

POHLAVÍ A DROGOVÁ ZÁVISLOST: OD ANIMÁLNÍCH MODELŮ KE KLINICKÉ PRAXI

souborný článek

Petra Amchová^{1,2}
Jana Kučerová^{1,2}

¹Farmakologický ústav,
Lékařská fakulta,
Masarykova Univerzita, Brno

²Výzkumná skupina
experimentální a aplikované
neuropsychofarmakologie,
CEITEC – Středoevropský
technologický institut,
Masarykova Univerzita, Brno

Kontaktní adresa:

PharmDr. Jana Kučerová, Ph.D.
Farmakologický ústav LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: jkucer@med.muni.cz

Tato práce vznikla díky podpoře interního projektu Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity (MUNI/11/InGA09/2012), projektu Specifického výzkumu na Masarykově univerzitě (MUNI/A/1116/2014) a projektu „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

SOUHRN

Amchová P, Kučerová J. Pohlaví a drogová závislost: od animálních modelů ke klinické praxi

Drogová závislost je závažný zdravotní i psychosociální problém, který kromě organického poškození organismu může vést až k neschopnosti plnit normální sociální funkce a role ve společnosti a rodině. Z klinických zkušeností je patrné, že závislost má u žen a u mužů odlišné charakteristiky, a přestože absolutní počet žen užívajících návykové látky je nižší než počet mužů, což je dáno především sociálními faktory, míra eskalace, potíže s ukončením a frekvence relapsů po abstinenci jsou u žen výrazně vyšší než u mužů. Tyto odlišnosti mezi pohlavími budou v budoucnu bezpochyby vyžadovat odlišné strategie léčby drogové závislosti u žen a mužů. Preklinické studie látkových závislostí byly dlouho vedeny výhradně na samcích laboratorních zvířat, neboť je známo, že estrální cykly samic výrazně ovlivňují chování i laboratorní výsledky. Ale i zde je v poslední době kladen stále větší důraz právě na identifikaci behaviorálních a neurochemických rozdílů mezi pohlavími za účelem vývoje personalizovaných léčebných řešení. Plazmatické koncentrace ženských a mužských pohlavních hormonů ovlivňují chování jedince, včetně adiktivního, velmi významně, ale byly již zaznamenány i rozdíly v mozkové struktuře závislé na pohlaví u člověka i experimentálních zvířat. Mezi další možné příčiny těchto rozdílů lze zařadit odliš-

SUMMARY

Amchová P, Kučerová J. Gender and drug addiction: from the animal models to human medicine

Drug addiction is a serious medical and psychosocial problem which leads to organic harm of the body as well as distortion of the normal functioning of affected persons within the society and family. There is a large body of clinical evidence suggesting differential characteristics of the disorder in men and women. Despite the absolute number of female drug abusers is lower than the male ones, women usually show higher escalation rate, more frequent relapses and more difficulties when discontinuing the drug use. These gender specific differences will require specific treatment strategies for men and women in the near future. Preclinical studies of drug addiction were carried out with male subject only for a long time because significant influence of the estrous cycle is well known in terms of behavioural and neurochemical effects but recently this approach has been abandoned on order to identify the gender differences and develop new more specific treatments. Levels of male and female gonadal hormones strongly affect the behaviour of people which concerns the addictive one as well. However, there have been reported also gender dependent differences in the brain structure in both humans and animals. Another source of the gender differences comprise metabolic adjustments leading to pharmacokinetic changes of

nosti v metabolismu, které způsobují rozdíly ve farmakokinetice návykových látek včetně rozdílů v množství tuku, vody a svalové hmoty, a to i na úrovni mozku. Dalšími faktory jsou rozdíly farmakodynamické, jejichž podkladem může být odlišná konektivita neuronálních drah a neuromediátorových systémů, které jsou již prenatálně modifikovány pohlavními hormony a chromosomy. Především farmakodynamické rozdíly vedou k subjektivním rozdílům v účinku návykových látek a následně i variabilitě v tendenci k rozvoji drogové závislosti, toleranci či senzitivizaci k látce. Cílem této práce je poskytnout přehled současných znalostí z klinických i preklinických studií a mechanismů, které jsou podkladem pro mezipohlavní rozdíly v průběhu drogové závislosti.

Klíčová slova: animální modely, drogová závislost, farmakodynamika, farmakokinetika, geny, mezipohlavní rozdíly, pohlavní hormony, socio-kulturní rozdíly.

the drugs including different fat deposition, amount of water in the body or proportion of skeletal muscles. Pharmacodynamic changes could be underlied by changes in connectivity of the neuronal tracts and neurotransmitter systems which are modified prenatally by gonadal hormones or chromosomes. These pharmacodynamic specificities are the major source of subjective differences in the effects of the abused drugs and to the variable tendency to develop the addiction, tolerance or sensitization to the drug. The aim of this review article is to provide a survey of the current knowledge on the gender differences in drug addiction based on both clinical and preclinical studies preclinical together with the mechanisms responsible for such differences in the course of the drug addiction.

Key words: animal models, drug addiction, gender differences, pharmacodynamics, pharmacokinetics, sex hormones, genes, socio-cultural differences.

ÚVOD

Drogová závislost je zdrojem závažných zdravotních a psychosociálních problémů, které kromě organického poškození organismu mohou vést až k selhání normálního sociálního zařazení jedince. Pohlavní rozdíly v těchto fenoménech vyplývají již z epidemiologických dat. Česká republika dlouhodobě patří mezi země s největší konzumací alkoholu na světě, kde 15 % dospělých pije alkohol pravidelně a velmi často (denně nebo obden). U mužů je výskyt 23 %, u žen 8 %. Pití alkoholických nápojů alespoň jednou týdně uvedla více než polovina mužů a více než čtvrtina žen. Současných kuřáků tabákových výrobků je u nás 31 %, mužů 36,5 %, žen 26,3 %.¹

Monitoring prevalence ostatních návykových látek se rutinně provádí pouze na základě evidence všech uživatelů drog, kteří za daný rok alespoň jedenkrát navštíví některé ze zařízení, která poskytují péči osobám užívajícím drogy. Tab. 1 uvádí prevalenci těchto osob v závislosti na pohlaví za rok 2013.

Drogová závislost má u žen a mužů odlišné charakteristiky: počínaje volbou návykové látky, její dávky, přes zahájení a průběh, až po tendenci k relapsu v období abstinence. Tyto odlišnosti mezi pohlavími budou v budoucnu bezpochyby vyžadovat odlišné strategie léčby závislosti

Tab. 1. Prevalence uživatelů drog léčených v roce 2013 v ČR (zdroj: Hygienická stanice hl. m. Prahy)

Návyková látka	Muži (počet)	Muži (%)	Ženy (počet)	Ženy (%)
Opiáty	1232	73,3	443	26,4
Kokain	13	68,4	6	31,6
Stimulancia	4587	66,7	2260	32,9
Hypnotika, sedativa	27	40,9	39	59,1
Halucinogeny	1	33,3	2	66,7
Kanabinoidy	822	76,3	251	23,3

u žen a mužů. Cílem tohoto článku je identifikovat možné zdroje těchto rozdílů a poskytnout přehled dostupných humánních i animálních dat.

K možným zdrojům lze řadit:

- 1) genetické odlišnosti související s geny nesenými pohlavními chromosomy,
- 2) odlišnou farmakokinetiku a farmakodynamiku,
- 3) odlišné hladiny pohlavních hormonů a
- 4) socio-kulturní rozdíly.

Animální modely drogové závislosti

Tato práce čerpá z klinických i preklinických dat, proto je nutné alespoň stručně popsat základní animální modely, které se ve výzkumu používají. V těchto modelech lze jasně izolovat jednotlivé fáze rozvoje a průběhu drogové závislosti. Preklinický výzkum tak umožňuje lépe pochopit neurobiologii drogové závislosti a poskytuje možnost studovat jednotlivé proměnné, které mají vliv na adiktivní chování. Takové studie umožňují analýzu změn v chování zvířat po expozici návykovým látkám i sledování hladin neurotransmiterů v příslušných mozkových drahách. Zvířecí modely mají samozřejmě své limity vycházející z rozdílnosti člověka a zvířete na všech úrovních. Rozvoj závislosti na návykové látce je komplexní proces ovlivněný mnoha faktory a animální model nemůže obsáhnout stav člověka ve všech aspektech. Většina animálních modelů vychází z předpokladu, že droga je pozitivní posilovač a stimuluje tak subjekt k vyhledávání další dávky (*positive reinforcement*). Motivace k opakovanému užití drogy může být na druhou stranu i z důvodu jejího averzivního účinku (*negative reinforcement*) za účelem odstranění nepříjemných pocitů (tzv. abstinční syndrom) po přerušení opakované aplikace látky.

K modelům založeným na pozitivním posilovacím účinku drogy patří operantní intravenózní autoaplikace látek (*IV drug self-administration; IVSA*). Ten slouží ke sledování příjmu drogy, jeho eskalace a motivace zvířete pracovat pro další dávku. Dále sem lze zařadit model intrakraniální autostimulace (*intracranial self-stimulation, ICSS*), který spočívá v implantaci elektrody do mozku zvířete tak, aby elektricky stimulovala oblasti motivace a odměny po příslušném chování.

Stimulem pro vyvolání cravingu může být, kromě samotné drogy, i prostředí (*conditioned place preference, CPP*) nebo podnět (např. injekční stříkačka), který drogu připomíná. Na stejném principu jako CPP, kde má zvíře spojeno prostředí s pozitivním zážitkem (po aplikaci drogy), je založen i test averze k místu (*place aversion*) s očekávaným opačným efektem (jako negativní zážitek se užívá např. mírný elektrický výboj).²

GENETICKÉ ODLIŠNOSTI SOUVISEJÍCÍ S GENY NESENÝMI POHLAVNÍMI CHROMOSOMY

Existují klinické i preklinické studie dokazující vliv samotných pohlavních chromosomů (XX, XY), anebo kombinace chromosomů a hormonů na pohlavní rozdíly. Psychická závislost (tzv. habit formation) na kokainu může být ovlivněna nikoliv pouze pohlavními hormony, jak se předpokládá, že tomu je u fyzické závislosti po opakovaném podání látky, či při rozvoji behaviorální senzitivace,³ ale vlivem pohlavních chromosomů.

Pro tento výzkum se v preklinických studiích stala ideálním modelem transgenní myš, které byl z chromosomu Y odstraněn gen *Sry* určující vznik varlat. U zvířete se pak vyvinuly vaječníky, přestože jeho gonozomy zůstaly XY.⁴ Další studie využívající tohoto modelu zkoumala vliv

amfetaminu na odměnu vyvolanou umělou elektrickou mozkovou stimulací (ICSS model) a došla k závěru, že amfetamin zesiluje systém odměny u genotypu XY, zatímco u XX nikoliv. Tento výsledek autoři odůvodňují rozdílnou citlivostí dopaminergního systému podmíněného pohlavním dimorfismem mozku, který vzniká v důsledku odlišného vývoje nezávisle na hormonálních hladinách.⁵

ROZDÍLY DANÉ ODLIŠNOU FARMAKODYNAMIKOU A FARMAKOKINETIKOU

Klinické údaje

V závislosti na návykové látce dochází k ovlivnění jednotlivých neuromediátorových systémů (dopaminergní, serotonergní, noradrenergní, opioidní, cholinergní, GABA-ergní, glutamatergní, endokanabinoidní a další) a ke změnám v jednotlivých částech mozku zodpovědných za systém odměny (kortikolimbický systém). Hladiny neurotransmiterů a mediátorů po podání látky jsou jiné u žen než u mužů, mezipohlavní rozdíl se také vyskytuje v objemu šedé a bílé hmoty míšni.

Existuje hypotéza, že k predispozici závislosti na návykových látkách může vést hypertrofie striata, která byla prokázána u lidí užívajících amfetamin.⁶ Avšak vysoký objem striata může být také kompenzací toxicity vyvolané vysokými hladinami dopaminu v bazálních gangliích. Dalším společným znakem chronických uživatelů amfetaminu je snížený objem šedé hmoty mozkové.⁶

Také užívání kokainu je spojeno s poškozením neuronů a gliových buněk v šedé i bílé hmotě mozkové předního laloku. U abstinujících jedinců dochází k jejich reparaci, a to v mnohem vyšší míře u žen v porovnání s muži.⁷ Dlouhodobé užívání alkoholu taktéž vede k úbytku objemu šedé i bílé hmoty u obou pohlaví, ale u žen v porovnání s muži markantněji.⁸ Denier et al. ve své studii se závislými na heroinu dávají do souvislosti úbytek objemu šedé hmoty ve frontální oblasti mozku a snížený průtok krve v téže oblasti. U abstinujících závislých na metamfetaminu byl měřen průtok krve v týlním laloku a ve střední čáře, kdy u obou struktur byl naměřen nižší průtok u mužů ve srovnání se ženami.⁹

Důvodem odlišného vlivu návykové látky v ženském a mužském těle může být specifická farmakokinetika drogy, jak bylo např. popsáno u alkoholu: ženy mají nižší procento celkové tělesné vody, menší vliv prvního průchodu játry („first-pass“ efekt), a pomalejší metabolismus alkoholu v důsledku nižších hladin alkohol-dehydrogenázy v žaludeční sliznici, nebo farmakodynamické rozdíly, podmíněné např. rozdílným počtem, lokalizací či expresí receptorů v centrálním nervovém systému. V porovnání s muži jsou ženy více ohroženy intoxikací alkoholu¹⁰ a mají i horší a rychleji nastupující chronické následky, jako atrofie mozku, onemocnění srdce, kosterních svalů a jater.¹¹

Je již dlouho známo, že chronické užívání metamfetaminu působí neurotoxicky na dopaminergní neurony, kdy nejvíce postiženy jsou frontální a subkortikální oblast,¹²

a zdá se, že u mužů se projevují neurodegenerativní změny ve větší míře než u žen. Kromě již zmíněného sníženého průtoku krve a zmenšeného objemu šedé hmoty dochází k poklesu cerebrálního glukózového metabolismu v bílé hmotě ve frontální oblasti, což koreluje se sníženými funkcemi v této oblasti, a to pouze u mužů. U žen k této metabolické změně nedochází, což může být vysvětleno tím, že funkční glukózový metabolismus umožňuje reparaci gliových buněk.¹³ Dalším vysvětlením je pak možné neuroprotektivní působení estrogenu.¹⁴

Preklinické údaje

Mezipohlavní rozdíly mohou být kromě hormonálních vlivů vysvětleny především na základě odlišností v mozkové organizaci. Bylo prokázáno, že samice potkanů po ovariektomii, tzn. nezávisle na hormonech, si aplikují kokain rychleji a ve větším množství než samci (model IVSA).¹⁵ To znamená, že existuje rozdíl v nervových systémech zprostředkujících lokomočně pátrací chování v závislosti na pohlavní diferenciaci mozku v časných stádiích vývoje.¹⁶ Studie zabývající se touto problematikou však ne vždy skutečně používají gonadektomizovaná zvířata, což je hlavním limitem pro interpretaci výsledků ve smyslu nezávislosti na hormonálních hladinách.

ROZDÍLY V HLADINÁCH POHLAVNÍCH HORMONŮ

Pohlavní hormony působí na systém odměny a stresu, čímž ovlivňují dva nejčastější důvody příjmu drogy: pro potěšení a za účelem uvolnění stresu. To se potvrdilo jak v preklinických, tak v klinických studiích, přestože hormonální změny u zvířat přesně nekopírují změny hladin hormonů u lidí.

Klinické údaje

Hormonální odlišnosti se nabízejí jako první vysvětlení mezipohlavních rozdílů v oblasti zneužívání návykových látek. Pohlavní hormony neslouží pouze k regulaci reprodukčních procesů, ale mají také vliv na kognitivní a afektivní funkce. Interpretaci klinických údajů nicméně komplikuje praktická obtížnost sledování jejich aktuálních hladin v průběhu menstruačního cyklu a jejich přímá korelace s adiktivním chováním, což značně limituje i počet publikovaných klinických studií.

Když se pokusíme zjednodušit průběh menstruačního cyklu podle převládajících hladin hormonů, charakterizuje folikulární fázi vysoká hladina estrogenu, zatímco v luteální fázi dominuje progesteron. Byla provedena klinická studie, ve které byly nalezeny rozdíly v subjektivních účincích amfetaminu na ženský organismus v těchto dvou fázích cyklu. Objektivní účinek drogy, hodnocený pomocí krevního tlaku a srdeční frekvence, byl v obou fázích cyklu prakticky stejný. Naproti tomu subjektivní efekt amfetaminu, hodnocený několika dotazníky (míra euforie, bažení, přátelských pocitů, energie apod.), se významně odlišoval – ve folikulární fázi byly tyto účinky signifikant-

ně vyšší než v luteální fázi.¹⁷ Carpenter et al. později publikovali metaanalýzu 13 studií sledujících ženy kuřačky a jejich pokusy přestat kouřit v závislosti na menstruačním cyklu. Ženy inklinovaly ke zvýšenému cravingu (dychtění po droze) a dysforiím v pozdní luteální fázi oproti folikulární fázi.¹⁸ Jedním z vysvětlení je schopnost estradiolu potlačovat úzkostné chování, a tudíž ženy, které přestanou kouřit ve folikulární fázi, mají větší naději na úspěch. Tyto odlišnosti byly zaznamenány i pomocí měření funkčního MRI vyšetření – BOLD fMRI (*blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance imaging*), kde bylo prokázáno, že v průběhu folikulární fáze jsou u žen více aktivovány oblasti mozku spojené s odměnou (střední mozek, striatum, levá frontopolární prefrontální kůra) ve srovnání s luteální fázi.¹⁹

Vliv mají i exogenně podané hormony, např. estradiol zvyšuje pozitivní subjektivní účinek amfetaminu během folikulární fáze.²⁰ Analogická data byla zaznamenána u kokainu, kde navíc exogenně podaný progesteron snižoval vliv drogy, a to pouze u žen, zatímco u mužů se jeho efekt po akutním podání neprojevil.²¹ Progesteron byl použit již v několika klinických studiích jako podpůrná farmakoterapie při odvykání závislosti na kokainu a nikotinu u žen se slibnými výsledky.²²

Méně pozornosti v souvislosti s drogovou závislostí má testosteron, a to u žen i u mužů. Fluktuace jeho hladin u mužů patrně souvisí především se sklonem k relapsu drogové závislosti, který může být odstartován v souvislosti se sexuální aktivitou, vzhledem k tomu, že muži často subjektivně uvádějí relaps do souvislosti s příjemnými pocity (např. výhra, obecněji jakýkoli druh odměny). To je zvláště patrné u psychostimulancií.²³ Hladiny testosteronu u žen se mění v závislosti na menstruačním cyklu, ale také v různých sociálních situacích (sport, výhry, prohry, pláč dítěte). Zdá se, že když žena začne užívat psychostimulancia s cílem ulevit depresi či úzkosti, riziko následného rozvoje závislosti se výrazně liší podle fáze menstruačního cyklu.²⁴

Muži a ženy se liší i v klinických projevech závislosti. Míra eskalace, potíže s ukončením a frekvence relapsů po abstinenci je u žen výrazně vyšší než u mužů.²⁵ Tyto výsledky jsou patrné u alkoholu, tabáku, marihuany, kokainu i opioidů.^{16,26} Nejprozkoumanější je z tohoto pohledu fumátorství. Ženy kouří v kratších intervalech, tzn. více cigaret za jednotku času a přestat kouřit je pro ně obtížnější než pro muže.¹⁶

Stejně jako pohlavní hormony ovlivňují adiktivní chování a s tím spojené mezipohlavní rozdíly, tak i naopak, návykové látky mají vliv na uvolňování a metabolismus hormonů. Příkladem je alkohol, kokain a marihuana, jejichž užívání je spojováno se sníženými hladinami luteinizačního hormonu a testosteronu a zvýšenými hladinami progesteronu, adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a kortikotropinu, což vede k ohrožení plodnosti žen²⁷ i mužů.²⁸ S těmito změnami charakteristickými pro jednotlivé návykové látky bude rovněž nutné počítat při vývoji případných hormonálních terapií drogových závislostí.

Preklinické údaje

U pokusných zvířat (nejčastěji hlodavců) se projevil vliv pohlavních hormonů ve všech fázích experimentálně

navozené drogové závislosti. V souladu s klinickými důkazy samice potkanů v době zvýšených hladin estradiolu a snížených hladin progesteronu (tj. estrus) vyhledávají drogy nejintenzivněji. Tento modulační vliv estradiolu se vysvětluje prostřednictvím zvýšeného vyplavování dopaminu v mezokortikolimbických strukturách, což je dopaminergní dráha spojená s procesy odměny. V případě podání opioidů přistupuje k vyplavení dopaminu další mechanismus, a to aktivace μ a κ opioidních receptorů v okruhu odměny.

S hladinou estrogenu souvisí i relaps, který je obecně častější u žen, a samice potkanů vykazují v příslušných modelech rovněž vyšší vulnerabilitu. Touha po droze se v animálních modelech měří v testu autoaplikace drogy po určité době abstinence. Potkaní samice v estru vykazují trend zvýšeného bažení po droze.²⁹

Analogicky jako u žen, i u zvířat potlačuje progesteron posilující vliv estrogenu. Progesteron jako potenciální léčba závislosti je již klinicky zkoumán.²² Dalším důkazem vlivu progesteronu na adiktivní chování jsou jeho nízké hladiny (samice potkana v estru) odpovídající vyšší motivaci k autoaplikaci kokainu. U samic s přirozeným estrálním cyklem byly naměřeny nízké hladiny progesteronu ve fázi vyhledávání drogy i při relapsu.³⁰

Limitujícím faktorem je v této oblasti léčba závislosti na alkoholu, u kterého se regulující vliv pohlavních hormonů nepotvrdil. Ani ovariektomie, ani exogenně podaný progesteron neovlivnil míru užívání alkoholu u zvířat. Navíc u lidí se projevují mezipohlavní rozdíly v alkoholismu obráceně než u hlodavců (muži pijí více než ženy, samci méně než samice). Alkoholovou závislost však u člověka ovlivňuje mnoho komplexních faktorů (sociální, genetické, hormonální a neurobiologické), které tento fenomén vyvolávají a které je nemožné modelovat u zvířat v jejich úplnosti.³¹

SOCIO-KULTURNÍ ROZDÍLY

Společnost od každého pohlaví očekává jiné chování, tzv. genderové stereotypy, které se projevují také u lidí se syndromem závislosti. Tato genderová specifika se promítají do prevalence, preference užívané látky, motivace k užití, rodinné anamnézy, poskytování sexuálních služeb aj. Obecně lze tvrdit, že muži užívají drogy častěji než ženy. Tento celosvětový fenomén se vysvětluje jak příležitostí a přístupem k droze, což platí zejména v asijských státech (např. v Indii nebo Íránu je ze všech drogově závislých cca 7 % žen), tak vnímáním role ženy v socio-kulturním kontextu (nejen ve východních zemích, ale i v Evropě a USA). Podstatou genderové specifčnosti je tzv. fenomén dvojí stigmatizace či dvojí deviace, kdy žena je stigmatizována primárně za samotné užívání návykové látky, a navíc za to, že zklamala ve své roli matky/pečovatelky.²⁴ Ženy začínají s užíváním drog v dřívějším věku než muži a také míra eskalace a kvantita je u většiny návykových látek markantnější u žen v porovnání s muži. Muži mají většinou jinou motivaci k experimentování s návykovými látkami než ženy, obecně muži sáhnou primárně po droze z důvodu jejího posilujícího účinku (pro pocit vzrušení nebo posílení jejich sociální pozice), naopak u žen je

více pravděpodobné, že využijí drogy k léčbě psychického stavu (většinou úzkost, deprese, sociální izolace). Tato genderová rozdílnost v iniciativě odpovídá i tomu, že více mužů užívá ilegální drogy (cannabis, opiáty, kokain), ženy naopak ve větší míře zneužívají léky na předpis (opiáty, sedativa). Ženy mají také v anamnéze častěji než muži různé formy fyzického zneužívání, jemuž jsou v dětství a/nebo v dospělosti vystavovány, a díky tomu vstupují do procesu vzniku závislosti již s existujícím psychickým zatížením, což může být další důvod, proč se u nich rozvine závislost na látce rychleji než u mužů.³²

Zahraniční výzkumy potvrzují, že ženy vyhledávají odbornou pomoc v souvislosti s užíváním návykových látek méně často než muži, ale pokud do léčby nastoupí, jejich výsledky a míra úspěšnosti léčby jsou podobné jako u mužů. Důvodů, proč ženy váhají při vyhledávání odborné pomoci, se naskytuje více. V první řadě je to již zmínované společenské stigma a dále také strach z odebrání dětí, proto mají ženy větší tendenci svou závislost skrývat, jejich okolí reaguje opožděně. Rovněž si častěji obstarávají peníze na nákup drog prostřednictvím sexuálního průmyslu, a pokud zažádají o institucionální pomoc, musejí vyjít alespoň částečně z anonymity. Navíc většina zařízení je zaměřena na řešení problémů spojených s užíváním ilegálních drog, jež častěji užívají muži.²⁴

ZÁVĚR

K přiblížení neurobiologických rozdílů mezi pohlavími v rozvoji drogové závislosti nám mohou posloužit následující 3 koncepty:

- 1) závislost na návykových látkách postihuje u žen jiné mozkové oblasti než u mužů,
- 2) závislost má mnoho klinických projevů, které vedou k maladaptivnímu chování a
- 3) závislost může předcházet přítomnost psychopatologie před začátkem užívání drogy.

Společnost do jisté míry určuje mezipohlavní rozdíly v užívání návykových látek, což se odráží na vyšší prevalenci drogově závislých mužů. Naopak u žen hrozí vyšší riziko vzniku závislosti již po akutní aplikaci drogy v souvislosti s fluktuujícími hladinami hormonů (podle fáze menstruačního cyklu), které ovlivní subjektivní náladu a účinky drogy.²⁴ V mozku žen se více stimuluje dopaminergní systém na počátku expozice drogy, a to ve smyslu většího uvolňování dopaminu i zvýšené inhibice zpětného vychytávání, proto u žen dochází k rychlejší eskalaci příjmu návykové látky a rozvoji závislosti.²⁴ Chronické užívání drogy vede k adaptačnímu hypodopaminergnímu stavu ve striatu u obou pohlaví, avšak u žen je tento efekt díky vyšší reaktivitě dopaminergního systému výraznější. Snížené hladiny dopaminu v periodách abstinence se projevují silnou dysforií a anhedonií, ke zvýšení hladiny dopaminu již nestačí přirozené druhy odměny (jídlo apod.) a dochází k většímu sklonu k relapsu.⁵ Droga navíc může být formou samoléčby depresivních stavů charakterizovaných sníženými hladinami monoaminů,³³ jak ukazují i preklinické studie s návykovými látkami z různých skupin.^{34,35} Chronické užívání téměř všech návykových látek je spojeno také se zvýšeným vyplavováním noradrenalinu,

který přispívá k negativnímu afektivnímu stavu: úzkost, podrážděnost. U žen je stav horší díky zvýšené noradrenergické a kortikotropní aktivitě.²⁴

Léčba závislostí zatím nemá jasný koncept a existuje jen málo účinných postupů. Vzhledem k tomu, že existují mezihlavní rozdíly ve vzniku, průběhu i následcích závislosti na drogách, měla by se i léčba závislostí zaměřit jednotlivě na obě pohlaví, aby byla co nejúčinnější. Např. naltrexon a disulfiram snižují užívání kokainu u mužů, avšak ne u žen.^{36,37} Léčba je často zacílená na zmírnění negativních abstinčních příznaků, jako dysforie, úzkost, podrážděnost, čímž se sníží frekvence užívání drog a recidivy. K potlačení subjektivních negativních pocitů se osvědčily inhibitory acetylcholinesterázy, avšak účastníci studií byli pouze muži.²⁴

Animální experimenty zásadním způsobem obohacují dostupné údaje o neurobiologických podkladech mezihlavních rozdílů ve všech fázích látkových závislostí. Při interpretaci dat získaných z experimentů na zvířatech je třeba počítat s jejich limity při predikci reaktivity lidského organismu, která se může zásadně lišit v mnoha ohledech. Lidský organismus může odbourávat dané léčivo či návykovou látku odlišně (farmakokinetické rozdíly), může disponovat jinou receptorovou a enzymatickou výbavou a dalšími zvláštnostmi. Přes svá omezení však mohou animální behaviorální modely na tomto poli, obdobně jak je jednoznačně prokazováno i v jiných oblastech medicíny, přinášet validní informace o reaktivitě celého organismu, možných interakcích jednotlivých látek a především o slibných možnostech ovlivnění drogové závislosti.

LITERATURA

- Sovínová H, Csémy L. Užívání tabáku a alkoholu v České republice. 2013 [přístup: 2015 17.1.2015]; Dostupné zde: <http://www.hygp Praha.cz/files/Vyrocnni%20zprava%20CR%202013.pdf>.
- Machalova A, Food Reward and Food Addiction, in Appetite: Regulation, Use of Stimulants and Cultural and Biological Influences, J. Bienertová-Vasku, Editor 2014, Nova Science Publishers New York: 45–70.
- Chin J, Sternin O, Wu HB, Burrell S, Lu D et al. Endogenous gonadal hormones modulate behavioral and neurochemical responses to acute and chronic cocaine administration. *Brain Res* 2002; 945 (1): 123–130.
- Lovell-Badge R, Robertson E. XY female mice resulting from a heritable mutation in the primary testis-determining gene, Tdy. *Development* 1990; 109 (3): 635–646.
- Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol* 2005; 63: 101–154.
- Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, London ED. Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1141: 195–220.
- Chang L, Ernst T, Strickland T, Mehlinger C. Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (5): 716–722.
- Hommer D, Momenan R, Kaiser E, Rawlings R. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (2): 198–204.
- Denier N, Schmidt A, Gerber H, Schmid O, Riecher-Rössler A et al. Association of frontal gray matter volume and cerebral perfusion in heroin addiction: a multimodal neuroimaging study. *Front Psychiatry* 2013; 4: 135.
- Greenfield SF, Back SE, Lawson K, Brady KT. Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33 (2): 339–355.
- Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, H N et al. Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2005; 29 (5): 896–901.
- Rau TF, Kothiwala A, Zhang L, Ulatowski S, Jacobson S et al. Low dose methamphetamine mediates neuroprotection through a PI3K-AKT pathway. *Neuropharmacology* 2011; 61 (4): 677–686.
- Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Sung YH, Lee HY et al. Frontal glucose hypometabolism in abstinent methamphetamine users. *Neuropsychopharmacol* 2005; 30 (7): 1383–1391.
- Culmsee C, Vedder H, Ravati A, Junker V, Otto D et al. Neuroprotection by estrogens in a mouse model of focal cerebral ischemia and in cultured neurons: evidence for a receptor-independent antioxidative mechanism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19 (11): 1263–1269.
- Kucerová J, Vrsková D, Sulcova A. Impact of repeated methamphetamine pretreatment on intravenous self-administration of the drug in males and estrogenized or non-estrogenized ovariectomized female rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30 (5): 663–670.
- Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology* 2002; 164 (2): 121–137.
- Justice AJ, De Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the early and late follicular phases of the menstrual cycle in women. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66 (3): 509–515.
- Carpenter M, Upadhyaya H, LaRowe S, Saladin M, Brady K. Menstrual cycle phase effects on nicotine withdrawal and cigarette craving: a review. *Nicotine and Tobacco Research* 2006; 8 (5): 627–638.
- Dreher J, Schmidt P, Kohn P, Furman D, Rubinow D et al. Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *PNAS* 2007; 104 (7): 2465–2470.
- Justice AJ, de Wit H. Acute effects of estradiol pretreatment on the response to d-amphetamine in women. *Neuroendocrinology* 2000; 71 (1): 51–59.
- Evans S, Foltin R. Exogenous progesterone attenuates the subjective effects of smoked cocaine in women, but not in men. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31 (3): 659–674.
- Lynch WJ, Sofuoglu M. Role of progesterone in nicotine addiction: evidence from initiation to relapse. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010; 18 (6): 451–461.
- Frohman K, Pitchers K, Balfour M, Coolen L. Mixing pleasures: review of the effects of drugs on sex behavior in humans and animal models. *Horm Behav* 2010; 58 (1): 149–162.
- Becker JB, Perry AN, Westbroek C. Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis. *Biol Sex Differ* 2012; 3 (1): 14.
- Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME, Morgan AD, Cosgrove KP. Sex and estrogen influence drug abuse. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25 (5): 273–279.
- Hernandez-Avila CA, Bruce J, Rounsaville B, J., Kranzler H. R. Opioid-

- cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74 (3): 265–272.
27. Turner J, de Wit H. Menstrual cycle phase and responses to drugs of abuse in humans. *Drug Alcohol Depend* 2006; 84 (1): 1–13.
28. Fronczak C, Kim E, Barqawi A. The insults of illicit drug use on male fertility. *Journal of Andrology* 2012; 33 (4): 515–528.
29. Becker JB, Molenda H, Hummer DL. Gender differences in the behavioral responses to cocaine and amphetamine. Implications for mechanisms mediating gender differences in drug abuse. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 937: 172–187.
30. Justin J, Anker J, Carroll M. The role of progesterins in the behavioral effects of cocaine and other drugs of abuse: Human and animal research. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 35 (2): 315–333.
31. Fattore L, Altea S, Fratta W. Sex differences in drug addiction: a review of animal and human studies. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4 51–65.
32. Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29 (1): 36–47.
33. Hall DH, Queener JE. Self-medication hypothesis of substance use: testing Khantzian's updated theory. *J Psychoactive Drugs* 2007; 39 (2): 151–158.
34. Amchova P, Kucerova J, Giugliano V, Babinska Z, Zanda MT et al. Enhanced self-administration of the CB1 receptor agonist WIN55,212-2 in olfactory bulbectomized rats: evaluation of possible serotonergic and dopaminergic underlying mechanisms. *Front Pharmacol* 2014; 5: 44.
35. Kucerova J, Pistovcakova J, Vrskova D, Dusek L, Sulcova A. The effects of methamphetamine self-administration on behavioural sensitization in the olfactory bulbectomy rat model of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2012; 15 (10): 1503–1511.
36. Nich C, McCance-Katz EF, Petrakis IL, Cubells JE, Rounsaville BJ et al. Sex differences in cocaine-dependent individuals' response to disulfiram treatment. *Addict Behav* 2004; 29 (6): 1123–1128.
37. Pettinati HM, Kampman KM, Lynch KG, Suh JJ, Dackis CA et al. Gender differences with high-dose naltrexone in patients with co-occurring cocaine and alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34 (4): 378–390.

Robert Rusina, Radoslav Matěj a kolektiv NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ



Prakticky zaměřená publikace je určena neurologům, psychiatrům, geriatrům, psychologům a dalším zájemcům o problematiku neurodegenerativních onemocnění. Souhrnný pohled vymezuje definici a základní charakteristiky neurodegenerací. Přehledně a prakticky jsou diskutovány etiopatologické, klinické, neuropsychologické a neuroradiologické aspekty spolu s neuropatologickými nálezy u nejčastějších onemocnění: mírná kognitivní porucha a Alzheimerova nemoc, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, progresivní afázie, Parkinsonova

nemoc, Huntingtonova nemoc, progresivní supranukleární obrna, kortikobazální degenerace, multisystémové atrofie, onemocnění motorického neuronu, prionová onemocnění a mnoho dalších. Pozornost je věnována terapeutickým přístupům společným pro projevy demence a parkinsonismu (farmakologické i nefarmakologické intervence, léčba komplikací, preventivní možnosti) i specifickým přístupům u jednotlivých nemocí. Jsou diskutovány neuropsychiatrické projevy demencí a možnosti jejich ovlivnění. Součástí knihy je i problematika právní a etická, zahrnující sdělování diagnózy, otázku řídičských průkazů, informované souhlasy i právní způsobilost.

450 Kč, Mladá fronta, 351 stran, barevně, 110 × 180 mm, brožovaná

Objednávky: Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, e-mail: objednavky@galen.cz
Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lípová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115