

Methamphetamine Dependency Treatment: Topical Issues



GABRHÉLÍK, R. ¹, ŠŤASTNÁ L. ¹, HOLCNEROVÁ, P. ¹, MIOVSKÝ, M. ¹, MINAŘÍK, J. ^{1,2}

¹ Centre for Addictology, Department of Psychiatry, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic

² CADAS Sananim, o.s., Prague, Czech Republic

Citation: Gabrhelík, R., Šťastná, L., Holcnerová, P., Miovský, M., Minařík, J. (2010). Aktuální otázky léčby závislosti na metamfetaminu. *Adiktologie*, (10)2, 92–100.

SUMMARY: *Methamphetamine (pervitin) has a unique position on the Czech drug scene. The problem use of this substance entails a range of health consequences, as well as having serious implications in terms of public health. The problem users of pervitin account for two thirds of all the problem drug users in the Czech Republic. Pervitin use-related indicators such as that of lifetime prevalence have been relatively stable in the Czech Republic, with the exception of the populations of adolescents and dance party-goers. As far as treatment is concerned, the users of pervitin comprise the largest group of drug users in treatment, and their number is slowly growing. In the Czech Republic, the treatment of pervitin dependency is exclusively oriented towards abstinence, and no major medication support may be expected as regards this type of dependency. Substitution treatment of methamphetamine users as a therapeutic alternative has been increasingly discussed abroad. The existing (approved) treatment approaches pursued in the Czech Republic do not include substitution treatment of dependency on pervitin and other stimulants. Foreign studies investigating the effectiveness of substitution treatment of those dependent on stimulants indicate promising, although not totally convincing, results. However, no rigorous randomized double-blind controlled multicentric clinical trial has been conducted. Substances with potential for substitution treatment include methylphenidate hydrochloride, modafinil, and dextroamphetamine. Products containing methylphenidate hydrochloride which have received marketing authorisation for the Czech Republic include Ritalin[®] and Concreta[®], and modafinil authorized as Modafinil-Teva[®].*

KEY WORDS: METHAMPHETAMINE – STIMULANTS – DEPENDENCY – SUBSTITUTION TREATMENT – CLINICAL TRIAL

Submitted: 13 / MARCH / 2010

Accepted: 17 / MAY / 2010

Grant support: IGA NR 0447-2; CZ 2.17./3.1.00/31484

Address for correspondence: Roman Gabrhelík, PhD / gabrhelik@adiktologie.cz / Centre for Addictology, Department of Psychiatry, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Ke Karlovu 11, 120 00 Prague 2, Czech Republic

Aktuální otázky léčby závislosti na metamfetaminu



GABRHELÍK, R.¹, ŠTĀSTNÁ, L.¹, HOLCNEROVÁ, P.¹, MIOVSKÝ, M.¹, MINAŘÍK, J.^{1,2}

¹ Centrum adiktologie Psychiatrické kliniky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

² CADAS Sananim, o. s., Praha

Citace: Gabrhelík, R., Štátná, L., Holcnerová, P., Miovský, M., Minařík, J. (2010). Aktuální otázky léčby závislosti na metamfetaminu. *Adiktologie*, (10)2, 92–100.

SOUHRN: Metamfetamin (pervitin) má jedinečné postavení na české drogové scéně. Problémové užívání je spojeno s celou řadou zdravotních komplikací a má závažné veřejnozdravotní implikace. Počet problémových uživatelů pervitinu tvoří dvě třetiny všech problémových uživatelů drog v ČR. Indikátor celoživotní prevalence a jiné indikátory týkající se užívání pervitinu v České republice (ČR) jsou relativně stabilizovány. Výjimkou je populace adolescentů a populace účastníků tanečních akcí. Pokud jde o léčbu, jsou uživatelé pervitinu nejpočetnější skupinou léčených uživatelů drog a jejich počet pomalu narůstá. Léčba závislosti na pervitinu je v ČR vedena výhradně abstinčně a u vlastní závislosti na pervitinu obecně nelze počítat s větší podporou medikace. V současné době je v zahraničí stále více diskutována možnost substituční léčby pro uživatele metamfetaminu. Mezi dosavadními (schválenými) způsoby léčby v ČR nenajdeme substituční léčbu závislosti na pervitinu a dalších stimulantech. Výsledky zahraničních studií zkoumajících efektivitu substituční léčby závislých na stimulantech přinášejí slibné, i když ne jednoznačně přesvědčivé výsledky. Dosud však nebyla provedena kvalitní randomizovaná, dvojité slepá, kontrolovaná, multicentrická klinická studie. Pro substituční léčbu se nabízí zejména metylfenidát hydrochlorid, modafinil a dextroamfetamin. V ČR jsou zatím registrované přípravky s obsahem metylfenidátu hydrochloridu pod komerčními názvy Ritalin® a Concreta® a modafinil pod názvem Modafinil-Teva® s uvedenou silou.

KLÍČOVÁ SLOVA: METAMFETAMIN – STIMULANCIA – ZÁVISLOST – SUBSTITUČNÍ LÉČBA – KLINICKÉ HODNOCENÍ

Došlo do redakce: 13 / BŘEZEN / 2010

Přijato k tisku: 17 / KVĚTEN / 2010

Grantová podpora: IGA NR 0447-2; CZ 2.17./3.1.00/31484

Korespondenční adresa: Mgr. Roman Gabrhelík, Ph.D. / gabrhelik@adiktologie.cz / Centrum adiktologie Psychiatrické kliniky, 1. LF UK v Praze a VFN v Praze, Ke Karlovu 11, 120 00 Praha 2

● 1 ÚVOD

Stimulancia amfetaminového typu jsou v současné době především syntetické látky, z nichž první skupinou jsou amfetamin, metamfetamin a další příbuzné látky (např. fenetylin, metylfenidát, fenmetrazin), představitelem druhé skupiny stimulancií jsou látky z rodiny fentylaminů a amfetaminu (MDMA – extáze, MDA, MDEA atd.) (EMCDDA & Europol, 2009). V článku se budeme věnovat možnostem substituční léčby pravděpodobně nejvíce zneužívaného syntetického stimulantia – metamfetaminu (ibid., 2009).

V roce 1885 se v Japonsku podařilo Nagai Nagayoshimu¹ izolovat z chvojníku obecného (*Ephedra vulgaris*, rod *Ephedra*, čeleď *Ephedraceae*) čistý efedrin (Pötsch et al., 1988). Syntézu metamfetaminu z efedrinu provedl v roce 1893. V roce 1919 Akira Ogata (Zábranský, 2007) redukoval jodovodíkovou kyselinou za přítomnosti fosforu první krystalický metamfetamin /s chemickým názvem (S)-N-methyl-1-fenylpropan-2-amin/.

Syntetický metamfetamin (dále jen MAF) je silný stimulant, který na centrální nervový systém účinkuje přibližně 9–15 hodin (farmaceuticky čistý při intravenózním užití obvykle kolem 10 hodin; např. Cruickshank, Dyer (2009)), z těla je vylučován především močí. Nejběžnější je MAF ve formě hydrochloridové soli, takto čistý MAF má formu mikrokrystickkého bílého prášku, bez zápachu, hořké chuti. V meziválečném období se MAF dostal do Evropy. Na konci 70. let minulého století byl v České republice MAF znovuobjeven (Zábranský, 2007). Vyráběn byl v menších množstvích v domácích laboratořích.

Od roku 1989 je MAF (v ČR též známý jako pervitin) užíván převážně injekčně a představuje příčinu více než poloviny z počtu všech léčených uživatelů nelegálních drog v ČR (Mravčík et al., 2009; Zábranský, 2007). Vedle injekčního užívání (intravenózně, intramuskulárně) je MAF užíván tzv. šňupáním, dále per os (viz také článek Perorální aplikace pervitinu formou želatinové kapsle; Guryčová, 2010), kouřením (např. Cunningham et al., 2008), zřídka pak per rectum či per vaginam.

Mechanismus účinku MAF s dopaminergním a sympatomimetickým působením navozuje euforii, stimuluje senzitivní a kognitivní funkce, zvyšuje fyzickou výdrž a potlačuje pocity hladu (např. Shappell et al., 1996). Současně však výrazně zatěžuje centrální nervový systém a kardiovaskulární systém s výslednými negativními efekty, jako jsou psychózy, paranoia, křeče, hyperpyrexie, srdeční a oběhové potíže, zejm. arytmie, tachykardie, hypertenze, infarkty (Logan et al., 1998; Shappell et al., 1996).

V roce 2008 byla provedena Celopopulační studie užívání návykových látek a postojů k nim na reprezentativním

vzorku českých respondentů 4200 (15–64 let) a 300 respondentů (15–29 let)². Data byla vážena s ohledem na genderovou, věkovou a regionální strukturu obyvatel ČR (Běláčková, 2010). Celoživotní zkušenost s užitím MAF a amfetaminu mělo 4,3 % populace (muži 5,7 % a ženy 3 %), s nejvyšší celoživotní prevalencí (9 %) ve věkové kohortě respondentů mezi 25 a 34 lety, s druhou nejvyšší (7 %) ve věkové skupině do 24 let. Prevalence v posledním roce 1,7 % (muži 2,3 %, ženy 1,0 %) a v posledních 30 dnech 0,7 % (muži 0,9 %, ženy 0,5 %) (Běláčková, 2010; Mravčík et al., 2009).

Ve školní populaci 16letých uvedlo v roce 2007 celoživotní zkušenost s MAF v rámci studie ESPAD 3,5 % respondentů (Csémy et al. 2008), přičemž v roce 2003 souhlasně odpovědělo 4,2 % a v roce 1999 tak uvedlo 5,5 % dotázaných (Csémy et al., 2007). Ve všech sledovaných letech byla celoživotní prevalence vyšší u dívek (ibid., 2007).

Vzestupná tendence v prevalenci užívání MAF je pozorována v prostředí noční zábavy. Celkem 44,6 % účastníků tanečních akcí v ČR v roce 2003 mělo alespoň jednu zkušenost s MAF, 24,9 % v posledním roce a 13,8 % v posledním měsíci (Kubů et al., 2006). V roce 2007 byla celoživotní zkušenost s MAF v této populaci 47,6 %, v posledním roce 28 % a v posledních 30 dnech 15,8 % (Škařupová, 2007)

Počet problémových uživatelů drog v ČR byl pro r. 2008 odhadnut na 32 500 osob, z toho bylo 21 200 uživatelů MAF (dále 6 400 uživatelů heroinu, 4 900 uživatelů Subutexu[®]), což v porovnání s předchozími lety předznamenává růstový trend (rok 2007 odhad 20 900 a rok 2008 odhad 19 700 problémových uživatelů MAF) (Mravčík et al., 2009). Nejvyšší počty problémových uživatelů MAF v ČR jsou vázány na regiony hl. m. Prahy (4 300 uživatelů) a Ústeckého kraje (2 850 uživatelů) (ibid., 2009).

Za rok 2008 je evidováno celkem 19 případů předávkování MAF s příčinou smrti (v roce 2007 evidováno 11 případů), jeden případ v kombinaci s heroinem, v jednom případě v kombinaci s THC a ve třech případech s psychotropními léky (Mravčík, 2009; Lejčková & Mravčík, 2007).

● 2 LÉČBA ZÁVISLOSTI NA MAF

U vlastní závislosti na MAF ani u většiny doprovodných psychopatologických stavů nelze počítat s větší podporou medicíny (Hampl, 2004). Při podpůrné léčbě lze podávat antidepresiva či hypnotika, u psychotické poruchy jsou indikována neuroleptika. Léčba je v podstatě kombinací přístupů poradenských, psychologických a sociálně-pracovních, které jsou prováděny v rámci léčby (intenzivní) ambulantní, ústavní i rezidenční (Kalina, 2007; Minařík, 2003). Charakteristické pro léčbu závislosti na MAF v ČR je to, že je vedena výhradně abstinenčně.

1/ V Soupisech Berlínské univerzity byl mezi lety 1872 a 1876 veden pod jmény „NAGAI, 1876 a 1878 pod NAGAI Naoyasu a 1881/82 pod NAGAI Nagayoshi“ (Hartmann, 2000).

2/ „Vzorek byl dále navýšen o 300 osob ve věku 15–29 let, aby bylo dosaženo statisticky významných výsledků v kategoriích užívání drog, které jsou koncentrovány právě ve skupině mladých lidí“ (Běláčková, 2010, p. 3).

● 2 / 1 Ambulantní léčba

Léčba uživatelů pervitinu je součástí systému léčby uživatelů drog v ČR. Ambulantní léčba probíhá v nízkoprahových a poradenských centrech, psychiatrických ambulancích, AT ambulancích a denních stacionářích. Jedná se o zdravotnická zařízení a zařízení provozovaná neziskovými organizacemi. Léčba uživatelů legálních i nelegálních drog je vykazována Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) a Hygienické stanici hl. m. Prahy.

Hygienická stanice hl. m. Prahy spravuje od roku 1995 Registr žádostí o léčbu, kam ambulantní a nízkoprahová zařízení hlásí žadatele o jejich první léčbu a od roku 2002 všechny žadatele o léčbu. Celkem 223 zařízení nahlásilo v roce 2008 do Registru 8 279 uživatelů drog, z toho 3 981 osob požádalo o léčbu poprvé. Uživatelé stimulancií byli nejpočetnější skupinou všech žadatelů (61,3 %) i prvožadatelů (62,9 %); to se týká zejména pervitinu (61,0 %, resp. 62,6 %) (obr. 1). Následovali uživatelé opiátů mezi všemi žadatelé (24,9 %) a uživatelé konopných látek mezi prvožadatelé (18,9 %). V letech 1997–2007 stoupl počet prvožadatelů o léčbu – uživatelů pervitinu o 45 %. Pokud jde o počet všech žadatelů o léčbu, ten se sleduje od roku 2002 a v letech 2002–2007 stoupl počet všech žadatelů o léčbu v souvislosti s užíváním pervitinu o 12 % (Studničková & Petrášová, 2009).

Počet všech žadatelů o léčbu – uživatelů stimulancií, byl v roce 2008 celkem 4 953 (64 % mužů a 35,8 % žen). Ze všech užívaných stimulancií byl nejčastěji užíván pervitin (4 925 uživatelů), následovala extáze (14 uživatelů), fenmetrazin (10 uživatelů) a amfetamin (3 uživatelé). Celkem 2 504 osob požádalo o léčbu v souvislosti s užíváním stimulancií poprvé (62,3 % mužů a 37,4 % žen). Stejně jako u všech žadatelů byl nejčastěji užíván pervitin (2 492 uživatelů) (Studničková & Petrášová, 2009).

Uživatelé pervitinu byli nejčastěji léčeni a vykazováni nízkoprahovými zařízeními, následovala lůžková zařízení a ambulantní zařízení. Pokud jde o počet léčených uživatelů pervitinu v jednotlivých krajích, nejvíce léčených bylo

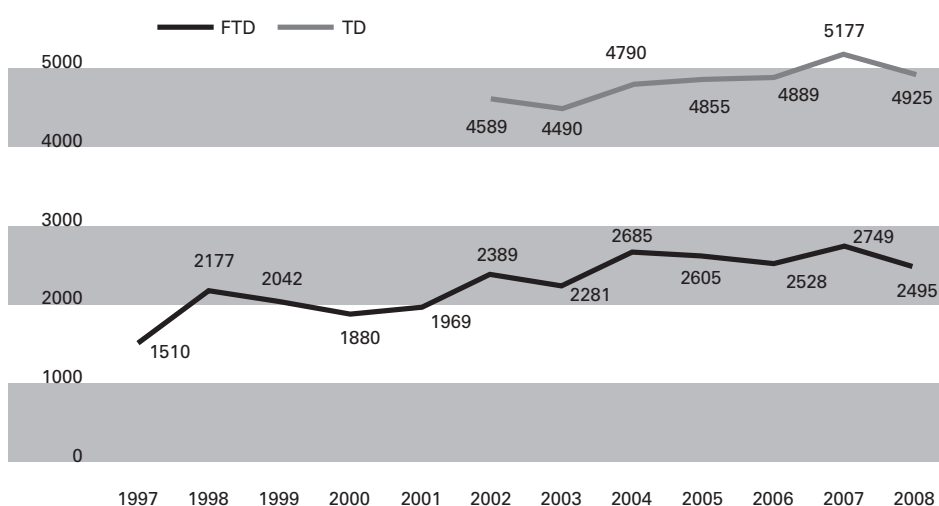
v Praze (17 %), Ústeckém kraji (14 %), Jihomoravském kraji (2 %), Středočeském (9 %) a Moravskoslezském kraji (9 %) (Studničková & Petrášová, 2009).

Průměrný věk prvožadatelů i všech žadatelů v letech 1997–2008 pomalu stoupal. V roce 1997 byl průměrný věk prvožadatelů 20,2 let a v roce 2008 to bylo o 3,8 roku více, tj. 24 let. Průměrný věk všech žadatelů stoupl v letech 2002–2008 o 1,8 roku, z 23,7 let na 25,4 let. Zatímco věk prvožadatelů stabilně narůstal, věk všech žadatelů o léčbu výrazně vzrostl až v roce 2007, v letech 2005–2006 docházelo ke snížení věku. Průměrný věk mužů, všech žadatelů, byl vyšší (26,6 let) než průměrný věk žen (23,3 let). Nejvíce léčených mužů – uživatelů pervitinu, bylo ve věkových skupinách 20–24 let, 25–29 let a 30–34 let, ženy byly častěji zastoupeny v nižších věkových skupinách, tj. 15–20 let, 20–24 let a 25–30 let. Nejčastěji byl tedy věk léčených uživatelů pervitinu v rozmezí 15–34 let (Studničková & Petrášová, 2009).

Pervitin je nejčastěji aplikován injekčně, následuje inhalace/šňupání, méně časté je kouření. Injekčně užívalo 77 % uživatelů pervitinu, z nichž 49 % uvedlo, že injekčně užívá pervitin také v současnosti. Pokud jde o frekvenci užívání základní drogy, 28 % klientů užívalo pervitin 2–6krát týdně, 25 % denně, 22 % 1krát týdně či méně a 20 % neužívalo v posledním měsíci. Nejčastěji byl pervitin užíván v kombinaci s konopnými látkami (58 %), opiáty (12 %) a alkoholem (10 %) (Studničková & Petrášová, 2009).

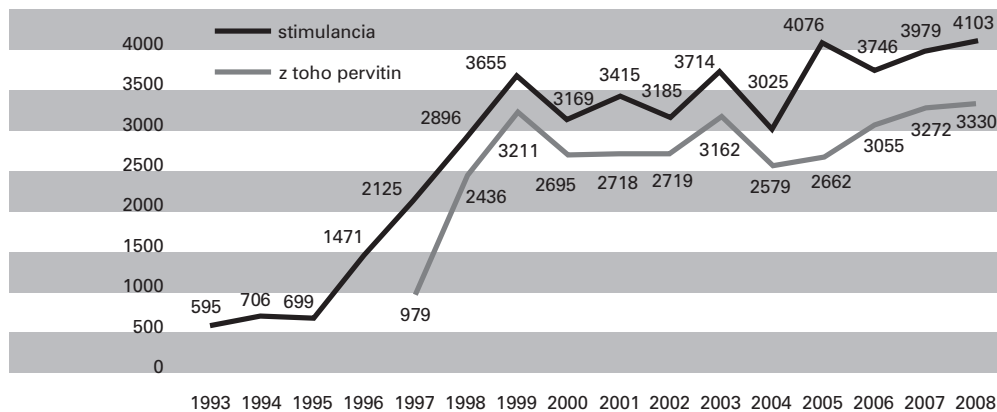
Další institucí, která sleduje počty léčených uživatelů drog, je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Podle ÚZIS ČR bylo v roce 2008 v ambulantních zdravotnických zařízeních léčeno celkem 4 103 uživatelů stimulancií, z toho 3 330 uživatelů pervitinu (obr. 2). Počet léčených uživatelů pervitinu pomalu narůstá, výjimkou je pouze výraznější pokles v roce 2000 a 2004.

V roce 2008 bylo Národním monitorovacím střediskem pro drogy a drogové závislosti evidováno 12 zařízení ambulantní léčby provozovaných nestátními neziskovými organizacemi. Z celkového počtu 1 923 klientů-uživatelů drog bylo



Obr. 1 / Fig. 1

Počet prvožadatelů (FTD) a všech žadatelů o léčbu (TD)-uživatelů pervitinu v letech 1997–2008 (Studničková & Petrášová, 2009)
Numbers of first treatment demands (FTD) and all treatment demands (TD)-pervitin users in 1997–2008 (Studničková & Petrášová, 2009)



Obr. 2 / Fig. 2
 Vývoj počtu uživatelů stimulancií léčených v ambulantních zdravotnických zařízeních v r. 1993–2008 (Mravčík et al., 2009)
Development in the number of stimulant users treated in outpatient healthcare facilities in 1993–2008 (Mravčík et al., 2009)

456 uživatelů pervitinu (23 %). Průměrný věk těchto uživatelů byl 28,9 let. Počet léčených uživatelů pervitinu byl v letech 2003–2008 relativně stabilní, s výraznějším nárůstem pouze v roce 2006 (Mravčík et al., 2009).

● 2 / 2 Ústavní a rezidenční léčba

Ústavní léčba probíhá v psychiatrických léčebnách, odděleních nemocnic a psychiatrických klinikách. Jedná se o střednědobou léčbu, která trvá průměrně 3 měsíce. Rezidenční léčba v terapeutických komunitách je oproti předchozímu typu léčby dlouhodobá, trvající průměrně necelý jeden rok (9–12 měsíců).

V roce 2008 bylo v souvislosti s užíváním nelegálních drog léčeno celkem 6 973 osob, z nich bylo 1 331 uživatelů stimulancií (19 %). Z celkového počtu hospitalizací bylo 48 % uskutečněno v psychiatrických léčebnách, 33 % v nemocnicích a 17 % na psychiatrických odděleních nemocnic. Tak jako u ambulantní léčby i v případě rezidenční léčby došlo v letech 2000–2008 k postupnému nárůstu počtu léčených uživatelů stimulancií (obr. 3).

V roce 2008 bylo v 10 terapeutických komunitách v České republice léčeno celkem 427 klientů, z tohoto počtu bylo 66 % uživatelů MAF (a 15 % uživatelů heroinu). Průměrný věk všech léčených klientů byl 23,8 let. Počet léčených

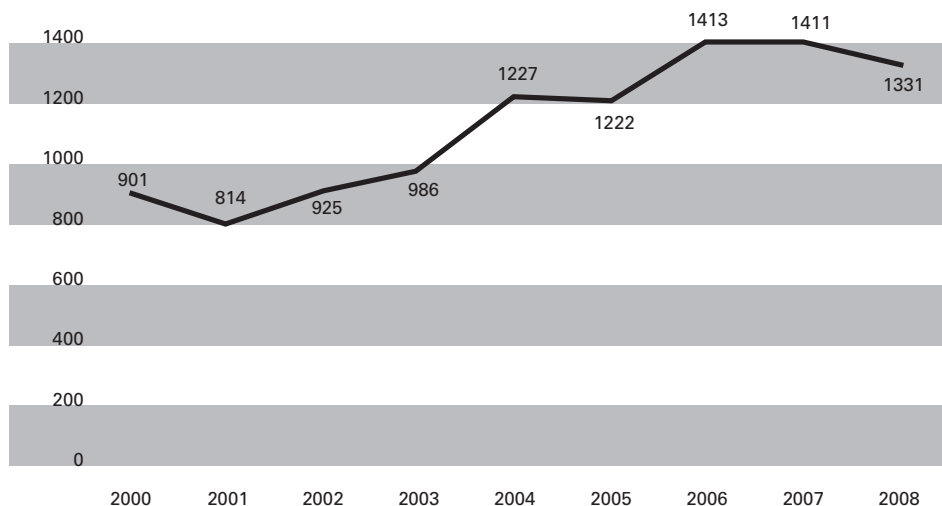
uživatelů pervitinu v terapeutických komunitách od roku 2003 stabilně narůstá a také tyto počty korespondují s postupným nárůstem těchto klientů v ostatních typech zařízení (Mravčík et al., 2009).

● 2 / 3 Substituční léčba

Substituční léčbu lze považovat za jeden ze standardních způsobů léčby závislosti na opioidech či tabáku (např. Zarkin et al., 2005; Zábranský, 2004). Jedná se o jednu z nejlépe prozkoumaných oblastí léčby závislosti na návykových látkách (Gossop, 2009).

Ve smyslu naplnění terapeutických cílů se podle řady kontrolovaných studií řadí tento přístup u uživatelů opiátů mezi nejméně úspěšné léčebné modalitky (Marsch, 1998). Substituční léčba je v případě uživatelů opiátů indikována pacientům neschopným nebo neochotným plně abstinovat. Mezi základní principy substituční léčby závislosti na opioidech patří (Wodak, 2008):

- a/ náhrada psychoaktivní látky s krátkou dobou účinku psychoaktivní látkou s delší dobou účinku,
- b/ náhrada nelegální psychoaktivní látky za legální,
- c/ náhrada injekčně užívané psychoaktivní látky orálně užívanou, a



Obr. 3 / Fig. 3
 Počet hospitalizací v psychiatrických lůžkových zařízeních pro poruchy způsobené užíváním stimulancií v r. 2000–2008 (ÚZIS ČR, 2008)
Number of hospitalisations resulting from disorders caused by the use of stimulants in inpatient psychiatric facilities in 2000–2008 (ÚZIS ČR, 2008)

d/ stabilizace, nabídka poradenství a v případech, kde je to možné, směřování pacienta k abstinenci.

Substituční léčba je v Evropské unii považována za klíčový prvek léčby závislosti na opiátech. Mezi preparáty užívané v tomto kontextu jsou metadon, buprenorfin (Subutex®), Buprenorfin a naloxon (Suboxone®), LAAM (ORLAAM®), papaverin, depotní morfin, kodein a také farmaceuticky připravený heroin (EMCDDA, 2000).

Mezi dosavadními (schválenými) způsoby léčby v ČR nenajdeme substituční léčbu závislosti na MAF a dalších typech stimulancií. V posledních letech se setkáváme s opětovným nárůstem zájmu o problematiku substituce pro uživatele stimulancií.

● 2 / 3 / 1 Substituční léčba závislosti na metamfetaminu

V zahraničí byla možnost využití principů substituční léčby pro uživatele metamfetaminu sledována již od 70. let minulého století. Jedna z prvních studií byla provedena Hawksem a jeho kolegy v roce 1968 ve Velké Británii (Hawks et al., 1969). Autoři jejím prostřednictvím reagovali na rozšířené soukromé předepisování ampulek metylamfetaminu (methedrinu) za účelem stabilizace životního stylu uživatelů a umožnění jim abstinence od amfetaminů (Hawks et al., 1969; Strang & Sheridan, 1997). Krátká studie spočívala v realizaci rozhovorů se 74 osobami, kterým byl podáván amfetamin v injekční formě v 57 % případů od praktických lékařů a v 40 % od nelékařů. Nejednalo se o žádnou experimentální studii, ale spíše o zmapování vzorců užívání a vedlejších efektů u osob, kterým byl předepisován metylamfetamin z několika zdrojů. Výsledky této studie byly negativní. Většina probandů udávala jako vedlejší efekt časté psychotické epizody. Opakovaně byly zaregistrovány stížnosti na podvýživu, ztrátu váhy a poruchy spánku (Hawks et al., 1969). Gardner a Connell (1972) sledovali 104 uživatelů neopiátových psychoaktivních látek, z nichž převážnou většinu (100) tvořili uživatelé amfetaminu, u kterých byla průměrná délka užívání 3,1 let. Autoři výzkumu dospěli k závěru, že u velkého počtu případů dochází k psychotickým poruchám (35 %) a že kromě malého podílu starších pacientů, kteří se stali závislí na amfetaminu v důsledku jeho předepisování, není pravděpodobné, že by substituční léčba byla účinná při léčbě závislosti na amfetaminu.

V 80. letech minulého století se s nárůstem problematiky užívání amfetaminů a s objevením rizika možného přenosu viru HIV začalo s předepisováním amfetaminu uživatelům stimulancií a lze hovořit o druhé vlně zájmu o problematiku substituce drog amfetaminového typu. Tato skutečnost vedla k několika výzkumným studiím, které potvrdily pozitivní výsledky ve prospěch efektivity tohoto léčebného přístupu. Fleming a Roberts (1994) sledovali účinky orálního užívání 30 mg dexamfetaminu-sulfátu, který byl podáván injekčním uživatelům amfetaminu. Studie bě-

žela tři roky. Více než polovina výzkumného souboru přestala s injekčním užíváním a u další části bylo zaznamenáno významné snížení injekčního užívání amfetaminu. Navíc 85 % účastníků studie po celý její průběh neužilo nebo nesdílelo injekční náčiní.

Pates et al. (1996) předepisovali dexamfetamin 10 injekčním uživatelům amfetaminu v dávce 30–60 mg po dobu 24 týdnů. Na konci léčby pět uživatelů přestalo užívat amfetamin v injekční formě a čtyři z nich přestali užívat amfetamin zcela. Autoři také popisují snížení kriminální aktivity a zlepšení zdravotního stavu.

McBride et al. (1997) provedli evaluaci předepisování dexamfetaminu injekčním uživatelům amfetaminu a porovnali ji retrospektivně s kontrolní skupinou, kterou tvořily osoby, jež docházely do programu ještě před zahájením programu substituční léčby. Respondenti v experimentální skupině dostávali maximální množství dávky 40 mg 6krát týdně. Výsledky ukazují, že díky nabídce substituční léčby se zvýšila návštěvnost pacientů v léčebných programech. Pacienti oproti kontrolní skupině vydrželi v léčbě významně déle, u sledovaného souboru osob se podstatně snížilo množství a frekvence užívání nelegálního amfetaminu a benzodiazepinů. Zaznamenáno bylo i snížení finančních nákladů na drogy, injekčního užívání a sdílení jehel.

Charnaud a Griffiths (1998) porovnávali retrospektivně soubor 120 uživatelů opiátů, kterým byl předepisován metadon se souborem 60 primárních uživatelů amfetaminu, kterým byl předepisován dexamfetamin. Závěrem studie bylo, že substituční léčba pro obě skupiny byla stejně efektivní jak ve vztahu k omezení injekčního užívání (67 % opiátových uživatelů a 70 % amfetaminových uživatelů přestalo s injekčním užíváním a u zbylého souboru byla významně snížena frekvence injekčního chování), tak ve vztahu k docházce do léčby.

White (2000) provedl retrospektivní analýzu záznamu 220 pacientů, kterým byl podáván dexamfetamin v letech 1992–1996. Přes polovinu injekčních uživatelů přestalo užívat injekčně a více než jedna třetina z nich přestala injekčně užívat již během prvních dvou měsíců. U žen docházelo ke změně vzorců užívání pomaleji než u mužů, zato o něco déle setrvaly v léčbě.

Shearer et al. (2001) provedli v Austrálii první randomizovanou kontrolovanou studii substituční léčby dexamfetaminem na vzorku 41 dlouhodobých závislých uživatelů amfetaminu. Kontrolní skupině bylo nabídnuto poradenství a druhá část dostávala denně dávky dexamfetaminu v maximální dávce 60 mg. Výsledkem studie bylo zjištění, že u obou skupin došlo ke snížení užívání nelegálního amfetaminu a snížení syndromu závislosti. U uživatelů v substituční léčbě nebyly sledovány žádné vážné psychotické epizody.

Klee et al. (2001) provedli ve Velké Británii další výzkum s kontrolní skupinou. K osobám v experimentální sku-

pině byli přiřazeni uživatelé metamfetaminu, kteří nebyli v léčbě, ale souhlasili s jejich sledováním po dobu experimentu. V porovnání s kontrolní skupinou došlo u pacientů v první skupině k významnému snížení dávek užívaných nelegálně, rozdíl ve frekvenci užívání však nebyl zaznamenán.

Tiihonen et al. (2007) provedli srovnání aripiprazolu (15 mg/den), metylfenidátu s prodlouženým uvolňováním (54 mg/den) a placebo u závislých na amfetaminu (N = 53), podáváno bylo po dobu 20 týdnů. Studie byla předčasně ukončena. Zatímco u aripiprazolu nebyl efekt potvrzen, u metylfenidátu s postupným uvolňováním byla detekce jiných drog v moči pacientů statisticky nejnižší v porovnání s jinými skupinami pacientů. Autoři slibně uzavírají, že podávání metylfenidátu může snižovat intravenózní užívání amfetaminu.

Tým australských vědců kolem Jamese Shearera provedl dvojité slepou, kontrolovanou (experimentální skupina n = 38 a placebo n = 42) studii účinnosti modafinilu (200 mg/den) pro léčbu závislosti na MAF (Shearer et al., 2009). Modafinil je stimulantem neamfetaminového typu s indikací pro léčbu narkolepsie a dalších poruch spánku. Autoři studie nezjistili zásadní rozdíly mezi skupinami, i když se pacienti v experimentální skupině dařilo zdravotně lépe stabilizovat, mírně vylepšit kognitivní funkce (důležité pro nasedající poradenství a psychoterapii) a snížit míru užívání MAF (Shearer et al., 2009).

Jak již bylo uvedeno, některými lékaři ve Velké Británii jsou látky amfetaminového typu předepisovány pacientům s problémovým užíváním amfetaminu. Strang a Sheridan (1997) se snažili podrobněji zmapovat, jak je u lékařů rozšířené předepisování amfetaminů v Anglii a Walesu. Z jejich výsledků vyplývá, že amfetamin byl v době studie předepisován zhruba 900–1000 pacientům. Nejčastěji byl podáván ve formě tablet (73 %) a v tekuté podobě (24 %). Pouze 3 % uživatelů dostávala amfetamin injekčním způsobem. V závěru studie autoři konstatují, že neexistuje jednota v předepisovaných dávkách i délce léčby a je jen málo opatření, která by zabránila přenosu preparátu na černý trh. Moselhy et al. (2002) provedli studii mapující předepisování amfetaminu ve střední Anglii. Z počtů odpovědí 69 % obeslaných organizací předepisovalo amfetamin a 90 % organizací vnímalo, že substituční terapie pro uživatele amfetaminu má v léčbě své opodstatnění. Mezi kritérii pro vyloučení pacientů ze studie udávali srdeční problémy, vysoký krevní tlak, duševní poruchu, paranoidní symptomy, násilí a vysoké riziko přenosu látky na černý trh. Mezi nejčastěji udávaná kritéria k zařazení do léčby bylo udáváno denní a injekční užívání amfetaminu a omezení rizika přenosu infekční choroby, duševní porucha a problémy se zákonem.

V České republice se tomuto tématu nikdo z odborníků zatím systematicky nevěnoval. V klinické praxi se lze setkat s předepisováním zejména metylfenidátu (Ritalin®) (Hampl, 2004) nebo např. antidepressiva bupropionu (Bečka, 2008). Hampl (2004) ve svém textu, kde popisuje přípa-

dovou studii pacienta závislého na metamfetaminu, dochází k závěru, že substituční léčbou lze dosáhnout abstinence, která může přetrvávat i po skončení substituční léčby.

● 2 / 3 / 2 Preparáty vhodné k substituční léčbě

Pro substituční léčbu se nabízí zejména metylfenidát hydrochlorid (např. Hampl, 2004), modafinil (např. Shearer et al., 2009), fentermin resinat/hydrochlorid, vigabatrin (např. McEnany et al., 2007), dexamfetamin (např. Klee et al., 2001; White, 2001) a dále pak čisté formy amfetaminu (např. Fleming & Roberts, 1994) nebo farmaceuticky čistý metamfetamin. Dosud nejvíce doporučovanou formou je orální podávání preparátu, zejména ve formě tekutiny, což zajišťuje, že je látka požitá na místě, a tak je snížena i pravděpodobnost jejího přenosu na černý trh (Kamieniecki et al., 1998). Někteří autoři tvrdí, že není třeba předepisovat látku na každodenní užívání, protože odvykáací syndromy a bažení se u metamfetaminu obvykle vyvinou v průběhu několika dní (Lintzeris et al., 1996). Během samotné léčby se doporučuje krátká až střední délka substitučního programu. Fleming a Roberts (1994) doporučují jako nejvhodnější délku 14 měsíců. White (2001) zase navrhuje, aby délka pro injekční uživatele byla alespoň polovina doby, po kterou byli uživatelé závislí na psychoaktivní látce, a pro neinjekční uživatele doporučují maximálně dva roky.

● 2 / 3 / 3 Indikace k léčbě

Většina odborníků se shoduje na tom, že substituční léčba je nejvhodnější pro uživatele amfetaminu nebo MAF s těžkým syndromem závislosti, především pro ty, kteří si injekčně aplikují amfetamin každý den. Shodují se také na tom, že nejefektivnější léčbou se jeví kombinace substituce s psychosociální intervencí (Fleming, 1998; Lintzeris et al., 1996). Ze substituční léčby by naopak měli být vyřazeni pacienti s historií duševní poruchy, především psychotické, a bipolární poruchy v anamnéze a osoby s výraznými zdravotními problémy, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, zhoršená činnost jater nebo ledvin (Grabowski et al., 2004; Lintzeris et al., 1996).

● 2 / 3 / 4 Význam a rizika substituční léčby

V odborné literatuře je přínos substituční léčby shrnut do několika základních bodů (volně dle Fleming & Roberts, 1994; Shearer et al., 2002):

- a/ většina relevantních léčebných programů pro uživatele amfetaminu je postavena na principu náhlé abstinence, což může zvyšovat neúspěšnost léčby,
- b/ substituční léčba přivede široký okruh problémových uživatelů amfetaminu do služeb a umožní tak jejich zapojení do systému léčby,
- c/ poskytnutí zpětné vazby uživateli o vážnosti jeho užívání a o jeho potencionálních rizicích,

d/ zapojení uživatelů do léčby umožňuje odbornému personálu dále snižovat frekvenci nebo zastavit injekční užívání, e/ snižovat rizika přenosu infekčních onemocnění, f/ substituční léčba vede k omezení kriminální činnosti a snižování společenských nákladů užívání nelegálních drog, g/ stabilizace uživatele na dávce, která nevede k odvykacím syndromům nebo k bažení a následně vede k snížení dávky a eventuálně i k abstinenci.

Mezi nejčastěji udávaná rizika patří exacerbace psychotických symptomů (Shearer et al., 2002). V žádné výzkumné studii však nebylo zjištěno, že by došlo k první psychotické epizodě během substituční terapie, spíše se vždy jednalo o kombinaci relapsu dřívějších psychotických symptomů a užívání nelegálního amfetaminu (McBride et al., 1997; White, 2001). Dalším zmiňovaným nebezpečím je riziko prodeje substituční látky na nelegálním trhu, které by však mělo být minimalizováno pečlivou evidencí, kontrolou dávek vzorků moče a pravidelným lékařským sledováním (Shearer et al., 2002). Někteří autoři uvádějí, že dlouhodobé užívání amfetaminů může vést k poškození CNS. Tyto obavy však byly vyvráceny ve studiích, které zkoumaly podávání amfetaminů užívaných v léčbě ADHD (Kamieniecki et al., 1998).

● 3 DISKUSE A ZÁVĚR

Počet problémových uživatelů MAF tvoří dvě třetiny všech problémových uživatelů drog v ČR. Uživatelé MAF jsou také nejpočetnější skupinou prvo-/žadatelů o léčbu. Česká republika tedy má – také v porovnání s dalšími státy Evropské unie – velmi početnou skupinu osob primárně užívající MAF.

Pro uživatele MAF je dostupná léčba v podobě základní podpůrné medikace (především antidepresiva), léčba je orientována výhradně abstinencně, s hlavní částí léčby založené na psychoterapii. Substituční léčba není v ČR pro uživatele MAF dostupná.

Většina v přehledu uvedených studií (kromě např. Klee et al., 2001; Shearer et al., 2001; Shearer et al., 2009; Tiihonen et al., 2007) byla provedena retrospektivně, bez kontrolní skupiny. Žádný z designů dosud realizovaných studií nebyl randomizovaný, dvojitě slepý, kontrolovaný, multicentrický s dostatečným počtem pacientů. Jednotné výzkumné soubory se významně lišily ve zkoumaném souboru i v jednotlivých sledovaných proměnných a kritériích efektivity. Pro platnější vyjádření o efektivitě substituční terapie je nezbytné zahájit realizaci dvojitě slepých, kontrolovaných, multicentrických studií.

V České republice je amfetamin užíván spíše ojediněle nebo je součástí jiných drog (např. MDMA a příbuzných forem), užíván je především MAF. Velká část studií, které zkoumaly účinnost substitučních léků na léčbu závislosti na stimulantech, měla za pacienty uživatele amfetaminu, nikoli MAF. Přestože jsou mechanismy účinku, průvodní projevy intoxikace i zdravotní dopady podobné – nikoli však stejné – u obou látek, je možné, že se výsledky substituční

léčby uživatelů amfetaminu a uživatelů MAF mohou lišit při použití identických substitučních látek i výzkumných designů. V případě, že by měla být v budoucnu v ČR zavedena substituční léčba, je nezbytné nejprve provést klinická hodnocení dle správné klinické praxe na uživatelích MAF.

Hlavních indikačních skupin k substituční léčbě závislosti na stimulantech je dle dostupné literatury několik. Podle zjištění jsou to intravenózní uživatelé stimulantů s delší drogovou kariérou, ženy (u kterých je přes pomalejší změnu dosaženo vyšší retence v léčbě). Substituční léčba není vhodná pro pacienty, kteří očekávají stejný stimulační efekt substitučního preparátu jako vlastní drogy (Shaerer et al., 2009). Významným tématem substituovaných pacientů jsou některé duální diagnózy, především pak poruchy pozornosti a hyperaktivita (Levin et al., 2007) – přičemž některé diagnózy lze považovat za velmi rizikové pro možnou substituci, zejm. akutní schizofrenii a těžkou depresi.

Shaerer et al. (2009) nezjistili významný rozdíl mezi substituovanou a kontrolní skupinou pacientů. Přesto u pacientů v experimentální skupině bylo dosaženo zlepšení kognitivních funkcí. Tento poznatek může mít zásadní důležitost pro navazující práci s klienty v rámci poradenství a psychoterapie. Pokud se v dalších studiích podaří ověřit, že u substituovaných pacientů lze pomocí léků zastavit deterioraci kognitivních funkcí, resp. dosáhnout jejich zlepšení, může toto vést ke zvyšování úspěšnosti psychoterapeutické léčby.

Za rok 2008 bylo odhadnuto, že v ČR je 6,4 tis. uživatelů heroinu a 4,9 tis. uživatelů Subutexu® (Mravčík et al., 2009). Subutex® je substitučním lékem, který je v současné době distribuován na černém trhu a je zneužíván přibližně 43 % problémových uživatelů opioidů. Existuje tedy hrozba a oprávněná obava, že v případě zavedení substitučních léků na léčbu závislosti na MAF dojde k proniknutí těchto léků na černý trh (např. Strang a Sheridan, 1997). Zde považujeme za nezbytné uvést, že klinické hodnocení substitučních léků je pouze jedním z kroků před zavedením do klinické praxe a změnou drogové politiky. Z klinických hodnocení substituční léčby můžeme očekávat, velmi zjednodušeně řečeno, že daný lék je, nebo není vhodný pro léčbu závislosti na MAF, v jakých dávkách a pro jaké indikační skupiny pacientů. Teprve v dalších fázích zavádění léků do klinické praxe je nezbytné zavádět taková opatření, která by zabránila přenosu preparátu na černý trh.

Pro substituční léčbu se nabízí zejména metylfenidát hydrochlorid (např. Hampl, 2004). Dále pak modafinil (např. Shearer et al., 2009), fentermin resinat/hydrochlorid, vigabatrin (např. McEnany et al., 2007), dexamfetamin (např. Klee et al., 2001; White, 2001) a dále pak čisté formy amfetaminu (např. Fleming & Roberts, 1994). V ČR jsou zatím registrované přípravky s obsahem metylfenidát hydrochloridu pod názvy Ritalin® (10 mg) a Concreta (18, 36 a 54 mg – tablety s prodlouženým uvolňováním) s indikací hyperaktivity s poruchou pozornosti a narkolepsie (SÚKL, 2009).

LITERATURA / REFERENCES

- Bečka (2008). *Léčba závislých na pervitinu*. Ústní sdělení 14. února 2007.
- Běláčková, V. (2010). *Celopopulační studie užívání návykových látek CS 2008*. Nепublikovaná výzkumná zpráva.
- Cruickshank, C. C. & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104, 1085–1099.
- Csémy, L., Chomynová, P. & Sadílek, P. (2008). *ESPAD 07: Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách, Česká republika 2007. Přehled hlavních výsledků za rok 2007 a trendů za období 1995 až 2007*. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Csémy, L., Lejčková, P. & Sadílek, P. (2007). Substance Use Among Czech Adolescents: An Overview of Trends in the International Context. *Journal of Drug Issues*, 37, 1, 119–132.
- Cunningham, J. K., Liu, L.-M. & Muramoto, M. (2008). Methamphetamine suppression and route of administration: precursor regulation impacts on snorting, smoking, swallowing and injecting. *Addiction*, 103, 1174–1186.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction & Europol (EMCDDA & Europol). (2009). *Methamphetamine: a European Union perspective in the global context*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2000). *Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union*, EMCDDA Insights series No 3. Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg.
- Fleming, P. M. & Roberts, D. (1994). Is the prescription of amphetamine justified as a harm reduction measure? *Journal of the Royal Society of Health*, 114(3), 127–131.
- Gardner, R. & Connell, P. H. (1972). Amphetamine and other non-opioid drug users attending a special drug dependence clinic. *British Medical Journal*, 2, 322–325.
- Gossop, M. (2009). *Léčba problémů spojených se zneužíváním drog: důkazy o účinnosti*. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Grabowski, J., Shearer, J., Merrill, J. & Negus, S. (2004). Agonist-like replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addictive Behaviors*, 29, 1439–1464.
- Guryčová, Z. (2009). Perorální aplikace pervitinu formou želatinové kapsle. *Adiktologie*, (10)1, 56–62.
- Hampl, K. (2004). Substituční léčba závislosti na pervitinu. *Česká a slovenská psychiatrie*, 100(5), 274–278.
- Hartmann, R. (2000). Japanische Studenten an der Berliner Universität 1870–1914. Vervielfältigung und Verarbeitung: Druckerei der Humboldt-Universität zu Berlin. Retrieved March 10 2009 from: <http://edoc.hu-berlin.de/series/kleine-reihe/1/PDF/1.pdf>.
- Hawks, D., Mitcheson, M., Ogbourne, A. & Edwards, G. (1969). Abuse of methylamphetamine. *British Medical Journal* 85, 715–721.
- Kalina, K. (2007). Developing the system of drug services in the Czech Republic. *Journal of Drug Issues*, 37, 1, 181–204.
- Kubů, P., Škařupová, K. & Csémy, L. (2006). *Tanec a drogy 2000 a 2003*. Výsledky dotazníkové studie s příznivci elektronické taneční hudby v České republice. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Lejčková, P. & Mravčík, V. (2007). Mortality of hospitalized drug users in the Czech Republic. *Journal of Drug Issues*, 37, 1, 103–118.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J. & Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.*, 87,1, 20–29.
- Logan, B. K., Fligner, C. L. & Haddix, T. (1998). Cause and manner of death in fatalities involving methamphetamine. *J. Forensic. Sci.*, 43, 28–34.
- Marsch, L. A. (1998). The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behaviour and criminality: a meta analysis. *Addiction*, 93, 515–532.
- McElhiney, M. C., Rabkin, J. G., Rabkin R., Nunes, E. V. (2009). Provigil (Modafinil) Plus cognitive behavioral therapy for Methamphetamine use in HIV+ gay men: A pilot study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, (35)1, 34–37.
- Minařík, J. (2003). Stimulancia, 164–168, in K. Kalina (Ed.) (2003), *Drogy a drogové závislosti: Mezioborový přístup 1*. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Miovska, L. & Gabrhelík, R. (2009). *Aktuální otázky léčby závislosti na metamfetaminu*. Příspěvek přednesený na 51. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci konané ve dnech 7.–11. 1. 2009 v Lázních Jeseník.
- Moselhy, H. F. et al. (2002). A survey of amphetamine prescribing by drug services in the East and West Midlands. *The Psychiatrist*, 26, 61–62.
- Mravčík, V., Chomynová, P., Orlíková, B., Pešek, R., Škařupová, K., Škrdlantová, E., Miovska, L., Gajdošíková, H. & Vopravil, J. (2008). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2007*. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Mravčík, V., Pešek, R., Škařupová, K., Orlíková, B., Škrdlantová, E., Štastná, L., Kiššová, L., Běláčková, V., Gajdošíková, H. & Vopravil, J. (2009). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2008*. Praha: Úřad vlády České republiky.
- Shappell, S. A., Kearns, G. L., Valentine, J. L., Neri, D. F. & DeJohn, C. A. (1996). Chronopharmacokinetics and chronopharmacodynamics of dextromethamphetamine in man. *J. Clin. Pharmacol.*, 36, 1051–1063.
- Shearer, J., Darke, S., Rodgers, C., Slade, T., van Beek, I., Lewis, J., Brady, D., McKetin, R., Mattick, R. P. & Wodak, A. (2009). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence. *Addiction*, 104(2), 224–233.
- Shearer, J., Sherman, J., Wodak, A. & van Beek, I. (2002). Substitution therapy for amphetamine users. *Drug and Alcohol Review*, 21(2), 179–185.
- Studničková, B., Benáková, Z., Šeblová, J. & Zemanová, R. (2008). *Výroční zpráva – ČR 2007. Incidence, prevalence, zdravotní dopady a trendy léčených uživatelů drog*. Praha: Hygienická stanice hl. m. Prahy, Centrální pracoviště drogové epidemiologie. Studničková, B. & Petrášová, B. (2010). *Výroční zpráva ČR – 2009. Incidence, prevalence, zdravotní dopady a trendy léčených uživatelů drog*. Praha: Hygienická stanice hl. m. Prahy, Centrální pracoviště drogové epidemiologie.
- Škařupová, K. (2007). *Tanec a drogy 2007*. Nепublikovaná výzkumná zpráva.
- Tiihonen, J., Kuoppasalmi, K., Föhr, J., Tuomola, P., Kuikanmäki, O., Vormma, H., Sokero, P., Haukka, J. & Meririnne, E. (2007). A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am. J. Psychiatry*, 164(1), 160–162.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) (2008). *Psychiatrická péče 2007*. Praha: ÚZIS ČR.
- White, R. (2000). Dexamphetamine substitution in the treatment of amphetamine abuse: an initial investigation. *Addiction*, 95(2), 229–238
- Wodak, A. (2008). Dexamphetamine substitution treatment for stimulant users. Paper presented at the 2008 Global Conference on Methamphetamine: *Science, Strategy, and Response*. 15–16 September, Prague, Czech Republic.
- Záborský, T. (2004). Přehled odborných článků na téma evaluace substituční (udržovací) léčby na bázi metadonu. *Adiktologie*, 4, 2, 156–163.
- Záborský, T. (2007). Methamphetamine in the Czech Republic. *Journal of Drug Issues*, 37(1), 155–180.
- Zarkin, G. A., Dunlap, L. J., Hicks, K. A. & Mamo, D. (2005). Benefits and costs of methadone treatment: results from a lifetime simulation model. *Health Economics*, 14, 11, 1133–1150.