

Substituční léčba opiatové závislosti

prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.

Pojem opioidy se vztahuje ke všem přírodním a syntetickým substancím, které mají účinky podobné morfinu. Starší (přírodní, syntetické deriváty odvozené od morfinu a pethidinu; a také další) a novější většinou vyvolávají toleranci, psychickou a fyzickou závislost, abstinenci (odvykací) syndrom.
Klíčová slova: opioidy, tolerance, psychická závislost, fyzická závislost, otrava akutní, otrava chronická.

Úvod

Akutní intoxikace morfinem u člověka nepřivklého droze se vyznačuje zvracením, svěděním pokožky, oční zorničky se zužují na průměr špendlíkové hlavičky, vzniká bezvědomí až kóma, a poté smrt zástavou dýchání. Osoba přivklá morfinu reaguje i při nižších dávkách euforií, někdy se objevuje nauzea až zvracení, zácpa. Chroničtí morfinisté mohou denně zkonsumovat vysoké dávky morfinu. Po opakovaném zneužívání se rozvine zvýšená únava, poruchy paměti, anxiózní či paranoidní stavy s nebezpečím sebevraždy. Chronická konzumace vede rovněž ke změnám somatickým – bledost, pokles tělesné hmotnosti, gastrointestinální těžkosti, bolesti hlavy, ztráta libida u obou pohlaví, pupilární kontrakce. U kodeinu se tolerance se rozvíjí pomaleji, je méně zneužíván než morfin, akutní i chronická otrava je podobná, abstinenci příznaky u chronického kodeinizmu jsou stejně těžké a trvají stejně dlouho. Heroin je v těle konvertován během několika minut na morfin. Akutní intoxikace heroinem se vyznačuje rychlým nástupem euforie kvalitativně i kvantitativně jiná než u morfinu. S prohlubováním dýchání se toto zpomaluje, nastupuje stupor, kóma a smrt útlumem dýchání. Chroničtí konzumenti jsou schopni dobře tolerovat vysoké dávky, mají stejné příznaky jako chroničtí morfinisté. Hydrokodon, dihydrokodein, oxykodon a kodein jsou méně účinné látky než morfin, jsou častou součástí kombinovaných přípravků s jinými léčivy pro analgetické, antitusické a antipyretické účinky. Pethidin je sloučenina s analgetickým účinkem podobným morfinu. Difenoxylát je blízký pethidinu, užívá se k terapii průjemových stavů. Fentanyl je syntetický opioid přibližně 80× účinnější jako analgetikum než morfin. Loperamid je používán ke

zvládnutí průjmů; potenciál pro zneužívání je nízký, protože velmi omezeně prostupuje do mozku. Pentazocin účinkuje jako slabý agonista. Butorfanol může předcházet abstinenci syndromu, nevyvolává euforii. Naloxon a naltrexon jsou čistí opioidní antagonisté, odstraní účinky opioidů, obnoví dýchání, ale vyvolají rychle abstinenci syndrom. Buprenorfin se používá při detoxifikaci a udržovacích programech osob závislých na heroinu; může závislost vyvolat.

Metadon má farmakologický profil velmi blízký morfinu, je vysoce účinný po perorálním podání. Tolerance a fyzická závislost se vyvíjejí pomaleji než na morfin. Je látkou vhodnou k detoxifikaci a k udržovací léčbě při hrozícím relapsu zneužívání heroinu. Propoxyfen je blízký metadonu, má slabé analgetické účinky, dextropropoxyfen má spektrum účinku podobné kodeinu. Dextromoramid je silné opioidní analgetikum. Tilidin má vlastnosti podobné dextropropoxyfenu. Tramadol je možné podávat perorálně i dalšími způsoby; návykový potenciál není velký.

1. Terminologie a rozdělení

Termín opiáty je všeobecně užíván v užším smyslu slova pro morfin, heroin, kodein a látky izolované z opia. Pojem opioidy se pak vztahuje ke všem přírodním a syntetickým substancím, které mají účinky podobné morfinu. Opioidy tedy můžeme rozdělit např. takto:

- I. Starší přírodního původu – opium, tinktura opii, morfin, kodein, noskapin syntetické deriváty –
 1. látky odvozené od morfinu: heroin, hydrokodon, oxymorfon, hydrokodon, oxykodon, dihydrokodein,

2. látky odvozené od pethidinu: pethidin, difenoxylát, fentanyl, loperamid, alphaprodin,
3. další: pentazocin, butorfanol, nalbufin, naloxon, naltrexon, buprenorfin, metadon, propoxyfen, levopropoxyfen, dextropropoxyfen, levorfanol, dextromorfan, phenzocin.
- II. Novější: dextromoramid, tilidin, tramadol.

2. Tolerance, závislost, abstinenci syndrom

Na většinu farmakologických účinků opiátů se rozvíjí tolerance. Ačkoliv vývoj tolerance začíná již podáním prvním dávky opioidu, klinicky se tolerance obvykle manifestuje až po 2–3 týdnech častého podávání terapeutických dávek. Při užívání nadměrných dávek však může být tolerance detekována již během 12–24 hodin po podání morfinu. Výrazná tolerance se obvykle vyvíjí na analgetické, euforizující účinky, na útlum dýchání, na antidiuretické, emetické a hypotenzivní působení, ale nevzniká u miózy, křečových účinků a zácpy. Zkřížená tolerance se vyskytuje mezi látkami obsazujícími stejný receptor, ne však mezi látkami ovlivňujícími různé receptory. Opioidy vyvolávají euforii a netečnost k různým negativním podnětům a stresu. To vede k rozvoji psychické závislosti.

Přerušení podávání látky vede k rozvoji typického abstinenciho (odvykacího) syndromu. Příznaky z odnětí opiátů začínají 8–10 hodin po poslední dávce. Mnohé se podobají příznakům zvýšené aktivity sympatiku. Nejprve se objevuje slzení, zvýšená sekrece z nosu, zívání a pocení. Za 12–24 hodin po poslední dávce mohou postižení upadnout do spánku nepřinášejícího úlevu. S progredujícím syndromem nastupuje mydriáza, objevuje se neklid, zvýšená dráždivost, případně svalový třes. Pro anorexii je odmítána potrava. Příznaky vrcholí za 48–72 hodin slzením, intenzivním kýcháním, únavou a depresí. Klinický obraz připomíná rozvinutou virózu. Bývá přítomna horečka, nauzea, zvracení, průjem, křeče, epileptické záchvaty, hypertenze a tachykardie. Charakteristické jsou záchvaty zimnice střídající se s pocitem horka a nadměrným pocením. Vzhled kůže má charakter „husí kůže, cold turkey“. Typické jsou kolikovitě bolesti břicha, bolesti svalů, zad a končetin. Nedostatek potravy a tekutin spolu s jejich zvýšenými ztrátami vede k poklesu tělesné hmotnosti, dehydrataci, keto-

acidóze a popřípadě ke kardiovaskulárnímu kolapsu. Ačkoliv časný abstinenci syndrom má dramatický průběh, neohrožuje postiženého bezprostředně na životě. Obvykle mizí do 7–10 dnů, i když návrat tělesných funkcí k normě bývá delší. K terapii odvykacího syndromu se používá kombinace benzodiazepinu, spazmolytika a beta blokátoru; metadon; buprenorfin i další (viz dále).

3. Jednotliví zástupci

3.1 Starší opioidy

Látky přírodního původu

Opium, tinktura opii: Základním přírodním zdrojem i rezervoárem opia a jeho derivátů je mák setý, *Papaver somniferum* L. (*Papaveraceae*). Po odpadnutí okvětních lístků se na vrcholku makové rostlinky vytvoří zelená tobolka. Jestliže se tato tobolka podélně nařeže, začne vytékat lepkavá šedobílá šťáva – opium. To se nejčastěji kouří, je možné i jeho zneužívání přimícháváním do potravin nebo nápojů. Vyskytly se případy perorálního zneužívání alkoholického extraktu opia (opiové tinktury). Opium obsahuje několik desítek alkaloidů. Hlavní alkaloidy lze rozdělit do dvou základních skupin, a to alkaloidy fenantrenového typu, kam patří morfin (obsah v opiu 6–28%), kodein (0,5–1,3%), thebain (0,2–1%) a alkaloidy isochinolinového typu: papaverin (1%), narkotin (5–6%), narcein (0,3–0,5%), laudanin a laudanin. Akutní intoxikace opiem je vlastně intoxikace jeho nejpotentnějším alkaloidem – morfinem. Otrava opiáty se léčí *naloxonem* nebo *naltrexonem* (který je podle novějších údajů účinný i u chronického alkoholizmu).

Morfin je bílý až nažloutlý prášek (podle stupně čistoty), dobře rozpustný ve vodě. Morfinový roztok je čirý, bez zápachu, hořké chuti. Morfinisti si nejčastěji drogu aplikují i. m., s. c., i. v. Účinky morfinu na centrální nervový systém jsou do značné míry závislé na tom, zda jde o chronického konzumenta drogy, nebo o člověka, který přichází do styku s morfinem poprvé. Při prvních expozicích nižším dávkám morfinu se objevuje pocení, bolesti hlavy, nauzea, někdy nepříjemná chuť v ústech, může se vyskytnout pocit úzkosti. Akutní intoxikace vyšší dávkou morfinu u člověka nepřivýklého droze se vyznačuje zvracením, svěděním pokožky, zvýšenou živostí šlachově-okosticových reflexů. Oční zorničky se zužují na průměr špendlíkové hlavičky, při extrémně vysokých dávkách mizí fotoreakce. Nastupuje hluboké

bezvědomí až kóma, a poté smrt zástavou regulačních funkcí respiračního centra.

Osoba přivýklá morfinu reaguje na jeho podání a vnímá účinky drogy jinak. Jestliže má zabezpečený přísun drogy, pak se projevuje i při nižších dávkách euforie. Roste sebevědomí, u některých jedinců narůstá celková sociální aktivita a angažovanost, u jiných naopak paradoxně klesá a subjekt upadá do stavu příjemné letargie a spokojenosti. Dochází obvykle k pupilární kontrakci, někdy se objevuje pocení a lehký pokles tělesné teploty. Opiáty svým vlivem na centrum kašle potlačují kašlací reflex, dýchání při akutní intoxikaci chronického konzumenta se oplošťuje a minutová ventilace se snižuje. Někdy se objevuje nauzea až zvracení, častější však bývá zácpa ze snížení střevní motility. Začátečníci a nepravidelní konzumenti morfinu začínají obvykle s dávkami v rozmezí horních hraničních hodnot dávek ještě terapeutických (asi 20 mg). Chroničtí morfinisté dokáží denně zkonzumovat dávky 3000 až 5000 mg morfinu. Všeobecná euforie a pocity zvýšené výkonnosti jsou jevy pouze přechodné a po opakovaném zneužívání drogy mizí. Rozvine se poměrně silná psychická i fyzická závislost. Objevuje se zvýšená únava, podráždění, egocentrismus, poruchy paměti. Mohou se objevit anxiózní či paranoidní stavy s reálným nebezpečím sebevraždy.

Chronická konzumace morfinu vede rovněž ke změnám somatickým. Chronický konzument je bledý, má ochablou kůži, objevuje se předčasné šedivění vlasů. Jedinec vypadá starší. Ztráta chuti k jídlu vede k značnému poklesu tělesné hmotnosti, kachektizaci a často k různým projevům hypovitaminózy. Subjekt si stěžuje na gastrointestinální těžkosti, dále na palpitace, hučení v hlavě, cefaleu a další poměrně těžko objektivizovatelné projevy. Libido u obou pohlaví mizí, u mužů vzniká impotence, u žen jsou obvyklé nepravidelnosti v menstruačním cyklu, někdy úplně zmizí, a to i u velmi mladých žen. Charakteristická bývá téměř permanentní pupilární kontrakce i bez souvislosti s akutním požitím drogy.

Kodein se stejně tak jako morfin nachází v opiu a je alkaloidem fenantrenového typu. Tolerance na kodein se rozvíjí pomaleji, látka je méně zneužívána než morfin. Akutní i chronická otrava kodeinem je podobná otravě morfinem a abstinenci příznaky u chronického kodeinizmu jsou stejně těžké a trvají přibližně stejně dlouho jako u morfinu. Na rozdíl od morfinu otrava kodeinem příležitostně vede ke vzniku svalových křečí. Předávkování je léčeno

opioidními antagonisty. Z dostupných kodeinových farmaceutických přípravků je v ilegálních laboratořích syntetizován morfin a heroin.

Noskabin je nenarkotický benzoisochinolinový alkaloid přítomný v opiu, který má antitusické vlastnosti, v terapeutických dávkách nemá významné účinky na CNS. Je hlavní antitusická přísada v různých směsích. Obvyklá dávka pro dospělé je 15–30 mg každé 4 až 6 hodin.

Syntetické deriváty

Látky odvozené od morfinu

Heroin (diacetylmorfin, diamorfin) je v těle konvertován během několika minut na morfin a 6-monoacetylmorfin. Za účinky heroínu jsou zodpovědné pravděpodobně oba tyto metabolity, a to působením na μ - a v menší míře také na κ -receptory. Po parenterálním podání má heroin biologický poločas 3 minuty. Po orálním podání podléhá first-pass efektu a systémové cirkulace dosáhne pouze morfin a metabolity. Heroin je velmi jemný bílý prášek, který při ochutnání zanechá na jazyku trpkou a nahořklou chuť. Díky chemické přípravě polosyntetického heroínu páchne konečný produkt obvykle po octu. Heroin je možné aplikovat injekčně subkutánně, intramuskulárně i intravenózně. Méně časté je požívání heroínu per os. Heroin může být také zahříván a jeho výpary inhalovány pomocí brčka. Zaznamenáno je také kouření heroínu ve formě cigaret.

Akutní intoxikace heroinem se vyznačuje rychlým nástupem výrazné euforie, zamlžení mysli a pocitu subjektivní blaženosti. Nejprve se zvyšuje komunikativnost, mizí zábrany, zvyšuje se sexuální aktivita. Heroinem vyvolaná euforie je kvalitativně i kvantitativně jiná než u morfinu. Je bohatší na senzorické vjemy, představy jsou lákavější, barevnější, intoxikovaný subjekt v sobě objevuje netušené schopnosti, zejména fyzické. V této fázi intoxikace jsou i fyzicky slabší a nevýbojní jedinci schopni pod vlivem drogy spáchat závažné trestné činy. S prohlubováním heroínové intoxikace nastupuje apatie, neschopnost soustředění, pocit těžkých víček s pupilární kontrakcí a poruchami vidění, zejména v šeru. Dýchání se mírně zpomaluje, intoxikovaná osoba je pokrytá studeným potem, tělesná teplota mírně klesá. Při vyšších dávkách heroínu dochází k bradykardii, poklesu krevního tlaku, cyanóze, nastupuje stupor, kóma a smrt útlumem respiračního centra CNS. Začátečníci začínají obvykle dávkami 1–3 mg. Postupně se rozvíjí

tolerance a chroničtí konzumenti jsou schopní dobře tolerovat dávky až 300 mg. Chroničtí konzumenti heroinu mají stejné příznaky jako chroničtí morfinisti s tím, že jsou ještě více vystupňované, intenzivnější.

Hydromorfon je strukturou podobný morfinu a má mnoho podobných vedlejších účinků, včetně útlumu, obstipace a deprese dýchání. Chronické užívání vede stejně jako u morfinu k rozvoji tolerance a fyzické závislosti. K léčbě myoklonických křečí po vyšších dávkách hydromorfonu se užívá klonazepam. Účinným antidotem je naloxon.

Oxymorfon je přibližně pětikrát účinnější než morfin a má velmi podobné hlavní i vedlejší účinky. Je dostupný ve formě injekce nebo rektálních čípků. Stejně jako u morfinu vede nepřerušené podávání k toleranci a fyzické závislosti.

Hydrokodon, dihydrokodein, oxykodon a kodein jsou poněkud méně účinní než morfin. Tyto sloučeniny jsou častou součástí kombinovaných přípravků spolu s kys. acetylosalicylovou, paracetamolem a jinými léčivými pro analgetické, antitusické a antipyretické účinky.

Oxykodon je jedním z široce užívaných opioidních analgetik. Obvykle se užívá ve spojení s kys. acetylosalicylovou a acetaminofenem. Účinky jsou podobné účinkům morfinu a rovněž na ně se může vyvinout závislost.

Dihydrokodein je slabé analgetikum (jedna desetina analgetického účinku morfinu) s antitusickými vlastnostmi. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení, ospalost, útlum, zácpa, po vyšších dávkách potlačení respirace.

Látky odvozené od pethidinu

Pethidin (meperidin) je sloučenina se silným analgetickým účinkem podobným morfinu. Je metabolizován na normeperidin, který je eliminován ledvinami. Tento metabolit způsobuje excitaci CNS a vede k epilepsii.

Difenoxylát je syntetický fenyloperidinový derivát blízký pethidinu. Spolu s atropinem se užívá k terapii průjemových stavů. Tablety obsahují 2,5 mg difenoxylát hydrochloridu a 0,025 mg atropin sulfátu, což je subterapeutické množství, které se do preparátu přidává, aby se snížila pravděpodobnost jeho zneužití.

Fentanyl je syntetický opioid, strukturně blízký pethidinu, který je přibližně 80x účinnější jako analgetikum než morfin. Trvání jeho účinku je však kratší než u morfinu i pethidinu. Je zneužíván šňupáním, kouřením, vtíráním do ústní sliznice a kloktáním. Předávkování fentanylem přijatým jakoukoliv cestou je podobně jako u všech opiátů léčeno naloxonem.

Sufentanil je syntetický opioid blízký fentanylu. Je asi 7krát účinnější.

Loperamid je fenyloperidinový derivát používaný ke zvládnutí průjmů. Účinným antidotem je opět naloxon. Potenciál loperamidu pro možné zneužívání je nízký, protože pouze velmi omezeně prostupuje do mozku.

Další látky

Pentazocin účinkuje jako agonista jednak na μ -receptorech (dle jiných zdrojů slabý parciální agonista), jejichž prostřednictvím způsobuje supraspinální analgezi, depresi CNS, miózu, a jednak na σ -receptorech, přes které vyvolává psychotomimetické účinky: dysforie, halucinace, bludy, hypertenzi, tachykardii.

Butorfanol může předcházet abstinenci syndromu po látkách morfinového typu, nevyvolává euforii. Jeho terapeutické užití může být doprovázeno halucinacemi, pocitem nehybnosti, sedací, závratěmi,



nauzeou, zvracením, insomnií a nasální kongescí. Předávkování pak může vyvolat respirační depresi a kardiovaskulární změny.

Nalbufin v nízkých dávkách produkuje euforii, zatímco vyšší dávky vyvolávají dysforii. Nejčastějším nežádoucím účinkem je sedace; nauzea a zvracení se vyskytují méně často.

Naloxon a **naltrexon** jsou čistí opioidní antagonisté. Podají-li se nemocným léčeným morfinem, jako antagonisté odstraní kompletně a dramaticky v průběhu 1–3 minut účinky opioidů. Účinně obnoví dýchání, stav vědomí, velikost zornic, peristaltiku střev atd. Téměř okamžitě vyvolají abstinenci syndrom. Na antagonistické účinky těchto látek se nevyvíjí tolerance a stejně tak se ani po jejich náhlém vysazení po předchozím dlouhodobém podávání nevyvine abstinenci syndrom. Naloxon lze použít jako antikravingovou (bažení mírnící) medikaci u závislých na alkoholu a u patologických hráčů.

Buprenorfin se používá při detoxifikaci a udržovacích programech osob závislých na heroínu.

Metadon má farmakologický profil velmi blízký morfinu, ale jeho účinky vzhledem k delšímu biologickému poločasu přetrvávají déle. Při akutním podání jsou jeho účinnost i analgetický účinek srovnatelné s morfinem. Metadon je agonista vysoce účinný po perorálním podání. Tolerance a fyzická závislost na metadonu se vyvíjejí pomaleji než na morfin. Odvykací příznaky po náhlém odnětí látky jsou po metadonu mírnější (i když déle trvající) než po morfinu. Tyto vlastnosti předurčují metadon k tomu, aby byl látkou vhodnou k detoxifikaci a k udržovací léčbě při hrozícím relapsu zneužívání heroínu. Používá se výlučně ve specializovaných centrech a může vyvolat odvykací stav.

Propoxyfen je syntetická látka strukturně i farmakologicky blízká metadonu, ale má slabé analgetické účinky. Dextropropoxyfen má spektrum účinku podobné kodeinu. Rovněž vyvolává nauzeu, ospalost i gastrointestinální vedlejší účinky. Předávkování dextropropoxyfenem vyvolá křeče a výraznou respirační depresi. Je dostupný ve formě hydrochloridu, a to buď samotný, nebo v kombinaci s acetaminofenem, kofeinem nebo kyselinou acetylosalicylovou. Levopropoxyfen je stereoizomer slabého opioidního agonisty dextropropoxyfenu, který má slabé antitusické účinky. Vedlejší účinky spojené s jeho užíváním jsou mírné a zahrnují ospalost, závrať, sedaci, nauzeu a kopřivku. Je dostupný ve formě kapslí a čípků.

Levorfanol svými účinky blíže připomíná morfin a nemá proti němu žádné výrazné výhody. Pouze řidčeji vyvolává nauzeu a zvracení.

Dextromorfan (dextrometorfan) je pravotočivý stereoizomer metylového derivátu levorfanolu. Prakticky postrádá analgetické účinky a schopnost vyvolávat závislost a vyvolává mírnější zácpy než kodein.

Phenazocin je opioidní analgetikum zhruba 5x účinnější než morfin. Má delší trvání účinku (asi 6 hodin). Vyvolává nauzeu, zvracení, sedaci (menší než morfin) a méně obštipaci.

3.2 Novější opioidy

Dextromoramid je silné opioidní analgetikum syntetického původu, které se používá k terapii silných bolestí. Akutní respirační deprese může být zvrácena naloxonem.

Tilidin je látka, která má vlastnosti podobné dextropropoxyfenu. Respirační deprese je závislá na dávce. Toxické dávky mohou způsobit snížení vědomí, kóma, respirační paralýzu a křeče.

Tramadol je centrálně působící analgetikum s nízkou afinitou k opiatovým receptorům (působí na mí receptory). Vliv na dýchání je menší než u klasických opioidů. Ovlivnění oběhu není klinicky významné, málo vyjádřená bývá i zácpa. Velkou výhodou tramadolu je možnost perorální aplikace. Dále je jej možno podávat intramuskulárně, subkutánně, intravenózně nebo jako čípky. Návykový potenciál tramadolu není velký, ale lze se s ním v klinické praxi setkat, proto je nutná opatrnost.

4. Substituční léčba

Substituční léčba je nahrazení návykové látky látkou vhodnější, předepsanou lékařem a užívanou kontrolovaně. Užívá se téměř výhradně u opiátů. V zahraničí se úspěšně užívá už přes 30 let. V České republice je pro tento

účel registrován metadon a buprenorfin – prep. SUBUTEX. Oba mají delší poločas než běžně zneužívané opioidy; stačí tedy jedna dávka denně. Zásadou je „v dostatečné dávce po dostatečně dlouhou dobu“.

Samotné užívání substitučních látek ještě není léčbou. Je vhodné nastoupit do léčebného nebo poradenského zařízení. Výhodami substituce jsou vlastnosti farmakologické (delší poločas, užívání chemicky čisté a odborně kontrolované látky), farmakoekonomické (cena), psychosociální (vymanění se ze subkultury toxikomanů, psychoterapie). Zábranský (2006) zdůrazňuje snižování trestní činnosti, rizika přenosu infekčních chorob a počtu úmrtí.

Buprenorfin (SUBUTEX – viz výše) se vstřebává p. o. v tabletách pod jazyk, ale i po injekčním podání, což využívají i u nás spíše toxikoman (proti zneužití se preparát však kombinuje s naltrexonem, který blokuje účinky buprenorfinu na CNS. Tato kombinace by měla být dostupná i u nás). Preparát nehradí pojišťovny.

Substituční léčba metadonem je častá a dlouhodobá. Látka se podává orálně v metadonových programech u nás a v zahraničí. Podání v nápoji per os je méně riziková než u většiny opiátů podávaných injekčně.

Oba léky nemají euforizující, trankvilizační ani analgetický efekt, nedochází k „rauš“ jako po některých opioidech. Správně stanovená dávka blokuje narkotický efekt jiných opiátů. Nedochází ke změnám tolerance; účinnost je i po orálním podání aspoň 24 hodin. V terapeutických množstvích nejsou toxické.

prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.

Katedra farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta UK

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: visnovsk@faf.cuni.cz

Literatura

1. Bečková I, Višňovský P. Farmakologie drogových závislostí. Praha: Nakladatelství Karolinum; 1999. 112 s.
2. Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology. 2nd edition. Baltimore: Williams a Wilkins; 1997. 2047 p.
3. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed.: Hardman JG, Limbird LE. New York: McGraw-Hill; 12th ed. 2148 s.
4. Hejda J. Kriminologické, trestně právní a kriminalistické aspekty drogového problému v ČR a jeho řešení. Jindřichův Hradec: RAIN 2000. 148 s.
5. Hynie S. Farmakologie v kostce. Praha: Triton; 1999. 461 s.
6. Jaffe JH. Encyclopedia of Drugs and Alcohol. Volume 1, 2, 3, New York: Simon & Schuster Macmillan; 1995. 1306 p.
7. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology. 8th edition. New York: Churchill Livingstone; 1997. 710 p.
8. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. Praha: Grada Avicenum; 2002. 694 s.
9. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. New York: Churchill Livingstone; 1995. 855 s.
10. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 4th Ed. Philadelphia: Saunders; 2007. 1559 p.
11. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Praha: Maxdorf; 1996. 504 s.
12. Višňovský P, Bečková I. Bludný kruh toxikomanů. Hradec Králové: E.I.A.; 1998. 114 s.
13. www.adiktologie.cz. 6. 2. 2008.
14. www.os-prevent.cz. 6. 2. 2008.
15. www.re-start.cz. 6. 2. 2008.