

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Oldřiška Hofmannová

Vliv užívání návykových drog na vývoj plodu

Effect of addictive drugs on prenatal development

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Peterka, DrSc
Praha 2013

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 dne

.....

Poděkování

Touto cestou bych chtěla poděkovat všem, co mě podporovali nejen při psaní této práce, ale i po celou dobu mého studia. Velký dík patří mému školiteli doc. MUDr. Miroslavu Peterkovi, DrSc za věnovaný čas, cenné rady a zkušenosti. Také bych chtěla poděkovat všem autorům, kteří byli ochotni poslat mi na moji žádost své články.

Abstrakt

Užívání návykových látek je celosvětově dlouhodobý problém. Tato práce shrnuje obecné poznatky o účincích stimulačních látek, opiátů a halucinogenů a zaměřuje se na nejčastěji nelegálně užívané zástupce jednotlivých skupin: kokain, amfetaminy, heroin, LSD. Všechny tyto látky působí negativně na matku i její plod. Některé z návykových látek ovlivňují průběh těhotenství i porodu, zvyšují mortalitu plodu a morbiditu novorozenců. Prenatální vystavení návykovým látkám může ovlivnit porodní hmotnost, délku, obvod hlavy, jeho další růst a chování v pozdějším věku. Některé drogy mohou po porodu vyvolat u dítěte novorozenecký abstinenční syndrom, který může vést bez lékařské péče až ke smrti novorozence.

Klíčová slova: vliv drog na plod, abusus drog, prenatální expozice, drogy, těhotenství, plod, kokain, amfetaminy, heroin, LSD.

Abstract

Substance abuse is long-term worldwide problem. This thesis summarizes findings about the effects of stimulants, opiates and hallucinogens and focuses on the most commonly used illegal representatives of individual groups: cocaine, amphetamines, heroin and LSD. All these substances have negative effect on both mother and her fetus. Some of addictive substances can influence pregnancy and childbirth. There is also higher risk of fetus mortality and morbidity of the new born baby. Prenatal exposure to addictive substances could have influence on the birth weight, length, head circumference, its further growth and behavior. Some drugs can cause neonatal abstinent syndrome which can lead without prenatal care to death of newborn.

Key words: drugs impact on fetus, drug abuse, prenatal exposure, pregnancy, fetus, cocaine, amphetamines, heroin, LSD.

OBSAH

Seznam zkratk	2
1. ÚVOD	3
2. Embryotoxicita	4
2.1 Smrt zárodku	4
2.2 Vývojové vady	4
2.2.1 Vrozené vady	4
2.2.2 Příčiny vrozených vad	4
2.3 Intrauterinní růstová retardace	5
2.4 Faktory vnějšího prostředí	5
3. Návykové látky - drogy	6
3.1 Obecné rozdělení návykových látek	7
3.1.1 Psychostimulancia	7
3.1.2 Halucinogeny	8
3.1.3 Opioida	8
3.2 Mechanismus průniku drog přes placentu	9
4. Užívání drog a komplikace během těhotenství	10
4.1 Kokain	10
4.1.1 Zdravotní komplikace u těhotných žen	11
4.1.2 Důsledky prenatálního vystavení kokainu na lidský plod	12
4.1.3 Experimentální studie na zvířatech	18
4.2 Amfetaminy	19
4.2.1 Zdravotní komplikace matek	20
4.2.2 Dopad prenatálního vystavení amfetaminům na lidský plod	20
4.2.3 Experimentální studie na zvířatech	22
4.3 Heroin	22
4.3.1 Dopad prenatálního vystavení opiátům na lidský plod	23
4.4 LSD	25
4.4.1 Důsledky podávání LSD zvířecím subjektům	25
4.4.2 Následky prenatálního vystavení LSD na lidský plod	26
4.5 Prevence drogové závislosti	26
4.5.1 Primární prevence	27
4.5.2 Sekundární prevence	27
4.5.3 Terciární prevence	27
4.5.4 Toxikologická vyšetření	27
5. ZÁVĚR	29
6. LITERATURA	30

Seznam zkratk

BSID	Bayley Scales of Infant Development
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervová soustava
DVK	děti vystavené kokainu
HKP	hyperkinetická porucha
IUGR	intrauterinní růstová retardace
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
MA	metamfetamin
MVI	mentální vývojový index
NAS	novorozenecký abstinční syndrom
PVI	psychomotorický vývojový syndrom
SGA	small gestation age
VV	vrozená vada
WHO	World Health Organization

1. ÚVOD

Užívání drog je celosvětově dlouhodobým problémem. Literární záznamy ukazují, že již staří Inkové si uvědomovali účinky koky, kterou uctívaly jako posvátnou rostlinu a využívaly ji i jako utišující lék při operacích. S rozvojem nových léků, které jsou často prekurzory syntetických drog, se užívání drog stalo jedním z nejvíce rozšířených problémů společnosti. Drogy především rostlinného původu mají řadu pozitivních účinků na lidské tělo, ale s novou technologií výroby a rostoucí čistotou drog se z nich stávají nebezpečné návykové látky. Další problém nastává, když se čisté drogy opětovně ředí jinými látkami, které také mohou mít škodlivé účinky. Řada drog způsobuje syndrom závislosti, který má negativní vliv na chování jedince např. krádeže, prostituce. V případě těhotných žen se jedná i o nedostatečnou nebo žádnou prenatální péči. Budoucí matky nemají často zájem o kontroly u lékaře nebo si ani neuvědomují, že mohou být těhotné. Užívání drog také zvyšuje riziko přenosu různých onemocnění nejen na matku, ale i na dítě.

Návykové látky mohou přímo i nepřímo působit na fyziologický stav matky i plodu. Mezi nepřímé účinky se zařazuje nedostatečné prokrvení placenty a špatný přísun kyslíku plodu, což může být následek přímého účinku drog např. vazokonstrikce cév.

Cílem mé práce je udělat literární rešerši na téma jaký vliv má užívání drog na vývoj plodu a shrnout poznatky z klinických a experimentálních dat. V mé práci se zaměřuji na dlouhodobě známé celosvětově nejvíce rozšířené zástupce tzv. tvrdých drog, které rozdělují podle jejich účinků na psychiku jedince.

2. Embryotoxicita

Embryotoxicitu mohou vyvolat genetické a vnější faktory prostředí (teratogeny). Expozice teratogenu může způsobit smrt zárodku, vrozené vady, růstovou retardaci nebo jejich kombinaci (Frias, Gilbert-Barness, 2008).

2.1 Smrt zárodku

Smrt zárodku, tzv. letalita nastává u těžce poškozených zárodků během prvních dvou týdnů až v 50 % případů. K spontánnímu potratu dochází častěji v rámci embryonálního období do 8. týdne těhotenství, může ale nastat i později v průběhu celého těhotenství. (Moore, Persaud, 2007; Peterka, Novotná, 2010).

2.2 Vývojové vady

Vývojová vada je jakákoliv strukturní nebo i funkční abnormalita, která vzniká v průběhu těhotenství. Pokud dojde při vývojovém procesu k anomálii a vzniku vývojové vady, může dojít až ke spontánnímu potratu zárodku. V případě, že se jedinci s vývojovou vadou dožijí porodu, používá se pro ni označení vada vrozená (Peterka, Novotná, 2010).

2.2.1 Vrozené vady

Vrozená vada je trvalá odchylka strukturní, funkční či metabolické povahy, vznikající narušením normálního prenatalního vývoje jedince, která je přítomná při narození jedince. Vrozené vady, které se manifestují v rámci organismu, orgánových soustav nebo orgánů, patří mezi velké VV. Manifestují se velkými dobře viditelnými strukturními abnormalitami. Malé VV můžeme pozorovat na subcelulární, buněčné nebo tkáňové úrovni a většinou se ve výsledku projeví jako funkční defekty především mozku a očí (Moore, Persaud, 2007; Šípek et al., 2012).

2.2.2 Příčiny vrozených vad

Vrozené vady podle příčiny vzniku vady dělíme na vady vyvolané genetickými faktory, které způsobují přibližně 20 % vrozených vad a vady způsobené vnějšími faktory. Vnější faktory jsou odpovědné za 5–10 % vad. Kombinace těchto dvou faktorů způsobuje kolem 20–25 % vrozených vad a zbylých 50–60 % nemá jasnou příčinu (Moore, Persaud, 2007)

2.3 Intrauterinní růstová retardace

Růstová retardace může být zapříčiněna kdykoliv v průběhu těhotenství. Intrauterinní růstová retardace (IUGR) nastává, jestliže plod nedosahuje svého růstového potenciálu a jeho odhadovaná hmotnost je pod 10. percentilem pro daný gestační věk. Může se vyskytovat i v kombinaci se strukturální vadou. Děti s růstovým deficitem mají v porovnání se zdravými větší nemocnost a mortalitu. Novorozenci, kteří se narodí v termínu porodu, a přesto mají nízkou porodní hmotnost, se označují jako - novorozenci malí na svůj gestační věk - small for gestational age (SGA). Narození SGA novorozence má více příčin může se jednat např. o následek intrauterinní růstové retardace, která vzniká prenatálně jako následek hypoxie plodu, špatné výživy, nemocí. Mezi SGA nelze počítat novorozence s nízkou porodní vahou, které se narodili rodičům malého vzrůstu (WHO, 1995; Peleg et al., 1998; Dlouhá, Kučerová, 2009; Kliegman et al., 2011).

2.4 Faktory vnějšího prostředí

Teratogeny se rozlišují na fyzikální, chemické a biologické (Peterka, Novotná, 2010).

Vznik a závažnost vývojové vady závisí na dávce teratogenu, fázi vývoje zárodku a genotypu zárodku. Teratogeny působící první dva týdny těhotenství zárodek buď usmrtí, nebo je jejich negativní účinek kompenzován regeneračními schopnosti embrya a nezpůsobují v tomto období žádné vrozené vady. Během období organogeneze (do 8. týdne od oplození), kdy se formují tkáně a orgány, mohou teratogeny způsobit těžké vrozené vady. Menší anomálie a funkční poruchy jsou častěji důsledkem narušení vývoje plodu během fetální periody. Tkáně, orgány a orgánové systémy mají kritická období tzv. kritické periody, během kterých může být jejich vývoj narušen. Pokud je teratogen podán po skončení kritické periody dotyčné tkáně nebo orgánu, neměl by být vývojový defekt vyvolán. Závažnost a typ vrozené vady záleží na tom, která část tkáně či orgánu zárodku je nejvíce citlivá v době působení teratogenu. Senzitivní perioda je doba nejvyšší citlivosti diferencujících buněk tkáně/orgánu k podání teratogenu, pokud se toto období překrývá s kritickou periodou tkáně/orgánu vzniká vrozená vada (Brent, 2001; Moore, Persaud, 2007; Peterka, Novotná, 2010).

		Embryonální perioda (týdny)						Fetální perioda (týdny)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	20	38
Perioda dělení, zygoty, implantace embrya, gastrulace		defekty neurální trubice						mentální retardace CNS					
		TA, DSS, DKS			srdce								
		hluchota						ucho					
		mikroftalmie, katarakty, glaukom						oči					
		hypoplazie						zuby					
		rozštěp patra						patro					
		rozštěp rtu						ret					
		amelie			horní končetiny								
		amelie			dolní končetiny								
		maskulinizace						zevní genitálie					
	smrt, spontánní potrat	Těžké vrozené vady						Funkční defekty, malé malformace					

Obr.1. Kritické periody vývoje člověka. Červená pole - vysoce citlivé období, vznik těžkých vývojových vad; modrá pole- málo citlivé období, vznik lehkých vad nebo funkčních defektů. TA - truncus arteriosus; DSS - defekt síňového septa; DKS - defekt komorového septa Upraveno podle: (Moore, Persaud, 2007)

3. Návykové látky - drogy

Za návykové látky se považují sloučeniny, skupiny sloučenin, jakékoliv omamné látky přírodní či syntetické povahy, které mají schopnost vyvolat psychotropní efekt a potenciálně vznik látkové závislosti. Psychotropní efekt mění prožívání reality a ovlivňuje vnímání světa. Při dlouhodobém užívání těchto látek se může vytvořit psychická nebo fyzická závislost na dané látce (O'Brien, 2006; Dvořáček, 2008).

Závislost na návykových látkách se považuje za závažné onemocnění tzv. syndrom závislosti s velkou pravděpodobností recidivy. Jedná se o souhrn projevů vyvíjejících se po opakovaném užití návykové látky, Touha po další dávce drogy je tak silná, že se prioritou uživatele stává získání drogy oproti jiným aktivitám a závazkům (*Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů* [online])

Drogová závislost se vyznačuje třemi hlavními rysy: psychická závislost, fyzická závislost a tolerance (Tab.1). Při psychické závislosti má jedinec nutkavou potřebu další dávky, což se projevuje často nemorálním chováním při jejím získávání. Fyzická (somatická) závislost je znatelná po odbourání látky z organismu nebo po podání antagonistické sloučeniny, kdy nastane odvykací stav. Tento stav je provázen abstinencií příznaky,

mezi které patří i poruchy vědomí. Při opakovaném užívání drogy může nastat tolerance, která vede k snižování účinku dané látky. K dosažení stejného efektu při dalším užití je nutné navýšit dávku (Hynie, 2001; Gresch et al., 2005; O'Brien, 2006)

3.1 Obecné rozdělení návykových látek

Drogy se dělí podle několika kritérií. Můžeme je rozdělit podle míry rizika na tvrdé a měkké drogy nebo podle účinku na psychiku (Tab.1).

Tab. 1. Rozdělení drog podle účinku na psychiku s vyznačenou mírou psychické a fyzické závislosti a možnosti vzniku tolerance (Minařík, 2008).

Látka	Psychická závislost	Fyzická závislost	Vzestup tolerance
Stimulancia	silná	Nevzniká	silný
Amfetamin	+++	-	+++
Kokain	+++	-	++
Tlumivé látky	silná	Silná	silný
Opiáty	++++	++++	++++
Alkohol	+++	+++	++
Halucinogeny	slabá nebo žádná	Nevzniká	mírný
LSD	++	-	++
Marihuana	++	-	-
Psilocybin	+	-	+

3.1.1 Psychostimulancia

Psychostimulancia neboli stimulační látky se projevují nefyziologickým budivým účinkem. Stimulují duševní i tělesný výkon, zvyšují úroveň bdělosti a zrychlují tok myšlenek. Vyšší jednorázové a kumulativní dávky zvyšují úzkost, mohou mít halucinogenní účinky a vyvolat křeče, u některých jedinců způsobují euforii. Dále často nastává zvýšený pocit síly a energie a snižuje se chuť k jídlu. Zvýšené a urychlené myšlení je většinou na úkor jeho kvality. Objevují se nové představy a myšlenky, dochází ke ztrátě kontroly v posuzování reality vlastních fyzických i psychických hranic (Hynie, 2001).

Psychostimulancia mají řadu nežádoucích účinků. Krátkodobě vyvolávají u jedinců strach, úzkost, pocity ohrožení a pronásledování. Z fyzického hlediska způsobují přetížení krevního oběhu, zvracení, rozšíření zornic očí bez reakce na světlo. Při chronickém užívání je viditelné zhubnutí až o 10 kg za měsíc v důsledku nechutenství. Organismus reaguje obdobně jako při stresové reakci. Důsledkem předávkování může být smrt způsobená poškozením srdce: infarkt, arytmie (Minařík, 2003; Dvořáček, 2008).

Do této skupiny patří zejména „budivé aminy“, amfetamin, metamfetamin (pervitin), kokain, efedrin (Horák et al., 2004). Řada z těchto látek může mít podobné účinky halucinogenům, proto je složité jejich přesné zařazení do skupin.

3.1.2 Halucinogeny

Halucinogeny (psychedelika) jsou přírodní a syntetické látky, které vyvolávají přechodné psychotické stavy, halucinace (neexistující vjemy, snové myšlenky, depersonalizace) či změny vědomí. Halucinogeny fungují jako agonisté i antagonisté neurotransmiterů CNS. Váží se především místo serotoninu, dopaminu, noradrenalinu. Psychedelika mají specifické účinky na psychiku jedince, které mohou vyústit v dlouhodobé psychózy rozdílné intenzity a stát se spouštěčem různých psychických poruch například schizofrenie. Časté jsou paranoidní stavy provázené změnou nálady (euforie, deprese, strach) a myšlení (Cohen, 1960; Aghajanian, 1994; Hynie, 2001; Horák et al., 2004).

Účinky psychedelik závisí na jeho dávce a duševním rozpoložení jedince. Při vyšší dávce se objevují obrazové i sluchové přeludy, dochází k záměně jejich percepce (slyšení barev, vidění hudby), znásobí se vnímání doteku a emocí. Intoxikovaní ztrácí pojem o čase a prostoru. Mohou se objevit nežádoucí účinky, mezi které patří: tachykardie, hypertenze, mydriáza, bolesti hlavy, zvracení, zimnice, deprese, změny osobnosti. Dlouhodobí uživatelé po odeznění účinku mívají „posthalucinogenní“ poruchu vnímání, flashbacky, fobie (agorafobie), stavy úzkosti a paniky (Gold, 1994; Smith, Seymour, 1994). Pravděpodobnost úmrtí z předávkování u většiny drog této skupiny není příliš vysoká (Hollister, 1984).

Do této podskupiny patří LSD, fencyklidin (andělský prach), organického původu je například psilocybin, meskalin a durman (Dvořáček, 2008).

3.1.3 Opioida

Opiáty patří mezi silná analgetika, která působí přes opioidní receptory v centrální i periferní nervové soustavě. Váží se na receptory endogenních opioidů, enkefalinů, endorfinů a dynorfinů, které se v těle běžně vyskytují. Opioidní analgetika selektivně ovlivňují vnímání bolestivých podnětů, zamezují určení místa bolesti, zvyšují práh bolesti a způsobují ospalost. Ve vyšších dávkách mohou vyvolat tichou euforii. Utlumení nervového systému může vést k nedostatečné ventilaci plic, a proto k snížené výměně dýchacích plynů. Dochází k zpomalení srdeční akce a zúžení zornic. Jedním z viditelných příznaků je svědění, uživatel se škrábe po celém těle i v bezvědomí. Opiáty zvyšují tonus dělohy, což může v konečném

důsledku způsobit potrat. Zvyšují také tlak ve žlučníku, přičemž může dojít až k jeho ruptuře (Hynie, 2001; Horák et al., 2004; Gutstein, Akil, 2006)

Na tyto látky vzniká poměrně rychle silná psychická i fyzická závislost, což způsobuje vážné problémy při odvykání (v těžších případech kolaps až smrt). Vznik závislosti souvisí především s aktivací μ receptorů, které posléze inhibují tvorbu cAMP a dalších složek kaskády. U dlouhodobě závislých vzniká tolerance na předchozí dávky, jejich postupným zvyšováním jsou schopni snést pro začátečníky smrtelnou denní dávku. Při předávkování dochází nejprve k hlubokému spánku, ten se vyvíjí v kóma, zrychlí se tep, je patrná cyanotická kůže a pouze povrchové dýchání. Bez léčby dochází kvůli obrně dechového centra do 8–48 hodin ke smrti (Dvořáček, 2008). U novorozence se může krátce po jeho narození projevit novorozenecký abstinenční syndrom (NAS). Již při dávkách, které ještě nepůsobí na matčinu dýchací soustavu, může dojít k depresi dýchání u plodu (Hynie, 2001).

K opiátům řadíme organické sloučeniny získávané z nezralých makovic, především morfin, jeho deriváty a kodein. Do syntetické skupiny spadá heroin, methadon a buprenorfin.

3.2 Mechanismus průniku drog přes placentu

Placenta se vyvíjí od 16. dne po oplodnění a zaujímá 20–30 % vnitřního povrchu dělohy. Funkcí placenty je zprostředkovat výměnu kyslíku, živin a produktů metabolismu mezi krví matky a plodu, jejichž krevní oběhy zůstávají přísně odděleny. Placentární bariéra vytváří semipermeabilní lipidovou membránu s aktivními přenašeči. Umožňuje pasivní i aktivní transport, usnadněnou difuzi, fagocytózu a pinocytózu. Hlavní transportní cestou pro většinu drog, je díky jejich malé velikosti a rozpustnosti v tucích, pasivní difúze. Množství látky přenášené pasivní difuzí je závislé na koncentraci dané látky v matčině krevním oběhu. Jak ochotně bude látka prostupovat placentární membránou, závisí na vlastnostech látky i placenty (Pacifici, Nottoli, 1995; Syme et al., 2004).

Mezi faktory ovlivňující rychlost transportu látky patří tloušťka a plocha povrchu placentární membrány, velikost molekul látek, vazba na plazmatické bílkoviny, poměr pH matky a plodu, účinnost aktivního transportu. Hlavním a téměř jediným problémem pro sloučeniny poměrně dobře rozpustné v tucích je rychlost průtoku placentární krve (Mihaly, Morgan, 1983; Szeto, 1993). Aktivní transport je možný až v desátém týdnu těhotenství. Je zajišťován pomocí proteinových přenašečů (pump), které vyžadují energii. Drogy přenášené aktivním transportem jsou často strukturně podobné endogenním látkám (Ganapathy et al., 1999).

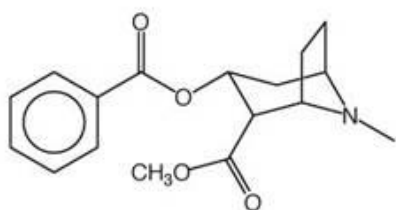
Rozdílnost účinků látky závisí také na periodicitě v užívání drogy. Při jednorázové dávce nejprve koncentrace látky v plodu narůstá díky kladnému koncentračnímu gradientu matka-plod. Maximální koncentrace látky v těle plodu nastává v okamžiku vyrovnání vzájemných koncentrací. Doba, za kterou je dosaženo právě nejvyšší možné hladiny, je u různých látek velice variabilní, například pro opiáty se po intravenózním podání pohybuje kolem 2 minut. V případě jiných látek nemusí k vyrovnání koncentrací u matky a plodu dojít ani po 2 hodinách. Hladina látky v plodu tedy závisí i na rychlosti matčina eliminačního procesu. Odbourávání látky z organismu dítěte je z převážné části řízeno eliminačními procesy matky. Dále bylo zjištěno, že poločas eliminace je u matky i plodu stejný. To znamená, že v případě plodu, je převládající eliminační cestou pro látky rozpustné v tucích, placentární clearance. Jednou z hlavních příčin odchylek během těhotenství je tedy různá schopnost zpětného vylučování látek z organismu (Szeto, 1993).

Placenta je považována za orgán, který zprostředkovává metabolické procesy detoxifikace a přeměnu výchozí látky na její metabolity (i toxické). V některých studiích se však uvádí, že ve srovnání s játry plodu má placenta po intoxifikaci na metabolismus drog, pravděpodobně jen velmi omezený dopad (Morgan, 1997). Pokud je organismus vystaven toxické látce opakovaně, tak kromě propustnosti placentární bariéry a rychlosti matčiných eliminačních procesů, závisí na eliminačních schopnostech plodu a na vazebných proteinech v plasmě dítěte i matky, jejichž zastoupení se mění v závislosti na gestačním věku (Szeto, 1993).

4. Užívání drog a komplikace během těhotenství

Důsledky užívání drog mohou být patrné na matce i na novorozeném dítěti. Nejde pouze o případy chronického užívání dané látky, ale i jednorázová dávka může ovlivnit průběh těhotenství.

4.1 Kokain



Obr. 2. Strukturní vzorec kokainu.

Kokain (benzoylmethylecgonine) je alkaloid izolovaný z listů stromu *Erythroxylon coca*, který pochází z vlhkých pralesů pásu And Bolívie a Peru. Strom je dnes rozšířen téměř v celé Jižní Americe a v menší míře na některých dalších kontinentech. Mezi narkomany se používají spíše jeho slangové názvy např. Charlie, vločka, sníh, bílá paní, koks (Warner, 1993; Brownlow, Pappachan, 2002).

Z chemického hlediska se vyskytuje ve dvou formách, jako kokain hydrochlorid, který se užívá intravenózní aplikací, inhalací a může být vstřebán přes mukózní výstelku ústní dutiny. Hydrochlorid kokainu je volně rozpustný ve vodě, ale i v tucích. Dalším způsobem aplikace je kouření volné báze kokainu tzv. cracku, což je nejběžnější způsob aplikace. Crack je krystalická látka bez barvy a zápachu. Je rozpustný v etheru, alkoholu a acetonu, nikoli ve vodě. Připravuje se zahřátím hydrochloridu kokainu s jedlou sodou a vodou. Metabolity kokainu jsou nejčastěji ecgonin methyl ester a benzoylecgonin, tyto deriváty jsou také důležité pro následné ověření, zda kokain požil i plod. Kokain má poločas eliminace 0,7 až 1,5 hodiny, ale jeho metabolity mohou mít poločas eliminace 2,5 až 7,5 h, dle způsobu a místa eliminace (Fleming et al., 1990; Szeto, 1993; Brownlow, Pappachan, 2002).

Kokain patří mezi agonisty katecholaminů, blokuje zpětný příjem katecholaminů (adrenalin, noradrenalin, dopamin) do nervových zakončení, tím se zvyšuje jejich koncentrace v synaptické štěrbině a zesiluje jejich účinek (Sabra et al., 2000; Brownlow, Pappachan, 2002). Uvádí se, že kokain je nejstarší známé lokální anestetikum, což je způsobeno blokací napětově ovládaných sodných kanálů v nervových buňkách. Přibližně po jednom týdnu užívání (v závislosti na dávce, délce a četnosti) se vyvíjí u jedince tolerance (Warner, 1993; Hammer et al., 1997).

4.1.1 Zdravotní komplikace u těhotných žen.

Kokain způsobuje celou řadu nežádoucích účinků postihujících velké množství orgánů a fyziologických procesů. Vzhledem ke skutečnosti, že většina narkomanů neužívá pouze jednu drogu, ale ve stejnou dobu pije alkohol, kouří nebo bere více drog, je velice těžké odlišit komplikace způsobené pouze kokainem. Důležité jsou účinky, které ovlivňují chování matky, protože mohou vést k chování ohrožující sebe, plod i okolí. Kokain může zapříčinit přechodné psychózy, zvýšené sebevědomí, nevyrovnané a násilné chování, nedostatečnou soudnost, úzkostné stavy, pocity paniky, deprese, potlačení potřeby spánku a příjmu potravy (Warner, 1993; Brownlow, Pappachan, 2002). Jedním z hlavních nežádoucích účinků je vazokonstrikce, která může vyústit až v infarkt myokardu. Zúžení cév nastává i v případě děložních a placentárních cév, což způsobuje hypoxii u plodu (Smith et al., 1987; Ganapathy

et al., 1999). Zvýšená kontraktilita dělohy, způsobená vysokou koncentrací katecholaminů, je odpovědná za vyšší riziko abrupce placenty (Volpe, 1992). Kouření cracku může navíc způsobovat různá plicní onemocnění.

Tab. 2. Závažné nežádoucí účinky a jejich komplikace spojené s užíváním kokainu. Použité zdroje (Nanji, Filipenko, 1984; Smith et al., 1987; Dixon, 1989; Minor et al., 1991; Dusick et al., 1993; Heesch et al., 1996; Fessler et al., 1997)

Neurologické	Migrenózní bolesti hlavy Generalizované křečové záchvaty Ischemická, hemoragická cévní mozková příhoda Otok mozku Zástava dechu
Kardiovaskulární	Bolest na hrudi Infarkt myokardu Arytmie, fibrilace, tachykardie Hypertenze Kardiomyopatie Cévní trombóza Ruptura aneurysma Zrychlený tep Vazokonstrikce
Ostatní	Nechutenství Hypertermie, hyperpyrexie Abrupce placenty Deprese Euforie

4.1.2 Důsledky prenatálního vystavení kokainu na lidský plod.

Zkoumání dopadu kokainu na lidský plod je velice problematické. Jednou z hlavních příčin je neochota narkomanek spolupracovat. Počty respondentů v jednotlivých studiích jsou tedy značně omezené, což je jedním z důvodů neprůkaznosti některých výsledků. Nejvíce sledovaným možným projevem toxicity kokainu je intrauterinní růstová retardace. Zdroje se neshodují ani ve výsledcích krátkodobých studií zabývajících se dětmi do konce novorozeneckého období, ani v případě dlouhodobého sledování dítěte až do předškolního věku.

V jedné z dlouhodobějších studií se zmiňují, že vystavení kokainu v průběhu prenatálního vývoje je jedním z nejlepších předpokladů k menšímu obvodu hlavy dítěte (Chasnoff et al., 1992). V této studii byly zahrnuty i ženy užívající marihuanu/alkohol. Pro zajištění korektnosti byla matkám testována moč na obsah nikotinu, benzodiazepamu, andělského prachu, amfetaminu, alkoholu a marihuany. Jedinci zahrnutí do studie byli rozděleni do tří skupin: skupina 1 obsahovala děti vystavené kokainu, skupina 2 děti vystavené marihuaně a/nebo alkoholu, skupina 3 zahrnovala děti, které nepřišly do styku

s žádnou z drog. V rámci skupiny 1 řada z žen zároveň pila alkohol, kouřila marihuanu nebo cigarety. Všechny matky (sk.1) užívaly kokain v průběhu prvního i druhého trimestru, 40 % z nich však přestalo v třetím trimestru.

Tab. 3. Množství kokainu užívaného v průběhu těhotenství. Dávky přepočítané na „lines“ (0,03 g) a „rocks“ (0,2 g) určují množství, v kterém se kokain většinou užívá.

Období těhotenství	Frekvence užívání [dávka/týden]	Dávka [g]	Dávka [lines]	Dávka [rocks]
1. trimestr	2,9 x týdně	0,9	30	4,5
2. trimestr	2,3	0,7	23,3	3,5
3. trimestr	1,5	0,46	15,3	2,3

Děti byly testovány ihned po porodu, ve 3, 6, 12, 18 a 24 měsících. Měřena byla váha, délka (od temene hlavy k patě), frontookcipitální rozměr a obvod hlavičky. Hodnoty byly korigovány na předčasně narozené děti před 38. týdnem. V první skupině se narodilo předčasně 26 %, ve druhé 15 % a ve třetí 5 % novorozenců. První měření po porodu (Tab. 4) ukázalo významně nižší hodnoty váhy, výšky, obvodu hlavy v porovnání s 3. skupinou. Mezi 1. a 2. skupinou nebyly nalezeny významné rozdíly. U dětí z 2. skupiny sice byly naměřeny nižší parametry, ale rozdíly v porovnání s neintoxikovanými nebyly významné.

Tab. 4. Průměrný gestační věk, porodní délka, hmotnost a obvod hlavy u narozených dětí.

	Počet subjektů	hmotnost [g]	tělesná délka [cm]	obvod hlavy [cm]
sk. 1	106	2927	48	33
sk. 2	45	3081	49,3	33,5
sk. 3	81	3447	50,8	34,9

Měření ve 3. měsíci ukázalo podobné průměrné hodnoty váhy a délky u první i třetí skupiny, ale ve 2 letech byly děti vystavené kokainu významně kratší než neexponované. Děti ze skupin 1 a 2 měly prokazatelně menší průměrný obvod hlavy oproti 3. skupině ve všech případech měření. Druhá skupina dětí se od kontrolní skupiny ve dvou letech nelišila ve váze ani délce (Chasnoff et al., 1992).

Richardson et al. (2008) se zabýval stejnou problematikou s podobným počtem novorozenců vystavených kokainu (107) v prvním trimestru, kontrolní skupina obsahovala 154 dětí. Z celkového počtu bylo 5 jedinců vyloučeno z důvodu blíže nespecifikovaného potratu. Výsledky ukázaly u toxikovaných dětí nízkou porodní váhu oproti kontrolní skupině, 12,1 % exponovaných mělo porodní váhu pod 2500 g (kontrolní sk. 5,2 %), častější byl také výskyt předčasného porodu před 37. týdnem u 10,3 % dětí po expozici (3,2 % kontrolní sk.).

V této studii však nebyl prokázán žádný vztah mezi požitím kokainu a menším obvodem hlavy novorozenců.

Stejný vzorek (295 jedinců) byl využit k dalšímu zkoumání k vyloučení vlivu prenatální péče (Richardson et al., 1999). Matky byly rozděleny do skupin dle četnosti, období užívání kokainu a podle toho zda měly/neměly prenatální péči. K vyloučení vlivu chybějící prenatální péče byla takto rozdělena i kontrolní skupina žen, které drogy neužívaly. Matky častěji užívající kokain měly bez i s prenatální péčí více komplikací během těhotenství i porodu, měly nižší váhu a větší procento nejméně jednoho dřívějšího potratu v kontrastu s kontrolní skupinou žen. Děti vystavené kokainu (DVK) pouze v prvním trimestru měly nižší průměrný gestační věk, porodní délku, hmotnost i obvod hlavy, častěji se rodily předčasně (< 37 týden) a s nízkou porodní hmotností (< 2500g) v porovnání s dětmi z kontrolní skupiny. Užívání v druhém trimestru je spojeno s rostoucí mírou narozených dětí malých vzhledem k svému gestačnímu věku (SGA), děti s nízkou porodní váhou a menším obvodem hlavy. Po vyloučení sekundárních vlivů, což je například věk, rasa a váha matky, užití dalších látek, bylo užívání kokainu v prvním trimestru, v porovnání s předchozími dvěma studiemi, spojeno pouze s výskytem SGA novorozenců. Užívání kokainu během druhého trimestru dle autorů předpovídá nízkou porodní váhu a délku, pro třetí trimestr nebyl nalezen žádný statisticky významný účinek. Vliv prenatální péče na výsledek těhotenství nebyl prokázán (Richardson et al., 1999). Tvrzení, že kokain užitý v 1. trimestru má vliv výskyt SGA u dětí, vyvrací studie Chiriboga et al. (1999), kde nebyla nalezena žádná spojitost s gestačním věkem. Další ze studií probíhala pravidelně do 30. měsíce věku novorozence a obsahovala 105 dětí, jejichž matky užívaly kokain (4 zemřely na Syndrom náhlého úmrtí novorozence), a 118 dětí z kontrolní skupiny. Naměřené porodní hodnoty byly v případě dětí vystavených kokainu nižší než u kontrol, ale nebyly statisticky významné (Tab. 5) (Hurt et al., 1995).

Tab. 5. Porovnání průměrných hodnot naměřených po porodu obou skupin dětí.

	DVK	Kontrolní sk.
Gestační věk [týden]	37,7	39,1
Porodní váha [kg]	2,66	3,17
Obvod hlavy [cm]	32,3	33,4

Při měření ve 2,5 letech byl mezi skupinami statisticky významný rozdíl v obou naměřených parametrech. Děti exponované kokainu měly o 4,5 % nižší hmotnost a o 1,1 % menší obvod hlavy než děti z kontrolní skupiny. V posledním kontrolním měření ve 3 letech, již nebyl patrný žádný rozdíl mezi těmito skupinami (Hurt et al., 1995). Děti, které zemřely na syndrom

náhlého úmrtí novorozence po vystavení kokainu, bylo 1,5 krát více než dětí, které kokainu vystaveny nebyly (Kandall et al., 1993).

Dalším problémem ovlivňujícím možné výsledky je dávkování, četnost užívání kokainu a tabáku. V prospektivní studii Shankaran et al. (2004) zahrnuli do zkoumaného vzorku v rámci kontrolní skupiny ženy užívající během těhotenství alkohol a tabák. Celkem se jednalo o 410 žen z kontrolní skupiny, které nepřišly do styku s kokainem, a 241 žen užívajících kokain v různé míře tři měsíce před početím a po celou dobu těhotenství. Protože je užívání kokainu spojeno s vyšší mírou dětí narozených SGA, byly do studie zahrnuty pouze matky, jejichž děti byly narozeny v termínu porodu. K ověření, zda děti byly vystaveny kokainu, byla použita analýza mekonie. Matky užívající kokain i ty z kontrolní skupiny byly rozděleny do skupin podle četnosti (nízká, střední, vysoká, rostoucí a klesající) užívání jednotlivých látek (alkohol, tabák, marihuana) (Shankaran et al., 2004). Růstové parametry byly vyšší u dětí, které nepřišly do styku s žádnou návykovou látkou. Průměrná porodní hmotnost DVK byla snížena o 250 g (Tab. 6). Na rozdíl od tabáku nebyla u kokainu zjištěna souvislost s četností (dávkou) užívání (Shankaran et al., 2004). V kontrastu s tímto výsledkem byl však ve studii Chiriboga et al. (1999) vliv množství kokainu nalezen. Určení množství užitého kokainu bylo podpořeno analýzou vlasů. Větší chronická dávka kokainu zvyšovala frekvenci dětí s malou velikostí hlavičky a intrauteriní růstovou retardací, obě hodnoty spadaly pod 10. percentil růstového pásma. IUGR mělo 24 % DVK (n = 104) a 8 % dětí z kontrolní skupiny (n = 136), 20 % DVK a 5 % neexponovaných dětí se narodilo s malým obvodem hlavy. Dále se ve větší míře u skupiny DVK vyskytovala hypertonie (32 % DVK vs. 11 % kontrolní skupina) a třes (40 % DVK vs. 15 % kontrola) (Chiriboga et al., 1999).

Tab. 6. Výsledná průměrná měření růstových parametrů. Skupina A jsou děti exponované kokainu, skupinu B zahrnují všechny děti z kontrolní skupiny (vystavené tabáku, alkoholu, marihuaně) a ve skupině C jsou děti (n = 141), které nebyly vystavené žádné z látek.

	Porodní váha [g]	Porodní délka [cm]	Obvod hlavy [cm]
sk. A	2983,5	48,8	33,4
sk. B	3236	50,1	34,0
sk. C	3266	50,3	34,0

V dlouhodobém měřítku byly sledovány děti po expozici kokainu v průběhu deseti let, kontroly probíhaly 1, 3, 7 a 10 letech. Kontrola v 1. a 3. roce života nezaznamenala žádné rozdíly v růstových parametrech s kontrolní skupinou, což odpovídá výsledku od (Hurt et al., 1995). Byla nalezena interakce mezi hmotností/obvodem hlavy a věkem u DVK v 7 a 10 letech. Děti prenatálně vystavené kokainu v prvním trimestru těhotenství byly

v deseti letech přibližně o 5 kg lehčí a měly o 2 cm menší obvod hlavy. Přestože růstové parametry poukazují na souměrnou růstovou retardaci, tak nejsou vyhodnoceny jako patologický růst, protože nalezené rozdíly spadají do hodnot normálního růstového pásma (Richardson et al., 2007). Výsledky Little, Snell (1991) ukazují, že kokain souvisí s asymetrickou růstovou retardací. Autoři Hadeed, Siegel (1989) naznačují častější výskyt dětí s mikrocephalií (obvod hlavy víc jak 2 standardní odchylky pod průměrným gestačním věkem), zvýšenou incidencí mrtvě narozených dětí a zvýšené je i riziko spontánních potratů.

V jiné z dlouhodobých studií probíhalo kontrolní měření výšky a váhy po porodu a v sedmi letech. Bylo zjištěno, že skupina DVK (n = 231) dvakrát častěji spadá v růstovém pásmu pod 10. percentil než neexponovaná skupina (n = 309) Při narození patřilo do tohoto pásma pouze 46 % dětí, které rostly v 7 letech výrazně pod 10. percentilem (Covington et al., 2002).

Bylo zaznamenáno několik jednotlivých případů výskytu vrozených vad, které odpovídaly nálezům z experimentálního výzkumu (Webster, Brownwoodman, 1990). U sedmi dětí se vyskytovaly různě závažné končetinové vady, jednalo se o redukce ruky pod loktem, chybění jedné z kostí předloktí, úplnou ztrátu některých prstů, anomálie kosti pažní nebo ektrodaktylie (Hoyme et al., 1990). V jednom případě pitva ukázala plod s redukovanou pravou horní končetinou, oboustrannou agenezí ledvin a pouze jednou pupečnickovou tepnou. Některá z dětí, 35 těžkých uživatelů kokainu nebo i heroinu, měla špatná postavení chodidel, atrofii očního nervu, agenezi kosti vřetenní (Kashiwagi et al., 2003). Dále byl popsán jeden případ novorozence prenatálně vystaveného cracku a zvýšenému množství plodové vody. Zmíněné dítě se narodilo bez pravého prsního svalu, bradavky a dvorce. Také byla viditelná hypoplázie pravého předloktí, oboustranný epikantus, mikrognatie a kalcifikace mozkového kmene (Puvabanditsin et al., 2005).

Neurologické abnormality byly zkoumány v menší míře, protože se vyskytovaly jen zřídka. Kvůli možnosti ovlivnění výsledků vysokým výskytem dětí s nízkou porodní hmotností pod 1500 g v populaci toxikovaných dětí, obsahovala i kontrolní skupina dětí s touto váhou, obě skupiny však disponovaly malým počtem jedinců (41 v každé z nich), byl zjištěn větší výskyt intrakraniálního krvácení do komorového systému u DKV (Singer et al., 1994). Ve srovnatelné studii s větším počtem novorozenců s hmotností pod 1500 g mělo intrakraniální krvácení 14% novorozenců v obou skupinách. Z celkového počtu 320 novorozenců bylo 146 v kontrolní skupině a 86 v exponované, 80 novorozenců zemřelo pár hodin po porodu (bez dalšího upřesnění). Dále nebyly žádné rozdíly v míře výskytu: syndromu dechové tísně, hyperkapnie, rozedmy plic, pneumotoraxu, nekrotizující

enterokolitidy, apnoe. Ve zvýšené míře se vyskytly u DVK novorozenecké křeče, ale pravděpodobně byly zapříčiněny nízkou porodní vahou v porovnání s exponovanými dětmi s větší hmotností (Dusick et al., 1993). Na vzorku 134 DVK a 132 dětí z kontrolní skupiny s běžnou hmotností, byly sledovány strukturní mozkové abnormality pomocí ultrazvukového vyšetření lebky. Kontrolovala se: zralost, velikost mozkových komor, kalcifikace, krvácení, leukomalacie (nekrózu bílé hmoty mozku). Četnost nalezených abnormalit nebyla statisticky významná, 13 % u DVK a 8 % u kontrolní skupiny (Behnke et al., 1998).

K ověření vlivu kokainu na urogenitální soustavu plodu bylo využito ultrazvukové vyšetření 2. až 4. den po porodu. V tomto případě patřily mezi kontrolní skupinu děti matek užívajících více návykových látek (n = 30): heroin, marihuana, alkohol, tabák. Tyto látky a kokain užívaly i matky z druhé skupiny. Z 50 dětí vystavených kokainu a ostatním drogám mělo 9 dětí malformace spojené s urogenitální soustavou. Ve skupině bez kokainu, nebyly tyto malformace nalezeny, ale nebyly uvedeny žádné další výsledky. Autoři spekulují, že by se mohlo jednat o vedlejší vliv kokainem způsobené vazokonstrikce či hypoxie (Chasnoff et al., 1988).

Dlouhodobé spekulace se vedou ohledně mentálního a psychomotorického vývoje dítěte a jejich korelací s malým obvodem hlavy. V případě studie (Chasnoff et al., 1992) měly DVK v 6. měsíci po porodu průměrně nižší hodnoty v rámci indexů psychomotorické (PVI) a mentální (MVI) vývojové škály podle Bayleyové (BSID) než ostatní děti. Dále byla prokázána významná korelace mezi menší velikostí hlavy a nižším skórem MVI v 1. a 2. roce života. Hurt et al. (1995) nenašli žádnou souvislost mezi velikostí hlavičky a hodnotami MVI, PVI při narození ani 12., 24. a 30. měsíc po porodu. Po užití kokainu v 1. trimestru byly tyto děti hodnoceny jako více úzkostlivé, těžko zvladatelné, nepřizpůsobivé a dle Richardson (1998) jako neposedné. Kokain působící v 2. trimestru byl předpokladem k horšímu psychomotorickému vývoji. Nižší PVI predikuje také prenatální užití alkoholu nebo více dětí v domácnosti (Richardson et al., 2008). Podle Singer et al. (1994) kokain způsobuje významný nárůst dětí spadajících do rizikového pásma pro MVI, PVI hodnoty bez vlivu mateřské či pěstounské péče. Jacobson et al. (1996) nezjistili žádnou odchylku psychomotorického ani mentálního vývoje podle metody BSID. DVK upřednostňovaly nový podnět srovnatelně s dětmi z rodin s nižším socioekonomickým statutem. Děti vystavené velkému množství kokainu vykazovaly horší zrakově-rozpoznávací paměť, ale rychlejší reakce na nové podněty.

Azuma, Chasnoff (1993) uvedli, že kokain spolu s kvalitou domácího prostředí, povahou dítěte a růstem hlavy ovlivňuje kognitivní schopnosti jedince. DVK skupina

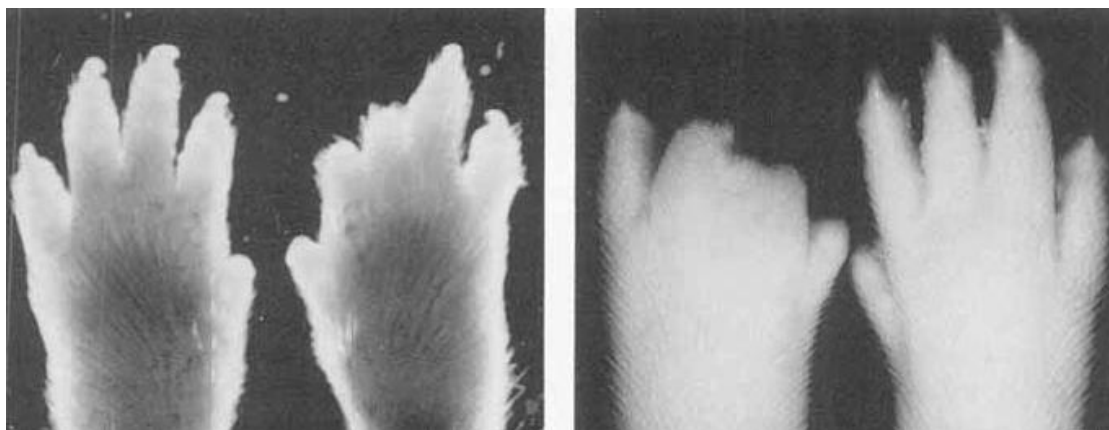
vykazovala snížené IQ oproti průměrné hodnotě, rozdíl však nebyl statisticky významný. Richardson (1998) našli významně nižší skóre IQ testu ve 3 letech a větší množství abnormálních reflexů. V některých případech děti pláčou pronikavěji, s větší frekvencí a delší dobu. Mohou vykazovat větší podrážděnost, třes, neklid nebo klesající aktivitu, udržují pozornost kratší dobu a jdou hůře vzbudit (Lester et al., 1991). Také mohou být hůře utěšitelné a méně se usmívají (Phillips et al., 1996). Ve většině studií se uvádí, že toxikované děti během testování reagovaly a odpovídaly zkoušejícímu v menší míře a také zvládly udržet pozornost kratší dobu, což může mít později dopad na efektivitu učení. Noland et al. (2005) a Bridgett, Mayes (2011) poukazují nejen na problémy s udržením pozornosti, ale také na její špatnou selekci (dítě reaguje na podnět, na který nemá). U prepubertálních dětí se prenatální vystavení kokainu může stát předpokladem k agresivnímu chování, nadměrné aktivitě, impulzivité či nepozornosti. Mívají více problémů s vrstevníky, jsou introvertní a často mají deprese a stavy úzkosti (Richardson et al., 2011). Desetileté děti podle Lewis et al. (2011) vykazovaly problémy s vytvářením souvětí z dvou vět jednoduchých, často nerozpoznávaly správnost užitých slov v určitém kontextu a špatně rozlišovaly rozdíly významu slov a slovních spojení (například lis – les – los, má teta – máte ta).

4.1.3 Experimentální studie na zvířatech

Smrtelná dávka pro laboratorní myši a krysy byla u hydrochloridu kokainu stanovena na 75 mg/kg. Testované myši dostávaly 1 až 2 jednorázové intraperitoneální injekce různých dávek hydrochloridu kokainu v odlišných dnech gestace. Nízké jednorázové dávky nezpůsobovaly žádné abnormality. Dávky od 50 mg/kg způsobovaly nejčastěji krvácení v oblasti končetin, ocasu a genitálního hrbolu, méně často poškození horního rtu a edémy. Opakované dávky podané 10. a 11. den gestace (z celkových 21-23 dní) byly pro samice letální. Poškození (Obr. 3) se objevovaly po dvojitých dávkách, v rozestupu nejméně 1 hodiny, 14–17. den gestace. Nejčastěji se jednalo o deformity předních i zadních končetin (redukce prstů) a ocasu. Opakovaná dávka 50 mg/kg byla toxická pro zárodek i plod 9., 17-19. den březosti (Webster, Brownwoodman, 1990). Krvácení bylo pozorováno i v předním a středním mozku, také vrostl výskyt poruch neurální trubice (neuzavřená nervová trubice nedostatečně vyvinutý přední mozek), které u plodů zkoumaných čtrnáctý den po oplození nebyly již patrné. Byl redukován srdeční tep a cirkulace živin ze žloutkového vaku (Fisher et al., 1994). Kokain podaný podkožně 9. den gestace souvisel s výskytem encefalokély a defektu hrudní kosti (Mahalik et al., 1980). Po dávce 60 mg se snížila hmotnost samice i hmotnost plodu, zřejmě z důvodu snížené konzumace jídla samicí

po podání kokainu. Růstová retardace a anorexie je autory vysvětlována vazokonstrikcí komplexu děloha-placenta. V tomto případě se nenašly žádné deformity po jednorázové vysoké dávce kokainu, ale způsobovala IUGR spojenou s výskytem edému (Fantel, Macphail, 1982). Webster et al. (1987) vysvětlují vysokou incidenci krvácení u plodu stažením děložních cév a nedostatkem přívodu kyslíku. Hypoxie má za následek i následné malformace končetin (Leist, Grauwile.J, 1974).

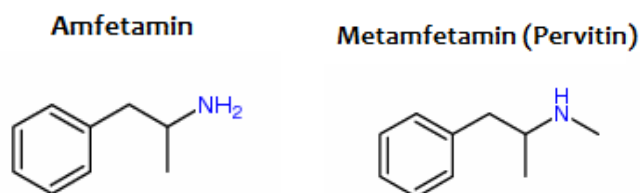
Autoři Romano, Harvey (1996) poukázali na nesprávné rozlišování podnětů a zpomalené diskriminační učení u prenatalně toxikovaných králíků. Tyto výsledky byly nalezeny i u lidí.



Obr. 3. Vlevo na obrázku jsou viditelné přední končetiny, zdravá levá končetina a pravá s redukováným 2. a 3. prstem. Na obrázku vpravo jsou zadní končetiny, na levé je viditelná redukce 2. a 4. prstu (Webster, Brownwoodman, 1990).

4.2 Amfetaminy

Mezi amfetaminy patří řada nelegálních drog i léčiv, jejichž užívání se rozšířilo hlavně v zahraničí až v posledních letech. Pervitin je v ČR příčinou až 35 % úmrtí z předávkování (*Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti* [online]).



Obr. 4. Strukturální vzorce amfetaminu a metamfetaminu.

Metamfetamin neboli pervitin (piko, peří, péčko, perník, speed) se nejčastěji připravuje katalytickou hydrogenací z efedrinu nebo pseudoefedrinu. Užívá se inhalací, intravenózně, kouřením i per os. V těle se metabolizuje na amfetamin a v moči je detekovatelný 1–3 dny. Čistý pervitin se vyskytuje ve formě bílého mikrokrystalického prášku

hořké chuti, je bez zápachu. Methylová skupina zvyšuje jeho lipofilitu oproti amfetaminu a zajišťuje tak lepší přechod přes lipidové membrány (Dixon, 1989; Acuff-Smith et al., 1996; Minařík, 2003; Thrash et al., 2009).

Metamfetamin (MA) a Amfetamin působí na podobném principu jako kokain. Mění činnost monoaminových transportérů a zvyšují uvolňování dopaminu, noradrenalinu a serotoninu ze synaptické štěrby, zlepšují dostupnost neurotransmiterů u postsynaptických receptorů. Blokují také jejich zpětné vychytávání a degradaci. Amfetamin je i v nízkých dávkách 3,5 krát účinnější než dopamin. Pervitin má dlouhou dobu účinku až 4 hodiny, kokain jen 30 až 50 minut (Rothman et al., 2001; Hart et al., 2008).

4.2.1 Zdravotní komplikace matek

Amfetaminy jsou zneužívány hlavně kvůli pocitu euforie, dobré nálady a snížení únavy. Amfetaminy mohou být příčinou potenciálně nebezpečného chování, odstraňují zábrany, dávají pocit sebejistoty, ale také způsobují stavy úzkosti, depresi, zmatenost, poruchy nálady, paranoii, záchvaty paniky, halucinace, chorobnou žárlivost, agresivní a sebevražedné chování. Při dlouhodobém užívání může docházet ke ztrátě paměti, demenci, poruchám spánku a anorexii (Dixon, 1989; Minařík, 2003; Hart et al., 2008; Thrash et al., 2009). Užívání těchto látek může způsobit: eklampsie, anorexii, třes, záchvaty, křeče, kóma, zrychlený puls, hypertenzi, vazokonstrikci, srdeční arytmie, srdeční zástavu, nitrolebeční krvácení, mozkovou mrtvici, otok mozku a plic, bronchodilataci, aspirační pneumonii, hyperglykémii, hyperpyrexii, zvýšené riziko Parkinsonovy choroby, dentální a kožní problémy (Jordan, Hampson, 1960; Hall et al., 1973; Samuels et al., 1979; Dixon, 1989; Elliott, Rees, 1990; Perez et al., 1999; Wijetunga et al., 2003; Inoue et al., 2006; Gray et al., 2007; Hart et al., 2008; Cruickshank, Dyer, 2009; Thrash et al., 2009). Dlouhodobým užíváním amfetaminů i v malých dávkách může být zničeno až 50 % buněk secernujících dopamin a hrozí značné poškození buněk obsahujících serotonin. Matky užívající MA po celou dobu těhotenství měly nižší váhový přírůstek až o 5 kg. Častou komplikací byla mekoniem zkalená plodová voda (Thaithumyanon et al., 2005)

4.2.2 Dopad prenatálního vystavení amfetaminům na lidský plod

Vlivem MA na intrauterinní růstovou retardaci se zabývali Little et al. (1988), prokázali statisticky významný pokles porodní váhy, délky a obvodu hlavy u prenatálně vystavených dětí MA. Nižší porodní váhu ukazují i výsledky Smith et al. (2006) a menší obvod hlavy LaGasse et al. (2011), ale Nguyen et al. (2010) nezjistili žádné odchylky

růstových parametrů od běžné populace. S větší incidencí (12,5 %) se vyskytovaly děti narozené před 37. týdnem těhotenství. Novorozenci měli 3,5 krát větší pravděpodobnost, že se narodí s nízkým gestačním věkem pod 10. percentil, i když se narodili v termínu porodu.

U jednoho z novorozenců proběhlo několik období s abnormálními projevy. Během prvního období nechtělo dítě sát mléko a projevila se u něj apnoe. Druhá perioda se vyznačovala pocením, neposedností, zúžením zorniček a v třetí fázi se objevila malátnost, nízké napětí svalů, temná barva, skleněný výraz očí a poruchy očí, všechny příznaky kromě poruchy oka odezněly (Ramer, 1974). Phupong, Darojn (2007) zaznamenali nízkou porodní váhu (2613,7 g) exponovaných novorozenců a větší výskyt malých dětí vzhledem k jejich gestačnímu věku (14,8 %). Ve třech případech se objevily děti s VV, které zahrnovaly hydrokélu, hemangiom a velké kožní névy. Větší počet dětí, které měly kožní névy, zaznamenali i v jiné ze studií (Thaithumyanon et al., 2005).

Podle Smith et al. (2008) je těžké užívání MA v těhotenství spojeno s rostoucí letargií, děti se hůře probouzely ze spánku, a s nárůstem fyziologického stresu. Jedna ze skupin dětí vystavených MA v děloze vykazovala zhoršenou adaptaci na stres, zvýšenou letargii a hypotonii (LaGasse et al., 2011). Metamfetamin účinný po dobu 3. trimestru je spojen se špatnou kvalitou pohybu, což se vyznačuje vysokou aktivitou a nervozitou novorozence, snadno se poleká a nemá téměř žádné klidné pohyby rukou a nohou. S množstvím dávky souvisely výkony dětí v rámci uchopovacích dovedností v 1. roce života. Vystavení vysoké dávce MA mělo za následek horší uchopovací schopnost, ta přetrvávala i ve třech letech, ale již nebyla tak markantní. Výsledky testů rovnováhy, postoje, lokomoce a vizuálně motorické koordinace byly v pořádku. V rámci kognitivních dovedností nenašli žádný rozdíl od běžné populace (Smith et al., 2011).

U pětiletých dětí byla nalezena souvislost s prenatálním vystavením MA a jejich chováním. Děti byly více úzkostlivé a deprimované, častěji se vyskytla hyperkinetická porucha pozornosti a hyperaktivity (HKP). Vystavení větším dávkám MA korelovalo s větším výskytem introvertní povahy, problémů s pozorností a agresivního chování (LaGasse et al., 2012). Metamfetamin dále souvisí s menšími objemy hipokampu a corpus striatum, což spolu s potížemi s ostražitostí přispívá k zhoršené schopnosti učit se. Děti s těmito abnormalitami reagovaly se zpožděním a na nepatřičné podněty, měly špatné výsledky v rámci verbální a prostorové paměti (Chang et al., 2004).

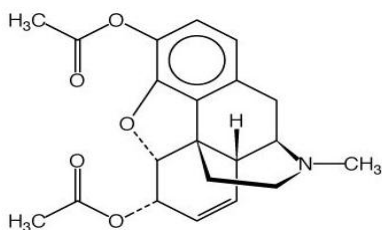
Dextroamfetamin, který je legálně předepisovaný na narkolepsii a HKP, pokud je zneužíván ve větším množství během těhotenství souvisí s anomáliemi urogenitální soustavy, vrozenými srdečními onemocněními, rozštěpy rtu, deformitami končetin,

appendices preauriculares, pilonidálním sinem a kongenitálním vykloubením kyčelního kloubu (Nelson, Forfar, 1971).

4.2.3 Experimentální studie na zvířatech

Experimenty na prenatalně exponovaných mláďatech ovcí ukazují, že s vyšší hladinou MA klesal tlak kyslíku, mírně se snížilo pH plodu a mírně se zrychlil tep plodu (Stek et al., 1995). S nálezy u lidí se shodují autoři studie Slamberova et al. (2006), ve které se mláďata potkanů rodila s nízkou váhou a později měla zhoršenou smyslově-motorickou koordinaci. Samice potkanů projevovaly menší zájem o své potomky, méně kojily a pečovaly o ně (Slamberova et al., 2005). Samice toxikované MA v pozdější fázi gestace měly méně živě narozených mláďat, u přeživších byl snížen jejich hmotnostní přírůstek a dále byl zpožděn vývoj jejich reflexů. Vysoká hladina MA v rané fázi gestace způsobovala oční vady především mikroftalmie a anoftalmie, ve větší míře se vyskytlo vrozené odchlípení sítnice, které zároveň záviselo na nedostatku výživy (Acuff-Smith et al., 1996). Potkaní mláďata prenatalně toxikovaná MA vykazovala dlouhodobý váhový úbytek s mírným „catch up” růstem a větší déle trvající úlekové reakce (Vorhees et al., 1996). Bylo prokázáno zpoždění fyzického vývoje toxikovaných potkaních mláďat: opožděné prožezání dolního řezáku, otevření očí a sestup varlat. Některé podané dávky způsobily růstovou retardaci mláďat, jejich agresivní chování, zvýšenou ostražitost a pohybovou aktivitu (Cho et al., 1991).

4.3 Heroin



Obr. 5. Strukturní vzorec heroínu

Mezi nejčastěji zneužívané opiáty patří heroin a látky používané při odvykací léčbě, především metadon a buprenorfin (Subutex). Čistý heroin je obvykle bílý nebo narůžovělý prášek. Jestliže má nahnědlou barvu je smíchaný s jinými látkami, většinou se přidává cukr, škrob, sušené mléko a chinin. V ČR se běžně vyskytuje s čistotou 5-25 % (*National report 2011: Czech republic* [online]). Nazývá se také „háčko, héro, ejč, herák”. Heroin je v ČR užíván z 60–90 % intravenózně, což zvyšuje riziko přenosu infekčních onemocnění, především je zvýšené riziko HIV a hepatitidy typu C. Dále byl zaznamenán zvýšený výskyt

pohlavních onemocnění např. syfilis. Uživatelky heroínu trpěly často nepravidelnou menstruací, anémií, glomerulonefritidou, vaskulitidou, bakteriální endokarditidou (Chan, Tang, 1995; Dettmeyer et al., 1998). Nejčastěji se vyskytující porodní a poporodní komplikace byly preeklampsie, infekce, smolkou zkalená plodová voda, předčasný odtok plodové vody a krvácení (Finnegan, 1994; Thaithumyanon et al., 2005; Su et al., 2012).

Metadonová substituce je v ČR zavedena od roku 1997 a Subutex od roku 2002. Většina těhotných žen podstupuje substituční léčbu, protože není potřeba zvyšovat množství látky v jedné dávce. Srovnávací studie (Tab. 7.) mezi těmito třemi látkami ukázala statisticky významně nižší hodnoty porodní váhy po prenatálním vystavení heroínu (Binder, Vavrinkova, 2008). Nižší váhu exponovaných dětí heroínu oproti metadonu byly potvrzeny i v jiné studii (Kandall et al., 1976).

Tab. 7. Porovnání průměrné hmotnosti, množství výskytu intrauterinní růstové retardace a NAS u dětí uživatelů heroínu, metadonu a subutexu (Binder, Vavrinkova, 2008).

	Heroin	Metadon	Subutex
Porodní váha [g]	2601	2900	3050
IUGR [%]	27,7	9,3	10,5
NAS [%]	89	100	86

4.3.1 Dopad prenatálního vystavení opiátům na lidský plod

Riziko syndromu náhlého úmrtí novorozence je při užívání opiátů během těhotenství 3,7 krát vyšší než je v normální populaci běžné. V porovnání s kokainem je riziko u opiátů dvakrát větší (Kandall et al., 1993). V jedné ze studií je uvedeno, že novorozenci potřebovali po porodu větší lékařskou péči, konkrétně byli častěji resuscitováni. Tři novorozenci z této studie měli vrozené vady nohou „Pes equinovarus congenitus”, dále se vyskytl rozštěp patra (Ludlow et al., 2004).

Jedna ze studií uvádí signifikantně zvýšený výskyt 22,5 % novorozenců malých vzhledem k jejich gestačnímu věku oproti kontrolní skupině 2,4 % (Chan, Tang, 1995). Fajemirokun-Odudeyi et al. (2006) uvádí až 30 % nedonošených dětí, zvýšené riziko úmrtí novorozenců 2,1 % a nárůst počtu abnormalit plodu 6,4 %. Pelosi et al. (1975) uvádí, že 5,1 % dětí se narodilo mrtvých, výskyt v běžné populaci je 1,5 %. Větší riziko hyperbilirubinémie u dětí narozených v termínu zaznamenal Thornton et al. (1990).

Děti uživatelů heroínu se rodí dříve, často již před 37. týdnem těhotenství. U téměř všech sledovaných novorozenců byl zřetelný novorozenecký abstinenční syndrom. Vyskytovaly se příznaky, které zahrnovaly třes, zvýšenou dráždivost CNS, zvracení,

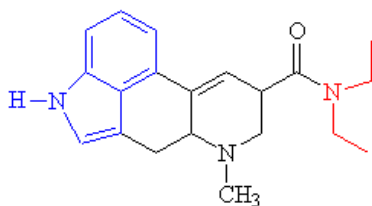
posmrkávání, nadměrný pronikavý pláč, zvýšený svalový tonus, horečku, průjem, pocení a křeče (Gregg et al., 1988). Reddy et al. (1971) také uvádí častější výskyt dětí s nízkým gestačním věkem a porodní hmotností pod 2,5 kg. U většího počtu matek těchto dětí byl zaznamenán nejméně jeden předešlý spontánní potrat a u většiny novorozenců se také objevily abstinenční příznaky. Kromě již zmíněných příznaků z předchozí studie byla u všech dětí patrná hyperaktivita, dávení, zvýšená teplota, zrychlené dýchání a menší potřeba jíst. Mezi méně časté příznaky NAS patří kýchání, hypertonicita, hyperkalcémie, hypoglykémie, dechová tíseň, ospalost, škrábání obličeje, slinění, neschopnost se uklidnit, citlivější úlekový reflex, nekoordinované sání, dehydratace, hyperfagie, tachypnoe (Reddy et al., 1971; Pelosi et al., 1975; Finnegan, 1994; Shephard et al., 2002; Thaithumyanon et al., 2005; Su et al., 2012). V kontrastu s těmito zjištěními Zelson et al. (1971) neprokázali na souboru 254 dětí uživatelů heroinu souvislost mezi užitím opiátů, nízkou porodní hmotností a gestačním věkem ani zvýšeným výskytem vrozených vad. Našli však korelaci mezi délkou závislosti/velikostí dávky a výskytem NAS. První příznaky NAS se mohou projevit 12 až 96 hodin po porodu, zkrácený interval mezi poslední dávkou heroinu a porodem tuto dobu snižoval. U dětí s novorozeneckým abstinenčním syndromem byla zaznamenána dvakrát nižší incidence výskytu žloutenky. Neléčený novorozenecký abstinenční syndrom může vyústit až smrtí dítěte (Glass, Evans, 1979). Pozitivní korelaci mezi množstvím užitého heroinu během 1., 2., 3., a 9. měsíce těhotenství a porodní hmotností novorozence zaznamenali Best et al. (2009). Průměrná porodní hmotnost dětí zařazených v jejich studii se pohybovala kolem 2404 g. Porovnání dětí vystavených amfetaminu a heroinu proběhlo v rámci studie Thaithumyanon et al. (2005). Děti vystavené heroinu měly menší porodní váhu a rodily se dříve než děti uživatelů amfetaminu (Tab. 8.), rozdíl však nebyl statisticky významný. Srovnání dětí uživatelů kokainu a opiátů (Tab. 8.), především metadonu ukázalo na nižší výsledky u skupiny vystavené kokainu (Keith et al., 1989).

Tab. 8. Porovnání průměrné hmotnosti a gestačního věku dětí prenatálně vystavených amfetaminu, heroinu, kokainu a opiátů 25 % užívalo zároveň metadon i heroin (Keith et al., 1989; Thaithumyanon et al., 2005).

	Amfetamin	Heroin	Kokain	Opiáty
Porodní hmotnost [g]	2658	2561	2897	2994
Gestační věk [týden]	38,1	37,2	36,5	37,9

Podle Messinger et al. (2004) se novorozenci prenatálně vystavení opiátům v rámci naměřených růstových parametrů a mentálního vývoje nijak nelišili od kontrolní skupiny. Autoři zaznamenali pouze mírné snížení hodnot psychomotorického vývoje ve věku tří let.

4.4 LSD



Obr. 6. Strukturní vzorec diethylamidu kyseliny lysergové.

LSD je syntetizováno z kyseliny lysergové a diethylaminu. Kyselina lysergová je metabolickým produktem houby *Claviceps purpurea*, která roste na různých obilninách. Psychoaktivní je pouze ve formě *D*-enantiomeru. LSD je bez barvy, zápachu, s jemně hořkou chutí. Prodává se ve formě napuštěných papírků, kapslí, tablet nebo v tekuté formě. Velmi dobře je absorbován mukózními membránami. Účinek trvá přibližně 2–12 hodin (Dvorak, CH. *The Effects of Hallucinogen Use During Pregnancy* [online]; Gold, 1994)

4.4.1 Důsledky podávání LSD zvířecím subjektům

Experimentální data na potkanech ukázala zvýšený výskyt mrtvě narozených mláďat, která nebyla plně vyvinuta, a potratů po podání LSD v časně fázi těhotenství, konkrétně čtvrtý den. Pokud bylo LSD podáno později během gestace, nebyli zaznamenány potraty ani mrtvě narozená mláďata a žádné jiné anomálie (Alexander et al., 1967). Geber (1967) našel ve zkoumané skupině mláďat křečků zvýšené množství vrozených vad (encefalokéla, rozštěp páteře, hydrocefalus, defekty břišní stěny) oproti kontrolní skupině. Největší množství vad bylo však ve skupině křečků vystavených meskalinu. Neprokázali žádnou souvislost mezi množstvím dávky a počtem vrozených vad, nejnižší podaná koncentrace meskalinu dokonce způsobovala největší počet VV. Data na myších ukazují, že nízké dávky aplikované v rané fázi těhotenství mohou vyvolávat malformace CNS až u 57 % mláďat, ale po podání jedné dávky sedmý den gestace se již žádné malformace nenašly (Auerbach, Rugowski, 1967). Stejně dávky jako v předchozí studii použil i Hanaway (1969), autor však neobjevil žádné malformace CNS ani po histologickém přezkoumání. Při podání vysokých dávek LSD byly zjištěny vady čočky. Roux et al. (1970) na skupině 1003 plodů neprokázal zvýšený výskyt mortality ani malformací. Průměrná porodní váha mláďat byla srovnatelná s váhou z kontrolních skupin mláďat. Autoři aplikovali i velmi vysoké dávky odpovídající až stovdvaceti běžným dávkám průměrně vážícího člověka. Výsledky této studie potvrzují Warkany, Takacs (1968), kteří po stejně velkých dávkách nenašli u mláďat potkanů žádné vrozené vady ani intrauterinní růstové retarace. Teratogenní efekt nebyl potvrzen ani v případě další

studie (Emerit et al., 1972). Na *Drosophila melanogaster* se zkoumalo, zda má LSD mutagenní účinek. Data naznačují, že LSD je slabým mutagenem a pouze po extrémně vysokých dávkách. Tato dávka, kterou by člověk musel užít v poměru k své váze, je podle autorů nemyslitelná (Grace et al., 1968).

4.4.2 Následky prenatálního vystavení LSD na lidský plod

Výsledky experimentů na zvířatech naznačují velmi malý či žádný vliv LSD. Studií zabývajících se vlivem na lidský plod je velmi málo. Některé případy sice poukazují na výskyt vrozených vad, ale téměř ve všech případech matka užívala více drog najednou. Pouze v několika případových studiích určují jako možnou příčinu vzniku různých vrozených vad prenatální užívání LSD, ale i zde nejsou známy všechny okolnosti a většina matek zneužívala více látek. Byl zaznamenán jeden případ, kdy chyběla lýtková kost pravé nohy a jeden případ malformace ruky (matka užívala i marihuanu a 3 různé druhy léků proti zvracení) (Zellweger et al., 1967; Hecht et al., 1968). Jeden novorozenec měl syndaktylii a chyběli mu konečky prstů (matka užívala i marihuanu), dalšímu dítěti chyběl 3. prst pravé ruky a levé nohy (Carakushansky et al., 1969; Assemany et al., 1970). Jednou byla popsána dysplazie obratlů a hrudníku, ale pravděpodobně byl příčinou incest (Eller, Morton, 1970). Cohen et al., (1968) poukazuje na chromozomové změny u dítěte i jeho matky, ale bez výskytu vrozených vad. Zvýšený výskyt poškozených chromozomů je patrný i v další z jeho studií, avšak děti ze sledované skupiny byly vystaveny i jiným drogám. Cohen et al. (1968b) uvádí: „*It may be that many women who have born normal children may not have ingested the drug at the critical time. If, indeed, such a critical period exists in man and is early enough in gestation to produce severe malformations and grossly abnormal fetuses, the result in the majority of cases may be abortion, a number of which may be unnoticed.*”¹

4.5 Prevence drogové závislosti

Prevence drog shrnuje komplexní aktivity, které zabraňují užívání drog, vzniku i rozvoji závislosti nebo relapsu, tedy opětovnému vzniku závislosti. Prevence se dělí na několik úrovní či strategií dle závažnosti závislosti, prevence celkové populace nebo cílových skupin.

¹ Je možné, že matky, jejichž děti byly zdravé neužily drogu v kritickém období. Pokud vůbec kritická perioda u lidí existuje, je v rané fázi těhotenství, kdy spíše způsobí nezpozorovatelný potrat, než závažné malformace a abnormality plodu.

4.5.1 Primární prevence

Primární prevence se zaměřuje na celkovou populaci i na nejvíce ohrožené skupiny obyvatel, děti a mládež. Jedná se o snahu omezit rizikové chování a úplně předejít styku s drogou nebo ho alespoň oddálit. Také má zabránit vzniku drogové závislosti. Je založena na principu celkového snižování nabídky návykových látek a jejich poptávky. Může se jednat o celostátní i lokální kampaně proti užívání drog, výchovně vzdělávací programy na školách a v rizikových zaměstnáních. Nejeefektivnější jsou programy pro cílové skupiny. Jedná se především o přednášky, besedy a diskuze vedené vrstevníky (Skalík, 2003).

4.5.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence zahrnuje léčebné programy k vyléčení závislosti, zábraně relapsu a minimalizaci zdravotních komplikací. Ve většině případů zneužívání návykových látek se jedná pouze o psychologickou pomoc, úpravu sociálního zázemí pacienta a farmakoterapii psychických onemocnění. Substituční léčba je možná jen pro uživatele heroinu. V ČR se poskytuje především substituce metadonem, buprenorfinem (Subutex) a od roku 2007 Suboxonem (Fišerová, 2000). Metadon mohou poskytovat jen specializovaná centra. V České republice je těchto center 12: tři v Praze a potom po jednom v Brně, Ostravě, Olomouci, Ústí nad Labem, Mělníku, Plzni, Českých Budějovicích a v Hradci Králové *Mapa pomoci. Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti* [online]. Subutex je na předpis k dostání kromě substitučních center i v ordinaci lékařů.

4.5.3 Terciární prevence

Terciární prevence „harm reduction“ se zabývá především snižováním rizik spojených s užíváním drog na minimum. K tomu slouží programy na ochranu veřejného zdraví např. program proti šíření infekce HIV, program bezpečného chování a aplikace drog. Dále je v rámci prevence zajištěna místnost pro aplikaci drog, výměna injekčních stříkaček, preventivní přítomnost zdravotníků na místech s velkou pravděpodobností výskytu drog (festivaly). Zásadou harm reduction je nízko-prahový přístup, poskytované služby mají být pro všechny snadno dostupné (Hrdina, 2003).

4.5.4 Toxikologická vyšetření

Při léčbě závislosti je součástí prevence i ověření dodržování abstinence pomocí toxikologických testů. V České republice je běžné testování krve, je potřeba 10-20 ml krve, a moči (50 ml) (Šustková-Fišerová, 2004).

Tab. 9. Poločas vylučování návykových látek a doba, po kterou je lze prokázat při toxikologickém vyšetření (Jatlow, 1987; Nešpor, 2003).

Látka	Poločas vylučování (hodiny)	Možná detekce
Amfetaminy	10 – 15	1 – 2 dny
Opiáty	2 – 4	1 – 3 dny
Kokain	0,8 – 1,5	3 – 6 hodin, metabolity až 3 dny
LSD	3	Méně než 1 den

5. ZÁVĚR

Drogová závislost je chronické, progresivní onemocnění s vysokou mírou recidivy, nelze tedy očekávat detoxifikaci kvůli těhotenství a např. u opiátů se ani nedoporučuje. Kromě přímého účinku drogy ovlivňuje prenatální vývoj dítěte i chování matky. Tyto přidružené jevy vyskytující se spolu s užíváním drog jsou hlavním problémem při zkoumání přímých účinků konkrétní návykové látky. V novějších studiích se již snaží tyto jevy (nízký socioekonomický statut, užívání tabáku, alkoholu i jiných látek, vzdělání matky, frekvenci a velikost dávky atd.) vyloučit zahrnutím matek se stejnými problémy do kontrolní skupiny, toxikologickými testy, lepšími dotazníky. Velké množství dětí je matkám odebráno z péče, což může velmi ovlivnit výsledky studií týkajících se opožděného vlivu látky.

Nejvíce studovanou návykovou látkou je kokain. Bylo prokázáno, že u zvířecích plodů je jeho podání velkým rizikem pro vznik redukčních vad končetin a zvýšenou míru plodů s intrauterinní růstovou retardací. Tyto nálezy jsou v souladu s řadou klinických dat, které potvrzují i zvýšenou incidenci spontánních potratů.

Amfetaminy, především metamfetamin je nejrozšířenější tvrdou drogou v ČR. Při jeho užívání v době těhotenství má obvykle novorozenec sníženou porodní hmotnost a u starších dětí se projevuje hyperkinetická porucha pozornosti a hyperaktivity.

Při užívání heroínu se v těhotenství doporučuje substituční léčba, protože komplikace spojené s úplnou abstinencí by byly rizikem pro vývoj a přežití plodu. U 60–90 % novorozenců se projevují různě závažné příznaky abstinčního syndromu, které pokud nejsou kontrolovány mohou způsobit až smrt novorozence.

Nejméně prozkoumanou návykovou látkou je LSD, u zvířecích subjektů byl v některých studiích nalezen zvýšený výskyt mrtvě narozených mláďat a spontánních potratů. Řada studií ověřující předchozí nálezy je ale nemohla potvrdit. Výsledky experimentálních studií tedy naznačují, že LSD má ze všech zmíněných návykových látek nejmenší vliv na vyvíjející se plod.

6. LITERATURA

- Acuff-Smith KD, Schilling MA, Fisher JE, Vorhees CV.** (1996) Stage-specific effects of prenatal d-methamphetamine exposure on behavioral and eye development in rats. *Neurotoxicol Teratol* 18:199-215
- Aghajanian GK.** (1994) Serotonin and the Action of Lsd in the Brain. *Psychiat Ann* 24:137-144
- Alexander GJ, Miles BE, Gold GM, Alexander RB.** (1967) Lsd: Injection Early in Pregnancy Produces Abnormalities in Offspring of Rats. *Science* 157:459-460
- Assemany SR, Neu R, Gardner LI.** (1970) Deformities in a Child Whose Mother Took Lsd. *Lancet* 1:1290
- Auerbach R, Rugowski JA.** (1967) Lysergic acid diethylamide: effect on embryos. *Science* 157:1325-1326
- Azuma SD, Chasnoff IJ.** (1993) Outcome of children prenatally exposed to cocaine and other drugs: a path analysis of three-year data. *Pediatrics* 92:396-402
- Behnke M, Eyler FD, Conlon M, Wobie K, Woods NS, Cumming W.** (1998) Incidence and description of structural brain abnormalities in newborns exposed to cocaine. *J Pediatr* 132:291-294
- Best D, Segal J, Day E.** (2009) Changing patterns of heroin and crack use during pregnancy and beyond. *J Subst Use* 14:124-132
- Binder T, Vavrinkova B.** (2008) Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuroendocrinol Lett* 29:80-86
- Brent RL.** (2001) The cause and prevention of human birth defects: What have we learned in the past 50 years? *Congenit Anom* 41:3-21
- Bridgett DJ, Mayes LC.** (2011) Development of inhibitory control among prenatally cocaine exposed and non-cocaine exposed youths from late childhood to early adolescence: The effects of gender and risk and subsequent aggressive behavior. *Neurotoxicol Teratol* 33:47-60
- Brownlow HA, Pappachan J.** (2002) Pathophysiology of cocaine abuse. *Eur J Anaesth* 19:395-414
- Carakushansky G, Neu R, Gardner LI.** (1969) Lysergide and Cannabis as Possible Teratogens in Man. *Lancet* 1:150-151
- Cohen MM, Hirschho.K, Frosch WA.** (1968a) Cytogenetic Effect of Exposure to Lsd in Utero. *Pediatr Res* 2:296-297
- Cohen MM, Hirschho.K, Verbo S, Frosch WA, Groesche.Mm.** (1968b) Effect of Lsd-25 on Chromosomes of Children Exposed in Utero. *Pediatr Res* 2:486-492
- Cohen S.** (1960) Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *The Journal of nervous and mental disease* 130:30-40
- Covington CY, Nordstrom-Klee B, Ager J, Sokol R, Delaney-Black V.** (2002) Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs - A prospective cohort study. *Neurotoxicol Teratol* 24:489-496
- Cruickshank CC, Dyer KR.** (2009) A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction* 104:1085-1099
- Dettmeyer R, Wessling B, Madea B.** (1998) Heroin associated nephropathy--a post-mortem study. *Forensic Sci Int* 95:109-116

- Dixon SD.** (1989) Effects of trans-placental exposure to cocaine and methamphetamine on the neonate. *Western J Med* 150:436-442
- Dlouhá K, Kučerová I.** (2009) Intrauterinní růsová retardace v klinické praxi. *Postgrad med* 5:65-76
- Dusick AM, Covert RF, Schreiber MD, Yee GT, Browne SP, Moore CM, Tebbett IR.** (1993) Risk of Intracranial Hemorrhage and Other Adverse Outcomes after Cocaine Exposure in a Cohort of 323 Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr* 122:438-445
- Dvořáček J.** (2008) Zvládání akutní intoxikace a odvykacích stavů. In: Kalina K, editor. *Základy klinické adiktologie*. 1. vydání ed. Praha: Grada Publishing a.s. pp 140
- Eller JL, Morton JM.** (1970) Bizarre Deformities in Offspring of User of Lysergic Acid Diethylamide. *New Engl J Med* 283:395-397
- Elliott RH, Rees GB.** (1990) Amphetamine Ingestion Presenting as Eclampsia. *Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien D Anesthesie* 37:130-133
- Emerit I, Roux C, Feingold J.** (1972) LSD: no chromosomal breakage in mother and embryos during rat pregnancy. *Teratology* 6:71-73
- Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, Pairaudeau P, Armstrong D, Phillips T, Lindow SW.** (2006) Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 126:170-175
- Fantel AG, Macphail BJ.** (1982) The Teratogenicity of Cocaine. *Teratology* 26:17-19
- Fessler RD, Eshaki CM, Stankewitz RC, Johnson RR, Diaz FG.** (1997) The neurovascular complications of cocaine. *Surg Neurol* 47:339-345
- Finnegan LP.** (1994) Perinatal morbidity and mortality in substance using families: effects and intervention strategies. *Bull Narc* 46:19-43
- Fisher JE, Potturi RB, Collins M, Resnick E, Zimmerman EF.** (1994) Cocaine-Induced Embryonic Cardiovascular Disruption in Mice. *Teratology* 49:182-191
- Fišerová M.** (2000) Historie, příčiny a léčení drogových závislostí. *Postgrad med* 2:288-298
- Fleming JA, Byck R, Barash PG.** (1990) Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *Anesthesiology* 73:518-531
- Frias JL, Gilbert-Barness E.** (2008) Human teratogens: current controversies. *Adv Pediatr* 55:171-211
- Ganapathy VV, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH.** (1999) Drugs of abuse and placental transport. *Adv Drug Deliv Rev* 38:99-110
- Geber WF.** (1967) Congenital Malformations Induced by Mescaline Lysergic Acid Diethylamide and Bromolysergic Acid in Hamster. *Science* 158:265-267
- Glass L, Evans HE.** (1979) Perinatal drug abuse. *Pediatric annals* 8:84-92
- Gold MS.** (1994) The Epidemiology, Attitudes, and Pharmacology of Lsd Use in the 1990s. *Psychiat Ann* 24:124-126
- Grace D, Carlson EA, Goodman P.** (1968) *Drosophila Melanogaster* Treated with Lsd: Absence of Mutation and Chromosome Breakage. *Science* 161:694-696
- Gray SD, Fatovich DM, McCoubrie DL, Daly FF.** (2007) Amphetamine-related presentations to an inner-city tertiary emergency department: a prospective evaluation. *Med J Australia* 186:336-339
- Gregg JEM, Davidson DC, Weindling AM.** (1988) Inhaling Heroin during Pregnancy - Effects on the Baby. *Brit Med J* 296:754-754
- Gresch PJ, Smith RL, Barrett RJ, Sanders-Bush E.** (2005) Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide is associated with reduced serotonin-2A receptor signaling in rat cortex. *Neuropsychopharmacol* 30:1693-1702
- Gutstein HB, Akil H.** (2006) Opioid analgesics. In: Brunton L, Lazo J, and Parker K, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Education. pp 547-590

- Hadeed AJ, Siegel SR.** (1989) Maternal Cocaine Use during Pregnancy - Effect on the Newborn-Infant. *Pediatrics* 84:205-210
- Hall CD, Blanton DE, Scatliff JH, Morris CE.** (1973) Speed Kills - Fatality from Self-Administration of Methamphetamine Intravenously. *Southern Med J* 66:650-652
- Hammer RP, Egilmez Y, EmmettOglesby MW.** (1997) Neural mechanisms of tolerance to the effects of cocaine. *Behav Brain Res* 84:225-239
- Hanaway JK.** (1969) Lysergic acid diethylamide: effects on the developing mouse lens. *Science* 164:574-575
- Hart CL, Gunderson EW, Perez A, Kirkpatrick MG, Thurmond A, Comer SD, Foltin RW.** (2008) Acute physiological and behavioral effects of intranasal methamphetamine in humans. *Neuropsychopharmacol* 33:1847-1855
- Heesch CM, Negus BH, Steiner M, Snyder RW, McIntire DD, Grayburn PA, Ashcraft J, Hernandez JA, Eichhorn EJ.** (1996) Effects of in vivo cocaine administration on human platelet aggregation. *Am J Cardiol* 78:237-239
- Hecht F, Beals RK, Lees MH, Jolly H, Roberts P.** (1968) Lysergic-Acid-Diethylamide and Cannabis as Possible Teratogens in Man. *Lancet* 2:1087
- Hollister LE.** (1984) Effects of hallucinogens in humans. In: Jacobs BL, editor. *Hallucinogens, neurochemical, behavioral, and clinical perspectives*. New York: Raven Press. pp 19-33
- Horák J, Linhart I, Klusoň P.** *Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky* Vydavatelství VŠCHT Praha Praha 2004, pp 187
- Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, Robinson LK, Msall ME, Allanson JE.** (1990) Prenatal Cocaine Exposure and Fetal Vascular Disruption. *Pediatrics* 85:743-747
- Hrdina P.** (2003) Harm Reduction - Snižování poškození drogami. In: Kalina K, Adameček D, Bartošiková I, Bayer D, and Bém P, editors. *Drogy a drogové závislosti 1*. Praha: Úřad vlády České republiky. pp 263-266
- Hurt H, Brodsky NL, Betancourt L, Braitman LE, Malmud E, Giannetta J.** (1995) Cocaine-Exposed Children - Follow-up through 30 Months. *J Dev Behav Pediatr* 16:29-35
- Hynie S.** *Farmakologie v kostce*, TRITON Praha 2001, pp 520
- Chan KS, Tang LCH.** (1995) Narcotic addiction in pregnancy. *Hong Kong Med J* 201-206
- Chang L, Smith LM, LoPresti C, Yonekura ML, Kuo J, Walot I, Ernst T.** (2004) Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiat Res-Neuroim* 132:95-106
- Chasnoff IJ, Griffith DR, Freier C, Murray J.** (1992) Cocaine Polydrug Use in Pregnancy: 2-Year Follow-Up. *Pediatrics* 89:284-289
- Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE.** (1988) Maternal Cocaine Use and Genitourinary Tract Malformations. *Teratology* 37:201-204
- Chiriboga CA, Brust JC, Bateman D, Hauser WA.** (1999) Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. *Pediatrics* 103:79-85
- Cho DH, Lyu HM, Lee HB, Kim PY, Chin K.** (1991) Behavioral teratogenicity of methamphetamine. *J Toxicol Sci* 16 Suppl 1:37-49
- Inoue H, Ikeda N, Kudo K, Ishida T, Terada M, Matoba R.** (2006) Methamphetamine-related sudden death with a concentration which was of a 'toxic level'. *Leg Med* 8:150-155
- Jacobson SW, Jacobson JL, Sokol RJ, Martier SS, Chiodo LM.** (1996) New evidence for neurobehavioral effects of in utero cocaine exposure. *J Pediatr* 129:581-590
- Jatlow PI.** (1987) Drug of abuse profile: cocaine. *Clin Chem* 33:66B-71B

- Jordan SC, Hampson F.** (1960) Amphetamine Poisoning Associated with Hyperpyrexia. *Brit Med J* 2:844-844
- Kandall SR, Albin S, Lowinson J, Berle B, Eidelman AI, Gartner LM.** (1976) Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight. *Pediatrics* 58:681-685
- Kandall SR, Gaines J, Habel L, Davidson G, Jessop D.** (1993) Relationship of Maternal Substance-Abuse to Subsequent Sudden-Infant-Death-Syndrome in Offspring. *J Pediatr* 123:120-126
- Kashiwagi M, Chaoui R, Stallmach T, Hurlimann S, Lauper U, Hebisch G.** (2003) Fetal bilateral renal agenesis, phocomelia, and single umbilical artery associated with cocaine abuse in early pregnancy. *Birth Defects Res A* 67:951-952
- Keith LG, Macgregor S, Friedell S, Rosner M, Chasnoff IJ, Sciarra JJ.** (1989) Substance Abuse in Pregnant-Women - Recent Experience at the Perinatal Center for Chemical-Dependence of Northwestern-Memorial-Hospital. *Obstet Gynecol* 73:715-720
- Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor N.** *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders Philadelphia 2011, pp 8879
- LaGasse LL, Derauf C, Smith LM, Newman E, Shah R, Neal C, Arria A, Huestis MA, DellaGrotta S, Lin H, Dansereau LM, Lester BM.** (2012) Prenatal methamphetamine exposure and childhood behavior problems at 3 and 5 years of age. *Pediatrics* 129:681-688
- LaGasse LL, Woules T, Newman E, Smith LM, Shah RZ, Derauf C, Huestis MA, Arria AM, Della Grotta S, Wilcox T, Lester BM.** (2011) Prenatal methamphetamine exposure and neonatal neurobehavioral outcome in the USA and New Zealand. *Neurotoxicol Teratol* 33:166-175
- Leist KH, Grauwire.J.** (1974) Fetal Pathology in Rats Following Uterine-Vessel Clamping on Day-14 of Gestation. *Teratology* 10:55-67
- Lester BM, Corwin MJ, Sepkoski C, Seifer R, Peucker M, McLaughlin S, Golub HL.** (1991) Neurobehavioral syndromes in cocaine-exposed newborn infants. *Child Dev* 62:694-705
- Lewis BA, Minnes S, Short EJ, Weishampel P, Satayathum S, Min MO, Nelson S, Singer LT.** (2011) The effects of prenatal cocaine on language development at 10 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 33:17-24
- Little BB, Snell LM.** (1991) Brain Growth among Fetuses Exposed to Cocaine Inutero - Asymmetrical Growth-Retardation. *Obstet Gynecol* 77:361-364
- Little BB, Snell LM, Gilstrap LC.** (1988) Methamphetamine Abuse during Pregnancy - Outcome and Fetal Effects. *Obstet Gynecol* 72:541-544
- Ludlow JP, Evans SF, Hulse G.** (2004) Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies associated with illicit substance abuse. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44:302-306
- Mahalik MP, Gautieri RF, Mann DE.** (1980) Teratogenic Potential of Cocaine Hydrochloride in Cf-1 Mice. *J Pharm Sci* 69:703-706
- Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, Lagasse LL, Wright LL, Shankaran S, Bada HS, Smeriglio VL, Langer JC, Beeghly M, Poole WK.** (2004) The maternal lifestyle study: Cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics* 113:1677-1685
- Mihaly GW, Morgan DJ.** (1983) Placental drug transfer: effects of gestational age and species. *Pharmacol Ther* 23:253-266
- Minařík J.** (2003) Stimulancia. In: Kalina K, Adameček D, Bartošíková I, Bayer D, and Bém P, editors. *Drogy a drogové závislosti 1*. Praha: Úřad vlády České republiky. pp 164-168

- Minařík J.** (2008) Přehled psychotropních látek a jejich účinků. In: Kalina K, editor. *Základy klinické adiktologie*. Praha: Grada Publishing a.s. pp 340
- Minor RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD.** (1991) Cocaine-Induced Myocardial-Infarction in Patients with Normal Coronary-Arteries. *Ann Intern Med* 115:797-806
- Moore KL, Persaud TVN.** *The developing human: clinically oriented embryology*, Saunders Philadelphia 2007, pp 536
- Morgan DJ.** (1997) Drug disposition in mother and foetus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24:869-873
- Nanji AA, Filipenko JD.** (1984) Asystole and Ventricular-Fibrillation Associated with Cocaine Intoxication. *Chest* 85:132-133
- Nelson MM, Forfar JO.** (1971) Associations between Drugs Administered during Pregnancy and Congenital Abnormalities of Fetus. *Brit Med J* 1:523-527
- Nešpor K.** (2003) Toxikologické vyšetření - laboratorní screeningové testy. In: Kalina K, Adameček D, Bartošíková I, Bayer D, and Bém P, editors. *Drogy a drogové závislosti I*. Praha: Úřad vlády České republiky. pp 247
- Nguyen D, Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, Huestis MA, Haning W, Strauss A, Della Grotta S, Liu J, Lester BM.** (2010) Intrauterine Growth of Infants Exposed to Prenatal Methamphetamine: Results from the Infant Development, Environment, and Lifestyle Study. *J Pediatr* 157:337-339
- Noland JS, Singer LI, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, Bearer C.** (2005) Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol* 27:429-438
- O'Brien CP.** (2006) Drug addiction and drug abuse. In: Brunton L, Lazo J, and Parker K, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Education. pp 607-627
- Pacifici GM, Nottoli R.** (1995) Placental-Transfer of Drugs Administered to the Mother. *Clin Pharmacokinet* 28:235-269
- Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK.** (1998) Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician* 58:453-460
- Pelosi MA, Frattarola M, Apuzzio J, Langer A, Hung CT, Oleske JM, Bai J, Harrigan JT.** (1975) Pregnancy Complicated by Heroin-Addiction. *Obstet Gynecol* 45:512-515
- Perez JA, Arsura EL, Strategos S.** (1999) Methamphetamine-related stroke: Four cases. *J Emerg Med* 17:469-471
- Peterka M, Novotná B.** *Úvod do teratologie: příčiny a mechanismy vzniku vrozených vad*, Nakladatelství Karolinum Praha 2010, pp 90
- Phillips RB, Sharma R, Premachandra BR, Vaughn AJ, Reyes-Lee M.** (1996) Intrauterine exposure to cocaine: Effect on neurobehavior of neonates. *Infant Behav Dev* 19:71-81
- Phupong V, Darojn D.** (2007) Amphetamine abuse in pregnancy: the impact on obstetric outcome. *Arch Gynecol Obstet* 276:167-170
- Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM.** (2005) Poland-Mobius syndrome and cocaine abuse: A relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol* 32:285-287
- Ramer CM.** (1974) Case History of an Infant Born to an Amphetamine-Addicted Mother. *Clin Pediatr* 13:596-597
- Reddy AM, Harper RG, Stern G.** (1971) Observations on Heroin and Methadone Withdrawal in Newborn. *Pediatrics* 48:353-358
- Richardson GA.** (1998) Prenatal cocaine exposure - A longitudinal study of development. *Ann Ny Acad Sci* 846:144-152
- Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C.** (2007) Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics* 120:e1017-1027

- Richardson GA, Goldschmidt L, Leech S, Willford J.** (2011) Prenatal cocaine exposure: Effects on mother- and teacher-rated behavior problems and growth in school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 33:69-77
- Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J.** (2008) The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicol Teratol* 30:96-106
- Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL.** (1999) Growth of infants prenatally exposed to cocaine/crack: Comparison of a prenatal care and a no prenatal care sample. *Pediatrics* 104:e18
- Romano AG, Harvey JA.** (1996) Prenatal exposure to cocaine disrupts discrimination learning in adult rabbits. *Pharmacol Biochem Behav* 53:617-621
- Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI, Partilla JS.** (2001) Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 39:32-41
- Roux C, Dupuis R, Aubry M.** (1970) LSD: no teratogenic action in rats, mice, and hamsters. *Science* 169:588-589
- Sabra R, Khoury HA, Bechara G, Sharaf LH, El-Bizri NM.** (2000) Post-junctional mechanisms involved in the potentiation of cardiac adrenergic responses by cocaine. *Eur J Pharmacol* 397:139-150
- Samuels SI, Maze A, Albright G.** (1979) Cardiac-Arrest during Cesarean-Section in a Chronic Amphetamine Abuser. *Anesth Analg* 58:528-530
- Shankaran S, Das A, Bauer CR, Bada HS, Lester B, Wright LL, Smeriglio V.** (2004) Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics* 114:226-234
- Shephard R, Greenough A, Johnson K, Gerada C.** (2002) Hyperphagia, weight gain and neonatal drug withdrawal. *Acta Paediatr* 91:951-953
- Singer LT, Yamashita TS, Hawkins S, Cairns D, Baley J, Kliegman R.** (1994) Increased Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Developmental Delay in Cocaine-Exposed, Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr* 124:765-771
- Skalík I.** (2003) Primární prevence zneužívání drog: úrovně, formy, metodologické principy. In: Kalina K, Bartošíková I, Bayer D, and Bém P, editors. *Drogy drogové závislosti 2 - mezioborový přístup* Praha: Úřad vlády České republiky. pp 285-290
- Slamberova R, Charousova P, Pometlova M.** (2005) Methamphetamine administration during gestation impairs maternal behavior. *Dev Psychobiol* 46:57-65
- Slamberova R, Pometlova M, Charousova P.** (2006) Postnatal development of rat pups is altered by prenatal methamphetamine exposure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:82-88
- Smith DE, Seymour RB.** (1994) Lsd - History and Toxicity. *Psychiat Ann* 24:145-147
- Smith HWB, Liberman HA, Brody SL, Battey LL, Donohue BC, Morris DC.** (1987) Acute Myocardial-Infarction Temporally Related to Cocaine Use - Clinical, Angiographic, and Pathophysiologic Observations. *Ann Intern Med* 107:13-18
- Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, Huestis M, Haning W, Strauss A, Della Grotta S, Fallone M, Liu J, Lester BM.** (2008) Prenatal methamphetamine use and neonatal neurobehavioral outcome. *Neurotoxicol Teratol* 30:20-28
- Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, Huestis M, Haning W, Strauss A, Della Grotta S, Liu J, Lester BM.** (2006) The infant development, environment, and lifestyle study: Effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 118:1149-1156
- Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Newman E, Shah R, Haning W, Arria A, Huestis M, Strauss A, Della Grotta S, Dansereau LM, Lin H, Lester BM.** (2011) Motor and

- cognitive outcomes through three years of age in children exposed to prenatal methamphetamine. *Neurotoxicol Teratol* 33:176-184
- Stek AM, Baker S, Fisher BK, Lang U, Clark KE.** (1995) Fetal Responses to Maternal and Fetal Methamphetamine Administration in Sheep. *Am J Obstet Gynecol* 173:1592-1598
- Su PH, Chang YZ, Yang C, Ng YY, Chen JY, Chen SC.** (2012) Perinatal Effects of Combined Use of Heroin, Methadone, and Amphetamine during Pregnancy and Quantitative Measurement of Metabolites in Hair. *Pediatr Neonatol* 53:112-117
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA.** (2004) Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 43:487-514
- Szeto HH.** (1993) Kinetics of Drug Transfer to the Fetus. *Clin Obstet Gynecol* 36:246-254
- Šípek AJ, Šípek A, Gregor V, Macek M, .** (2012) Primární prevence vrožených vývojových vad. *Prakt lék* 9:491–493
- Šustková-Fišerová M.** (2004) Prevence drogových závislostí. *Postgrad med* 4:62-64
- Thaithumyanon P, Limpongsanurak S, Praisuwanna P, Punnahitanon S.** (2005) Perinatal effects of amphetamine and heroin use during pregnancy on the mother and infant. *J Med Assoc Thai* 88:1506-1513
- Thornton L, Clune M, Maguire R, Griffin E, Oconnor J.** (1990) Narcotic Addiction - the Expectant Mother and Her Baby. *Irish Med J* 83:139-142
- Thrash B, Thiruchelvan K, Ahuja M, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M.** (2009) Methamphetamine-induced neurotoxicity: the road to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 61:966-977
- Volpe JJ.** (1992) Mechanisms of Disease - Effect of Cocaine Use on the Fetus. *New Engl J Med* 327:399-407
- Vorhees CV, Reed TM, Schilling MS, AcuffSmith KD, Fisher JE, Moran MS.** (1996) Neonatal methamphetamine-induced long-term acoustic startle facilitation in rats as a function of prepulse stimulus intensity. *Neurotoxicol Teratol* 18:135-139
- Warkany J, Takacs E.** (1968) Lysergic Acid Diethylamide (LSD): No Teratogenicity in Rats. *Science* 159:731-732
- Warner EA.** (1993) Cocaine abuse. *Ann Intern Med* 119:226-235
- Webster WS, Brownwoodman PDC.** (1990) Cocaine as a Cause of Congenital-Malformations of Vascular Origin - Experimental-Evidence in the Rat. *Teratology* 41:689-697
- Webster WS, Lipson AH, Brownwoodman PDC.** (1987) Uterine Trauma and Limb Defects. *Teratology* 35:253-260
- WHO.** *Physical status : the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee*, World Health Organization Geneva 1995, pp 452
- Wijetunga M, Seto T, Lindsay J, Schatz I.** (2003) Crystal methamphetamine-associated cardiomyopathy: Tip of the iceberg? *J Toxicol-Clin Toxic* 41:981-986
- Zellweger H, McDonald JS, Abbo G.** (1967) Is Lysergic-Acid Diethylamide a Teratogen. *Lancet* 2:1066-1068
- Zelson C, Rubio E, Wasserman E.** (1971) Neonatal Narcotic Addiction: 10 Year Observation. *Pediatrics* 48:178-189

Internetové zdroje:

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. National report 2011: Czech republic. The Czech republic; New Development, Trends and in-depth information on selected issues. Page last update 12. 11. 2012 [cit. 20. 3. 2013]

Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index191768EN.html>

Dvorak CH, McMahon CL, Pergament E. The Effects of Hallucinogen Use During Pregnancy. Illinois Teratogen Information Service. [cit. 6. 5. 2013] Available from: <http://www.fetal-exposure.org/resources/index.php/2000/10/01/the-effects-of-hallucinogen-use-during-pregnancy/>

Mapa pomoci. Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti. Úřad vlády České republiky. [cit. 6.5.2013] Dostupné z: <http://www.drogy-info.cz/index.php/map/>

Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti. Úřad vlády České republiky. Poslední změna 4. 10. 2005 [cit. 15.4.2013] Dostupné z: http://www.drogy-info.cz/index.php/info/ilegalni_drogy/stimulancia