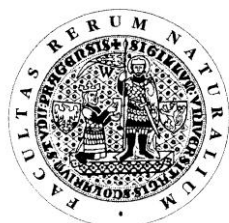


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Tereza Vyvadilová

VÝZNAM JEDNOTLIVÝCH ČÁSTÍ CNS PŘI VZNIKU
ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH

Importance of particular regions of CNS in the development of
opioid addiction

Bakalářská práce

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

Praha 2011

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitelky RNDr. Lucie Hejnové, Ph.D. a že jsem všechny použité prameny řádně citovala. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

.....

podpis

Poděkování

Touto cestou bych velmi ráda poděkovala své školitelce RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za odbornou pomoc a cenné rady při sepisování této práce. Rovněž bych ráda poděkovala své rodině za podporu a umožnění studia na vysoké škole.

Abstrakt

Opioidy se v lékařství používají jako nejsilnější léky proti bolesti. Mechanismus jejich účinku je dán prostřednictvím vazby na opioidní receptory, které se nacházejí v centrálním nervovém systému a periferní nervové soustavě. Opioidy mají vysoký potenciál pro vznik závislosti. Psychická složka závislosti se vyznačuje ztrátou kontroly nad užíváním a nutkavou touhou opatřit si návykovou látku s cílem dosáhnout určitého psychického stavu. Somatickou součástí je vzestup tolerance, která se projevuje nutností zvyšování dávek k dosažení požadovaného účinku.

V této bakalářské práci jsou shrnuty poznatky o jednotlivých částech centrální nervové soustavy, které se podílí na vzniku závislosti, což jsou ventrální tegmentální oblast, nucleus accumbens, locus coeruleus, ventrální pallidum a amygdala. Zdá se, že hlavní úlohu ve vzniku závislosti hraje mesolimbický systém odměny, který souvisí se zvýšeným uvolňováním dopaminu, což má za následek povzbuzení centra odměny.

Klíčová slova: opioidy, opioidní receptory, závislost, centrální nervová soustava, systém odměny

Abstract

Opioids are used as the most powerful painkillers in the medicine. The mechanism of their effect is determined by binding to the opioids receptors located in the central nervous system and peripheral nervous system. The opioids have high potential to develop addiction. Significance of psychical addiction belongs to losing control above using and compulsive desire to obtain drug of abuse to achieve certain psychical state. The somatic part is increase tolerance demonstrating need of dose increasing to achieve required effect.

This thesis summarizes knowledge about particular regions of the central nervous system which participate on developing of addiction as ventral tegmental area, nucleus accumbens, locus coeruleus, ventral pallidum and amygdala. It seems that main role in developing of addiction acts the mesolimbic reward system which relates with increased release of dopamine resulting in stimulation of the brain reward system.

Key words: opioids, opioid receptors, addiction, central nervous system, reward system

OBSAH

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	8
2. ÚVOD.....	9
3. CHARAKTERISTIKA OPIOIDŮ	10
3.1 Využití opioidů.....	11
4. KLASIFIKACE OPIOIDŮ	13
4.1 Klasifikace opioidů podle poměru afinity a vnitřní aktivity	14
4.1.1. Agonisté	14
4.1.2. Parciální agonisté	14
4.1.3. Agonisté-Antagonisté.....	14
4.1.4. Antagonisté	14
4.2 Klasifikace podle chemické struktury	15
4.2.1. Fenantreny.....	15
4.2.2. Benzomorfaný	15
4.2.3. Fenylypiperidiny	16
4.2.4. Difenylheptany	16
4.3 Klasifikace podle způsobu vzniku	16
4.3.1. Přirozené opioidy	16
4.3.2. Semisyntetické opioidy	17
4.3.3. Syntetické opioidy.....	17
4.3.4. Endogenní opioidní peptidy	17
4.4 Přirozeně se vyskytující opioidy	17
4.4.1. Morfin	17
4.4.2. Kodein.....	18
4.5 Endogenní opioidy	18
4.5.1. Enkefaliny	19
4.5.2. Endorfiny	19

4.5.3.	Dynorfiny	20
4.5.4.	Endomorfiny	20
4.5.5.	Nociceptin	20
5.	OPIOIDNÍ RECEPTORY	21
5.1	Receptory spřažené s G-proteiny	22
5.2	Signalizační kaskáda GPCR.....	23
5.3	Lokalizace opioidních receptorů v CNS	25
6.	ZÁVISLOST NA OPIOIDECH	26
6.1	Drogová závislost.....	26
6.2	Opioidní tolerance a fyzická závislost	26
7.	VÝZNAM ČÁSTÍ CNS PŘI VZNIKU ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH	28
7.1	Mesolimbický systém odměny.....	29
7.2	Ventral tegmental area (VTA)	30
7.3	Nucleus accumbens (NAc).....	30
7.4	Locus coeruleus (LC).....	32
7.5	Ventrální pallidum (VP).....	33
7.6	Amygdala (AMG)	34
8.	ZÁVĚR.....	36
9.	CITOVANÁ LITERATURA	37

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AC - adenylátcyklasa

ACTH - adrenokortikotropní hormon

AMG - amygdala

CGRP - calcitonin gene-related peptid

Cl - klastrum

CNS - centrální nervová soustava

DEA - protidrogová agentura

DOR - δ opioidní receptor

EM - endomorfin

En - endopiriformní jádro

GABA - kyselina γ -aminomáselná

GPCR - receptory spřažené s G-proteiny

GDP - guanosindifosfát

GTP - guanosintrifosfát

KOR - κ opioidní receptor

LC - locus coeruleus

MOR - μ opioidní receptor

MSH - melanocyty stimulující hormon

NA - noradrenalin

NAc - nucleus accumbens

NMDA - N-methyl-D-asparagová kyselina

OR - opioidní receptor

PAG - periaqueduktální šed'

PFC - prefrontální kůra

PKA - proteinkinasa A

POA - preoptická oblast

TH - thalamus

Tu - čichový bulbus

VP - ventrální pallidum

VTA - ventrální tegmentální oblast

2. ÚVOD

Opioidy jsou látky s analgetickým účinkem, které hrají dominantní roli v léčbě silné akutní, nádorové a chronické nenádorové bolesti. Nejvýznamnějším zástupcem opioidů je alkaloid opia - morfin. Ten byl izolovaný již před více než 200 lety německým lékárníkem Friedrichem Sertürnerem. Izolace morfinu z opia byla významnou událostí ve vývoji farmakologie, jelikož morfin nebyl pouze prvním alkaloidem izolovaným z opia, ale zároveň byl také prvním alkaloidem izolovaným z rostliny. Ačkoliv nejdůležitějším žádoucím účinkem opioidů je analgezie, jejich působení na organismus je komplexní. Léčba opioidy sebou nese jak výhody, tak i nevýhody. Mezi výhody léčby opioidy oproti neopioidním analgetikům patří např. netoxičita vůči parenchymatickým tkáním, absence stropového efektu u silných opioidů nebo neovlivňování koagulačních procesů. Naopak mezi nevýhody patří individuální tolerabilita, nejistá citlivost k opioidům a typické vedlejší účinky – nauzea, zvracení, sedace a dechová deprese. Z klinického hlediska se opioidy dělí na slabé a silné. Ke slabým opioidům řadíme kodein, tramadol a dihydrokodein. Může se u nich uplatnit stropový efekt, při kterém zvyšování dávky již nevede ke zvýšení analgetického účinku. Za silné opioidy se považují morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon a buprenorfin. U každého pacienta léčeného opioidy dochází ke vzniku fyzické závislosti jako projevu fyziologické adaptace nervového systému. Náhlé vysazení opioidů po delším podávání vede k abstinenčnímu syndromu. Proto musí být dávka opioidu vysazována postupně „obrácenou titrací“ o 30-50% týdně. Psychická porucha je charakterizována silnou touhou po droze, kdy jedinec nevyhledává opioid jako lék na bolest, ale jako drogu. S psychickou závislostí bývá často zaměňována tolerance, kdy je k dosažení stejných účinků zapotřebí zvýšení dávky. Tolerance se rozvíjí většinou pomalu a nepředstavuje velký léčebný problém.

Závislost na opioidech je však stálým předmětem výzkumu, zejména to, kde a jakým způsobem vzniká. Mnoho studií uvádí, že vznik závislosti souvisí s mesolimbickým systémem odměny, který zprostředkovává odměňující, motivující a stimulační chování.

Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o účasti jednotlivých částí centrální nervové soustavy při vzniku závislosti na opioidech.

3. CHARAKTERISTIKA OPIOIDŮ

Termín opioid je používáný pro přírodní a syntetické látky, které mají účinky podobné opiátům. [1]. Jako opiáty jsou označovány alkaloidy, přirozeně se vyskytující v extraktu z nezralých makovic máku setého (*Papaver somniferum*, obr.č. 1) [1,2].



Obrázek č. 1: *Papaver somniferum* [3]

Pěstování máku setého, jako zdroje pro opium, je datováno již 3400 let př.n.l. v oblasti Mezopotámie [2]. Mák setý je jednou z několika rostlin, které hluboce ovlivnily lidskou historii. Po staletí poskytuje bezkonkurenční lék pro úlevu od bolesti. V opiu bylo nalezeno více než třicet alkaloidů. Mezi nejvýznamnější z nich patří morfin a kodein (tab.č. 1). Tyto alkaloidy jsou důležité pro moderní medicínu, morfin jako analgetikum a kodein zejména jako prostředek proti kašli. Přírodní opiáty, jejich syntetické deriváty i zcela uměle vytvořené opioidy působí na organismus přes vazbu s opioidními receptory [4].

Tabulka č. 1: Obsah nejvýznamnějších alkaloidů v opiu [5]

Alkaloid	Obsah v opiu
Morfin	1,5 - 22 %
Kodein	Do 4 %
Papaverin	Do 1 %
Thebain	Do 0,5 %

3.1 Využití opioidů

Opioidy lze považovat za široko-spektrální analgetika, která působí na více bodech podél dráhy bolesti [6]. Využívají se především při léčbě středně těžké až těžké akutní bolesti, chronické bolesti, pooperační bolesti apod. Příčiny chronické bolesti mohou být nádorového i nenádorového původu [7]. Opioidní peptidy a jejich receptory jsou v podstatě zastoupeny v celé periferní a centrální nervové soustavě a byly předmětem intenzivního výzkumu po několik desetiletí. Opioidní systém hraje hlavní roli v nocicepci (podráždění nociceptorů, tj. receptorů zprostředkujících vnímání bolesti způsobené např. zánětem, nádorem, poraněním tkáně) a analgezií. Opioidní systém také reguluje řadu fyziologických funkcí, včetně reakcí na stres, dýchání, zažívacího traktu, stejně jako endokrinní a imunitní funkce. Tento systém také hraje klíčovou roli v modulaci nálady, pocitu zdraví, i v návykovém chování. Většina aspektů endogenní aktivity opioidů je posuzována rozsáhle každý rok [8].

V centrálním nervovém systému (CNS) mohou opioidy vyvolávat i nežádoucí účinky, které jsou rozděleny do tří skupin. Do první skupiny řadíme účinky na nižší úrovni vědomí - sedace, ospalost a poruchy spánku. Druhá skupina shrnuje účinky ovlivňující proces myšlení, kognitivní poruchy, psychomotorické postižení, delirium, halucinace, sny a noční můry. Třetí skupina jsou přímé toxické účinky opioidů na neurony a zahrnuje myoklonus (abnormní nedobrovolný pohyb, krátký, náhle se objevující a mizící), hyperalgezií (zvýšená citlivost na bolest), a toleranci [7]. Mohou také způsobovat velké

poškození s četnými vedlejšími účinky a případnými komplikacemi, z nichž některé jsou smrtelné. Opioidy jsou zcela návykové, což může vést k jejich zneužívání [6].

4. KLASIFIKACE OPIOIDŮ

Opioidy mohou být klasifikovány podle poměru afinity (síla vazby opioidu k receptoru) a vnitřní aktivity (síla schopnosti opioidu aktivovat receptor) [9]. Dále je můžeme dělit podle jejich chemické struktury či podle způsobu vzniku. Protidrogová agentura (DEA) řadí opioidy podle míry potenciální závislosti do pěti tříd (tab.č. 2) [10].

Tabulka č. 2: - Klasifikace opioidů do tříd podle DEA [10]

Třída	Kritéria	Příklady
I	Žádné lékařské využití: potenciální vysoká závislost	Heroin, marihuana, PCP
II	Lékařské využití: potenciální vysoká závislost	Morfin, oxykodon, metadon, fentanyl, amfetaminy
III	Lékařské využití: potenciální mírná závislost	Hydrokodon, kodein, anabolické steroidy
IV	Lékařské využití: potenciální nízká závislost	Butorfanol, pentacozin, propoxyfen
V	Lékařské využití: potenciální nízká závislost	Buprenex

4.1 Klasifikace opioidů podle poměru afinity a vnitřní aktivity

4.1.1. Agonisté

Agonisté jsou opioidy, které se váží k μ , κ a δ receptorům s vysokou vnitřní aktivitou. Dominantně opioidy této skupiny interagují s μ receptory [11]. Jejich vazbou na tento receptor dochází k jeho aktivaci a vyvolání analgetického účinku. Se zvyšováním dávky opioidu, roste i analgetický účinek. Zástupci této skupiny jsou morfin, fentanyl, hydromorfon [2].

4.1.2. Parciální agonisté

Jako parciální agonista je klasifikován buprenorfin. Má sice vysokou afinitu k μ opioidnímu receptoru, ale nízkou vnitřní účinnost. Působí také jako antagonist k opioidního receptoru. Může tedy aktivovat i blokovat opioidní receptory. V závislosti na podmínkách může vytvářet účinky podobné účinkům agonistů či antagonistů [12].

4.1.3. Agonisté-Antagonisté

Jsou to opioidy s nízkou až nulovou vnitřní účinností pro μ opioidní receptor a tudíž mohou působit funkčně jako jeho antagonisté. Současně jsou to agonisté κ opioidního receptoru [2]. Do této skupiny řadíme pentazocin, nalbufin, butarfanol a buprenorfin [11].

4.1.4. Antagonisté

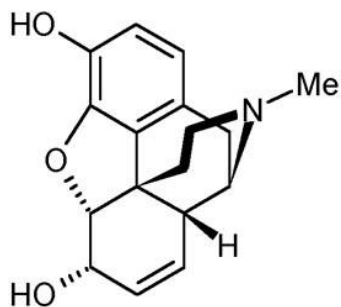
Naloxon a naltrexon jsou kompetitivní neselektivní antagonisté μ , κ a δ receptorů. Mají vysokou afinitu k receptorům, ale chybí jim jakákoliv vnitřní účinnost [2].

4.2 Klasifikace podle chemické struktury

4.2.1. Fenantreny

Fenantreny jsou prototypické opioidy. Přítomnost hydroxylové skupiny na šestém uhlíku u morfinu a kodeinu zřejmě způsobuje vyšší výskyt nevolností a halucinací narozdíl od např. oxykodonu.

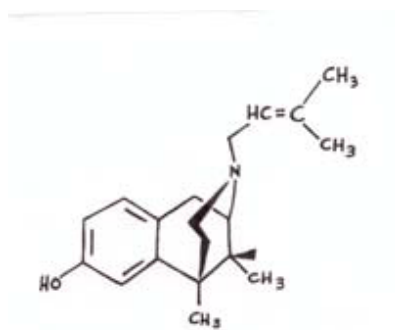
Např. morfin (obr.č. 2), kodein, oxykodon, hydrokodon, levorfanol, naloxon.



Obrázek č. 2: Morfin [13]

4.2.2. Benzomorfanů

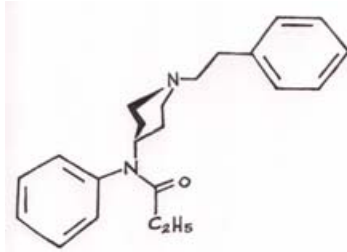
Zástupce benzomorfanů, pentazocin (obr.č. 3), patří do skupiny agonistů-antagonistů. Jeho podávání je spojeno s vysokým výskytem dysforie.



Obrázek č. 3: Pentazocin

4.2.3. Fenylnpiperidiny

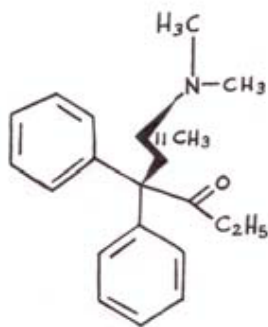
Zástupci: fentanyl (obr.č. 4), alfentanil, sufentanil, meperidin



Obrázek č. 4: Fentanyl

4.2.4. Difenylheptany

Zástupci: metadon (obr.č. 5), propoxyfen



Obrázek č. 5: Metadon

[10]

4.3 Klasifikace podle způsobu vzniku

4.3.1. Přírodní opioidy

Alkaloidy obsažené v mléčné šťávě máku setého. Tato skupina je také označována jako opiáty. Náleží sem především morfin, kodein, thebain.

4.3.2. Semisyntetické opioidy

Vytvořeny z přírodních opioidů. Do této skupiny řadíme např. heroin, hydromorfin, hydrokodon, dihydrokodein, oxykodon, benzylmorfin, oxymorfin.

4.3.3. Syntetické opioidy

Uměle vytvořené, např. fentanyl, metadon, tramadol

4.3.4. Endogenní opioidní peptidy

Látky vytvářené v těle, dělí se na endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, endomorfiny [14,15]

4.4 Přírodně se vyskytující opioidy

4.4.1. Morfin

Morfin je přírodně se vyskytující alkaloid získaný z rostliny máku setého (*Papaver somniferum*) a patří mezi analgetika s nejsilnějším účinkem [16].

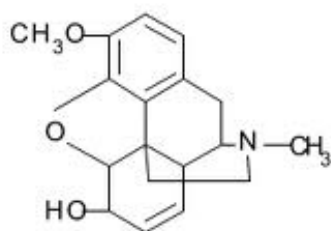
V roce 1804 ho izoloval německý lékárník Friedrich Wilhelm Adam Sertürner a pojmenoval ho „morphium“ podle boha spánku [2].

Primárním místem jeho působení je centrální nervová soustava (CNS). Morfin je derivát fenantrenu a je prototypem agonisty μ opioidního receptoru. Slouží jako referenční látka pro srovnávání analgetického účinku dalších opioidů. Používá se také jako surovina pro výrobu kodeinu a je prekurzorem pro mnoho drog včetně hydromorfonu a diacetylmorfinu, známého spíše jako heroin. Vstřebání morfinu po perorálním podání se pohybuje od 20 do 30%. Jeho analgetické účinky jsou relativně dlouhodobě působící a trvají 4-5 hodin [10]. Biologický poločas rozpadu jsou 2-4 hodiny, což je ve skutečnosti méně, než u opioidů působících kratší dobu než morfin, např. fentanyl (poločas rozpadu 3-7 hodin). Navzdory tomu má morfin delší analgetický účinek než fentanyl [17]. Tento rozpor vysvětluje nízká rozpustnost morfinu v lipidech a jeho pomalejší eliminace z částí

mozku, narušil od jeho eliminace z plazmy. Pomalejší eliminace může také souviset s existencí morfinu v ionizovatelném stavu v relativně kyselých oblastech mozku. Poměrně dlouhý analgetický účinek morfinu může být spojován s přítomností aktivních metabolitů morfinu, které mají poločas rozpadu delší než sám morfin. Stejně jako u ostatních silných opioidních analgetik, zde není horní mez pro analgetický účinek. Nicméně významná strana účinku, zvláště útlum a zmatek, mohou zasáhnout do dosažení optimální analgezie. Analgetický účinek morfinu je také ovlivněn jeho optickou aktivitou, protože pouze levotočivý izomer je aktivní [10].

4.4.2. Kodein

Kodein (obr.č. 6) byl poprvé izolován v roce 1832. Je prototypem slabých opioidních analgetik s nízkou afinitou k μ opioidnímu receptoru. Ve své čisté formě je to látka II. třídy, zatímco v kombinaci s ostatními analgetiky, je to látka III. třídy (dle DEA). Jeho analgetická účinnost je přibližně 50% morfinu, s poločasem rozpadu 2,5 až 3 hodiny. Předpokládá se, že analgetický účinek kodeinu je způsoben jeho demethylací na aktivní morfin jaterním enzymem CYP2D6 [2] – dochází k metabolickému zvýšení toxicity původní látky [18].



Obrázek č. 6: Kodein [19]

4.5 Endogenní opioidy

Endogenní opioidy jsou látky produkované v organismu, vyvolávající účinky podobné účinkům morfinu [18]. Nacházejí se v celé centrální a periferní nervové soustavě, ale i v dalších tkáních [20]. Jejich umístění v CNS umožňuje, aby fungovaly jako

neurotransmitery a mohou hrát roli v hormonální sekreci, termoregulaci a kardiovaskulární kontrole. Důležitou funkci také hrají v antinociceptivním systému, zapojeném do modulace bolesti. První endogenní opioid (enkefalin) byl objeven v roce 1975 [10].

Chemická struktura C-terminální části molekuly určuje afinitu endogenního opioidu k rozdílným opioidním receptorům [18]. Na N-terminální části má většina opioidů společnou aminokyselinovou sekvenci Tyr – Gly – Gly – Phe - (Met nebo Leu) [20].

4.5.1. Enkefaliny

Enkefaliny jsou odvozeny od pro-enkefalinu [10]. Rozlišujeme dvě formy enkefalinů – Met- a Leu- enkefalin [8]. Nejvyšší koncentrace enkefalinů je v globus pallidus. Přednostně se váží na δ receptory, ale mají také významnou afinitu k μ receptorům. Kromě jejich analgetického účinku, působí také v kontrole dýchání, kardiovaskulární a gastrointestinální funkci a neuroendokrinní regulaci. Mají schopnost stimulovat uvolňování prolaktinu a růstového hormonu [21]. Předpokládá se, že se tyto opioidy hromadí na povrchu neuronů, kde interagují s membránou a poté migrují k receptoru s přijatou bioaktivní konformací vhodnou pro vazbu na receptor [22].

4.5.2. Endorfiny

Endorfiny jsou odvozeny od pro-opiomelanokortinu a váží se na μ receptory [10]. Nejvíce je jich produkováno z hypofýzy a hypotalamu, ale nacházejí se i v ostatních částech těla. V lidském těle jsou vytvářeny čtyři typy endorfinů- α , β , γ a σ . Všechny typy endorfinů účinkují jako „přirozená analgetika“ [20].

Nejvýznamnější opioidní peptidický neurotransmitter je β -endorfin. Tento peptid je produkován především v předním laloku hypofýzy. K jeho uvolňování dochází při stresujících a bolestivých událostech. Analgezie je vyvolána inhibicí výbojů neuronů periferních somatosenzorických vláken [23].

Pro-opiomelanokortin je také prekurzorem pro adrenokortikotropní hormon (ACTH) a melanocyty stimulující hormon (MSH) [20].

4.5.3. Dynorfiny

Dynorfiny jsou odvozeny od prekurzoru pro-dynorfinu [10]. Primárně jsou to agonisté κ opioidních receptorů, ale jsou také dobrými agonisty i pro μ a δ opioidní receptory [24]. Lze je rozdělit do dvou skupin – dynorfin A a dynorfin B [25].

Jsou produkovány v mnoha částech mozku jako je hypotalamus, hipokampus, střední mozek, most a mícha. Dynorfiny mají mnoho odlišných fyziologických funkcí, v závislosti na místě jejich produkce [20].

4.5.4. Endomorfiny

Endomorfin-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂, EM-1) a endomorfin-2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂, EM-2) jsou endogenní opioidní peptidy s vysokou afinitou a selektivitou k μ opioidnímu receptoru. Struktury EM-1 i EM-2 jsou odlišné od tradiční struktury opioidních peptidů, které mají Tyr-Gly-Gly-Phe sekvenci na N konci. Oba endomorfiny se hojně vyskytují v oblastech stria terminalis, periaqueduktální šed' (PAG), locus coeruleus (LC), amygdala (AMG) a v nucleus tractus solitarius (NTS) [26].

4.5.5. Nociceptin

Nociceptin (orfanin) byl identifikován v roce 1995. Je to agonista ORL-1 receptorů. Má nízkou afinitu k μ , δ , nebo κ receptoru [10]. Nociceptin je široce distribuován v centrální nervové soustavě, nachází se v hypotalamu, mozkovém kmeni, předním mozku a zadních rožích míchy [27]. Může mít silný hyperalgetický účinek [10]. Po intratekální aplikaci působí analgeticky [28]

5. OPIOIDNÍ RECEPTORY

Opioidní receptory patří do skupiny receptorů spřažených s G-proteiny (GPCR), které mají zásadní význam při zprostředkování činnosti většiny známých neurotransmiterů a hormonů [29]. Opioidní receptory se nacházejí v centrální nervové soustavě (CNS) a v periferní nervové soustavě. Tyto receptory jsou přirozeně stimulovány endogenními peptidy, které jsou uvolňovány při odpovědi na určitý podnět např. (tělesná i psychická zátěž, stres, šok, zranění). Váží se na ně i přírodní a syntetické opioidy. V současné době jsou velmi dobře charakterizované tři skupiny opioidních receptorů. Řecká písmena názvů jednotlivých typů opioidních receptorů jsou založena na jejich prototypickém agonistovi [2]. Účinky stimulace jednotlivých typů opioidních receptorů různými ligandy jsou shrnuty v tabulce č. 3.

Mí (μ) (agonista morfin): μ receptory se nalézají především v koncovém mozku, thalamu, v některých jádrech mozkového kmene a míše. Jsou odpovědné za supraspinální analgezií, respirační depresi, euforii, sedaci, gastrointestinální hybnost a fyzickou závislost. Skupina obsahuje dva podtypy μ_1 a μ_2 . Funkce podtypu μ_1 souvisí s analgezií, euforií a vyrovnaností, zatímco aktivace μ_2 podtypu vede k respirační depresi, svědění, uvolnění prolaktinu, závislosti, anorexii a sedaci. Jsou také nazývány OP3 nebo MOR (mí opioidní receptor) [2].

Delta (δ) (agonista delta-alanine-delta-leucine-enkephalin): δ receptory se nacházejí převážně v koncovém mozku (bazální ganglia a neokortex) a jejich účinky nejsou dobře prostudovány. Jsou odpovědné za analgezií. Nazývají se také OP1 a DOR (delta opioidní receptor) [2].

Kappa (κ) (agonista ketocyclazocine): κ receptory se nacházejí v limbické oblasti (amygdala) a mezimozkových oblastech (hypothalamus), mozkovém kmeni, míše a jsou odpovědné za míšní analgezií, sedaci, a dysforii. Jsou také známy jako OP2 nebo KOR (kappa opioidní receptor) [2].

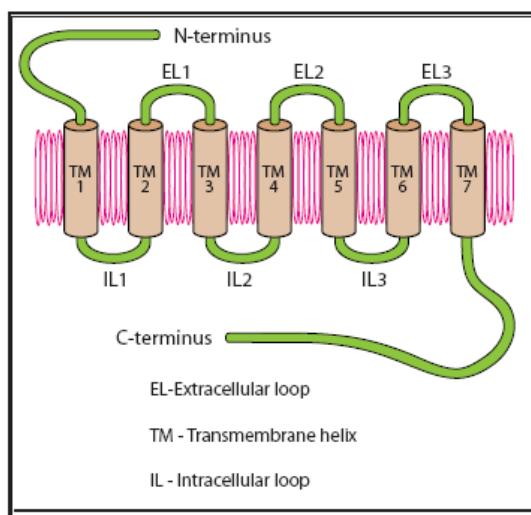
ORL₁ (opioid receptor-like₁): tento orphan receptor byl identifikován na základě úzké homologie s aminokyselinovou sekvencí opioidních receptorů [30]. ORL₁ receptor je stejně jako klasické opioidní receptory, spřažený s G-proteiny a je expromován v CNS a na buňkách imunitního systému [31].

Tabulka č. 3: Účinky stimulace jednotlivých typů OR [2]

	Mí (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)
	<ul style="list-style-type: none"> • Mí 1 – Analgezie • Mí 2 – Sedace, zvracení, respirační deprese, svědění, euforie, anorexie, močová retence, fyzická závislost 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgezie, spinální analgezie 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgezie, sedace, dušnost, psychomimetický účinek, mióza, respirační deprese, euforie, dysforie
Endogenní peptidy			
Enkefaliny	Agonista	Agonista	
β -endorfin	Agonista	Agonista	
Dynorfin A	Agonista		Agonista
Agonisté			
Morfin	Agonista		Slabý agonista
Kodein	Slabý agonista	Slabý agonista	
Fentanyl	Agonista		
Meperidin	Agonista	Agonista	
Metadon	Agonista		
Antagonisté			
Naloxon	Antagonista	Slabý antagonist	Antagonista
Naltrexon	Antagonista	Slabý antagonist	Antagonista

5.1 Receptory spřažené s G-proteiny

Receptory spřažené s G-proteiny (GCPR) jsou velká rodina receptorů na povrchu buněk, které přenášejí signály nejen velkého množství přenašečů a hormonů, ale také světlo, chuť a vůni. Jsou charakterizovány společnou strukturou (obr.č. 7) - jádrem složeným ze sedmi transmembránových alfa-šroubovic s extracelulárním amino- a intracelulárním karboxyl- koncem a třemi extracelulárními a třemi intracelulárními smyčkami. Dále jsou charakterizovány na základě společných signalizačních mechanismů a na základě četných společných regulačních a znečitlivujících mechanismů. Obecně jsou považovány za receptory se středně rychlým přenosem signálu [32].



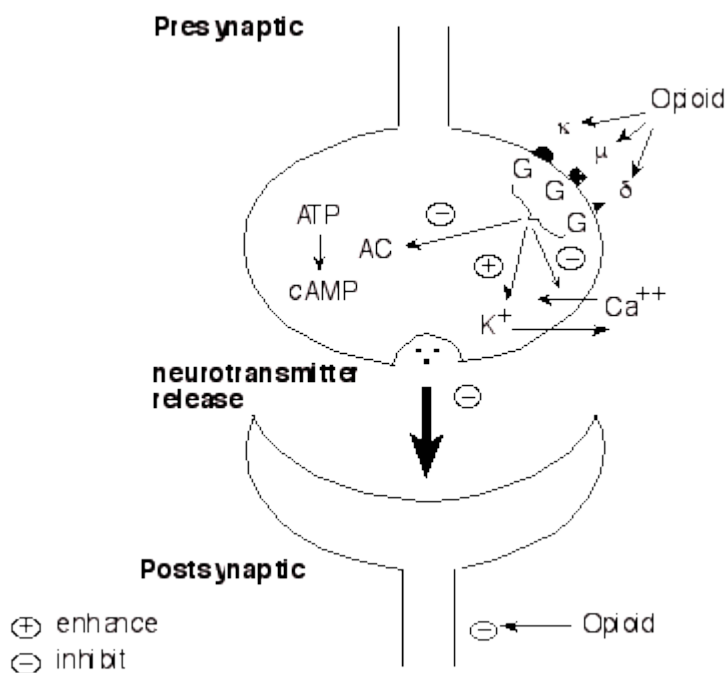
Obrázek č. 7: Struktura receptoru spřaženého s G-proteiny [2]

5.2 Signalizační kaskáda GPCR

Heterotrimerické G-proteiny, skládající se z $G\alpha$, $G\beta$ a $G\gamma$ podjednotek, představují jednu z nejdůležitějších komponent buněčné signalizační kaskády. Receptory spřažené s G-proteiny vnímají mnoho extracelulárních signálů a přenášejí je k heterotrimerickým G-proteinům. Ty dále tyto signály přenášejí k příslušným navazujícím efektorům. Navázáním signální molekuly na extracelulární část receptoru dochází k jeho aktivaci a k jeho konformační změně. Touto konformační změnou je umožněna interakce receptoru s G-proteinem, který se následně aktivuje. V neaktivním stavu váže $G\alpha$ podjednotka G-proteinu GDP a po interakci s receptorem dochází k výměně GTP za GDP, což má za následek aktivaci G-proteinu. Po aktivaci G-proteinu dochází k disociaci $G\beta/\gamma$ dimeru od $G\alpha$. Aktivované $G\alpha$ a $G\beta/\gamma$ proteiny se váží k různým efektorům a aktivují je. Přenos signálu je ukončen vnitřní GTPázovou aktivitou $G\alpha$ podjednotky, která hydrolyzuje vázaný GTP na GDP, a opětovným spojením neaktivní podjednotky $G\alpha$ s komplexem $G\beta\gamma$ podjednotek [33].

Aktivované opioidní receptory, interagující s G-proteiny třídy G_i/G_o , inhibují adenylátcyklasu, což má za následek pokles hladiny intracelulárního cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) [33]. cAMP má funkci druhého posla uvnitř buňky, kde aktivuje jednak proteinkinasu A (krátkodobé účinky) a také transkripci genů (dlouhodobé účinky). Opioidní receptory umístěné na presynaptických zakončeních nociceptivních C-vláken a A δ -vláken po aktivaci opioidním agonistou nepřímo inhibují napětově závislé

vápníkové kanály a dochází k blokadě uvolňování neurotransmiterů bolesti, jako jsou glutamát, substance P a calcitonin gene related peptid (CGRP) z nociceptivních vláken, což má za následek analgezií [2]. Opioidy otvírají napětově citlivé draslíkové kanály a dochází ke zvýšení pohybu K^+ iontů ven z buňky. Tento zvýšený pohyb je nejpravděpodobnějším mechanismem pro postsynaptickou hyperpolarizaci a inhibici neuronů vyvolanou opioidy v celém nervovém systému [34]. Opioidy a endogenní opioidy aktivují presynaptické opioidní receptory na GABA neuronech ve ventrální tegmentální oblasti (VTA), kde inhibují uvolňování GABA. Inhibice GABA neuronů umožňuje dopaminergním neuronům intenzivněji uvolňovat dopamin, který vyvolává v nucleus accumbens (NAc) velmi příjemné pocity [10]. Opioidy mohou v různé míře působit proti iontovým kanálům N-methyl D-aspartátu (NMDA receptor, podtyp ionotropních glutamátových receptorů), které aktivují sestupné serotoninové a noradrenalinové dráhy bolesti z mozkového kmene. Stimulace těchto NMDA receptorů může mít za následek neuropatickou bolest a rozvoj tolerance. Odlišné účinky opioidů mohou souviset s měnícími se stupni jejich afinity k různým typům opioidních receptorů [2]. Dráha signalizace je zobrazena na obrázku č. 8.



Obrázek č. 8: Signalizační kaskáda opioidních receptorů [34]

5.3 Lokalizace opioidních receptorů v CNS

Opioidní receptory se primárně vyskytují v mozkové kůře, limbickém systému a mozkovém kmeni. Ve většině anatomických struktur mozku se vyskytují všechny tři podtypy opioidních receptorů, ale některé struktury vykazují vyšší výskyt jednoho typu receptoru nad ostatními.

μ receptor se nejvíce vyskytuje v mozkové kůře, amygdale (ale ne v centrálním jádře amygdaly (CEA)), thalamu (TH), středním mozku a v některých jádrech mozkového kmene.

κ receptor je nejvíce zastoupený receptor v bazální přední části koncového mozku včetně claustrum (Cl), endopiriformního jádra (En), čichového bulbu (Tu), striatum (caudatum putamen a nucleus accumbens), preoptické oblasti (POA), hypothalamu, a hypofýze.

δ receptor je nejhojnější receptor v čichovém ústrojí (čichový bulbus, nucleus olfactorius anterior), mozkové kůře včetně celého neokortexu a oblastí amygdaly (AMG), které pocházejí z kortexu (basolaterální, kortikální a mediální jádro AMG) a je také vysoce vyjádřen ve striatu.

μ a κ receptory koexistují ve většině struktur, zatímco rozšíření δ receptorů je omezenější (nízká exprese v hypothalamu, thalamu, středním mozku a mozkovém kmeni). V málo mozkových strukturách je detekován pouze jeden typ opioidního receptoru [8].

6. ZÁVISLOST NA OPIOIDECH

6.1 Drogová závislost

Závislost na opioidech je vážný klinický a sociální problém. Stejně jako u jiných návykových látek, značná část jedinců, kteří opiáty zneužívají nebo je používají k léčbě, se stává závislou. Opiáty jsou široce používány v léčbě akutní a chronické bolesti, a některé, například oxykodon, jsou konzistentně mezi nejčastěji předepisovanými léky [35].

Drogová závislost je chronická porucha, která vzniká od počátečního rekreačního užívání drog a postupuje směrem k jejich nutkavému hledání a aplikaci. Když započne opakované užívání drog, vyvine se komplex neuroadaptivních mechanismů, který vede k rozvoji závislosti, touhy, recidivě a přispívá k udržování opakované intoxikace drogami [8].

Závislost zahrnuje prvky impulzivity i kompulzivity. Impulzivitě je možné definovat jako sklon k rychlé, neplánované reakci na vnitřní a vnější podněty, bez ohledu na negativní důsledky pro sebe nebo ostatní. Kompulzivita může být definována jako prvek chování, který vede k opakování určité činnosti v reakci na nepříznivé následky. Impulzivita často dominuje v počátečních fázích a kompulzivita v koncových [36].

Závislost může být také definována jako chronicky recidivující onemocnění, které je charakterizované

- a) nutkáním vyhledávat a přijímat drogu
- b) ztrátou sebekontroly při omezeném příjmu drogy
- c) vznikem negativních emočních stavů odrážejících abstinenci syndrom, když dochází v bránění přístupu k droze (např. mrzutost, úzkost, podrážděnost)

[37].

6.2 Opioidní tolerance a fyzická závislost

Opioidní tolerance je charakterizována sníženou schopností reagovat na opioidního agonistu, jako je morfin a obvykle se projeví nutností zvyšování dávek k dosažení požadovaného účinku. Silná tolerance se může vyvinout v průběhu chronického podávání opioidů [35].

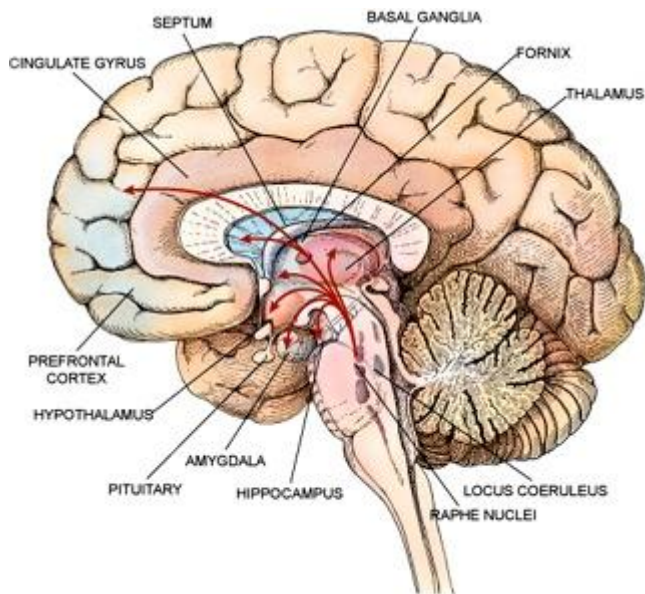
Fyzická závislost je definována vznikem abstinenčního syndromu po náhlém snížení dávky opioidních agonistů nebo podáním antagonisty opioidních receptorů. Ačkoliv existuje rozsáhlá individuální variabilita, je rozumné předpokládat, že se fyzická závislost může vyvinout již po několika podáních drogy. Výskyt abstinenčního syndromu (pocení, bolest svalů, průjem, zimnice, husí kůže) není ukazatelem pro závislost [38].

Podle vědeckých studií může být fyzická závislost definována také jako adaptivní stav, který se projevuje intenzivní fyzickou poruchou po zastavení přísunu léků a psychická závislost jako stav, kdy droga vytváří pocit uspokojení a je vyžadováno pravidelné nebo kontinuální podávání léku [39].

7. VÝZNAM ČÁSTÍ CNS PŘI VZNIKU ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH

Cyklus závislosti se skládá ze tří fází: „flám/intoxikace“, „vysazení drog/negativní dopad“ a „předsudek/očekávání“. Zvířecí a lidská zobrazovací studie odhalila jednotlivé obvody, které zprostředkovávají tři fáze cyklu závislosti. Zmapovala klíčové prvky z ventrální tegmentální oblasti (VTA) a ventrálního striata jako ústřední bod pro „flám/intoxikační“ fázi. Dále zjistila klíčovou roli pro „extended“ amygdalu ve fázi „vysazení drog/negativní vliv“ a klíčovou roli ve fázi „předsudek/očekávání“ (touha) pro široce distribuovaný systém zahrnující orbitofrontální kůru - dorzální striatum, prefrontální kůru, basolaterální amygdalu, hipokampus a lobus insularis zapojené v „touze“ a gyrus cinguli, dorzolaterální prefrontální a nižší frontální části mozkové kůry zapojené v narušení inhibiční kontroly. Přejít k závislosti zahrnuje neuroplastické procesy ve všech těchto strukturách, které mohou začít se změnami v mesolimbicko-dopaminovém systému a pokračovat v kaskádě neuroadaptací z ventrálního striata do zadního striata a orbitofrontální kůry a nakonec dochází k dysregulaci v prefrontální kůře, gyrus cinguli, a „extended“ amygdale. Vymezení neuronálních obvodů, které se účastní rozvíjející se fáze syndromu závislosti, tvoří základ pro heuristické vyhledávání molekulárních, genetických a neurofarmakologických neuroadaptací, které jsou klíčem pro rozvoj a udržování závislosti [40]. Zjednodušená struktura mozku je zobrazena na obr.č. 9.

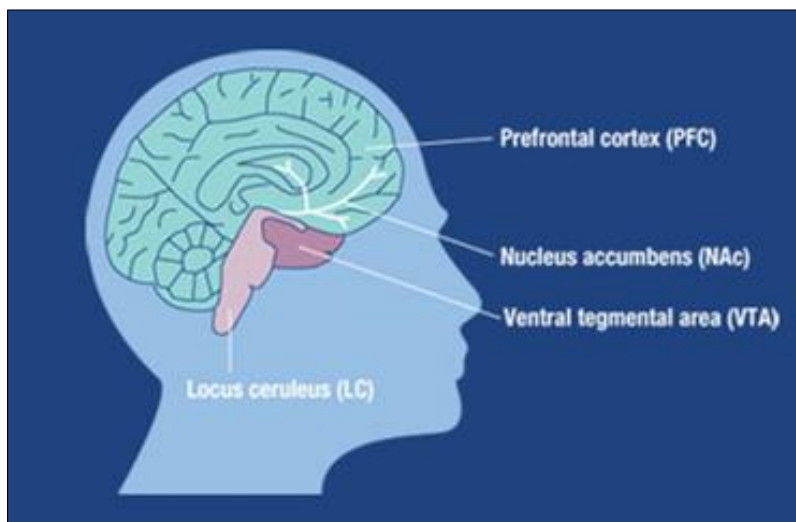
Neuroplasticitou rozumíme souhrn všech funkčních a strukturních změn stavebních jednotek nervového systému, ke kterým dochází v důsledku různých aktivit nervového systému a které zprostředkovávají efektivnější a/nebo adaptivnější zabezpečení těchto aktivit [41].



Obrázek č. 9: Struktura lidského mozku [42]

7.1 Mesolimbický systém odměny

Mesolimbický systém odměny (obr.č. 10) je jedním z mozkových obvodů, který je aktivován opioidy. Po stimulaci μ opioidních receptorů opioidy, dochází k produkci dopaminu buňkami ve VTA a k jeho uvolnění do nucleus accumbens. To způsobuje pocity radosti. Jiné oblasti mozku vytvářejí trvalé záznamy nebo paměťové stopy, které sdružují tyto dobré pocity s okolnostmi a prostředím ve kterém se vyskytují. Tyto vzpomínky často vedou k touze po drogách. Zejména v časných stádiích zneužívání opiátů je stimulace mozkového systému odměny hlavním důvodem pro opakované brání drog. Zpětná vazba z prefrontální kůry (PFC) do VTA pomáhá překonat pokušení k dosažení příjemných pocitů, prostřednictvím činností které mohou být nebezpečné. Tato zpětná vazba je zřejmě narušena u jedinců, kteří se stávají závislími [43].



Obrázek č. 10: Mesolimbický systém odměny [44]

7.2 Ventral tegmental area (VTA)

Ventrální tegmentální oblast je skupina dopaminových neuronů ve středním mozku, které tvoří klíčovou část mozkového systému odměn. Dopaminové neurony vybíhají do nucleus accumbens, amygdaly, prefrontální kůry a dalších struktur předního mozku. Agonisté μ i δ receptorů uplatňují své posilující účinky skrz tuto oblast. Opioidy aktivují opioidní receptory na GABA neuronech a blokují uvolňování GABA. Dopaminové neurony tudíž propouští zvýšené množství dopaminu do NAc, čímž se povzbuzuje centrum odměny [45].

7.3 Nucleus accumbens (NAc)

Nucleus accumbens je součást bazálních ganglií koncového mozku a hraje důležitou roli v uvolňování dopaminu a stimulační činnosti. Je jedním z klíčových center slasti v mozku [43].

Účinek extracelulárního uvolnění dopaminu do NAc při užívání drog je komplikován heterogenními reakcemi jednotlivých podtypů dopaminových receptorů. Skupina dopaminových receptorů obsahuje pět podtypů označovaných D_1 - D_5 , které na základě sekvenční podobnosti, farmakologických profilů a schopnosti stimulovat nebo inhibovat AC můžeme sdružit do dvou širokých rodin D_1 (s podtypy D_1 a D_5) a D_2 (s podtypy D_2 , D_3

a D₄). Ačkoliv agonisté D₁ i D₂ receptorů mají posilující vlastnosti, aktivace receptorů při opětovném užití drogy má odlišné účinky. Stimulace D₂ receptorů v NAc navozuje spouštění drogového relapsu, zatímco drogy stimulující D₁ receptory jeho spouštění blokují. Rozdíly mezi D₁ a D₂ receptory lze nejlépe vysvětlit pomocí posouzení postreceptorových odlišností v přenosu signálu, vyvolaných uvolňováním neurotransmiterů (drogou indukovaných) na drahách druhého posla. D₂ receptory spojením s inhibičními G-proteiny inhibují intracelulární adenylátcyklasu a dochází ke snížení produkce cAMP. D₁ receptory naopak stimulují tvorbu cAMP aktivací G-proteinů stimulujících adenylátcyklasu. Chronická expozice drogám vyvolává up-regulaci dráhy vedoucí k tvorbě cAMP v NAc, s výsledným zvýšením aktivity adenylátcyklasy a následně proteinkinasy. Zdá se, že relativně trvalé snížení intracelulárního cAMP vyvolané stimulací D₂ receptorů při chronickém podávání drogy, může vést ke zvýšené self-administraci, zatímco při stimulaci D₁ receptorů mohou být účinky opačné [46]. Dlouhodobé užívání drog, jako jsou kokain, heroin nebo amfetamin, se zdá být spojeno se sníženou funkcí dopaminu a poklesem D₂ dopaminových receptorů [47]. Rovněž je tomu tak i u morfinu [48]. Studie ukazují, že posilující účinky užívání drog jsou závislé nejen na zvýšení dopaminu, ale také na rychlosti jeho zvyšování. Čím rychleji dochází k jeho zvyšování, tím intenzivnější posilující účinky nastávají. Stimulace μ a δ opioidních receptorů zvyšuje uvolňování dopaminu do NAc, zatímco stimulace κ receptorů uvolňování dopaminu snižuje, což může vést k dysforii [47].

Chronická expozice opiátům vede k aktivaci cAMP response element-binding proteinu (CREB) v nucleus accumbens a centralním jádře amygdaly (CEA). Aktivace CREB psychostimulačními drogami je spojena s demotivujícími příznaky odvykání jako je dysforie, pravděpodobně prostřednictvím působení opioidního peptidu dynorfinu, který se váže na κ opioidní receptory a představuje mechanismus motivační tolerance a závislosti. Opakovaná aktivace CREB podporuje expresi dynorfinu v NAc, snižuje se dopaminová aktivita, což může přispívat k negativním emočním stavům.

Transkripční faktor CREB spolu s dalšími transkripční faktory, které jsou aktivované intracelulárními posly, mění genovou expresi a vytvářejí dlouhodobé změny v expresi proteinů. Akutní podání drogy může vyvolat rychlou (v řádu hodin) aktivaci členů rodiny Fos, jako c-fos, FosB, Fra-1, a Fra-2 v NAc. Další transkripční faktory, izoformy Δ FosB a vysoce stabilní formy FosB, se při opakovaném podávání drogy hromadí delší dobu (v řádu dní). Živočichové s aktivovaným Δ FosB mají zvýšenou citlivost vůči odměňujícím

účinkům drog, Δ FosB mohou být trvalými molekulárními „spínači“, které pomáhají spouštět a udržovat stav závislosti [24].

7.4 Locus coeruleus (LC)

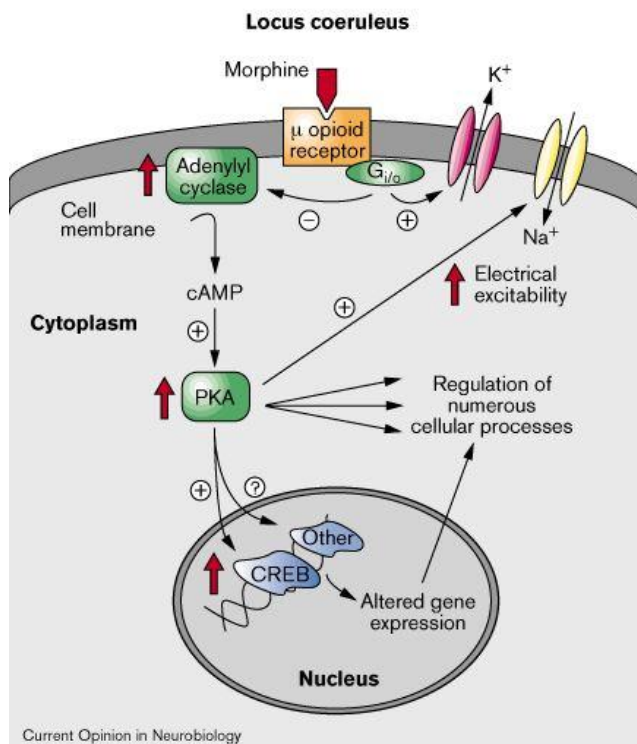
Locus coeruleus je součástí retikulární formace středního mozku, která přijímá a zpracovává smyslové signály ze všech oblastí těla. Podílí se na stavu probuzení a bdělosti.

Závislost na opioidech a některé z úzkostných abstinčních příznaků vyplývají ze změn v důležitém mozkovém systému zahrnující právě oblast locus coeruleus (LC).

Neurony v LC produkují neuropřenašeč - noradrenalin (NA) a distribuují ho díky vysílaným axonům do ostatních částí mozku, kde stimuluje bdělost, dýchání, krevní tlak a pozornost. Po navázání molekuly opioidu na μ receptory nervových buněk v LC, dochází k potlačení uvolňování noradrenalinu, což vede k ospalosti, zpomalenému dýchání a nízkému krevnímu tlaku. To jsou známé účinky intoxikace opioidy. Při opakované expozici opioidům je jejich potlačující vliv kompenzován zvýšenou aktivitou neuronů, v důsledku čehož je uvolňováno zhruba normální množství noradrenalinu a jedinec se cítí normálně [43]. Dochází k up-regulaci dráhy vedoucí k tvorbě cAMP [49]. Pokud opioidy nejsou přítomny, nedochází k potlačení zvýšené činnosti mozkových buněk [43], cAMP kaskáda se stává hyperaktivní [49], což vede k uvolňování nadměrného množství noradrenalinu a u jedince dochází k nervozitě, úzkosti, svalovým křečím a průjmu [43]. Navázáním α_2 agonisty, jako je například klonidin, na α_2 adrenergní receptory dochází ke snížení uvolňování noradrenalinu a ke zmírnění mnoha příznaků abstinčního syndromu [49].

Schéma ilustrující činnost morfinu v locus coeruleus je znázorněno na obr.č. 11. Opiáty intenzivně inhibují neurony v LC zvyšováním vodivosti draslíkových kanálů a snižováním vodivosti sodíkových kanálů přes vazbu s G-proteiny třídy G_i/G_o . Stimulace draslíkových kanálů je zprostředkována přímo interakcí aktivované $G\alpha$ podjednotky s draslíkovým kanálem. Naopak inhibice sodíkových kanálů jde cestou druhého posla, kdy dochází k inhibici adenylátcyklasy. Snížením koncentrace cAMP klesá aktivita proteinkinasy A (PKA) a fosforylace odpovědného kanálu. Inhibicí dráhy cAMP se také snižuje fosforylace mnoha jiných bílkovin a tím dochází k ovlivnění mnoha dalších procesů v neuronu [50].

Chronické podávání morfinu zvyšuje v LC koncentrace adenylátcyklasy typu I a VIII, proteinkinasy A, regulačních podjednotek typu II a několika fosfoproteinů včetně CREB. Tyto změny přispívají ke změnám fenotypu u drogově závislých. Vnitřní dráždivost neuronů v LC je zvýšena zvětšenou aktivitou dráhy cAMP a Na⁺ napětově závislých kanálů, což přispívá k toleranci a závislosti [50].



Obrázek č. 11: Působení opiátů v locus coeruleus [51]

7.5 Ventrální pallidum (VP)

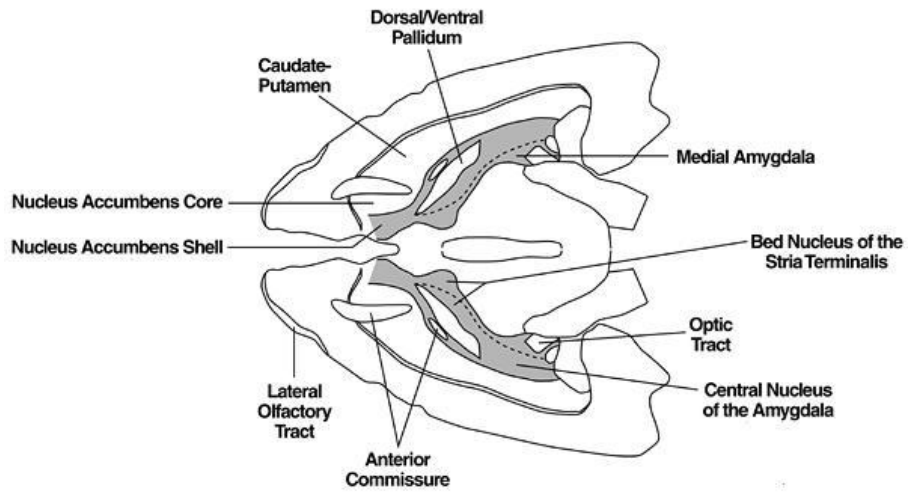
Ventrální pallidum je součástí bazálních ganglií koncového mozku. V posledních letech se stalo středem velkého výzkumného zájmu díky popsání jeho účasti v mechanismu odměny a podnětu motivace. Heimer a Wilson ventrální pallidum poprvé identifikovali v roce 1975 [52]. Ventrální pallidum je součástí globus pallidus, které se podílí na řízení motorických funkcí. Jako hlavní výstup pro limbické signály, bylo ventrální pallidum dříve spojováno právě především s motorickou funkcí, než aby bylo ceněno pro svou vlastní strukturu. Nicméně dostatek fakt nyní nasvědčuje, že hlavní funkce ventrálního pallida je v mechanismu odměny v mozku [52]. Ventrální pallidum je vzájemně propojeno

s ventrální tegmentální oblastí, nucleus accumbens a posílá vlákna do dalších oblastí zapojených do mechanismu drogové odměny, jako je například prefrontální kortex, laterální septum, amygdala a laterální hypothalamus [53].

7.6 Amygdala (AMG)

Amygdala je část mozkového limbického systému, který reguluje emoce. Má zásadní význam pro propojení smyslových zkušeností a citových význačností [54]. Je jednou z nejprimitivnějších částí koncového mozku a hraje rozhodující roli v naší schopnosti zabránit ohrožení a přežít. Vzhledem k tomu, že jsou emoční vzpomínky uloženy v amygdale, mimo naši vědomou kontrolu, může být obtížné je odstranit nebo upravit a mohou negativně ovlivňovat povahu, pocity a ostatní duševní stavy [55]. Amygdala se včetně její části „extended“ amygdaly podílí na posouzení emočních hodnot smyslových podnětů. „Extended“ amygdala se aktivuje, když obličejové podněty přechází od neutrálního výrazu k emočnímu a se změnami v emoční intenzitě smyslových podnětů. Zatímco funkce amygdaly je emoční kódování smyslových podnětů [54].

Nedávné studie dokazují, že „extended“ amygdala (obr.č. 12) může být důležitým substrátem pro změny v systému odměn souvisejícího se závislostí. Je tvořena z bed nucleus stria terminalis (BNST), centrálního jádra amygdaly a mediální zadní oblasti nucleus accumbens (shell NAc). Všechny tyto oblasti sdílejí určité podobnosti. „Extended“ amygdala přijímá četné aferentace z limbických struktur jako je bazolaterální amygdala a hipokampus. Eferenty posílá do mediální části ventrálního pallida a do laterálního hypothalamu. Po akutním podání drogy dochází ke zvýšení extracelulární hladiny dopaminu v shell NAc [56]. Klíčové části „extended“ amygdaly zahrnují nejen neurotransmitery spojené s pozitivním posilujícím účinkem drog, ale také hlavní součásti mozkového stresového systému, souvisejícího s negativním posílením závislosti na drogách [57].



Obrázek č. 12 „Extended“ amygdala [58]

8. ZÁVĚR

Opioidy jsou silně působící analgetika, která se využívají ke zvládnání středně těžké až těžké bolesti nádorového či nenádorového původu. Pro mnoho lidí jsou to nenahraditelné léky, které s sebou však nesou mnoho překážek, jimiž jsou nežádoucí účinky nebo vysoký potenciál pro vznik závislosti. Opioidy jsou však často zneužívány nelegálními uživateli, u kterých dochází ke vzniku závislosti v mnohem větší míře, než u pacientů využívajících opioidy pod dohledem lékařů.

Podle dosavadních poznatků se na vzniku závislosti podílí mesolimbický systém odměny a limbický systém. Mezi hlavní struktury, do kterých je vznik závislosti lokalizován, se řadí prefrontální kortex, ventrální tegmentální oblast, nucleus accumbens, locus coeruleus, ventrální pallidum a amygdala. První tři struktury jsou zapojeny do systému odměny, který hraje důležitou roli zejména v počátcích vzniku závislosti na opioidech. Tento systém je spojován s dopaminem, který se zdá být primárním neuropřenašečem odměny a posilování.

Je ale jisté, že mechanismy vzniku závislosti se budou zkoumat i nadále, protože ne vše je zcela objasněno.

Ačkoliv mají opioidy velký význam a v řadě případů jsou nezastupitelné, měly by se využívat pouze pro medicínské účely. Pokud jsou opioidy správně indikovány, nepůsobují psychickou závislost a postupným vysazováním nebo substituční léčbou se dají zmírnit nebo potlačit abstinenční příznaky.

9. CITOVANÁ LITERATURA

1. **Opioid receptors.** [Online]. [Citace: 2011-04-21]. Dostupné z: <<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=50>>.
2. **Trescot A.M., Datta S., Lee M., Hansen H.** Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008, 11(2):133-153.
3. **Papaver somniferum.** [Online]. [Citace: 2010-11-20]. Dostupné z: <<http://luirig.altervista.org/cpm/albums/britton-brown-1/britt-0626-papaver-somniferum.jpg>>.
4. **Rothman R.B., Prisinzano T.E.** Salvinorin a analogs as probes in opioid pharmacology. *Chem review* 2008, 108(5):1732-43.
5. **Minařík J.** Opium. [Online]. [Citace: 2011-03-10]. Dostupné z: <<http://www.drogovaporadna.cz/opiaty/opium.html>>.
6. **Trescot A.M., Glaser S.E., Hansen H., Benyamin R., Patel S., Manchikanti L.** Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2008, 11(2):181-200.
7. **Vella-Brincat J., Macleod A.D.** Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2007, 21(1):15-25.
8. **Le Merrer J., Becker J.A., Befort K., Kieffer B.L.** Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological review* 2009, 89(4):1379-412.
9. **Kalina K., Adameček D., Bartošíková I., Bayer D., Bém P.** Drogy a drogové závislosti 1. [Online]. 2003, [Citace: 2011-04-05]. Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/pdf/drogy_a_drog_zavislosti_dil1.pdf>.
10. **Trescot A.M., Boswell M.V., Atluri S.L., Hansen H.C., Deer T.R.** Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006, 9(1):1-40.
11. **Lejčko J.** Silné opioidy v léčbě chronické bolesti. *Neurol.pro praxi* 2006, 3:141-144.
12. **Helm S., Trescot A.M., Colson J., Sehgal N., Silverman S.** Opioid antagonists, partial agonists and agonists/antagonists: The role of office-based detoxification. *Pain Physician* 2008, 11(2):225-35.

13. **Vzorec morfinu.** [Online]. [Citace: 2011-05-11]. Dostupné z: <<http://www.opioids.com/morphine/structure.html>>.
14. **Armstrong S.C., Wynn G.H., Sandson N.B.** Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. *Psychosomatics* 2009, 50(2):169-76.
15. **Vuong C., Van Uum S., O'Dell L.E., Lutfy K., Friedman T.C.** The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine reviews* 2010, 31(1):98-132.
16. **Poeknapo C., Schmidt J., Brandsch M., Dräger B., Zenk M.H.** Endogenous formation of morphine in human cells. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA*. 2004, 101(39):14091-6.
17. **Taylor D.R.** The pharmacology of fentanyl and its impact on pain management: lipid solubility. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 2005, 7(2).
18. **Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.** Farmakologie a toxikologie. *Překlad 15., zcela přepracovaného vydání*. Grada Publishing 2004.
19. **Vzorec kodeinu.** [Online]. [Citace: 2010-12-10]. Dostupné z: <<http://web.vscht.cz/kutnas/es2.html>>.
20. **Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan S.** Endogenous opioids: Their physiological role and receptors. *Global Journal of Pharmacology* 2009, 3(3):149-153.
21. **Miller R.J., Cuatrecasas P.** The enkephalins. Peptides with morphine-like activity. *Naturwissenschaften* 1978, 65(10):507-14.
22. **Marcotte I., Separovic F., Auger M., Gagne S.M.** A multidimensional ¹H NMR investigation of the conformation of methionine-enkephalin in fast-tumbling bicelles. *Biophysical Journal* 2004, 86(3):1587-1600.
23. **Hartwig A.C.** Peripheral beta endorphin and pain modulation. *Anesthesia progress* 1991, 38(3):75-78.
24. **Koob G.F.** A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008, 59(1):11–34.
25. **Shalev U., Erb S., Shaham Y.** Role of CRF and other neuropeptides in stress-induced reinstatement of drug seeking. *Brain research* 2010, 1314:15-28.

26. **Fichna J., Janecka A., Costentin J., Jean-Claude Do Rego.** The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacological review* 2007, 59(1):88-123.
27. **Mollereau C., Simons M.J., Soulaire P., Liners F., Vassart G., Meunier J.C., Parmentier M.** Structure, tissue distribution, and chromosomal localization of the prepronociceptin gene. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA* 1996, 93(16):8666-8670.
28. **Šedý O, Didden W.** Budoucí možnosti genové terapie bolesti. *Neurologie pro praxi* 2006, 7(2):90-93.
29. **Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L.** Opioid receptors. *Annual review of biochemistry* 2004, 73:953-90.
30. **Vaughan C.W., Christie M.J.** Increase by the ORL1 receptor (opioid receptor-like1) ligand, nociceptin, of inwardly rectifying K conductance in dorsal raphe nucleus neurones. *Br J Pharmacol* 1996, 117(8):1609-11.
31. **Finley M.J., Happel C.M., Kaminsky D.E., Rogers T.J.** Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cellular Immunology* 2008, 252(1-2):146-154.
32. **Lohse M.J., Hein P., Hoffmann C., Nikolaev V.O., Vilardaga J.P., Bünemann M.** Kinetics of G-protein-coupled receptor signals in intact cells. *British journal of pharmacology* 2008, 153(1):125-132.
33. **Tuteja N.** Signaling through G protein coupled receptors. *Plant Signaling & Behavior* 2009, 4(10):942-947.
34. **Chahl L.A.** Opioids - mechanisms of action. *Aust Prescr* 1996, 19:63-5.
35. **Christie M.J.** Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British journal of pharmacology* 2008, 154(2):384-96.
36. **Koob G.F.** Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* 2009, 56(1):18-31.
37. **Koob G.F., Le Moal M.** Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical transaction of the royal society of London* 2008, 363(1507):3113-23.

38. **Coluzzi F., Pappagallo M.** Opioid therapy for chronic noncancer pain: practise guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva Anestesiol* 2005, 71(7-8):425-33.
39. **Koob G.F., Bloom F.E.** Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988, 242(4879):715-23.
40. **Koob G.F., Volkow N.D.** Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35(1):217-238.
41. **Rakús A.** Neuroplasticita. *Neurol. pro praxi* 2009, 10(2):83–85.
42. **Struktura lidského mozku.** [Online]. [Citace: 2011-03-30]. Dostupné z: <<http://thjuland.tripod.com/9/brain-limbic.jpg>>.
43. **Kosten T.R., George T.P.** The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Science & practise perspective* 2002, 1(1):13-20.
44. **Mesolimbický systém odměny.** [Online]. [Citace: 2011-03-24]. Dostupné z: <<http://www.recoverfromheroin.co.uk/img/brain-and-head.jpg>>.
45. **Vetulani J.** Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Polish Journal of Pharmacology* 2001, 53(4):303-17.
46. **Adinoff B.** Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harvard review of psychiatry* 2004, 12(6):305-320.
47. **Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Swanson J.M., Telang F.** Dopamine in drug abuse and addiction. *Archives of neurology* 2007, 64(11):1575-1579.
48. **Lingford-Hughes A.R., Davies S.J.C., McIver S., Williams T.M., Daghli M.R.C., Nutt D.J.** Addiction. *British Medical Bulletin* 2003, 65(1):209-222.
49. **Reid A., Lingford-Hughes A.R.** Neuropharmacology of addiction. *Psychiatry* 2006, Vol. 5, Issue 12, 449-454.
50. **Nestler E.J., Aghajanian G.K.** Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997, 278(5335):58-63.
51. **Působení opiátů v LC.** [Online]. [Citace: 2011-03-15]. Dostupné z: <http://www.unifr.ch/biochem/assets/images/dreyer/research/opioids/morphine_action1.jpg>.

52. **Smith K.S., Tindell A.J., Aldridge J.W., Berridge K.C.** Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behavioural brain research* 2009 , 196(2):155-67.
53. **Panagis G., Nomikos G.G., Miliaressis E., Chergui K., Kastellakis A., Svensson T.H., Spyraiki C.** Ventral pallidum self-stimulation induces stimulus dependent increase in c-fos expression in reward-related brain regions. *Neuroscience* 1997, 77(1):175-86.
54. **Fudge J.L., Emiliano A.B.** The extended amygdala and the dopamine system: another piece of the dopamine puzzle. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2003, 15(3):306-16.
55. **Glannon W.** Psychopharmacology and memory. *Journal of medical ethics* 2006, 32(2):74–78.
56. **Koob G.F.** Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on extended amygdala. *European Neuropsychopharmacology* 2003, 13(6):442-452.
57. **Koob G.F.** Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain research* 2009, 1293:61-75.
58. **Extended amygdala.** [Online]. [Citace: 2011-04-02]. Dostupné z: <<http://people.usd.edu/~cliff/Courses/Behavioral%20Neuroscience/Fear/FCfigs/horiz%20ext%20amygdala%20rat.gif>>.