



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Laboratorní vyšetření novorozence s abstinenčním syndromem

Laboratory examination of the neonates with the withdrawal syndrome

Bakalářská práce

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví

Autor bakalářské práce: Petra Kovtanová

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Lenka Fialová, CSc.

Kladno 2022

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kovtanová** Jméno: **Petra** Osobní číslo: **496206**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**
Studijní program: **Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Laboratorní vyšetření novorozence s abstinenčním syndromem

Název bakalářské práce anglicky:

Laboratory Examination of the Neonates with the Withdrawal Syndrome

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude novorozenecký abstinenční syndrom (NAS), vyvíjející se u novorozenců matek, které v období těhotenství užívaly různé návykové látky. Součástí diagnostiky novorozeneckého abstinenčního syndromu je vyšetření krve a moči matky i novorozence na přítomnost návykové látky. Při laboratorním vyšetření novorozence je důležitá i analýza smolky, vlasů a tkáně pupečníku. Cílem bakalářské práce bude v teoretické části pojednat o projevech a diagnostice NAS. Důraz bude kladen na možnosti laboratorní diagnostiky NAS a bude podán přehled nejčastějších návykových látek vedoucích k NAS. V praktické části bude cílem vyhodnotit a interpretovat laboratorní vyšetření u novorozenců s NAS.

Seznam doporučené literatury:

- [1] BINDER, Tomáš, Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných peripartálních stavů, ed. 1, Grada Publishing, 2020, ISBN 978-80-271-1802-1
- [2] BALÍKOVÁ, Marie, Forenzní a klinická toxikologie: laboratorní toxikologická vyšetření, ed. 2 doplněné, Galén, 2017, ISBN 978-80-7492-304-3
- [3] PRICE, Hayley R., Abby C. COLLIER a Tricia E. WRIGHT, Screening Pregnant Women and Their Neonates for Illicit Drug Use: Consideration of the Integrated Technical, Medical, Ethical, Legal, and Social Issues, online, Frontiers in Pharmacology, ed. 2018, ročník 2018, číslo 9, Přístupné z: doi:doi.org/10.3389/fphar.2018.00961, ISSN 1663-9812

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

MUDr. Lenka Fialová, CSc.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **20.09.2021**

Platnost zadání bakalářské práce: **22.09.2023**

doc. Mgr. Zdeněk Hon, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Laboratorní vyšetření novorozence s abstinenčním syndromem“ vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 11.05.2022

.....

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především vedoucí mé práce paní MUDr. Lence Fialové, CSc. za cenné rady, trpělivost, čas a konstruktivní kritiku. Chtěla bych také poděkovat Krajské zdravotní, a.s. – Nemocnici Most, o.z. a vedoucí laborantce na oddělení laboratorního komplementu za umožnění vyšetřovat vzorky mekonia a laborantům v toxikologické laboratoři za pomoc při měření. Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mě po celou dobu studia podporovala.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá přehledem návykových látek, jejich účinků, závislostí na nich a jejich prostupem organismem. Popisuje cestu návykové látky od vstupu do organismu až po eliminaci. Věnuje se alternativním materiálům ke stanovení, hlavně mekoniu a metodám stanovení. Zaobírá se problémem užívání návykových látek v těhotenství a jejich účinků na matku, na průběh těhotenství a na plod. Dále jsou uvedeny příznaky u novorozence, ukazující na závislost na návykových látkách a nazývaní se novorozenecký abstinenční syndrom (NAS). Bakalářská práce se věnuje rizikovým faktorům, diagnostice a terapií NAS.

Praktická část se zabývá vyšetřením vzorků mekonia novorozenců, u nichž je podezření na NAS. Vzorky se odebírají neinvazivně z plenky novorozenců asi 2 dny po narození a vyšetřují se plynovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií. V práci je popsán princip tohoto vyšetření. Bylo vyšetřeno 31 vzorků ke zjištění přítomnosti amfetaminu a metamfetaminu. Amfetamin byl prokázán v 55 %, metamfetamin v 52 %. Na obě látky současně bylo pozitivních 48 % a alespoň na jednu látku 58 %. Děti, u kterých byla prokázána alespoň jedna látka, představovaly 0,79 % ze všech dětí narozených v nemocnici ve sledovaném období.

Klíčová slova

Návykové látky; závislost; těhotenství; novorozenecký abstinenční syndrom; amfetamin; metamfetamin; mekonium

ABSTRACT

This bachelor thesis deal with an overview of addictive substances, their effect, addiction and their permeation through the body. It describes the pathway of an addictive substance from entry into the body to elimination. It looks at alternative materials for determination, especially meconium, and methods of determination. It addresses the problem of substance use in pregnancy and its effects on the mother, on the course of pregnancy and on the fetus. Furthermore, the symptoms in the newborn, indicative of substance dependence and called neonatal withdrawal syndrome, are presented. The bachelor thesis deals with the risk factors, diagnosis and treatment of neonatal withdrawal syndrome.

The practical part deals with the examination of meconium samples of newborns suspected of neonatal withdrawal syndrome. Samples are collected non-invasively from the diaper of newborns about 2 days after birth and examined by gas chromatography-mass spectrometry. The principle of this examination is described. Thirty-one samples were examined for the presence of amphetamine and methamphetamine. Amphetamine was detected in 55 % and methamphetamine in 52 %. For both substances at the same time, 48 % were positive for both substances and 58 % for at least one substance. Children with at least one substance detected represented 0,79 % of all children born in the hospital during the study period.

Keywords

Addictive substances; addiction; pregnancy; neonatal withdrawal syndrome; amphetamine; methamphetamine; meconium

OBSAH

1 Úvod.....	9
2 Cíle práce	11
3 Přehled současného stavu	12
3.1 Návykové látky	12
3.1.1 Osud cizorodých látek v organismu	12
3.1.1.1 Vstup do organismu	12
3.1.1.2 Distribuce	13
3.1.1.3 Eliminace	14
3.1.1.4 Biotransformace.....	14
3.1.2 Rozdělení návykových látek.....	15
3.1.3 Přehled vybraných drog	16
3.1.3.1 Alkohol	16
3.1.3.2 Nikotin	16
3.1.3.3 Stimulanty	17
3.1.3.4 Opiáty	19
3.1.3.5 Kanabinoidy.....	19
3.1.3.6 Halucinogeny.....	19
3.1.3.7 Taneční drogy	20
3.1.4 Laboratorní toxikologické vyšetření	20
3.1.4.1 Biologický materiál.....	20
3.1.4.2 Analytické metody.....	21
3.2 Těhotná žena užívající návykové látky	22
3.2.1 Péče o drogově závislou těhotnou ženu.....	23
3.2.2 Účinky nejčastěji užívaných návykových látek na těhotenství a plod	24

3.3 Novorozenecký abstinenční syndrom	25
3.3.1 Rizikové faktory	27
3.3.2 Abstinenční příznaky NAS.....	27
3.3.3 Diagnostika	29
3.3.4 Terapie	30
4 Metodika	31
4.1 Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (CG-MS).....	31
4.1.1 Princip chromatografie	31
4.1.2 Plynová chromatografie	32
4.1.3 Hmotnostní spektrometrie	33
5 Výsledky.....	35
5.1 Postup.....	35
5.1.1 Příprava vzorku.....	35
5.1.2 Příprava reagensí.....	36
5.1.3 Kalibrace přístroje	37
5.1.4 Analýza vzorku.....	39
5.2 Vyhodnocení výsledků.....	42
6 Diskuze	47
7 Závěr	52
8 Seznam použitých zkratk	53
9 Seznam použité literatury	54
10 Seznam použitých obrázků	58
11 Seznam použitých tabulek.....	59

1 ÚVOD

Závislost na návykových látkách je celosvětovým problémem a je často provázána celou řadou zdravotních komplikací. Prevence užívání návykových látek je velmi rozsáhlá, hlavně u dospívajících. Přesto jsou návykové látky problémem hlavně u mladších generací. Počet závislých žen v reprodukčním věku stále roste a tím se zvyšuje i počet žen užívajících návykové látky během těhotenství. [1,2]

Závislost v těhotenství bývá spojována s určitými skupinami společnosti. Často se jedná o ženy svobodné, mladé, s nižším vzděláním a z nízké socioekonomické vrstvy. Dalším důležitým znakem této skupiny je nezaměstnanost. Prevence u těhotných žen má za úkol hlavně snížení nemocí v těhotenství a úmrtí narozených i nenarozených dětí. Přesto se objevuje spousta těhotných užívajících návykové látky. Gravidita u těchto žen je často neplánovaná a nechtěná. Ženy nedocházejí do poradny pro těhotné a do nemocnice se dostaví až při porodu. Expozice drogám *in utero* může způsobit předčasný porod a problém s fyzickým a kognitivním vývojem dítěte. Při užívání stimulantů se rodí děti s nízkou porodní hmotností, poruchami imunity, objevuje se u nich intrakraniální patologie a vyskytuje se vyšší riziko SIDS (syndrom náhlého úmrtí kojence). V ČR patří k nejvíce zneužívaným nelegálním látkám pervitin a heroin. Průměrný věk žen závislých na pervitinu je 22,7 let a u heroinu 23 let. Obě tyto látky se užívají intravenózně a tím jsou rizikové i z hlediska infekčních chorob, hlavně hepatitid a infekce virem HIV (human immunodeficiency virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti). Kromě uvedených infekcí ženy také často trpí pohlavně přenosnými chorobami, vyplývajícími z promiskuity, kterou si ženy často zajišťují peníze na dávku. Při užívání návykových látek se následně u dětí objeví NAS (novorozenecký abstinční syndrom). [3,4]

NAS vyvolávají látky, které působí na CNS (centrální nervovou soustavu) a způsobují fyzickou závislost. Příznaky se objevují do 72 hodin od porodu a mohou přetrvávat 3–4 měsíce. Kromě CNS postihuje NAS gastrointestinální trakt, respirační trakt a dále vegetativní nervový systém. Mezi příznaky se řadí iritabilita CNS až křeče, tachypnoe a poruchy sání. [3]

Při příznacích NAS vyšetřujeme mekonium novorozence, které se odebírá z plenky po narození a v němž provádíme analýzy na průkaz drog. Tyto analýzy probíhají plynovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií.

2 CÍLE PRÁCE

Cílem teoretické části bakalářské práce bylo pojednání o novorozeneckém abstinčním syndromu, o jeho příznacích a diagnostice. Dále jsou charakterizovány nejčastější návykové látky, které ovlivňují těhotenství a způsobují NAS.

Cílem praktické části práce bylo popsat postup při vyšetření mekoniumu a ve vzorcích mekoniumu novorozenců analyzovat a vyhodnotit návykové látky, které si matka v těhotenství aplikovala a tím pomoci k diagnóze NAS.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

3.1 Návykové látky

Jako návykové látky označujeme sloučeniny, na kterých vzniká závislost. Závislost je: „stav chorobného lpění na opakovaném kontinuálním přijímání centrálně působící euforizující látky“. [5]

3.1.1 Osud cizorodých látek v organismu

3.1.1.1 Vstup do organismu

Každý den je lidské tělo vystavováno několika noxám v prostředí. Pokud má určitá noxa působit chemicky na organismus, musí se resorbovat do organismu a distribuovat do cílové tkáně. Pro vstup nox do organismu existují různé cesty. K resorpci může dojít perkutánně, intravenózně, perorálně, inhalací atd. Na cestě vstupu závisí délka a rozsah absorpce a působení noxy. Resorpce může být ovlivněna rozpustností noxy v tucích a ve vodě, prokrvení cílové tkáně a koncentrací noxy. [6, 7, 8, 9]

Po podání cizorodé látky per os se látka dále dostává do trávicího traktu, kde se vstřebává. Absorpce v trávicím traktu závisí hlavně na lipofilitě látky. Pokud je látka příliš lipofilní, špatně se rozpouští a z GIT se vstřebá jen malá část z ní. Obecně jsou ale lipofilní látky schopné přestupovat přes biologické membrány pouhou difúzí, tedy bez potřeby energie ve směru koncentračního gradientu. Jejich přechod přes membrány závisí jen na koncentraci dané látky v krvi a v GIT. Některé látky se absorbují již v dutině ústí např. nikotin. Nejvíce se látky vstřebávají v tenkém střevě. Absorpce ve střevě je ovlivněna rychlostí jejich pohybu. [7, 9, 10]

Inhalací se látky dostávají přes vysoce prokrvené plicní sklípky do krve. Touto cestou mohou do organismu pronikat plyny a kapaliny ve formě aerosolů. Při inhalaci se do těla dostává najednou menší dávka než při podání per os, kde je látka koncentrovaná. Ovšem přes plíce je vstup noxy nejrychlejší. Inhalace může být nebezpečná, pokud inhalovaná látka nevyvolává zápachem. [7]

Transdermálně do organismu vstupují látky hydrofilní a lipofilní, které se absorbují přes potní a mazové žlázy a vlasové folikuly. Málo polární a lipofilní látky procházejí přes stratum corneum intercelulární cestou. Do krve se dále látky dostávají hlavně ve škáře a podkoží. Transdermální cesta bývá pomalá a projevuje se spíše lokálně. [7]

Intravenózní podání je nejrychlejší, jelikož se látka dostává přímo do krve. Proto se tento způsob používá v lékařství pro podávání některých léčiv, ale i u drogově závislých pro aplikaci omamných látek. [7]

3.1.1.2 Distribuce

Poté, co noxa pronikne do krevní cirkulace, distribuuje se do cílových tkání. Rychlost distribuce látky závisí na prokrvení cílové tkáně, zatímco rozsah a charakter ovlivňuje velikosti molekuly a její polarita, její afinita při vazbě na bílkoviny v krevním oběhu a afinita na membránové přenašeče. Vazba bílkovina-noxa je reverzibilní. Čím vyšší má noxa afinitu, tím déle je na bílkovinu navázána a tím déle zůstává v organismu. Tohoto jevu se využívá, pokud potřebujeme, aby látka vydržela déle v organismu i přesto že bude mít nižší účinek. Problém nastává, pokud se do těla dostane látka s vyšší afinitou k určité transportní bílkovině, než má noxa. Takováto látka uvolní noxu do krevního oběhu, čímž se zvýší její koncentrace a tím i toxický účinek. [7, 8, 10]

Aby se látka dostala k místu svého účinku, musí prostupovat přes buněčné membrány. Prostup závisí na lipofilitě noxy, dále na její hydrofilitě a na velikosti molekul. [7, 8]

Lidské tělo má několik anatomických bariér. CNS je od krve oddělena hematoencefalickou bariérou, která ho chrání před toxickými látkami. Lipofilita látky usnadňuje její průchod do CNS. Přes hematoencefalickou bariéru neprostupují látky polární, iontové a makromolekuly. Hematoencefalická bariéra není vyvinutá u novorozenců, proto jsou více citliví na toxické látky. [7, 9, 10]

Placentární bariéra zajišťuje transport živin do plodu, imunologickou ochranu plodu, výměnu plynů a odchod zplodin metabolismu. Přes bariéru prochází pasivní difúzí lipofilní látky s nízkou molekulovou hmotností a usnadněnou difúzí hydrofilní látky. Dále

může přes placentu volně procházet alkohol, kokain, heroin, paracetamol a salicyláty. [10]

3.1.1.3 Eliminace

Nejvíce jsou noxy metabolizovány v játrech a v ledvinách odkud jsou vylučovány. Do jater jsou noxy přiváděny jaterní arterií a portální žílou. Z jater se noxy dostávají buďto v původních formách nebo jako metabolity žlučí nebo jaterními žilami. V ledvinách dochází k filtraci krve v glomerulech. Filtrací se odstraní noxy nenavázané na bílkoviny, podíl přefiltrované noxy je resorbován přes stěnu v ledvinných kanálcích zpět do plazmy. Z filtrátu se následně vytváří moč. [7, 8]

Eliminace může probíhat i v plicích, nebo jsou noxy vylučovány stolicí nebo přes kůži. Vydechaným vzduchem z plic se dostává z organismu nevstřebaná vdechnutá noxa. Stolicí se z organismu dostávají látky z GIT, které se do GIT mohly dostat krví z jater a žlučí. Kůží se vylučuje malé množství noxy. Dostávají se skrz ni látky rozpustné ve vodě, které se vylučují potem a lipofilní látky, které se dostávají ven s kožním mazem. [8]

3.1.1.4 Biotransformace

Pro lepší vylučování z organismu se látky méně polární mění na polárnější. Tato chemická přeměna se nazývá biotransformace. Na způsobu aplikace záleží, v jakém orgánu se bude látka metabolizovat. Metabolismus může probíhat v játrech, GIT, ledvinách, plicích atd. Ve většině případů při biotransformaci vznikají látky méně toxické a dochází tím k detoxikaci. U některých případů vznikají látky toxičtější (např. methanol, parathion) a tento proces se nazývá bioaktivace. [7, 8]

Biotransformační reakce se dělí na dvě:

- I. fáze – fáze nesyntetická; zahrnuje oxidaci, redukci a hydrolytické změny;
- II. fáze – fáze syntetická; konjugací reakce s kyselinou glukuronovou, sírovou, dále s glycinem, cysteinem. [8]

První fáze slouží hlavně k zavedení nebo odhalení polárních skupin v molekule noxy a tím je způsobena změna účinků dané látky. Ve druhé fázi dochází k napojení dalšího zbytku jiné molekuly na zavedenou polární skupinu. Vzniká látka hydrofilnější a méně účinná, která se následně lépe vylučuje. [8]

3.1.2 Rozdělení návykových látek

Množství návykových látek, které mohou vyvolat intoxikaci, je velké a časově a lokálně proměnlivé. Na trh jsou uváděny stále nové návykové látky, jejichž důsledkem je vznik intoxikace. [1]

Návykové látky můžeme dělit podle různých kritérií. Dělí se podle účinku na psychiku, dle míry rizika vzniku závislosti, ale nejznámější dělení je na legální a ilegální. Orientační dělení drog, třídí drogy do několika kategorií:

- Kanabinoidy (hašiš, marihuana);
- Halucinogeny (LSD (diethylamid kyseliny lysergové), lysohlávky, extáze);
- Opiáty (heroin, opium, morfin);
- Stimulační drogy (pervitin, amfetaminy, kokain);
- Psychofarmaka (benzodiazepiny, barbituráty);
- Rozpouštědla (toluen, chloroform);
- Alkohol;
- Tabák. [11]

Podle převládajícího účinku dělíme látky do tří kategorií:

- Tlumivé látky: heroin, toluen, alkohol, morfin, opium;
- Stimulační látky: pervitin, amfetaminy, kokain;
- Halucinogeny: LSD, hašiš, lysohlávky, marihuana. [11]

Z hlediska chemické struktury se jako návykové látky používají látky různé a s rozmanitým účinkem. Psychickou závislost způsobují zejména těžká organická rozpouštědla (např. toluen), halucinogeny (např. LSD), stimulancia CNS (např. amfetamin)

a opiáty. Fyzickou závislost způsobují spíše látky tlumící CNS (např. ethanol, opiové alkaloidy). Psychická závislost má určitý vývoj. Bez přísunu euforika se dostávají deprese. Abstinenční příznaky u psychické závislosti nejsou vůbec přítomny nebo jen mírné. U fyzické závislosti se vyskytují typicky abstinenční příznaky jako nauzea až zvracení, neklid, třes, nespavost, slabost. Abstinenční příznaky jsou typické pro určité drogy a objevují se po náhlém vysazení drogy. Závislá osoba se snaží vyhnout nepříjemným příznakům tím, že stále vyhledává drogu. [12, 13]

Při opakované podávání dávky může vzniknout tolerance. Dochází ke snižování účinku u stejného množství dávky. Proto závislý musí postupně zvyšovat dávky, aby dosáhl euforizujícího účinku. [12]

3.1.3 Přehled vybraných drog

3.1.3.1 Alkohol

Chemicky ethanol spadá mezi legální drogy a patří mezi látky toxické a neurotoxické. Je to látka rozpustná v tucích i ve vodě. Snadno se vstřebává v GIT a prostupuje rychle hematoencefalickou bariérou. Působí na receptory na synapsích CNS, ale neváže se na žádný z nich. Při nižších koncentracích způsobuje euforii. Vyšší koncentrace mohou působit anesteticky. [1, 13]

3.1.3.2 Nikotin

Nikotin je prudký jed se smrtelnou dávkou pro člověka kolem 50 mg. Jedná se o velmi návykovou látku a chronické důsledky způsobené jeho užíváním jsou hlavně respirační onemocnění, dále pak ateroskleróza, poruchy trávicího traktu a rakovina plic, močového měchýře, ledvin a pankreatu. Mezi krátkodobé nežádoucí účinky patří nadměrná tvorba slin a blokáce hemoglobinu oxidem uhelnatým. Při předávkování můžeme pozorovat bolest hlavy, nauzeu, zvracení a studený pot. Nikotin se užívá hlavně kouřením a méně často pak per os. Při kouření se kouř vstřebává v dutině ústní nebo v plicích. Nikotin se specificky váže na nikotinové receptory v CNS. [13, 14]

3.1.3.3 Stimulanty

Stimulanty jsou látky, které povzbuzují celkový i duševní výkon, tím že usnadňují přenos nervových impulsů. [13]

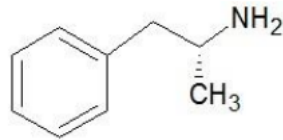
Kofein považujeme za neškodný stimulant a konzumuje ho většina lidské populace. Vyvolává však toleranci a závislost, tudíž spadá do návykových látek. Zvyšuje krevní tlak, působí vasokonstrikčně a močopudně. Nedostatek kofeinu se může projevat únavou, bolestí hlavy a nesoustředěností. [14]

Kokain je typicky aplikován intranazálně nebo intravenózně. Molekuly kokainu jsou lipofilní, tudíž pronikají hematoencefalickou bariérou a následně působí na dopaminergních receptorech. Vyvolává pocit síly a energie, odstranění únavy a urychlení myšlení. Mezi nežádoucí účinky patří vyvolání srdeční arytmie, riziko selhání srdce, zvýšené pocení, sucho v ústech, strach a úzkostné prožívání, pocity pronásledování a ohrožení, halucinace a sluchové bludy. [13, 14]

Deriváty amfetaminu se aplikují intravenózně, per os nebo intranazálně. Stejně jako kokain způsobují zvýšení koncentrace dopaminu na synapsích CNS, buď inhibicí jeho vychytávání nebo stimulací uvolňování. Projevuje se hlavně urychleným myšlením a bdělostí. Účinek přetrvává dlouho, téměř 24 hodin. Mezi abstinenční příznaky se řadí únava a malátnost. V klinickém použití se používají k léčbě narkolepsie a při poruchách pozornosti. [13, 14]

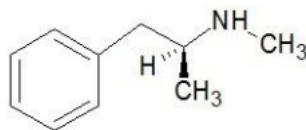
Amfetamin (obrázek 1) se metabolizuje oxidací, deaminací a hydroxylací (obrázek 3). Metabolit vzniklý deaminací je neaktivní fenylaceton. Ten se dále metabolizuje oxidací na kyselinu benzoovou, která se vylučuje močí. Amfetamin se může také oxidovat za vzniku norefedrinu, ten je farmakologicky aktivní. Vylučování amfetaminu závisí na pH moči. V kyselém moči je zvýšená renální eliminace. Akutní intoxikace se může projevit jako DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), plicní edém a akutní infarkt myokardu. Může dojít až k náhlé srdeční smrti, která může být způsobena koronárním vazospazmem. Nadměrný vzestup katecholaminů vede ke vzniku nekrózy myokardu a

k agregaci krevních destiček se vznikem trombózy. Amfetamin je nejužívanější droga na světě z této skupiny, v ČR je nejužívanější metamfetamin. [15]

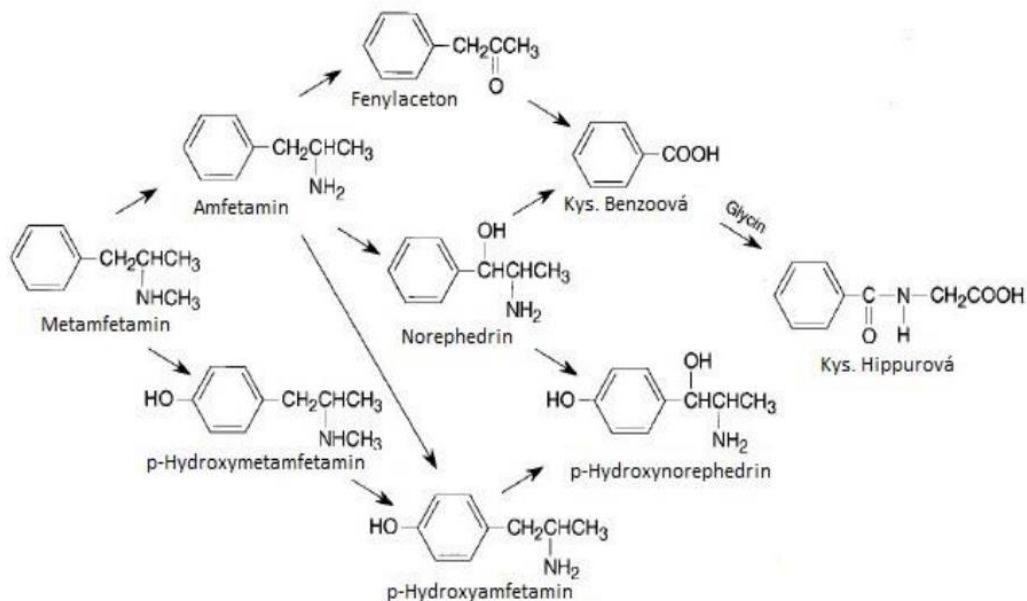


Obrázek 1: Vzorec amfetaminu [15]

Metamfetamin (pervitin, obrázek 2) se dříve používal jako lék na obezitu. Metamfetamin se metabolizuje hydroxylací a demethylací. Hlavním aktivním metabolitem metamfetaminu je amfetamin. Téměř polovina dávky metamfetaminu se vylučuje v nezměněné podobě močí. Metamfetamin se dnes vyrábí ilegálně v tajných laboratořích. [15]



Obrázek 2: Vzorec metamfetaminu [15]



Obrázek 3: Metabolismus amfetaminů [15]

3.1.3.4 Opiáty

Opiáty se aplikují převážně intravenózně, ale i inhalačně. Vážou se na specifické receptory, jejichž aktivace způsobuje analgezií a euforii. Účinek je hlavně zklidňující a analgetický. Při podání dochází k útlumu dechového centra, zvracení, svědění, poklesu tělesné teploty a mióze. Nebezpečí nastává, pokud dojde ke zvracení a zároveň k útlumu dechového centra, tedy k útlumu kašlavého reflexu. Při dlouhodobém užívání vzniká závislost somatická i psychická. Dále vzniká tolerance, která vzniká velice rychle. Mezi nejvýznamnější zástupce patří heroin, opium a methadon. Heroin se dobře vstřebává a prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Působí celkové uklidnění a uvolnění. Methadon je syntetický opioid. Jeho účinek trvá podstatně déle, než u heroinu a opia. Vyrábí se pouze pro medicínské účely. [13, 14, 16]

3.1.3.5 Kanabinoidy

Návykové látky z konopí s halucinogenními účinky. Jedná se o nejčastěji užívané nelegální látky, podává se kouřením nebo per os. Účinnou látkou kanabinoidů je THC (delta-9-tetrahydrokanabinol). Kanabinoidy se v CNS vážou specificky na receptory, což způsobuje euforii a uvolnění. Jako u většiny látek se objevují i nežádoucí účinky, mezi které patří: sucho v ústech, hlad, zmatenost, zhoršení pozornosti, úzkosti a halucinace. Do této skupiny spadá marihuana a hašiš. THC, kterou návykové látky obsahují, je lipofilní látka, která proniká hematoencefalickou bariérou, kde se váže na receptory. THC se rychle metabolizuje a jeho metabolit ovlivňuje psychiku více než THC. [13, 14]

3.1.3.6 Halucinogeny

Jako halucinogeny označujeme skupinu látek, které vyvolávají poruchy vnímání a halucinace. Halucinogeny se podávají per os, sublingválně nebo kouřením. Do této skupiny patří LSD, psilocybin, meskalin atropin a skopolamin. Tyto látky vyvolávají různé účinky v závislosti na podané látce a na rozpoložení jedince. U uživatelů se může objevit synestezie, vizuální a sluchové iluze, dezorientaci. Jako nežádoucí účinky se objevují ataky paniky, paranoia, tachykardie, hypertenze, nauzea a zvracení. Průběh intoxikace se nedá předpovídat. LSD je námellový alkaloid, který ovlivňuje serotoninergní

neurotransmitterový systém a může vyvolávat kardiovaskulární problémy. Psilocybin a psilocyn obsahují lysohlávky. [13, 14]

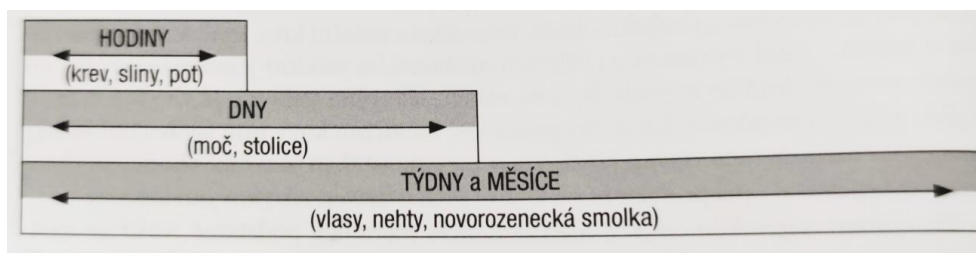
3.1.3.7 Taneční drogy

Jedná se o syntetické látky podávané per os. Nejvýznamnější taneční drogou je MDMA (extáze). MDMA se zpočátku projevuje neklidem a zmateností, později klidem a pohodou. Mezi nežádoucí účinky řadíme nauzeu a zvracení, nechutenství, pocení, sucho v ústech, nepotřeba spánku, tachykardie a hypertenze. [13]

3.1.4 Laboratorní toxikologické vyšetření

3.1.4.1 Biologický materiál

Vystavení organismu noxe se zjišťuje chemicko-toxikologickým vyšetřením z různých biologických materiálů. Výběr biologického materiálu závisí na vlastnostech noxy, na cestě absorpce a na délce expozice. Komplikací při toxikologickém vyšetření je často výskyt směsi několika nox. Aby nedošlo ke kontaminaci, musí být materiál odebrán do suchých a čistých nádob. Mezi běžné biologické materiály patří hlavně krev, moč a žaludeční obsah. Mezi tzv. alternativní materiály se řadí vlasy, mekonium a sliny. Placenta a pupečník také mohou sloužit jako screeningové materiály. Post mortem jsou odebírány různé biologické materiály (např.: žaludeční obsah, srdeční krev, moč, vzorky tkání jater a ledvin, plicní a mozková tkáň, vlasy a kosti). Užitečnost každé tkáně závisí na různých faktorech a tyto tkáně poskytují různý pohled na užívání drog v různém období těhotenství. Proto jsou různé biologické materiály voleny, kvůli různým délkám detekčního okna. Detekční okno je čas od podání látky, do možnosti prokázání dané látky z daného biologického materiálu (obrázek 4). [4, 8, 17]



Obrázek 4: Detekční okno biologických materiálů [8]

Mekonium (novorozenecká smolka) je první novorozenecká stolice. Jedná se o intestinální obsah plodu. Je tvořeno hlavně z vody, dále ze žlučových kyselin a solí, obsahuje epiteliální buňky, cholesterol, enzymy, lipidy a proteiny. Tvora mekonie začíná kolem 10. – 12. týdne těhotenství. V tu dobu se vytváří polykací reflex plodu, který je pak schopen polykat plodovou vodu.

Sběr mekonie je neinvazivní a probíhá 3–5 dní po porodu. Odebírá se, pokud je podezření na abúzus drog u matky. Návykové látky totiž mají schopnost prostupovat placentou. Tento prostup je zprostředkován hlavně pasivní difúzí, méně často pak aktivním transportem. Míra prostupu přes placentu je ovlivněna velikostí molekuly, polaritou látky a hodnotou pH krve. Dále je přenos ovlivněn celkovým zdravotním stavem matky, její výživou a rychlostí exkrece návykové látky matkou. Návykové látky navázané na bílkoviny nejsou dostupné pro pasivní difúzi a v mekoniu nacházíme nižší koncentraci. Vyšetření mekonie se považuje za zlatý standard pro testování expozice novorozence drogám, hlavně kvůli dlouhému detekčnímu oknu. [4, 8]

3.1.4.2 Analytické metody

Můžeme stanovovat noxy těkavé a extraktivní, anorganické a organické. Podle toho, jaká noxa je stanovována, používají se různé metody stanovení. Používá se spektrometrie, imunochemické metody, chromatografické metody často ve spojení s hmotnostní spektrometrií. [8, 17]

Spektrofotometrie probíhá v UV (ultrafialové) nebo viditelném světle. Používá se pro záchyt i kvantifikaci návykových látek. Dnes již se používá spíše pro kontrolu čistoty roztoků nebo pro zjištění hladiny karboxyhemoglobinu v krvi. Imunochemické testy

jsou založeny na reakci antigen-protilátka a mohou být využívány komerční kity. Jsou používány jak pro screening, tak pro kvantitativní analýzu. Analyt je detekován podle schopnosti vázat se na protilátku. Analyt může být značen např.: enzymem, fluorescenční látkou, nebo radioaktivním izotopem. Následně se měří buďto množství navázaného analytu na protilátky nebo množství volného nenavázaného analytu. [8]

Chromatografické metody jsou hojně užívány při analýzách návykových látek v matricích. Některé tyto metody vyžadují extrakci nox z matrice. Typy chromatografických metod: chromatografie na tenké vrstvě (TLC), vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC), plynová chromatografie (GC). TLC vyžaduje zručnost a zaučení personálu. Jako stacionární fáze se používá silikagel, který je nanesen v tenké vrstvě na podložní desce. Jako mobilní fáze se používá směs rozpouštědel. Noxa se musí extrahovat a následně se extrakt nanese na start chromatografické destičky. Směs je rozdělena podle různých distribučních konstant a látka se identifikuje. HPLC je chromatografie v kolonovém uspořádání. Náplň dělicí kolony tvoří stacionární fáze na bázi silikagelu, který je tvořena gelem nejlépe o co nejmenší velikosti částic. Mobilní fáze je směs vody a organických rozpouštědel a kolonou probíhá pod tlakem. V toxikologii se nejvíce používá nepolární stacionární fáze a polární mobilní fáze. Polárnější metabolity eluují dříve než nepolární a následně identifikují. Stacionární fází v GC je adsorbent nebo kapalná fáze navázaná na vnitřní stěnu kapilární kolony. Jako mobilní fáze se používá nosný plyn, nejčastěji helium nebo dusík. Podle polarity stacionární fáze a podle průtokové rychlosti mobilní fáze se látky separují. Separace je tedy dána polaritou separované látky a velikostí jejich molekul. Zjednodušeně malé molekuly eluují dříve. [8]

3.2 Těhotná žena užívající návykové látky

Pokud těhotná žena užívá návykové látky, může dojít k problémům v těhotenství a při porodu, a může dojít k trvalému poškození dítěte. Užívání návykových látek je často spojeno se špatným fyzickým stavem matky, s podvýživou, chudokrevností a infekcemi. Vývoj dítěte ovlivňuje mnoho faktorů, proto není snadné určit, zda za patologický vývoj mohou užívané návykové látky. V těhotenství se mění citlivost k návykovým látkám a

může se odlišovat i jejich metabolismus. Dále se mění plazmatický objem a objem vody v těle, což může ovlivnit koncentraci toxických látek při toxikologickém vyšetření. [1, 18]

3.2.1 Péče o drogově závislou těhotnou ženu

Při návštěvě ordinace těhotné se musí zjistit, zda se jedná o drogově závislou nebo o příležitostnou uživatelku. Jen asi 5 % závislých v těhotenství se přiznává, že během těhotenství užila návykovou látku. Většina tuto skutečnost nepřiznává kvůli strachu a kvůli společenskému stigmatu. Míra závislosti může být odhadnuta podle stádia těhotenství, kdy těhotné přijdou do poradny. Některé závislé ženy přichází až k porodu, bez jakéhokoliv prenatálního ošetření. Pacientce doporučíme odbornou péči, ale nesmíme ji nutit k abstinenci. Odvykání se u závislých v průběhu těhotenství nedoporučuje. Pokud je ovšem odvykávací proces nezbytný, provádí se ve II. trimestru a na odborných pracovištích. [4, 19]

U všech drogově závislých těhotných žen se provádí ultrazvukové vyšetření pro zjištění VVV (vrozené vývojové vady) plodu. U uživatelky návykových látek není spolehlivý termín poslední menstruace, a proto se zjišťuje datace těhotenství. Pacientku bychom následně měli informovat o stavu plodu a možných následcích užívání návykových látek na plod. Při první návštěvě gynekologické ordinace také zjišťujeme anamnézu těhotné ženy a její drogovou anamnézu. Dále provádíme laboratorní vyšetření pohlavně přenosných chorob, HIV a hepatitid. Kromě těchto vyšetření se v průběhu těhotenství opakuje toxikologické vyšetření. [19]

Porod u závislých těhotných žen nastává dříve, než je požadovaný termín, zpravidla o 2–3 týdny. Příčinou mohou být špatné určení termínu porodu při prenatální péči, nevyhovující socioekonomické a hygienické podmínky nebo infekce. Při porodu se matka i plod monitorují. U plodu se po užívání stimulačních látek mohou objevit poruchy srdečního rytmu. Těhotné si často aplikují drogu před příjezdem do nemocnice k utlumení porodních bolestí. Podle návykové látky může dojít k nabuzení nebo utlumení kardiovaskulárního systému a v případě potřeby se indikuje císařský řez. [19]

Léčba závislých těhotných je substituční, při které se používají látky podobné návykovým a podávají se jinak než intravenózně. Dochází tak ke zmírnění abstinčních příznaků. Používá se metadon, k udržení hladiny drogy a tím k odbourání abstinčních příznaků, které mohou poškodit plod. Dále používá Buprenorfin. [16]

3.2.2 Účinky nejčastěji užívaných návykových látek na těhotenství a plod

Opioidy: U matky se snižuje plazmatická koncentrace luteinizačního hormonu a testosteronu. Celkové účinky opiátu na těhotnou jsou mírné. Mnohem rizikovější je chování těhotné při shánění drogy. Závislé na opiátech zanedbávají prenatální péči a asi 50 % dochází do porodnice až při kontrakcích. Diagnóza těhotenství nebývá přesná, jelikož tyto ženy trpí často amenoreou a prvotní příznaky těhotenství bývají podobné abstinčním příznakům. Heroin proniká přes placentu a do fetálních tkání do hodiny po užití. K rozvoji placentární insuficience dochází kvůli kolísání hladiny heroinu a rodí se plody s růstovou retardací. K těhotné, která přijde k porodu bez prenatální péče, se chováme jako k potenciálně infekční. Provedou se těhotenské odběry a vyšetří se panel hepatitid. U 50–80 % novorozenců se objevuje novorozenecký abstinční syndrom a projevuje se různou dobou nástupu účinku a různou intenzitou. Kojení je kontraindikováno. [19]

Stimulační drogy: Kokain prochází placentou k plodu. Dochází ke snížení průtoku krve placentou, zvyšuje se krevní tlak plodu a jeho tepová frekvence a snižuje se přítok krve do mozku. Rodí se novorozenci s nízkou porodní hmotností a s menším obvodem hlavičky. Jeví známky abstinčního syndromu, který ale není tak intenzivní a trvá kratší dobu. Kokain se podává intravenózně, proto je tu riziko infekčních nemocí a vyšetřujeme tedy panel hepatitid a vyšetření na HIV. Po aplikaci stimulancí může dojít k tachykardii u matky a iritabilitě dělohy. Kojení se nedoporučuje. [16, 19]

Kanabinoidy: Užívání kanabinoidů bývá příležitostné a žena, pokud zjistí, že je těhotná, často nemá problém přestat. Není vysoké riziko hepatitid a HIV a tyto ženy většinou absolvují prenatální péči. Při užívání kanabinoidů v těhotenství se může narodit

novorozenec s růstovou retardací, jako důsledek hypoxie, s omezenými reakcemi. Abstinenční syndrom se většinou projevuje jen mírně a rychle odeznívá. [16]

Halucinogeny: Halucinogeny užívají ženy jen vzácně a většinou v kombinaci s jinými drogami, což ovlivňuje rozpoznání jejich vlivů na plod. Děti mívají podobné znaky jako děti žen užívající kokain a je vyšší riziko VVV. Ovšem kvůli užívání i jiných návykových látek není úplně zřejmé, jestli je toto důsledkem halucinogenů. U novorozence se objevuje abstinenční syndrom. [16]

Alkohol: Pokud žena užívající dlouhodobě alkohol otěhotní, znamená to ve většině případů komplikace v průběhu těhotenství. Alkohol v těhotenství spíše konzumují starší svobodné rodičky. U těchto žen můžeme pozorovat častější aborty a předčasné porody, v důsledku orgánového poškození způsobeného chronickým pitím alkoholu. Patologie u novorozenců způsobené alkoholem jsou shrnuty pod názvem fetální alkoholový syndrom (FAS), který zahrnuje růstový deficit jak prenatální, tak postnatální, abnormality CNS a kraniofaciální abnormality. Spadají sem zúžené oční štěrbin, stlačení kořenů nosu a široce posazené očníce. Později mají děti problémy se soustředěním a pamětí, poruchou pozornosti a hyperaktivitou. [16,18]

Nikotin: Při kouření je plod vystaven hypoxii, způsobené oxidem uhelnatým, který se váže na hemoglobin za vzniku karboxyhemoglobinu. Novorozenec má nižší porodní hmotnost a celkově se vyskytuje víc předčasných porodů. Děti následně mohou trpět poruchami soustředění, behaviorálními problémy a lehkou mozkovou dysfunkcí. Navíc jsou děti kuřáček více ohroženy SIDS. Negativní vliv na matku a dítě má i pasivní kouření, které napomáhá k rozvoji alergie. [18]

3.3 Novorozenecký abstinenční syndrom

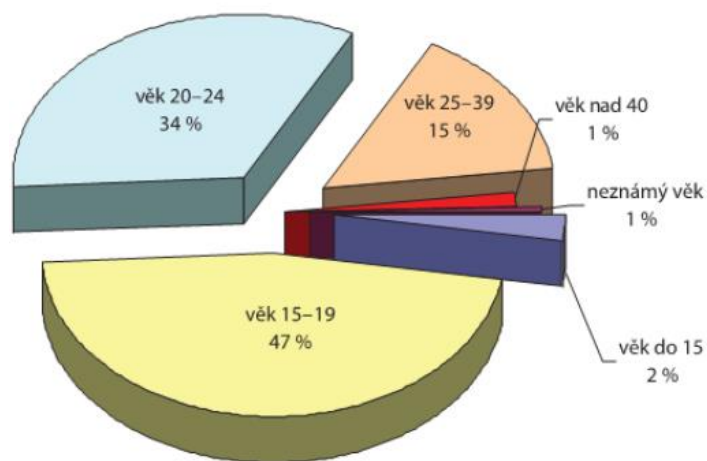
„NAS je definován jako soubor postnatálních příznaků u novorozence, jehož matka v průběhu těhotenství užívala návykové látky.“ [20] Výjimkou není ani užívání několika návykových látek současně. Některé látky (tabulka 1) díky svým vlastnostem mohou přestupovat přes placentární bariéru, kde dochází ke kumulaci látek v plodu a v plodové vodě. Tyto látky následně ovlivňují růst, diferenciaci mozkových buněk, buněčnou

migraci, metabolismus transmiterů a cytokinezi. Dále mohou být látky přímo toxické na plod nebo mohou mít teratogenní účinek. [20, 21, 22]

Tabulka 1: Drogy vyvolávající NAS [22]

Narkotika: heroin, morfin, kodein, fentanyl, methadon, pentazocin
Sedativa: barbituráty, benzodiazepiny
Stimulanty: metamfetamin, kokain
Kanabinoidy: marihuana, hašiš
Těkavé látky: toluen
Alkohol
Tricyklické antidepresiva: imipramin, dosulepin, nortriptylin atd.
Antipsychotika: fenothiaziny

Drogy oslovují hlavně mladší generaci. Při péči o těhotné, tedy o ženy v reprodukčním věku, se můžeme setkat s uživatelkami návykových látek (obrázek 5), které ovšem nejsou na drogách přímo závislé. Matky závislé na návykových látkách často nenavštěvují prenatální poradny. Pokud matka přizná užívání těchto látek, doporučuje se při odběrech pro vyšetření těhotných odebrat zkumavky na vyšetření hepatitid a jaterních enzymů. Tyto ženy často zjistí graviditu až po 12. týdnu těhotenství, tedy až po uplynutí doby, kdy je možná interrupce bez důvodu. Po 12. týdnu se těhotenství může přerušit jen ze zdravotních důvodů a užívání návykových látek není indikací k přerušování těhotenství. V tomto případě je dítě ohroženo nejen drogou, ale i chováním matky jako např: nitrožilní užívání drog → zvýšené riziko infekčních onemocnění, riziko pohlavně přenosných chorob. [21]



Obrázek 5: Rozdělení těhotných užívajících návykové látky podle věku [21]

3.3.1 Rizikové faktory

K rizikovým faktorům užívání návykových látek matkou patří:

- Svobodná a nezletilá matka;
- Nesledovaná gravidita;
- Podvýživa;
- Nízké vzdělání a nepříznivá socioekonomická situace, narušené rodinné prostředí;
- Kuřáctví a závislost na alkoholu;
- Promiskuita;
- Časté komorbidity;
- Opakované potraty;
- Předčasný porod, předčasný odtok plodové vody. [21, 22]

Matky závislé na návykových látkách také často při porodu vyžadují vyšší dávky analgetik. [22]

3.3.2 Abstinenční příznaky NAS

Abstinenční příznaky můžeme pozorovat 72 hodin po narození, mohou se však objevit v rozmezí od narození do 2 týdnu. Nástup a rozsah příznaků je ovlivněn druhem noxy

a jejím biologickým poločasem, délce závislosti, na frekvenci užívání a na podání poslední dávky návykové látky do porodu, gestační stáří plodu během užívání nox a metabolismus matky a plodu. [20, 22]

Abstinenční příznaky jsou obecné pro všechny novorozence s NAS a pak příznaky typické pro určité návykové látky. Obecné abstinenci příznaky: dráždivost, třes, neklid, křeče, zvýšený svalový tonus, nespavost, vysoko laděný křik a pláč, tachypnoe a apnoe, ucpaný nos, časté zívání a kýchání, pocení, nadměrné slzení a slinění, horečka, problémy se sáním a polykáním, časté průjmy, vodnatá stolice. [20] Specifické symptomy typické pro některé návykové látky jsou uvedeny v tabulce 2:

Tabulka 2: Specifické příznaky NAS určitých návykových látek [20]

Tabák	Nižší porodní váha, vyšší incidence potratů, vyšší riziko SIDS
Alkohol	Vyvolává fetální alkoholový syndrom – mikrocefalie, mikroftalmie, krátký nos, úzké oční štěrby, růstová retardace, snížený intelekt, patologie CNS
Opiáty (heroin)	Nezralost, mikrocefalie
Stimulanty	Kokain – placentární vazokonstrikce, fetální hypoxie, VVV CNS, VVV urogenitálního a kardiovaskulárního systému, deformity končetin, tachykardie, častější výskyt SIDS
Kanabinoidy	Malformace končetin
Halucinogeny	Spontánní aborty, VVV CNS a kostí, chromozomální aberace, poruchy sání
Barbituráty	Dráždivost, zvýšené pocení, dlouhotrvající pláč, příznaky nastupují až na konci 1. týdne
Benzodiazepiny	Rozštěpové vady, VVV srdce, hypotonie, floppy infant syndrom

3.3.3 Diagnostika

Diagnóza NAS se opírá o:

- Anamnézu matky – délka závislosti, čas od poslední dávky, druh a celková dávka, substituční léčba;
- Rizikové faktory – viz 3.3.1;
- Klinické projevy – viz 3.3.2;
- Laboratorní vyšetření – novorozenec, matka. [20, 22]

U těhotných, které v poradně nebo v porodnici působí utlumeně, zmateně nebo moc aktivní a nervózní, je potřeba pomýšlet na abúzus drog. Provádí se toxikologické vyšetření u matky z krve a moče. U novorozence po porodu se provádí vyšetření z moče, smolky, vlasů nebo krve. Odběr moče je snadný a neinvazivní a odebírá se ihned po porodu. Z moče novorozence zjistíme užívání návykových látek několik dní před porodem. Falešně pozitivní výsledky můžeme najít při metodě RIA (radioimunoanalýza), pokud byla matka léčena kodeinem nebo ranitidinem. Falešně negativní výsledky nacházíme, pokud matka abstinovala několik dní před porodem. Smolka poukazuje na užívání návykových látek během 2. – 3. trimestru a vlasy několik měsíců před porodem. Podrobnější informace o smolce jsou v kapitole Laboratorní toxikologické vyšetření. V krvi novorozenců jsou nízké koncentrace stanovovaných látek. Hodnocení závažnosti NAS probíhá skórovací metodou, nejčastěji podle Finneganové (obrázek 6). Tímto způsobem se hodnotí příznaky z CNS, gastrointestinálního traktu, respirační a vazomotorické. Hodnotí se nejčastěji se vyskytující příznaky, které jsou ohodnoceny body odpovídající závažnosti příznaku. Označují se vyskytující se příznaky a sečte se počet bodů. Při podezření na NAS se hodnotí novorozenec každé 4 hodiny. Pokud má novorozenec 8 a více bodů, kontroluje se každé 2 hodiny. Diagnózu NAS můžeme stanovit, pokud má dítě 8 a více bodů třikrát za sebou. [20, 21]

4 METODIKA

Pro praktickou část bylo hodnoceno 31 vzorků mekonia. Vzorky byly zpracovány metodou plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií.

4.1 Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (CG-MS)

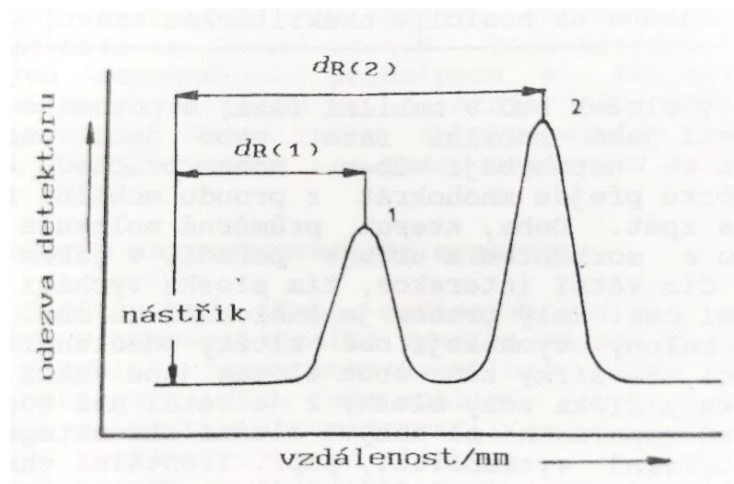
Jedná se o běžnou analytickou metodu, která zahrnuje plynovou chromatografii a hmotnostní spektrofotometrii. Kombinací těchto dvou technik získáváme vyšší selektivitu a můžeme látku identifikovat ve složité matrici. Slouží pro identifikaci polotěkavých a těkavých látek. GS-MS se hojně využívá v medicíně a biochemii a slouží hlavně ke zjištění hladiny drog, léků a jejich metabolitů. Dále se také často využívá v analýze složek životního prostředí, konkrétně ke stanovení ropného znečištění ve vodách a k určení obsahu pesticidů ve tkáních zvířat. Tato metoda může být použita pro screening látek, ale i pro identifikaci a kvantifikaci neznámé noxy. [23, 24]

4.1.1 Princip chromatografie

Principem chromatografie je dělení látek mezi dvě fáze. Jedna z fází je pohyblivá a nazývá se mobilní. Fáze nepohyblivá se označuje jako stacionární. [24]

Kolonou, která je naplněná sorbentem stacionární fáze, protéká mobilní fáze. Na začátek kolony se přidá vzorek, který obsahuje jednotlivé složky, které potřebujeme rozdělit. Vzorek je unášen kolonou mobilní fází. Každá molekula vzorku při průchodu kolonou přechází mezi mobilní fází a sorbentem, přičemž tyto molekuly jednotlivých složek reagují se sorbentem různě dlouhou dobu. Na základě této reakce se rozdělují a vycházejí z kolony oddělené. [24]

Výsledkem chromatografie je chromatogram (obrázek 7). Ten udává závislost koncentrace jednotlivých složek na objemu mobilní fáze nebo na čase. [23]



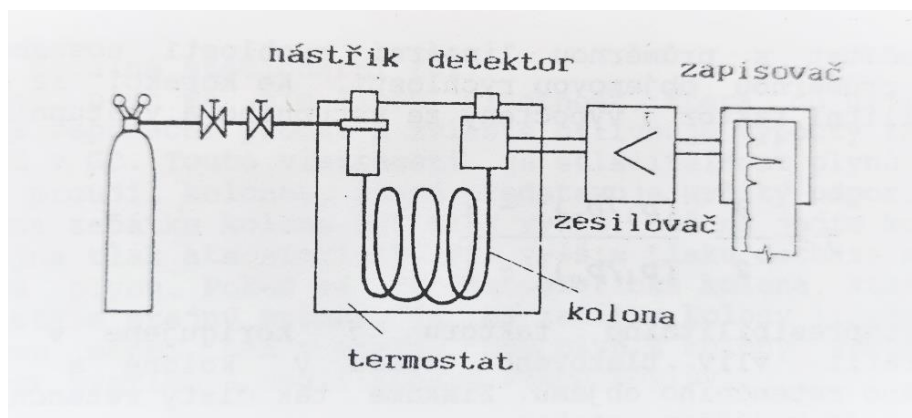
Obrázek 7: Chromatogram dvousložkové směsi [24]

4.1.2 Plynová chromatografie

Při plynové chromatografii (GC) se jako mobilní fáze používá plyn, který je nazýván jako nosný. Nosný plyn zajišťuje transport vzorku kolonou, ale neúčastní se reakce. K pohybu mobilní fáze se využívá tlakový spád. [23, 24]

Vzorky, které chceme analyzovat plynovou chromatografií, musí vstupovat do dělicího systému v plynné fázi. Látky se nechávají vypařit, a proto je GC vhodná spíše pro organické látky, jejichž teplota varu nepřesahuje 400 °C. Teplota 400 °C bývá horní teplotní hranicí většiny chromatografů. [24]

Plynový chromatograf (obrázek 8) se skládá ze: zdroje nosného plynu, zařízení pro regulaci a měření průtoku nosného plynu, nástřikové komůrky, chromatografické kolony, termostatu, detektoru a zařízení pro záznam a vyhodnocení signálu detektoru. Měřící zařízení je umístěno u ústí kolony. Převádí množství analytů vystupujícího z kolony na měřitelnou veličinu – signál. [23, 24]



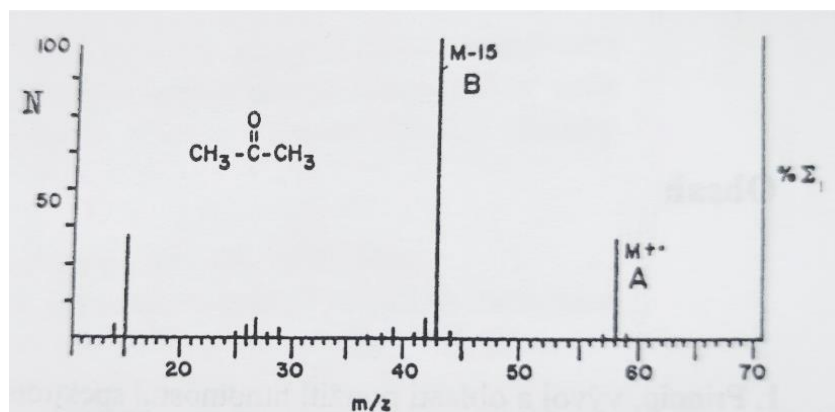
Obrázek 8: Schéma plynového chromatografu [24]

4.1.3 Hmotnostní spektrometrie

Hmotnostní spektrometrie (MS) spadá mezi destrukční metody. Vzorek tedy není možný použít k opakované analýze. Jedná se o velmi vysoce účinnou identifikační metodu. Využívá se k analýze organických látek a ke zjištění jejich struktur. [23] Metoda identifikuje látku podle stanovení četností iontů v závislosti na jejich poměru hmotnost náboj (m/z). [25, 26]

Látky jsou ionizovány a rozštěpeny na fragmenty o různém poměru m/z . Druhy fragmentů a jejich poměrné zastoupení nám umožňuje jejich identifikaci. [26]

Výsledkem spektrometrie je hmotnostní spektrum (obrázek 9). To znázorňuje poměrné zastoupení fragmentů. Jako základní pík se označuje pík fragmentů s největší relativní četností. Jeho hodnota na ose y odpovídá jedné. [26]



Obrázek 9: Schéma hmotnostního spektra acetonu [26]

Hmotnostní spektrometr se skládá ze: vstupu, iontového zdroje, separátoru, detektoru se zesilovačem a záznamovým zařízením a z vakuového systému. Pokud je hmotnostní spektrometr propojen s chromatografem, používá se chromatografický vstup. Jedná se o dělič umístěný na konci kolony, který dělí proud z kolony na dva a jeden z nich vede do iontového zdroje. [24]

5 VÝSLEDKY

Pro účely bakalářské práce byly vyšetřovány vzorky mekonia. Vzorky byly doručeny do Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Most o. z. na Oddělení laboratorního komplementu. Při příjmu materiálu se vzorky zaevidují a putují do toxikologické laboratoře na vyšetření pro určení přítomnosti amfetaminu a metamfetaminu. Odběr vzorku mekonia a toxikologické vyšetření indikuje lékař, pokud matka vykazuje znaky užívání návykových látek nebo pokud novorozenec vykazuje znaky typické pro novorozenecký abstinenční syndrom.

5.1 Postup

Vzorek mekonia je odebrán vždy při podezření na intoxikaci, která může být způsobena širokou škálou toxických látek. Může se jednat o intoxikaci léky, drogami či alkoholem. Podstatou analýzy je nález neznámých tox a jejich metabolitů. Vzorek se vždy odebírá v dostatečném objemu do čistých, suchých nádobek bez jakékoliv konzervační látky. Odběr mekonia se provádí 1–3 dny po narození dítěte. Pro vyšetření se posílá veškeré množství první stolice. Nejméně by nádobka měla obsahovat 2 g vzorku. Vzorek je ihned po odběru se správně vyplněnou žádankou a řádně označenou zkumavkou dopraven do laboratoře.

5.1.1 Příprava vzorku

Ze vzorku se stěrkou odebere 1 g mekonia a nechá se na třepačce 10 minut třepat v kádince v 10 ml destilované vody (obrázek 10). V digestoři se z takto připraveného vzorku pipetou odebere 1 ml a přenesení se do zkumavky, kde se smíchá s 0,3 ml 1 mol/l hydroxidu sodného. K tomuto roztoku se přidají 4 ml cyklohexanu, 5 µl cyklohexylaminu a 20 µl triethylaminu. Nakonec se směs doplní o 10 µl derivatizačního činidla. Takto vzniklá směs se nechá ve zkumavce na třepačce 6 minut a následně se celá směs přelege do skleněné zkumavky a centrifuguje se 5 minut při 4300 otáčkách za minutu. Pipetou opatrně odebereme z horní vrstvy 3 ml supernatantu a vložíme ho do reakční vialky. Do špičky se nesmí nabrat usazenina vzniklá na dně zkumavky. Směs ve vialce se nechá

odpařit v proudu dusíku při 40 °C a naředí se ve 100 µl cyklohexanu. Takto připravený vzorek se vkládá do přístroje na GC – MS.



Obrázek 10: Vzorek smolky smíchaný s destilovanou vodou [vlastní]

5.1.2 Příprava reagensů

K přípravě a analýze vzorku se používají různé roztoky. Tyto roztoky se připravují před samotnou analýzou vzorku v laboratoři. Jedná se o derivatizační činidlo, interní standard a standardní roztoky.

Derivatizační činidlo slouží k přeměně látek na sloučeniny, které mají vlastnosti vhodné pro chromatografii. Těmito vlastnostmi, při plynové chromatografii, jsou těkavost a stabilita. Činidlo se připraví smísením 100 µl pentafluorobenzoylchloridu a 900 µl cyklohexanu.

Interní standard je látka, které se přidává ve známém a konstantním množství k neznámému vzorku a ke standardním vzorkům za účelem kalibrace. Zásobní roztok interního standardu vzniká z 50 µl cyklohexylaminu a 4950 µl cyklohexanu. Před použitím se zásobní roztok ještě upraví. 50 µl zásobního roztoku se smísí s dalšími 4950 µl cyklohexanu.

Standardní roztoky jsou roztoky, které obsahují známé množství stanovované látky. Proměřují se před měřením pro vytvoření kalibrační křivky. Používají se standardní roztoky amfetaminu a metamfetaminu o celkovém objemu 1 ml. Tyto roztoky se připravují v různých koncentracích. Např: smísením 3 µl metamfetaminu (ze zásobního roztoku 10 mg/ml) s 997 µl vody vznikne standardní roztok o koncentraci 30 ng/ml metamfetaminu.

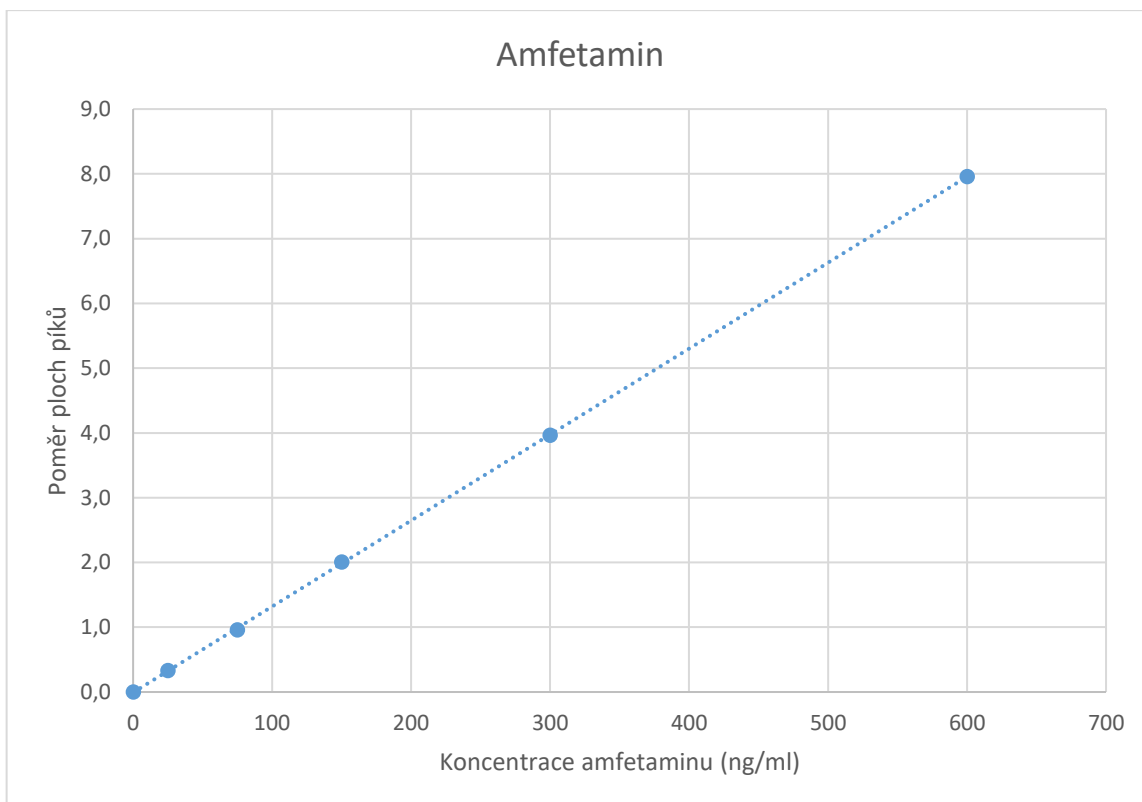
5.1.3 Kalibrace přístroje

K standardním roztokům o známé, ale různé koncentraci se přidá konstantní objem interního standardu o konstantní a známé koncentraci. Z poměru ploch standardního roztoku a interního standardu a ze známé koncentrace standardu vytvoříme kalibrační křivku amfetaminu (obrázek 11) a metamfetaminu (obrázek 12).

Tabulka 3: Měření poměru ploch píků standardního roztoku a interního standardu pro kalibraci přístroje na amfetamin

Amfetamin		
Stand. vzorek	Koncentrace (ng/ml)	$A_{(ana)}/A_{(is)}$
1	0	0
2	25	0,33
3	75	0,96
4	150	2,01
5	300	3,96
6	600	7,96

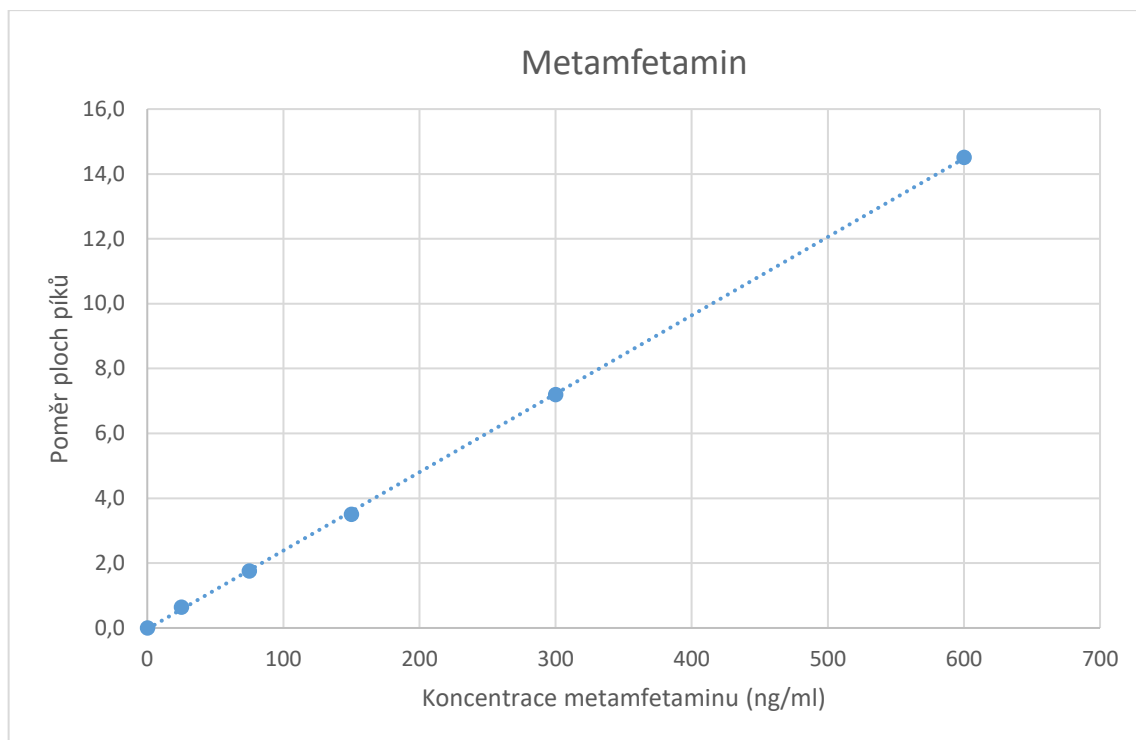
$A_{(ana)}/A_{(is)}$: Objem plochy po píkem měřeného analytu ku objemu plochy pod píkem interního standardu.



Obrázek 11: Závislost poměru ploch píkú na koncentraci amfetaminu ve vzorku

Tabulka 4: Měření poměru ploch píkú standardního roztoku a interního roztoku pro kalibraci přístroje na metamfetamin

Metamfetamin		
Stand. vzorek	Koncentrace (ng/ml)	$A_{(ana)}/A_{(is)}$
1	0	0
2	25	0,64
3	75	1,76
4	150	3,50
5	300	7,20
6	600	14,51



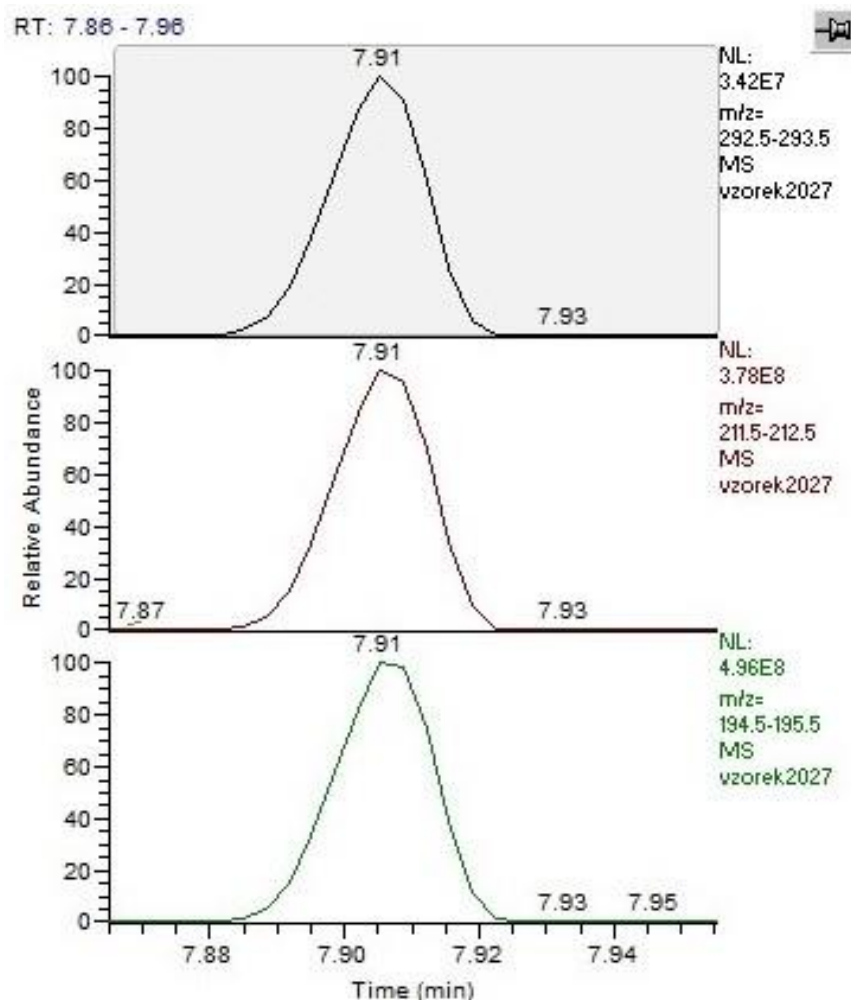
Obrázek 12: Závislost poměru ploch píkú na koncentraci metamfetaminu ve vzorku

5.1.4 Analýza vzorku

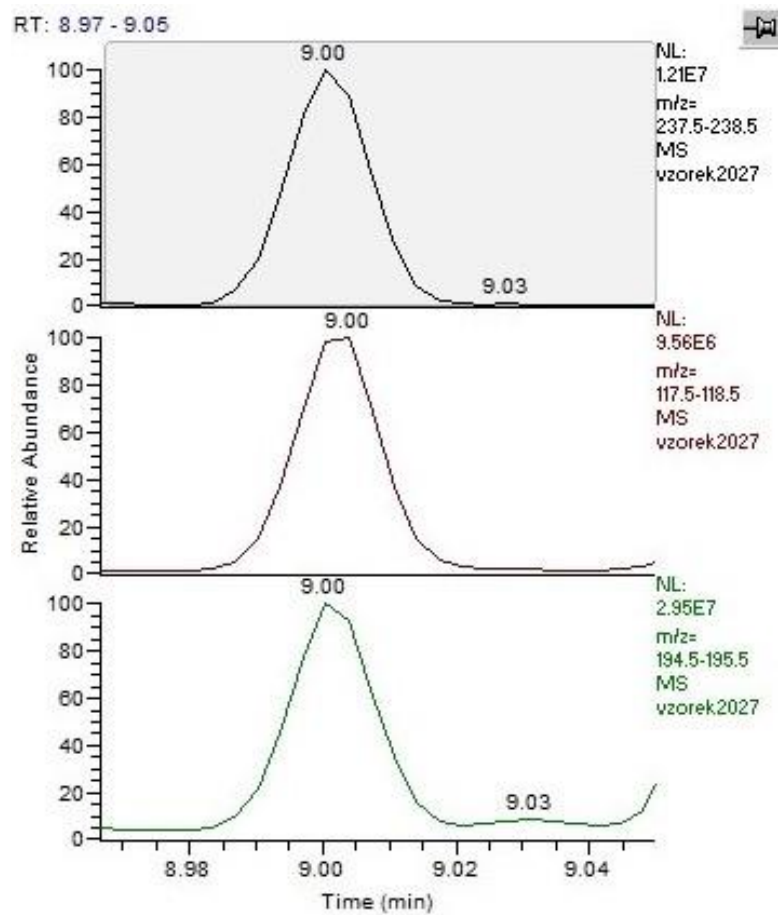
Vzorek byl analyzován plynovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií. Jako nosný plyn bylo použito helium, které je vstřikováno pomocí vysokotlakých čerpadel ze zásobní tlakové lahve. Plynová chromatografie byla prováděna na přístroji typu Trace 1300 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Pro hmotnostní spektrometrii byl použit ISQ LT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Kolona použitá v GC byla typu Rxi-5ms (Restek, Bellefonte, USA). Stacionární fáze nacházející se v koloně je difenyldimethylpolysiloxan. Rozměry kolony jsou 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm .

Před samotným měřením vzorků probíhá měření kontrolních vzorků. Jako pozitivní kontrola se používá vzorek amfetaminu nebo metamfetaminu v rozmezí koncentrací 10 – 600 ng/ml. Negativní kontrolou je vzorek vody bez interního standardu. Následné měření, již neznámých vzorků, probíhá porovnáváním neznámého vzorku pacienta s přidavkem interního standardu se vzorkem standardního roztoku s přidavkem interního standardu.

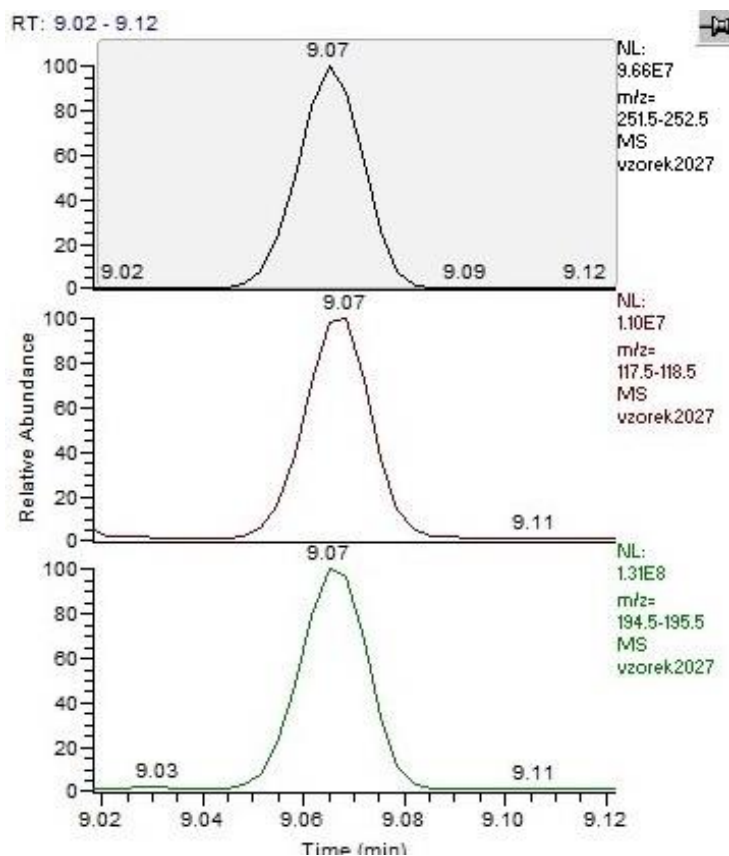
Na následujících obrázcích jsou vidět výsledky vyšetření vnitřního standardu (obrázek 13) a vyšetření vzorku amfetaminu (obrázek 14) a metamfetaminu (obrázek 15). Retenční čas interního standardu je 7,91 min. Retenční čas amfetaminu odpovídá 9,01 min a metamfetaminu 9,07 min. Aby bylo možné vzorek pokládat za pozitivní, musí se píky vytvořit pro všechny tři fragmenty se stejným m/z. Retenční čas všech tří píků musí být stejný. Podle retenčního času můžeme určit, o jakou látku se jedná. Stejně tak u interního standardu se musí shodovat všechny tři fragmenty m/z a retenční čas musí odpovídat, aby se vyšetření dalo považovat za validní. U tohoto vyšetření jsou zřejmé tři stejné píky u interního standardu se správným retenčním časem. To značí, že přístroj byl správně připraven a kalibrován a toto vyšetření je validní. Díky tomu, že interní standard vyšel správně, můžeme s jistotou říct, že pacient je pozitivní na určité látky. Podle retenčních časů následně určíme, o jaké látky se jedná.



Obrázek 13: Proměření vnitřního standardu



Obrázek 14: Proměření vzorku amfetaminu



Obrázek 15: Proměření vzorku metamfetaminu

Retenční čas: je to doba průchodu látky kolonou; tj. doba od nástřiku látky až po dosažení píku na detektoru látek.

5.2 Vyhodnocení výsledků

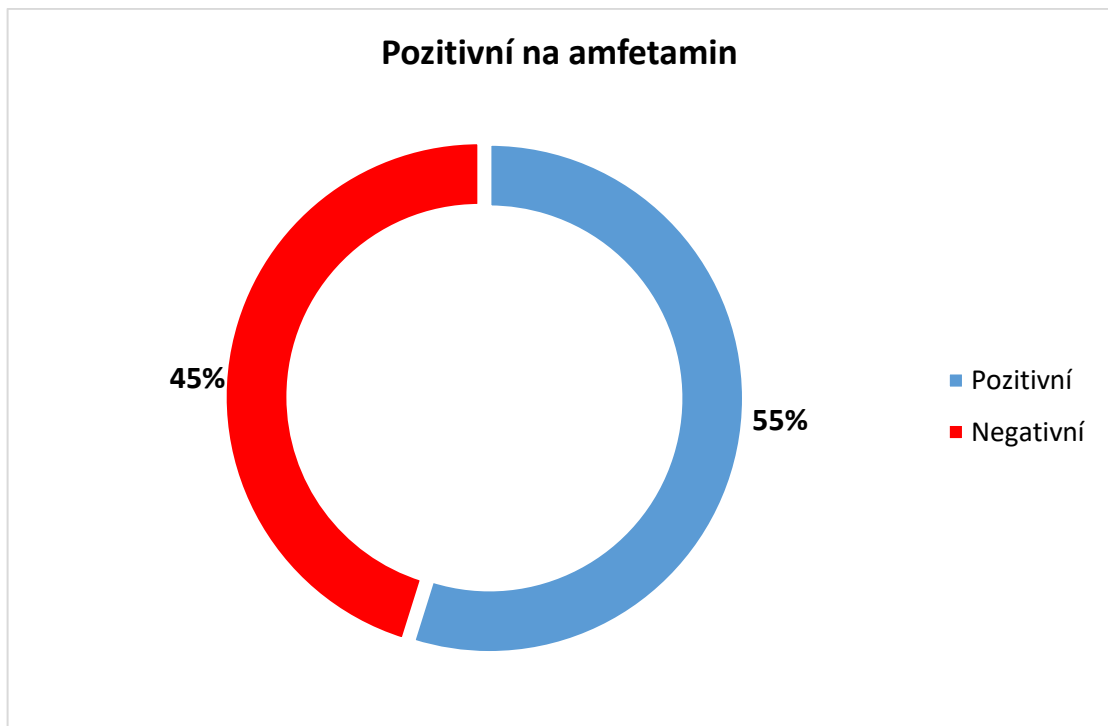
V Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Most se za jeden rok (druhá polovina roku 2020 a první polovina roku 2021), v období vyšetřování vzorků pro bakalářskou práci, narodilo 1026 dětí. V nemocnici Krajská zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov, o. z. se narodilo 1241 dětí. Vzorků mekonia, bylo za toto období, posláno do laboratoře 31. Všechny tyto vzorky byly vyšetřeny na přítomnost amfetaminu a metamfetaminu. Výsledky vyšetření jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 5: Výsledky vyšetření přítomnosti amfetaminu a metamfetaminu v mekoniu

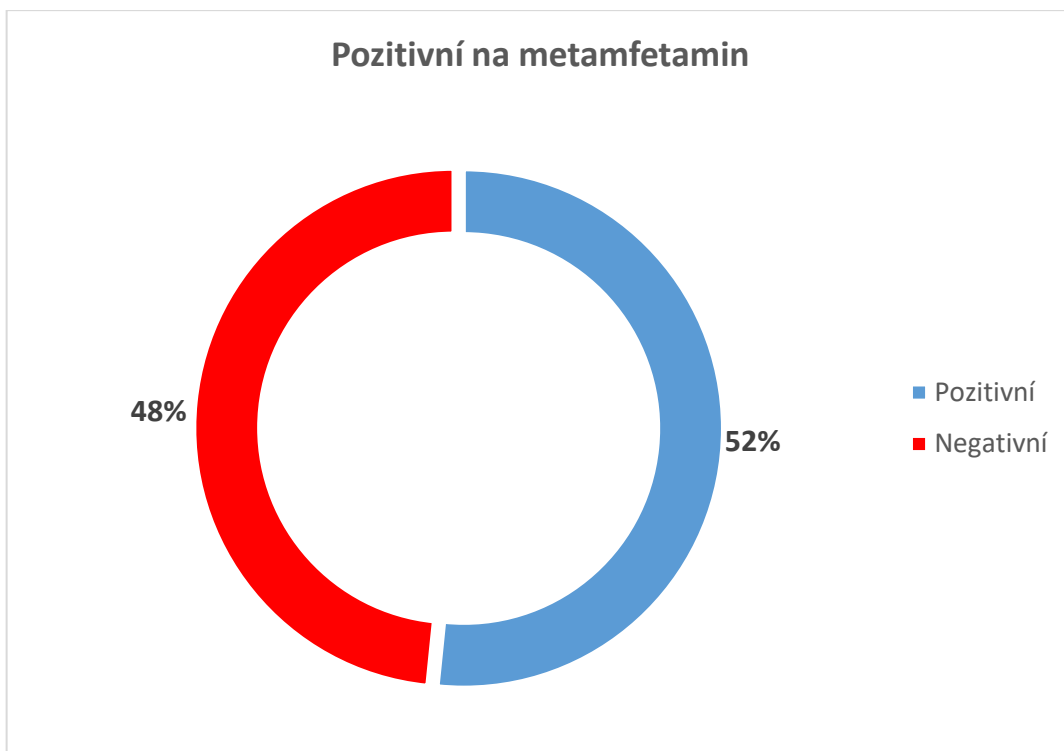
Pacient	Amfetamin	Metamfetamin
1	pozitivní	pozitivní
2	pozitivní	pozitivní
3	negativní	negativní
4	negativní	negativní
5	pozitivní	pozitivní
6	negativní	negativní
7	pozitivní	pozitivní
8	negativní	negativní
9	negativní	negativní
10	negativní	negativní
11	negativní	pozitivní
12	negativní	negativní
13	pozitivní	pozitivní
14	pozitivní	negativní
15	pozitivní	pozitivní
16	negativní	negativní
17	pozitivní	pozitivní
18	negativní	negativní
19	pozitivní	pozitivní
20	negativní	negativní
21	pozitivní	pozitivní
22	pozitivní	pozitivní
23	pozitivní	pozitivní
24	pozitivní	pozitivní
25	negativní	negativní
26	pozitivní	pozitivní
27	pozitivní	negativní
28	negativní	negativní
29	pozitivní	pozitivní
30	negativní	negativní
31	pozitivní	pozitivní

Z výsledků byly vytvořeny grafy vzorků pozitivních na amfetamin, pozitivních na metamfetamin, pozitivních na obě látky a pozitivních alespoň na jednu z látek. Amfetamin byl potvrzen celkem v 17 z 31 vzorků. Pozitivních vzorků tedy bylo 55 % (obrázek 16). Metamfetamin byl pozitivní v 52 % případů, tedy celkem v 16 vzorcích (obrázek 17). Pozitivita na obě látky se potvrdila v 48 % vzorků (obrázek 18). Vzorky pozitivní alespoň na jednu látku byly prokázány 58 %. Celkem tedy u 18 pacientů z 31 byl pozitivní nález na amfetamin nebo metamfetamin (obrázek 19). Vzorky vyšetřovány

v Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Most o.z. se sbírají z Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Most o.z. a z Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov. V Mostě se za rok narodilo 1026 dětí a v Chomutově 1241 dětí. Z celkem 2267 dětí bylo 18 pozitivních alespoň na jednu z vyšetřovaných látek, tedy na amfetamin nebo metamfetamin, což odpovídá 0,79 % (obrázek 20).



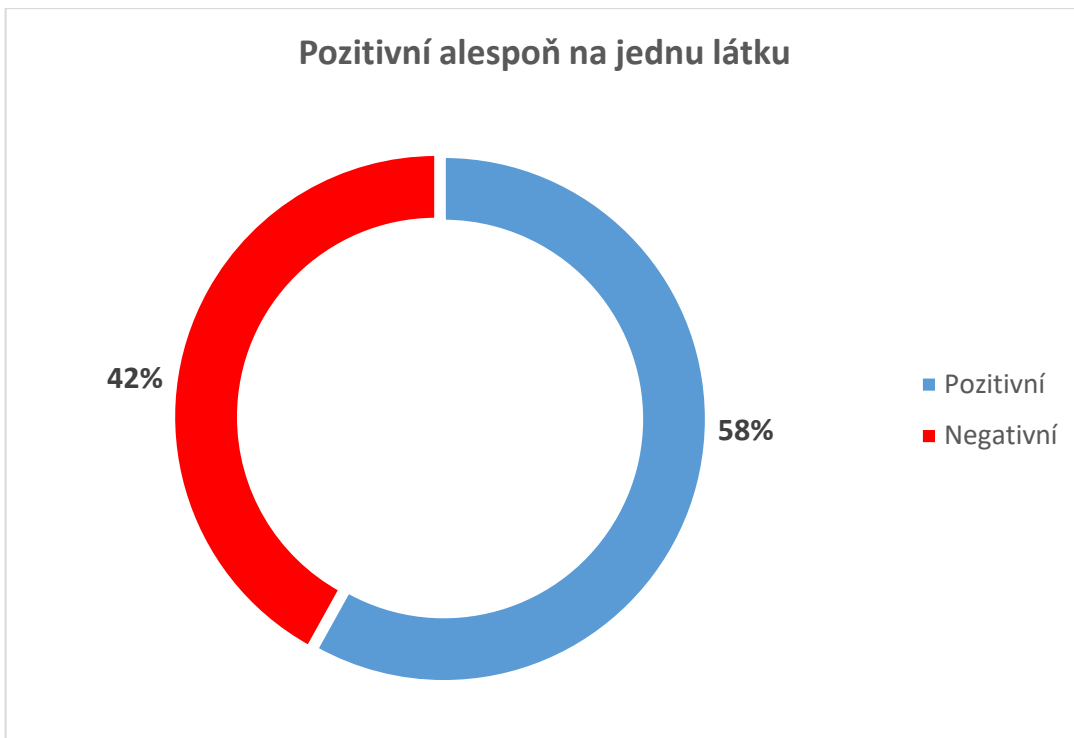
Obrázek 16: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních na amfetamin



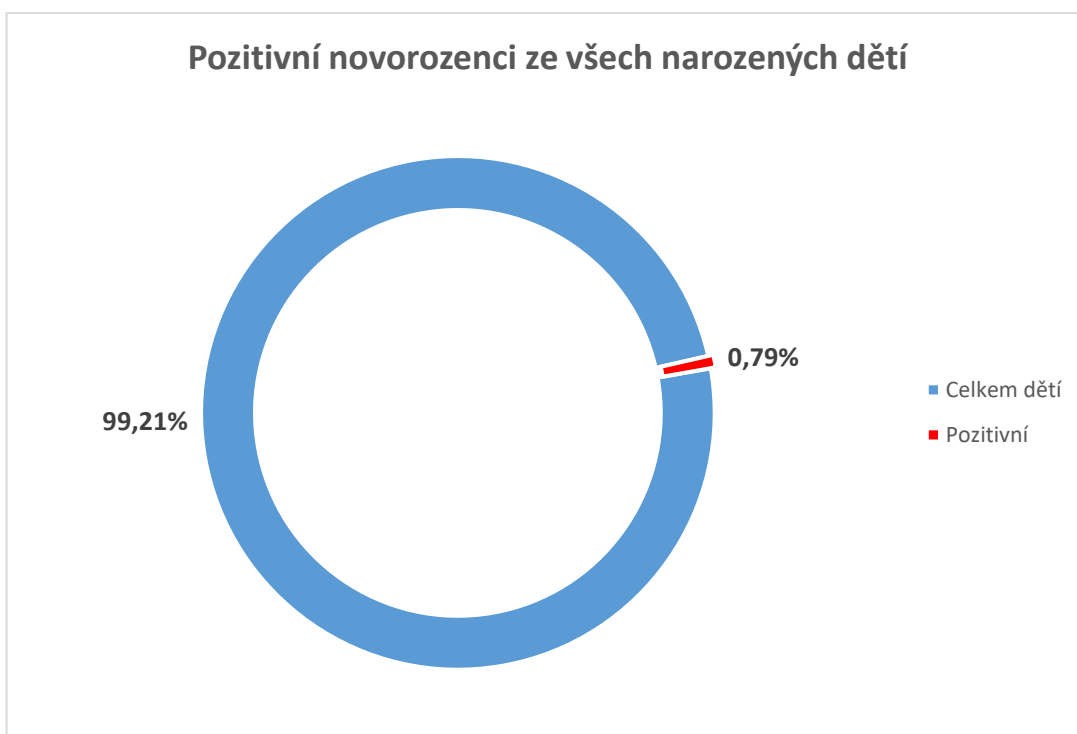
Obrázek 17: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních na metamfetamin



Obrázek 18: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních na amfetamin a metamfetamin zároveň



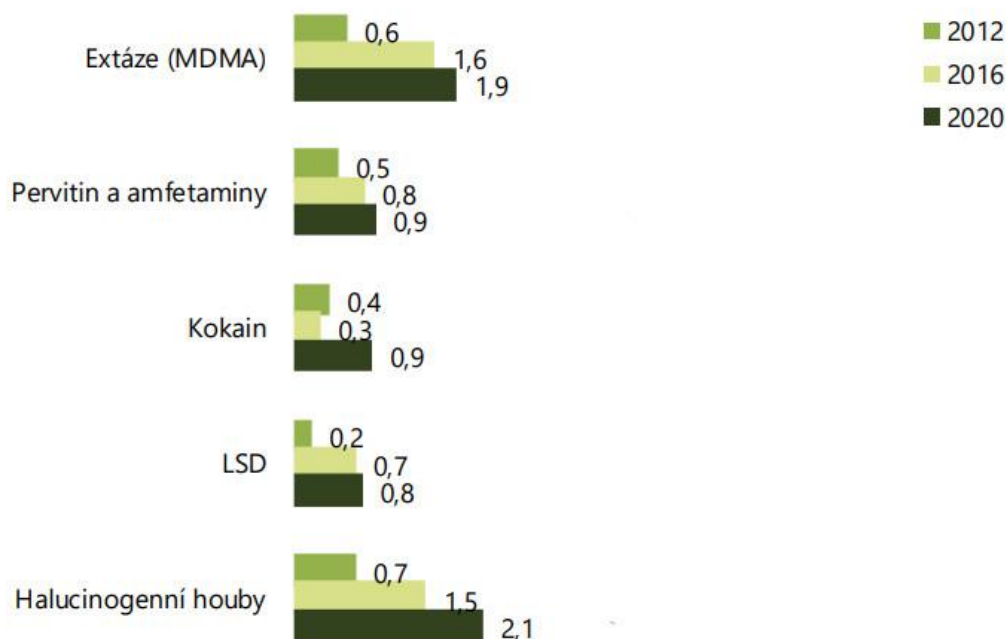
Obrázek 19: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních alespoň na jednu z látek – amfetamin nebo metamfetamin



Obrázek 20: Procentuální zastoupení pozitivních dětí ze všech dětí narozených v nemocnici

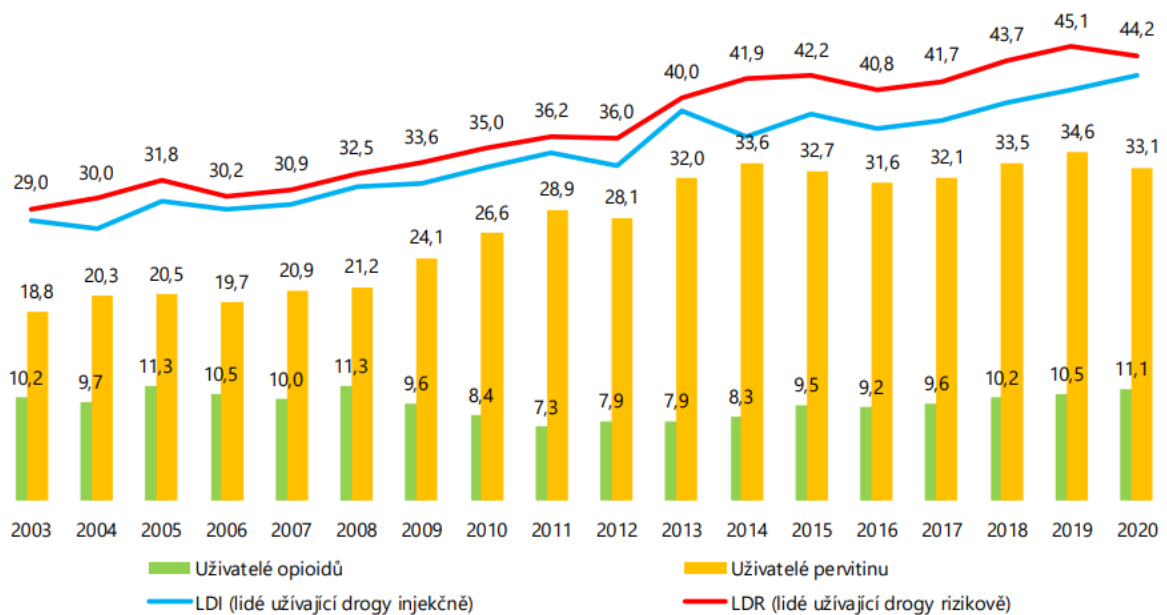
6 DISKUZE

Zkušenost s nelegálními návykovými látkami má v České republice, k roku 2020, 27,2 % lidí nad 15 let. Nejvíce se jedná o kanabinoidy. Druhou látkou, kterou lidé v životě nejčastěji užíli je extáze, následují lysohlávky, pervitin, LSD a kokain. Ve srovnání se studií v roce 2012 a 2016 se užívání návykových látek neustále zvyšuje (obrázek 21). [27]



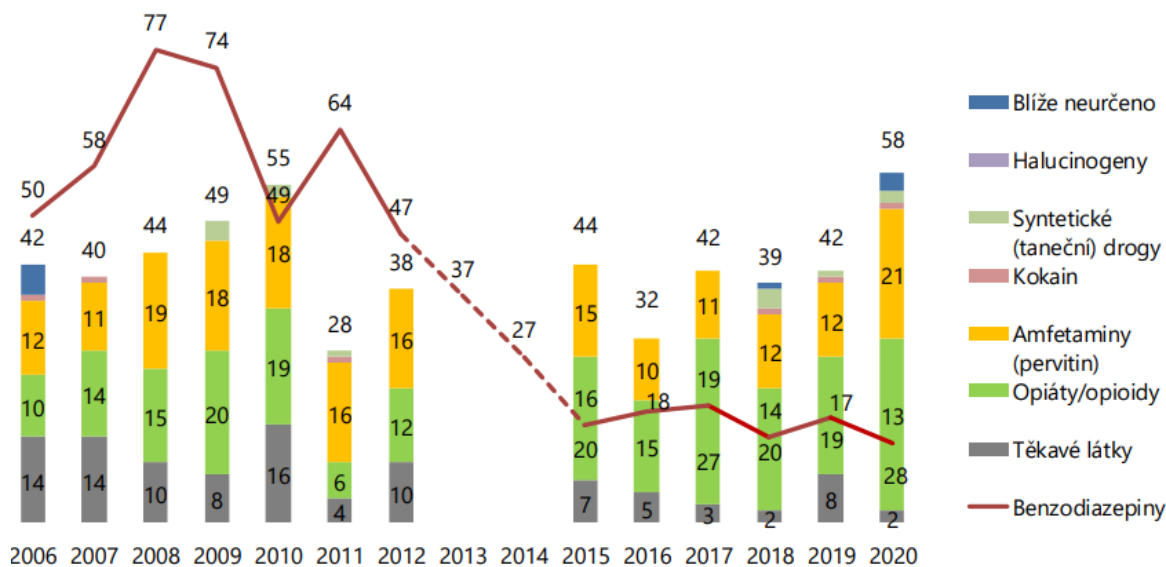
Obrázek 21: Trendy užívání návykových látek [28]

V České republice užívá pervitin nebo opioidy odhadem 44 tisíc lidí, z toho 42 tisíc intravenózně. Z celkových uživatelů si 33 tisíc lidí aplikuje pervitin. Nejvíce intravenózních uživatelů se objevuje v Praze a v Ústeckém kraji [27], ve kterém se odhaduje 5 600 uživatelů pervitinu [28]. Žen užívajících pervitin je třetina z celkového počtu. V roce 2020 klesl počet rizikových uživatelů, jelikož klesl celkový počet uživatelů pervitinu (obrázek 22). Za posledních 12 měsíců před studií užilo pervitin necelé 1 % dospělé populace. [27]



Obrázek 22: Střední hodnoty prevalenčních odhadů rizikových uživatelů pervitinu a opioidů 2003 – 2020 [27]

S užíváním drog jsou spojené určité socioekonomické ukazatele. Drogově závislí mají často finanční problémy, problémy s bydlením a nestabilní zaměstnání. [28] Při studii Emanuela Oga 20 % těhotných žen uvedlo užívání návykových látek partnerem a 45 % užívání návykových látek rodiči. Celkem 51 % uvedlo užívání návykových látek rodiči nebo partnerem. Následně byla u 21 % těchto těhotných žen prokázána přítomnost návykových látek v moči. [29] Spousta drogově závislých, užívajících drogy rizikově, se vyskytla v nízkoprahovém programu. Z těchto lidí 70 % mělo nestabilní bydlení, 30 % nemá průkaz zdravotní pojišťovny a 20 % nemá ani občanský průkaz. Přes 80 % bylo zadluženo. Nemocí HIV onemocní méně než 1 %, za rok 2020 se jednalo o 14 případů. Hepatitidou B onemocnělo 5 lidí a hepatitidou C asi 420 lidí. Smrt vlivem pervitinu a opioidů je méně častá než 1 %, přesto ročně umírá na předávkování několik desítek lidí (obrázek 23). [27] Úmrtnost oproti populaci neužívající návykové látky, je u pervitinu 6x vyšší a u opioidů 12x vyšší. Nestabilní bydlení, finanční problémy a zdravotní problémy jsou většinou viditelné na první pohled. Proto je záchyt těhotných závislých na návykových látkách možný i bez předchozích vyšetření na jejich přítomnost.

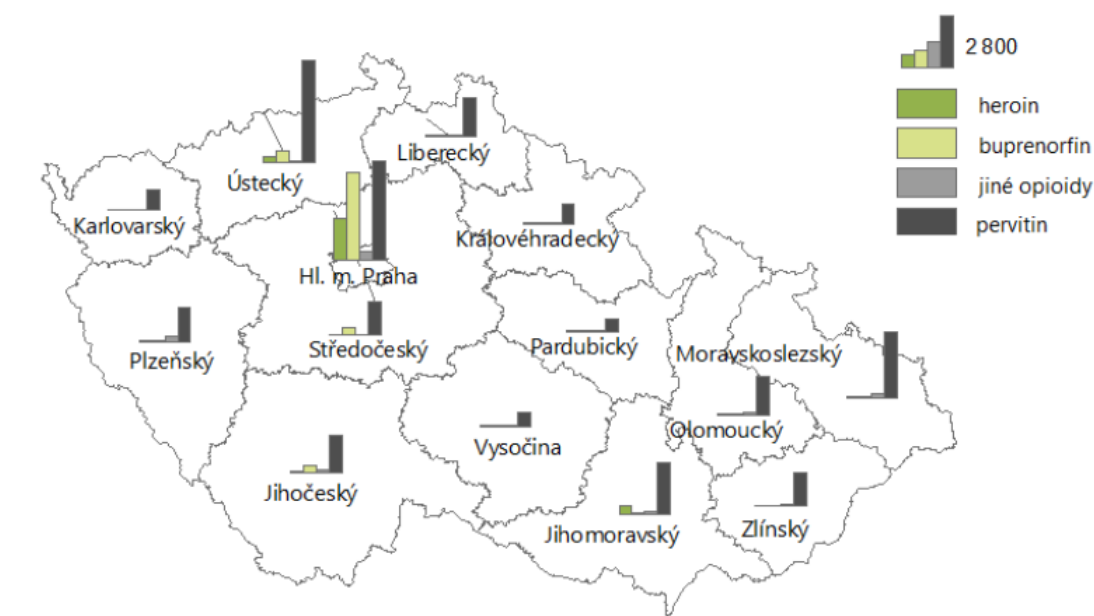


Obrázek 23: Počet smrtelných předávkování různými návykovými látkami [27]

Všechna tato data se týkají celé České republiky. Naše vzorky tudíž nejsou reprezentativní, jelikož byly všechny z Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Most, o.z. nebo z Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z. a nemusí tedy odpovídat celorepublikovému průměru. Nadměrné užívání návykových látek v Ústeckém kraji (obrázek 24) může být způsobeno větším počtem Romů. Podle dotazníkové studie z roku 2020, je mezi Romy 2-6x více uživatelů návykových látek, ať už nikotinu, alkoholu nebo nelegálních návykových látek. Tito Romové uvedli v dotaznících, že nejvíce z nelegálních látek užívají pervitin (obrázek 25). Například v lokalitě Janov v Ústeckém kraji, sociální protidrogová poradna organizace Drug-Out Klub odhaduje, že až 80 % dospělé populace zde užívá nelegální návykové látky. [28]

Kraj	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
										Počet	%
Praha	6 900	9 200	9 000	10 000	9 500	10 300	10 500	12 400	12 600	13 000	29,4
Středočeský	2 100	2 500	3 100	2 300	2 500	2 400	2 300	2 200	2 400	2 300	5,2
Jihočeský	1 300	2 000	2 800	2 800	2 900	2 700	2 500	2 900	2 600	2 500	5,7
Plzeňský	1 900	1 300	1 400	1 400	2 200	1 900	2 300	2 700	2 900	2 200	5,0
Karlovarský	1 200	1 900	1 700	1 900	1 500	1 800	1 300	1 300	1 200	1 200	2,7
Ústecký	6 200	4 600	5 900	6 800	6 000	6 500	6 700	6 500	6 800	6 600	14,9
Liberecký	2 800	1 800	2 500	2 900	2 500	2 200	2 300	1 800	2 000	2 100	4,8
Královéhradecký	1 100	1 100	1 100	1 100	1 200	1 000	1 000	1 200	1 300	1 200	2,7
Pardubický	400	1000	600	600	400	400	500	700	900	800	1,8
Vysočina	600	800	1300	1300	900	900	900	1 100	1 000	900	2,0
Jihomoravský	4 000	2 700	3 100	3 100	3 300	3 200	3 100	3 100	3 400	3 400	7,7
Olomoucký	3 200	2 400	3 000	2 900	2 600	2 400	2 400	2 000	2 000	2 200	5,0
Zlínský	2 500	1 800	1 900	2 100	1 900	1 800	1 900	2 000	2 000	1 800	4,1
Moravskoslezský	2 000	3 000	2 500	2 800	4 800	3 500	4 100	3 700	3 900	4 000	9,0
Celkem ČR	36 200	36 000	40 000	41 900	42 200	40 800	41 700	43 700	45 100	44 200	100,0

Obrázek 24: Odhadované počty rizikových uživatelů drog [28]



Obrázek 25: Počet lidí užívajících rizikově drogy [28]

I přesto že návykové látky prokazatelně užívají více muži, tak i spousta žen má zkušenost nebo je závislá. Drogy se dotýkají hlavně mladší generace, tedy žen v reprodukčním věku. K účelům této bakalářské práce se vyšetřovalo mekonium. Vzorky se vyšetřují na přítomnost amfetaminu a metamfetaminu. Tyto látky patří mezi nejužívanější drogy a vyvolávají novorozenecký abstinční syndrom. Pacientky často kombinují nelegální látky s nikotinovými výrobky, nebo kombinují nelegální látky s nikotinovými výrobky a alkoholem. Růstové faktory novorozence, jako porodní

hmotnost, obvod hlavičky a délka plodu mohou být také ukazatelé užívání návykových látek v těhotenství. Podle odhadu až 20 % těhotných žen v ČR užívá návykové látky během těhotenství, ať už se jedná o nelegální látky, nikotin nebo alkohol. Dostupné studie drogově závislých těhotných mohou být podhodnoceny, z důvodu strachu žen přiznat závislost. [29]

K detekci amfetaminů se může použít také Ramanova spektrometrie. Jedná se o nedestruktivní kvalitativní analýzu. Můžeme je také stanovovat infračervenou spektrometrií, což je rychlá metoda používaná pro kvalitativní i kvantitativní analýzu. [31]

Celkem zkoumaných vzorků mekonia bylo 31 a tyto vzorky byly posbírané za období jednoho roku. Lékař neprovádí před posláním vzorku screening návykových látek a vzorky posílá, pokud má podezření abúzu drog matkou. I přesto, že vzorky se posílají bez předchozích testů, pozitivních vzorků na amfetamin bylo 55 % a na metamfetamin, tedy pervitin, 52 %. Na obě látky zároveň, tedy na amfetamin i metamfetamin byl pozitivních 48 % dětí. Alespoň na jednu látku, amfetamin nebo metamfetamin, bylo pozitivních 58 % vzorků mekonia. Vzorky jsou posbírané z Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Most, o.z. a z Krajské zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z. Za rok, kdy byly posbírané vzorky, se v těchto nemocnicích narodilo celkem 2267 dětí. Ze všech těchto dětí byly 0,79 % pozitivních na amfetamin nebo metamfetamin.

Každý rok je v ČR kolem 110 000 porodů. Ročně se uskuteční v průměru 350 porodů drogově závislých žen. [30] Procentuální zastoupení celorepublikového počtu novorozenců narozených závislým ženám je 0,318 %. Celorepublikový průměr je tedy nižší než průměr vyšetření pro tuto bakalářskou práci. Tímto můžeme souhlasit s tvrzením, že Ústecký kraj se řadí do popředí krajů s vysokým počtem závislých.

7 ZÁVĚR

Počet lidí užívajících návykové látky stoupá. Stoupá tedy i počet žen v reprodukčním věku užívajících návykové látky. Celkový počet uživatelů pervitinu v ČR tvoří 33 tisíc lidí. Žen bývá zpravidla třetina celkových uživatelů, zbylé dvě třetiny tvoří muži. Žen užívajících pervitin je tedy 11 tisíc, z toho převážná většina jsou ženy v reprodukčním věku. Největší problém s uživateli drog je v Praze a v Ústeckém kraji.

Čím více je uživatel drog, tím více je žen užívajících návykové látky v těhotenství. I přesto že většina žen ví o následcích drog na plod a na průběh těhotenství, stejně látky užívají. Každý rok se setkáváme s více a více porody uživatelů drog. Tyto děti mohou mít následně soubor příznaků odpovídajících abstinčnímu syndromu.

Pokud novorozenec tyto příznaky vykazuje nebo pokud matka vykazuje příznaky abúzu drog, posílá se na vyšetření mekonium. Tento biologický materiál dokáže ukázat expozici návykovým látkám od začátku 2. trimestru. Mekonium se po předchozí úpravě vyšetřuje plynovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií.

Naše výsledky na přítomnost drog mekonia ukázaly na porod ženám užívajících návykové látky v 0,79 % případů. Celorepublikový průměr tvoří 0,32 % případů těchto porodů. Tímto jsme dokázali, že v Ústeckém kraji je opravdu větší problém s užíváním návykových látek a s užíváním těchto látek v těhotenství.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CNS – centrální nervová soustava

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace

FAS – fetální alkoholový syndrom

GC – plynová chromatografie

GIT – gastrointestinální trakt

GC-MS – plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií

HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti

HPLC – vysokoučinná kapalinová chromatografie

LSD – diethylamid kyseliny lysergové

MDMA – methylenedioxyamfetamin, extáze

NAS – novorozenecký abstinenční syndrom

RIA – radioimunoanalýza

SIDS – syndrom náhlého úmrtí kojence

THC – tetrahydrokanabinol

TLC – chromatografie na tenké vrstvě

UV – ultrafialové

VVV – vrozené vývojové vady

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] VELEMÍNSKÝ, Miloš a Blanka ŽIŽKOVÁ, ed. *Péče o těhotné ženy užívající psychotropní látky v těhotenství*. Praha: Triton, 2008, str. 15–131. ISBN 978-80-7387-095-9.

[2] WILSON, J. a Jr. THORP. *Substance abuse in pregnancy* [online]. 2008. Wetheral: The global library of women's medicine, 2008 [cit. 2022-05-04]. 1756-2228. Dostupné z: doi:10.3843

[3] VAVŘINKOVÁ, Blanka a Tomáš BINDER. *Návykové látky v těhotenství*. Praha: Triton, 2006, str. 20–40. ISBN 80-7254-829-8.

[4] PRICE, Hayley R., Abby C. COLLIER a Tricia E. WRIGHT, *Screening Pregnant Women and Their Neonates for Illicit Drug Use: Consideration of the Integrated Technical, Medical, Ethical, Legal, and Social Issues*, online, *Frontiers in Pharmacology*, ed. 2018, ročník 2018, číslo 9, Přístupné z: doi:doi.org/10.3389/fphar.2018.00961, ISSN 1663-9812.

[5] BALÍKOVÁ, Marie. *Forenzní a klinická toxikologie: laboratorní toxikologická vyšetření*. Druhé, doplněné vydání. Praha: GALÉN, 2017, str. 65–105. ISBN 978-80-7492-304-3.

[6] PROKEŠ, Jaroslav. *Základy toxikologie: obecná toxikologie a ekotoxikologie*. Praha: Galén, c2005, str. 19–34. ISBN 80-7262-301-X.

[7] LINHART, Igor. *Toxikologie: interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. 2. upravené a rozšířené vydání. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2014, str. 55–121. ISBN 978-80-7080-877-1.

[8] BALÍKOVÁ, Marie. *Forenzní a klinická toxikologie: laboratorní toxikologická vyšetření*. Druhé, doplněné vydání. Praha: GALÉN, 2017, str. 11–37. ISBN 978-80-7492-304-3.

[9] VRZAL, Radim. *Základy toxikologie*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014, str. 17–49. ISBN 978-80-244-4103-0.

- [10] MCGACHY, Lenka, Pavla TOMÁŠOVÁ a Zuzana ROŠKOVÁ. *Toxikologie a ekotoxikologie I*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2021, str. 24–50. ISBN 978-80-7592-097-3.
- [11] ŠPLÍCHALOVÁ, A., HRNČÍŘ, K., TOMĚŠOVÁ, Z., AMBRÚŽOVÁ, N., JAŠURKOVÁ O., KUBÁTKOVÁ, I., MARTINKOVÁ, L., PALAKIOVÁ, D., HORÁKOVÁ I.: *Problematika drog v pracovně-lékařské péči* [prezentace]. Ostrava: Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, 16. 4. 2009. [cit. 7. 5. 2022]. Dostupné z:
http://www.szu.cz/uploads/documents/cpl/Materily_ze_seminaru/Materialy_2009/spl_ichalova-16.4
- [12] PROKEŠ, Jaroslav. *Základy toxikologie: obecná toxikologie a ekotoxikologie*. Praha: Galén, c2005, str. 181–227. ISBN 80-7262-301-X.
- [13] KALINA, Kamil. *Klinická adiktologie*. Praha: Grada Publishing, 2015. Psyché (Grada), str. 33–88. ISBN 978-80-247-4331-8.
- [14] LINHART, Igor. *Toxikologie: interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. 2. upravené a rozšířené vydání. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2014, str. 283–324. ISBN 978-80-7080-877-1.
- [15] KARCH, Steven B. *Drug abuse handbook* [online]. Boca Raton: CRC Press, 1997, 1–60, 174 - 176 [cit. 2022-05-04]. ISBN 0-8493-2637-0. Dostupné z:
https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=MFbm2SRUUNsC&oi=fnd&pg=PA1&dq=drug+abuse+handbook&ots=e96faP6i8F&sig=vPESd7IjHuPOR3B5jLs63_n41JA&redir_esc=#v=onepage&q=drug%20abuse%20handbook&f=false.pdf
- [16] BINDER, Tomáš. *Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných peripartálních stavů*, ed. 1, Grada Publishing, 2020, str. 235–241. ISBN 978-80-271-1802-1
- [17] PROKEŠ, Jaroslav. *Základy toxikologie: obecná toxikologie a ekotoxikologie*. Praha: Galén, c2005, str. 103–107. ISBN 80-7262-301-X.

- [18] BINDER, Tomáš a Blanka VAVŘINKOVÁ. *Těhotná v ordinaci negynekologa*. Praha: Mladá fronta, 2011. Aeskulap, str. 131–147. ISBN 978-80-204-2518-8.
- [19] ROZTOČIL, Aleš. Nemoci v těhotenství. In: Roztočil A., Binder T., Peschout R., Majer J., Vavřinková B., Huvar I., Kučera M. *Porodnictví v kostce*. Praha: Grada Publishing, 2020, str. 187–319. ISBN 978-80-271-2098-7.
- [20] STRAŇÁK, Zbyněk a Jan JANOTA. *Neonatologie*. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap, str. 16–23. ISBN 978-80-204-3861-4.
- [21] ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. Praha: Grada, 2008, str. 242–246. ISBN 978-80-247-1941-2.
- [22] LEBL, Jan. *Klinická pediatrie*. Praha: Galén, c2012, str. 20–21. ISBN 978-80-7262-772-1.
- [23] ŠTULÍK, Karel a kol. *Analytické separační metody*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2004, str. 10–242. ISBN 80-246-0852-9.
- [24] VOLKA, Karel. *Analytická chemie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 1995, str. 151–223. ISBN 80-7080-227-8.
- [25] OPEKAR, František. *Základní analytická chemie pro studenty, pro něž analytická chemie není hlavním studijním oborem*. Praha: Karolinum, 2002. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0553-8.
- [26] VŘEŠŤÁL, Jan, ed. *Hmotnostní spektrometrie*. 2. dopl. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2000. ISBN 80-210-2283-3.
- [27] CHOMYNOVÁ, P., GROHMANNOVÁ, K., JANÍKOVÁ, B., ROUS, Z., ČERNÍKOVÁ, T., CIBULKA, J., MRAVČÍK, V. 2022. *Souhrnná zpráva o závislostech v České republice 2021 [Summary Report on Addictions in the Czech Republic in 2021]* CHOMYNOVÁ, P. (Ed.).

Praha: Úřad vlády České republiky. [2022-05-06]. ISBN 978-80-7440-293-7 [on-line, PDF]

[28] MRAVČÍK, V., CHOMYNOVÁ, P., GROHMANNOVÁ, K., JANÍKOVÁ, B., ČERNÍKOVÁ, T., ROUS, Z., CIBULKA, J., FRANKOVÁ, E., NECHANSKÁ, B., FIDESOVÁ, H., VOPRAVIL, J. 2021. *Zpráva o nelegálních drogách v České republice 2021 [Report on Illicit Drugs in the Czech Republic 2021]* MRAVČÍK, V. (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky. [2022-05-06]. ISBN 978-80-7440-274-6 [online, PDF]

[29] OGA, Emmanuel. A., Erica. N. PETERS, Katrina MARK, Kathleen TROCIN a Victoria. H. COLEMAN-COWGER, 2019. *Prenatal Substance Use and Perceptions of Parent and Partner Use Using the 4P's Plus Screener. Maternal and Child Health Journal* [online]. [cit. 2022-05-06]. DOI: 10.1007/s10995-018-2647-2. ISSN 1092-7875. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10995-018-2647-2>

[30] ZACH, Jiří. *Problematika drogových závislostí v perinatálním období* [prezentace]. Praha, 2020. [cit. 2022-05-06]. Dostupné z: https://www.ftn.cz/upload/ftn/Kliniky/Pediatric/dokumenty/TN_PED_Drogy_a_novorozenec.pdf

[31] DOBŠÍKOVÁ, Kristýna, Dita SPÁLOVSKÁ, Martin KUCHAR a Vladimír SETNIČKA. *Metamfetamin – metody spektroskopické analýzy. Forenzní vědy, právo, kriminalistika* [online]. 2019, 115–128 [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: <https://www.vfsfs.cz/periodika/forezni-vedy-2019-2.pdf>

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Vzorec amfetaminu.....	18
Obrázek 2: Vzorec metamfetaminu.....	18
Obrázek 3: Metabolismus amfetaminů.....	18
Obrázek 4: Detekční okno biologických materiálů.....	21
Obrázek 5: Rozdělení těhotných užívající návykové látky podle věku	27
Obrázek 6: Tabulka hodnocení závažnosti NAS podle Finneganové	30
Obrázek 7: Chromatogram dvousložkové směsi	32
Obrázek 8: Schéma plynového chromatografu.....	33
Obrázek 9: Schéma hmotnostního spektra acetonu	34
Obrázek 10: Vzorek smolky smíchaný s destilovanou vodou	36
Obrázek 11: Závislost poměru ploch píků na koncentraci amfetaminu ve vzorku.....	38
Obrázek 12: Závislost poměru ploch píků na koncentraci metamfetaminu ve vzorku....	39
Obrázek 13: Proměření vnitřního standardu	40
Obrázek 14: Proměření vzorku amfetaminu.....	41
Obrázek 15: Proměření vzorku metamfetaminu	42
Obrázek 16: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních na amfetamin	44
Obrázek 17: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních na metamfetamin	45
Obrázek 18: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních na amfetamin a metamfetamin zároveň.....	45
Obrázek 19: Procentuální zastoupení vzorků pozitivních alespoň na jednu z látek – amfetamin nebo metamfetamin.....	46
Obrázek 20: Procentuální zastoupení pozitivních dětí ze všech dětí narozených v nemocnici.....	46
Obrázek 21: Trendy užívání návykových látek	47
Obrázek 22: Střední hodnoty prevalenčních odhadů rizikových uživatelů pervitinu a opioidů 2003 – 2020	48
Obrázek 23: Počet smrtelných předávkování různými návykovými látkami	49
Obrázek 24: Odhadované počty rizikových uživatelů drog.....	50
Obrázek 25: Počet lidí užívajících rizikově drogy.....	50

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1: Drody vyvolávající NAS	26
Tabulka 2: Specifické příznaky NAS určitých návykových látek.....	28
Tabulka 3: Měření poměru ploch píků standardního roztoku a interního standardu pro kalibraci přístroje na amfetamin	37
Tabulka 4: Měření poměru ploch píků standardního roztoku a interního roztoku pro kalibraci přístroje na metamfetamin.....	38
Tabulka 5: Výsledky vyšetření přítomnosti amfetaminu a metamfetaminu v mekoniu .	43