Dopad opioidů a substituční léčby na kognitivní funkce

Mgr. Aneta Votavová, Mgr. Lenka Šťastná, Ph.D.
Klinika adiktologie, Všeobecná fakultní nemocnice, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Tento přehledový článek se zaměřuje na vztah mezi opioidy a kognitivními funkcemi, který může vést k významným změnám od akutních účinků až po dlouhodobé deficity. Publikované studie poukazují na narušení kognitivních funkcí, přičemž některé obtíže přetrvávají i při abstinenci. Prenatální expozice opioidům je spojena s vysokými riziky pro vývoj dítěte, zdůrazňujícími důležitost prevence a podpory těhotných uživatelek. Substituční léčba sice snižuje výskyt relapsů, avšak může nadále negativně ovlivňovat stav kognice. Rozporuplné výsledky výzkumů pramení mimo jiné z rozdílných metodik, komorbidit a socioekonomických faktorů. Přesto se u části klientů ukazuje částečná obnova kognitivních schopností po delší abstinenci nebo při stabilizované substituční terapii. Optimální přístup zřejmě spočívá v propojení substituční léčby s kognitivní rehabilitací a individuálním nastavením terapeutických postupů.

Klíčová slova: opioidy, substituční léčba, kognitivní funkce, exekutivní funkce, adiktologie, kognitivní poškození.

The impact of opioids and substitution treatment on cognitive functions

This theoretical article focuses on the relationship between opiates and cognitive functions, which can lead to significant changes ranging from acute effects to long-term deficits. Published studies indicate impaired cognitive functions, with some difficulties persisting even during abstinence. Prenatal opioid exposure is associated with high risks for child development, underscoring the importance of prevention and support for pregnant users. Although substitution treatment reduces the incidence of relapse, it may continue to negatively affect cognitive status. Contradictory research findings stem from various factors, such as differing methodologies, comorbidities, and socio-economic influences. Nevertheless, a partial restoration of cognitive abilities is seen in some clients following prolonged abstinence or during stabilized substitution therapy. The optimal approach likely involves combining substitution treatment with cognitive rehabilitation and tailoring therapeutic strategies to the individual.

Key words: opioids, substitution treatment, cognitive functions, executive functions, addictology, cognitive impairment.

Úvod

Opioidy, kam patří jak přírodní látky (morfin, kodein), tak (polo)syntetické deriváty (fentanyl, oxykodon, buprenorfin), se v medicíně hojně používají pro silnou analgezii, avšak nesou vysoké riziko závislosti. Podle nových odhadů EMCDDA (1) užívá v Evropské unii opioidy nelegálně, dlouhodobě či rizikově kolem 860–950 tisíc osob (0,3–0,4 % dospělé populace) a substituční léčbu ročně podstupuje přes 500 tisíc klientů. V ČR se dle Zprávy o nelegálních drogách (2) jedná přibližně o 9–10 tisíc rizikových uživatelů, přičemž převažuje buprenorfin (4,8 tisíc osob) a heroin (3 tisíce osob). Tato čísla odhalují závažný společen-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
Tento článek vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti HEAS, grantem č. 260-758 v rámci Specifického vysokoškolského výzkumu a v rámci institucionální podpory RVO-VFN64165 (VFN).

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(3):184-188
https://doi.org/10.36290/psy.2025.030
Článek přijat redakcí: 22. 4. 2025
Článek přijat k tisku: 8. 9. 2025

Mgr. Aneta Votavová
aneta.votavova@lf1.cuni.cz

ský i zdravotní problém s výrazným dopadem na kognitivní funkce.

Dosavadní poznatky naznačují, že dlouhodobé užívání opioidů, ať už v legální nebo nelegální podobě, může ovlivnit různé oblasti kognitivního fungování. Zatímco některé studie ukazují na možnost částečné obnovy kognitivních schopností při abstinenci nebo během substituční léčby, jiné upozorňují na trvalé následky spojené s chronickou expozicí těmto látkám.

Opioidy

Opioidy lze rozdělit na tři základní skupiny podle jejich původu: přírodní, semisyntetické a syntetické. Toto členění je založeno na způsobu výroby a chemické struktuře jednotlivých látek. Opium je zaschlá šťáva z nezralých makovic (Papaver somniferum), která obsahuje směs přirozených alkaloidů, zejména morfin a kodein. Tyto přírodní látky se tradičně označují jako opiáty a tvoří základní složku opiového extraktu. Pojem opioid je širší a zahrnuje nejen tyto přírodní látky, ale i jejich polosyntetické a plně syntetické analogy, které působí na opioidní receptory v organismu. Z hlediska mechanismu účinku opioidní látky fungují na bázi ovlivňování opioidních receptorů. Tato skupina receptorů má 3 základní podtypy, a to sice μ (mu), κ (kappa) a δ (delta). Tyto receptory se nacházejí zejména v centrální nervové soustavě (mozek a mícha), ale také v srdci, cévách, trávicím traktu či plicích. Opioidní systém hraje zásadní roli v činnosti hipokampu, klíčového pro správné fungování kognitivních funkcí. Poškození hipokampu nebo narušení jeho spojení s jinými mozkovými oblastmi vede ke zhoršení kognitivních funkcí. Ačkoliv opioidy v centrální nervové soustavě nejčastěji způsobují hyperpolarizaci neurálních membrán a snižují nervovou aktivitu, jejich působení v hipokampu se liší. V této oblasti totiž opioidy spouštějí proces disinhibice – tlumí činnost inhibičních interneuronů, což má za následek zvýšení excitace. Aktivace opioidních receptorů vyvolává řadu intracelulárních procesů, jako je potlačení aktivity adenylátcyklázy, omezení otevírání kalciových kanálů, zvýšení průtoku draslíku a stimulace proteinové kinázy C (PKC). Tyto mechanismy snižují buněčnou dráždivost a omezují přenos nervových signálů. Farmakokinetické vlastnosti, způsob distribuce do tkání a vazba na specifické receptory určují rozdíly v účincích i nežádoucích efektech jednotlivých opioidů (3).

Kognitivní poškození vlivem abúzu látek

Kognitivní funkce zahrnují soubor mentálních procesů, které umožňují vnímat, uchovávat a zpracovávat informace, rozhodovat se a plánovat chování v souladu s cíli a sociálními normami. Jsou nezbytné pro každodenní fungování a adaptaci na měnící se podmínky prostředí. Užívání návykových látek, zejména opioidů, může tyto procesy významně narušovat. Povaha a rozsah kognitivního poškození závisí na druhu užívané látky, délce jejího užívání, dávkách a individuálních charakteristikách uživatele, jako jsou věk, genetické predispozice či přítomnost komorbidit (4, 5, 6).

Nejčastěji bývá narušena schopnost udržet pozornost a soustředit se na podněty nebo úkoly po delší dobu, což se projevuje snadnou rozptýlitelností a nižší kapacitou soustředění. V oblasti paměťových procesů se popisuje zhoršení jak pracovní paměti, tak schopnosti uchovávat a vybavovat si informace z dlouhodobé paměti. Významné dopady byly zaznamenány rovněž u exekutivních funkcí, zejména v plánování, rozhodování a kontrole impulzů, což může přispívat k opakovanému užívání návykových látek. Časté bývá zpomalení psychomotorického tempa a poruchy koordinace pohybů, případně na omezení sociálně-kognitivních dovedností, například v oblasti empatie nebo interpretace sociálních situací (4, 5, 6)

Chronické užívání opioidů je tedy spojeno s vyšším rizikem narušení těchto kognitivních domén, přičemž míra poškození bývá individuální. Při stabilizované léčbě či během delší abstinence se však u některých klientů může částečně obnovit alespoň část kognitivních schopností, i když plné zotavení nemusí být vždy dosažitelné (5, 6).

Vliv opioidů na kognitivní funkce

Prenatální expozice opioidům a její důsledky

Pokud je organismus v prenatálním období vystavován těmto látkám, dochází k významnému poškození centrálního nervového systému. Novorozenci žen, které během těhotenství aktivně užívaly heroin či metadon, výrazně častěji vykazují známky opožděného vývoje a poškození kognitivních funkcí. Tato poškození následně přetrvávají až do dospělosti, manifestující se typicky deficitem v oblasti paměti, pozornosti a učení. Plod žen uživatelek návykových látek je mnohonásobně více ohrožen řadou komplikací (3, 7). Nejčastěji se jedná o tzv. intrauterinní růstovou retardaci, která bývá způsobena placentární insuficiencí a malnutricí matky. Mezi nejčastější pozdější důsledky expozice opioidům v období plodu bývá znatelný růstový deficit, narušený psychomotorický vývoj a narušení kognitivních funkcí. Nejčastěji poškozené bývají pozornost, poruchy učení, poruchy chování a poruchy percepčních schopností (8). Anbalagan et al. (7) přidávají jako typicky poškozené verbální funkce, nižší souhrnné skóre IQ, narušené všechny dimenze paměti a exekutivních funkcí.

Heroin a jeho dopad na kognitivní funkce

Chronické užívání heroinu negativně ovlivňuje řadu kognitivních funkcí, včetně prostorové orientace, paměti, strategického myšlení, plánování, zpracování emočních podnětů, koncentrace, verbálních schopností, abstraktního myšlení a psychomotorického tempa (9). Deficity v exekutivních funkcích, pozornosti a rozhodování mohou přetrvávat i po dlouhodobé abstinenci, přičemž návrat k normálním hodnotám bývá obtížný. Zvláště narušení schopnosti rozhodování je spojeno s vyšším rizikem relapsu a předčasného ukončení léčby. Toto narušení se projevuje obtížemi při vyhodnocování rizik a odměn, plánování budoucích kroků a inhibici impulzivních reakcí. Tyto deficity jsou často spojeny s dysfunkcí orbitofrontální kůry, která hraje klíčovou roli v procesech rozhodování a seberegulace. Dále změny v dopaminovém systému mohou ovlivnit motivaci a schopnost učit se z předchozích zkušeností, což přispívá k problémům v rozhodovacích procesech. Tyto kognitivní deficity mohou vést k horšímu zvládání stresových situací a zvýšené náchylnosti k impulzivnímu chování, což zvyšuje riziko relapsu a předčasného ukončení léčby (9).

Opium a jeho dopad na kognitivní funkce

Vliv dlouhodobého a pravidelného užívání opia není doposud tolik zmapován jako u ostatních funkcí. Především označují pracovní paměť za nejčastěji poškozenou a rychlost zpracování informací. Zároveň nebyly zjištěny

žádné rozdíly mezi jedinci, kteří opium užívali pouze orálně, a těmi, kteří kombinovali orální užívání a inhalaci. Studie (10) opium spojuje s destruktivním vlivem na schopnosti učení, paměť, rychlost zpracování informací a exekutivní funkce. Primárně poškozené oblasti bývají ty, které souvisejí s hipokampem a frontálními laloky mozku, které jsou klíčové pro kognitivní flexibilitu, plánování a efektivní fungování. Některé studie (11, 12) ovšem uvádějí, že stabilní a dobře nastavené dávky opioidů nemusejí vést k významnému poškození kognitivních funkcí.

Opioidní léky (chronické nemedicínské užívání) a jejich dopad na kognitivní funkce

Chronické nemedicínské užívání opioidních léků (tj. užívání mimo rámec lékařského doporučení) je spojeno s deficity v kognitivních a sociálně-kognitivních funkcích. Nejčastější deficity se pohybují v oblasti pozornosti a deklarativní paměti, přičemž nejvýraznější postižení se týká kognitivní empatie, tedy schopnosti rozpoznávat a chápat emoce druhých. Tyto deficity vykazovaly vztah k dávce užívaných opioidů. Mezi užívané látky ve výzkumném souboru patřily dihydrokodein, morfium, buprenorfin, kodein, oxykodon, tramadol, metadon, farmaceutický diamorfin a smíšené opioidy, přičemž největší zastoupení měl dihydrokodein. Na rozdíl od kognitivní empatie (schopnost pochopit, co si druhý myslí nebo jak se cítí, ale bez nutnosti tyto emoce sdílet) nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v emocionální empatii (schopnost sdílet a prožívat emoce druhého člověka, jako by byly vlastní) mezi uživateli a kontrolní skupinou. Tato zjištění zdůrazňují potřebu zaměřit terapeutické intervence na posilování sociálních dovedností, což by mohlo zlepšit léčebné výsledky a snížit riziko relapsu (13).

Silné opioidy (morfin, diamorfin, fentanyl)

Silné opioidy typu morfinu, fentanylu či diamorfinu bývají často používané u klientů ke zmírnění silných a nezvladatelných bolestí. Tyto látky prokazatelně poskytují úlevu od bolesti, nicméně mohou způsobovat vedlejší účinky včetně poškození kognitivních funkcí. Důležitým faktorem je zejména výše dávky morfinu, kterou klienti v dlouhodobém měřítku dostávají. Klienti se zvýšenou dávkou vykazují častěji poškození v oblasti psychomotorického tempa, koncentrace, pozornosti a paměti (14). Jiné výzkumné šetření (12) poukazuje, že stabilní, dobře kontrolované dávky opioidů nemusí vést k významnému poškození kognitivních schopností. Naopak přetrvávající bolest může být klíčovým faktorem přispívajícím k narušení pozornosti, paměti a exekutivních funkcí.

Obdobným způsobem píše literatura o fentanylu. Fentanyl velmi silně ovlivňuje elektronickou aktivitu mozku, což může snadno vést k útlumu dýchání ještě před ztrátou vědomí. Tyto mozkové změny mohou negativně a nekontrolovatelně poškozovat kognitivní funkce jedinců. Dlouhodobé a pravidelné užívání fentanylu způsobuje řadu molekulárních a histologických změn v cerebrální mozkové kůře, která je zodpovědná za řadu mentálních, behaviorálních a kognitivních funkcí. Z kognitivních funkcí jsou nejčastěji poškozovány paměťové a rozhodovací schopnosti (5).

Abstinence a kognitivní funkce

Studie (15) se věnovala vztahu mezi délkou abstinence a kondicí kognitivních funkcí. Zjistila, že během rané abstinence od opioidů klienti vykazují významné kognitivní deficity, zejména v oblasti pracovní paměti, exekutivních funkcí a fluidní inteligence, což studie připisuje neurobiologickým změnám spojeným s abstinenčním syndromem. Tyto deficity jsou částečně přechodné a některé zlepšení v kognitivních funkcích koreluje s počtem dnů od posledního užití opioidů. Abstinence vyvolává dysregulace v prefrontální kůře a zvýšenou aktivitu stresového systému, což může negativně ovlivnit vyšší kognitivní schopnosti. Kognitivní funkce mají tendenci se zlepšovat s delší dobou abstinence, specifické deficity, například v exekutivních funkcích, mohou přetrvávat déle.

Substituční léčba

Kontrolované podávání látek metadonu či buprenorfinu patří mezi nejrozšířenější způsoby substituční léčby závislosti na opioidech. Díky substituční léčbě dochází ke stabilizaci celkového stavu jedinců – minimalizaci výskytu abstinenčních příznaků, snižuje počet relapsů, blokuje euforické účinky nelegálních opioidů či zvyšuje sociální stabilitu. Navíc významně snižuje riziko výskytu infekčních onemocnění, jako je HIV či hepatitida typu C. Přestože dnes již víme o významných benefitech, které substituční léčba přináší, existují také negativní vedlejší důsledky této léčby, a to sice že klienti v substituční léčbě velmi často vykazují (progresivní) kognitivní poškození. Zároveň stále doposud není publikováno mnoho vědeckých studií, které by se tímto fenoménem zabývaly. Většina výzkumů se zabývá vlivem substituční léčby na retenci klientů v léčbě a snížení užívání návykových látek, méně studií zkoumá přímý vliv na kognitivní funkce (16).

Vyšší dávky především metadonu způsobují narušení epizodické paměti. Tento efekt je pravděpodobně spojen s inhibicí acetylcholinu, neurotransmiteru důležitého pro správné fungování paměti (17). Studie (18) popisuje negativní vliv substituční léčby na proces kognitivní rehabilitace. Substituční látky negativním způsobem ovlivňují zejména vnímání a orientaci

Tab. 1. *Přehled vlivu vybraných opioidních látek a forem substituční léčby na jednotlivé kognitivní domény*

Opioid	Paměť	Pozornost	Exekutivní funkce	Psychomotorika	Sociálně-kognitivní funkce
Heroin	výrazné zhoršení pracovní i dlouhodobé paměti	horší soustředění	impulzivita, problémy s plánováním	zpomalení reakcí	snížená empatie
Metadon	mírné oslabení	mírné oslabení	mírné zhoršení flexibility	mírné zpomalení	bez výrazného vlivu
Buprenorfin	méně významné změny	stabilnější pozornost	lepší profil než metadon	nepatrné zpomalení	bez výrazného vlivu
Fentanyl	pokles verbální paměti	nesoustředěnost	zhoršené rozhodování	zpomalení, útlum	nedostatečně popsáno
Morfin	mírné zhoršení	menší vliv	oslabení plánování	zpomalení	nedostatečně popsáno

Zdroj: upraveno podle (7, 9, 15), doplněno synteticky z přehledových prací citovaných v textu (5, 6, 12, 13)

jedinců. Až 60 % klientů v substituční léčbě vykazuje kognitivní poškození, a to v minimálně dvou kognitivních doménách. Jako klíčové prediktory udávají autoři polymorfní užívání návykových látek. U osob s anamnézou užívání více látek nebo s častými detoxifikacemi bylo pozorováno horší kognitivní zotavení. Nadále druh substituční látky. Buprenorfin je spojen s lepším výkonem v exekutivních funkcích ve srovnání s metadonem. Pacienti na substituční léčbě buprenorfinem vykazují rychlejší reakční časy a lepší kontrolu impulzů.

Kognitivní výkon se často odvíjí od délky substituční léčby. Studie (16) uvádí, že pravidelná, stabilní dávka substituční látky nezvyšuje riziko kognitivních deficitů. Autoři studie (19) zjistili, že u klientů s opakující se dávkou metadonu se zlepšila paměť i pozornost, ale nikoliv psychomotorické tempo či verbální plynulost. Dle studie (20) se mohou po 8–10 týdnech léčby a zejména po více než 6 měsících stabilizace zlepšit exekutivní funkce i některé verbální a vizuoprostorové schopnosti, zatímco pozornost, kognitivní flexibilita a psychomotorické tempo se zásadněji nemění.

Podle dostupných studií není u žen léčených metadonem během těhotenství prokázán vyšší výskyt vrozených vývojových vad ve srovnání s jinými opioidy. U jejich novorozenců se však častěji vyskytuje závažný neonatální abstinenční syndrom než u dětí žen užívajících heroin (8). Prenatální expozice metadonem může vést k narušení exekutivních funkcí, pozornosti a psychomotorické rychlosti, což se projevuje impulzivitou, hyperaktivitou, obtížemi při učení a horší emoční regulací. Tyto deficity mohou zesilovat socioekonomické vlivy a další rizikové faktory v těhotenství (21).

Ve studii (22) porovnávali zotavení kognitivních funkcí u uživatelů opioidů a stimulancií. Předpokládali, že psychostimulancia (např. amfetaminy, kokain) budou díky svému odlišnému působení na dopaminový systém vyvolávat výraznější poškození paměti a exekutivních funkcí, a tedy i menší zlepšení v průběhu léčby. Výsledky ukázaly, že klienti se závislostí na opioidech vykázali při léčbě výrazné zlepšení, zatímco u uživatelů psychostimulancií zaznamenáno nebylo. Psychostimulancia mají patrně větší neurotoxický potenciál, zejména v mesolimbickém systému a prefrontální kůře, což vede k závažnějším kognitivním deficitům.

Diskuze

Tento přehledový článek shrnuje dostupné poznatky o dopadech opioidů a substituční léčby na kognitivní funkce, které představují stále nedostatečně prozkoumanou oblast adiktologie a neurověd.

Některé výzkumy (5, 23) poukazují na časté poškození paměti, pozornosti, psychomotorického tempa, exekutivních funkcí a rychlosti zpracování informací, zatímco jiné (16, 17) naznačují minimální poškození nebo částečné zotavení při delší abstinenci. Tento vzájemně se posilující mechanismus spočívá v tom, že kognitivní deficit ztěžuje udržení v léčbě a zvyšuje riziko relapsů, a to jak při užívání nelegálních opioidů, tak v rámci substituční terapie. Studie (20) poukazuje na to, že substituční léčba může u některých klientů vést ke zlepšení již narušených schopností díky stabilizaci a rozvoji vyšší motivace.

Výsledky studií jsou často ovlivněny metodickými odlišnostmi a subjektivními faktory, jako je velikost výzkumných souborů nebo sebehodnocení klientů. V těhotenství se prenatální expozice metadonu pojí s vyšším rizikem kognitivních a behaviorálních deficitů u dětí, ale další aspekty, například polymorfní užívání či individuální dispozice, mohou tento efekt modifikovat (21). Dávkování, délka terapie a specifické charakteristiky klienta (psychiatrické komorbidity, socioekonomické podmínky) hrají výraznou roli při hodnocení vlivu substituce na kognitivní výkon (16, 18).

Důležitou roli v rozvoji kognitivních deficitů mohou hrát i další faktory, například silná fyzická bolest, psychické obtíže či souběžná medikace. U dlouhodobých uživatelů opioidů se navíc může vyvinout tolerance, což podle některých studií např. (17) vede ke stabilizaci kognitivních funkcí, ačkoli akutní užívání krátkodobě způsobuje deficity. Souběžné užívání jiných psychoaktivních látek, například benzodiazepinů, může tyto dopady ještě zhoršovat (24).

Celkově je vliv opioidů a substituční léčby na kognitivní funkce komplexní a závisí na řadě proměnných, včetně typu látky, délky užívání, komorbidit a sociálního kontextu. Proto je potřeba dalších longitudinálních výzkumů s důrazem na individuální variabilitu, aby se vyjasnily konkrétní mechanismy a optimalizovaly terapeutické strategie. Důkladnější porozumění těmto procesům může pomoci minimalizovat potenciální kognitivní dopady u klientů v dlouhodobé péči.

Závěr

Nelegální užívání opioidů je spojeno s výrazným narušením paměti, pozornosti a exekutivních funkcí, což zvyšuje riziko relapsu i nároky na terapeutickou intervenci. Substituční léčba (zejména metadonem a buprenorfinem) napomáhá stabilizaci klientů, avšak její vliv na kognitivní výkon zůstává nejednoznačný. Některé studie zdůrazňují zlepšení díky potlačení abstinenčních výkyvů, jiné poukazují na zhoršení paměti a psychomotoriky. Neurokognitivní impulzivita významně ovlivňuje návrat k užívání a celkovou úspěšnost léčby, proto je třeba nadále zkoumat specifické kognitivní deficity spojené s opioidy (9). Klinická praxe by mohla těžit z těsnějšího propojení substituční léčby s kognitivní rehabilitací i z individualizovaného přístupu ke každému klientovi. Budoucí výzkumy by měly systematicky porovnávat dlouhodobé dopady různých substitučních látek, hledat cílené metody rehabilitace a podporovat kognitivní zdraví spolu s udržením abstinence a snížením rizika relapsu.

LITERATURA

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2024: Heroin and other opioids – the current situation in Europe [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024 [cited 2025 Apr 19]. Available from: https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024/heroin-and-other-opioids_en

2. Chomynová P, Dvořáková Z, Grohmannová K, et al. Zpráva o nelegálních drogách v České republice 2024 [Report on Illicit Drugs in the Czech Republic 2024]. Chomynová P, editor. Praha: Úřad vlády České republiky; 2024.

3. Šlamberová R. Cognitive functions – Opioid system and gonadal hormones. Psychiatrie. 2005;9:120-4.

4. Bartoš A. Cognitive functions, activities of daily living and cognitive syndromes. Psychiatr. praxi. 2022;23(2):91-7. doi: 10.36290/psy.2022.021.

5. Alzu'bi A, Baker WB, Al-Trad B, et al. The impact of chronic fentanyl administration on the cerebral cortex in mice: Molecular and histological effects. Brain Res Bull. 2024;209:110917. doi: 10.1016/j.brainresbull.2024.110917.

6. Sanjari Moghaddam H, Shadloo B, Shahkhah H, et al. Cognitive impairment in opium use disorder. Behav Neurol. 2021;2021:5548623. doi: 10.1155/2021/5548623.

7. Anbalagan S, Falkowitz DM, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024.

8. Stará V, Lesná P, Fencl F, et al. Abstinenční syndrom novorozence a kojence a jeho léčba. Pediatrie pro praxi.

2009;10(6):382-4.
9. Psederska E, Vassileva J. Neurocognitive impulsivity in opiate users at different lengths of abstinence. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(2):1236. doi: 10.3390/ijerph20021236.
10. Ayoobi F, Bidaki R, Shamsizadeh A, et al. Impact of opium dependency on clinical and neuropsychological indices of multiple sclerosis patients. Neurol Sci. 2019;40(12):2501-7. doi: 10.1007/s10072-019-03971-8.
11. Bhatia G, Ganesh R, Kulkarni A. Cognitive impairment in opioid use disorders: Is there a case for use of nootropics? Psychiatry Res. 2023;326:115335. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115335.
12. Kozák J, Lejčko J, Fricová J, et al. Opioidy v léčbě chronické nenádorové bolesti: klinický souhrn [Internet]. 3. vyd. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2020 [cited 2025 Apr 19]. Available from: https://kdp.uzis.cz/res/guideline/18-opioidy-v-lecbe-chronicke-nenadorove-bolesti-final.pdf.
13. Kroll SL, Nikolic E, Bieri F, et al. Cognitive and socio-cognitive functioning of chronic non-medical prescription opioid users. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(12):3451-64. doi: 10.1007/s00213-018-5060-z.
14. Kamboj SK, Tookman A, Jones L, et al. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. Pain. 2005;117(3):388-95. doi: 10.1016/j.pain.2005. 06. 022.
15. Rapeli P, Kivisaari R, Autti T, et al. Cognitive function during early abstinence from opioid dependence: A comparison to age, gender, and verbal intelligence matched controls. BMC Psychiatry. 2006;6(1):9. doi: 10.1186/1471-244X-6-9.
16. Rass O, Kleykamp BA, Vandrey RG, et al. Cognitive performance in methadone maintenance patients: Effects of time relative to dosing and maintenance dose level. Exp Clin Psychopharmacol. 2014;22(3):248-56. doi: 10.1037/a0035712.
17. Curran HV, Kleckham J, Bearn J, et al. Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: A dose-response study. Psychopharmacology (Berl). 2001;154(2):153-60. doi: 10.1007/s002130000628.
18. Schulte MHJ, Cousijn J, den Uyl TE, et al. Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence after substance dependence and implications for treatment. Clin Psychol Rev. 2014;34(7):531-50. doi: 10.1016/j.cpr.2014. 08. 002.
19. Gruber SA, Tzilos GK, Silveri MM, et al. Methadone maintenance improves cognitive performance after two months of treatment. Exp Clin Psychopharmacol. 2006;14(2):157-64. doi: 10.1037/1064-1297. 14. 2.157.
20. Soyka M, Lieb M, Kagerer S, et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(6):699-703. doi: 10.1097/jcp.0b013e31818a6d38.
21. Spowart KM, Reilly K, Mactier H, et al. Executive functioning, behavioural, emotional, and cognitive difficulties in school-aged children prenatally exposed to methadone. Front Pediatr. 2023;11:1118634. doi: 10.3389/fped.2023.1118634.
22. Fjærli HH, Sømhovd MJ, Bergly TH. Difference between psychostimulant users and opioid users in recovery of cognitive impairment, measured with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA®). J Subst Use. 2021;27(6):611-5. doi: 10.1080/14659891.2021.1967487.
23. Rezapour T, Hatami J, Farhoudian A, et al. Baseline executive functions and receiving cognitive rehabilitation can predict treatment response in people with opioid use disorder. J Subst Abuse Treat. 2021;131:108558. doi: 10.1016/j.jsat.2021.108558.
24. Jang SE, Bradshaw YS, Carr DB. Comparison of the impacts of under-treated pain and opioid pain medication on cognitive impairment. Cureus. 2022;14(4):e22037. doi: 10.7759/cureus.22037.