Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Opium - chemické složení, využití a možnosti zneužívání

(diplomová práce)

Opium - chemical composition, use and potentialities of drug abuse

(diploma thesis)

Hradec Králové, 2010 Andrea Štenclová

Vedoucí diplomové práce: Ing. Kateřina Macáková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V Hradci Králové, květen 2010 ……

Chtěla bych poděkovat vedoucí diplomové práce Ing. Kateřině Macákové za aktivní vedení, podporu, připomínky a cenné rady při vzniku této práce.

Seznam použitých zkratek

HIV	Human Immunodeficiency Virus
TLC	Thin Layer Chromatography
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
BBE	Berberin Bridge Enzyme
Tyr	tyrosin
Gly	glycin
Phe	fenylalanin
Met	methionin
Leu	leucin
CNS	centrální nervový systém
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
GABA	kyselina γ-aminomáselná
NMDA	N-methyl-D-aspartát
VTA	ventrální tegmentální oblast
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome

OBSAH

I. ÚVOD 8

II. CÍL PRÁCE 10

III. BOTANICKÁ CHARAKTERISTIKA RODU PAPAVER 11

3.1. Papaver somniferum 13

3.1.1. Výskyt máku setého 14

3.1.2. Botanická charakteristika 15

3.1.3. Latex a mléčnice 18

3.1.4. Klimatické požadavky 18

3.1.5. Požadavky na půdu 19

3.1.6. Variety pěstované v Indii 20

3.1.7. Pěstování máku v České republice a Indii 21

3.1.8. Hmyzí škůdci a nemoci máku 23

IV. HISTORIE POUŽÍVÁNÍ OPIA 24

4.1. Rozšíření pěstování máku 24

4.2. Využití opia 25

4.3. Opium a umění 26

4.4. Způsoby použití opia a závislost 27

4.5. Sumerové a Asyřané 28

4.6. Egypt a Kréta 28

4.7. Řecko a Řím 29

4.8. Západní kultura 30

4.9. Arabská kultura 32

4.10. Indie a Čína 32

4.11. Historie opia v naší zemi 34

4.12. 19. století 34

4.13. 20. století 35

V. SVĚTOVÁ PRODUKCE, SBĚR A ZPRACOVÁNÍ OPIA 39

5.1. Nařezávání sběr latexu 39

5.2. Obsah morfinu 40
5.3. Kontrola opiové produkce 40
5.4. Makovina 42
5.5. Maková semena 43

VI. CHEMICKÉ SLOŽENÍ OPIA 45

6.1. Definice opia 45
6.2. Lékopisné zkoušky 45
6.3. Fyzikální charakteristika 46
6.4. Nealkaloidní složení 46
6.5. Alkaloidy v opiu 47
6.5.1. Biosyntéza opiových alkoidů 53
6.5.1.1. Biosyntéza (S)-retikulinu 53
6.5.1.2. Biosyntéza sanguinarinu 55
6.5.1.3. Biosyntéza papaverinu 56
6.5.1.4. Biosyntéza morfinu 56
6.5.1.5. Alternativní vznik morfinu 59
6.5.1.6. Syntéza u savců 59
6.5.2. Místo biosyntézy alkaloidů v rostlinách 60
6.5.3. Extrakce opiových alkaloidů 61

VII. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ALKALOIDY 62

7.1. Morfin 62
7.1.1. Historie 62
7.1.2. Chemická charakteristika 63
7.1.3. Metabolismus v rostlinách 64
7.2. Kodein 64
7.2.1. Historie 64
7.2.2. Chemická charakteristika 64
7.2.3. Uplatnění 65
7.3. Thebain 65
7.3.1. Historie 65
7.3.2. Chemická charakteristika, uplatnění 65
7.3.3. P. bracteatum 66

7.4. Papaverin 66
7.4.1. Historie 66
7.4.2. Chemická charakteristika, uplatnění 66
7.5. Noskapin (narkotin) 67
7.5.1. Historie 67
7.5.2. Chemická charakteristika, uplatnění 67

VIII. FARMAKOLOGICKÉ VYUŽITÍ 68

8.1. Endogenní opioidy a jejich receptory 68
8.1.1. Struktura a funkce opioidních receptorů 69
8.2. Farmakologické účinky a uplatnění opia 70
8.3. Farmakologické účinky a uplatnění morfinu 71
8.4. Farmakologické účinky a uplatnění kodeinu 74
8.5. Farmakologické účinky a uplatnění thebainu 74
8.6. Farmakologické účinky a uplatnění papaverinu 74
8.7. Farmakologické účinky a uplatnění noskapinu 75

IX. LÉKOVÁ ZÁVISLOST 77

9.1. Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti 78
9.2. Léčba závislosti 79
9.3. Prevence podle Světové zdravotnické organizace 80
9.4. Opiáty, opioidy a závislost 80
9.4.1. Aplikace opia a přípravků z makoviny 81
9.4.2. Fyzická a psychická závislost 82
9.4.2.1. Projevy při užívání a závislosti 83
9.4.3. Laboratorní detekovatelnost 86
9.5. Léčba závislosti na opioidech 86
9.5.1. Současná substituční terapie 87

X. ZÁVĚR 88

XI. LITERATURA 89

ABSTRAKT 95

ABSTRACT 96

I. ÚVOD

Opium, jako jedna z nejdéle známých drog, má bohatou minulost i současnost. Jeho užívání provází lidstvo odnepaměti. Tato amorfní droga obsahuje řadu látek, z nichž nejdůležitější jsou alkaloidy. Jedná se o bazické sekundární metabolity rostlin, které disponují specifickými účinky na lidský organismus. Efekty, které opium vyvolává, jsou v podstatě odvozeny od hlavního alkaloidu – morfinu, který se váže na stejné receptory jako endogenní opioidy (1, 2).

Mák je stará kulturní rostlina, kterou pěstovala řada národů již mnoho století i tisíciletí před naším letopočtem. Makovice symbolizovaly úrodnost, radost, ale i zapomnění. Po nařezávání nezralých tobolek máku roní tyto makovice latex, který posléze mění svou konzistenci a barvu a dává vznik opiu. Produkce opia je náročným procesem na čas, zkušenosti i zručnost a k zisku jednoho kilogramu opia je zapotřebí přibližně 20 000 makovic (2).

Opium sehrálo důležitou roli v dějinách lidstva, zapříčinilo opiové války mezi Čínou a Velkou Británií, ovlivnilo vývoj uměleckých směrů. Používalo se jako lék tišící bolesti, sedativum, prostředek proti průjmům, využívaly se jeho afrodiziakální účinky, stalo se součástí mnoha všeléků i protijedů, představuje jedno z prvních antidepresiv. Většinou se kombinovalo s jinými drogami. Jeho dnešní význam spočívá především jako zdroj důležitých alkaloidů, které se využívají v medicíně a jako výchozí látky pro přípravu dalších derivátů (3).

S opiem je spojena i závislost. Existují čtyři možnosti aplikace opia: kouření, pojídání, injekční aplikace a šňupání. Nejčastěji se opium kouří ze speciálních dýmek. V současnosti je opium ve většině zemí nahrazeno jinými drogami. Morfinový derivát diacetylmorfin, známý jako heroin, se stal jednou s nejnebezpečnějších drog a heroinismus je pokládán za nejtěžší toxikomanii (1).

Přesto existují národy, jejichž existence je neodmyslitelně spojena právě s opiem. Opiofagie přetrvává ještě v některých oblastech Malé Asie, Evropy a Ameriky. Zemí se silnou tradicí v opiu je Írán, kde náboženství striktně zakazuje alkohol. Ale opium je pro mnoho Íránců naprostou samozřejmostí, bez které by si nedokázali představit svůj život.

Tvrdí, že „kouzlo opia je v nesmírném klidu, blaženosti a oproštění od starostí, jež se rozlije po těle i duši a jehož síla překonává splín, hlad i všechny neduhy.“ (2, 4)

Dominantním ilegálním producentem opia zůstává již několik let Afghánistán. Odtud se dostává do Íránu a dalších států. Důvodem lukrativnosti této komodity je silná poptávka po opiu, jakožto výchozí látky k přípravě heroinu. Jedinou zemí s legální produkcí opia je Indie. Pro farmaceutické účely se stále více využívá makovina, čímž se obchází produkce samotného opia. Hlavní zemí, která získává důležité alkaloidy z této makoviny, je Tasmánie v Austrálii (5, 6).

Využití máku ale není spojeno jenom s opiem. Především ve slovanských zemích se hojně používají maková semena v potravinářství a také na přípravu vysychavého oleje, který se používá jak v kuchyni, tak v lakýrnickém průmyslu (2, 7).

II. CÍL

Hlavní cílem této diplomové práce bylo vypracování rešerše shrnující dosavadní poznatky o opiu a máku setém, který je zdrojem opia.

Rešerše zahrnuje následující témata:

- Botanický popis rodu *Papaver* a druhu *P. somniferum.*
- Historie využívání a zneužívání opia.
- Produkce a zpracování opia.
- Obsah alkaloidních i nealkaloidních složek opia.
- Biosyntéza opiových alkaloidů v rostlině.
- Farmakologické využití opia.
- Drogová závislost a její léčba.

III. BOTANICKÁ CHARAKTERISTIKA RODU PAPAVER

Rod *Papaver* zahrnuje více než sto druhů rozšířených převážně na severní polokouli, a to v netropických oblastech. Těžištěm výskytu je oblast Středozemí. Jsou to jednoleté, zřídka dvouleté až vytrvalé byliny. S výjimkou semen procházejí v jejich pletivech mléčnice, které po poranění roní latex nejčastěji bílé nebo žlutooranžové barvy, může být také jinak zbarvený nebo bezbarvý (2, 7, 8).

Taxonomie rodu *Papaver* je poměrně složitá. Existuje přes sto druhů máků spadajících podle různých odborníků do 9 nebo 12 sekcí, z nichž jen *P. somniferum* (mák setý) a *P. setigerum* (nebo ssp. *setigerum*) (mák štětinatý) produkují morfin. Posledně uvedený druh, pojmenovaný švýcarským botanikem A. P. de Candolle podle výrazných štětin, v současnosti roste planě po celém Středomoří a hlavně v Malé Asii (7, 9).

Tabulka 1: Zařazení máku setého v systému (10)

soustava	Vitae	živé organismy
doména	Eukaryota	jaderní
říše	Plantae	rostliny
podříše	Tracheobionta	cévnaté rostliny
nadoddělení	Spermatophyta	semenné rostliny
oddělení	Magnoliophyta	krytosemenné rostliny
třída	Magnoliopsida	vyšší dvouděložné rostliny
podtřída	Ranunculidae	
řád	Papaverales	makotvaré
čeleď	Papaveraceae	makovité
rod	*Papaver*	mák
druh	*Papaver somniferum*	mák setý

Zpočátku rozdělené tři sekce (*Mecones*, *P. somniferum* a *P. setigerum*) jsou nyní separovány do sekce *Papaver*, pro kterou je charakteristický výskyt alkaloidů odvozených od morfinanového skeletu. Vzhledem k obrovskému množství publikací

týkajících se rodu *Papaver* se názor expertů různí. Zatímco mnozí poukazují na dva druhy, jiní považují *P. setigerum* za poddruh *P. somniferum*, tedy *P. somniferum* ssp. *setigerum*. Podle názorů některých autorů a Flora Europaea existují tři poddruhy *P. somniferum*, z nichž dva se pěstují (ssp. *somniferum* a ssp. *songaricum*) a jeden mající menší tobolky roste divoce (ssp. *setigerum*) (9).

V České republice roste jako plevel na polích například *P. dubium* (mák pochybný), *P. agremone* L. (mák polní) nebo *P. rhoeas* (mák vlčí) s charakteristickými velkými květy rudé barvy. Mák vlčí vznikl v porostech obilovin z původního *P. rumelicum*, jeho květy se využívaly ve farmacii na barvení sirupů proti kašli, v současnosti se spíše pro barevný efekt přidávají do čajových směsí. Odvar z těchto květů se někdy používá jako prostředek tlumící kašel, zejména u dětí. Drogu tvoří korunní plátky z právě vykvetlých květů. Suší se ve slabé vrstvě ve stínu, nebo umělým sušením při teplotách do 35°C. Skladuje se v dobře uzavřených nádobách ve tmě. V minulosti byl užíván jako náhražka opia (7, 11).

Na jižní Moravě můžeme spatřit silně ohrožený druh *P. maculosum* subsp. *austromoravicum* (mák bělokvětý jihomoravský). Jako okrasná flora se pěstuje především *P. pseudo-orientale* (mák zahradní), *P. alpinum* (mák alpínský), *P. burseri* (mák Burserův) a *P. bracteatum* (mák listenatý). Můžeme se také setkat i s *P. confine* (mák časný), *P. hybridum* (mák zvrhlý), *P. lecoqii* (mák Lecoqův), *P. maculosum* (mák bělokvětý) a *P. orientale* (mák východní) (7, 12).

Lodyhy rodu *Papaver* jsou přímé nebo vystoupavé, většinou štětinatě chlupaté. Listy bývají celistvé, zubaté nebo 1-2krát peřenoklané až peřenosečné. Jejich poupata nicí, před rozkvětem se vzpřimují, vzácně bývají přímo vzpřímená. Dlouhé stopky nesou velké jednotlivé květy. Kalich je tvořen 2 (-3) kališními lístky, jež jsou volné a prchavé. Koruna se skládá ze 4 (-6) lístků uspořádaných ve dvou kruzích, bývá červená, bílá nebo jinak zbarvená. Květy obsahují mnoho tyčinek, jejichž nitky nejsou ztlustlé. Pestík je bez čnělky, skládá se (3-) 4-19 plodolistů, tomuto počtu odpovídá počet bliznových laloků. Semeník je zakončen terčovitou přisedlou bliznou, uvnitř je neúplně přehrádkován. Plodem je lysá tobolka (makovice) s četnými nepravými přihrádkami. Makovice se v době zralosti často otevírá malými otvory mezi paprsky blizny, u některých kultivarů zůstává zavřená. Obsahuje početná drobná semena, která většinou

nepřesáhnou 1,5 mm. Jejich osemení má síťovitou skulpturu a většinou je tmavé barvy. U rodu *Papaver* se může setkat s entomogamií, autogamií i alogamií (7, 8).

3.1. ***Papaver somniferum***

Nejvýznamnějším druhem je *P. somniferum*, mák setý, jež je pěstován a využíván odnepaměti. V roce 1753 švédský přírodovědec a lékař Carl Linné poprvé klasifikoval mák jako *P. somniferum* ve své knize Genera Plantarum (Rostlinné druhy). Vědecký název *Papaver somniferum* vznikl z keltského výrazu *papa*, označujícího dětskou kašičku (Keltové totiž šťávu z máku přidávali dětem do jídla pro lepší spánek) a z latinských slov *somnus* a *farre*, znamenajících spánek a přinášet. Pro tuto rostlinu existuje celá řada lidových názvů a slangových výrazů, např. mák snodárný, mák zahradní, makovice, makovina, opium, rostlina radosti, Schlafmohn, Feldmohn, Magsomkraut, Ölmagen, Opium poppy, Kishkash, Posto, Koknar, Arfiun, Opion, Amapola a další (6, 7, 13).

Existence početných morfologických variací přispívá ke komplikovanosti a neustálenosti v jeho taxonomii. Pro zjednodušení se používá následující rozlišení:

- *varieta album*: je charakterizována bílými květy a semeny, běžně se pěstuje v Indii, tobolky jsou vejčité a bez pórů

- *varieta nigrum*: typické jsou nachové květy a břidlicově šedá semena, tradičně se pěstuje v Evropě pro svá semena, tobolky jsou více kulovité než v předchozím případě, jejich samovolné prasknutí vyžaduje existenci pórů pod bliznami

- *varieta glabrum*: příznačné jsou purpurové květy a červenočerná semena, obvykle se pěstuje v Malé Asii, má kulovité tobolky široké 10-12 cm (3, 9)

Z hlediska užitkových vlastností se rozlišují dva typy máku setého, a to olejný a opiový:

Mák olejný se pěstuje u nás i v dalších evropských zemích. Ve farmaceutickém průmyslu se pouze někdy zpracovávají vymlácené makovice. Tyto prázdné tobolky se stopkami asi do 12,5 cm délky (někdy se uvádí 10 i 15 cm), tzv. makovina, maková

sláma nebo též suché makovice, jsou velmi cennou základní surovinou pro výrobu důležitých léků. Obsahují morfin (do 1%), kodein, papaverin a řadu dalších alkaloidů. Makovina se využívá ve farmaceutickém průmyslu a zneužívá se k nelegální výrobě drog. Z naší produkce se zpracovává jen menší část (12-18%) v olejářském průmyslu, většina se spotřebuje v domácnostech nebo v potravinářství a zbytek se exportuje (2, 7, 14).

Mák opiový se řadí ke geografickým subspeciím s charakteristicky bohatě rozvětvenou sítí mléčnic ve stěnách makovic. Uvádí se, že ke sklizni 1 kg surového opia je třeba asi 20 000 makovic (7).

3.1.1. Výskyt máku setého

V Evropě se mák pěstoval již v mladší době kamenné (7 000 - 5 000 př. n. l.), o čemž svědčí nálezy makových semen na sídlištích např. ve Švýcarsku, severní Itálii, Francii nebo na jihu Německa. První nálezy v České republice se datují do boreálu (7 700 – 6 000 př. n. l.) až subatlantiku (750 př. n. l. - 600 n. l.) (8, 11).

Mák setý se u nás pěstuje v termofytiku a mezofytiku, což představuje oblasti nížin, pahorkatin, vrchovin a podhůří (maximálně do 900 m. n. m.), především na nezamokřených, hlinitopísčitých, vápnitých půdách s neutrální až mírně zásaditou reakcí. Často přechodně zplaňuje. Ve střední Evropě se mák pěstuje převážně pro svá semena (8).

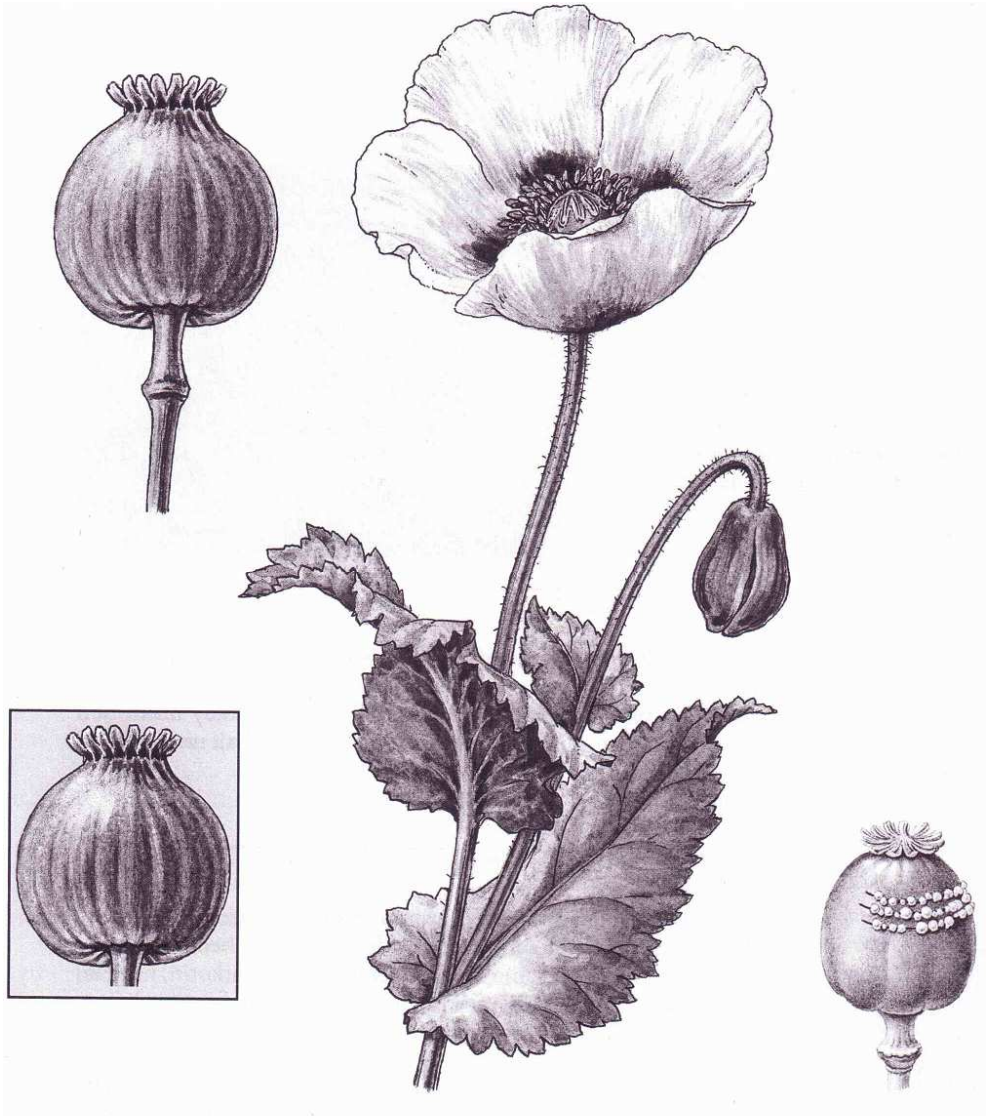
Mezi nejvýznamnější pěstitele se řadí Indie, Turecko, Austrálie, Pákistán a Makedonie, kteří spadají pod kontrolu Mezinárodního výboru pro kontrolu drog. Legální produkce opia byla značně redukována, v současnosti je jedinou zemí s legální produkcí opia Indie. Nejznámější oblastí, odkud pochází značná část nelegálního opia, je tzv. Zlatý trojúhelník, zahrnující horské oblasti Barmy, Thajska a Laosu, řadí se k nim ještě přiléhající oblast Číny na jihu a část Vietnamu na severozápadě. Menší pěstitelskou oblastí je tzv. Zlatý půlměsíc, který se rozprostírá na území Íránu, Afghánistánu a Pákistánu (2, 6, 15).

Od roku 1953 farmaceutické firmy řeší světovou potřebu opiových alkaloidů ve stále větším využití přímé extrakce z makoviny. Ke světovým producentům makoviny,

patří Austrálie, Francie, Španělsko a další země. V České republice zpracovává makovinu společnost Zentiva N. V. (9, 16).

3.1.2. Botanická charakteristika

P. somniferum je jednoletá bylina. Pro většinu jeho variet platí, že jejich celý životní cyklus trvá přibližně 120 dní. Semena máku setého můžeme od semen jiných máků rozlišit na základě jemné sekundární sítě na jejich povrchu. Tato drobná semena rychle klíčí při optimální teplotě a vláze. Klíčení trvá 5-10 dnů v závislosti na obsahu vody v půdě. Na Obr. 1 je vyobrazena rostlina m. setého, jeho plod a nařezaná tobolka (6, 14).



Obr. 1: *Papaver somniferum* (17)

První výhonky se objevují po 14-21 dnech, jejich růst je zpočátku pomalý. Větší přírůstky bývají až za čtyři týdny po vzejití, kdy již hlouběji zakořenily. Po šesti týdnech nese mladá rostlinka minimálně čtyři větší listy a podobá se mladému zelí nebo salátu. Ojíněné šedozelené listy jsou v tomto stádiu lalokovité a zubaté. Do 60 dnů dosahuje 30-60 cm a má dlouhý, hladký hlavní stonek, jehož horní část bez listů tvoří květní stopku. Během prvních dvou měsíců může být mák zničen a zakrnět v růstu kvůli nedostatku slunečního svitu, nadměrným srážkám, krupobití, přízemním mrazům, napadení hmyzem nebo udusání zvěří. Od třetího měsíce již nejsou máky tak náročné na prostředí i počasí (6, 14, 15).

Kořenová soustava máku setého je skromná. Rostlina vytváří krátce zdužnatělý kůlovitý kořen, který proniká do hloubky 0,5-0,8 m. Početné, jemné postranní kořeny se rozprostírají zejména v ornici. Vítr může mák, převážně na lehkých půdách, snadno vyvrátit (14).

Stonek máku je přímý, vyplněný dření a na povrchu voskovitě ojíněný. Bývá lysý, vzácně řídce štětinatě chlupatý. Lodyha může být jednoduchá až bohatě větvená a zpravidla jen jedna z nich dosahuje výšky 0,3-1,8 m. Je střídavě listnatá a oblá na příčném řezu (8, 14).

Listy jsou střídavé, živě zelené barvy a vyznačují se podlouhlým obrysem. Srdcovitým základem objímají stonek. Vykazují symetrii podle hlavní žilky. U zralé rostliny dosahují v průměru 10-38 cm, nemají však komerční hodnotu, vyjma použití jako píce pro dobytek. Největší listy se nacházejí ve střední části rostliny. Dolní listy jsou celistvé a krátce řapíkaté, střední a horní jsou nepravidelně zubaté, poloobjímavé, zvlněné a přisedlé. Největší listové plochy dosahuje v době tvorby tobolek (6, 14, 17).

Každý stonek je zakončen květním pupenem. Pro většinu variet pěstovaných v jihovýchodní Asii platí, že jedna rostlina máku nese 3-5 tobolek. Během vývoje stonku se květní stopka prodlužuje a vytváří zřetelný háček, jenž způsobí to, že pupen je otočen hlavou dolů. Po jednom nebo dvou dnech již pupeny směřují nahoru, jeho dva vnější segmenty, tzv. kališní lístky, opadnou a objeví se korunní plátky. Zpravidla kvete po 90 dnech růstu. Květy přetrvávají 2-3 týdny, nejprve jsou zmačkané a pokroucené, ale brzy se plně rozvinou a stávají se zcela hladkými (6, 17).

Květy máku setého jsou oboupohlavné a většinou autogamní. U nás kvete od června do srpna. Vyrůstají na dlouhých, zpravidla chlupatých stopkách. Květy jsou jednotlivé a aktinomorfní. Kalich této rostliny má zelenou barvu a je tvořen dvěma lístky, které jsou zpravidla lysé. Kališní lístky uzavírají v poupěti korunu a opadnou při jejím otevření. Čtyři korunní lístky se vyznačují rozdílnou velikostí i tvarem a u většiny odrůd najdeme na bázi světlou, nebo tmavou skvrnu, jež zaujímá ¼ až ⅓ celkové plochy lístku.

Květní vzorec: ☿ ∗ K2 C2+2 A∞ G(8-12)

Koruna některých máků je celá bílá, květy se světlou skvrnou bývají růžové, červené i fialové a květy s tmavou skvrnou červené až tmavě fialové. Korunní lístky bývají obvejčité, celokrajné nebo zubaté. Po 2-4 dnech koruna klesne, aby odhalila malý zelený plod (6, 9, 14).

Květ obsahuje 160-210 tyčinek, které jsou světlé a tenké. Nesou podlouhle elipsovité, žluté nebo fialové prašníky. Při kvetení jsou tyčinky přihnuté k semeníku. Pylová zrna jsou bělavá a oválná. Svrchní semeník, vzniklý splynutím 8-12 plodolistů, vyrůstá na prodloužené květní stopce. Tento semeník, dělený neúplnými placentami a zvýšený zploštělým terčem z blizen, se přemění v tobolku. Přisedlá blizna se nejprve tiskne k semeníku a má průhledné, jakoby slídové, laloky. Později začne odstávat do horizontálního směru a vytváří hvězdicový terč se 4 -21 paprsky. Počet paprsků blizny se shoduje s počtem lamel (přehrádek) v makovici (6, 8, 14).

Plodem máku je tobolka (makovice) kuželovitého, kulovitého nebo mírně zploštělého tvaru. Dosahuje různé velikosti, většinou je po dozrání velikostně srovnatelná s drůbežím vejcem. V tomto období mohou nastat dvě odlišné situace. Buď se mák otevře malými otvory mezi paprsky blizny (mák hleďák), nebo zůstane zavřený (mák slepák) (7, 14).

Na neúplných přehrádkách se nachází velké množství semen, která dosahují velikosti 1,0-1,5 mm. Platí, že čím je počet a povrch přehrádek větší, tím je výnos semen vyšší. Biologicky nejhodnotnější semena pocházejí z makovic na hlavních stoncích. Drobná semena máku mají ledvinovitý tvar a různou barvu. Mohou být bílá, stříbrošedá, šedomodrá, tmavě modrá i jinak zbarvená (7, 14).

3.1.3. Latex a mléčnice

P. somniferum patří k rostlinám obsahujících latex, což je protoplasma uvnitř speciálních buněk, tzv. mléčnic (laticifera), po poranění prýští ze všech částí rostliny. Mléčnice reprezentují vyměšovací pletiva, která slouží k hromadění mléčné lepkavé šťávy. Tento latex má ochrannou funkci před býložravci, jelikož zpravidla obsahuje hořké, nebo jedovaté látky. Při poškození rostliny se sráží a uzavírá tak cévy.

Rozlišují se dva druhy mléčnic, a to článkované a nečlánkované. V případě máku se jedná o prvně zmíněný typ, jenž vznikl splynutím velkého množství buněk, ale jejich příčné přihrádky se rozpustily jen částečně. Zbytky přehrádek vytvářejí články, a tak v rostlině vzniká síť vzájemně propojených buněk. V každém článku jsou vakuoly, nástěnná cytoplazma, leukoplasty a jádro. Tento druh mléčnic je charakteristický pro čeleď Papaveraceae nebo některé druhy z čeledi Asteraceae (11, 18).

Mléčnice vytvářejí anastomózní buněčný systém, jenž prochází celou rostlinou. Je lokalizován v lýkové části cévního svazku. Během buněčného dělení se v protoplasmě mléčnic vyvíjejí početné vezikulární organely. Tyto měchýřky jsou hlavními organelami ve zralém latexu a představují místo hromadění alkaloidů (přibližně 90% jejich celkového obsahu), naopak cytoplasma obsahuje většinu proteinů (až 95%) (19).

Nezralé makovice obsahují obzvláště velké množství latexu, jelikož jejich stěna je protkaná hustou sítí mléčnic. Pokožka makovice obepíná stěnu semeníku, která se mění v perikarp (oplodí). Perikarp se skládá z vnější, střední a vnitřní vrstvy, tzv. exokarp, mezokarp a endokarp. Latex je produkován do stěny semeníku a odtéká skrze systém cév a trubiček do mezokarpu. Při nařezání tobolky secernují mezokarpové buňky více než 95% opia. Vyloučený latex na povrchu tobolky rychle koaguluje a tmavne, a vzniká tak surové opium. Opiové alkaloidy se tvoří jen v tobolce. Největší množství morfinu se nachází v makovicích starých 16-20 dnů (15, 19).

3.1.4. Klimatické požadavky

P. somniferum se nejlépe daří v mírném podnebí s přiměřenou vláhou, ale úspěšně může být pěstován i v zimě v subtropických oblastech. Patří mezi rostliny s dlouhou fotoperiodou, a tudíž vyžaduje dlouhé dny a krátké noci před a během vývoje květů (6, 15).

Teplota je rozhodující pro energii klíčení. Při teplotě 10 °C klíčí během 5-6 dnů, při 18-20 °C během 3-4 dnů. Další vzrůst teplot není žádoucí. Vyšší teploty v pozdějších stádiích vedou k nižší sklizni opia, kdežto chladnější počasí úrodu zvyšuje. Mák setý neodolává většímu mrazu. Ničivé dopady mrazu lze minimalizovat kryoprotektanty (6, 15).

Nadměrná vláha nebo extrémní sucho nepříznivě ovlivňují růst máku a redukují množství obsahu alkaloidů. Po výrazných srážkách na špatně odvodněných půdách rostliny nasáknou vodou a hynou. Prudké deště v druhém a třetím měsíci růstu mohou negativně ovlivnit kvalitu i kvantitu alkaloidů (6, 15).

Ideální podmínky pro zisk opia vytváří chladné počasí s přiměřeným výsluním bez vysušujících nebo mrazivých teplot. Oblačnost, krupobití, déšť nebo silný vítr v období mezi nařezáním makovic a sklizní opia mají negativní dopad na úrodu opia (15).

3.1.5. Požadavky na půdu

Ke kritickým parametrům pro pěstování této plodiny patří kvalita a kyselost půdy, dále je to optimální poloha z hlediska slunečního svitu.

Mák setý roste na rozmanitých půdách, ať už je to půda jílovitá, hlinitopísčitá, pískovitá nebo písčitý jíl. Nejlepší variantu představuje půda hlinitopísčitá, která má optimální vlastnosti z hlediska zadržení vláhy i živin, snadno se obdělává a má vhodnou strukturu pro vývoj kořene. Půda by měla být bohatá na organický materiál a živiny, obzvláště na dusík. Optimální je neutrální pH (6, 15).

Nedostatek světla se projevuje celkovým oslabením, snížením výnosu semene i menším obsahem alkaloidů v tobolkách. Dostatečné sluneční ozáření, významně ovlivněno sponem, je nutné pro vývin silných rostlin ve stádiu listové růžice a zejména v období rychlého růstu (15).

U nás se pěstuje zejména v řepařském a bramborářském výrobním typu. Důraz je kladen na pečlivou a rovnoměrnou upravenost půdy, čemuž nejlépe vyhovují nezaplevelené pozemky se středně těžkými, hlubokými, hlinitými až hlinitopísčitými půdami, jež jsou dostatečně provzdušněné. Mák by neměl být pěstován na půdách se sklonem ke kornatění, jelikož mladým rostlinám velmi škodí půdní škraloup (20).

V Indii, hlavní zemi produkující opium, jsou pro kvalitní produkci opia požadovány dobře odtékající, velmi úrodné, lehké bobtnavé jíly nebo hlinitá půda s obsahem jemného písku. V případě těžší půdy se přidává bahno nebo naplaveniny. Většina polí v jihovýchodní Asii je umístěna na svazích v 1000 m. n. m. a výše. Pro dostačující odtok spadlých srážek je vhodný sklon svahu 20-40°. Při založení nového pole se v těchto oblastech využívá tzv. žárového zemědělství, kdy se veškeré stromy a keře pokácí a po uschnutí se zapálí. Popel poskytující živiny, zvláště potaš, se zaorá do půdy. Tradičně se v těchto oblastech nepoužívala žádná hnojiva, ale v posledních letech se pro zvýšení výnosu opia i zde začínají využívat jak přírodní, tak chemická hnojiva (6, 15).

3.1.6. Variety pěstované v Indii

Existuje široká škála variet běžně pěstovaných v Indii, navíc pro zkříženou fertilizaci mezi nimi existují nové mezistupně těchto forem máků. Mezi tři hlavní variety patří:

- *P. somniferum* var. *nigrum* představuje napůl zdomácnělou formu s nachově červenými květy, s téměř kulatými a protáhlými tobolkami s póry. Poskytuje temně zeleno-černá semena, jež se pěstují na olej ve většině evropských zemí.
- *P. somniferum* var. *album* charakterizují bílé květy, kulatě vejčité tobolky bez pórů a bílá semena. Pěstuje se na opium.
- *P. somniferum* var. *normale* má obvykle malé květy, které jsou tmavě zeleně a červeně pruhované. Okvětní lístky jsou hodně pomačkané a nikdy se úplně nerozvinou. Makovice jsou téměř kulaté, protáhlé a mají póry. Jde převážně o okrasnou rostlinu.

Indické odrůdy máku setého se mohou rozdělit do dvou dobře definovaných variet na základě barvy a struktury tobolky:

- Varieta *subza-deheri* má tobolky matně zelené v tmavších nebo světlejších odstínech.

- Varieta *sufed-deheri* je pozdním, nebo raným druhem, má ojíněné makovice s více či méně hustým povlakem matně bílého prášku. Dosahuje dobrého vzrůstu a vitality, ale výnos opia je nízký.

V této zemi se mák pěstuje ve třech hlavních oblastech: Uttarpradéš, Madhjapradéš a Rádžasthán. Jednotlivé rasy jsou známy podle jejich místních názvů. Liší se charakterem tobolek a listů, výnosem opia a odolností vůči povětrnostním podmínám. V Uttarpradéši se pěstuje hlavně *Telia, Sufaid-danti, Kutila, Choura kutila, Kaladanthi, Sabza Kaladanthi, Kalidanthi Bonia, Monoria, Dheri-danthi, Sufaid-danthi monoria, Monoria telia, pestrý mák, Sandhpha, Dhadhna, Bhabu* a *Sahbania.* Variety pěstované v oblasti Madhjapradéš a Rádžasthán jsou např. *Bhatphoria, Dhaturia, Galaria, h*ybrid mezi *Dhaturií* a *Galarií, Ranzatek, Telia, Ghotia, Changlia Kasturi* a *Tejana* (15).

3.1.7. Pěstování máku v České republice a Indii

Příprava půdy a metody výsevu

Půda by měla být prokypřena do hloubky 4-5 cm, nejlépe vláčením. V Indii se před osevem udělají záhony, což je výhodné pro zavlažování a pletí. Na ochranu úrody před houbovými chorobami lze semena před osevem ošetřit fungicidy (15, 20).

Metody výsevu

V České republice se využívají univerzální secí stroje. Předpokladem pro rovnoměrné vzcházení máku je mělký výsev do hloubky 1-1,5 cm. V Indii se při ručním setí semena smíchávají s jemným pískem nebo popelem, což zajistí jejich rovnoměrné rozprostření v záhonech. K hlavním nevýhodám této metody osevu patří vyšší spotřeba semen, špatné klíčení, obtížné okopávání, pletí a nařezávání tobolek. Proto je výhodnější zasét semena do řádků (15, 20).

Doba výsevu

Doba výsevu je ovlivněna počasím, nejlépe bezprostředně po přípravě půdy. Podzimní výsevy vedou k mohutnějším porostům, větším tobolkám i semenům. V Indii

je pro osev nejlepší období od druhé poloviny října do první poloviny listopadu. Dřívější setí se většinou nezdaří pro vysoké teploty během klíčení, pozdější vede k urychlení zrání, což podněcuje vznik tobolek s menším obsahem opia a také je tato brzká úroda vystavena vysušujícímu větru na konci února (15, 20).

Vyjednocení, pletí

Pro lepší vývoj rostlin je důležité vyjednocení, jinak budou rostliny slabé a příliš vysoké, snadno poléhají a poskytnou nízký výnos semene se sníženou kvalitou. Provádí se příčné vláčení nebo prosekávání řádků, kdy zůstanou skupinky rostlin vzdálených asi 15 cm. Mák se dá pěstovat ve dvojkultuře nebo sdružených kulturách spolu s jinými plodinami, např. mrkev obecná (*Daucus carota* ssp. *sativus*, Apiaceae) nebo kmín (*Carum carvi*, Apiaceae). V Indii se vyjednocení rostlin provádí tradičně ručně (15, 20).

Zavlažování

Mák vyžaduje dobře naplánované a rozvážné zavlažování. Je náročný na vláhu především v období po vzejití až do rozkvětu, poté se nároky snižují. Z tohoto důvodu se pro pěstování máku v České republice hodí řepařský i bramborářský výrobní typ. Na indickém subkontinentu se mák zavlažuje na počátku jeho růstu, během kvetení a tvorby makovic. Nedostatek vláhy v době tvorby makovic značně snižuje výnos, naopak v době nařezávání a sběru latexu se zavlažování neprovádí (15, 20).

Hnojení

Mák je náročný na živiny i stopové prvky, jako je bór a molybden. Nejmohutnější rostliny máku a nejvyšší obsah alkaloidů byl získán za použití hnojiv s obsahem dusíku, fosforu a draslíku v poměru 2:1:1. Potřeba hnojiv není stejnoměrná ve všech vývojových stupních. Během počáteční fáze vývoje vyžaduje velký přísun fosforu, na začátku růžicového stádia stoupají nároky na dusík. Obohacení půdy dusíkem podporuje větvení stonku, zlepšuje účinnost fosforu a podporuje hromadění morfinu v makovici. Draslík a fosfor podporují odolnost rostlin proti poléhání (14, 15, 20).

3.1.8. Hmyzí škůdci a nemoci máku

Rostliny máku mohou být napadeny hmyzími škůdci, jako je např. mšice maková (*Aphis fabae,* Aphididae), kyjatka zahradní (*Macrosiphum euphorbiae,* Aphididae), krytonosec kořenový (*Stenocarus ruficornis*) a makovicový (*Neoglocianus maculaalba,* Curculionidae), bejlomorka maková (*Dasyneura papaveris*, Cecidomyiidae) aj. Na ochranu proti nim se používají insekticidy ve formě postřiků nebo mořidel osiva. K agrotechnickým opatřením patří seřezávání a ničení napadených rostlin, nebo střídání pozemků vhodných k pěstění máku (10, 15).

Z nemocí, které se vyskytují u máku, je to především plíseň maková (*Peronospora arborescens,* Perenosporaceae), padlí rdesnové (*Erysiphe polygoni,* Erysiphaceae) kořenová hniloba (*Rhizoctina bataticola,* Ascomycetes), helmintosporióza (*Helminthosporium papaveris,* Pleosporaceae), virová kadeřavost listů nebo srdéčková hniloba z nedostatku bóru (10, 15).

IV. HISTORIE POUŽÍVÁNÍ OPIA

Makovice, jako zdroj účinných látek, a užívání opia, provází lidstvo odnepaměti. Mák je stará kulturní rostlina, která se v severovýchodním Středomoří pěstovala zřejmě již v 6. tisíciletí př. n. l. Je to jedna z nejstarších léčivých rostlin zaznamenaných v historii lidstva. Předpokládá se, že je původem z Malé Asie, ale přesná doba a místo objevu známy nejsou. Zatím nejstarší fosílie makových tobolek z období neolitu byly nalezeny ve Švýcarsku. Mák se pravděpodobně pěstoval pro svá semena ještě předtím, než byla objevena příprava opia (1, 7, 21).

4.1. Rozšíření pěstování máku

Pro dobrou schopnost adaptace se mák rychle rozšířil po Evropě i Asii, dostal se také do Ameriky, Austrálie a Afriky. Lidé začali mák hojně pěstovat a získávat z něj opium jako analgetikum a sedativum. Pěstování máku bylo velmi lukrativní a stalo se prostředkem na financování říší, koloniálních výprav nebo válek (5).

Opium se užívalo pro lékařské i nelékařské účely u řady národů a každá civilizace si vytvářela svůj vlastní mýtus spojený s touto substancí. Od počátku bylo opium nejvíce spojeno s obchodními stezkami. Užití opia zřejmě rozšířili asijští nomádští obchodníci ze Sýrie. Arabové převzali opium od Egypťanů a prostřednictvím arabských kupců se dostalo do Indie a následně pak do Číny. Na východ se opium šířilo několika různými cestami: od 8. do 11. století přes Perskou náhorní rovinu, rovinou Indu a Gangy a podél Himalájí k Bengálskému zálivu. Od údolí Nilu se znalost opia rozšířila na pobřeží Ománu, pak podél Barmy a od Indočíny k Malajskému poloostrovu, v 17. století také z Formosy (Tchaj-wanu) do Číny.

K dalšímu rozšíření opia přispěli vojáci. Do Evropy tak přišlo díky křížovým výpravám. Zde se v novověku dokonce předepisovalo zdravým lidem, neboť „optimalizuje vnitřní rovnováhu lidského těla“ (1, 22).

Do Ameriky zavítalo opium spolu s prvními usedlíky a brzo tam nabylo velké popularity. Bylo natolik levné, že bylo dostupné i chudým vrstvám. I když byly známy nežádoucí účinky opia, stalo se i zde jedním z nejdůležitějších léků. K rozšíření kouření opia a vzniku opiových doupat v Americe přispěli v 18. století čínští imigranti, kteří

sem přišli hledat práci. Opiové doupě nebylo jen zdrojem drog, ale též místem neřesti, prostituce a hazardu (1, 23).

4.2. Využití opia

Opium našlo uplatnění v mnoha rozmanitých kulturách. Nejčastěji se používalo jako lék k tišení bolesti. Sloužilo jako sedativum, antikonvulzivum, antidiarhoikum, používalo se také na abscesy, potíže s pokožkou vlasů, elefantiázu, nežity, jaterní obtíže, uštknutí štírem, epilepsii nebo oční poruchy. Stalo se prvním "antidepresivem", které bylo užito lékaři. Opium bylo součástí nejrůznějších všeléků a také protijedů. Uplatnilo se při věštění, mystériích, orgiích a jako prostředek k popravě odsouzenců nebo k usmrcení nepřítele. V Číně se stalo prostředkem, který stereotypní těžkou práci činil zajímavější. K nejvýznamnějším opiovým přípravkům patří laudanum, thebaicum, mithridatium, Doverův prášek, Godfrey's Cordial, uspávací houba Spongia somnifera nebo paregoric. Ačkoliv se s užitím opia pro potěšení, byť jen zřídka pro jeho vzácnost a vysokou cenu, setkáváme v Číně už v 15. století, jiné národy ho pro tento účel používaly až do druhé poloviny 19. století jen velmi okrajově (7, 24, 25).

Opium jako orientální afrodiziakum

Opium bylo považováno za účinné afrodiziakum. V Indii se spolu s dalšími přísadami (např. konopí (*Cannabis sativa*, Cannabaceae), pryskyřice olibanum (*Boswellia sacra*, Burseraceae), římský kmín (*Cuminum cyminum*, Apiaceae), indické sušené ovoce) používalo na podporu potence a sexuální žádostivosti. V malém množství sice zklidňuje a utišuje, ale zároveň neotupuje smysly, zvyšuje citlivost a sexuální potenci. Kombinace s jinými látkami posílila jeho účinek a také zamezila zácpě, ke které po požití čistého opia obvykle dochází.

Také v Číně zprvu sloužilo pouze jako afrodiziakum či lék a nedocházelo k jeho rozšířenému zneužívání. Kombinovalo se tady s ženšenem (*Panax ginseng*, Araliaceae).

V polovině devatenáctého století se v Evropě staly populární tzv. orientální pilulky radosti, které obsahovaly opium, konopí, durman (*Datura stramonium*, Solanaceae), arekový ořech (*Areca catechu*, Arecaceae), cukr a případně i některá koření, a byly považovány za mimořádně účinná afrodiziaka (26).

4.3. Opium a umění

Na počátku 19. století opium významě ovlivnilo umění. V případě literatury to lze poměrně snadno doložit, jelikož spisovatelé popisují zneužívání opiátů u svých hrdinů, stejně tak líčí zkušenosti s drogou na vlastní kůži. V malířství a hudbě je obtížnější doložit vlivy opiátů, ale přesto jsou i v těchto oborech patrné.

Umělce fascinovalo snění i jiné projevy podvědomé činnosti, a tak opium s dalšími psychotropními substancemi ovlivnilo tento vývoj na každém kroku. Používání opiátů i jiných drog, jako je hašiš, bylo považováno za prostředek usnadňující umělcům proniknout do podvědomého světa – a totéž platí i dnes.

Jednou z prvních knih, jež pojednává o akutních i chronických účincích opia, je publikace Dr. Johna Jonese, „The Mysteries of Opium Reveal'd“ (1700). Najdeme v ní také úvahy o mechanismu účinku opiátů a psychologické efekty této drogy, které byly až doposud opomíjeny. Opium ovlivnilo tvorbu romantického básníka Samuela Taylora Coleridge, Edgara Allana Poea nebo Thomase De Quincyho, který proslul především autobiografickou knihou Zpověď anglického požívače opia (The Confessions of an English Opium Eater, 1821). Je to jedna z prvních a nejznámějších literárních úvah o opiové závislosti, psaná z pohledu závislého, jež líčí jak příjemné, tak stinné stránky této drogy. Opiu holdovala celá řada dalších významných literátů, jenž podnítili vznik klubů, např. Club des Haschishines v Paříži. Oscar Wilde a členové Estetického hnutí hráli obdobnou roli v Británii. Tyto skupiny umělců podnítily nelékařské experimentování s opiáty a hašišem, stejně jako diskusi o jejich účincích na vědomí a vnímání. Na přelomu 19. a 20. století se do povědomí obyvatelů Západu dostal exotický obraz Číňanů a opia díky spisovatelům, jako byl Pierre Loti a Paul Claudel. I dnes se objevuje opium ve spojení s exotickými lokalitami a krásnými a tajemnými ženami. Dokonce je užíváno jako reklamní a obchodní prostředek na parfémy (27).

Dnes je to heroin, který vstupuje do života umělců i jejich hrdinů. Klíčovým dílem v tomto směru se stal Burroughsův částečně autobiografického románu Feťák (Junkie, 1953).

V malířství 19. století bývají často vyobrazeny sny či spánek, který je metaforou smrti. Atmosféra takových děl naznačuje vliv opiátů na plátnech symbolistických

malířů a prerafaelitů. Opiu se též oddával španělský malíř a sochař Pablo Picasso (27, 28).

V hudbě má opium zřetelný vliv na jednom ze zásadních děl romantismu - kompozici Fantastická symfonie (Symphonie Fantastique, 1830) od francouzského skladatele Hectora Berlioze. Líčí příběh umělce, jež se chce v hlubokém zoufalství z nešťastné lásky otrávit opiem (27).

4.4. Způsoby použití opia a závislost

Ve starověku ani ve středověku se opium nekouřilo, ale používalo se nezpracované jako sušená šťáva z nařezaných nezralých makovic, která se žvýkala. Po objevu destilace se užívalo i jako tinktura, bylo tedy rozpuštěné v lihu, event. ve víně. Kombinace s vínem nebo jinými ingrediencemi sloužila především k zamaskování jeho hořké chuti. Opium ani jiné omamné látky se pravděpodobně neaplikovaly kouřením. Poprvé začali s kouřením opia portugalští obchodníci na počátku 16. století. Holanďané z Jávy pak byli první, kteří představili Číně kouření opia v tabákové dýmce v 17. století a od té doby se kouření čistého opia v Číně velice rozšířilo. Arabský svět pak přidal inovaci dýmky na dýmku vodní (6, 25, 27).

Až do 19. století byly známy dva způsoby užívání opia – kouření a požívání. První z nich bylo společensky méně akceptované a pohlíželo se na něj jako na nezdravý návyk. Kuřlavé opium nese název čandu. Požívání opia neboli opiofagie se naopak považovalo za přijatelné nebo dokonce módní a bylo hojně rozšířené, většinou ve formě léků a čajů na uklidnění, které byly volně prodávány v lékárnách. Opium se též přidávalo do piva, dávalo se neklidným dětem na uklidnění. S objevem injekční jehly došlo k zatlačení těchto tradičních způsobů užívání a do popředí tedy vstoupila injekční aplikace (1, 25).

S drogou přišla také závislost. Nalezené rukopisy z počátku 16. století popisují zneužívání opia a toleranci v Turecku, Egyptě, Německu a Anglii. Obyvatelé Persie a Indie začali s požíváním opia pro potěšení až v 17. století. Největší problém se závislostí byl v Číně (6, 21).

4.5. Sumerové a Asyřané

Malá Asie se považuje za kolébku v užívání opia. Mezi řekami Eufrat a Tigris rozkvétala Sumerská kultura (5000 př. n. l.), která je spojena s prvními zmínkami o pěstování máku, tzv. „rostliny štěstí“, a zisku opia. Tyto poznatky zaznamenané v klínovém písmu na hliněných tabulkách byly nalezeny v Nippuru - duchovním centru Sumerů na jihu Bagdádu. Sumerové označili opium slovem „Gil“, tedy termínem označujícím štěstí, jež je stále v některých kulturách používán. Vytvořili také ideogram opiového máku, známý jako „Gil Hul“ – rostlina radosti (3, 24).

Z Mezopotámie se mák a jeho euforické účinky rozšířily k Asyřanům, kteří později nazvali makovou šťávu „aratpa-pal“. Spekuluje se, že latinské slovo *Papaver* pochází právě z toho výrazu. Asyřané předali znalost zisku opia Babylóňanům, od kterých se dále rozšířila k Egypťanům (3, 6).

4.6. Egypt a Kréta

V antice sice Egypťané mák pěstovali, nicméně užití opia bylo zpravidla vymezeno kněžím, čarodějům a válečníkům a bylo též spojeno s náboženskými obřady. Termíny „opium thebaicum“ a „thebain“ byly ve skutečnosti odvozeny z egyptských „Thebes“, antického města na řece Nil, které se rozkládalo na území dnešního Luxoru. Léčivo „thebaicum“ se vyváželo do celého Středomoří a také na Střední východ. V této době se účinky opia považovaly za magické a tajemné (3, 7, 23).

Ebersův papyrus (Théby, 1550 př. n. l.) zachycuje použití opia a jiných substancí na uklidnění plačících dětí. Tyto přípravky byly ale nebezpečné, jelikož se lišily silou účinků podle toho, kolik obsahovaly opia (21, 24).

Postupně se opium stalo velmi známou drogou. Egypťané používali opium jako sedativum, při poraněních, abscesech, potížích s pokožkou vlasů a ke zklidnění intestinální bolesti způsobené střevními parazity (3, 7, 24).

V Egyptě byly nalezeny nádoby na opium z období 18. dynastie (asi 1550 – 1295 př. n. l.), pravděpodobně kyperského původu, jelikož Kypr byl ve starověku významným pěstitelským centrem máku. Tyto nádoby svým tvarem připomínají obrácenou makovici (7).

S Krétou jsou spojeny hliněné postavy makové či opiové bohyně pocházející ze 13. století př. n. l. Na hlavě má typicky naříznuté makovice a její zvláštní výraz může svědčit o opiovém opojení, do něhož prý někdy upadaly „matky Země“, kterým byly přisuzovány léčebné schopnosti. Jsou jedním z dokladů toho, že od pradávna byly známy nejen léčebné, ale i opojné vlastnosti opia (1, 7).

4.7. Řecko a Řím

Významné postavení mělo opium v antickém Řecku. Předpokládá se, že slovo „opium“ vychází z řeckého „opos“ (šťáva) a „opion“ (maková šťáva). Pravděpodobně přišlo opium do Řecka z Malé Asie a antičtí Řekové s ním spojili řadu bohů. Makovice byly atributem Hypna, boha spánku, jeho bratra Thanata, boha smrti, a jejich matky Nyx, bohyně noci. Synem Hypna byl Morfeus, bůh snů, jenž bývá rovněž zobrazován ověnčený makovicemi. Antičtí Řekové tedy pohlíželi na opium jako symbol potěšení a zapomenutí a všechny své noční bohy korunovali věncem z makových květů, což bylo v souladu s jejich vírou, že spánek je největší ze všech lékařů a nejmocnější utěšitel lidí (3, 7).

Podle řeckého mýtu mák darovala lidem Demeter, bohyně Země. Ta používala opium pro zmírnění bolesti své dcery Persefony. Podle jiného však vznikl mák z Afroditiných slz, když oplakávala ztrátu svého milence Adonise (7, 24).

Ve starém Řecku se opium uplatnilo jako lék, při věštění, kouřových obřadech v chrámech a mystériích. Používalo se také jako opojný prostředek při orgiích a pitkách. V kombinaci s bolehlavem (*Conium maculatum*, Apiaceae) běžně sloužilo k popravě odsouzenců (3, 7).

O opojném prostředku ulevujícím od bolesti a navozujícím spánek psal Homér (850 př. n. l.) jak v Iliadě, tak v Odyssee. Theofrastos poprvé zmínil využití opia jako antikonvulsiva a narkotika. Opium označil jako „meconium“, ačkoliv Hippokrates předtím mluvil o „meconu“ podle města Mekone, což v překladu označuje město máku (1, 6, 24).

Hippokrates, řecký lékař a „otec medicíny“ (460 – 377 př. n. l.), ve svém díle zmiňuje použití makové šťávy v opiovém víně. Odklonil se od magických atributů opia a uznal jeho užitečnost jako narkotika a prostředku zastavujícího krvácení vnitřních

nemocí, onemocnění žen a epidemií. Dioskoridés (asi 40 – 90 n. l.), autor spisu De Materia Medica, psal také o sběru surového opia a rozlišil makovou šťávu od extraktu získaného z celé rostliny (3, 6, 24).

Římská civilizace pohltila znalosti podrobených měst, a tedy i řecké kultury, kde mezi jinými pokračovala v užívání opia a alkoholu. V Římě se opium používalo ve formě pilulek, čípků, klystýrů a zábalů. I zde našlo uplatnění jako velice účinný jed. O významnosti máku v této době svědčí také fakt, že se mák objevil na římských mincích (3, 6, 7).

Ve středověku byla populární léčivá směs theriak, jejíž recept vycházel z receptu pontského krále Mithridata VI. Eupatora. Ten ve 2. století př. n. l. prováděl na svém těle pokusy, jejichž výsledkem byl nápoj mithridatium – všelék a protijed. K němu v roce 60 n. l. přidal osobní lékař císaře Nerona Andromachus opium, minerály a mořskou cibuli (*Scilla maritima*, Liliaceae) a vytvořil tak proslulý theriak. Některé jeho složky, ovšem bez opia, jsou dodnes součástí švédských kapek (7).

Galénos zpopulárnil užití opia na konci 2. století př. n. l. Považoval opium za nejsilnější ze všech známých léků, zároveň si byl ale vědom, že je nebezpečné a při předávkování hrozí smrt. Celsus (25 př. n. l. – 50) navrhl užití opia před chirurgickým zásahem pro zmírnění bolesti. Účinky opia na lidský organismus popsal římský dvorní lékař Scribonius Largus v 1. století našeho letopočtu. Plinius (23-79) zjišťoval rozdíly v účinnosti přípravků s obsahem opia. Podle něj se jím léčila elefantiáza, nežity, jaterní obtíže, uštknutí štírem a epilepsie (7, 24).

4.8. Západní kultura

V 10. století se hojně používala tzv. uspávací houba (*Spongia somnifera*). V benediktinském klášteře Monte Casino se dokonce zachoval návod na její výrobu. Do roztoku připraveného smícháním vody, opia, výtažků z listů mandragory (*Mandragora officinarum*, Solanaceae) a bolehlavu se pak namočila houba, používala se jako analgetikum při určitých chirurgických procedurách. Obdobně houby používal k narkóze ve 13. století boloňský lékař Ugo Teodorico dei Borgognoni (7, 24).

Houba byla nasycena stejnými omamnými látkami s přídavkem lociky (*Lactuca* sp., Asteraceae) a před chirurgickým zákrokem se připevnila nemocnému na obličej.

Podobně, jako egyptské přípravky k uklidnění plačících dětí, i tyto houby byly nebezpečné pro rozličnou sílu a množství opia, jež houba neabsorbovala (7, 21).

V období od 13. do 15. století, kdy církev měla obrovskou moc, se stalo opium předmětem tabu. Svatá inkvizice všechno, co pocházelo z Východu, spojovala s ďáblem, a tak opium po těchto 200 let vymizelo z evropských historických záznamů (6).

Katalánský lékař Arnald z Villanovy (1235-1312) podával před těžšími operacemi opium spolu s kořenem mandragory a blínem. Jan Černý, autor prvního českého herbáře (1456-1530), doporučoval opium na nespavost, bolesti, střevní vředy a horečku při neštovicích. Na druhé straně však zdůraznil, že velké množství máku či oleje škodí paměti (7).

V době renesance Paracelsus (1493-1541) obnovil užívání opia v chirurgii a zmínil se o něm jako o „kameni nesmrtelnosti“. Paracelsus nazýval opium jako laudanum (chvalitebné). V této době se tedy setkáváme s pojmy laudanum či opiová tinktura, která je směsí různorodých látek, včetně opia, koření a alkoholu (whisky, rum), a podávalo se pacientům k přípravě na operaci. Jedno z nejznámějších bylo Sydenhamovo laudanum, které obsahovalo opium, víno, byliny, jako je šafrán (*Crocus sativus*, Iridaceae), skořice (*Cinammomum sp.*, Lauraceae) nebo hřebíček (*Syzygium aromaticum*, Myrtaceae). Lékárník Thomas Sydenham (1624-1689) rozšířil opium v Británii a proslavil laudanum jako užitečný prostředek proti moru. Sydenhamovo laudanum se používalo v Evropě a Severní Americe až do začátku 20. století (3, 24, 27).

Thomas Dover (1660-1742), Sydenhamův žák, je autorem jiné směsi pro úlevu od bolesti. Označovala se jako Doverův prášek, který kromě opia obsahoval také likér a hlavěnku (*Cephaelis sp.*, Rubiaceae), dále pak skořici a ledek. Používal se jako sedativum a diaforetikum (3, 24, 29).

První, kdo použil opium pro léčbu bolesti až po skončení operace, byl anglický chirurg J. Moore (1749 – 1834) (24).

Godfrey's Cordial, posilující lék pojmenovaný podle Thomase Godfreye z Hundsonu, obsahoval opium, melasu a sassafras (*Sassafras sp*., Lauraceae). Stal se velmi populární v Anglii jako sirup při prořezávání zubů u malých dětí, dále jako lék na kašel, průjem, dysenterii a sirup při neuralgických a rheumatických chorobách (30).

4.9. Arabská kultura

Po úpadku římské civilizace a po dlouhé době omezených medicínských pokroků se objevila arabská kultura jako další velké centrum, jež používalo opium. Arabové dříve nazývali opiový mák „Abou-el-noum“ – otec spánku. Přípravky s opiem se široce rozšířily po Arabské říši během 7. století n. l., kdy Arabové ovládli Egypt (3, 24).

Nové i stávající poznatky daly vznik kodexům, ze kterých je nejznámější Avicennův kodex. Tento arabský lékař a filosof, vlastním jménem Abu-Ali-Ibn-Sina (10. století) doporučil opium na léčbu průjmu a očních poruch, sám zemřel na intoxikaci opiem. Také muslimský oční lékař Jesus Haly (zemřel 1010) používal makový sirup k uklidnění pacientů před operací šedého zákalu (3, 7, 24).

Pěstování máku dobře rozkvétalo, a tak se skrz obchodní cesty používání opia rozšířilo nejprve do Persie a z ní dále k orientálním kulturám Indie a Číny. Poté mezi 10. a 13. století se opium dostalo z Malé Asie do ostatních částí Evropy (3, 5, 21).

4.10. Indie a Čína

Droga se po staletí pěstovala a využívala v Indii, hlavně ve státech Bengálsko a Bihár. Není přesně známo, jak se mák a následné získávání opia dostal do této oblasti. Někteří se přiklánějí ke skutečnosti, že opium přišlo do Indie s Alexandrem Velikým (327 př. n. l.), podle jiných zdrojů sem dorazilo až ke konci 8. století spolu s Araby. Na počátku 17. století obyvatelé Persie a Indie začali zneužívat opium pro rekreační účely v různých směsích, které buď pojídali, nebo pili (3, 6, 16).

Do Číny dorazilo pěstování máku v 9. století z Persie. Arabští obchodníci předali čínskému lidu poznatky o lékařském využití máku mezi 11. a 13. stoletím a právě pro tyto účely byl zde po staletí využíván. Bylo především prostředkem proti úplavici, který využívala horní vrstva společnosti. V 15. století se na Západě stalo populární kouření tabáku a evropští námořníci tento zvyk představili Orientu, kde rychle nabyl obliby. Posléze na počátku 16. století začali s kouřením opia portugalští obchodníci, ale Číňané tehdy kouření této drogy považovali za barbarské a podvratné. To se změnilo se zákazem užívání tabáku v roce 1644, který vydal poslední vládce dynastie Ming, Tsung Chen, jež považoval rostlinu tabáku (*Nicotiana tabacum*, Solanaceae) za ďábelskou. Číňané na to reagovali smícháním tabáku s opiem a tuto směs, zvanou madak (nebo též

madat), kouřili ve speciálních dýmkách. Postupně zvyšovali množství přidaného opia na úkor tabáku a nakonec většina kouřila čisté opium. S kouřením opia v tabákové dýmce se Číňané setkali poprvé u Holanďanů na počátku 18. století. Císař však výrobu, prodej a spotřebu opia zakázal ediktem z roku 1729. Postupně zákaz opia posiloval tvrdšími edikty, což zvýšilo cenu pašovaného opia a obchod s ním byl čím dál ziskovější pro všechny zúčastněné kromě čínské státní pokladny (3, 6, 7, 31).

Opiové války

Za příčinou opiových válek stála rostoucí evropská, hlavně britská, poptávka po čaji, kterou mohla uspokojit pouze Čína. Ta však neměla o obchod s cizinci zájem a jediným přístavem otevřeným pro „zámořské barbary“ byl Kanton, čaj byla ochotna prodat jedině za stříbro. Tento pro Brity značně deficitní obchod vyřešili obchodníci Východoindické společnosti indickým opiem, čímž pokryli nákup čaje a vzápětí vyčerpali i čínské zásoby stříbra. Britové, a posléze i Američané pašovali substanci do Číny přes Kanton pomocí „opiových plachetnicových flotil“. Čínský císař reagoval na neustále se zvyšující objem nelegálního opia v zemi dosazením za provinciálního správce v Kantonu Lin Ce-su. Tento neúplatný muž sice žádal královnu Viktorii o pomoc, ale byl ignorován a podceněn. Proto nechal v roce 1839 zkonfiskovat a zničit opium nalezené na britských a amerických lodích, stejně jako ve skladištích cohongu (tj. skupina kupců, jež měla monopol na obchod s cizinci v Kantonu). To rozpoutalo první opiovou válku, která skončila v roce 1842 vítězstvím Britů. Nankingskou mírovou smlouvou se Čína zavázala k úhradě válečných reparací a ušlého zisku za zničené opium, dále musela postoupit Hongkong a poskytnout hlavní obchodní práva Británii, včetně zrušení cohongu a otevření pěti výhodných přístavů Západním mocnostem. Ve druhé (1856-1858) i třetí (1859-1860) opiové válce utrpěla Čína opět porážku a přinesla Britům a jejich spojencům mnoho privilegií, včetně legalizace obchodu s opiem. Z Číny se stala polokolonie. Po prohraných bojích se císařovna CChi'-si pokusila udržet stále vzácnější stříbro v zemi tím, že čínští rolníci začali produkovat vlastní opium, které bylo levnější, a tak vytlačilo indické opium (6, 28, 31, 32).

4.11. Historie opia v naší zemi

Naše země byla ve spotřebě opia odkázána na jeho dovoz z ciziny, a proto se na počátku 20. století zabýval pěstováním máku a ziskem opia český lékárník Ph. Mr. Žižka v Dobrušce. Jeho pokusy ale nenašly praktické uplatnění kvůli drahé výrobě. Také Ph. Mr. a Dr. Karel Fragner zkoumal opiové alkaloidy. Připravil řadu extraktů z makovic, jež byly v různých stádiích zralosti, a poté v nich stanovoval obsah alkaloidů. Kvůli jeho náhlému úmrtí nebyla jeho práce dokončena. Až v 30. letech minulého století začala Lučební továrna Dr. Ing. Robert Heisler v Chrásti u Chrudimi s výrobou alkaloidů opia a dosáhla cenných úspěchů. V roce 1931 zde bylo zřízeno oddělení pro izolaci a extrakci alkaloidů, a tak mohly být přípravky rozšířeny např. o morphin, opium, aethylmorphin a diacetylmorphin. Před okupací Heisler továrnu prodal a emigroval do Anglie (33, 34).

Kvůli rozdílnému obsahu alkaloidů v jednotlivých druzích opia (obsah morfinu a ostatních alkaloidů kolísá od 8 až do 25 %) bylo nutné kontrolovat jednak jakost suroviny a především obsah účinných látek. Docházelo též k falšování opia, kdy z něj byly odstraněny všechny účinné složky, a tudíž bylo bezcenné. I z těchto důvodů vystoupila do popředí kontrolní funkce lékárníků (33).

Ve třicátých letech 20. století se v českých lékárnách připravovaly opiové prášky s obsahem 10% morfinu, extractum opii (vodný suchý výtažek z opia s obsahem 20% morfia), opiová tinktura s obsahem 10% opia a1% morfia a další přípravky (33).

4.12. 19. století

V tomto období došlo ke dvěma důležitým událostem v historii opiátů, jež zřejmě stojí za problémy, kterým musíme v současnosti čelit. První představuje identifikaci morfinu s následující syntézou heroinu a druhou je vyvinutí nitrožilní aplikace léků (1).

V letech 1803-1806 izoloval Friedrich Wilhelm Adam Sertűrner aktivní složku opia – morfin. Komerčně ho začala vyrábět v roce 1827 E. Merck & Company. Morfin byl prvním zástupcem nové skupiny organických bází, kterou pojmenoval Karl Friedrich Wilhelm Meissner v roce 1818 jako alkaloidy (1, 3).

Doktor Alexander Wood z Edinburgu vynalezl nový způsob podání morfinu pomocí injekčních stříkaček v roce 1843. Účinek takto aplikovaného morfinu byl okamžitý a třikrát silnější než při perorálním podání. Po objevu injekční stříkačky a dutých jehel se morfin začal užívat na menší chirurgické procesy, na postoperační a chronickou bolest a jako součást k hlavním anestetikům (6, 21).

Během tohoto století se v USA široce užívaly přípravky s opiem a patentované léky obsahující opiový extrakt. Mezi ně patřily paregoric (uklidňující léky, které se skládaly z opia, kafru (*Cinnamomum camphora*, Lauraceae) a anýzového oleje (*Pimpinella anisum*, Apiaceae) a byly používány k léčbě závažných průjmů a dysenterií) a laudanum neboli opiová tinktura používaná jako standardní analgetická a narkotická směs. Mezi dělnickou třídou, zvláště v Anglii, se značně rozšířilo používání opia jako sedativa pro děti (6, 23, 29).

Morfin sehrál důležitou roli během Americké občanské (1861-1865) a Franco-pruské války (1870-1871). Kvůli nedostupnosti podkožních jehel se mnohem častěji používala opiová tinktura nebo opiové pilulky. Následkem bylo mnoho veteránů závislých na opiátech a syndrom z odnětí opiátů se označoval jako „nemoc vojáků“ (3).

V roce 1874 anglický výzkumník C. R. Wright syntetizoval diacetylmorfin neboli heroin. Dlouhou dobu zůstal nevyužit a až v roce 1895 Heinrich Dreser, pracovník německé firmy Bayer, zjistil, že jeho rozpuštěním vzniká droga bez známých vedlejších účinků morfinu. V roce 1898 firma Bayer začala heroin prodávat pod jménem Heroisch, což v překladu znamená silný. Heroin byl velmi účinný pro léčbu kašle, bolesti na hrudníku a diskomfortu u tuberkulózy. Usuzovalo se, že jde o látku nenávykovou, dokonce se podával jako lék proti závislosti na morfinu či pro zmírnění jeho abstinenčních příznaků. A tak byl v Evropě a USA volně prodáván a užíván až do roku 1919 (1, 2, 6).

4.13. 20. století

Kvůli rostoucí závislosti na heroinu na počátku 20. století zakázal americký Kongres opium a vydal nařízení, aby všechny léky obsahovaly seznam obsažených látek. Následkem byl pokles dostupnosti opiátů a jejich uživatelů. Následoval zákaz dovozu

opia do USA a proběhla mezinárodní konference v Šanghaji (1909), kde se americká delegace snažila přesvědčit ostatní o škodlivých účincích opia. Svolal ji americký prezident T. Roosevelt na pomoc Čínskému císařství proti opiové narkomanii, zejména proti kouření opia (1, 2, 6).

V této době byla čtvrtina čínské populace závislá na opiu a v roce 1910, po 150 letech neúspěšných pokusů, Čína přesvědčila Anglii o ukončení obchodu s opiem mezi Indií a Čínou. Naneštěstí produkce máku a opia v Číně stoupala a to se nezměnilo do konce 2. světové války, kdy vznikla Čínská lidová republika, a nezákonné užití opia bylo prakticky eliminováno. Po osamostatnění Indie v roce 1947 je pěstování a sběr opia, stejně jako výroba opiových alkaloidů, v Indii pod vládní kontrolou (3, 6, 30).

Důležitým milníkem v historii opiátu se stala Mezinárodní opiová konvence pro mezinárodní boj proti používání narkotik, která byla ujednána v Haagu v roce 1912. Omezila používání opiátů pro medicínské účely, uvalila pokuty za jejich neoprávněné držení a zakázala jejich prodej neoprávněnými osobami. O dva roky později byl americkým Kongresem schválen hlavní protiopiátový zákon (*Harrison Narcotics Act*) pro omezení zneužívání drog a závislosti. Přesně definoval způsob evidence těchto látek a způsoby kontroly v rozsahu celého distribučního řetězce. Ten, kdo předepisoval narkotika, se tak musel zaregistrovat a zaplatit daň (2, 6).

Během 1. světové války se prodávaly balíčky s kokainem nebo morfinem spolu s injekční stříkačkou a jehlami pod názvem "Užitečný dárek příteli na frontě". Armáda sice zakázala dodávání drog vojákům, ale výsledkem bylo posílení černého trhu. Později v roce 1923 byl vydán zákaz týkající se prodeje všech legálních narkotik. Ten přinutil závislé k obstarávání si heroinu nelegálně, od pouličních dealerů, a vedlo to k rozšíření černého trhu (1, 6).

Pro účinné omezení pěstování a výroby drog a bedlivější dohled na mezinárodní obchod byla v roce 1925 svolána do Ženevy druhá opiová konference. Účastnilo se jí 36 států a ujednala zvláštní konvenci. Ta vydala doplňující ustanovení pro účinné potírání výroby a distribuce narkotik. Druhá Ženevská konvence v roce 1931 určila potřebu drog pro jednotlivé státy a zavazovala je, aby nepřekročily stanovené maximum. Třetí konvence z roku 1936 žádala potlačení nedovoleného obchodu s drogami, přísný postih distributorů a určila opatření, podle kterých nemohli provinilci uniknout trestu (2, 35).

V třicátých letech se zabýval opiem maďarský lékárník Dr. János Kabay a se svou ženou vyvinul nový způsob získávání opiových alkaloidů. Tento princip spočívá ve zpracování celých, ještě zelených rostlin máku, včetně nezralých makovic. V praxi uplatnil tuto metodu v maďarské továrně v Budszentmihaly, kterou Kabay založil v roce 1927, a je v téměř nezměněné podobě aplikována dodnes (33, 37).

Ve dvacátých a třicátých letech většina ilegálního opia, která byla propašována do USA, pocházela z Číny. Ve čtyřicátých letech těžil největší zisk z prodeje opia tzv. Zlatý trojúhelník (hornatá oblast v jihovýchodní Asii tvořena státy Laos, Thajsko a Barma). Za druhé světové války byly obchodní cesty blokovány, toto přerušení Evropy a Ameriky s Předním východem vytvořilo příznivé podmínky pro vymizení narkomanie. Kdyby však nebylo těch, kteří na obchodu s drogami bohatnou. Francouzi okupovali jihovýchodní Asii a podporovali Hmong farmáře k rozšíření produkce opia, takže si Francie udržela opiový monopol (6, 35).

Po válce získala Barma svou nezávislost a pěstování a obchod s opiem začal rozkvétat v barmském státě Shan. S tímto státem je později spojen Khun Sa, velitel armády státu Shan v Barmě a nejvýznamnější osoba v obchodě s drogami Zlatého trojúhelníku v osmdesátých letech (6).

Od 1948 do 1972 v USA korsická a americká drogová mafie ovládla obchod s heroinem (6).

V polovině sedmdesátých let byl dočasně čínský heroin nahrazen mexickým, který se prodával za nižší cenu a byl snadno dostupný. Na to reagovala americká a mexická vláda postřikem mexických polí máku herbicidem Agent Orange, čímž výrazně oslabili drogový obchod. Objevil se však jiný zdroj heroinu, Zlatý půlměsíc. Hlavními zdroji heroinu v USA se tak stalo Mexiko, jihozápadní Asie (Pakistán, Afghánistán, Turecko a Libanon) a jihovýchodní Asie (Barma, Laos, Thajsko). Brzo k nim přibyla Kolumbie (6).

Poté, co došlo k nárůstu spotřeby opiátů v souvislosti s hnutím hippies, se objevila snaha eradikovat farmy nejen s opiem, ale i marihuanou a kokou (*Erythroxylon coca*, Erythroxylaceae), prostřednictvím substitučních programů pro Třetí svět. Programy na omezení produkce opia limitují nejrůznější problémy, ať už se jedná o podporu rolníků

mezinárodními narkomafiemi, nebo skutečnost, že za jiné plodiny dostanou rolníci zaplaceno několikanásobně méně než za opium (6).

V devadesátých letech se největším producentem opia stala oblast Zlatého trojúhelníku, pak se dostal do popředí Afghánistán. V roce 2000 však vůdce Talibanu Mullah Omar zakázal pěstování máku v této zemi, ale po vypuknutí války na podzim roku 2001 byl režim Talibanu svržen. Posléze Afghánistán znovu získal pozici největšího producenta opia na světě (5, 6).

Tasmánská společnost publikovala na počátku 21. století informace ohledně geneticky upraveného opiového máku. Tento mutant neprodukuje morfin ani kodein. Tasmánie je zdrojem 40% legálních opiátů na světě (6).

V. SVĚTOVÁ PRODUKCE, SBĚR A ZPRACOVÁNÍ OPIA

5.1. Nařezávaní a sběr latexu

Sklizeň opia, jakožto zaschlé šťávy z nezralých makovic, je náročná operace, která vyžaduje dostatek času, zkušeností a zručností. Existuje mnoho faktorů, které se významně podílejí na množství a kvalitě získaného opia. Patří k nim zralost makovic, počasí, způsob nařezávání, hloubka a velikost zářezů, denní doba pro nařezávání tobolek a pro sběr opia.

Optimální čas ke sklizni opia je ve stadiu tzv. opiové zralosti. Je to cca 8. – 10. den po opadání korunních lístků, kdy je poměr mezi množstvím latexu a obsahem alkaloidů nejvýhodnější. Tobolky dosahují v průměru kolem 4 cm a mění barvu. Ideální je chladnější, ale slunečné počasí (15, 16, 37).

Nařezávání makovic se provádí během pozdního odpoledne speciálními noži, nazývanými nastar. Jsou opatřeny třemi až čtyřmi paralelně uloženými břity, které jsou připevněny ke dřevěné rukojeti. Nařezávání se provádí s velkou opatrností a zručností. Nůž nesmí proniknout hlouběji než 1-2 mm, jelikož porušení endokarpu by vedlo k vtečení latexu dovnitř tobolky, a tedy ke ztrátám opia i semen. Délka zářezu by měla dosáhnout maximálně 1/3 délky tobolky. Vytékající latex během chladné noci houstne a tmavne, a to díky působení enzymů. Jestliže se provede nařezání příliš brzy, vlivem vyšší teploty koaguluje latex nad řezem, a tím zastaví další vytékání. Nejčastěji se setkáváme s vertikálními zářezy, ale možné je i horizontální nebo spirálovité nařezávání (2, 6, 15, 16).

Sběr opia se provádí druhý den časně ráno pomocí tupých konců železných lopatek, zvaných ccharpala. Zpravidla je dokončen před osmou hodinou, aby se vlivem rostoucí teploty nezměnila konzistence latexu, která by učinila sběr podstatně obtížnější. Získaný latex shromažďují sběrači opia do umělohmotných nádob zavěšených kolem krku nebo pasu (6, 15).

Celý proces se opakuje, dokud se nezastaví vyměšování latexu. Nařezávání se obvykle provádí čtyřikrát až šestkrát (3-7) v třídenních intervalech v závislosti na

velikosti tobolky a v ní obsaženého latexu. Semena nejproduktivnějších makovic se usuší a použijí jako osivo na další rok (6, 15).

Sklizené opium se uhněte do tvaru koulí, oválů čí cihel, zabalí se do makových listů, prosype se sušenými šťovíkovými plody a suší se ve stínu. Další zpracování surového opia se provádí ve vládních sběrných centrech, kde se redukuje obsah vody na 10% a formuje se do tvaru bochníků nebo koulí o hmotnosti 5 kg. Výnos a kvalita opia závisí na pěstované varietě, půdě, vláze, velikosti makovic a jejich počtu na rostlině, počtu nařezávání na makovici a metodě nařezávání. Uvádí se, že na získání 1 kg opia je zapotřebí asi 20 000 makovic (9, 15, 16, 38).

5.2. Obsah morfinu

Obsah morfinu v opiu se váže k původu tobolek, a tedy platí, že terminální tobolky předčí v produkci morfinu laterální. Svou roli hraje též stáří tobolek a způsoby nařezávání. Maximální výnos opia byl získán z tobolek starých 16-17 dní. Turecká metoda spirálních zářezů poskytuje asi o 10 % větší zisk opia než indická metoda vertikálních řezů, horizontální zářezy nejsou dostatečně efektivní. Vyšší počet vertikálních zářezů nemá žádnou výhodu, jelikož výnos opia se nezvyšuje úměrně s počtem zářezů. Makovice je totiž schopná poskytnout jen dané množství morfinu, resp. latexu. Jestliže je toto množství překročeno při prvním nařezání, pak je méně morfinu v dalších nařezáváních. V prýštícím latexu je vyšší obsah morfinu než v opiu sbíraném druhý den ráno, a to z důvodu biochemických reakcí katalyzovaných kyslíkem a sluncem (15).

Alkaloidy se nacházejí i ve zralých makovicích, a to v obsahu 0,1 až 1,2 % (17).

5.3. Kontrola opiové produkce

V roce 1909 byla založena Mezinárodní opiová komise (*International Opium Commission*) za účelem kontroly nad produkcí opia. V následujících letech její roli převzala Liga národů (*League of Nation*) a všechny podepisující země souhlasily s přijetím zákonů a regulí týkajících se omezení dovozu, obchodu, distribuce, vývozu a užití všech narkotik pro lékařské i vědecké účely. Nyní je pěstování opiového máku mezinárodně regulováno Mezinárodním výborem pro kontrolu drog (*International*

Narcotics Control Board of the United Nations) a Indie, především oblasti Madhjapradéš, Uttarpradéš a Rádžasthán, je jedinou zemí, jež je významně zapojena do produkce a exportu opia k pokrytí potřeby opiových alkaloidů na světě. Také Korejská lidově demokratická republika a Japonsko legálně produkují opium, ale jen pro místní lékařské účely a to ve velmi limitovaném množství. Čína od roku 2002 neprodukuje žádné opium. Cca 40 % legálních opiátů pochází z makoviny australského spolkového státu Tasmánie. Tamní vědci pracují na genetických mutantech, kteří netvoří morfin ani kodein, ale kumulují prekurzory, jenž mohou být přeměněny na účinnější analgetika nebo látky k léčbě závislosti na heroinu (3).

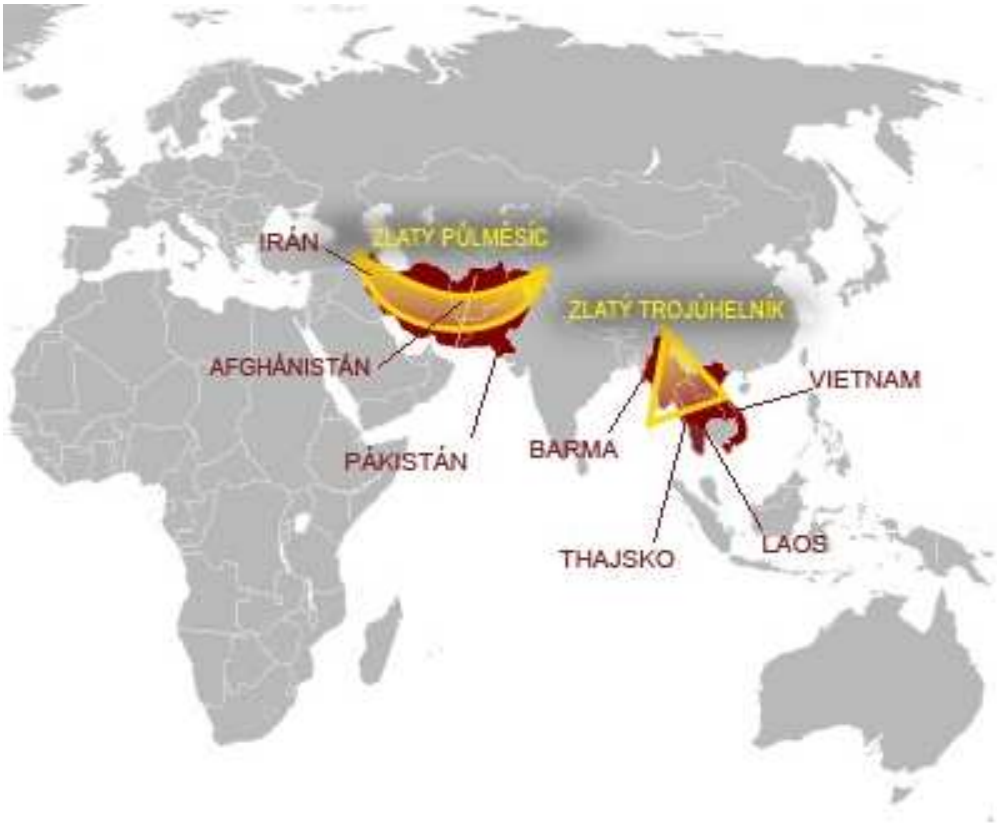
Globální prohibice drog resp. opia vedla k neúmyslným důsledkům, kdy např. prohibice v roce 1955 v Íránu podnítila produkci drog v Afghánistánu, Pákistánu i ve vzdáleném Zlatém trojúhelníku. Zdejší produkce, pašování a užívání drog jsou zdrojem ozbrojeného násilí i chudoby, jejichž následkem je útisk farmářů a ještě krutější životní podmínky. Obzvláště pašování drog destabilizuje okolní státy tím, že přispívá ke korupci úřadů a rozšiřuje spotřebu drog, a tedy i drogovou závislost. V neposlední řadě se dochází k rozšíření nákazy virem HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) při intravenózní aplikaci drog (5).

Primárním producentem opia je od roku 1991 Afghánistán. V roce 2001 Talibanský režim sice zakázal tamní produkci opia, ale záhy po zásahu americké armády byl svržen, jakožto odpověď na události z 11. září 2001. Překupníci opia poskytují afghánským farmářům vysoké půjčky, díky kterým jsou schopni přežít zimu, a poté je splácejí formou opia. Snahy o zavedení alternativních plodin do této země ztroskotaly, jelikož žádné jiné plodině se nedaří v tamních podmínkách tak dobře jako máku. Program alternativního rozvoje by měl zahrnovat nejen pěstování alternativních plodin, ale také rozvoj dopravy a infrastruktury, vzdělání, zdravotnické péče, bezpečnosti, stability státu i vlády. Tento rozvoj by měl poskytovat komplexní legální alternativy lidem, jejichž jediné živobytí dosud pocházelo z prodeje drog (5, 39).

K největším producentům opia na světě patří Turecko, Indie, Pákistán i Makedonie, dále oblasti Kyrgyzstánu, Kazachstánu a Dálného východu. Indie, Turecko a Tasmánie v Austrálii se dnes řadí k předním legálním pěstitelům máku.

Nejdůležitější nelegální pěstitelskou oblastí máku je tzv. Zlatý trojúhelník, který se rozprostírá v horských lokalitách Barmy, Thajska, Laosu a přilehajících území Číny

z jihu a Vietnamu ze severozápadu. Menší oblastí je tzv. Zlatý půlměsíc, jenž se rozkládá především na území Íránu, Afghánistánu a Pákistánu. Opium se také pěstuje v Mexiku, Kolumbii, Libanonu a Guatemale (6, 7).



Obr 2: Mapa zobrazující oblasti Zlatého trojúhelníku a Zlatého půlměsíce (40)

5.4. Makovina

Zdokonalování extrakce alkaloidů z makovic a snaha redukovat drogovou problematiku podnítily myšlenku, že tyto sekundární metabolity lze získat z máku bez samotné produkce opia. Značná část opia potřebného pro farmaceutickou výrobu byla nahrazena makovinou. Makovina neboli maková sláma je označení pro prázdné makovice i s částí stonků v délce asi 12-15 cm. Obsahuje okolo 0,6 % alkaloidů. Existují dvě možnosti sklizně, buď ve stádiu kompletní zralosti, kdy jsou listy suché a semena bohatá na olej, nebo před vyzráním, což je cca 3 týdny po kvetení. V tomto případě se zpracovávají zelené máky bohaté na alkaloidy, ztrácí se úroda semen a přítomný olej a chlorofyl působí rušivě při extrakci alkaloidů. Z těchto důvodů se dává přednost první možnosti (2, 9, 29, 41).

Makovinu produkuje hlavně Austrálie, Francie, Španělsko, Ukrajina, země bývalé Jugoslávie a Turecko. V Turecku je dnes nelegální vyrábět opium, ale máky lze pěstovat výhradně na semena a makovinu (3).

5.5. Maková semena

Semena máku setého obsahují v sušině 42- 58 % oleje (zejména glycerid kyseliny linolové, dále samotnou kyselinu linolovou, stearovou, palmitovou), 18-20 % bílkovin, 16-24 % sacharidů, 5-8 % vlákniny a asi 6 % minerálních látek, kde převažuje vápník a fosfor, dále pak hořčík, draslík a sodík. Pro obsah těchto stopových prvků představuje zásadotvornou potravinu, která tvoří vhodný protipól naší běžné, většinou kyselé stravy. Z mastných kyselin dominuje kyselina linolová, jejíž obsah dosahuje až 70% (7, 42).

I semena obsahují alkaloidy, jejichž množství, byť je zanedbatelné, značně kolísá. Dříve se soudilo, že semena neobsahují vůbec žádné alkaloidy. Nicméně v 80. letech minulého století byl poprvé detekován morfin a kodein v moči po více než 48 hodinách od pozření semen máku. Jejich konzumace není doprovázena žádnými symptomy, které jsou charakteristické pro podání opiátů. Na druhé straně může dojít k falešně pozitivnímu výsledku testu na přítomnost opiátů ve vzorku moči, čehož zneužívají jedinci závislí na opiátech s výmluvou, že konsumovali mák (3, 9, 16).

Primárním účelem pěstování máku byl již od antických dob zisk semen, jakožto zdroje nenasyceného oleje. Pro tyto účely se nejčastěji využívá *P. somniferum* var. *nigrum*. Získává se lisováním za studena, má mandlovou chuť, je lehce stravitelný, bezbarvý a bez zápachu. Hojně se využívá ve Francii a Německu. Tento vysýchavý olej slouží i jako vehikulum pro parenterální přípravky. Olej, používaný k výrobě laků, fermeží, barev a mýdla, se připraví lisováním za tepla nebo extrakcí. Ethylestery mastných kyselin pocházejících z makového oleje se využívají jako materiál nepropustný pro záření, např. u lymfografie, fistulografie nebo sialografie (6, 9, 16).

Pokrutiny a extrahované šroty vznikající při výrobě oleje lze použít jako bílkovinné krmivo pro hospodářská zvířata především pro ovce a skot v žíru. Jsou bohaté na dusíkaté látky (30-35%), ale obsah minerálních látek a vitamínů je nízký. Kvůli obsahu alkaloidů může zkrmování většího množství způsobit zdravotní potíže, ovlivnit chuť mléka u dojnic a u plemeníků působí negativně na pohlavní pud (6, 7, 16).

V roce 2008 se Česká republika stala největším producentem máku na světě, který diktuje světové farmářské ceny máku. Zásadní rozdíl mezi českými a zahraničními pěstiteli máku je ve využití úrody. U nás se semena využívají pro potravinářské účely, zatímco většina ostatních zemí produkuje mák výhradně pro makovinu, která je v naší zemi jen vedlejším produktem. U většiny tuzemských odrůd máku obsah morfinu nepřesáhne ani 0,5 % a odtud se i vyvíjí nízké ceny za makovinu ve farmaceutickém průmyslu. Největší obsah morfinu (0,6 až 1,0 %) je povolený u odrůdy Lazur. Odrůdy s vyšším obsahem morfinu jsou zakázány. Na druhou stranu nízký obsah alkaloidů znemožňuje narkomanům dostat se k droze (43, 44).

Pro osoby pěstující mák setý nebo konopí na ploše větší než 100 m^2 platí ohlašovací povinnost, která vyplývá ze zákona č. 167/1998 Sb. o návykových látkách ve znění pozdějších novel a také z vyhlášky č. 151/2005 Sb., kterou se stanoví vzory formulářů prohlášení osob pěstujících mák setý nebo konopí a způsob vyplňování a nakládání s uvedenými formuláři. Tato data shromažďují příslušné celní orgány. Také k dovozu nebo vývozu makoviny je nezbytné získat povolení od Ministerstva zemědělství České republiky (MZ ČR) (39, 44).

VI. CHEMICKÉ SLOŽENÍ OPIA

6.1. Definice opia

Lékopis definuje surové opium *Opium crudum* výhradně jako výchozí surovinu pro přípravu galenických přípravků, samostatně se nesmí vydat. Je to na vzduchu usušená mléčná šťáva získaná naříznutím nezralých plodů *Papaver somniferum* L. Obsahuje nejméně 10,0 % morfinu ($C_{17}H_{19}NO_3$; Mr 285,34) a nejméně 2,0 % kodeinu ($C_{18}H_{21}NO_3$; Mr 299,37), počítáno na drogu vysušenou při 100 °C až 105 °C.

§§† *Opium crudum* najdeme v národní části lékopisu v tabulce I: Omamné a psychotropní látky. Podle mezinárodní legislativy se řadí do seznamu I a podle zákona 167/1998 Sb. o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů do přílohy č. 1, přičemž se nevztahuje na homeopatické přípravky se zředěním vyšším než D4 nebo CH2. Může být řazeno i do seznamu III a přílohy č. 8, pokud splňuje náležité podmínky.

Opium lze nalézt i v jiných tabulkách lékopisu, konkrétně v tabulce IV: Doporučené terapeutické dávky pro dospělé a v tabulce IX: Latinské, anglické a české názvy obecných statí a článků (45, 37).

6.2. Lékopisné zkoušky

Mezi zkoušky totožnosti patří mikroskopický rozbor opia, kterým se prokážou zrnka mléčné šťávy nakupena do neuspořádané hmoty, dále jsou patrné fragmenty listů, epikarpu a úzkých spirálovitých cév, hnědé kamenné buňky, parenchym, škrobová a pylová zrna a světlo lámající krystaly. Jinou možností je tenkovrstvá chromatografie TLC (*Thin Layer Chromatography*) a důkaz kyseliny mekonové, který spočívá v červeném zbarvení vodného extraktu po přidání roztoku chloridu železitého.

U zkoušek na čistotu se provádí ztráta sušením (nejvýše 15 %), celkový popel (nejvýše 6 %) a kapalinová chromatografie pro obsah thebainu (nejvýše 3 %).

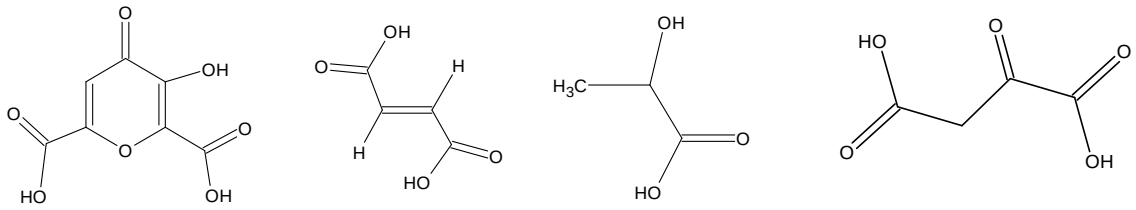
Stanovení obsahu je založeno na provedení vysoce účinné kapalinové chromatografie HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*) (3, 9, 45).

6.3. Fyzikální charakteristika

Opium má hořkou chuť, charakteristický zápach a variabilní konzistenci. Formuje se do kulatého, oválného, nebo cihlového tvaru. Obvykle mívá v průměru 8-15 cm a dosahuje hmotnosti 0,3-2 kg. Jeho hrubý povrch je olivově hnědý nebo šedý, může být pokrytý tenkou vrstvou listů máku nebo plodů šťovíku (*Rumex*, Polygonaceae). Uvnitř je hrubě granulární a červenohnědé. V čerstvém stavu je tvárné, ale skladováním jeho hustota a tuhost roste (3, 9, 10).

6.4. Nealkaloidní složení

Kromě alkaloidů, jakožto hlavních obsahových látek opia, se v opiu nachází i celá řada dalších substancí. Obsah vody činí cca 5-20 %, v případě sacharidů je to cca 20 %. Další složky tvoří organické kyseliny: kyselina mekonová, kyselina fumarová, kyselina mléčná nebo kyselina oxalátová (Obr. 3).



Obr. 3: Struktura organických kyselin v opiu

Nejvýznamnější je prvně uvedená kyselina, jejíž obsah v opiu činí 3-5 % a slouží k identifikaci opia. Vyskytuje se buď v neionizované formě, nebo jako mekonát v kombinaci s alkaloidy. Výskyt této dikarboxylové kyseliny byl striktně omezen na opium, a tedy *P. somniferum*, ale později se ukázalo, že i jiné druhy rodu *Papaver*, byť netvořící morfin, mohou taktéž obsahovat tuto sloučeninu. Navíc se vyskytuje v rodech *Meconopsis* a *Roemaria*. S ohledem na tyto okolnosti lze s jistou obezřetností konstatovat, že kyselina mekonová je chemotaxonomickým ukazatelem rodu *Papaver* a jiných blízce příbuzných rodů z čeledi Papaveraceae (3).

Opium je bohaté na těkavé látky, které zapříčiňují jeho charakteristický zápach. Jedná se o pyrazinové deriváty, jež mohou odhalit trénovaní jedinci nebo policejní psi. Ani struktura, ani farmakologické vlastnosti těchto sloučenin nejsou ve vztahu k morfinu, a tudíž neindikují jeho množství (46).

Balastní látky, typické pro mléčné šťávy, tvoří cca 70 – 80% opiové hmoty. Patří k nim bílkoviny, slizy, pektiny, pryskyřice, tuky, vosky, kaučuk, fytosteroly, enzymy aj.

K příměsím se řadí fragmenty tobolek a dužina plodin, tragakanta (*Astragalus*, Fabaceae), včelí vosk (*Apis mellifica*, Apidae) rozdrcená semena kmínu (*Carum*, Apiaceae), škrob a anorganické látky, např. hlína, písek nebo kamínky (7, 11, 17).

6.5. Alkaloidy v opiu

Za hlavní obsahové látky opia se pokládají alkaloidy. Jejich obsah činí přibližně 10 – 20%. Tyto slabě bazické sloučeniny jsou nejčastěji ve formě mekonátů nebo solí jiných kyselin. Množství těchto sekundárních metabolitů značně kolísá v závislosti na genetické výbavě rostlin, typu půdy, klimatických podmínkách, rozdílech v získávání a uskladnění opia, různém stupni hydratace, zředění inertními složkami a mění se nejen během vývoje rostliny, ale i v průběhu dne (3, 11, 46).

Dnes je známo přes 80 opiových alkaloidů. Nejhojněji je zastoupeno jen pět z nich: morfin, kodein, thebain, papaverin a noskapin, a tudíž jsou nejdůležitější z komerčního hlediska. Jedná se o morfinany, benzylisochinoliny a ftalidtetrahydroisochinoliny. Jednotlivé zdroje uvádějící obsah alkaloidů v opiu nejsou jednotné. V tabulce jsou uvedeny hodnoty obsahu nejvýznamnějších alkaloidů v opiu.

Tabulka 2: Obsah hlavních alkaloidů v opiu (2)

alkaloid	obsah v surovém opiu (%)
morfin	2,7 - 21,0
kodein	0,3 - 4,0
thebain	0,1 - 0,6
papaverin	0,8 - 1,0
narkotin (noskapin)	6,0 - 10,0

K minoritním opiovým alkaloidům patří tetrahydroisochinoliny, aporfiny, protoberberiny a tetrahydroprotoberberiny, protopiny, benzofenanthridiny a rhoeadiny. Nicméně rozdělení opiových alkaloidů je poněkud nejednotné. Například některé zdroje nerozlišují skupinu sekoftalidisochinolinů a jejich zástupce přiřazují k ftalidisochinolinům, dále tetrahydroisochinoliny a bynzylisochinoliny nebývají vždy oddělené. Také skupina morfinandienonů, jejímž zástupcem je salutaridin, je zmiňována zřídka. V tabulce 3 jsou uvedeny alkaloidy, které se vyskytují v opiu, podle jejich základní struktury (3, 15).

Tabulka 3: Alkaloidy opia (9, 15, 47)

SKUPINA ALKALOIDŮ	ZÁKLAD STRUKTURY	ZÁSTUPCI
morfinany (fenanthridiny)		morfin, kodein, thebain, neopin, kodeinon, oripavin, pseudomorfin, morfin-N-oxid, kodein-N-oxid, thebain-N-oxid, 10-hydroxykodein, 16-hydroxythebain, (-)-salutaridin, salutaridinol
jednoduché (pravé) benzylisochinoliny		papaverin, papaveraldin (xanthalin), palaudin
benzyltetrahydroisochinoliny		laudanin, laudanosin, laudanidin, kodamin, retikulin

Tabulka 3 pokračuje

SKUPINA ALKALOIDŮ	ZÁKLAD STRUKTURY	ZÁSTUPCI
tetrahydroisochinoliny		hydrokotamin
ftalidtetrahydroisochinoliny		(-)-noskapin (narkotin), narkotolin, gnoskopin
sekoftalidtetrahydroisochinoliny		narcein, nomarcein, narceinimid

Tabulka 3 pokračuje

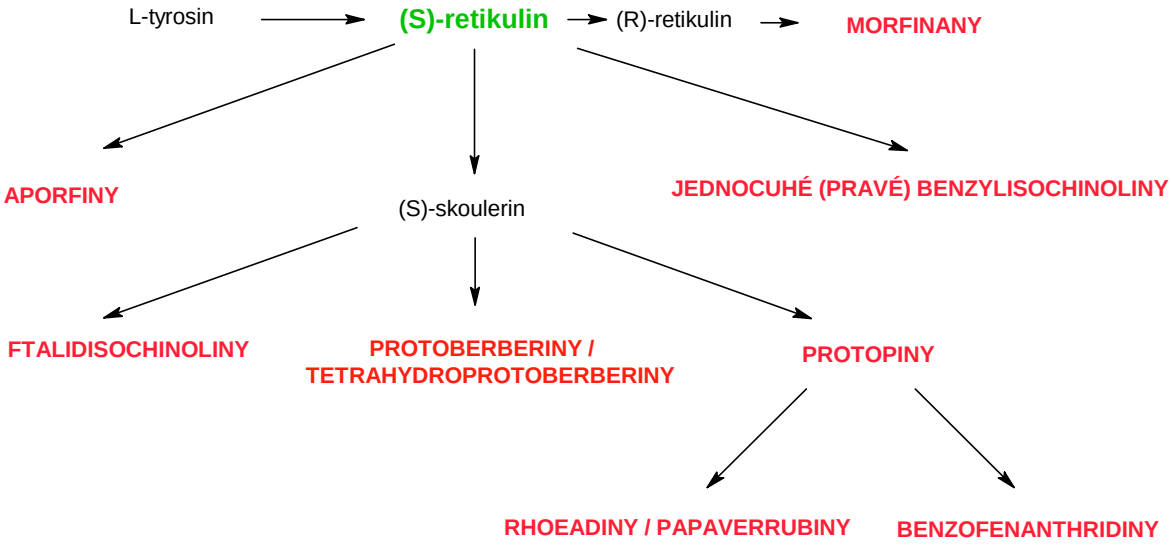
SKUPINA ALKALOIDŮ	ZÁKLAD STRUKTURY	ZÁSTUPCI
aporfiny		isoboldin, korytuberin, magnoflorin
protoberberiny a tetrahydroprotoberberiny		koreximin, kanadin, berberin, koptisin, isokorypalmin, skoulerin, stefolidin
protopiny		protopin, kryptopin, allokryptopin, dihydroprotopin

Tabulka 3 pokračuje

SKUPINA ALKALOIDŮ	ZÁKLAD STRUKTURY	ZÁSTUPCI
benzo[c]fenanthridiny	 kvartérní forma pseudobáze	sanguinarin, dihydrosanguinarin, norsanguinarin, oxysanguinarin
rhoeadiny		glaudin (oreodin), rhoeadin, papaverrubin B (O-methylporfyroxin), papaverrubin C (epiporfyroxin), papaverrubin D (porfyroxin), N-methyl-14-O-demethylepiporfyroxin

6.5.1. Biosyntéza opiových alkaloidů

Syntéza početné skupiny isochinolinových alkaloidů vychází z aminokyseliny L-tyrosinu, který se v několika krocích přemění na (S)-retikulin, ústřední metabolit této biosyntézy. Následující přeskupení a modifikace benzylisochinolinového základu vedou k obrovské strukturální rozmanitosti této skupiny alkaloidů. Jsou odvozeny od (S)-enantiomeru s výjimkou morfinanů, pro které je nezbytná konverze na (R)-retikulin (Obr. 4). Všechny doposud známé enzymy zahrnuté do biosyntézy alkaloidů opia disponují vysokou substrátovou specifičností a stereoselektivitou (48, 49).

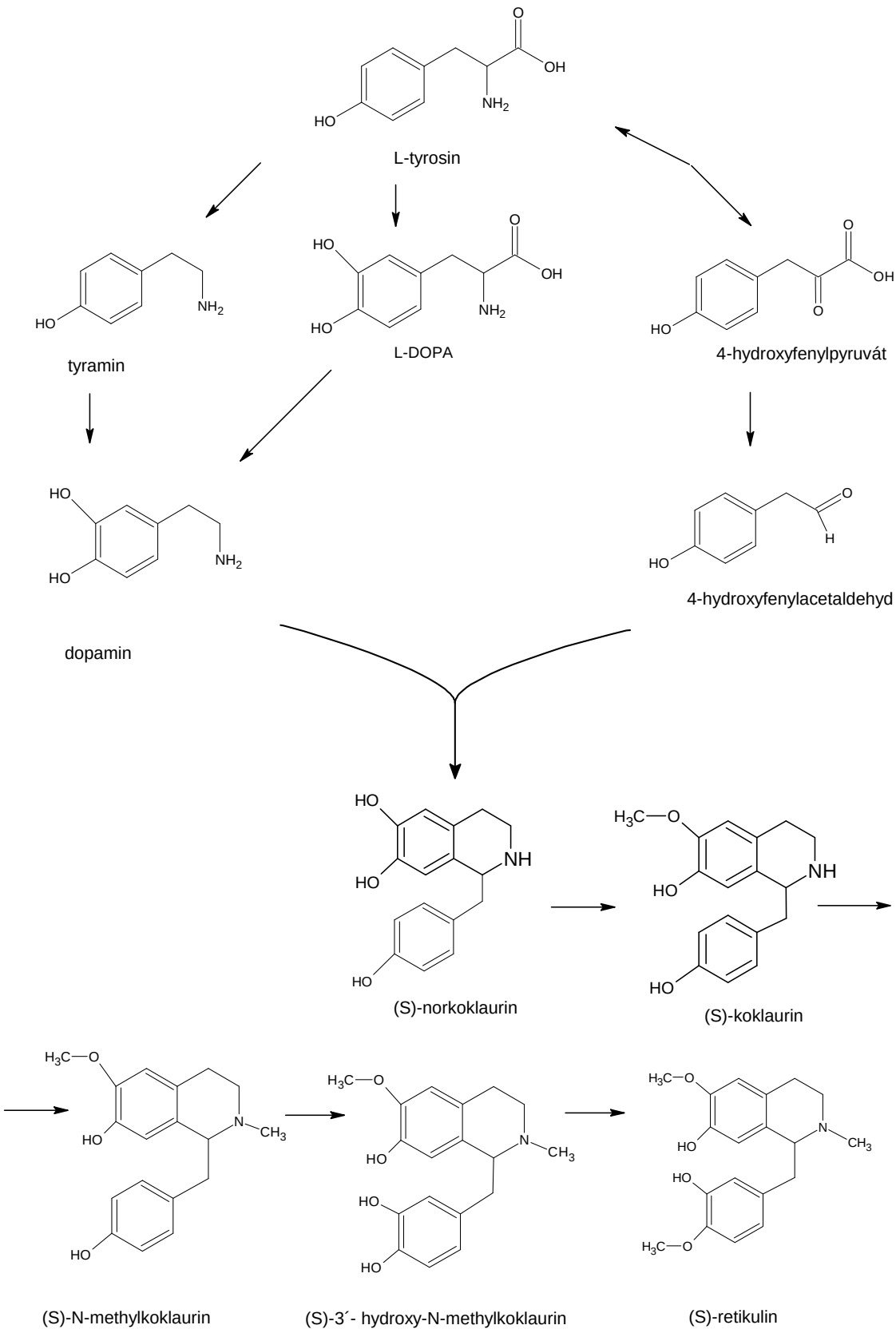


Obr. 4: Schéma vzniku alkaloidů v opiu (49)

6.5.1.1. Biosyntéza (S)-retikulinu

Prekurzorem alkaloidů opia je již zmiňovaný L-tyrosin. Tento primární metabolit se postupně enzymaticky přemění na (S)-retikulin, který je posledním meziproduktem v biosyntéze sanguinarinu, laudaninu i morfinu (Obr. 5) (15, 50).

Kromě dominantní přeměny tyraminu na dopamin dochází ke kondenzaci tyraminu s hydroxycinnamoyl-CoA thioesterem. Vzniklé amidy jsou hojně zastoupeny ve vyšších rostlinách, převážně jako nerozpustné součásti buněčných stěn. Usuzuje se, že zlepšují obranyschopnost vůči patogenům díky zvýšení rigidity a poklesu stravitelnosti buněčné stěny (48).

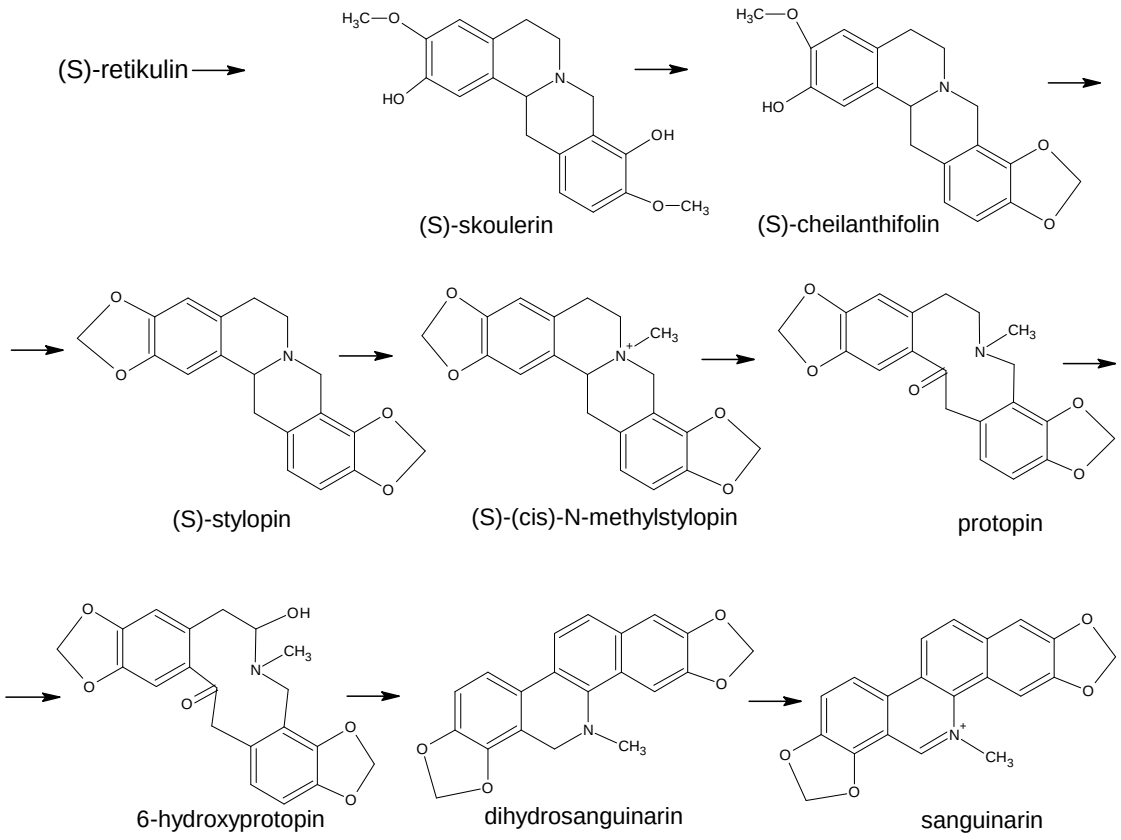


Obr. 5: První části biosyntézy opiových alkaloidů (48)

6.5.1.2. Biosyntéza sanguinarinu

Působením BBE (*berberin bridge enzyme*) na (S)-retikulin se vytváří methylenový můstek. Vzniklý (S)-skoulerin se enzymaticky přemění, mimo jiné přes (S)-stylopin a protopin, na dihydrosanguinarin. Tato látka je prvním benzo[c]fenanthridinovým alkaloidem. Jeho oxidací vzniká sanguinarin (Obr. 6), jenž je pravděpodobně součástí obranného systému rostliny vůči býložravcům a mikrobům. Rovněž vykazuje protirakovinné, protizánětlivé a antimikrobiální účinky využitelné u lidí.

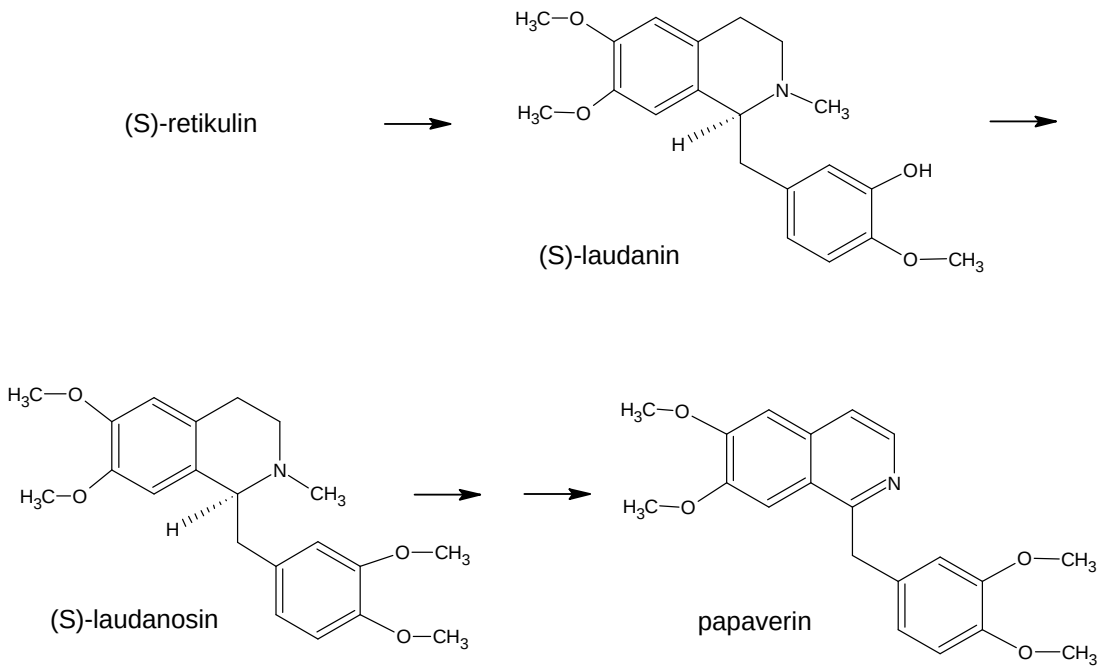
Zajímavostí BBE je, že substrátem tohoto enzymu jsou pouze (S)-enantiomery a jeho účinnost je limitována pH 9-10 (48, 51, 52).



Obr. 6: Biosyntéza sanguinarinu (48)

6.5.1.3. Biosyntéza papaverinu

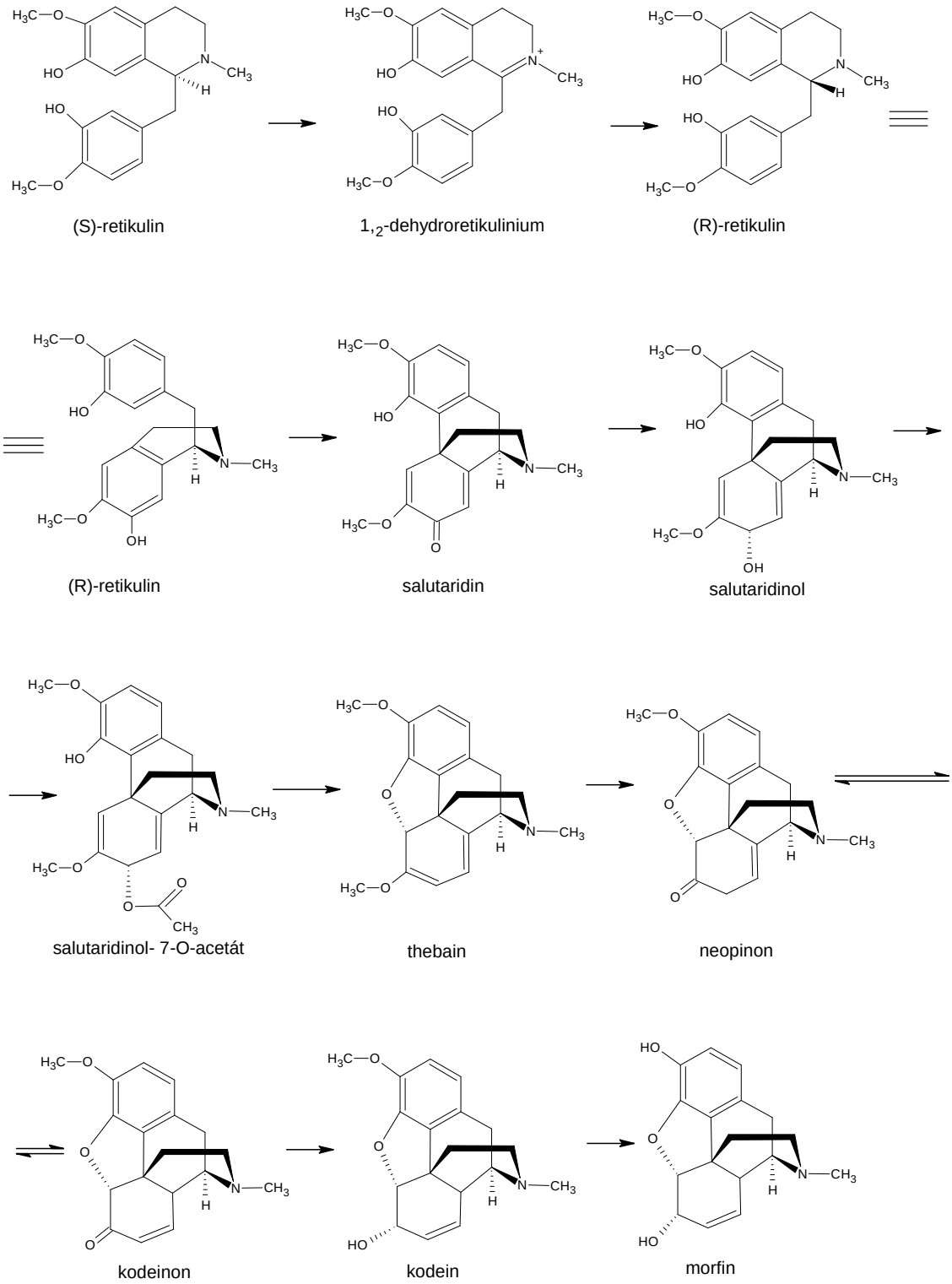
Druhou přeměnou (S)-retikulinu vzniká laudanin, jenž se může dále konvertovat na laudanosin a papaverin (Obr. 7).



Obr. 7: Biosyntéza papaverinu (48)

6.5.1.4. Biosyntéza morfinu

Přeměna (S)-retikulinu by vedla k (+)-morfinu, který se však v přírodě nevyskytuje. Proto se enzymaticky konvertuje na enantiomer (R)-retikulin, jenž je pravým prekurzorem (-)-morfinu. Z něj vzniká salutaridin, následuje redukce na alkohol, a poté acetylace usnadňující odstoupení hydroxylové skupiny. Vzniklý thebain se v dalších krocích přemění přes kodein na morfin. Uvádí se, že od vytvoření 4,5-etherového můstku thebainu jsou další biosyntetické kroky ireversibilní (Obr. 8) (15, 29, 48, 50).

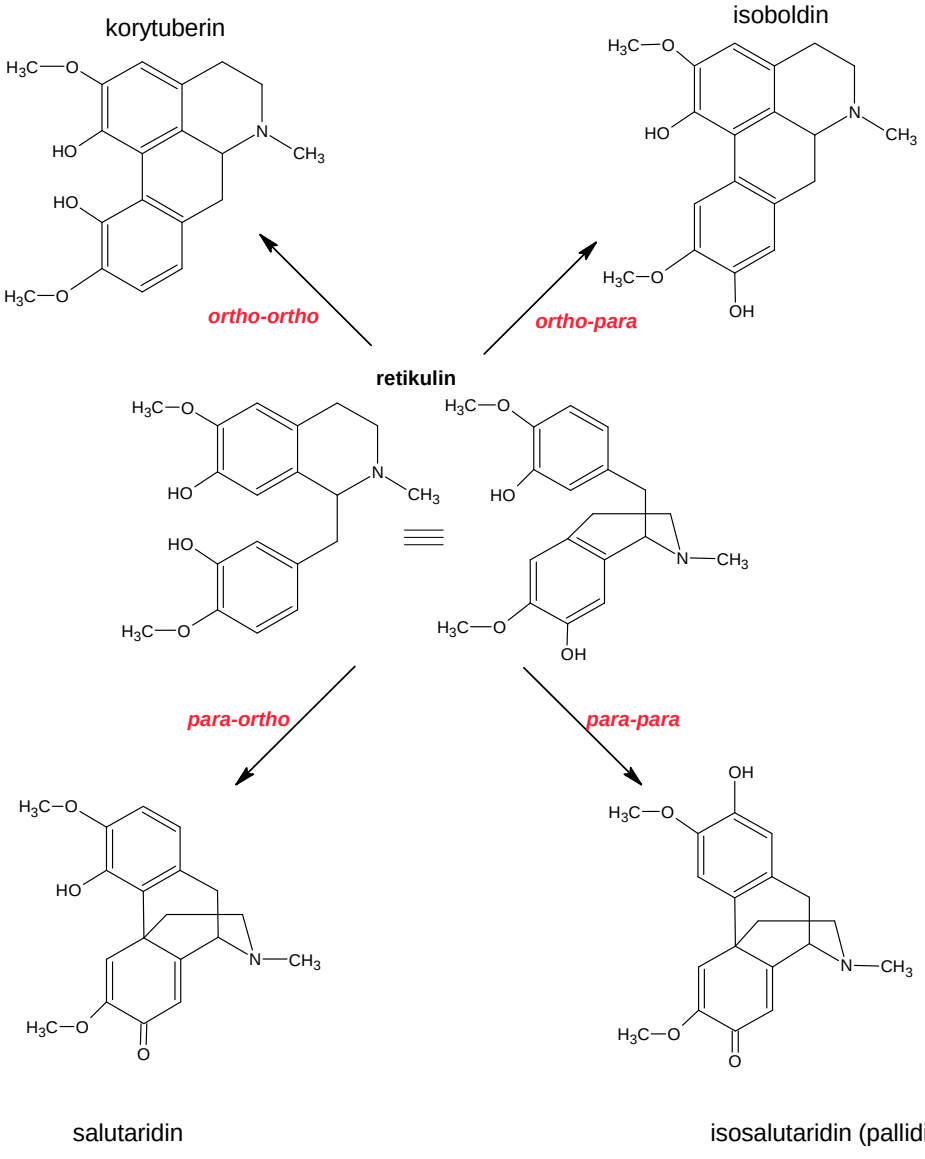


Obr. 8: Biosyntéza morfinu (48)

Za klíčové kroky této biosyntézy se považují specifické metylace a intramolekulární oxidační fenolické spojení. Oxidační reakce přemění benzylisochinolinový skelet na

morfinan, což vyžaduje vytvoření jednoduché vazby. Za komplikovaností této reakce stojí čtyři možnosti pospojování vedoucí k odlišným alkaloidům (Obr. 9):

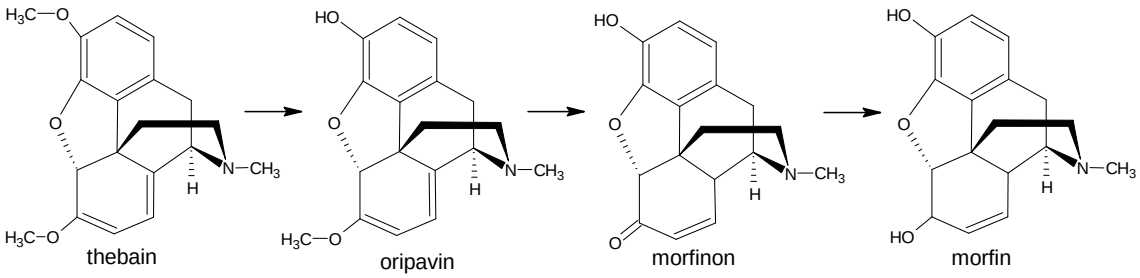
1. Spojení *ortho-ortho* retikulinu dává vznik aporfinovým alkaloidům.
2. Alkaloid isoboldin vzniká při spojení retikulinu v polohách *ortho-para*.
3. Isosalutaridin je výsledkem spojení polohy *para-para*.
4. Zcela jedinečnou biosyntetickou cestu představuje spojení poloh *para-ortho*, čímž vzniká fenanthrenové jádro vedoucí k biogenezi morfinu. V případě *P. somniferum* a *P. bracteatum* je vazba *para-ortho* dominantní, kdežto ostatní varianty spojení vedou k vedlejším produktům. Pravděpodobně za tím stojí stereospecifické enzymy a požadovaný směr reakce také se reguluje řádným zacházením s aktivační energií (9, 15).



Obr. 9: Schéma čtyř možností pospojování při oxidativním fenolickém kaplingu (15)

6.5.1.5. Alternativní vznik morfinu

Některé máky jsou schopné produkovat morfin i jinou cestou (Obr. 10). K modifikaci dochází po vytvoření thebainu, jenž se demethyluje na oripavin, tj. 3-demethylthebain. Oripavin se hydrolýzou enoletheru přemění na morfinon. V porovnání s předchozí biosyntetickou dráhou probíhají stejné kroky, ale v opačném pořadí. Morfinon se stereospecificky redukuje na morfin. Některé druhy máků obsahujících thebain též produkují oripavin, nicméně specifičnost *P. somniferum* spočívá v jeho schopnosti dealkylovat enolether na neopinon nebo morfinon (9, 29).

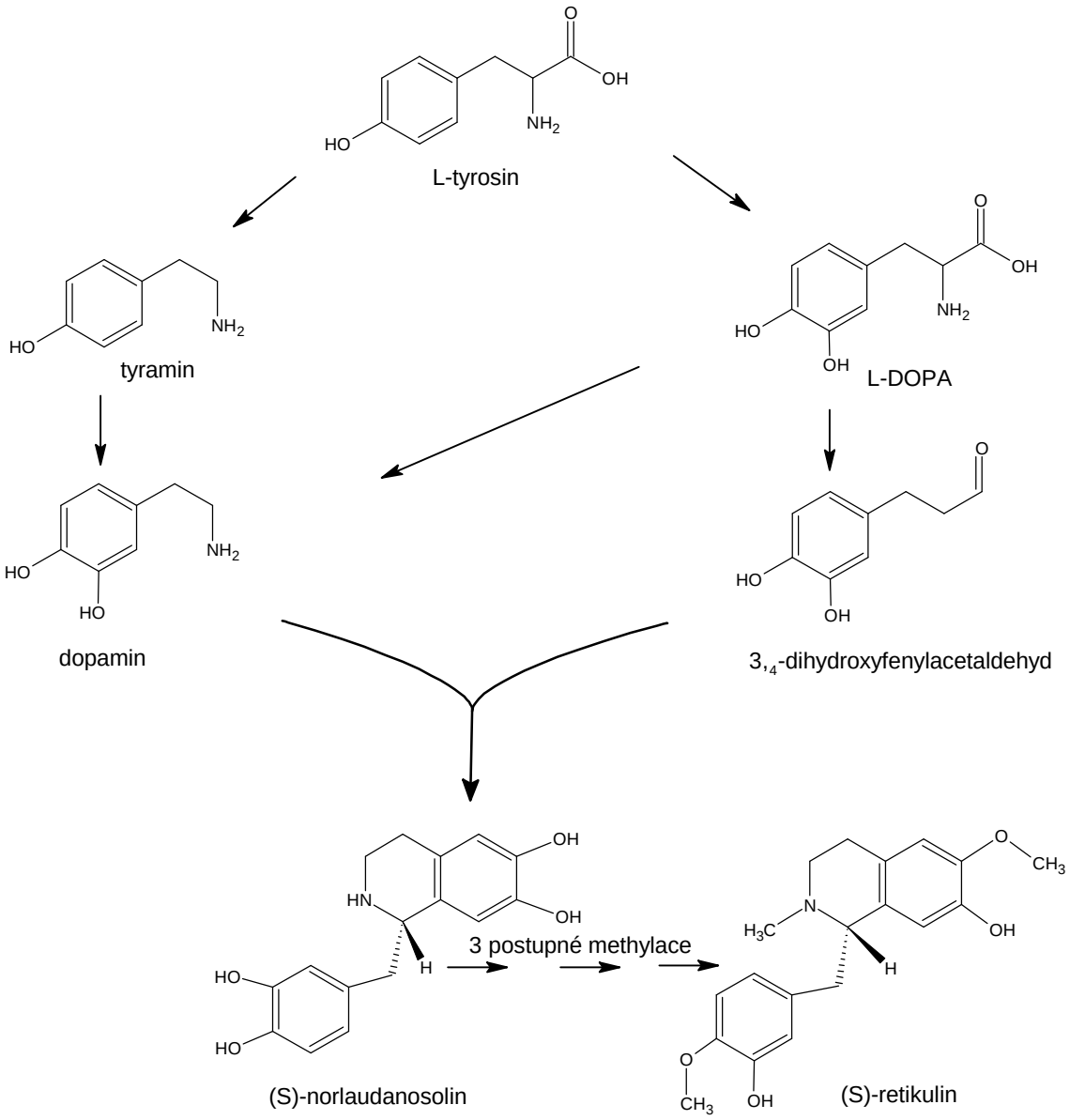


Obr. 10: Alternativní tvorba morfinu (29)

Oripavin disponuje mocnými excitačními účinky. Volná hydroxylová skupina ve struktuře oripavinu naznačuje ekvivalentní analgetické vlastnosti morfinu (53).

6.5.1.6. Syntéza u savců

Biochemické studie za použití isotopy značených prekurzorů prokázaly skutečnou biosyntézu těchto sekundárních metabolitů nejprve u rostlin, poté i u savců a nižších živočichů. Také v savčích buňkách může dojít k enzymatické přeměně thebainu na morfin a (R)-retikulinu na salutaridinol, což svědčí spíše pro endogenní než dietní původ stopového množství morfinu a příbuzných alkaloidů. Biosyntéza morfinu v lidských buňkách je většinou shodná s tou rostlinnou. Rozdíl spočívá v tvorbě klíčového (S)-retikulinu (Obr. 11). U rostlin se vychází z trioxygenované formy (S)-norkoklaurinu, kdežto zde syntéza probíhá cestou skrze tetraoxygenovaný (S)-norlaudanosolin (29, 54, 55).



Obr. 11: Začátek syntézy morfinu ve zvířecích buňkách (48, 55)

6.5.2. Místo biosyntézy alkaloidů v rostlinách

Většina alkaloidů je uložena ve vezikulách mléčnic, které jsou odvozeny od endoplasmatického retikula. Zdá se tudíž pravděpodobné, že jednou z funkcí vezikul je uskladnění těchto metabolitů.

Řada enzymů a jim odpovídajících genových transkriptů byla nalezena v jiných typech buněk, než jsou mléčnice. Studie prokázaly, že jako místo biosyntézy isochinolinových alkaloidů u P. somniferum slouží dva typy buněk, mléčnice a lýkový parenchym. Počáteční stádia biosyntézy morfinu jsou umístěna do parenchymu

obklopujícího mléčnice a cévní svazek v nadzemních částech rostliny, kdežto pozdější fáze (pravděpodobně od úrovně salutaridinol-7-O-acetátu nebo thebainu) se již nacházejí v mléčnicích, které jsou zároveň místem akumulace morfinanů. Vznik benzo[c]fenanthridinů je zasazen do tenkostěnného parenchymu kořenové kůry (15, 48, 52).

6.5.3. Extrakce opiových alkaloidů

Na přelomu 18. a 19. století, kdy ústředním analgetikem bylo laudanum nebo paregoric, ve Velké Británii byl dostupný acetát morfinu, a to v nečisté podobě a smíchaný s narkotinem, takže se jednotlivé přípravky lišily v síle. Tento problém vyřešil William Gregory, když publikoval postup pro izolaci hydrochloridů morfinu (1831). Krystaly byly známy jako „Gregory Salt“, nicméně ve své době se nelišily v ceně, ani ve způsobu použití s laudanem. Až po zavedení hypodermální injekce do běžné praxe v roce 1855 byla jeho práce plně doceněna (15).

I přes vědecké pokroky nebyla doposud odhalena totální chemická syntéza morfinu za komerčně přijatelných podmínek. Proto je extrakce stále aktuální pro zisk morfinu. V průmyslové výrobě alkaloidů z makoviny se využívá koncentrát z makoviny získaný solid-liquid extrakcí, procedurou využívají iontovýměnné pryskyřice a selektivní precipitace.

Pro jednoduchou a rychlou extrakci pěti hlavních opiových alkaloidů, tj. morfin, kodein, thebain, narkotin a papaverin, lze použít Sep-Pak krátké kolonky, tzv. cartridge, s reverzní fází C-18 a následnou analýzu extraktů pomocí HPLC. Tato metoda se již dříve používala k analýze vzorku moči na přítomnost morfinu nebo kodeinu. Extrakce pevnou fází, tzv. solid-phase extraction, má oproti tradiční extrakci kapalina-kapalina, tzv. liquid-liquid extraction, řadu výhod, mezi které patří eliminace zdlouhavého třepání a centrifugací, eliminace tvorby emulzí a hlavně snižuje spotřebu organických rozpouštědel. Záchyty alkaloidů přesahují 83%. Každá extrakce trvá 30 minut a detekce pomocí HPLC do 16 minut (9, 56).

VII. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ALKALOIDY

7.1. Morfin

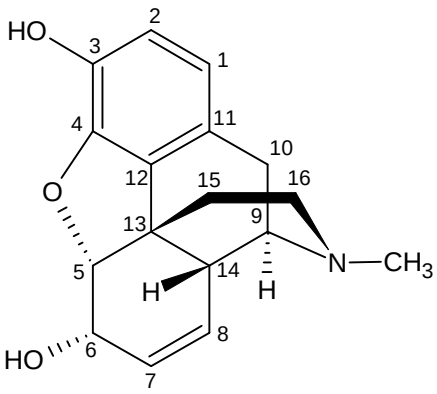
7.1.1. Historie

Celá historie opiových alkaloidů je velmi zajímavá, neboť stály ve středu zájmu mnohých badatelů. Morfin je vůbec prvním izolovaným alkaloidem a jeho příprava v krystalické formě se stala mezníkem ve studiu těchto druhotných metabolitů rostlin. Literární prameny týkající se této události se mnohdy liší, datace proto nejsou jednotné a spadají do období let 1803-1806. Podle jedné z verzí již v roce 1803 pařížský chemik Jean-Francois Derosne popsal izolaci první krystalické sloučeniny, tzv. „soli opia“, i když totožnost této látky nebyla zcela objasněna. Pravděpodobně šlo o mekonát morfinu, nebo narkotin anebo jejich směs. O rok později provedl detailní popis této izolace pařížský chemik Armand Seguin, ale v jeho výzkumu chyběly experimenty na lidech i zvířatech. Izolace morfinu, vesměs spadající do roku 1806, případně 1803, je oprávněně připisována Friedrichovi Wilhelmovi Adamovi Sertürnerovi. Se svými pokusy začal tento německý lékárník o tři roky dříve, nejprve publikoval výsledky týkající se izolace kyseliny mekonové, později pak detailní popis 57 pokusů popisujících isolaci „principum somniferum“ neboli podstaty narkotických vlastností opia. Tato alkalická sloučenina byla prvním zástupcem organických bází, jež se nazývaly „rostlinné zásady“ a tvořily soli s organickými i anorganickými kyselinami. Později v roce 1818 Karl Friedrich Wilhelm Meissner poprvé označil tyto solitvorné báze za alkaloidy. I přes neakceptaci výsledků Sertürner ve své práci vytrval a v roce 1817 své závěry, i s jistým přehodnocením dřívějších prací, opět uveřejnil. Poprvé zde použil označení morfium, jenž je odvozeno z Morfea, řeckého boha snů. Mimo jiné též určil, že v této sloučenině je přítomný uhlík, vodík, kyslík a dusík a na sobě a na svých kolezích vyzkoušel jeho účinky, čímž dokázal, že morfin je zodpovědný za farmakologické účinky opia. Samotný výraz „morfin“ poprvé použil až Joseph Luis Gay-Lussac (3, 7, 33, 57).

Pomocí elementární analýzy odhalil strukturní vzorec morfinu ($C_{17}H_{19}O_3N$) v roce 1847 Laurent. Kompletní syntézu přírodního morfinu a kodeinu objasnili v roce 1952 Gates a Tschudi (3).

7.1.2. Chemická charakteristika

Morfin je nejdůležitějším a dominantním alkaloidem opia. Na vzduchu je tato sloučenina stálá, bez zápachu a má hořkou chuť. Stejně jako jeho soli tvoří jemné bílé krystalky. Morfin je amfoterní pentacyklická sloučenina s hodnotou pKb 5,8. V přírodě existuje jako levotočivý isomer. Nese pět chirálních uhlíků, ale jen jeden diastereomer s absolutní konfigurací 5R, 6S, 9R, 13S, 14R je biologicky účinný. Tvoří ve vodě rozpustné soli s mnohými kyselinami (3, 16).



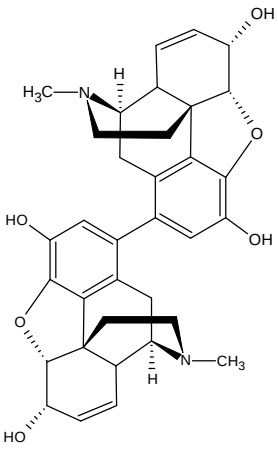
Obr. 12: Morfin

Po chemické stránce se jedná o derivát fenanthrenu, který ve své molekule obsahuje jak fenolickou (na uhlíku C-3), tak i alkoholickou hydroxylovou skupinu (na uhlíku C-6). Tyto funkční skupiny podléhají etherifikaci resp. esterifikaci za vzniku kodeinu resp. thebainu. V případě hydroxylové skupiny na uhlíku C-3 tak dochází k poklesu analgetické účinnosti. Fenolická skupina je příčinou rozpustnosti v alkalických hydroxidech a hydroxidech alkalických zemin díky tvorbě solí – morfinátů. Inverze konfigurace na uhlících C-9 a C-13 způsobí ztrátu aktivity. I alkoholická skupina na uhlíku C-6 a nenasycená vazba v polohách 7(8) je striktně požadována. Účinek je modifikován substituenty na atomu dusíku, jelikož náhradou methylové funkční skupiny za malý alkylový radikál, např. allyl, cyklopropylmethyl, cyklobutylmethyl, vzniká úplný nebo částečný antagonista na opioidních receptorech. Naopak zvýšení analgetického účinku lze dosáhnout hydroxylovou funkční skupinou na uhlíku C-14 (3, 9, 16).

Za základní strukturální rysy centrálně působících analgetik, a tedy i morfinu, se považuje: centrální (kvartérní) atom uhlíku, fenylový zbytek nebo isoster připojený k tomu uhlíku, terciární atom dusíku a dvouuhlíkatý můstek spojující terciární dusík s kvartérním uhlíkem. V případě morfinu se kvartérní uhlík nachází v poloze C-13, ke kterému je připojen fenylový kruh, a dvouuhlíkatý můstek tvořený atomy v polohách 15 a 16 spojuje kvartérní uhlík s terciárním dusíkem (16).

7.1.3. Metabolismus v rostlinách

Na jedné straně jsou alkaloidy pro rostliny odpadní produkty dusíku, na druhé straně mohou představovat ochranu před býložravci nebo mikrobiálními patogeny.



Obr. 13: Bismorfin

Za přítomnosti peroxidu vodíku se morfin enzymaticky konvertuje do dimerní podoby, na tzv. bismorfin (též pseudomorfin), přeměna je urychlena jakýmkoliv stresem. Endogenní peroxidáza katalyzuje tuto přeměnu jen u morfinu. Následně se tyto dimery iontově vážou ke komponentám buněčné stěny, a to k pektinům, hemicelulóze a lignocelulóze. Převažují vazby na pektiny, které obsahují zbytky kyseliny galakturonové. Tyto příčné vazby mezi molekulami pektinů zvyšují odolnost vůči hydrolýze katalyzované pektinázami. Tvorba bismorfinu je tedy jednou z časných obranných reakcí *P. somniferum* (58).

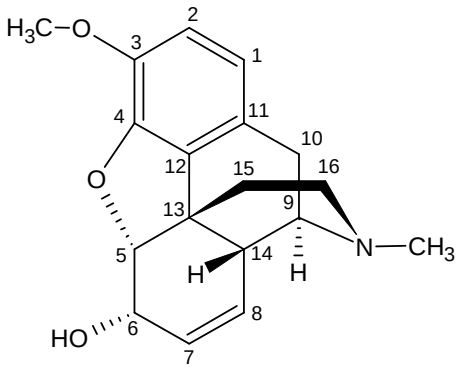
7.2. Kodein

7.2.1. Historie

V roce 1833 poprvé izoloval tento 3-methylether morfinu Pierre Jean Robiquet a jeho přípravu metylací morfinu odhalil Grimaux v roce 1881. Na objasnění struktury se podílelo více vědců s konečným výsledkem v roce 1925. Stal se součástí řady léků, aniž by byl zneužíván, ale v 70. letech minulého století byl objeven způsob, jak relativně snadno dostupný kodein upravit na účinnější derivát braun, který se stal českou specialitou v domácí výrobě a užívání (3, 25).

7.2.2. Chemická charakteristika

Kodein se od morfinu liší methylovou skupinou nahrazující vodík na fenolické hydroxylové skupině. Stejně jako jeho soli vytváří jemné jehličky.



Obr. 14: Kodein

Tato sloučenina s hodnotou pKb 5,8 se v přírodě vyskytuje jako levotočivá forma. S řadou kyselin

vytváří ve vodě rozpustné soli, nejčastěji s kyselinou fosforečnou nebo sírovou, přičemž fosforečné soli jsou téměř výhradně součástí léčivých přípravků, jelikož vykazují 10krát vyšší rozpustnost než kodein sulfát (3, 16).

7.2.3. Uplatnění

Ze všech opiových alkaloidů je nejrozšířeněji využíván. V opiu se nachází v množství 0,7-2,5%, což však nepokryje potřeby farmaceutického průmyslu. Pro tyto účely se tedy vyrábí metylací morfinu, nebo redukcí a demethylací z thebainu (3, 16).

I kodein patří k narkotickým analgetikům a uplatňuje se též jako antitusikum a sedativum. Působí obdobně jako morfin, ale na rozdíl od něj není tak toxický a má menší riziko vzniku závislosti (16).

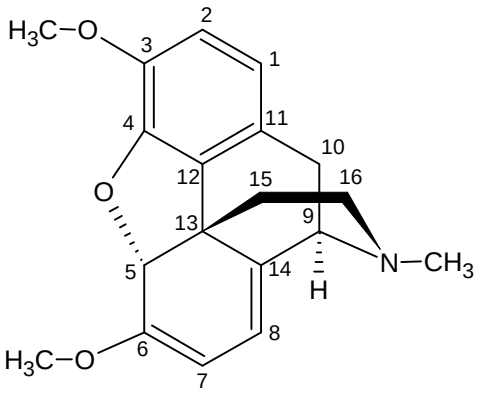
7.3. Thebain

7.3.1. Historie

Francouzští chemici Pierre-Joseph Pelletier a Jean Baptiste Dumas jako první prozkoumali thebain v roce 1833, společně též objevili v opiu narcein a pseudomorfin (57).

7.3.2. Chemická charakteristika, uplatnění

Tento morfinanový alkaloid se vyskytuje v opiu v množství 0,1-2,5%, nejčastěji je ho však méně než 1%. Přímé využití v medicíně nemá, ale představuje významný substrát pro semisyntézy dalších sloučenin. Přítomnost nenasycených vazeb v polohách 6(7) a 8(14) dovoluje vytvořit produkty Diels-Alderové adice, které disponují složitými rigidními strukturami a působí buď jako agonisté (etorfin) nebo jako antagonisté (buprenorfin). Také je výchozím materiálem pro zisk kodeinu a možným substrátem pro přípravu 14-hydroxymorfinanových alkaloidů. Původní záměr nahradit *P. somniferum* tímto zdrojem kodeinu se nerealizoval z komerčních důvodů (3, 9).



Obr. 15: Thebain

7.3.3. *P. bracteatum*

Thebain se vyskytuje hlavně v tomto druhu máku, jeho různé variety obsahují až 98% thebainu ze všech alkaloidů. *P. bracteatum* nesyntetizuje morfin, jelikož nedisponuje potřebnými enzymy k demethylaci thebainu na neopinon a kodeinu na morfin. Kromě dominantního thebainu, jehož biosyntéza se shoduje s *P. somniferum*, je v některých varietách *P. bracteatum* malé množství alpinigeninu, orientalidinu, isothebainu nebo salutaridinu. Alkaloidy jsou hlavně v latexu a vezikulách podobných těm u *P. somniferum* (3, 15).

Experimenty prokázaly, že obsah thebainu se prudce zvyšuje v prvních dvou týdnech po kvetení. Z hlediska denní doby je nejvyšší obsah thebainu v 15 hod., v případě *P. somniferum* to bylo u morfinu před polednem a u thebainu odpoledne. Každodenní kolísání obsahu thebainu je menší (+-20%) v porovnání s morfinem u *P. somniferum* (+-90%). Latex, zvaný braktium, je sbírán 2-4 týdny po odkvětu mezi 14. a 16. hod. (15).

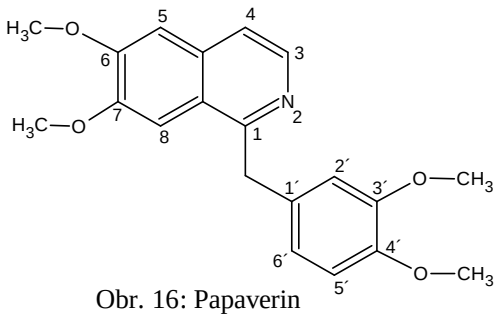
7.4. Papaverin

7.4.1. Historie

Papaverin poprvé izoloval z opia Merck v roce 1848. Tento alkaloid může být isolován i po extrakci morfinu a kodeinu. Goldschmidt spolu s dalšími badateli objasnili jeho strukturu ke konci 19. století. První syntézu papaverinu provedl v roce 1909 Pictet a Gams (3).

7.4.2. Chemická charakteristika, uplatnění

Ve formě hydrochloridu vytváří bílé krystalky nebo bílý krystalický prášek. Je hořký a bez zápachu. V opiu je obsažen jen v malém množství: 0,5-1,5%, tudíž je jeho hlavním zdrojem chemická syntéza (3, 16).



Obr. 16: Papaverin

Papaverin, byť má aromatický charakter, se řadí k jednoduchým benzyltetrahydroisochinolinovým alkaloidům. Tento typ sekundárních metabolitů má jen výjimečně aromatickou povahou. Pro jejich strukturu je

typické 6,7-disubstituované isochinolinové jádro a mono-, di-, nebo trisubstituovaná benzylovou část.

Slouží jako relaxans hladké svaloviny a v kombinaci s kodeinem sulfátem jako antitusikum (9, 16).

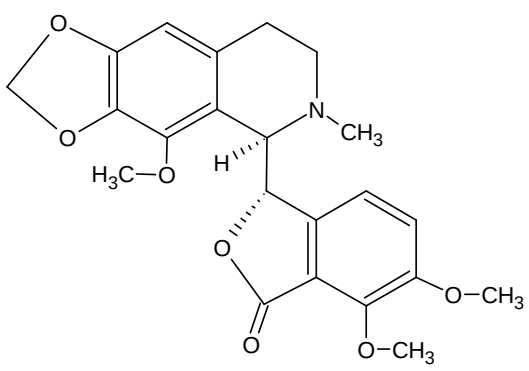
7.5. Noskapin (narkotin)

7.5.1. Historie

Není přesně známo, komu a kdy se podařilo poprvé isolovat noskapin. Pravděpodobně francouzský lékárník Charles Derosne, někdy v letech 1803-1804, izoloval buď samotný noskapin, nebo jeho směs s mekonátem morfinu. Jiné zdroje uvádějí, že k této události došlo až v roce 1817 a prvenství tak přisuzují Robiquetovi (3).

7.5.2. Chemická charakteristika, uplatnění

Obsah této ftalidtetrahydroisochinolinové sloučeniny v opiu činí 1-10%. Jedná se o velmi slabou bázi, jejíž soli jsou těžko rozpustné. Laktonové uskupení je příčinou citlivosti na alkalické pH (3, 9).



Obr. 17: Noskapin

V opiu se vyskytuje jako volná báze, která nemá narkotické vlastnosti, proto se někdy nazývá jako anarkotin. Označení noskapin se vyskytuje převážně ve farmaceutické literatuře, narkotin je využíván v chemickém označení. Má antitusické vlastnosti (16).

VIII. FARMAKOLOGICKÉ VYUŽITÍ

8.1. Endogenní opioidy a jejich receptory

Strukturální a stereochemické požadavky nezbytné pro analgetický efekt opioidů vedly k myšlence, že tyto látky interagují se specifickým receptorem. Existence více typů těchto receptorů vyplynula z duálních účinků syntetického nalorfinu. V roce 1973 byly tyto receptory prokázány a usoudilo se, že s největší pravděpodobností jsou místem působení neurotransmiterů - endogenních opioidů. O dva roky později objevil H. W. Kosterlitz a A. A. Waterfield pentapeptidy methionin-enkefalin a leucin-enkefalin. Další skupina peptidů byla identifikována v roce 1981, z nichž první byl pojmenován jako dynorfin. Zatím poslední skupina peptidů, tzv. deltorfiny, byla objevena v kůži žab *Phyllomedusa bicolor* (Hylidae). Jedná se o unikátní sloučeniny obsahující D-aminokyseliny (6, 21).

Ve struktuře endogenních opioidů rozlišujeme C-terminální část molekuly udávající afinitu k rozdílným opioidním receptorům, a tím i spektrum účinku a stabilitu, a N-terminální část, jenž je pro všechny shodná. Její aminokyselinová sekvence je: Tyr – Gly - Gly – Phe – Met (event. Leu) (59).

Endogenní opioidy modulují určité funkce organismu, především reakci na bolest. Vznikají z prekurzorových proteinů, které jsou samy o sobě neúčinné. U savců se jedná o proenkefalin, prodynorfin a proopiomelanokortin. Po uvolnění zmiňovaných prekurzorů se hydrolyzují proteasami a podlehnou posttranslační úpravě za vzniku aktivních peptidů.

- Z proenkefalinu vznikají 4 Met-enkefaliny, 1 Leu-enkefalin a další fragmenty parentní látky.

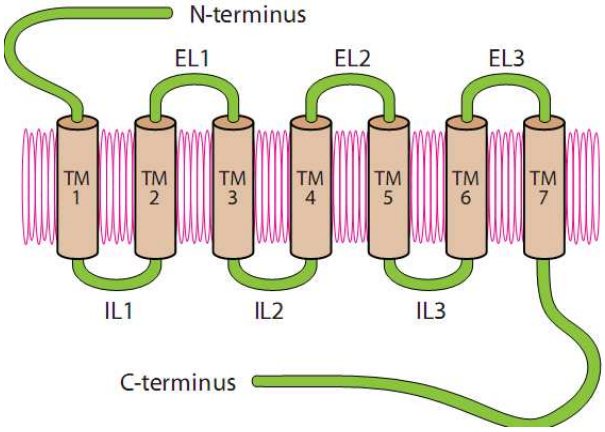
- Prodynorfin poskytuje řadu biologicky aktivních peptidů obsahujících Leu-enkefalinovou sekvenci, jako je dynorfin A a B, α- a β-neoendorfin.

- Proopiomelanokortin je prekurzorem adrenokortikotropního hormonu, α-melanotropinu a β-endorfinu. Termín endorfin je odvozen ze slov endogenní a morfin (3, 21, 59).

Účinek endogenních opioidů po exogenní aplikaci je patrný jen při aplikaci přímo do likvoru, jelikož dochází k jejich rychlé degradaci. Endogenní opioidy stimulují **opioidní receptory**, lokalizované jak v centrálním nervovém systému (CNS), tak v intramurálních nervových pleteních gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Receptory se značí řeckými písmeny μ, κ a δ. Receptory σ (sigma), vykazující psychomimetické účinky, dysforii a stresem navozenou depresi, se již neřadí k této skupině receptorů. Jsou místem působení fencyklidinu a jeho analogů (3, 59, 60).

8.1.1. Struktura a funkce opioidních receptorů

Opioidní receptory, spřažené s G-regulačními proteiny, obsahují extracelulární N-terminální část, 7 transmembránových domén, 3 extracelulární a 3 intracelulární kličky a intracelulární C-terminální část, což zobrazuje následující obrázek.



Obr. 18: Struktura opioidních receptorů (60)

Po aktivaci receptoru se uvolní část G-proteinu, která difunduje membránou, dokud nenarazí na enzym nebo iontový kanál. Receptory μ a δ otevřením kaliových kanálů způsobí hyperpolarizaci a inhibici propagace nervového stimulu. Také inhibují adenylátcyklasu, čímž zasáhnou do genové transkripce a aktivace proteinkinas. Na vnitřní straně buněčné membrány tak dochází k nedostatku cAMP, ale po dlouhodobé aplikaci se s rozvojem tolerance tvorba tohoto druhého posla obnovuje. Receptory κ a δ také inhibují otevírání napěťově řízených kalciových kanálů, a tak zabrání uvolnění excitačních neurotransmiterů a potlačí synaptickou aktivitu. Receptory presynaptických zakončení nociceptivních C-vláken a Aδ-vláken nepřímo inhibují napěťově řízené

kalciové kanály, adenylátcyklasu a uvolnění mediátorů bolesti jako je glutamát, substance P, acetylcholin, serotonin, noradrenalin a kalcitoninu podobný peptid (1, 21, 60).

- Receptory μ (mí) se nacházejí zejména v mozkovém kmeni a mediálním thalamu. Jsou zodpovědné za supraspinální analgesii, útlum respirace, euforii, miózu, sedaci, sníženou gastrointestinální motilitu a fyzickou závislost.

- Receptory κ (kappa) jsou lokalizovány v limbickém systému a dalších strukturách mezimozku, v mozkovém kmeni a míše. Vyvolávají spinální analgesii, sedaci, závislost, dysforii, dyspnoe a útlum respirace.

- Receptory δ (delta) jsou široce rozšířeny po celém mozku, ale jejich účinky nebyly doposud dobře prostudovány. Pravděpodobně způsobují dysforii a psychomimetické efekty (60, 61).

Opioidy také aktivují presynaptické receptory na gabaergních neuronech, čímž potlačí uvolnění GABA (kyselina γ-aminomáselná) ve ventrální tegmentální oblasti. Tím umožní dopaminergním neuronům vyplavit více dopaminu především v oblasti nucleus accumbens (centrum odměny) a vyvolají pocity rozkoše. Opioidy mohou antagonizovat NMDA (N-methyl-D-aspartátové) receptory aktivující descendentní serotoninergní a noradrenergní dráhy bolesti z mozkového kmene. Stimulace uvedených receptorů může vyústit v neuropatickou bolest a rozvoj tolerance. Nejprve dochází k podnícení výdeje endogenních opioidů, ale po delší době je jejich sekrece tlumena a zvyšuje se jejich rozklad (1, 60).

8.2. Farmakologické účinky a využití opia

Opium představuje na jedné straně velmi účinné farmakum a na straně druhé obávaný přípravek toxikomanů. Jelikož se jedná o směs alkaloidů, účinek opia se liší od izolovaných alkaloidů a syntetizovaných opioidů. Hlavní účinnou látkou je morfin, ostatní složky modifikují jeho působení. Opium vyvolává euforii spojenou se změnou vědomí a ztrátou pocitu bolesti. Většinou navodí stav několikahodinové mírné a klidné extáze, na jejímž konci se dostaví spánek. Po probuzení se objevují nepříjemné pocity provázející vystřízlivění (1, 2, 7).

Opium je cennou surovinou pro farmaceutický průmysl. Surové se v klinické praxi uplatňuje jen velmi zřídka, např. na nezvladatelné průjmy a bolesti. Oficinální opium obsahuje 10% morfinu a příslušná množství vedlejších alkaloidů. Papaveretum je směsí čištěných opiových alkaloidů ve formě hydrochloridů, která se používá jako analgetikum během operací. Dnes obsahuje 85,5 % morfinu, 7,8 % kodeinu a 6,7 % papaverinu. Přednost se dává izolovaným, anebo syntetickým alkaloidům (1, 29, 59).

Opium ve fytoterapii

Opiová tinktura, *Tinctura opii*, obsahuje 1 % morfinu a patří k nejúčinnějším prostředkům na ukrutné průjmy spojené s bolestivými spasmy. Její preskripce je nyní povolena jen v mimořádných případech, kdy jiné léky nejsou účinné, a to po dobu jen několika dnů. V případě potřeby se může kombinovat s tinkturou z bylin *Atropa belladonna* (Solanaceae) či *Potentilla tormentilla* (Rosaceae).

Opium našlo uplatnění ve fytofarmacích používaných k léčbě nervových poruch, nicméně dnes je tato skutečnost již obsolentní. V lidovém léčitelství patřila jak tinktura, tak extrakt z opia k nejúčinnějším přípravkům na depresi, včetně závažné melancholie. U této indikaci nevznikala závislost a zácpa doprovázela jen začátek léčby.

Kombinací s tinkturami pocházejících z rostlin *Mentha piperita* (Lamiaceae), *Gentiana* sp. (Gentianaceae), *Valeriana* sp. (Valerianaceae) se předešlo žaludečním potížím, zároveň se tato kombinace uplatnila v symptomatické léčbě a úlevě od bolesti u pacientů s neoperovatelnou rakovinou žaludku (62).

8.3. Farmakologické účinky a využití morfinu

Morfin je nejdůležitější účinnou složkou opia a také referenční látkou pro porovnání účinku dalších opioidů.

Presystémová eliminace morfinu je velmi vysoká a po perorální aplikaci přestoupí do krevního řečiště jen 15-25% morfinu v nezměněné podobě. Metabolizací morfinu vznikají dva glukuronidy. Zatímco morfin-3-O-glukuronid nedisponuje analgetickými účinky, morfin-6-O-glukuronid vykazuje silnější a déle trvající analgetické vlastnosti než samotný morfin, navíc má méně vedlejších účinků. Poměr glukuronidů je druhově specifický, u člověka je to 5:1 ve prospěch neúčinného morfin-3-O-glukuronidu. U

novorozenců je konjugační schopnost významně omezena. Glukuronidy i parentní látka se vylučují ledvinami s eliminačními poločasy v rozmezí několika hodin (1, 29, 59).

Morfin potlačuje vedení bolestivého impulzu a pozměňuje jeho zpracování v CNS. Inhibuje afektivní reakci na bolest. Výsledkem je vnímání i lokalizace bolestivého impulzu, ale bez afektivního náboje. Jinými slovy bolest již nevyvolává utrpení (59).

Jedná se o agonistu opioidních receptorů, jenž napodobuje účinky endorfinů na presynaptických receptorech myelinizovaných vláken o malém průměru, které přenášejí nociceptivní podněty. Opioidní receptory se vyskytují v mozkové kůře, thalamu, formatio reticularis, hypothalamo-limbické oblasti, v periakveduktální šedi a v substancia gelatinosa. Výsledkem je blok uvolnění substance P, jakožto neurotransmiteru bolesti. Morfin inhibuje tvorbu enkefalinů, což vede ke zvýšení počtu jejich receptorů a vzniku tolerance. Při vysazení pak nejsou receptory obsazeny přirozenými ligandy a dojde ke klinické manifestaci fyzické závislosti (9, 63).

Opioidy patří k nejbezpečnějším analgetikům, ale přemrštěné obavy ze vzniku závislosti při jejich podání nemocným patří k nejčastějším příčinám nedostatečné léčby nádorové i silné akutní bolesti. Jedná se o tzv. opiofobii. Nicméně k vyvolání závislosti nestačí jen samotná látka, důležitou roli hraje i individuální predispozice a vliv prostředí, které se u většiny pacientů neuplatňují (64).

Euforie vyvolána morfinem je výraznější než u opia, dostavují se pocity klidu, štěstí a vyrovnanosti, zvyšuje se sebevědomí a pocit duševní aktivity. Právě tyto efekty vedou ke vzniku psychické závislosti a následně tolerance (2, 9).

Morfin snižuje dechovou frekvenci i dechový objem. Tento útlum respirace je dán depresivním působením na respirační centra v mozkovém kmeni, čímž dojde ke snížení citlivosti uvedených center vůči oxidu uhličitému. Potlačení kašlacího reflexu, mióza, nauzea a zvracení, hypotermie jsou dalšími projevy centrálního působení morfinu. Zasahuje i do endokrinního systému, a to poklesem sekrece folikuly stimulujícího, luteinizačního, adrenokortikotropního hormonu, testosteronu, kortisolu, adrenálních a tyreoidálních hormonů, a naopak vzestupem koncentrací prolaktinu a antidiuretického hormonu (9, 46, 61).

K periferním účinkům morfinu patří ztráta chuti k jídlu, indukce uvolnění histaminu, který se podílí na bronchokonstrikci, pruritu a kopřivky. Tlumí pohyb řasinkového

epitelu ve vejcovodech a bronších, což při chronickém užívání přispívá k bronchopneumonii. U astmatiků může provokovat astmatický záchvat. Dále zvyšuje kývavé, tj. míchání chymu, a inhibuje propulzivní, tj. peristaltiku, pohyby střeva a sekreci, jejímž výsledkem je zácpa. Vyvolává spazmus detruzoru i sfinkteru žlučníku, vzestup napětí Oddiho svěrače způsobí biliární koliku. Zvýšením tonu detruzoru a sfinkteru močového měchýře může vést až k retenci moči. Působením morfinu dochází ke snížení tonu a motility dělohy, a tím k prodloužení porodu. Ve vysokých dávkách způsobí bradykardii, vasodilataci a ortostatickou hypotensi (1, 9, 46, 61).

Chronické užívání morfinu vede k nechutenství, kachexii, anémii, zesinalosti, snížené obranyschopnosti, chronické zácpě, únavě a letargii, dále zapříčiňuje anovulaci a amenoreu u žen a pokles tvorby spermií u mužů. Dochází ke zhoršení paměti, zpomalení mentálních pochodů a snížené motivaci pro úmyslnou činnost. Náhlé vysazení vyvolá abstinenční příznaky zrcadlící účinky drogy (1, 2, 46).

Indikací morfinu jsou především úporné bolesti (např. po operacích, úrazech, popáleninách, u nádorové bolesti, při infarktu myokardu), které nelze ovlivnit jinými způsoby. Vznik závislosti lze prakticky vyloučit racionálním použitím, tj. přiměřeným dávkováním a způsobem aplikace. Navíc redukuje úzkost a má hypnotický potenciál, což je výhodou v terapii bolesti. Dále lze využít depresivní vliv morfinu na respirační centrum v případě akutního plicního edému, kdy odstraní neekonomickou hypoventilaci, zlepší krevní oběh a sníží tíživý pocit dušnosti. Jako antitusikum je preferován kodein, ale v terminálních stádiích rakoviny plic je již nezbytný morfin. Jeho role v terapii symptomatických průjmů byla značně redukována. Je aplikován v rámci premedikace před celkovou anestézií pro úlevu od bolesti a k redukci úzkosti (59, 63, 65).

Mezi kontraindikace morfinu patří přecitlivělost, poškozená funkce plic s útlumem dýchacího centra, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, paralytický ileus, úraz hlavy se zvýšeným intrakraniálním tlakem, akutní onemocnění jater, souběžné podávání inhibitorů monoaminoxidázy nebo období následujících dvou týdnů po ukončení jejich užívání (63).

8.4. Farmakologické účinky a využití kodeinu

Ačkoliv je morfin jedním z nejdůležitějších prostředků k úlevě od krutých bolestí, nejpoužívanějším opiovým alkaloidem je kodein. Udává se, že jeho analgetická účinnost je v porovnání s morfinem 1 : 10. Používá se tedy v léčbě mírné až střední bolesti, což je dáno jeho konverzí v játrech na morfin. V této indikaci bývá kombinován s kyselinou acetylsalicylovou nebo paracetamolem. Hlavní indikací kodeinu je léčba chemického nebo mechanického dráždění dýchacích cest, jelikož zvyšuje práh pro vnímání impulsů vedoucích ke kašli. Uplatňuje se též preventivně před diagnostickým výkonem (3, 29, 59, 63).

Kodein je kontraindikován v následujících případech: ztížená expektorace, průjmy při intoxikacích a pseudomembranosní kolitidě, přecitlivělost, poranění hlavy, zvýšený nitrolební tlak, při léčbě jinými látkami tlumícími CNS, během těhotenství a kojení (63).

V opiu je obsažen v relativně malém množství, proto se pro pokrytí jeho spotřeby musí vyrábět semisynteticky z morfinu. Samotný má jen zanedbatelné euforizující účinky (2, 29).

8.5. Farmakologické účinky a využití thebainu

Tento alkaloid prakticky postrádá analgetické vlastnosti, ale může být využit jako antagonista morfinu. Představuje důležitý substrát pro semisyntetická léčiva (29).

8.6. Farmakologické účinky a využití papaverinu

Papaverin prakticky nevykazuje účinky na CNS, ale jedná se o muskulotropní spasmolytikum a vasodilatans. Působí především na cerebrální, pulmonální a systémové periferní cévy, bronchy, střeva, uretery a žlučovody. Proto není předmětem zájmu toxikomanů. V myokardu snižuje vodivost a dráždivost, prodlužuje refrakční periodu a zvyšuje koronární průtok. Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici fosfodiesterasy a snížení intracelulární koncentrace kalcia (9, 7, 29).

Terapeutickou indikací papaverinu jsou střevní, žlučníkové a ledvinové koliky, dále různé cévní spastické stavy, zejména při ischemii v oblasti oka, vnitřního ucha, včetně

spastických stavů při embolii. Uplatnil se v léčbě sexuální dysfunkce, stimuluje erekci u pacientů s poraněnou páteří (3, 63).

Kontraindikací jsou poruchy srdečního rytmu, atrioventrikulární blokáda, intrakraniální hypertenze, glaukom a kojení (63).

8.7. Farmakologické účinky a využití noskapinu

Tento alkaloid postrádá analgetické vlastnosti, ale jeho antitusická aktivita je srovnatelná s kodeinem. Jelikož nevykazuje narkotické vlastnosti, došlo k přejmenování z původního narkotinu na noskapin. Působí bronchodilatačně, nicméně ve velkých dávkách dochází k uvolnění histaminu, což způsobí bronchokonstrikci a přechodnou hypotensi. Použití je značně omezené pro jeho teratogenní účinky (3, 29).

Tabulka 4: Přehled registrovaných léčivých přípravků v České republice s obsahem opiových alkaloidů (63)

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY S OPIOVÝMI ALKALOIDY REGISTROVANÉ V ČR			
alkaloid	**léčivý přípravek**	**léková forma**	**poznámka**
morfin	Morphin Biotika 1%	injekční roztok	1ml, 2ml, morphini hydrochloridum trihydricum
	MSI 10 mg Mundipharma		morphini sulfas pentahydricus
	MSI 20 mg Mundipharma		
	MSI 200 mg Mundipharma		
	MST Continus 10 mg	tableta s řízeným uvolňováním	
	MST Continus 30 mg		
	MST Continus 60 mg		
	MST Continus100 mg		
	Sevredol 10 mg	potahovaná tableta	
	Sevredol 20 mg		
	Vendal retard 10 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	morphini hydrochloridum trihydricum
	Vendal retard 30 mg		
	Vendal retard 60 mg		
	Vendal retard 100 mg		
	Vendal retard 200 mg		
kodein	Codein Slovakofarma 15mg	tableta	codeini dihydrogenophosphas hemihydricus
	Codein Slovakofarma 30mg		
	Korylan		paracetamolum 325 mg, codeini dihydrogenophosphas hemihydricus 28,73 mg
	Talvosilen		paracetamolum 500 mg, codeini phosphas sesquihydricus 20 mg
	Talvosilen forte	tvrdá tobolka, čípek	paracetamolum 500 mg, codeini phosphas hemihydricus 30 mg
	Ultracod	tableta	paracetamolum 500 mg, codeini phosphas hemihydricus 30 mg
papaverin	Papaverin SPOFA	injekční roztok	papaverini hydrochloridum

IX. LÉKOVÁ ZÁVISLOST

„**Závislost** je psychický fenomén charakteristický neodolatelným nutkáním k užívání návykové látky, přáním změnit prožívání reality, tendencí ke zvyšování dávek, neschopností omezit dané chování, nepříjemnými pocity při vynechání (abstinenci)“.

V tomto pojetí je **droga** chápána jako látka, jejíž užití je spojeno s rizikem vzniku závislosti, tj. potřebou opakovaného nutkavého užívání. Na každou farmakologicky účinnou substanci může za určitých okolností u některých jedinců vzniknout závislost, dokonce i na placebo. Téměř vždy jde o látku psychotropně účinnou, tj. má centrální účinky, a která po aplikaci vyvolává výraznou náhlou změnu vnímání a/nebo bdění (61, 66).

Mezinárodní klasifikace nemocí popisuje lékovou závislost jako chronické onemocnění, které lze diagnostikovat, je třeba léčit a je možno mu předcházet. K diagnostice lékové závislosti je potřeba nejméně tří z následujících projevů:

1. silná touha užívat látku (craving)
2. zhoršená sebekontrola (sebeovládání) ve vztahu k droze
3. somatický odvykací stav
4. průkaz tolerance k účinkům dané látky
5. postupné zanedbávání jiných potěšení a zájmů ve prospěch užívané látky
6. pokračování v užívání látky přes jasný důkaz škodlivých následků (fyzických, psychických i sociálních) (61).

Pro vznik závislosti jsou nezbytné tři základní faktory: návyková látka, osobnost uživatele a prostředí.

1. Návyková látka (droga), jakožto esenciální činitel při vzniku toxikomanie, vyvolá silný psychický účinek, je rozpoznána mezi jinými látkami a po přerušení opakované aplikace vznikají nepříjemné pocity. Tyto tři vlastnosti vyústí u citlivého jedince v silnou touhu po droze (craving) vedoucí k nutkavému opakovanému užívání drogy.

2. Mezi základní charakteristiky uživatele patří genetická výbava, předchozí zkušenosti s drogou, charakter osobnosti, přidružené psychiatrické symptomy aj. Svou roli hraje též sexuální faktor a věk. Obecně jsou ženy citlivější na drogy, závislost a často i reakce na léčbu se většinou vyvíjí rychleji a mají vyšší potenciál k relapsům než muži. U dětí a mladistvých vzniká závislost rychleji, průběh onemocnění je dramatičtější a mívá závažnější fyzické i psychické důsledky.

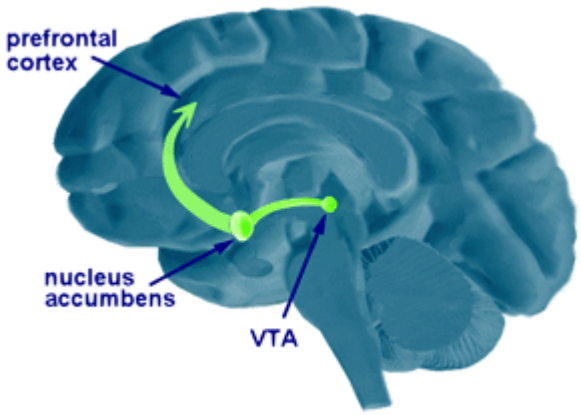
3. V prostředí má důležitou roli rodina, vrstevníci, sociální vazby, dostupnost a cena drogy, chronický stres, sociální akceptace drog aj. Prostředí působí jako podmíněný externí posilovač závislosti, tj. reakce jedince na známé prostředí excitací stejných mozkových center jako při aplikaci drogy. Proto je součástí léčby tzv. metoda „vyhasnutí“ v chování, což vede k postupnému rozpojování takových podmíněných vazeb (61, 66).

9.1. Neurobiologické mechanismy vzniku závislosti

Droga vyvolává řadu neurobiologických procesů v CNS. Při opakovaném podání se rozvíjejí adaptační mechanismy až na úrovni genetické exprese, čímž se změní stav i počet receptorů a poměry neuromediátorů, což je podstatou vzniku tolerance. V mozku se postupně nastoluje nová patologická homeostáza, která vyžaduje stálou dodávku drogy, čímž se rozvíjí závislost. Nejprve se rozvíjí psychická závislost, jejíž podstatou je craving. Poté vzniká vlivem adaptačních změn mimo CNS fyzická závislost, ale není to jednoznačné pravidlo (61, 66).

Zásadní role při vzniku závislosti je udělena tzv. **mechanismu pozitivního posilování**, jinými slovy droga musí navodit takový účinek, že člověk (i zvíře) jej touží zopakovat. Základem tohoto mechanismu je aktivace dopaminergních neuronů v CNS (především v nucleus accumbens, dále v amygdale nebo thalamu) i na příjem drogy, což je projeví jako odměna.

V podstatě všechny látky navozující závislost aktivují mesolimbickou dopaminergní dráhu, tzv. reward pathway, vedoucí z ventrální tegmentální oblasti (VTA) do nucleus accumbens a limbické oblasti (66, 67).



Obr. 19: Mesolimbická doaminergní dráha (67)

Přerušení dodávky drogy se projeví **syndromem z odnětí drogy** (též odvykací stav, abstinenční syndrom). Abstinenční příznaky mají opačný charakter, než jsou účinky drogy. Tato skutečnost vyplývá z adaptačních mechanismů, jež směřují proti účinkům drogy. Abstinenční syndrom je tedy důsledkem přerušení nové homeostázy, tělo se musí zbavit vzniklých adaptačních mechanismů. Jedná se o dlouhodobou záležitost, jejíž absolutní reverzibilita není zcela zjištěna. Návrat k droze odstraní nepříjemné projevy abstinence a prohloubí poškození CNS (61, 66).

Senzitizace k droze je charakterizována zvýšenou reakcí organismu po opakovaném podání návykové látky, a to i po dlouhé době po ukončení aplikace. Tento stav je považován za jeden z mechanismů udržení závislosti (61, 66).

Závislost je často provázena rozvojem **tolerance** (návyk), kdy pro navození původního účinku je potřeba neustálé zvyšování dávky. Vzniká v průběhu dlouhodobějšího opakovaného podávání. Příčiny mohou být různé, např. zrychlení eliminace vlivem enzymové indukce, snížení počtu receptorů a/nebo snížení účinnosti transdukce signálu, vznik fyziologické protiregulace organismu (59, 66).

9.2. Léčba závislosti

Vedle minimalizace poškození zdraví je hlavním cílem léčby trvalé odstranění závislosti. K léčbě tohoto bio-psycho-sociálního onemocnění je potřeba komplexního přístupu, který zahrnuje změnu životního stylu, motivačních hodnot, sociálního zázemí, dále přístup psychologický, event. farmakologický.

Součástí farmakologického postupu je detoxifikace, substituce a prevence relapsů. Detoxifikace znamená velmi pomalé odstranění látky z těla postupným snižováním dávek. Během substituční léčby je droga nahrazena bezpečnější látkou. V obou případech je snaha zabránit abstinenčním příznakům. V rámci prevence lze podávat látky snižující dychtivost po droze (antagonista nebo agonista/antagonista drogy), látky vyvolávající po podání drogy nepříjemný zážitek, anticravingové látky (SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), D_2-antagonisté, opioidní antagonisté, atd.) (61).

9.3. Prevence podle Světové zdravotnické organizace

- primární prevence: prevence užití drogy u populace, která s ní dosud není v kontaktu, nebo aspoň oddálení kontaktu s drogou
- sekundární prevence: včasná intervence, poradenství a léčení u osob, které jsou již užíváním drogy zasaženi a postiženi
- terciární prevence: rehabilitace či resocializace, doléčování, podpora v abstinenci, a také snižování škod způsobených drogami (tzv. harm reduction) (66)

9.4. Opiáty, opioidy a závislost

Opiát je generický název užívaný pro alkaloidy z rostlin máku se schopností navodit analgesii, euforii a ve větších dávkách stupor (tj. nadměrná strnulost a ztuhlost, při níž postižený minimálně odpovídá na zevní podněty) až kóma a respirační depresi. Nezahrnuje syntetické opioidy.

Opioid je generický název užívaný pro alkaloidy z rostlin máku, jejich syntetická analoga a látky produkované v lidském těle, které interagují se stejnými specifickými receptory v CNS i na jiných místech, se schopností tlumit bolest a vyvolat pocity pohody – euforie.

Pro oba uvedené termíny se často používá označení omamná látka, narkotikum. Jedná se tedy o chemickou látku navozující útlum, poruchu vědomí a analgesii (68).

Ve většině zemí bylo tradiční užívání opia nahrazeno syntetickými nebo polosyntetickými opiáty. Existují však místa, kde pěstování a užívání opia má tisíciletou tradici a je jednoznačně spjato s tamní kulturou.

I v České republice je užívání opia poměrně rozšířené. Uživatelé vyhledávají čerstvé makovice pro zisk opia nebo sušené makovice (též maková sláma, makovina). Na serveru drogové poradny SANANIM rozlišují následující typy uživatelů:

- výhradně sezónní uživatelé: nasbírané surové opium kouří nebo aplikují ve formě odvaru většinou několik měsíců v roce, a poté abstinují do další sezóny
- celoroční požívači opia: výjimečně, mají zásobu surového opia nebo makoviny k přípravě odvarů na celý rok
- doplňkové užívání: celoročně užívají jiné drogy (obyčejně heroin) a v létě z ekonomických důvodů přecházejí na opium, jež si často aplikují injekčně

Denní dávky opia kolísají od méně než jednoho gramu po 30 gramů, což je ekvivalentní 75 – 3000 mg morfinu, který je v podstatě zodpovědný za účinky opia (1, 37, 46).

9.4.1. Aplikace opia a přípravků z makoviny

- kouření

Kouření opia má svůj původ na Jávě a je typické pro oblast jihovýchodní Asie. V České republice se většinou kouří surové opium, a to buď z dýmek, nebo nadrobené a zabalené do cigaret. Biologická dostupnost kouřeného opia je asi 60-70 %. Při spalování se morfin odpařuje jako volná báze, v plicích se rychle absorbuje a dosáhne mozku během několika sekund. Začátek působení je velmi rychlý a intenzivní.

„Čandu“ je označení pro tradiční opium určené ke kouření. U nás se ale toto kuřlavé opium nepoužívá. Během jeho poměrně složité přípravy, která trvá asi jeden rok, se mění jeho složení a ve finální podobě má více morfinu a méně ostatních alkaloidů než původní surovina, žádoucí aroma a lépe se hněte.

Ke kouření se používá speciálních souprav. Opiové dýmky pojmou průměrně 0,25 g opia, buď čistého, nebo smíchaného s tabákem, a denní spotřeba kuřáka opia se pohybuje v rozmezí od 10 do 50 g čandu. Spalování opia je nedokonalé a více než

polovina původního materiálu ulpí na stěnách dýmky jako tmavý drobivý popel nazývaný „dross “. Ten se seškrábe a po převaření se přidá k nové dávce surového opia. Neobvykle vysoká incidence rakoviny jícnu v Íránu je dávána do souvislosti s obsahem karcinogenních látek v tomto popelu (1, 28, 37, 38, 46).

- pojídání (tzv. opiofagie)

Opiofagie je nejstarší formou užívání opia a přetrvává v některých oblastech Malé Asie, Evropy a Ameriky. Biologická dostupnost účinných látek je nižší než u kouření, dosahuje asi 30 %. Nástup účinků alkaloidů je opožděný, což koreluje s časem potřebným pro vstřebání z tenkého střeva a vysokým first-pass efektem, ale trvají po delší dobu. Požívá se buď jako surové opium, nebo ve formě čajů a odvarů, které se většinou připravují z čerstvých makovic nebo ze sušené makoviny. Nevýhodou při perorálním aplikaci je časté zvracení, obyčejně bez nevolnosti (1, 7, 46).

- injekční aplikace

Tato aplikace je zcela nevhodná především pro vysoký podíl nerozpustných složek, např. pesticidy, plísně, bakterie. Biologická dostupnost účinných látek se sice blíží ku 100 %, ale velmi vysoká jsou i zdravotní rizika. Především může dojít k poškození cévního systému nejen v místě aplikace, ale i např. v plicích. Ucpání plicních kapilár a omezení perfúzní kapacity plic může vyústit až k dušení. Poškození plicních kapilár je ireverzibilní (1,37, 46).

- šňupání

Tato aplikace není moc frekventovaná, ale má řadu výhod. Účinek nastupuje okamžitě, nezanechává zápach a nejsou výrazné ztráty materiálu, které vznikají u kouření (46).

9.4.2. Fyzická a psychická závislost

Fyzická závislost (somatická závislost) na opiáty vzniká již po několika týdnech. Odvíjí se z kombinace mechanismů na úrovni buněčné (zmnožení receptorů), nitrobuněčné (obnova inhibované tvorby cAMP), orgánové a poklesu produkce endogenních opiátů.

Psychická závislost se vyznačuje ztrátou kontroly nad užíváním a neovladatelným dychtěním po droze. U opioidů je hnací silou euforizující účinek a abstinenční příznaky, dále pak chorobná touha po opioidu. Intenzita euforizujícího účinku zřejmě souvisí s rychlostí, jakou se zvýší hladina opioidu v CNS, proto je obzvlášť výrazná při intravenózním podání a dobrém prostupu přes hematoencefalickou bariéru. Ideální látkou je zde heroin, kdežto účinky morfinu v retardované podobě nebo metadonu podávaných per os nastupují pomalu, proto se využívají při terapii chronických bolestí. I u těchto přípravků je možný návyk, ale jen stěží by došlo k závislosti nebo toxikomanii (59, 61, 66).

9.4.2.1. Projevy při užívání a závislosti

V popředí stojí zklidnění a příjemná euforie, která nejvíce podléhá toleranci. Opioidy mohou též vyvolat dysforii, a to hlavně u žen, kdy je často spojena s nauzeou, vomitem a neschopností koncentrace.

Jako první příznaky akutní intoxikace se objevuje nevolnost, hučení v uších, pocit tepla v obličeji, svědění nutící ke škrabání, povrchní dýchání, mióza, která v konečném stádiu přechází v mydriázu, a hyperreflexie. V případě opia dochází k zesílení analgetického účinku morfinu narkotinem a naopak thebain potlačuje tlumivý účinek na dechové centrum, jinak je projev akutní intoxikace opiem shodný s morfinem (38, 66).

Na většinu farmakologických účinků opiátů vzniká tolerance. Vyvíjí se již po první dávce opioidu, ale klinicky se manifestuje až po 2-3 týdnech časté aplikace. Extrémem jsou nadměrné dávky, při kterých je tolerance detekovatelná již během 12-24 hodin. Výrazná tolerance vzniká na analgetické a euforizující účinky, na útlum dýchání, na antidiuretické, emetické a hypotenzivní působení, ale neobjevuje se u miózy, křečových účinků a zácpy. U závislých může dosáhnout extrémní výše (až stonásobku původní jednotlivé dávky). Zdá se, že při chronickém perorálním podávání retardovaných morfinových přípravků u zhoubných nádorů návyk nevzniká. Zkřížená tolerance se objevuje mezi látkami působícími na stejném receptoru, ne však mezi látkami obsazujícími receptory různé (59, 69).

Při chronickém užívání jsou nejvíce postiženy charakterové vlastnosti, což se projeví leností, sníženým libidem a potencí, poruchami menstruačního cyklu, děsivými

pseudohalucinacemi při usínání, častá je nespavost, deprese, únava, podrážděnost střídající se s apatií. Ze somatického hlediska vzniká chronická obstipace a ztráta chuti k jídlu. Současné somatické chátrání až kachexie je spíše spojeno s okolnostmi zneužívání opioidů. Znečištěné injekční jehly nesou riziko nákazy virovou hepatitidou a HIV, závislost přímo souvisí s kriminalitou, prostitucí, zanedbáváním výživy a hygieny (59, 61).

Záměrné přidání arsenu pro jeho tonizující a afrodiziakální účinky umocní účinek opia. U chronických uživatelů opia tak může vzniknout otrava arsenem. Klinicky se manifestuje poškozením periferních nervů až polyneuropatií, pigmentací kůže, exfoliací, zvětšenými játry, někdy bývá fatální (46, 70).

V opiu se může objevit i olovo, jehož toxicita se projeví pozvolna, a projevy jsou velmi variabilní. Nejčastěji se jedná o abdominální bolest, anémii a zácpu, dále poškozuje CNS a ledviny. Do opia se olovo může dostat jako nečistota při jeho zpracování, důvodem k úmyslnému přidání olova do opia je zvýšení hmotnosti během pašování této drogy (70, 71).

Abstinenční příznaky vznikají po přerušení dodávky drogy a nastupují v závislosti na rychlosti eliminace. Příznaky jsou zrcadlové k účinkům opiátů. Jako první se projeví „hlad po opiátu“, navazují psychické a vegetativní příznaky. Během 8-10 hodin se objevuje slzení, zvýšená sekrece z nosu, zívání a pocení. Za 12-24 hodin od poslední dávky přichází spánek, poté mydriáza, neklid, deprese, podráždění, slabost a svalový třes. Stav vrcholí po 48-72 hodinách slzením, intenzivním kýcháním, únavou, depresí. Je doprovázen průjmy, bolestmi břicha, nechutenstvím, zvracením, dehydratací, poklesem krevního tlaku, tachykardií, stenokardií, husí kůží, pocením, horečkou a zimnicí. Tento stav trvá 1-2 týdny. Abstinenční příznaky lze u závislých jedinců vyprovokovat podáním naloxonu (Intrenon Spofa, Naloxone WZF Polfa, Nexodal – inj. sol. 0,4 mg/ml), což je antagonista opiátů (59, 63, 66, 69).

Vysazení opia většinou neohrozí život závislých, ale u starších kuřáků opia, u kterých kouření vyústilo v chronickou obstrukční plicní nemoc nebo jiné respirační či srdeční onemocnění, může být fatální (46).

Slangový termín „cold turkey“ se používá pro proces náhlého odvykacího stavu u závislosti na opioidech. Název vznikl z husí kůže při piloerekci. Probíhá při spontánním

pokusu o abstinenci mimo odborné zařízení, nebo v odborném zařízení bez podpory farmak, která snižují odvykací příznaky (68).

Nepříjemné rysy abstinenčních příznaků jsou častou příčinou návratu k drogám. Při abstinenci rychle klesá tolerance a dávka, která byla před odvyknutím běžná, se stává smrtelnou (46, 66).

K terapii odvykacího stavu se používá kombinace benzodiazepinu, spasmolytika a beta blokátoru. Odeznění somatických abstinenčních příznaků však neznamená vyléčení, přetrvávající psychická závislost umožní recidivu po dlouhou dobu. Recidiva zde plně souvisí s vlivem prostředí jako podmíněného externího posilovače závislosti (59, 69).

U novorozenců, jejichž matky užívaly opiáty v průběhu těhotenství, je pozorován neonatální abstinenční syndrom. Nastupuje zpravidla do 48-72 hodin po porodu, někdy ale i řadu dní později. Příznaky jsou u novorozenců mnohem krutější, závažná je především poporodní deprese dýchacího centra, která bez akutní léčby bývá fatální (46, 72).

Mezi hlavní příznaky předávkování opioidy patří ztráta vědomí, cyanóza, útlum respirace, nepravidelný tep, pokles tělesné teploty a stažení zornic na velikost špendlíkové hlavičky. Typické je svědění kůže nutící k poškrabávání celého těla, a to i v komatu. Pokračující útlum respirace vede k těžké hypoxii CNS, během níž se objeví mydriáza. Smrt nastává udušením. V rámci první pomoci je nezbytné udržet postiženého při vědomí. Jestliže to není možné, je potřeba zajistit dýchání. Specifickým antidotem je naloxon, který vykazuje stejně velkou afinitu k receptoru jako morfin, ale nulovou vnitřní aktivitu, tj. blokuje receptor a zabrání účinku jiného opioidu. V porovnání s ostatními opiáty naloxon působí po kratší dobu, proto je nezbytný monitoring na lůžku a jeho opakované nebo infuzní podání, aby nedošlo k opětovnému útlumu dechového centra. Riziko naloxonu spočívá v možnosti iniciace prudkého odvykacího stavu s rizikem úmrtí. Do dvou hodin je potřeba provést výplach žaludku a vyprázdnění močového měchýře (katetrizace) (1, 2, 61, 72).

9.4.3. Laboratorní detekovatelnost

Užití opia i jiných opiátů lze detekovat laboratorně nebo screeningovými testy (destičky, papírky). Po jednorázovém užití se testy negativizují asi po třech dnech, v případě pravidelného užívání do týdne. Pomocí chromatografie může toxikolog rozpoznat, zda šlo o opium, nebo jiný opiát či opioid (1).

9.5. Léčba závislosti na opioidech

Terapie závislosti na opioidech a opiátech se rozděluje na léčbu vedoucí k abstinenci a léčbu substituční, která může být přechodným i dlouhodobým řešením. K podpoře abstinence a snížení cravingu lze použít naltrexon (Naltrexone AOP, Nemexin – por. tbl. 50 mg). Odvykací léčba se zpravidla provádí v uzavřených ústavech spolu s psychoterapií, nicméně recidivy jsou časté. Podávání klonidinu nebo sedativně působících psychofarmak může usnadnit odvykání. Léčba trvá měsíce a podmínkou je trvalá dobrovolná spolupráce pacienta. Substituční léčba je postup, při kterém je původně užívaná návyková látky (většinou ilegální, účinkující krátkodobě, někdy s toxickými příměsemi, neznámou koncentrací a často rizikovou aplikací) nahrazena látkou s výhodnějším profilem (s definovanou koncentrací, bez toxických příměsí a účinků, s delším účinkem, aplikovanou většinou per os a lege artis). Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) se dostupnost substituční léčby v České republice neustále zvyšuje, v současnosti ji poskytuje 14 pracovišť včetně dvou věznic (39, 59, 63, 66, 73).

Cíle substituční léčby:

1. snížení rizik, plynoucích z injekčního užívání (AIDS, hepatitidy, syfilis)
2. odstranění nutnosti obstarávat si prostředky na drogy trestnou činností
3. snížení euforie, která znemožňuje uživatelům opiátů normální komunikaci s okolím
4. pravidelný kontakt se sociální pracovnicí a lékařem (osobní vyzvednutí náhražkové drogy) a tedy šance pozitivně uživatele ovlivňovat k abstinenci, nalezení práce, atd.
5. snížení rizik celé společností díky eliminaci pohybu uživatele na černém trhu (28).

Očekávaným reálným výsledkem substituce není úplná abstinence od drog, ale především od nelegálních drog a s tím spojené snížení škod (tzv. harm-reduction) (1).

9.5.1. Současná substituční terapie

- methadon

Tento syntetický opioid byl vyvinut v Německu během první světové války a k substituci byl poprvé použit v roce 1964. Strukturou i některými vlastnostmi se podobá morfinu. Zásadním rozdílem je mimořádně pomalý nástup účinku doprovázený jen minimální euforií, tudíž má nižší potenciál závislosti než heroin. Poločas eliminace činí cca 25 hodin, což umožní bezpečné dávkování 1x denně. Útlum respirace a abstinenční příznaky nejsou tak výrazné. Podává se perorálně, nejčastěji ve formě roztoku, který pacient vypije před zdravotníkem, ale v zahraničí již existuje i v injekční formě. Snižuje touhu po heroinu, kriminalitu a rizikové chování. Vyrábí se jen legálně pro lékařské účely (léčivý přípravek Methadon-Zentiva por. sol. 5 mg/ml), nicméně již začal prosakovat na černý trh (1, 30, 66, 73).

- buprenorfin

Jedná se o polysyntetický derivát thebainu objevený v roce 1964. Vykazuje vysokou afinitu k receptoru μ, kde působí parciálně agonisticky, a k receptoru κ, jehož účinky antagonizuje. Naopak malá afinita je k receptoru δ a žádná k receptoru σ. Podává se ve formě sublingválních tablet jako Subutex (tbl. slg. 0,4; 2; 8 mg) nebo Buprenorphine Alkaloid (tbl. slg. 0,4; 2; 8 mg).

Metadon i buprenorfin jsou bez euforizujících, trankvilizačních a analgetických efektů. V terapeutických dávkách nejsou toxické, účinek trvá alespoň 24 hodin a nedochází ke změnám tolerance (1, 39, 63, 69, 73).

- buprenorfin + naloxon

V roce 2008 přišel na trh nový přípravek Suboxon, jenž je kombinací buprenorfinu s naloxonem v poměru 4:1 (tbl. slg. 2/0,5 mg nebo 8/2 mg). Jeho hlavní výhodou je, že se nedá aplikovat nitrožilně. Naloxon totiž ruší účinek opiátů, a tedy vyvolává stavy podobné abstinenčním příznakům. Při dodržení správného podání se účinky naloxonu neprojeví, jelikož se po sublingvální aplikaci neabsorbuje (1, 39, 63).

X. ZÁVĚR

Hlavním cílem této diplomové práce bylo shrnutí poznatků o jedné z nejstarších drog, opiu. První část je věnována botanické charakteristice rodu *Papaver*, a poté druhu *Papaver somniferum*, který je zdrojem opia.

Další část práce je zaměřena na historický význam a pojetí této drogy u různých národů. Zmíněno je využití opia a jak se měnilo jeho pojetí s dobou. Postupem doby se změnil pohled na opium, bylo nahrazeno čistými alkaloidy či polosyntetickými látkami. Díky stále vysoké poptávce po heroinu na mnohých místech světa čile bují nelegální produkce opia.

Celý proces produkce opia je poměrně náročný a je ovlivněn řadou faktorů. Jediným významným legálním producentem opia na světě je Indie. Dnes se většina farmaceutických společností zaměřila na extrakci opiových alkaloidů z makoviny, čímž se obchází samotné využití opia pro produkci jednotlivých významných alkaloidů. Vše je striktně limitováno legislativou a podléhá přísné kontrole. I v České republice se pěstuje mák, ale především pro maková semena, která se zpracovávají v potravinářském průmyslu, a jen okrajově na makovinu.

V opiu se nachází stovky různých substancí. Práce je důkladněji zaměřena na hlavní obsahové látky - alkaloidy, především na jejich klasifikaci podle struktury a biosyntézu. Detailněji je prostudováno pět hlavních alkaloidů z hlediska jejich chemické charakteristiky a využití. Zajímavá a poutavá je historie morfinu, prvního isolovaného alkaloidu, proto je jí věnována větší pozornost i v této práci.

Práce shrnuje farmakologické působení opia, za které je zodpovědný především alkaloid morfin, hlavní obsahová látka opia. Popsány jsou i další alkaloidy z pohledu farmakologie a jejich využití.

Poslední část je zaměřena na lékovou závislost, nejprve z obecného pohledu a posléze na opiu. Zmíněny jsou formy zneužívání opia, projevy při akutní intoxikaci i chronické aplikaci, včetně abstinenčních příznaků. Na závěr této práce jsou uvedeny možnosti léčby závislých na opioidech.

XI. LITERATURA

(1) http://www.drogovaporadna.cz/, 19. 2. 2009

(2) http://www.biotox.cz/, 19. 2. 2009

(3) Schiff, P. L. Jr.: Opium and Its Alkaloids, American Journal of Pharmaceutical Education, svazek 66, 2002, s. 186-194

(4) Sladký, J.: Terijak znamená persky opium, Vyd. Votobia, 2006, s. 26, ISBN 80-7220-257-X

(5) Chouvy, P.-A.: Afghanistan's Opium Production in Perspective, China and Euroasia Forum Quarterly, svazek 4, č. 1, 2006, s. 21-24, ISSN 1653-4212

(6) http://www.opioids.com/, 9. 6. 2008

(7) Valíček, P., Arcimovičová, J., Horák, V., Vaněček, M.: Rostlinné omamné drogy, Vyd. Start, 2000, s. 67-76, ISBN 80-86231-09-7

(8) Čvenčara, A., Dvořáková, M., Hejný a kol.: Květena české socialistické republiky 1, Vyd. Academia, Praha, 1988, s. 482-484

(9) Bruneton, J.: Pharmacognosy: Phytochemistry, Medicinal Plants, 2nd edition, Vyd. Intercept Ltd, London, Paris, New York, 1999, s. 892-897, 925-947, ISBN 1-898298-63-7

(10) http://www.biolib.cz/, 9. 6. 2008

(11) http://www.botanika.wendys.cz/, 13. 3. 2008

(12) http://botany.cz/cs/, 26. 3. 2008

(13) http://www.linkaprotibolesti.cz/TZ_priloha_2005_04_06.pdf, 26. 3. 2008

(14) Andraščík, M., Bechyně, M., Belej, J. a kol.: Rostlinná výroba, Vyd. Státní zemědělské nakladatelství, Praha, 1986, s. 378-381

(15) Atal, C.K., Kapur, B.M.: Cultivation and utilization of medicinal plants, Regional Research Laboratory, Council of Scientific & Industrial Research (Jammu-Tawi), 1982, s. 120- 187

(16) Tyler, V. E., Brady, L. R., Robbers, J. E.: Pharmacognosy, Ninth Edition, Vyd. Philadelphia : Lea & Febiger, 1988, s. 214-219, ISBN 0-8121-1071-4

(17) Opletal, L., Volák, J.: Rostliny pro zdraví, Vyd. Aventinum, 1999, s. 118-119, ISBN 80-7151-074-2

(18) Rosypal, S., Beneš, J., Beneš, K. a kol.: Přehled biologie, Vyd. Scientia, Praha 1998, s. 90, ISBN 80-7183-110-7

(19) Decker, G., Wanner, G., Zenk, M. H., Lottspeich, F.: Characterization of proteins in latex of the opium poppy (Papaver somniferum) using two-dimensional gel electrophoresis and microsequencing, Electrophoresis 2000, Vol. 21, s. 3500-3515

(20) http://biologie.amoskadan.cz/files/pr/Mak_sety.pps, 18. 3. 2008

(21) Brownstein, M. J.: A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors, Proceedings of the National Academy of Science sof the United States of America, svazek 90, 1993, s. 5391-5393

(22) http://www.vesmir.cz/clanek/puvod-a-rozsireni-drog, 26. 3. 2008

(23) Munsey, C.: Heroin® and Aspirin®, The Connection! & The Collection! – Part I, Bottles and Extras, svazek 18, č. 1, 2007

(24) Aragón-Poce, F., Martínez-Fernández, E., Márques-Espinós, C. et al.: History of opium, International Congress Series 1242 (2002), s. 19-21

(25) http://www.dropin.cz/, 21. 10. 2008

(26) http://www.mvcr.cz/policie/npdc/bulletin/2000/0004.pdf, 26. 3. 2008

(27) Miller, R. J., Tran, P. B.: More Mysteries of Opium Reveal'd: 300 years of opiates, Trends Pharmacol Sci., 2000, Vol. 21(8), s. 299-304

(28) http://www.drogy-info.cz/, 21. 10. 2008

(29) Dewick, P. M.: Medicinal Natural Products; A Biosynthetic Approach, Vyd. John Wiley & Sons, 1997, s. 306-314, ISBN 0-471-97477-3

(30) Lewis, W. H., Elwin-Lewis, M. P. F.: Medical botany; Plants affecting man's health, Vyd. Wiley-Interscience, 1977, s. 440-446, ISBN 0-417-53320-3

(31) M. Špaček: Ekonomické dějiny britského pití čaje, 2007, http://www.penize.cz/, 25. 3. 2008

(32) Dějiny světa VI, z ruského originálu přeložili: Boučková, E., Malínská, H., Misárková, M. a kol., Vyd. Nakladatelství politické literatury v Praze, 1964, s. 305-309

(33) Bílek, L.: Opium a některé jeho alkaloidy, Věstník Svazu čsl. lékárnictva, 1933, s. 3-8

(34) http://www.ceska-apatyka.cz/, 12. 5. 2008

(35) Janík, A., Dušek, K.: Drogy a společnost, Vyd. Avicenum, Praha, 1990, s. 18, 74, 181, 313-316, ISBN 80-201-0087-3

(36) http://www.industryeurope.net/images/ARTICLEPDFS/V17-5_Alkaloida.pdf, 12. 5. 2008

(37) Kubánek, V. Ing.: Konopí a mák (pěstování, výrobky, legislativa), Vyd. Tribun EU, Brno, 2008, s. 99-108, 122-152, ISBN 978-80-7399-438-9

(38) Bečková, I., Višňovský, P.: Farmakologie drogových závislostí, Karolinum, Praha, 1999, s. 73-83, ISBN 80-7184-864-6

(39) http://www.drogy.net/, 21. 10. 2008

(40) http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:HeroinWorld-en.svg, 20. 10. 2008

(41) http://www.poppies.org/, 20. 10. 2008

(42) Janča, J., Zentrich, J. A.: Herbář léčivých rostlin, 3. díl, Vyd. EMINENT, Praha, s. 84-87, ISBN 80-85876-14-0

(43) http://www.tyden.cz/rubriky/domaci/cesti-zemedelci-vydelaji-na-maku-pres-miliardu_20313.html, 24. 10. 2008

(44) http://www.agronavigator.cz/, 24. 10. 2008

(45) Český lékopis 2009, 3. díl, Grada Publishing a.s., Praha, 2009, s. 2815- 2816, ISBN 978-80-247-2994-7

(46) Kalant, H.: Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks, Addiction, 1997, vol. 92, s. 267-277, ISSN 0965-2140

(47) Kapoor, L. D.: Opium Poppy: Botany, Chemistry and Pharmacology, The Haworth Press, Inc., 1995, ISBN: 1-56024-923-4

(48) http://biocyc.org, 6. 9. 2008

(49) Ziegler, J., Diaz-Chávez, M. L., Kramell, R. et al.: Comparative macroarray analysis of morphine containing Papaver somniferum and eight morphine free Papaver species identifies an O-methyltransferase involved in benzylisoquinoline biosynthesis, Planta (2005) 222, s. 458-471

(50) Blakemore, P. R., White, J. D.: Morphine, the Proteus of organic molecules, Chem. Comm., 2002, s. 1159-1168

(51) Suchomelová, J.: Disertační práce - HPLC studium kvartérních benzo[c]fenanthridinových alkaloidů ve vybraných rostlinných druzích čeledi Papaveraceae, Brno, 2007

(52) Weid, M., Ziegler J., Kutchan, T. M.: The roles of latex and the vascular bundle in morphine biosynthesis in the opium poppy, *Papaver somniferum*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2004, vol. 101, no. 38, s. 13957-13962

(53) Gómez-Serranillos, M. P., Palomino, O. M., Carretero, E., Villar, A.: Analytical Study and Analgesic Activity of Oripavin from *Papaver somniferum* L., Phytotherapy research, 1998, vol. 12, s. 346-349

(54) Boettcher, Ch., Fellermeier, M., Boettcher Ch. et al.: How human neuroblastoma cells make morfine, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2005, vol. 102, no. 24, s. 8495-8500

(55) Kream, R. M., Stefano, G. B.: De novo biosynthesis of morphine in animal cells: An evidence-based model, Med Sci Monit, 2006, 12(10), RA207-219

(56) Zhanpin, W.: A simple and rapid method for the extraction of five major alkaloids from opium, Forensic Science International 64 (1994), s. 103-106

(57) Huxtable, R. J., Schwarz, S. K. W.: The Isolation of Morphine, First Principles in Science and Ethics, Molecular Interventions 2001, vol. 1, issue 5, s. 189-191

(58) Morito, S., Kazunari, S., Moriwaki, J. et al.: Morphine Metabolism in the Opium Poppy and Its Possible Physiological Function, Biochemical characterization of the morphine metabolite, bismorphine, The Journal of Biological Chemistry, 2001, vol. 276, no. 41, s. 38179-38184

(59) Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M.: Farmakologie a toxikologie, překlad 15., zcela přepracované vydání, Vyd. Grada Publishing, a.s., 2004, ISBN 80-247-0836-1, s. 321-331

(60) Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., Hansen, H.: Opioid Pharmacology, Pain Physician 2008, Opioid Special Issue: 11, s. 133-153, ISSN 1533-3159

(61) Lincová, D., Farghali, H. et al.: Základní a aplikovaná farmakologie, druhé, doplněné a přepracované vydání, Vyd. Galén, 2007, s. 285-296, ISBN 978-80-7262-373-0

(62) Weiss, R. F., Fintelmann, V.: Herbal Medicine, Second edition, revised and expanded, Vyd. Thieme, 2000, s. 277-279, ISBN 3-13-1263326

(63) Mikro-verze AISLP-ČR, 2006.1 pro MS Windows

(64) Kršiak M.: Pokroky ve farmakoterapii bolesti, Interní medicína pro praxi, 2008, svazek 10 (6), s. 298-304

(65) Sweetman, S. C.: Martindale, The complete drug reference, Thirty-third edition, Vyd. Pharmaceutical Press London-Chicago, 2002, ISBN 0853694990, ISSN 0263-5364

(66) Kalina, K., kol.: Drogy a drogové závislosti 1, mezioborový přístup, Vyd. Úřad vlády České republiky, 2003, s. 96-100, 159-162, ISBN 80-86734-05-6

(67) http://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/cz/2007/2007-Lekova-zavislost.ppt, 22. 10. 2008

(68) Kalina, K., kolektiv: Glosář z oblasti drog a drogových závislostí, Vyd. Úřad vlády České republiky, 2001, nakl. FILIA NOVA, Praha, ISBN: 80-238-8014-4, str. 19

(69) Višňovský, P.: Substituční léčba opiátové závislosti, Aktuální farmakoterapie, Praktické lékárenství 2008; 4 (3), str. 108-112

(70) Misra, U. K., Kalita, J.: Toxic neuropathies, Neurol India 2009, vol. 57, s. 697-705

(71) Jalili, M., Azizkhani, R.: Lead Toxicity Resulting from Chronic Ingestion of Opium, Western Journal of Emergency Medicine, 2009, vol. X, no. 4, s. 244 – 246

(72) Pajerek, J.: Intoxikace opiáty, Přednemocniční neodkladná péče, Pediatrie pro praxi 2/2007, str. 110-111

(73) http://web.uni.utb.cz/cs/docs/PATOLOGICKE_ZAVISLOSTI.ppt, 22. 10. 2008

ABSTRAKT

Štenclová, A.: Opium - chemické složení, využití a možnosti zneužívání. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Hradec Králové 2010, 94 stran

Tato rešeršní diplomová práce je zaměřena na zpracování poznatků o opiu. Problematika je probrána z několika pohledů. Práce řeší otázku původu této drogy, její historické pojetí u mnoha civilizací, zabývá se také složením opia po chemické stránce, s detailnějším zaměřením na klasifikaci alkaloidů z hlediska jejich struktury a na jejich biosyntézu. V dalších částech je popsána legální i nelegální opiová produkce ve světě, farmakologické účinky drogy na lidský organismus, včetně problematiky lékové závislosti a možností její léčby.

Klíčová slova: opium, *Papaver somniferum*, opioidní alkaloidy, produkce opia, účinky opia na lidský organismus, léková závislost

ABSTRACT

Štenclová, A.: Opium - chemical composition, use and potentialities of drug abuse. A diploma thesis, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, Hradec Králové 2010, 94 pages

This retrieval diploma thesis focuses on the processing of the facts about opium. The issue is examined from several points of view. The thesis deals with the question of the origin of this drug, its historical conception in various civilisations; it also concentrates on the chemical composition of the drug - particular attention is paid to the classification of alkaloids according to their chemical structure and to their biosynthesis. The following parts of the thesis describe legal and illegal opium production in the world, pharmacological effects of this drug on human organism as well as the problem of drug addiction and possibilities of its treatment.

Keywords: opium, *Papaver somniferum*, opioid alkaloids, opium production, opium's effects on human organism, drug addiction