik morfinu se S-retikulin konvertuje na optický izomer R-retikulin. Následně z něj vzniká salutaridin, který se redukuje na alkohol a acetylací se uvolní hydroxylová skupina, což dá vznik tebainu. Z tebainu v rostlinách Máku setého (*Papaver somniferum*), přes neopinon a následně kodeinon, vzniká kodein, který se v následujícím kroku přemění na morfin.

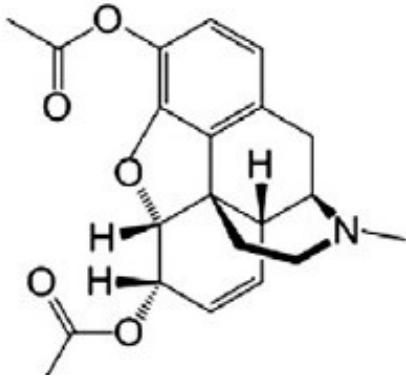
Jiné druhy makovitých rostlin dovedou využívat alternativní dráhy tvorby morfinu, ale výsledný produkt je totožný.

Uložištěm morfinu jsou vezikuly vzniklé z endoplasmatického retikula v buňkách mléčnic (Weid, Ziegler, and Kutchan 2004).

1.3. Příprava heroínu

Heroin neboli diacetylmorfin je derivát morfinu s chemickým vzorcem $C_{21}H_{23}NO_5$ (obr. 1). Poprvé byl připraven v roce 1874 lékárníkem C. R. A. Wrightem (Twycross 1973).

V krystalické formě jde o diacetylmorfin hydrochlorid, což je sůl vytvořená reakcí kyseliny chlorovodíkové a diacetylmorfinu. Diacetylmorfin se k nelegálnímu užití získává přípravou ze surového opia (Schiff 2002). Jeho příprava a náročnost na potřebné vybavení je oproti ostatním drogám, jako je například LSD, podstatně jednodušší. Lze usuzovat, že právě díky tomuto faktu jde o velmi rozšířenou drogu a na černém trhu lze najít mnoho různých druhů heroínu kombinovaných s dalšími látkami. Výsledná čistota pravého heroínu, tedy diacetylmorfinu, se však značně liší podle místa výroby i podle kulturních zvyklostí danou látku kombinovat s jinými psychotropními látkami (Mars et al. 2017).



Obr. 1: Struktura heroinu
Převzato z Katselou et al. 2014

2. Mechanismus účinku opioidů

2.1. Způsoby podání heroinu

Způsoby aplikace heroinu a opioidních látek se liší podle typu dané látky i podle životního prostředí závislého člověka. Rozdílné způsoby užívání jsou nejfrekventovanější ve městech s velkým počtem obyvatel a odlišné způsoby aplikace v méně obydlených oblastech. Nejčastější způsoby aplikace heroinu jsou intravenózní a orální, nicméně existují i způsoby užívání inhalací kouře, nasální, intramuskulární, subkutánní, popřípadě rektální. V případě orálního podání je heroin při průchodu trávicím traktem modifikován. Látka se skrz střevní sliznici dostává do portálního oběhu a následně do jater, kde dochází k odstranění acetylových skupin, čímž je heroin přeměněn na morfin. Tento jev se nazývá efekt prvního průchodu a výrazně se tím sníží množství drogy, které se dostane k receptorům, čímž činí tento způsob aplikace, oproti intravenóznímu podání, méně účinným a s delším nástupem kýženého efektu. Výsledný omamný efekt heroinu se pak více podobá užití morfinu. Při intravenózní aplikaci se heroin dostává přímo do krevního oběhu, čímž se zrychlí nástup účinků a k receptorům se dostává větší procento nepřeměněné látky. (Young, Havens, and Leukefeld 2010).

2.2. Způsoby podání morfinu

Způsob podání morfinu nemění jeho biologické účinky ani dobu působení. Rozdílná je pouze doba, za kterou začne účinkovat a množství, které se do oběhu dostane. Varianty podání jsou orální, injekcí intravenózní, subkutánní, popř. intramuskulární.

V případě podání morfinu orálně se kvůli efektu prvního průchodu z jater do oběhu dostane pouze 25% pozřené morfinu (Schaefer, Tome, and Davis 2017).

V případě přímého podání morfinu jakožto analgetika předčasně narozenému dítěti ve věku 26-34 gestačních týdnů se podává první dávka morfinu do 24 hodin po porodu, standardní množství 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, následováno udržovací infuzí 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Knøsgaard et al. 2016). V případě podání morfinu za účelem snížení novorozeneckých abstinčních příznaků, dále jen NAS, se morfin podává orálně po dobu 48 hodin v konstantních dávkách a následně jsou dávky postupně snižovány (G. Pacifici 2016).

Při podání morfinu do těla matky dochází k jeho rozkladu v játrech a částečně i na samotné hematoencefalické bariéře (G. M. Pacifici et al. 1982, Ghersi-Egea et al. 1994). V případě podávání přímo novorozenci je nutné zohlednit možnou sníženou funkčnost jater, která je podpořená odklonem krve z jater pomocí *ductus venosus* (G. Pacifici 2016), což má za následek snížení glukuronidace morfinu. Současně je snížena i glomerulární filtrace ledvin, která zajišťuje vylučování metabolitů morfinu (Choonara et al. 1989). Tyto faktory se výrazně liší mezi jednotlivci, což znesnadňuje přesné určení, jaké dávce metabolitů morfinu byl jedinec vystaven (G. Pacifici 2016).

2.3. Rozklad morfinu na metabolity

Hlavní metabolická dráha přeměny morfinu probíhá v těle jak embryí a novorozenců, tak i dospělých jedinců pomocí připojení kyseliny glukuronové na hydroxylovou skupinu morfinu. Hlavní místo biotransformace morfinu je v játrech, kde vznikají dva produkty podle místa připojení kyseliny glukuronové. Vzniknout může morfin-6-glukuronid (M6G) a morfin-3-glukuronid (M3G). (De Gregori et al. 2012).

Přeměna - tzv. glukuronidace – je katalyzovaná enzymem uridine-5'-difosfátem glukuronosyltransferázou, dále jen UGT. Podle počtu homologií v sekvencích, které UGT kódují, tyto enzymy členíme do čtyř rodin (UGT1,2,3 a 8). Tyto rodiny mají každá více typů enzymů (UGT2A, UGT2B) a tyto typy mají následně další variace (UGT2A1, UGT2A2) (Di et al. 2009). Morfin je metabolizován enzymem UGT2B7, který vytváří M3G oproti M6G v poměru 9:1. Tento výrazný rozdíl v množstvích obou produktů je vysvětlován sterickým uspořádáním enzymu UGT2B7 (Coffman et al. 1998). Do mozku se však dostává pouze M6G, který má

analgetické účinky. M3G, který působí na periferní nervovou soustavu má stimulační vliv mající za následek myoklonus, záchvaty a bolest (Smith 2000).

UGT2B7 u novorozenců současně metabolizuje některé endogenní látky jako jsou steroidní hormony a bilirubin, což způsobuje menší poměr přeměněných metabolitů morfinu oproti dospělým jedincům. Endogenní látky mají k UGT2B7 vyšší afinitu a díky tomu není přítomností morfinu ovlivněno jejich zmetabolizované množství.

Dalším místem, kde probíhá přeměna morfinu, je přímo hematoencefalická bariéra, leč pouze v nano-molárních koncentracích. Zajímavé je, že M6G vytvořený enzymem na bariéře snáz prostupuje do mozku než jeho izoforma M6G vzniklá v játrech (De Gregori et al. 2012).

2.4. Hematoencefalická bariéra

K tomu, aby se droga samotná nebo její metabolity dostaly do cerebrospinální tekutiny, je nutné projít skrz hematoencefalickou bariéru. Ta je tvořená tkání obepínající veškeré kapiláry v mozku. Ze strany kapilár je tvořená endoteliálními buňkami propojenými těsnými spoji, bazální membránou a astrocyty ze strany mozku. Díky těsným spojům mezi jednotlivými buňkami je její propustnost pro cizorodé látky velmi nízká (McCaffrey and Davis 2012).

2.5. Transport M6G do mozku skrz GLUT-1

M6G se dostává do mozku pomocí vazby na glukózový transportér 1 (GLUT-1 transportér), který přenáší primárně D-glukózu. Díky vyšší afinitě transportéru k D-glukóze se při výskytu M6G v okolí transportéru nesnižuje vyživení mozku.

Současně se M6G do mozku dostává pomocí digoxin-sensitive transportéru, nejspíše organic anion transporting polypeptide 2, který ovšem M6G přenáší s nižší afinitou než GLUT1 (Dagenais et al. 2000).

I přes to, že oba konjugáty morfinu jsou hydrofilní molekuly, mohou se chovat jako zwitteriony, díky jejich schopnosti zaujímat dvě různé konformace. Sbalená forma, kterou preferuje M6G díky interakci karboxylové skupiny a 3-fenolické skupiny, umožňuje zakrýt polární řetězec a molekula se tak jeví lipofilní. Díky tomuto může nepatrné množství M6G do mozku procházet i pasivním transportem skrz membránu (Carrupt et al. 1991).

Poměr pasivně prošlého morfinu do mozku vůči aktivně přenesenému M6G je zhruba čtyřikrát větší směrem k morfinu (Wu et al. 1997).

2.6. Průchod morfinu placentou a následky morfinu na placentu

Jak lidé, tak primáti, mají takzvanou placentu hemochoriální. Choriové mikrokilky jsou omývány mateřskou krví. K plodu prostupují živiny, hormony a dýchací plyny, také většina léků a drog.

2.7. Způsoby působení M6G na receptory

Opioidní receptory se nachází krom centrální a periferní nervové soustavy, také v kloubech, kůži (Hall and Sykes 2004), tenkém a tlustém střevě, ledvinách, nadledvinách, plicích, slezině, děloze, vaječnicích a varlatech (Wittert, Pyle, and Hope 1996).

Hlavní efektorové molekuly, které receptory aktivují, jsou morfin a M6G, které oba aktivují μ -opioidní receptor. Nachází se v centrální i periferní nervové soustavě. Konkrétní oblasti s vyšší koncentrací těchto receptorů jsou mozková kůra, amygdala, bazální ganglia, talamus a hippokampus. Aktivace μ -opioidních receptorů způsobuje hypoventilaci, vazodilataci, analgetické účinky, euforii a závislost, což souvisí s rozmístěním μ -opioidních receptorů. V periferním nervovém systému v myenterickém plexu i submukózním plexu ve stěně trávicí soustavy opioidy výrazně snižují intestinální motilitu, což má za následek silnou konstipaci (Pasternak and Pan 2013).

3. Následky podávání drog na prenatální a postnatální vývoj

Vliv morfinu na novorozence a vylučování morfinu je náročné studovat. Podle stadia vývoje jednotlivých orgánů u předčasně narozených dětí, podle váhy dítěte a podle věku po porodu se liší vliv morfinu na konkrétního jedince (Anand et al. 2008).

Podávání pravidelných dávek morfinu předčasně narozeným dětem má následný dopad na vývoj nervové soustavy. U novorozenců, kterým byl podáván morfin, byl pozorován trend menšího objemu šedé kůry mozkové, konkrétně Brodmannovy oblasti 25, 10, 11 a 47. Tři poslední oblasti jsou spojovány s rozhodováním, očekáváním a adaptivním učením a oblast 25 je spojována s procesem paměti a zpracovávání smutku. Ve věku dvou let děti vystavené morfinu projevovaly větší náchylnost k abnormalitám v chování. Dlouhodobě se ale v chování rozdíl neprojevil. Při testování stejné skupiny dětí ve věku sedmi let nebyly pozorovány žádné změny v chování morfinu vystavených dětí oproti kontrolní skupině, které morfin podáván nebyl v průběhu pobytu na jednotce intenzivní péče (Steinhorn et al. 2015).

Obdobný výsledek byl zjištěn i ve studii z roku 2017 která sledovala objem mozku dětí vystavených morfinu. Skupina 136 dětí předčasně narozených v gestačním věku 24-32 týdnů byla v termínu jejich hypotetického řádného porodu pomocí magnetické rezonance skenována za účelem zjištění objemu cerebella a cerebra. U cerebra nebyla pozorována žádná změna oproti dětem narozeným ve správném věku. Oproti tomu cerebellum mělo o 8,2 % menší objem. Tatáž skupina dětí následně ve věku 18 měsíců vykazovala horší motorické a kognitivní schopnosti (Zwicker et al. 2017).

Studie provedená na BALB/c myších, zaměřená pouze na vývoj mozečku pod vlivem morfinu, odhalila konkrétní histologické změny stojící za sníženým objemem mozečku. Vrstva *stratum gangliosum* u kontrolní skupiny obsahovala 1099.50 buněk na 50 000 μm^2 , oproti tom u myší vystavených morfinu obsahovala pouze 901.25 buněk na 50 000 μm^2 . Tento rozdíl způsobil celkové snížení objemu mozečku i přesto, že u vrstev *stratum moleculare* a *stratum granulosum* byl pozorován mírný nárůst (Ghafari, Roshandel, and Golalipour 2011).

Důvod pro snížení hustoty buněk je jejich výrazná citlivost k endogenním opioidům, které na ně působí inhibičně. Tkáňové kultury získané z cerebella jeden den starých myší, na které byl aplikován morfin po dobu 7 až 10 dní v koncentraci 10^{-6} M, nevykazovaly žádné změny v tloušťce ani v množství buněk. Oproti tomu bylo jasně pozorováno zkrácení dendritů Purkyňových buněk až o polovinu. Teprve při použití stokrát vyšší koncentrace morfinu bylo pozorováno snížení množství Purkyňových buněk. V kultuře získané z cerebella 7 dní starých myší, na které bylo použito stejné aplikování morfinu ve stejných koncentracích, nevykazovaly žádné změny oproti kontrolním kulturám. Z této studie vyplývá, že negativní vliv morfinu působí mnohem výrazněji na vývoj kultury než na její přežití. Současně výrazný vliv má stáří a stupeň vývoje kultury (Ghafari, Roshandel, and Golalipour 2011).

Morfin současně může modifikovat stupeň DNA syntézy v neuroblastech, stejně jako růst astrocytů v kulturách izolovaných z cerebella (Hauser, Gurwell, and Turbek 2009).

3.1. Vliv na placentu

Užívání morfinu má negativní vliv jak přímo na plod, tak na vývoj placenty, která zajišťuje veškerou výživu plodu a hormonální regulaci jeho vývoje.

I částečná nefunkčnost placenty tak může zapříčinit výrazné abnormality ve vývoji plodu.

3.2. Vliv na endokrinní systém

Morfin má výrazný vliv na hormonální produkci v těle jak modelových organismů, tak lidí. U samic potkana měla alimentace morfinu v prenatalním období narušující vliv na ovariální cyklus, inhiboval lordózu a snížil plasmatickou hladinu estradiolu. Celkově byl pozorován útlum sexuální aktivity a reprodukční aktivity. Oproti tomu u samců potkana morfin podán v gestačním věku od 11 do 18 týdnů nijak nenarušil postpubertální produkci testosteronu, hmotnost varlat ani sexuální chování. V případě prenatalního vystavení opioidům, následné kastraci a vystavení estrogenu u samčím potkanů ve věku deset až dvanáct týdnů, způsobilo zvýšenou lordózu z čehož lze usuzovat, že prenatalní vystavení morfinu má dlouhodobý feminizující účinek (Vuong et al. 2010)

3.3. Vliv na vývoj a funkčnost srdce

Ve studii porovnávací následky na funkčnosti srdce plodu nebyl pozorován zásadní rozdíl mezi kontrolní skupinou a skupinou novorozenců, která byla vystavena opiu v průběhu těhotenství. Bylo však pozorováno výrazně pomalejší zrychlování fetálního srdečního tepu a pravděpodobnost výskytu srdečních arytmií byla 11,5krát vyšší u dětí vystavených opiu. Studie byla provedena za využití non-stress testu, který se běžně provádí v jednotlivých fázích těhotenství (Keikha, Vahdani, and Latifi 2016)

3.4. Neonatal Abstinence Syndrome

NAS je syndrom abstinenčních příznaků vyskytující se těsně po porodu u dětí, které byly vystavených opioidům v průběhu prenatalního vývoje. Tento syndrom se však netýká pouze dětí narozených matkám závislým na opioidních drogách či buprenorfinu, tedy užívajících opioidy ve větších dávkách, ale i u matek užívajících opioidy jako analgetika, Opioid Pain Reliever, dále jen OPR. Vliv na plod je opravdu značný i v malých dávkách podávaných v léčivech. V roce 2000 byl výskyt NAS evidován u 1,2 narozených dětí z 1000 mezi americkou populací. Od roku 2009 do roku 2012 vzrostl z 3,4 (3,2-3,6) na 5,8 (5,5-6,1) případů z 1000 porodů v nemocnici (Reddy et al. 2015). Od roku 2000 do roku 2009 výskyt NAS vzrostl třikrát. Tento trend výskytu NAS od roku 2009-2012 koreluje s vzrůstem užívání OPR mezi americkou populací. Vzhledem k finančním výlohám spojeným s léčbou zdravotních komplikací novorozenců s NAS se tato problematika stala velmi aktuální (International Narcotics Control Board Report 2010 2011).

U novorozenců s NAS je často nutná delší postnatální hospitalizace kvůli vyššímu výskytu komplikací oproti novorozencům, kteří nebyli opiátům vystaveni. Nejčastější komplikace zahrnují: výskyt podprůměrné váhy (24,4 % vs. 7,2 %), tachypnoe novorozence (11,7 % vs. 3,1 %), syndrom aspirace mekonium (2,8 % vs. 0,4 %), syndromu dechové tísně novorozence (4,5 % vs. 2,0 %), žloutenku (32,8 % vs. 19,1 %), problematické kojení (17,3 % vs. 3,0 %), záchvaty (1,4 % vs. 0,1 %) a sepsi (14,8 % vs. 2,2 %) (Patrick et al. 2015). Procentuální výskyt těchto komplikací je zobrazen v tabulce (Tab. 1).

Tab. 1 Komplikace spojené s NAS

Komplikace	novorozenci s NAS	zdraví novorozenci
podprůměrná váha	24,4 %	7,2 %
tranzitorní tachypnoe	11,7 %	3,1 %
syndrom aspirace mekonium	2,8 %	0,4 %
syndrom dechové tísně	4,5 %	2,0 %
žloutenka	32,8 %	19,1 %
problematické kojení	17,3 %	3,0 %
záchvaty	1,4 %	0,1 %
sepsi	14,8 %	2,2 %

Podle intenzity NAS může být nasazena farmakoterapie metadonem či klonidinem v případě neúspěšné léčby metadonem. V průměru novorozenci s NAS bez nutnosti farmakoterapie zůstávají v nemocnici po porodu o 7 dní déle než děti bez výskytu NAS. Novorozenci léčení farmaky v nemocnici zůstávají v průměru o 26 dní déle než novorozenci bez NAS (Heller et al. 2015).

Bylo zjištěno, že tři dny po porodu novorozenci, u kterých bylo nutné použít následnou léčbu, byli víc popudliví a déle se přizpůsobovali měnícím se podnětům než děti, které farmakoterapii nepotřebovaly (Velez et al. 2010).

Měsíc po porodu však děti vystavené opioidům bez rozdílu v léčbě po porodu vykazovaly zlepšující se adaptaci na podněty, pozornost, kvalitu pohybů a snížení podrážděnosti, depresi (Coyle et al. 2012).

3.5. Podprůměrná váha dítěte

Bylo dokázáno, že užívání opioidních látek, především heroinu má na vzrůst novorozence inhibiční vliv i v případě užívání heroinu matkou, pouze před početím a v průběhu těhotenství už ne. Průměrná váha novorozenců, kteří byli vystaveni heroinu v průběhu těhotenství byla 2,490 g. Průměrná váha novorozenců, kteří heroinu nebyli vystaveni přímo, ale matka užívala heroin před početím byla 2,615 g. Kontrolní skupina, která nebyla vystavena žádné látce v průběhu těhotenství ani před početím měla průměrnou váhu 3,176 g (Kandall et al. 1975). Kombinací špatné funkčnosti placenty a dalších, například sociálních faktorů, spojených s užíváním opioidních látek, výskyt porodní váhy velmi častý (Bajic, Commons, and Soriano 2013), (Keikha, Vahdani, and Latifi 2016).

Ve studii z roku 2005 nebyl pozorován rozdílný index tělesné hmotnosti u přímých uživatelů heroinu, nicméně snížení produkce leptinu v *in vivo* podmínkách pozorované bylo (Housová et al. 2005).

Obdobné výsledky byly získány i v experimentu na placentální produkci leptinu, leč snížení produkce za přítomnosti heroinu bylo považováno za příliš nízké, než aby mohlo samostatně zapříčinit menší vzrůst dětí (Malek et al. 2009).

Podprůměrná váha může mít za následek, nejen v rané fázi života, ale i v dospělosti, výrazné zdravotní komplikace. Čím menší je váha novorozence oproti průměru, tím je nižší pravděpodobnost jeho přežití při porodu a tím vyšší je šance výskytu degenerativních chorob v budoucnu, jako je například hypertenze a diabetes druhého typu (Fall et al. 1993).

Výskyt diabetes ve věku 60 let byl o 3% vyšší u mužů s porodní váhou menší než 3250g než u mužů s vyšší porodní váhou než 3250g (Lithell et al. 1996). Také bylo dokázáno, že je spojitost mezi nízkou váhou dítěte ve věku jednoho roku a následným výskytem ischemické srdeční choroby. U mužů, jejichž váha v jednom roce byla pod 8,2 kg, byl výskyt ischemické choroby ve 27 % případů. Oproti tomu u mužů, jejichž váha byla nad 11,8kg v jednom roce, byla ischemická srdeční choroba evidována pouze v 9% případů (Fall et al. 1993).

3.6. Zpoždění vývoje nervové tkáně

Při podávání morfinu matce je vliv na plod obdobný jako při přímém podání novorozenci při léčbě po předčasném porodu. Morfin se do mozku dostává v podobě M6G, který působí na většinu oblastí. V dospělých jedincích při pravidelném užívání způsobuje apoptózu neuronů v oblasti zadních míšních kořenů, které se účastní při analgezi (Mao et al. 2002). Na

experimentu provedeném na potkanech byla pozorována zvýšená apoptóza v oblastí amygdaly a mozkové kůry (Bajic, Commons, and Soriano 2013). Na tkáňové kultuře byla taktéž pozorovaná zvýšená apoptóza indukovaná opioidními receptory. Druhý den po aplikaci 10^{-6} M morfinu byla apoptóza pozorovaná na neuronech a třetí den na mikroglíích. Šestý den po aplikaci byla apoptóza u obou skupin buněk stejně intenzivní. Z této studie vyplývá, že vliv morfinu na nervovou tkáň je závislý jak na množství aplikované látky, tak na době po kterou je organismus této látce vystaven (Hu et al. 2002).

Na studii prováděné od roku 1998 do roku 2010 bylo zjištěna korelace mezi užíváním opioidů a vývojem poruch nervové trubice u plodu. Při užití opioidů v období okolo početí plodu byl pozorován nárůst případů rozštěpu páteře (Yazdy et al. 2015). Tatáž vada byla předmětem studie z roku 2011, ve které byla zjištěna asociace mezi vývojovým defektem spina bifida a užitím opioidů v období měsíc před početím až tři měsíce po početí. Naopak spojení s vadami jako je například anencefalie pozorovaná nebyla (Broussard et al. 2011).

Možný důvod pro zpoždění vývoje nervové tkáně embrya by mohl být způsoben vyšší akumulací C14-morfinu ve vezikulech v choroidním plexu, který je důležitým faktorem při přenosu živin k nervové buňky (Sahraei et al. 2013).

3.7. Nystagmus

Kombinování různých látek bývá velmi časté a následky mohou být závažnější než při užití obou látek samostatně. Jednou z těchto kombinací je spojení opiátů a benzodiazepinů. Ve studii zahrnující devět dětí vystavených oběma látkám, dvě děti vystavené pouze opiátům, dvě pouze benzodiazepinům a tři pouze opiátům, byla potvrzena hypotéza, že tato kombinace způsobuje závažné postižení zraku. U všech dětí se do 6 měsíců po porodu projevil nystagmus, tedy konjugovaný kmitavý pohyb očních bulbů. U sedmi se zpozdil vývoj vidění a u dvou se vyskytla hypoplazie optického nervu (Mulvihill et al. 2007).

3.8. Vliv na dýchání

U novorozenců vystavených opiátům se projevuje dechová nedostatečnost, hypoventilace a následná hypoxie častěji než u zdravých jedinců. Oproti metadonu jsou následky morfinu rozsáhlejší (Abu Jawdeh et al. 2017).

3.9. Vliv na morfologii mozku u dětí ve školním věku

U dětí ve školním věku byla pomocí magnetické rezonance studována morfologie mozku. Mezi vývojem za přítomnosti opioidů a morfologickými změnami mozku byla pozorována jistá

souvislost. Objem bazálních ganglií, thalamu a mozečku byl v průměru menší než u kontrolní skupiny. Oproti tomu výsledky měření mozkové kůry, bílé hmoty mozkové a celkového objemu mozku nebyly nijak rozdílné oproti kontrolní skupině (Nygaard et al. 2018).

3.10. Vliv na kognitivní schopnosti dětí

U dětí prenatálně vystavených opioidům se často ve věku do 6 let projevují následky jako hyperaktivita (Ornoy et al. 1996) a zhoršené kognitivní poruchy (Guo et al. 1993).

Děti vystavené heroinu byly porovnávány v kognitivních a výkonnostních schopnostech pomocí vývojové škály podle autorky Nancy Bayleyové tzv. Bayley Developmental Scales pro děti do 2,5 roku. Pro děti od 3-6 let byla použita k zhodnocení škála hodnotící schopnosti dětí podle McCarthyové tzv. McCarthy Scales for Childrent Abilities. Studováno bylo 83 dětí vystavených heroinu, z čehož závažné neurologické vady mělo 6 % narozených dětí závislým matkám, 7.9 % bylo narozených dětí na heroinu závislým otcům. Při porovnávání DQ a IQ kontrolní skupiny a dětí, které byly vystaveny opioidům, ale vyrůstaly v pěstounských rodinách nebyl pozorován výrazný rozdíl mezi oběma skupinami. Výskyt sníženého IQ a DQ u dětí narozených rodičům závislých na opioidech je důsledkem poměrů ve kterých vyrůstají spíše než vystavením návykové látky v průběhu prenatálního vývoje, v případě, že se neprojeví výrazný neurologický defekt (Ornoy et al. 1996).

Podle studie, ve které bylo studováno 72 dětí vystavených opioidům či kombinací více látek s opioidy, má na kognitivní výkon dětí vliv nejen samotná droga, ale i pohlaví. Výkon všech skupin dětí byl hodnocen pomocí Stupnice pro hodnocení inteligence dětí podle D. Wechslera tzv. Wechsler Intelligence Scale for Children. Skupina chlapců měla průměrně nižší IQ, oproti kontrolní skupině, které se v průběhu následujících let příliš nezměnilo. U dívek byl pozorován zlepšující se trend (Nygaard et al. 2015).

4. Náhradní léčba a vliv na plod

4.1. Postup léčby a náhradní látky

U těhotných žen závislých na opiátech se doporučuje takzvaná opioidní substituční léčba, dále jen OMT. Pro ženy závislé na opiátech se daná látka (heroin, morfin) v měsících těhotenství nahradí jiným agonistou z důvodu vysoké náročnosti až nemožnosti vysadit opiát úplně. Tento

způsob léčby závislosti má pozitivní vliv na vývoj dítěte. Tato metoda má však i svá úskalí. Těhotné ženy využívající OMT podle průzkumu v průběhu těhotenství dostávají vhodnější péči než ženy, které se do programu nenahlásí. V souvislosti s užíváním drog je často oslabený imunitní systém, tudíž je specifická lékařská péče vhodná. Jako náhradní látka za heroin se nejčastěji užívá metadone nebo buprenorfine.

Metadon má pomalejší nástup než samotná droga a dávkuje se tak, aby žena nepociťovala silné abstinenní příznaky a zamezilo se tak opětovnému návratu k užívání drog. Oproti buprenorfinu je při použití metadonu k náhradní léčbě u pacientek mnohem větší úspěšnost udržení léčby bez užití narkotika. Užívání metadonu i tak ale nese riziko předávkování (Finnegan, Hagan, and Kaltenbach 1991).

Ve studii porovnávající Apgar skóre u novorozenců vystavených buprenorfinu a metadonu nebyl zjištěn žádný významný rozdíl ve vlivu na plod. Podle studie z roku 2012 Následný NAS pozorovaný u studovaných dětí byl však výraznější u těch, které byly vystaveny metadonu. (Coyle et al. 2012) Oproti tomu studie z roku 2013 neshledala žádný rozdíl v intenzitě projevů NAS a délce následné léčby u novorozenců, kteří byli vystaveni buprenorfinu oproti novorozencům vystaveným metadonu (Welle-Strand et al. 2013).

V průběhu těhotenství se podává 60-100 mg metadonu a tato dávka působí 24 hodin. V průběhu třetího trimestru se dávky v 86 % případů zvyšují (Albright et al. 2011). V průběhu třetího trimestru se zvyšuje permeabilita placenty, což má za následek transport většího množství metadonu do plodu, čímž se sníží dávka metadonu v oběhu matky a zvýší se projevy abstinenních příznaků matky. Ve snaze předejít opětovnému užití drogy matkou se dávky metadonu zvýší (Reddy et al. 2015).

Metadon jednoduše prostupuje placentou a má negativní vliv na plod. Novorozenci navyklí na pravidelné dávky metadonu oproti dětem závislým na heroinu či morfinu pociťují abstinenní příznaky po kratší dobu (Nettleton, Wallisch, and Olsen 2009).

4.2. Projevy užívání metadonu

Metadon jako i jiné opioidní látky výrazně ovlivňuje vývoj plodu. U novorozence se pak může vyskytnout průjem, horečky, abnormální spánkové návyky v REM fázi, zvýšená popudlivost a prodloužený kardio QT interval v prvních týdnu po narození (Parikh et al. 2011).

4.3. Vzdělání novorozenců

Děti vystavené metadonu se rodí s menším obvodem hlavy, menší porodní délkou a s nižší porodní váhou (Kaltenbach and Finnegan 1987). Studie prováděná na skupinách morčat prenatálně vystavených metadonu a morfinu potvrdila u obou skupin nižší váhu novorozenců než u kontrolní skupiny. Nicméně váhový průměr skupiny vystavené morfinu se po 14 dnech od narození nelišil od průměru kontrolní skupiny, která nebyla vystavená žádnému opiátu, kdežto skupina vystavená metadonu měla stále podprůměrnou váhu (Nettleton, Wallisch, and Olsen 2009). Oproti tomu u lidských subjektů je tento trend při užívání metadonu versus heroinu přesně opačný. Novorozenci vystavení metadonu měli v průměru vyšší porodní váhu než novorozenci, kteří byli vystaveni heroinu. Výrazná souvislost byla pozorována mezi množstvím metadonu podávaného v průběhu prvního trimestru těhotenství a porodní váhou novorozence. Čím větší byla dávka metadonu, tím vyšší byla váha novorozence (Kandall et al. 1975). Je však možné, že tento trend je podpořen i sociálními faktory. U matek docházejících na OMT je větší pravděpodobnost že budou mít v průběhu těhotenství kvalitnější výživu než matky užívající heroin (Nettleton, Wallisch, and Olsen 2009).

Při porovnání vlivu metadonu oproti buprenorfinu na vzrůst novorozenců bylo na 139 novorozencích pozorováno, že při použití buprenorfinu měli novorozenci v průměru větší obvod hlavy, vyšší porodní váhu a větší porodní délku (Welle-Strand et al. 2013).

4.4. Dechové abnormality

Při užívání metadonu je častější výskyt spánkové apnoe, dechové nedostatečnosti dětí a následná acidóza. Studována byla i dechová nedostatečnost morčat vystavených metadonu a morfinu. Morčata vystavená morfinu při dýchání pokojového vzduchu měla zvýšený objem nádechu a častá byla i hyperventilace, což u morčat vystavených metadonu pozorováno nebylo (Nettleton, Wallisch, and Olsen 2009).

Při zvýšené koncentraci CO₂ o 5 % v atmosféře morčete byl pozorován zvýšený objem nádechu u obou skupin. Tento negativní důsledek byl u morčat vystavených morfinu pozorován až do

7. dne po porodu, oproti tomu u morčat vystavených metadonu toto bylo pozorováno pouze do 3. dne po porodu (Nettleton, Wallisch, and Olsen 2009).

4.5. Mentální vývoj dětí

Oproti užívání morfinu nebo heroinu nejsou při užívání metadonu v těhotenství u dětí ve školním věku změněné kognitivní a výkonnostní vlastnosti. U dětí, které nebyly vystaveny žádné droze ani náhradní látce se tyto projevy nevyskytují (Baldacchino et al. 2014).

4.6. Vliv na srdce

Při užívání náhradních léčiv byly pozorovány rozdílné především tepové frekvence plodů. Pomocí kardiokografu byla měřena klidová srdeční frekvence plodů, které byly vystaveny metadonu a kontrolní skupiny, která nebyla vystavena žádné opioidní látce. U plodů, které byly vystaveny metadonu byla tepová frekvence v průměru 127.3 tepů za minutu. Oproti tomu kontrolní skupina měla průměrnou srdeční frekvenci 137.6 tepů za minutu. Také bylo pozorováno výrazně menší množství zrychlení srdeční frekvence, oproti kontrolní skupině, nicméně počet zpomalení srdeční frekvence se v obou skupinách nijak nelišil (Navaneethakrishnan et al. 2006).

U plodů prenatálně vystavených opioidním farmakům, byla pozorována spojitost mezi užíváním daných látek a srdečními vadami typu: defekt komorového septa, defekt atrioventrikulárního septa a vývojovou vadou hypoplastického levého srdce. Tyto vady byly pozorovány při užívání farmak kodeinu, oxykodonu a hydrokodonu, nikoli však při užívání metadonu či buprenorfinu (Broussard et al. 2011).

5. Závěr

Nejvýraznějšími vývojovými vadami prenatálního a postnatálního vývoje jsou poškození spojené s nervovou tkání. Ve většině případů nicméně v pozdějším věku nepozorujeme výrazný rozdíl v kognitivních schopnostech mezi zdravými dětmi a dětmi vystavenými droze či náhradnímu léčivu. Časté jsou také srdeční vady, nízká porodní váha dětí, dechové abnormality, nystagmus, výskyt předčasných porodů a projevy abstinčních příznaků u novorozenců se kterými se vážou další komplikace ve vývoji, které mohou přetrvávat až do dospělosti.

6. Literatura

- Abu Jawdeh E. G., Westgate P. M., Pan A., Stacy A. L., Mamilla D., Gabrani A., Patwardhan A., Bada H. S., Giannone P. 2017. "Prenatal Opioid Exposure and Intermittent Hypoxemia in Preterm Infants." *Frontiers in Pediatrics* 5(December): 253.
- Al-Hasani, Ream, and Michael R. Bruchas. 2011. "Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signalling and Behaviour." *Anesthesiology* 115(6): 1363–81.
- Albright B., de la Torre L., Skipper B., Price S., Abbott P.
- Rayburn W. 2011. "Changes in Methadone Maintenance Therapy during and after Pregnancy." *Journal of substance abuse treatment* 41(4): 347–53.
- Anderson B. J., Holford N. H.G., Hall R. W., Young T., Shephard B., Desai N. S., Barton B. A. 2008. "Morphine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Preterm and Term Neonates: Secondary Results from the NEOPAIN Trial." *British Journal of Anaesthesia* 101(5): 680–89.
- Bajic, Dusica, Kathryn G. Commons, and Sulpicio G. Soriano. 2013. "Morphine-Enhanced Apoptosis in Selective Brain Regions of Neonatal Rats." *International Journal of Developmental Neuroscience* 31(4): 258–66.
- Baldacchino, Alex, Kathleen Arbuckle, Dennis J. Petrie, and Colin McCowan. 2014. "Neurobehavioral Consequences of Chronic Intrauterine Opioid Exposure in Infants and Preschool Children: A Systematic Review and Meta-Analysis." *BMC Psychiatry* 14(1): 1–12.
- Broussard C., S., Rasmussen S. A., Reefhuis J., Friedman J., Jann M. W., Riehle-Colarusso T., Honein M. A. 2011. "Maternal Treatment with Opioid Analgesics and Risk for Birth Defects." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 204(4): 314.e1-314.e11.
- Carrupt P. A., Testa B., Bechalany A., El Tayar N., Descas P. Perrissoud D. 1991. "Morphine 6-Glucuronide and Morphine 3-Glucuronid as Molecular Chamaleons with Unexpected Lipophilicity." 34(4): 1272–75.
- Chawla, Sandeep et al. 2004. 1 *Programme U.N.I.D.C. World Drug Report. Oxford University Press.*
- Choonara, IA, P. McKay, R. Hain, and A. Rane. 1989. "Morphine Metabolism in Children." *British Journal of Clinical Pharmacology* 28(5): 599–604.
- Coffman, Birgit L., Christopher D. King, Gladys R. Rios, and Thomas R. Tephly. 1998. "THE GLUCURONIDATION OF OPIOIDS, OTHER XENOBIOTICS, AND ANDROGENS BY HUMAN UGT2B7Y(268) AND UGT2B7H(268) BIRGIT." *Drug Metabolism and Disposition* 26(1): 73–77.
- Coyle M. G., Salisbury A. L., Lester B. M., Jones H. E., Lin H., Graf-Rohrmeister K., Fischer G. 2012. "Neonatal Neurobehavior Effects Following Buprenorphine versus Methadone Exposure." *Addiction* 107(SUPPL.1): 63–73.
- Dagenais, Claude, Christophe Rousselle, Gary M. Pollack, and Jean-Michel Scherrmann. 2000. "Development of an *In Situ* Mouse Brain Perfusion Model and Its Application to *Mdr1a* P-Glycoprotein-Deficient Mice." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20(2): 381–86.
- Decker, G., G. Wanner, M.H. Zenk, and F. Lottspeich. 2000. "Characterization of Proteins in Latex of the Opium Poppy (*Papaver Somniferum*) Using Two-Dimensional Gel Electrophoresis and Microsequencing." *Electrophoresis* 21(16): 69.
- Di Y. M., Chan E., Wei M. Q., Liu J., Zhou S. 2009. "Prediction of Deleterious Non-Synonymous Single-Nucleotide Polymorphisms of Human Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase Genes." *The AAPS Journal* 11(3): 469–80.

- Fall H. D., Vijayakumar M., Barker D. J. P., Osmond C., Duggleby S. 1993. "Weight in Infancy and Prevalence of Coronary Heart Disease in Adult Life." 3310.
- Finnegan, Loretta P, T Hagan, and K A Kaltenbach. 1991. "Scientific Foundation of Clinical Practice: Opiate Use in Pregnant Women." *Bull N Y Acad Med* 67(3): 223–39.
- Ghafari, Soraya, Daniel Roshandel, and Mohammad Jafar Golalipour. 2011. "Effect of Intrauterine Morphine Sulfate Exposure on Cerebellar Histomorphological Changes in Neonatal Mice." 98(171): 328–34.
- Gherzi-Egea, J. F., Leninger-Muller B., Suleman G., Siest G., Minn A. 1994. "Localization of Drug-Metabolizing Enzyme Activities to Blood-Brain Interfaces and Circumventricular Organs." *Journal of Neurochemistry* 62(3): 1089–96.
- De Gregori S., De Gregori M., Ranzani G. N., Allegri M., Minella C., Regazzi M., 2012. "Morphine Metabolism, Transport and Brain Disposition." *Metabolic Brain Disease* 27(1): 1–5.
- Guo X., Spencer J. W., Hickey J. E., Better W. E., Herning R. 1993. "Cognitive Brain Potentials in Boys Exposed to Opiates in Utero." *NIDA Research Monograph Series* (132): 117.
- Hall, E. J., and N. P. Sykes. 2004. "Analgesia for Patients with Advanced Disease: I." *Postgraduate Medical Journal* 80(941): 148–54.
- Hauser, Kurt F., Julie A. Gurwell, and Carol S. Turbek. 2009. "Morphine Inhibits Purkinje Cell Survival and Dendritic Differentiation in Organotypic Cultures of the Mouse Cerebellum." 6(1): 247–53.
- Heller N. A., Logan B. A., Morrison D. G., Paul J. A., Brown M. S., Hazes M. J. 2015. "Neonatal Abstinence Syndrome: Neurobehavior at 6 Weeks of Age in Infants With or Without Pharmacological Treatment for Withdrawal." *Anal Chem.* 25(4): 368–79.
- Housová J., Wilczek H., Haluzík M. M., Křemen, J., Křížová, J.
- Haluzík M. 2005. "Adipocyte-Derived Hormones in Heroin Addicts: The Influence of Methadone Maintenance Treatment." *Physiological Research* 54(1): 73–78.
- Hu, Shuxian, Wen S Sheng, James R Lokensgard, and Phillip K Peterson. 2002. "Morphine Induces Apoptosis of Human Microglia and Neurons." 42: 829–36.
- International Narcotics Control Board Report 2010.* 2011.
- Jansson L. M., Dipietro J. A., Vele M., Elko A., William E., Milio L., Grady K. O., Jones H. E. 2012. "Fetal Neurobehavioral Effects of Exposure to Methadone or Buprenorphine." 33(2): 240–43.
- Kaltenbach, Karol, and Loretta P. Finnegan. 1987. "Perinatal and Developmental Outcome of Infants Exposed to Methadone In-Utero." *Neurotoxicology and Teratology* 9(4): 311–13.
- Kandall S. R., Albin S., Dreyer E., Comstock M., Lowinson J. 1975. "Differential Effects of Heroin and Methadone on Birth Weights." *Addictive diseases* 2(1–2): 347–55. 71.
- Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P., Spiliopoulou C., Athanaselis S. 2014. "A 'Krokodil' Emerges from the Murky Waters of Addiction. Abuse Trends of an Old Drug." *Life Sciences* 102(2): 81–87.
- Keikha, Fatemeh, Fahimeh Ghotbizadeh Vahdani, and Sahar Latifi. 2016. "The Effects of Maternal Opium Abuse on Fetal Heart Rate Using Non-Stress Test." *Iranian Journal of Medical Sciences* 41(6): 479–85.
- Knøsgaard K.R., Foster D. J. R., Kreilgaard M., Sverrisdóttir E., Upton R.N., Van den Anker J.N. 2016. "Pharmacokinetic Models of Morphine and Its Metabolites in Neonates: Systemic Comparisons of Models from the Literature, and Development of a New Meta-Model." *Eur J Pharm Sci.* 92: 117–30.

- Lithell H. Mckeigue P. M., Berglund L., Mohsen R., Lithell U., Leon D. A. 1996. "Relation of Size at Birth to Non-Insulin Dependent Diabetes and Insulin Concentrations in Men Aged 50-60 Years." 312(February): 406–10.
- Mack, Karin A., Christopher M. Jones, and Leonard J. Paulozzi. 2013. "Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers and Other Drugs Among Women — United States, 1999–2010." *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 62(26): 537–42.
- Malek, Antoine, Cristina Obrist, Silvana Wenzinger, and Ursula von Mandach. 2009. "The Impact of Cocaine and Heroin on the Placental Transfer of Methadone." *Reproductive Biology and Endocrinology* 7: 1–9.
- Mao, Jianren, Backil Sung, Ru-rong Ji, and Grewo Lim. 2002. "Neuronal Apoptosis Associated with Morphine Tolerance : Evidence for an Opioid-Induced Neurotoxic Mechanism." 22(17): 7650–61.
- Mars S., Bourgois P., Karandinos G., Montero F., Ciccarone D., 2017. "The Textures of Heroin: User Perspectives on 'Black Tar' and Powder." 48(4): 39–46.
- McCaffrey, Gwen, and Thomas P Davis. 2012. "Physiology and Pathophysiology of the Blood-Brain Barrier: P-Glycoprotein and Occludin Trafficking as Therapeutic Targets to Optimize Central Nervous System Drug Delivery." *Journal of investigative medicine* 60(8): 1131–40.
- Mulvihill, Alan O., Peter D. Cackett, Nick D. George, and Brian W. Fleck. 2007. "Nystagmus Secondary to Drug Exposure in Utero." *British Journal of Ophthalmology* 91(5): 613–15.
- Navaneethakrishnan, R., S. Tutty, C. Sinha, and S. W. Lindow. 2006. "The Effect of Maternal Methadone Use on the Fetal Heart Pattern: A Computerised CTG Analysis." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 113(8): 948–50.
- Nettleton, R. T., M. Wallisch, and G. D. Olsen. 2009. "Respiratory Effects of Chronic in Utero Methadone and Morphine Exposure in the Neonatal Guinea Pig." 6(5): 247–53.
- Nutt, David, Leslie A King, William Saulsbury, and Colin Blakemore. 2007. "Development of a Rational Scale to Assess the Harm of Drugs of Potential Misuse." : 1047–53.
- Nygaard E., Slinning K., Moe V., Due-Tønnessen P., Fjell A., Walhovd K. B. "Neuroanatomical Characteristics of Youths with Prenatal Opioid and Poly-Drug Exposure." *Neurotoxicology and Teratology* 68(December 2017): 13–26.
- Nygaard E., Vibeke M., Slinning K., and Kristine B. Walhovd. 2015. "Longitudinal Cognitive Development of Children Born to Mothers with Opioid and Polysubstance Use." *Pediatric Research* 78(3): 330–35.
- O'Brien, Charles P. 2008. "Evidence-Based Treatments of Addiction." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363(1507): 3277–86.
- Ornoy, A, V Michailovskaya, I Lukashov, and S Harel. 1996. "The Developmental Outcome of Children Born to Heroin- Dependent Mothers , Raised at Home or Adopted ." : 1.
- Pacifici G. M., J. Sawe, L. Kager, and A. Rane. 1982. "Morphine Glucuronidation in Human Fetal and Adult Liver." *European Journal of Clinical Pharmacology* 22(6): 553–58.
- Pacifici G. M. 2016. "Metabolism and Pharmacokinetics of Morphine in Neonates: A Review." *Clinics* 71(8): 474–80.
- Parikh R., Hussain T., Holder G., Bhojar A., Ewer A. 2011. "Maternal Methadone Therapz Increases QT Interval in Newborn Infants." *Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age*: 28–29.
- Park, Eliza, Samantha Meltzer-Brody, and Joji Suzuki. 2015. "Evaluation and Management of Opioid Dependence in Pregnancy." *Anal Chem.* 25(4): 368–79.
- Pasternak G. W., and Pan. Y.-X. 2013. "Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a

- Concept." *Pharmacological Reviews* 65(4): 1257–1317.
- Patrick S. W., Davis M. M., Lehman C. U., and Cooper W. O. 2015. "Increasing Incidence and Geographic Distribution of Neonatal Abstinence Syndrome: United States 2009-2012." *Journal of Perinatology* 35(8): 650–55.
- Paulozzi, Leonard J., Christopher Jones, Karin Mack, and Rose Rudd. 2011. "Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers --- United States, 1999--2008." *CDC: Morbidity and Mortality Weekly Report* 60(43): 1487–92.
- Pucci F., Garris C., Lai C. P., Newton A., Engblom C., Alvarez D., Sprachman M., Evavold C., Magnuson A., Andrian U., Glatz K., Breakefield X. O., Mempel T. R., Weissleder R., Pittet M. J., 2016. "Maternal Use of Opioids During Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review Jennifer." 352(6282): 242–46.
- Rahi E. Baneshi M., Mirkamandar E., Maghsoudi S., Rastegari A., 2011. "A Comparison between APGAR Scores and Birth Weight in Infants of Addicted and Non-Addicted Mothers." *Addict & Health* 3(1–2): 61–67.
- Reddy U. M., Davis J. M., Zhaoxia R., Greene. F. M. 2015. 25 *Anal Chem. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes: Executive Summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American Congress of Obstetricians and Gynecologists.*
- Sahraei H., Rostamkhani F., Tekieh E., Dehghani L., Poorazizi E., Meamar R., Kazemi M. 2013. "Identification of Morphine Accumulation in the Rat Embryo Central Nervous System: A C14-Morphine Administration Study." *International Journal of Preventive Medicine* 4: S222–28.
- Schaefer C. P., Tome M. E. and Davis. T. P. 2017. "The Opioid Epidemic: A Central Role for the Blood Brain Barrier in Opioid Analgesia and Abuse." *Fluids and Barriers of the CNS* 14(1): 1–11.
- Schiff, P. L. Jr. 2002. "Opium and Its Alkaloids." *American Journal of Pharmaceutical Education* 66(2): 186–94.
- Smith, M. T. 2000. "Neuroexcitatory Effects of Morphine and Hydromorphone: Evidence Implicating the 3-Glucuronide Metabolites." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27(7): 524–28.
- Steinhorn R., McPherson C., Anderson P. J., and Neil J.. 2015. "Neonatal Morphine Exposure in Very Preterm Infants – Cerebral Development and Outcomes." *Anal Chem.* 25(4): 368–79.
- Štenclová, Andrea. 2010. "Opium - Chemické Složení , Využití a Možnosti Zneužívání Opium - Chemical Composition , Use and Potentialities of Drug Abuse." *Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.*
- Twycross, R. G. 1973. "Stumbling Blocks in the Study of Diamorphine." *Postgraduate Medical Journal* 49(571): 309–13.
- Velez, Martha L, Lauren M Jansson, Jennifer Schroeder, and Erica Williams. 2010. "Prenatal Methadone Exposure and Neonatal Neurobehavioral Functioning." 66(6): 704–9.
- Vuong C., Van Uum S. H. M., O'Dell L. E., Lutfy K., Friedman T. C., 2010. "The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems." *Endocrine Reviews* 31(1): 98–132.
- Weid, Marion, Jörg Ziegler, and Toni M Kutchan. 2004. "The Roles of Latex and the Vascular Bundle in Morphine Biosynthesis in the Opium Poppy, *Papaver Somniferum*." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(38): 13957–62. [gov/articlerender.fcgi?artid=PMC518766](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC518766).

- Welle-Strand G. K., Skurtveit S., Waal H., Ravndal E., Bakstad B., Jones H. E., Bjarko L., 2013. "Neonatal Outcomes Following in Utero Exposure to Methadone or Buprenorphine: A National Cohort Study of Opioid-Agonist Treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009." *Drug and alcohol dependence* 127(1): 200–206.
- Wittert, G., D. Pyle, and P. Hope. 1996. "Tissue Distribution of Opioid Receptor Gene Expression in the Rat." *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Jan 26;218(3):877-81. 218(3): 877–81.
- Wu, Dafang, Young-Sook Kang, Ulrich Bickel, and William M. Pardridge. 1997. "Short Communication Blood-Brain Barrier Permeability to Morphine-6-Glucuronide Is Markedly Reduced." *Pharmacology* 25(6): 768–71.
- Yazdy M., Mitchell A., Tinker S., Parker S., Werler M. 2015. "Periconceptional Use of Opioids and the Risk of Neural Tube Defects." 122(August 2012): 838–44.
- Young A. M, Havens J. A., Leukefeld C. G. 2010. "Route of Administration for Illicit Prescription Opioids: A Comparison of Rural and Urban Drug Users." *Harm Reduction Journal* 7(1): 24.
- Zwicker J. G., Miller S. P, Grunau R. E, Brant R., Studholme C., Liu M., Poskitt K. J. Stiver, M. L., Wy E. 2017. "Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Morphine." : 81–87.