Tento projekt je financován se státní podporou Technologické agentury ČR v rámci programu BETA2
www.tacr.cz
Výzkum užitečný pro společnost

Úřad vlády České republiky

Výsledek – 7 Nmet
Doporučené klinické postupy v adiktologii pro oblast farmakoterapie

Konečný uživatel výsledků:

Úřad vlády ČR
nábřeží Edvarda
Beneše 4,
118 01 Praha 1

Název projektu: Doporučené klinické postupy v adiktologii
Číslo projektu: TITSUVCR936
Řešitel projektu: Český adiktologický institut
Doba řešení: 1. 1. 2022 – 31. 12. 2024
Důvěrnost a dostupnost: veřejně přístupný, URL původu: https://kdp-adiktologie.cz

T A
Č R
Tento projekt je financován se státní podporou Technologické agentury ČR v rámci programu BETA2
www.tacr.cz
Výzkum užitečný pro společnost

Úřad vlády České republiky

Informace o autorském týmu:

ČESKÝ ADIKTOLOGICKÝ INSTITUT

Tým projektu Doporučené klinické postupy v adiktologii (DP) byl sestaven s ohledem na multidisciplinaritu projektového záměru. Odborníci byli rozděleni do tří skupin: rešeršisté, metodologové, metodici, experti a respondenti, přičemž někteří členové týmu zastupovali více rolí.

Tým projektu dle rolí (vždy v abecedním pořadí):

Vedoucí projektového týmu:
PhDr. Petr Hrouzek, Ph.D.

Hlavní metodolog projektu:
Doc. MUDr. PhDr. Kamil Kalina, CSc., EMPH, KCLJ (po celou dobu projektu)

Metodologové projektu:
Mgr. Renáta Habiňáková – od 1.7.2023 (metodická část tvorba DP)
Mgr. Lenka Šťastná, PhD. – od 1.7.2023 (metodická část projektu tvorba DP)
MUDr. Jakub Minařík – do 30.6.2023 (rešeršní část tvorby DP)
MUDr. Petr Popov MHA – do 30.6.2023 (rešeršní část tvorby DP)

Hlavní metodik projektu:
Mgr.et Mgr. Elizabeth Nováková

Metodici projektu:
Mgr. Renáta Habiňáková
Mgr. Tomáš Jandáč, PhD.
Mgr. Jan Kozák

Rešeršní tým projektu:
PhDr. Miroslav Barták, PhD
Mgr. Jan Kozák
Mgr.et Mgr. Elizabeth Nováková
Mgr. Benjamin Petruželka, PhD.

Respondenti projektu:
Mgr. Nikola Gažová
Mgr. Luděk Kalousek
Mgr. Gabriela Rolová, PhD.
David Valouch

Expertní panel projektu:
MUDr. David Adameček
MUDr. Pavel Bém (do 31.12.2022)
Bc. Tomáš Brejcha
MUDr. Jiří Dolák
MUDr. Jiří Dvořáček
Ing. Mgr. Aleš Herzog
PhDr. et Mgr. Dagmar Krutilová
PhDr. Jiří Libra (do 31.12.2022)
MUDr. Jakub Minařík (od 1.1.2024)
Mgr.PharmDr. Zbyněk Oktábec, Ph.D.
MUDr. Olga Pecinovská
MUDr. Petr Popov MHA (od. 1.1.2024)
PaedDr. Martina Richterová – Těmínová
Mgr. et Mgr. Nora Staňková, Ph.D.
Mgr. Lenka Šťastná, Ph.D. (do 31.12.2023)

Celkovou editorskou činnost celého souboru DP jeho úvodní a závěrečnou vnitřní revizi provedl vedoucí týmu Petr Hrouzek.

Rešerše v úvodní fázi projektu zpracovali Elizabeth Nováková, Miroslav Barták, Jan Kozák a Benjamin Petruželka.

Autory návrhových znění jednotlivých DP, zapracování připomínek a finálního znění jsou (řazeno dle struktury DP).

Úvod do DP a procesní schémata: Petr Hrouzek, Elizabeth Nováková

DP pro diagnostiku: Lenka Šťastná ve spolupráci s Petrem Hrouzkem.
DP pro metody harm reduction a risk reduction: Elizabeth Nováková a Renáta Habiňáková. Metody pro harm reduction v prostředí zábavy zpracovala Nikola Gažová.
DP pro psychoterapii: Elizabeth Nováková ve spolupráci s Kamilem Kalinou a Petrem Hrouzkem.
DP pro psychosociální metody: Renáta Habiňáková ve spolupráci s Petrem Hrouzkem.

DP pro farmakoterapii: Jiří Dvořáček ve spolupráci se Zbyňkem Oktábcem a Jakubem Minaříkem, Zuzana Postránecká (Psychedeliky asistovaná terapie), Tomáš Páleníček (Psychedeliky asistovaná terapie), Viktor Mravčík (Psychedeliky asistovaná terapie).
DP pro následné intervence a rehabilitaci: Jan Kozák (prevence relapsu), Luděk Kalousek, Jan Kozák (Rehabilitace v oblasti práce a vzdělávání), David Valouch, Jan Kozák (Rehabilitace v oblasti bydlení) ve spolupráci Petrem Hrouzkem.
DP pro děti a dospívající vytvořil: Tomáš Jandáč ve spolupráci s Petrem Hrouzkem.
DP pro starší dospělé: Renáta Habiňáková a Elizabeth Nováková.
DP pro těhotné ženy: Elizabeth Nováková a Renáta Habiňáková.
DP pro osoby omezené na svobodě: Elizabeth Nováková a Renáta Habiňáková.
DP pro osoby s duálními poruchami: Jan Kozák.
DP pro včasnou diagnostiku v souvisejících oborech: Lenka Šťastná.
DP pro zapojování lidí se zkušeností do systému péče: Unie lidí se zkušeností se závislostí, Jan Šulc (editor), Zuzana Nott (editorka),

Souhrnnou výzkumnou zprávu projektu vytvořili Elizabeth Nováková, Petr Hrouzek, Renáta Habiňáková a Lenka Šťastná.

Aplikační příručku vytvořil Petr Hrouzek ve spolupráci s Elizabeth Novákovou

Kontrolu třídění zdrojů dle síly důkazu provedla Gabriela Rolová.

Další informace o projektu:

Zpracování finální sady Doporučených postupů předcházela řada kroků. V souladu s projektovým zadáním, které jako první výsledek stanovilo přehled existujících zahraničních doporučených postupů v adiktologii, byla v počáteční fázi zpracovaná rešerše existujících mezinárodních i tuzemských doporučených postupů, které byly následně hodnoceny pomocí nástroje AGREE II a kategorizovány dle ICD-10 opět v souladu s projektovým zadáním (V1), které jako druhý požadovaný výsledek stanovilo přehled účinností dílčích intervencí v oblasti adiktologie (V2).
Tento soubor zdrojů byl doplněn o materiály doporučené experty. Výsledek této fáze byl představen během kontrolního dne, kde byly také diskutovány rizika a limity a došlo ke konsensu dalšího směřování práce. V následujícím období byla navržena struktura doporučeného postupu a obsah jednotlivých oblastí projektového zadání (podkapitoly).

Navrhovaná struktura postupu a obsah jednotlivých oblastí projektového zadání byly diskutovány během kontrolních dnů se zástupci konečného uživatele a experty konečného uživatele a průběžně s panelem expertů projektu. Pro vytvoření samotných postupů v souladu s projektovým zadáním (V3-V11) byla využita baterie zdrojů identifikovaných v první fázi projektu v kombinaci s dalšími zdroji. Všechny návrhové verze byly diskutovány v rámci týmu, který se pravidelně setkával během porad, s expertním panelem projektu a během kontrolních dnů se zástupci TAČR a Úřadu vlády pro koordinaci politiky v oblasti závislostí. Návrhové verze byly rovněž zaslány k připomínkovacímu řízení klíčovým organizacím v oboru.

V závěrečné fázi projektu bylo v souladu s projektovým zadáním vytvořeno modelové využití definovaných doporučených klinických postupů v adiktologii (V12) v podobě Aplikační příručky k Doporučeným klinickým postupům v adiktologii a tato souhrnná závěrečná zpráva.

Program veřejných zakázek v aplikovaném výzkumu a inovacích pro potřeby státní správy BETA2 byl schválen usnesením vlády České republiky č. 278 ze dne 30. 3. 2016 a je zaměřen na podporu aplikovaného výzkumu a inovací pro potřeby orgánů státní správy. Poskytovatelem finančních prostředků je Technologická agentura ČR.

BOX V
FARMAKOTERAPIE

Obsah boxu

0 FARMAKOTERAPIE
1 ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE
  1A ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE OPIOIDY
  1B ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE ALKOHOLEM
  1C ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE STIMULANCII
  1D ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE BENZODIAZEPINY
2 ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU
  2A ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ OPIOIDŮ PODÁVÁNÍM BUPRENORFINU
  2B ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ OPIOIDŮ PODÁVÁNÍM METADONU
  2C ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ OPIOIDŮ SYMTOMATICKOU MEDIKACÍ
  2D ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ ALKOHOLU PODÁVÁNÍM BENZODIAZEPINŮ
  2E ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ ALKOHOLU PODÁVÁNÍM CLOMETHIAZOLU
  2F ZVLÁDÁNÍ DERILIA TREMENS
  2G ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ BEZODIAZEPINŮ
  2H ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ STIMULANCIÍ A KANABINOIDŮ
3 ANTI-CRAVINGOVÁ TERAPIE
  3A TLUMENÍ CRAVINGU U ZÁVISLÝCH NA ALKOHOLU
  3B PODÁVÁNÍ NALTREXONU U ZÁVISLÝCH NA OPIOIDECH
4 SENZITIZUJÍCÍ TERAPIE
5 SUBSTITUČNÍ LÉČBA
  5A OPIOIDNÍ SUBSITUČNÍ LÉČBA
  5B SUBSTITUČNÍ LÉČBA STIMULANCIÍ
  5C NIKOTINOVÁ SUBSTITUCE
6 PSYCHEDELIKY ASISTOVANÁ TERAPIE

BOX V
0 FARMAKOTERAPIE

Farmakoterapie v adiktologii je důležitou součástí mnoha terapeutických postupů. Přednostně je využívána při zvládání některých akutních intoxikací a některých odvykacích stavů, jako podpůrná terapie zaměřená na udržení abstinence nebo jako stabilizující terapie při syndromu závislosti. Tyto intervence musí být vždy součástí komplexního programu s důležitým podílem psychosociálních intervencí. V následující části uvádíme základní doporučené farmakoterapeutické postupy, včetně některých doporučených schémat dávkování. Je důležité připomenout obecné pravidlo: většina léčiv užívaných v adiktologii tlumí subjektivně nepříjemné stavy a zvládání subjektivně nepříjemných stavů má vliv na udržení motivace pacienta pokračovat v léčbě a v terapeutickém kontinuu. Konkrétní dávkování – i při existenci doporučených schémat – by mělo být proto pacientem akceptováno a mělo by být výsledkem dohody (včetně například rychlosti snižování dávek léčiva podávaného při zvládání odvykacího stavu). Farmakoterapie kromě svého biologického účinku má i efekt na vytváření terapeutického vztahu s pacientem, minimálně může být signálem, že subjektivně nepříjemné stavy pacienta nejsou terapeutovi lhostejné. Pro dřívější způsob uvažování spočívající v přesvědčení, že člověk užívající návykové látky by v rámci ideje dosažení farmakologické čistoty neměl užívat ideálně žádná léčiva, není v současnosti jediné odůvodnění. Farmakoterapie tak může být součástí programů ambulantních i rezidenčních, volba mezi těmito modalitami je výsledkem kompromisu mezi schopností pacienta spolupracovat mimo chráněné prostředí, motivací k dodržení cílů programu, vážností zdravotního stavu, případnými riziky farmakoterapie, potřebou supervidovat či řídit konkrétní intervenci zdravotníky a případně mezi dalšími faktory, které mohou plynout z jedinečné životní situace pacienta.

Další oblastí farmakoterapie v adiktologii jsou jiné duševní poruchy. Některé duševní poruchy můžou být přímo důsledkem užívání návykových látek či životního stylu s užíváním spojeným (např. psychotické poruchy při akutní intoxikaci, reziduální psychotické poruchy, afektivní a úzkostné poruchy spojené s akutním či chronickým odvykacím stavem). Jiné poruchy se u pacienta mohou rozvíjet nezávisle na adiktologické diagnóze, resp. i lidé léčení pro jiné duševní poruchy, mohou užívat návykové látky a mít plné spektrum problémů s spojených s užíváním těchto látek. Terapeutické postupy v obou těchto případech vycházejí z obecných psychiatrických doporučení a v našich doporučených postupech se jim speciílně věnovat nebudeme. Stejně tak se nebudeme věnovat postupům experimentálním nebo postupům, které jsou teprve předmětem výzkumu. Domácí odborná literatura věnovala farmakoterapii pozornost v řadě statí; za všechny zde uvádíme kapitoly 17,18 a 19 In Kalina, K. a kol., (2015). Klinická adiktologie. Praha: Grada Publishing.

BOX V
1 ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE

Zvládání akutních intoxikací v adiktologických službách bývá často prvním krokem v dlouhodobějším terapeutickém kontinuu vedoucím k rehabilitaci a stabilizaci klienta. Zvládnutí intoxikace drogou u rekreačního uživatele či experimentátora je řešeno v adiktologických službách méně často, adiktologické doporučené postupy jsou proto přednostně zaměřené na zvládnutí intoxikace u závislého člověka, u kterých farmakoterapie v těchto postupech tvoří důležitou složku, není ale jedinou intervencí. Farmakoterapie je součástí komplexnějšího přístupu, který bude u jednotlivých metod popsán. Z hlediska adiktologického klienta je důležité zmínit postupy u intoxikace opioidy, alkoholem, benzodiazepiny a stimulancii, případné intoxikace ostatními látkami sdílí nespecifické postupy, jaké jsou zmíněné např. u zvládání intoxikaci stimulancii.

BOX V
1A ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE OPIOIDY

1. Charakteristika metody

V oboru adiktologie jde nejčastěji o zvládání akutní intoxikace u závislých pacientů v terénu, nízkoprahových zařízeních, v aplikačních místnostech a při zahajování odvykacích programů. Při mírné a středně těžké intoxikaci není většinou potřeba specifické terapie, při těžké depresi dýchacího centra a oběhu se podává opioidový antagonista naloxon. Na aplikaci naloxonu by měl vždy navazovat transport do nemocnice zajištěný lékařem. Akutní intoxikace opioidy může být život ohrožujícím stavem. Úvodní euforie je následovaná apatií a obecným útlumem duševních funkcí, viditelná je mióza (nelze se ovšem na ni jako na diagnostický znak spolehnout). S prohlubující se intoxikací se rozvíjí zrychlené, povrchnější nebo nepravidelné dýchání, postupně útlum dýchání až jeho zástava. Těžká intoxikace: kóma, deprese dýchání, hypotenze, hypotermie, někdy křeče, oční zorničky můžou být naopak rozšířené. Rozšíření očních zorniček může být již reakce na hypoxii a je varovným příznakem možného nevratného poškozenín CNS.

Většina intoxikací (ve smyslu vyšší než žádoucí dávky) je náhodná, typicky uživatel špatně odhadne svou dávku nebo užije dávku heroinu jinak koncentrovanou, či se nejedná o látku kterou uživatel očekává. Intoxikace může být také způsobena kombinací opioidu s jinými látkami s tlumivým efektem na CNS (např. mnohá psychofarmaka, antihistaminika, alkohol). Část intoxikací je záměrná (např. v sebevražedném úmyslu).

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Cílovou skupinou jsou zejména závislí na opioidech a experimentátoři s drogou. Pacienti s výraznými poruchami vědomí, bradykardií nebo respirační depresí nejsou léčeni v adiktologických službách, ale jsou delegování na jednotku intenzivní péče.

3. **Teoretická východiska**

Specifická farmakoterapie u těžších stavů vychází z kompetice opioidového antagonisty s užitým opioidem o společný opioidový receptor.

4. **Zásady (nezbytné součásti)**

Průběžně je nutné vyhodnocovat obecné riziko ohrožení životních funkcí a stav vědomí (kvalitativní i kvantitativní změny vědomí mohou mít rychlou dynamiku). Porušené vědomí může mít samozřejmě mnoho různých příčin (i více příčin současně), například úraz či dekompenzaci jiného onemocnění.

V průběhu zvládání intoxikace je nutné snažit se o udržení vědomí a zpomalení jeho zhoršování, například nucením k aktivnímu rozhovoru a kontaktu.

Důležité je zklidnění pacienta (uložení na klidné místo, odstranění dráždících podnětů z okolí, klidný a podpůrný přístup).

Získání informací, zejména na zjištění množství drogy, případných dalších drog, alkoholu či léčiv, na přítomnost úrazů a na přítomnost jiných onemocnění akutních či chronických. V případě, že není možné získat údaje od pacienta, pokusíme se získat anamnézu od okolí.

Provedení klinického vyšetření k určení diagnózy a k vyloučení případných souběžných komplikací – nejen úrazů, ale i onemocnění (např. epilepsie, diabetes, hypertenze, úrazy hlavy, akutní infekce). Důkladné hledání stop po eventuálně přítomných zraněních.

Vhodné je provedení screeningového vyšetření na potvrzení přítomnosti drogy nebo jejích metabolitů v krvi. Při pochybách je vhodné vyloučit souběžnou intoxikaci dalšími drogami (zde nejčastěji s alkoholem či benzodiazepiny).

5. **Popis doporučené praxe**

- **Při mírné a středně těžké intoxikaci** většinou není potřeba specifické terapie, na klienta je ovšem třeba zvýšeně dohlížet. Naopak při nastupujících poruchách vědomí, bradykardii nebo respirační depresi je nutný převoz na jednotku intenzivní péče a kontrola životních funkcí.
- **V případech těžké deprese dýchacího centra a oběhu** aplikace opioidového antagonisty naloxonu.
- **U předávkování heroinem s útlumem CNS, ale bez respirační deprese** je doporučeno iniciálně 0,05 – 0,4 mg i.v.
- **U silné respirační deprese** je doporučeno zahájit iniciálně 0,4 – 0,8 mg i.v. a lze odpověď očekávat do 2 minut. Dávku lze opakovat každé 3 minuty do stabilizace CNS nebo respirační deprese až do celkových 10 mg i.v. Některé jiné opioidy (např. buprenorfin) vyžadují vyšší dávky naloxonu. Efekt by měl být rychlý, maximálně do několika minut. Aplikace naloxonu musí být prováděna opatrně, naloxon obvykle vyvolá u závislých odvykací příznaky.

- Variantou k i.v. aplikaci naloxonu také možnost podání I.M., pokud nejsou je I.v. podání nemožné nebo komplikované, nebo aplikace intranasální.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí intoxikace nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací a s eliminací život ohrožujících rizik.

7. Doplňující komentář

Naloxon má kratší poločas, jeho efekt trvá při i. v. aplikaci do 4 hodin, při předávkování opioidem s dlouhým biologickým poločasem či při současném předávkování jinou látkou s delším biologickým poločasem (např. benzodiazepinem), může člověk po naloxonu krátce procitnout z předávkování opioidem a poté znovu upadnout do kómatu. Z těchto důvodů by měl být pacient minimálně 1-2 dny zvýšeně kontrolován při pobytu na lůžku.

K intoxikaci může také dojít u lidí se současným jiným onemocnění, a tedy s vrcholící intoxikací mohou vrcholit i znaky jiného onemocnění.

Zúžení zornic bývá považováno za typický znak opioidové intoxikace, při těžkém předávkování dochází naopak k rozšíření zornic (k mydriáze), související s útlumem CNS – mydriáza je vždy alarmující znak.

Po zvládnutí opioidové intoxikace u závislého pacienta se mohou rozvinout odvykací příznaky. V případě nezávislých experimentátorů riziko odvykacích příznaků nehrozí.

Eliminační metody nejsou příliš efektivní pro velký distribuční objem opioidů.

Důkazy účinnosti

Zvládání mírné a středně těžké intoxikace opioidy nepotřebuje specifickou farmakoterapii (síla důkazu IV) - Odborný názor zdůvodněný praxí **(1)**, Kleber et al. (2006) **(2)**.

Naloxon úspěšně stabilizuje respirační depresi a další známky akutní intoxikace opioidy (síla důkazu I) – ASAM, 2020 **(3)**; WHO and UNODC (2020) **(4)**; Kampman and Jarvis (2015) **(5)**; Kleber et al. (2006), Rigter et al. (2004) **(6)**, Doyon (2004) **(7)**, Collins et al. (2004) **(8)**, Rigter et al. (2004), Clarke et al. (2002) **(9),** Gutstein et al. (2001) **(10)**, Martin (1976) **(11)**.

Silnější intoxikace opioidy a intoxikace s komplikacemi je nutné zvládat s lékařským dohledem (síla důkazu IV) - Odborný názor zdůvodněný praxí.

Intoxikace opioidy v sebevražedném úmyslu vyžaduje následnou psychiatrickou observaci (síla důkazu IV) - Odborný názor zdůvodněný praxí.

I				II				III					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	c	d	a	**b**	**c**	d	e	a	b	c	**d**	a	**b**	**c**
	3.								4.	9.						11.		7.	1.
	2.								5.									8.	
	6.																	10.	

Další zdroje

1. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. J Addict Med. 2020 Mar/Apr;14(2S Suppl 1):1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633.
2. Becker, C.E., Olson, K.R. (1994). Léčba intoxikací. In: Katzung, B.G., et al., Základní a klinická farmakologie (Prentice Hall 1992). Český překlad: H&H, str. 895–907.
3. Clarke, S., Dargan, P. (2002).Towards evidence based emergency medicine: best BETS from the Manchester Royal Infirmary. Intravenous or intramuscular/subcutaneous naloxone in opioid overdose. *Emergency Medicine Journal,* 19(3):249.
4. Collins, E.D., Kleber, H.(2004). Opioids: detoxification, in The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment, 3rd ed. Edited by Galanter M, Kleber HD. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2004, pp 265–289
5. Doyon, S.(2004). Opioids, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6th ed. Edited by Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1071–1074
6. Drug Misuse and Dependence. Guidelines on Clinical Management (1999). London: Department of Health.
7. Gutstein, H.B., Akil, H. (2001). Opioid analgesics, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569–620
8. Helm II, S. et al. (2008). Opioid Antagonists, Partial agonists, and Agonists/Antagonists: The Role of Office-based detoxification. Pain Physician 2008; 11:225-235.
9. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Healh Organisation and United Nations Office on Drugs and Crime, 2020.
10. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. J Addict Med. 2015 Sep-Oct;9(5):358-67. doi: 10.1097/ADM.0000000000000166.
11. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
12. Martin, W.R. (1976). Naloxone. Ann Intern Med 1976; 85:765–768
13. Nicholls, L., Bragaw, L., Ruetsch, C. (2010). Opioid dependence treatment and guidelines. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy 2010; 16(1b):14-21.
14. Nolan, J.P. et al. (2010). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Resuscitation 2010; 81: 1219-1276.
15. Rigter H. et al.(2004). Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for Evidence Based Treatments and other Interventions. Utrecht: National Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute).
16. Stotts, A.L., Dodrill, C.L., Kosten, T.R. (2009). Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. Expert Opinion in Pharmacotherapy 2009; 10(11): 1727-1740.

BOX V

1B ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE ALKOHOLEM

1. Charakteristika metody

Zvládání akutní intoxikace alkoholem se v oboru adiktologie řeší nejčastěji v úvodu ústavní/rezidenční odvykací léčby, ale s akutní intoxikací různé tíže se mohou setkat i pracovníci v terénu, nízkoprahových zařízeních a ostatních dalších adiktologických službách. Postupy nejsou specifické, jsou symptomatické a jsou dominantně zaměřeny na zabránění vzniku komplikací (u excitačního stádia zejména agitovanosti a nepředvídatelného chování, u hypnotického stádia rizika úrazu, u vyšších stádií i výrazných komplikací typu kómatu, depresí dechového centra a aspirací zvratků) a na udržení běžných životních funkcí. Zvládání nekomplikované intoxikace alkoholem nepotřebuje specifickou farmakoterapii.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Vzhledem k nutnosti intoxikaci zvládnout a vzhledem k nespecifičnosti farmakoterapie není jiná kontraindikace, než bezvědomí a ohrožení vitálních funkcí. Adiktologické služby řeší excitační, hypnotické a zčásti narkotické stádium se zachovalým vědomím. Stavy s bezvědomím či s ohrožením životních funkcí nejsou řešeny v adiktologických službách a nejsou předmětem těchto doporučených postupů.

3. Teoretická východiska

Postup je symptomatický, specifická teoretická východiska nejsou. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny.

4. Zásady (nezbytné součásti)

V úvodu zvládání intoxikace je nutné posoudit obecné riziko ohrožení životních funkcí a posouzení stavu vědomí. Tuto kontrolu je nutné provádět postupně, protože změny vědomí mohou mít rychlou dynamiku. Je třeba mít na paměti, že porušené vědomí může mít mnoho různých příčin i více příčin současně (například důsledek úrazu, dekompenzace dlouhodobě špatného metabolického stavu, dekompenzace jiného onemocnění nebo souběžné intoxikace jinou látkou).

Zvládání akutní intoxikace alkoholem v úvodu odvykací léčby probíhá nejčastěji ústavně na detoxifikační jednotce.

Terapie spočívá v zajištění životních funkcí, v udržování volných dýchacích cest (riziko vdechnutí zvratků), v doplnění tekutin, ve zvýšeném dohledu pro nebezpečí eventuálních komplikací, které se mohou projevit až postupně (vnitřní zranění, změny/rozvrat vnitřního prostředí, rozvoj kómatu, neklidné chování vedoucí k úrazu či agresivitě). Není specifická farmakoterapie.

5. Popis doporučené praxe

- Zklidnění pacienta: uložení na klidné místo, eliminace dráždících podnětů z okolí, klidný a podpůrný rozhovor.
- Získání informací, zejména na zjištění množství požitého alkoholu, případných dalších drog či léčiv, na přítomnost úrazů a na přítomnost jiných onemocnění akutních či chronických. V případě, že není možné získat údaje od pacienta, pokusíme se získat anamnézu od okolí.
- Provedení klinického vyšetření k určení diagnózy a k vyloučení případných souběžných komplikací – nejen úrazů, ale i onemocnění (např. epilepsie, diabetes, hypertenze, úrazy hlavy, akutní infekce). Důkladné hledání stop po eventuálně přítomných zraněních.
- Pokus udržet vědomí, respektive zpomalení jeho zhoršování, např. nucením k aktivnímu rozhovoru a kontaktu.
- Laboratorní vyšetření – stanovení hladiny alkoholu v krvi (z dechu většinou v dané situaci neproveditelné pro malou spolupráci). Při pochybách je vhodné vyloučit souběžnou intoxikaci dalšími drogami. Pravidlem by mělo být stanovení glykémie.
- Větší neklid je někdy nutno tlumit např. haloperidolem.
- Léčba těžších intoxikací vyžaduje podpůrné nebo řízené dýchání, sledování acidobazické rovnováhy, elektrolytů, tělesné teploty, infúze glukózy bez inzulínu, při křečích aplikaci benzodiazepinů i.v.
- Při nastupujících poruchách vědomí, výrazné bradykardii nebo respirační depresi převoz na jednotku intenzivní péče.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí intoxikace v úvodu odvykacího programu.

7. Doplňující komentář

Je nutné vždy myslet na možnou kombinaci intoxikace alkoholem s užitím dalších centrálně tlumivých látek, zejména s benzodiazepiny a z-hypnotiky.

Zvládání alkoholové intoxikace v adiktologické službě se vesměs týká závislého pacienta, u kterého je třeba myslet na to, že odvykací příznaky mohou nastoupit již při nenulové hladině alkoholu v krvi.

Přístup k intoxikaci nelze odvíjet od stanovení hladiny alkoholu, ale vždy podle klinického obrazu. Na stupeň intoxikace má u závislého člověka velký vliv stupeň tolerance.

Je třeba myslet na to, že k alkoholové intoxikaci dochází často i u lidí, kteří mají souběžně jiné onemocnění a komplikace tohoto onemocnění může vrcholit souběžně s alkoholovou intoxikací (např. diabetes).

Důkazy účinnosti

Zvládání nekomplikované intoxikace alkoholem nepotřebuje specifickou farmakoterapii (síla důkazu II) - Kleber et al. (2006) **(1)**, CSAT (2006) **(2)**, Addolorato et al. (2002) **(3)**, Yost (2002) **(4).** Zvládání intoxikace alkoholem je zaměřeno na zabránění vzniku komplikací a na bezpečné udržení životních funkcí. (síla důkazůI.) - Kleber et al. (2006), CSAT (2006), Addolorato et al. (2002), Yost (2002), Marco et al. (1990)

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
	1.								2.							3. 4.			

Další zdroje

1. Addolorato, G., Amuzzi, A., Gasparrini, G. et al. (2002). Alcoholism Treatment Study Group. Pharmacological approaches to the management of alcohol addiction. European review of medici and pharmacological science, 6: 89-97.
2. Becker, C.E., Olson, K.R. (1994). Léčba intoxikací. In: Katzung, B.G., et al., Základní a klinická farmakologie (Prentice Hall 1992). Český překlad: H&H, str. 895–907.
3. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. DHHS Publication No. (SMA) 06-4131. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006.
4. Drug Misuse and Dependence. Guidelines on Clinical Management (1999). London: Department of Health.
5. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
6. Lowinson, J.H. et al. (2005). Substance abuse: a comprehensive textbook, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
7. Marco, C.A., Kelen, G.D. (1990). Acute intoxication. Emergency Medicine Clinics of North America, 8:731-748.
8. Yost, D.A. (2002). Acute care for alcohol intoxication. Be prepared to consider clinical dilemmas. Postgraduate Medicine, 112(6):14-6, 21-2, 25-6.

BOX V

1C ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE STIMULANCII

1. Charakteristika metody

Zvládání akutní intoxikace stimulancii probíhá nespecifickými postupy. Léčba je symptomatická, zaměřená na dominantní příznaky v klinickém obraze: zklidnění centrálně-stimulačního vlivu na chování, případné stabilizace poruch vnímání typu iluzí a halucinací, paranoidně laděného myšlení až bludů, někdy i agitovaného chování a mírnění případných nežádoucích tělesných projevů (např. srdečně cévní hyperfunkce).

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na stimulanciích. Experimentátoři s drogou. Nejčastěji jde o zvládání akutní intoxikace stimulancii u závislých pacientů při zahajování odvykacích programů, často se s akutní intoxikací setkávají pracovníci terénních programů a nízkoprahových zařízení.

Těžké stupně intoxikace můžou vést k život ohrožujícím stavům (hyperpyrexie, šok, křeče, infarkty, arytmie) a nejsou řešeny v adiktologických službách.

Intoxikaci pod obrazem silného paranoidně-halucinatorního syndromu s agitovaným chováním („toxická psychóza“, „stíha“) je nutné řešit v podmínkách akutní psychiatrie.

3. Teoretická východiska

Postup je symptomatický, specifická teoretická východiska nejsou. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Důležité je zklidnění pacienta (uložení na klidné místo, odstranění dráždících podnětů z okolí, klidný a podpůrný přístup).

Získání informací (zejména na zjištění množství drogy, případných dalších drog, alkoholu či léčiv, na přítomnost úrazů a na přítomnost jiných onemocnění akutních či chronických. V případě, že není možné získat údaje od pacienta, pokusíme se získat anamnézu od okolí.

Provedení klinického vyšetření k určení diagnózy a k vyloučení případných souběžných komplikací – nejen úrazů, ale i onemocnění (např. epilepsie, diabetes, hypertenze, úrazy hlavy, akutní infekce). Důkladné hledání stop po eventuálně přítomných zraněních.

Vhodné je provedení screeningového vyšetření na potvrzení přítomnosti drogy nebo jejích metabolitů v krvi. Při pochybách je vhodné vyloučit souběžnou intoxikaci dalšími drogami (zde nejčastěji s alkoholem či benzodiazepiny).

5. Popis doporučené praxe

- **Při mírné a středně těžké intoxikaci** většinou není potřeba specifické terapie, intoxikaci lze stabilizovat podpůrným rozhovorem, dohledem a podporou.
- **U vyšších intoxikací** je léčba symptomatická zaměřená na ztišení zvýšené dráždivosti a hyperaktivity nervového systému, na stabilizaci neklidu a agitovanosti (podání benzodiazepinů a nízkých dávek neuroleptik), na zklidnění některých somatických příznaků (při tachykardii a hypertenzi lze podat betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů).

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí intoxikace nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací.

7. Doplňující komentář

Je třeba mít na paměti, že k intoxikaci dochází také při současném jiném onemocnění a že souběžně s vrcholící intoxikaci mohou vrcholit i znaky jiného onemocnění.

Důkazy účinnosti

Většina intoxikací kokainem se stabilizuje bez specifické terapie (síla důkazu III) - Chen et al.(2003) **(1)**

Benzodiazepiny jsou vhodné při akutní intoxikaci kokainem u pacientů velmi agitovaných nebo potenciálně nebezpečných. (síla důkazu III) - Goldfrank et al.(1991) **(2)**

I				II				III					IV				V		
a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	**b**	c	**d**	a	b	c
														1.		2.			

Další zdroje

1. Gawin, F.H., Kleber, H.D.(1986). Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:107–113
2. Goldfrank, L.R., Hoffman, R.S.(1991). The cardiovascular effects of cocaine. Ann Emerg Med 1991; 20:165–175
3. Chen, C.K., Lin, S.K., Sham, P.C. et al.(2003). Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. Psychol Med 2003; 33:1407–1414
4. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
5. Satel, S.L., Price, L.H., Palumbo, J.M. et al.(1991). Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. Am J Psychiatry 1991; 148:1712–1716

BOX V

1D ZVLÁDÁNÍ AKUTNÍ INTOXIKACE BENZODIAZEPINY

1. Charakteristika metody

Intoxikace benzodiazepiny je v současnosti nejčastějším případem intoxikace sedativy a hypnotiky. Zvládání této intoxikace je zaměřeno primárně na zamezení komplikací v podobě poruch vědomí, při těžkých intoxikacích i zabránění fatálních komplikací (selhání periferní cirkulace, útlum dechu a u krátkodobě působících barbiturátů i plicní edém). Mírné a středně těžké intoxikace nevyžadují specifickou léčbu, řeší se symptomaticky, u těžkých intoxikací je k dispozici specifické antidotum flumazenil.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

V oboru adiktologie jde zejména o zvládání intoxikací bez poruch vědomí (stavy s bezvědomím či s ohrožením životních funkcí jsou předmětem intenzivní medicíny a nejsou předmětem těchto doporučených postupů) především u závislých pacientů při zahajování odvykacích programů. Často se vyskytují u sebevražedných pokusů. Benzodiazepiny jsou mezi uživateli nelegálních drog velmi častou sekundární drogou, s intoxikací se často setkávají v běžné praxi pracovníci terénních programů a nízkoprahových zařízení.

3. Teoretická východiska

Postup je symptomatický, specifická teoretická východiska nejsou. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny. Postup u těžších intoxikací vychází z podání kompetitivního antagonisty GABA-A receptorů.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Průběžně je nutné vyhodnocovat obecné riziko ohrožení životních funkcí a stav vědomí (kvalitativní i kvantitativní změny vědomí mohou mít rychlou dynamiku). Porušené vědomí může mít samozřejmě mnoho různých příčin (i více příčin současně), například úraz či dekompenzaci jiného onemocnění.

Důležité je zklidnění pacienta (uložení na klidné místo, odstranění dráždících podnětů z okolí, klidný a podpůrný přístup).

Získání informací, zejména na zjištění množství drogy, případných dalších drog, alkoholu či léčiv, na přítomnost úrazů a na přítomnost jiných onemocnění akutních či chronických. V případě, že není možné získat údaje od pacienta, pokusíme se získat anamnézu od okolí.

Provedení klinického vyšetření k určení diagnózy a k vyloučení případných souběžných komplikací – nejen úrazů, ale i onemocnění (např. epilepsie, diabetes, hypertenze, úrazy hlavy, akutní infekce). Důkladné hledání stop po eventuálně přítomných zraněních.

Vhodné je provedení screeningového vyšetření na potvrzení přítomnosti drogy nebo jejích metabolitů v krvi. Při pochybách je vhodné vyloučit souběžnou intoxikaci dalšími drogami – u obecné

populace nejčastěji s alkoholem, u uživatelů nelegálních drog se stimulancii (metamfetaminem) a opioidy.

5. Popis doporučené praxe

- **Akutní intoxikace sedativy a hypnotiky** v úvodu odvykací léčby je nejlépe zvládat ústavně – na detoxifikačních jednotkách. Postupy spočívají v dohledu nad stabilitou životních funkcí, v udržování volných dýchacích cest (riziko vdechnutí zvratků), v doplnění tekutin, ve zvýšeném dohledu pro nebezpečí eventuálních komplikací, které se mohou projevit až v průběhu intoxikace.
- **U těžších intoxikací, zejména v sebevražedných úmyslech**, mohou být v úvodu účinné eliminační metody (vyvolání zvracení, výplach žaludku, užití projímadla, v lehčích případech forsírovaná diuréza s alkalizací moče, v těžších hemodialýza či hemoperfúze).
- **Při nastupujících poruchách vědomí, výrazné bradykardii nebo respirační depresi** je třeba pacienta převézt na jednotku intenzivní péče. U pacientů v kómatu je možné podat antidotum flumazenil (kompetitivní antagonista na GABA receptorech) - intravenózně od úvodní dávky 0,1 – 0,2 mg až po maximum 2 mg. Podání flumazenilu většinou není věcí adiktologických služeb.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí intoxikace nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací.

7. Doplňující komentář

Je třeba mít na paměti, že k intoxikaci dochází také při současném jiném onemocnění a že souběžně s vrcholící intoxikací mohou vrcholit i znaky jiného onemocnění.

Při zvládání intoxikace benzodiazepiny u závislého člověka je třeba myslet na možnost rychlého rozvoje odvykacího stavu po zvládnutí intoxikace. U závislých může podání flumazenilu vyvolat odvykací stav s křečemi, proto by měl být podáván velmi opatrně.

Flumazenil má kratší biologický poločas než řada benzodiazepinů, a proto může jeho antagonistický efekt pominout ještě před ukončením vlastní intoxikace benzodiazepiny.

Flumazenil je kontraindikován u smíšené intoxikace benzodiazepiny s některými antidepresivy (zejména tricyklickými). Flumazenil blokuje jen efekt látek, které působí prostřednictvím benzodiazepinového receptoru, u intoxikace barbituráty tedy nebude účinný.

Důkazy účinnosti

Zvládání intoxikace sedativem a hypnotikem bez poruchy vědomí vesměs nepotřebuje specifickou farmakoterapii (síla důkazu III) - Bosse (2004) **(1)**, odborný názor zdůvodněný praxí **(2)**.

Zvládání intoxikace benzodiazepiny s poruchou vědomí je možné aplikací antidota flumazenilu (síla důkazu III) - Hoffman et al. (1993) **(3)**

Flumazenil se musí opatrně aplikovat u závislých pro riziko rozvoje odvykacího stavu. (síla důkazu III) - Bosse (2004).

I				II				III					IV				V		
a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	**d**	a	**b**	**c**
																3.		1.	2.

Další zdroje

1. An H, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. CMAJ. 2016 Dec 6;188(17-18):E537. doi: 10.1503/cmaj.160357.
2. Bosse, G.M. (2004). Benzodiazepines, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6th ed. Edited by Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1055–1057.
3. Benini A, Gottardo R, Chiamulera C, Bertoldi A, Zamboni L, Lugoboni F. Continuous Infusion of Flumazenil in the Management of Benzodiazepines Detoxification. Front Psychiatry. 2021 Mar 18;12:646038. doi: 10.3389/fpsyt.2021.646038.
4. Drug Misuse and Dependence. Guidelines on Clinical Management (1999). London: Department of Health.
5. Gallo AT, Hulse G. Pharmacological uses of flumazenil in benzodiazepine use disorders: a systematic review of limited data. J Psychopharmacol. 2021 Mar;35(3):211-220. doi: 10.1177/0269881120981390.
6. Hoffman, E.J., Warren, E.W. (1993). Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. Clin Pharm 1993; 12:641–656.
7. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
8. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. Emerg Med J. 2012 Jul;29(7):565-9.

BOX V
2 ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU

Odvykací stavy a jejich zvládání patří do oblasti emergentní adiktologie. Farmakoterapie odvykacích stavů v adiktologii spojuje standardní postupy emergentní psychiatrie spolu se specifickými postupy patřícími do závislostní medicíny. Farmakoterapie odvykacích stavu představuje zvladání akutního stavu spojeného s detoxifikací a jejím hlavním cílem je stabilizace klienta na začátku terapeutického kontinua, naplánování tohoto terapeutického kontinua a vytvoření/udržení motivace klienta k pokračování v další adiktologické péči. V oboru adiktologie se nejčastěji jedná o zvládání odvykacího stavu po odnětí opioidů, alkoholů a benzodiazepinů, se zvláštní pozorností na zvládání nejrizikovějšího stavu – deliria tremens.

BOX V
2A ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ OPIOIDŮ PODÁVÁNÍM BUPRENORFINU

1. Charakteristika metody

Podávání buprenorfinu ke zvládnutí odvykacího stavu po podnětí opioidů je jednou z hlavních metod, nikoliv tedy jedinou, v současnosti v České republice nejpreferovanější. Volba konkrétní metody ke zvládnutí odvykacího stavu po odnětí opioidů by měla být výsledkem dohody mezi klientem a lékařem. Odvykací stav po odnětí opioidů nepředstavuje život ohrožující stav, nicméně může být subjektivně velmi nepříjemný a může způsobit předčasný odchod klienta z léčebného programu. Opioidy s delším biologickým poločasem vyvolávají delší a mírnější odvykací stav, opioidy s kratším poločasem krátký odvykací stav, ale se silnějšími příznaky. Odvykací stav po odnětí heroinu a morfinu začíná přibližně po 6-8 hodinách po poslední dávce, vrcholu dosahuje 2. a 3. den a trvá přibližně 7-10 dní. Metadonový či buprenorfinový začíná 1-3 dny od poslední dávky a trvá 1-3 týdny.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na opioidech, nejčastěji v úvodu odvykacího programu.

Detoxifikaci je vhodné provádět u motivovaného klienta, detoxifikace proti vůli klienta nevede k dobrým výsledkům – vysoké riziko relapsu a riziko předávkování bezprostředně po nedobrovolné detoxifikaci.

Redukce užívané dávky je legitimním důvodem pro detoxifikaci.

3. Teoretická východiska

Princip detoxifikace spočívá v obsazení opioidových receptorů agonistou se slabším a delším účinkem.

Buprenorfin je částečný agonista μ-opioidových receptorů s vysokou vazebnou aktivitou a antagonista κ a δ-opioidových receptorů. Jeho biologický poločas při sublinguálním podání je cca 36 hodin.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Detoxikaci buprenorfinem lze organizovat ambulantně i ústavně, ústavní podoba umožňuje snazší kontrolu nad průběhem detoxikace i snazší udržení abstinence během detoxikace. Ústavní detoxifikace také může probíhat rychleji, při ambulantní formě detoxifikace bývají pacienti citlivější na prožívání obtíží provázejících odvykací stav. Ambulatní detoxifikace často vyžaduje opakovaná zpomalení vysazování, než se pacient adaptuje odvykací obtíže se zmírní a je možné pokračovat ve vysazováni. Výhodou ambulantní detoxifikace je, že pacient zůstává ve svém přirozeném prostředí, může nadále docházet do práce, či školy, pečovat o své blízké. Ústavní detoxikace může být výhodnější i pro souběžné zahájení komplexnějších intervencí: komplexnější přístupy lékařsko-ošetřovatelské, psychoterapeutické (zaměřené v této fázi zejména na vytvoření terapeutického vztahu a na podporu motivace k udržení se v terapeutickém programu), případně postupy sociální (k zahájení řešení případné destabilizované sociální situace a přípravy na dobu po detoxikaci).

Základní součástí detoxikace typicky bývají tyto postupy: provedení komplexního psychiatrického vyšetření se stanovením terapeutických cílů a doporučení další adiktologické péče, provedení základního vyšetření somatického stavu, ošetření aktuálních zdravotních komplikací, zahájení terapie dlouhodobých somatických důsledků užívání návykové látky na orgánové systémy, provedení základního laboratorního vyšetření, vyhodnocení nutričního rizika a stabilizace životosprávy, navazování terapeutického vztahu, posílení motivace k pokračování v dalších adiktologických službách, řešení neodkladných sociálních problémů.

5. Popis doporučené praxe

- Podávání buprenorfinu je zahájeno až při objevení se prvních odvykacích příznaků, většinou 6–12 hodin po užití heroinu nebo jiných krátce působících opioidů nebo 24–72 hodin po užití metadonu (či jiných dlouho působících opioidech).
- Zahajuje se úvodní dávkou 2–4 mg při objevení se odvykacích příznaků, po 60–90 minutách se stav vyhodnotí a případně se dávka zvýší o 2, případně více mg. Rychlost navyšování dávky závisí na síle a dynamice odvykacího stavu. V dalších dnech se dávka pohybuje obvykle na dosažené dávce, horní limit obvykle nebude vyšší než 24 mg/den. Délka léčby je

výsledkem dohody mezi pacientem a lékařem, existují schémata 3–5denní i dlouhodobější (30 dní i více).

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací (včetně prevence předčasného ukončení léčebného programu) jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči, redukce cravingu, snížení rizika užití nelegálních opioidů. Snížení tolenrance k uživaným opioidům a redukce dávky je legitimním důvodem detoxifikace.

7. Doplňující komentář

Uživatelé opioidů často kombinují opioidy s benzodiazepiny, které ovšem nemusí považovat za důležité a v programu je nezmíní. Odvykací stav po odnětí benzodiazepinů může být ovšem rizikovější než po odnětí opioidů a je tedy nutné se na souběžné užití benzodiazepinů aktivně ptát.

Při zvládání odvykacího stavu se nelze soustředit jen na tento odvykací stav – člověk souběžně zakouší i jiné problémy, kterým je nutno věnovat pozornost současně (například je nutné pomoci korigovat stres nebo se věnovat důsledkům špatné životosprávy, např. nutričnímu riziku).

Pacienta je vždy nezbytné upozornit, že detoxifikace, i jen částečná vede ke snížení tolerance. Pokud se k užívání vrátí, musí dávku redukovat, jinak může dojít ke smrtelnému předávkování.

Důkazy účinnosti

Buprenorfin je silně efektivní při tlumení opiodového odvykacího stavu (síla důkazů I) – ASAM (2020) **(1)**; WHO a UNODC (2020) **(2)**; Kampman and Jarvis (2015) **(3)**; Lingford-Hughes et al. (2012) **(4)**, Gowing et al. (2009) **(5)**, Kleber et al. (2006) **(6)**, CSAT (2006) **(7)**, Oreskovich et al. (2005) **(8)**, Rigter et al. (2004) **(9)**, Simoens (2002) **(10)**, Gowing et al. (2002) **(11)**, Lintzeris et al. (2002) **(12)**, Fingerhood et al. (2001) **(13)**, Becker et al. (2001) **(14)**; Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017) **(15)**.

Buprenorfin je v České republice lékem první volby při tlumení opioidového odvykacího stavu (síla důkazů IV) – odborný názor odůvodněný praxí **(16)**

Používání buprenorfinu při detoxifikaci je výhodnější než používání metadonu (síla důkazů III) - Uelinger et al. (1998) **(17)**, Pani et al. (2000) **(18)**, CSAT (2006)

Podávání buprenorfinu je zahájeno až při objevení se prvních odvykacích příznaků – ASAM (2020); Kampman and Jarvis (2015); Zahajuje se úvodní dávkou 2–4 mg při objevení se odvykacích příznaků, po 60–90 minutách se stav vyhodnotí a případně se dávka zvýší o 2 - mg, v dalších dnech se dávka pohybuje obvykle na 8 mg s limitem 24 mg/den (ASAM (2020); Kampman and Jarvis (2015)

Ústavní detoxifikace je efektivnější než ambulantní (síla důkazů III) – Gossop et al. (1986), Gowing et al. (2000).

Detoxifikace je efektivnější jako součást terapeutického kontinua – v programech zaměřených na pokračování následné péče (WHO a UNODC, 2020).

I				II					III						IV				V	
a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
5.	1.	8.				13.			2.						14.				16.
10.	4.	12.							3.										
11.	6.	17.							7.										
	15.	18.																	

Další zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. J Addict Med. 2020 Mar/Apr;14(2 S Suppl 1):1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633.
3. Becker, A.B., Strain, E.C., Bigelow, G.E. et al. (2001). Gradual dose taper following chronic buprenorphine. American Journal on Addictions 10(2):111–121, 2001.
4. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. DHHS Publication No. (SMA) 06-4131. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006.
5. Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017). Drug misuse and dependence: UK guidlines on clinical management. London: Department of health
6. Fingerhood, M.I., Thompson, M.R., Jasinski, D.R. (2001). A comparison of clonidine and buprenorphine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. Subst Abus 2001; 22:193–199
7. Gossop, M. (2006). Treating Drug Misuse Problems: Evidence of Effectiveness. London: National Addiction Centre Maudsley Hospital Institute of Psychiatry King´s College London.
8. Gossop, M., Johns, A., Green, L. (1986). Opiate withdrawal: inpatient versus outpatient programmes and preferred versus random assignment to treatment. British Medical Journal, 293, 103-104.
9. Gowing, L., Ali, R. and White, J.M. (2009). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 3: CD002025.
10. Gowing, L., Ali, R., White, J. (2002). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
11. Helm II, S. et al. (2008). Opioid Antagonists, Partial agonists, and Agonists/Antagonists: The Role of Office-based detoxification. Pain Physician 2008; 11:225-235.

12. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Healh Organisation and United Nations Office on Drugs and Crime, 2020.
13. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. J Addict Med. 2015 Sep-Oct;9(5):358-67. doi: 10.1097/ADM.0000000000000166.
14. Kleber, H.D. (2007). Pharmacological treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. Dialogues in Clinical Neuroscience 2007; 9(4): 455-470.
15. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
16. Lintzeris, N., Bell, J., Bammer, G. Et al.(2002). A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. Addiction 2002; 97:1395–1404
17. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
18. Lowinson, J.H. et al. (2005). Substance abuse: a comprehensive textbook, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
19. Nicholls, L., Bragaw, L., Ruetsch, C. (2010). Opioid dependence treatment and guidelines. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy 2010; 16(1b):14-21.
20. Oreskovich, M.R., Saxon, A.J., Ellis, M.L.et al.(2005). A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. Drug Alcohol Depend 2005; 77:71–79
21. Pani, P.P. et al.(2000). Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence, Drug and Alcohol Dependence, No. 60, 2000, pp. 39-50.
22. Rigter H. et al.(2004). Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for Evidence Based Treatments and other Interventions. Utrecht: National Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute).
23. Simoens, S., Matheson, C., Inkster. K. et al.(2002). The efectiveness of Treatment for Opiate Dependent Drug Users. Aberdeen: University of Aberdeen.
24. Stotts, A.L., Dodrill, C.L., Kosten, T.R. (2009). Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. Expert Opinion in Pharmacotherapy 2009; 10(11): 1727-1740.
25. Uehlinger, C. et al.(1998). Comparison of buprenorphine and methadone in treatment of opioid dependence: Swiss multicenter study, European Addiction Research, vol. 4, Suppl. 1, 1998, pp. 13-18.
26. UNODC (2002). Contemporary Drug Abuse Treatment – A Review of the Evidence Base. New York: United Nations Office on Drug and Crime.

BOX V

2B ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ OPIOIDŮ PODÁVÁNÍM METADONU

1. Charakteristika metody

Podávání metadonu ke zvládnutí odvykacího stavu po podnětí opioidů je jednou metod, nikoliv tedy jedinou, v České republice je častější v této indikaci používání buprenorfinu. Odvykací stav po odnětí opioidů nepředstavuje život ohrožující stav, nicméně může být subjektivně velmi nepříjemný a může způsobit předčasný odchod klienta z léčebného programu. Opioidy s delším biologickým poločasem vyvolávají delší a mírnější odvykací stav, opioidy s kratším poločasem krátký odvykací stav, ale se silnějšími příznaky. Odvykací stav po odnětí heroinu a morfinu začíná přibližně po 6-8 hodinách po poslední dávce, vrcholu dosahuje 2. a 3. den a trvá přibližně 7-10 dní. Metadonový či buprenorfinový začíná 1-3 dny od poslední dávky a trvá 1-3 týdny.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na opioidech, nejčastěji v úvodu odvykacího programu, u kterých nejsou přítomny kontraindikace a kteří jsou připraveni na detoxifikaci spolupracovat.

Metadon je kontraindikován u přecitlivělosti na metadon-hydrochlorid, u pacientů s respirační depresí v anamnéze, s akutním bronchiálním astmatem či hyperkapnií a u pacientů s paralytickým ileem.

Opatrnost je nutné při arytmiích a při užívání léků prodlužující QT interval, u onemocnění jater, respirační insuficience, u souběžných psychiatrických onemocnění a při souběžném užití látek tlumících CNS.

Redukce užívané dávky je legitimním důvodem pro detoxifikaci.

3. Teoretická východiska

Princip detoxifikace spočívá v obsazení opioidových receptorů agonistou se slabším a delším účinkem.

Metadon je pomalu působící opioidový agonista s dlouhým biologickým poločasem (24–36 hodin), je užíván orálně, tedy jeho efekt nastupuje pomaleji. Užívání metadonu má několik výhod: metadon se podává perorálně, má delší biologický poločas, postačí ho podávat jednou denně, neprodukuje také silnou euforii.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Detoxikaci metadonem lze organizovat i ambulantně, ale ústavní podoba umožňuje snazší kontrolu nad průběhem detoxikace i snazší udržení abstinence během detoxikace. Ústavní detoxikace může být výhodnější i pro souběžné zahájení komplexnějších intervencí: komplexnější přístupy lékařsko-ošetřovatelské, psychoterapeutické (zaměřené v této fázi zejména na vytvoření

terapeutického vztahu a na podporu motivace k udržení se v terapeutickém programu), případně postupy sociální (k zahájení řešení případné destabilizované sociální situace a přípravy na dobu po detoxikaci).

Základní součástí detoxikace typicky bývají tyto postupy: provedení komplexního psychiatrického vyšetření se stanovením terapeutických cílů a doporučení dalších adiktologické péče, provedení základního vyšetření somatického stavu, ošetření aktuálních zdravotních komplikací, zahájení terapie dlouhodobých somatických důsledků užívání návykové látky na orgánové systémy, provedení základního laboratorního vyšetření, vyhodnocení nutričního rizika a stabilizace životosprávy, navazování terapeutického vztahu, posílení motivace k pokračování v dalších adiktologických službách, řešení neodkladných sociálních problémů.

5. Popis doporučené praxe

Obvykle zahajovací dávky jsou kolem 10-30 mg/den s vyhodnocením účinku po 2–4 hodinách, dávku opakovat až do vymizení odvykacích symptomů do maximální iniciální denní dávky 40 mg. Terapie u většiny pacientů je efektivní při dávce 60–120 mg/den (ASAM, 2015, 2020). Může být však individuálně nutné podávat dávky podstatně vyšší.

Zvyšování dávky by mělo být pomalejší (např. v průběhu prvních třech týdnů), aby se zabránilo posílení efektu další dávkou ještě před dosažením plného efektu dávky předchozí. (ASAM, 2015, 2020).

Nižší dávky (menší než 30 mg/den) většinou utlumí příznaky odvykacího stavu, ale nepotlačují dostatečně craving. Vyšší dávky (80-100 mg/den) jsou efektivnější než nižší (ASAM, 2015, 2020).

Pro zvládnutí odvykacího stavu po krátce působících opioidech (např. heroinu) většinou stačí podávání metadonu 6–10 dní.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací (včetně prevence předčasného ukončení léčebného programu) jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči, redukce carvingu a snížení pravděpodobnosti užití nelegálních opioidů. Snížení tolerance k uživaným opioidům a redukce dávky je legitimním důvodem detoxifikace.

7. Doplňující komentář

Uživatelé opioidů často kombinují opioidy s benzodiazepiny, které ovšem nemusí považovat za důležité a v programu je nezmíní. Odvykací stav po odnětí benzodiazepinů může být ovšem rizikovější než po odnětí opioidů a je tedy nutné se na souběžné užití benzodiazepinů aktivně ptát.

Při zvládání odvykacího stavu se nelze soustředit jen na tento odvykací stav – člověk souběžně zakouší i jiné problémy, kterým je nutno věnovat pozornost současně (například je nutné pomoci korigovat stres nebo se věnovat důsledkům špatné životosprávy, např. nutričnímu riziku).

Pacienta je vždy nezbytné upozornit, že detoxifikace, i jen částečná vede ke snížení tolerance. Pokud se k užívání vrátí, musí dávku redukovat, jinak může dojít ke smrtelnému předávkování.

Důkazy účinnosti

Metadon je účinný při tlumení opioidového odvykacího stavu u pacientů s fyzickou závislostí na opioidech (síla důkazů I) – ASAM (2020) **(1)**; WHO a UNODC (2020) **(2)**; Kampman and Jarvis (2015) **(3)**; Lingford-Hughes et al. (2012) **(4)**, Kleber et al. (2006) **(5)**, CSAT (2006**) (7)**, Amato et al. (2005) **(8)**, Amato et al. (2003) **(9)**, Simoens (2002) **(10)**, Kreek et al. (2000) **(11)**

Obvyklá denní dávka metadonu je 60–120 mg (ASAM, 2020, Kampman and Jarvis, 2015).

Nižší dávky (menší než 30 mg/den většinou utlumí příznaky odvykacího stavu, ale nepotlačují dostatečně carving.

Vyšší dávky (80-100 mg/den jsou efektivnější než nižší (ASAM, 2020, Kampman and Jarvis, 2015; Strain et al., 1999; **(12)** 1993) **(13)**.

Ústavní detoxifikace je efektivnější než ambulantní (síla důkazů III) - Gossop et al. (1986), **(14)** Gowing et al. (2000) **(15).**

Detoxifikace je efektivnější jako součást terapeutického kontinua – v programech zameřených na pokračování následné péče (WHO a UNODC, 2020).

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	**c**	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
8.	1.	12.				14.			2.							11.			
9.	4.	13.							3.										
10.	5.								7.										
15.																			

Zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. Amato, L., Davoli, M., Minozzi, S. et al. (2005). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 3: CD003409.
3. Amato, L., Davoli, M., Ferri, M. et al. (2003). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

4. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. J Addict Med. 2020 Mar/Apr;14(2 S Suppl 1):1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633.
5. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. DHHS Publication No. (SMA) 06-4131. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006.
6. Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017). Drug misuse and dependence: UK guidlines on clinical management. London: Department of health.
7. Gowing, L.R., Ali, R.L., White, J.M. (2000). The management of opioid withdrawal, Drug and Alcohol Review, No. 19, 2000, pp. 309-318.
8. Helm II, S. et al. (2008). Opioid Antagonists, Partial agonists, and Agonists/Antagonists: The Role of Office-based detoxification. Pain Physician 2008; 11:225-235.
9. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Healh Organisation and United Nations Office on Drugs and Crime, 2020.
10. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. J Addict Med. 2015 Sep-Oct;9(5):358-67. doi: 10.1097/ADM.0000000000000166.
11. Kleber, H.D. (2007). Pharmacological treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. Dialogues in Clinical Neuroscience 2007; 9(4): 455-470.
12. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
13. Kreek, M.J. (2000). Methadone related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. Annals of the New York Academy of Sciences, 909, 186-216.
14. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
15. Nicholls, L., Bragaw, L., Ruetsch, C. (2010). Opioid dependence treatment and guidelines. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy 2010; 16(1b):14-21.
16. Rigter H. et al. (2004). Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for Evidence Based Treatments and other Interventions. Utrecht: National Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute).
17. Simoens, S., Matheson, C., Inkster. K. et al. (2002). The efectiveness of Treatment for Opiate Dependent Drug Users. Aberdeen: University of Aberdeen.
18. Stotts, A.L., Dodrill, C.L., Kosten, T.R. (2009). Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. Expert Opinion in Pharmacotherapy 2009; 10(11): 1727-1740.

19. Strang, J., Gossop, M. (1990). Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. Addictive Behavior, 15, 541-547.
20. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Methadone dose and treatment outcome. Drug Alcohol Depend. 1993 Sep;33(2):105-17. doi: 10.1016/0376-8716(93)90052-r.
21. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. JAMA. 1999 Mar 17;281(11):1000-5. doi: 10.1001/jama.281.11.1000.
22. UNODC (2002). Contemporary Drug Abuse Treatment – A Review of the Evidence Base. New York: United Nations Office on Drug and Crime.

BOX V

2C ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ OPIOIDŮ SYMPTOMATICKOU LÉČBOU

1. Charakteristika metody

Další u nás častý způsob zvládání odvykacího stavu po odnětí opioidů je detoxikace symptomatická, která je vhodná zejména v případech, kdy z různého důvodu nechceme dále užívat opioidy. Vlastní medikační schémata se liší podle klinického obrazu a podle zvyklostí konkrétních zařízení, ale vesměs jsou postavena na kombinaci: benzodiazepiny, spasmolytika, betablokátory, nesteroidní analgetika. V zahraničí je obvyklejší podávání alfa2 adrenergních agonistů (clonidin, lophexidin), metoclopramid.

Odvykací stav po odnětí opioidů nepředstavuje život ohrožující stav, nicméně může být subjektivně velmi nepříjemný a může způsobit předčasný odchod klienta z léčebného programu. Opioidy s delším biologickým poločasem vyvolávají delší a mírnější odvykací stav, opioidy s kratším poločasem krátký odvykací stav, ale se silnějšími příznaky. Odvykací stav po odnětí heroinu a morfinu začíná přibližně po 6-8 hodinách po poslední dávce, vrcholu dosahuje 2. a 3. den a trvá přibližně 7-10 dní. Metadonový či buprenorfinový začíná 1-3 dny od poslední dávky a trvá 1-3 týdny.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na opioidech, nejčastěji v úvodu odvykacího programu.

Redukce užívané dávky je legitimním důvodem pro detoxifikaci.

3. Teoretická východiska

Postup je symptomatický, specifická teoretická východiska nejsou. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Symptomatickou detoxifikaci lze organizovat i ambulantně, ale ústavní podoba umožňuje snazší kontrolu nad průběhem detoxikace i snazší udržení abstinence během detoxikace. Ústavní detoxikace může být výhodnější i pro souběžné zahájení komplexnějších intervencí: komplexnější přístupy lékařsko-ošetřovatelské, psychoterapeutické (zaměřené v této fázi zejména na vytvoření terapeutického vztahu a na podporu motivace k udržení se v terapeutickém programu), případně postupy sociální (k zahájení řešení případné destabilizované sociální situace a přípravy na dobu po detoxikaci).

Základní součástí detoxikace typicky bývají tyto postupy: provedení komplexního psychiatrického vyšetření se stanovením terapeutických cílů a doporučení dalších adiktologické péče, provedení základního vyšetření somatického stavu, ošetření aktuálních zdravotních komplikací, zahájení terapie dlouhodobých somatických důsledků užívání návykové látky na orgánové systémy, provedení základního laboratorního vyšetření, vyhodnocení nutričního rizika a stabilizace životosprávy, navazování terapeutického vztahu, posílení motivace k pokračování v dalších adiktologických službách, řešení neodkladných sociálních problémů.

5. Popis doporučené praxe

- Výhodnější, než podávání kombinace symptomatické medikace v předem nastavených schématech je podávat léčivo na konkrétní projev odvykacího stavu, na kterém se lékař dohodne s klientem. Dávkuje se postupně do vymizení konkrétního odvykacího příznaku.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro pacienta/klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči, redukce carvingu a snížení pravděpodobnosti užití nelegálních opioidů. Snížení tolenrance k uživaným opioidům a redukce dávky je legitimním důvodem detoxifikace.

7. Doplňující komentář

Uživatelé opioidů často kombinují opioidy s benzodiazepiny, které ovšem nemusí považovat za důležité a v programu je nezmíní. Odvykací stav po odnětí benzodiazepinů může být ovšem rizikovější než po odnětí opioidů a je tedy nutné se na souběžné užití benzodiazepinů aktivně ptát.

Při zvládání odvykacího stavu se nelze soustředit jen na tento odvykací stav – člověk souběžně zakouší i jiné problémy, kterým je nutno věnovat pozornost současně (například je nutné pomoci korigovat stres nebo se věnovat důsledkům špatné životosprávy, např. nutričnímu riziku).

Pacienta je vždy nezbytné upozornit, že detoxifikace, i jen částečná vede ke snížení tolerance. Pokud se k užívání vrátí, musí dávku redukovat, jinak může dojít ke smrtelnému předávkování.

Důkazy účinnosti

Odvykací stav po odnětí opioidů lze stabilizovat symptomatickou farmakoterapií (síla důkazu III) –ASAM (2020) (1); Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017) (2); Kampman and Jarvis (2015) (3)

Alpha2 adrenergní agonisté jsou efektní u zvládání odvykacího stavu po odnětí opioidů (síla důkazů I) - ASAM (2020); Kampman and Jarvis (2015); Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017).

I				II				III					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	c	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
	1. 2.								3.										

Další zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. J Addict Med. 2020 Mar/Apr;14(2S Suppl 1):1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633.
3. Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017). Drug misuse and dependence: UK guidlines on clinical management. London: Department of health
4. Drug Misuse and Dependence. Guidelines on Clinical Management (1999). London: Department of Health.
5. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. J Addict Med. 2015 Sep-Oct;9(5):358-67. doi: 10.1097/ADM.0000000000000166.
6. Kleber, H.D. (2007). Pharmacological treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. Dialogues in Clinical Neuroscience 2007; 9(4): 455-470.
7. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
8. Nicholls, L., Bragaw, L., Ruetsch, C. (2010). Opioid dependence treatment and guidelines. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy 2010; 16(1b):14-21.
9. Rigter H. et al. (2004). Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for Evidence Based Treatments and other Interventions. Utrecht: National Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute).
10. Stotts, A.L., Dodrill, C.L., Kosten, T.R. (2009). Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. Expert Opinion in Pharmacotherapy 2009; 10(11): 1727-1740.

BOX V

2D ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ ALKOHOLU PODÁVÁNÍM BENZODIAZEPINŮ

1. Charakteristika metody

Odvykací stav po odnětí alkoholu může být život ohrožujícím stavem. Začíná obvykle několik hodin po ukončení pití a obvykle vrcholí druhý den abstinence, odeznívá nejčastěji do 5 dní, i když delší průběhy nejsou výjimkou. Průběh je zhoršován některými momenty, které se u závislých pacientů objevují ovšem často: dlouhodobá malnutrice, chronická únava a stres, neřešená tělesná onemocnění. Zvládání odvykacího stavu je zaměřeno mimo jiné na minimalizaci rizik rozvoje křečí a rozvoje deliria tremens. Podávání benzodiazepinů je jedním ze dvou hlavních farmakoterapeutických přístupů, benzodiazepiny jsou agonisté GABA-A receptorů.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na alkoholu, nejčastěji v úvodu odvykacího programu.

3. Teoretická východiska

Postup je zčásti symptomatický, zčásti je postavený na podání agonistů GABA-A receptorů. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Detoxifikaci lze organizovat ústavně i ambulantně. Ústavní podoba umožňuje snazší kontrolu nad průběhem detoxikace i snazší udržení abstinence během detoxikace. Ústavní detoxifikace také může probíhat rychleji, při ambulantní formě detoxifikace bývají pacienti citlivější na prožívání obtíží provázejích odvykací stav. Ambulatní detoxifikace často vyžaduje opakovaná zpomalení vysazování, než se pacient adaptuje odvykací obtíže se zmírní a je možné pokračovat ve vysazováni. Výhodou ambulantní detoxifikace je, že pacient zůstává ve svém přirozeném prostředí, může nadále docházet do práce, či školy, pečovat o své blízké. Ústavní detoxikace může být výhodnější i pro souběžné zahájení komplexnějších intervencí: komplexnější přístupy lékařsko-ošetřovatelské, psychoterapeutické (zaměřené v této fázi zejména na vytvoření terapeutického vztahu a na podporu motivace k udržení se v terapeutickém programu), případně postupy sociální (k zahájení řešení případné destabilizované sociální situace a přípravy na dobu po detoxikaci).

Základní součástí detoxikace typicky bývají tyto postupy: provedení komplexního psychiatrického vyšetření se stanovením terapeutických cílů a doporučení dalších adiktologické péče, provedení základního vyšetření somatického stavu, ošetření aktuálních zdravotních komplikací, zahájení terapie dlouhodobých somatických důsledků užívání návykové látky na orgánové systémy, provedení základního laboratorního vyšetření, vyhodnocení nutričního rizika a

stabilizace životosprávy, navazování terapeutického vztahu, posílení motivace k pokračování v dalších adiktologických službách, řešení neodkladných sociálních problémů.

5. Popis doporučené praxe

- Mírné nekomplikované odvykací příznaky i bez léčby většinou přejdou do 3–4 dnů a nevyžadují specifickou farmakoterapii.
- U pacientů, u kterých očekáváme výraznější odvykací příznaky (u závislých pacientů) monitorujeme pokles hladiny alkoholu a terapii zahajujeme při prvních známkách odvykacího stavu, nikoliv tedy až po dosažení nulové alkoholemie.
- Pacienta uklidňujeme, zabezpečíme klidné prostředí a zvýšený dohled. Průběžně sledujeme vitální funkce, průběžně podáváme tekutiny.
- Nasadíme benzodiazepiny (typicky diazepam, lorazepam, chlordiazepoxid a oxazepam) například v následujícím schématu:
  - podání 5–20 mg diazepamu každých 4-6 hodin per os do objevení se mírné sedace (do maximální denní dávky 50 mg) a následné snižování dávky o 25 % denně.
- Při podávání benzodiazepinů je nutné u pacienta průběžně dohlížet na případné známky větší sedace a respirační deprese.
- Pacienta je nutné předem edukovat o rizicích podávání benzodiazepinů, zejména nebezpečné interakce s jinými CNS tlumícími léčivy či alkoholem.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro pacienta/klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči.

7. Doplňující komentář

Odvykací stavy se vyskytují často u pacientů, kteří mají souběžně jiné onemocnění a komplikace tohoto onemocnění může vrcholit souběžně s odvykacím stavem (např. diabetes).

Při zvládání odvykacího stavu se nelze soustředit jen na tento odvykací stav – člověk souběžně zakouší i jiné problémy, kterým je nutno věnovat pozornost současně (například je nutné pomoci korigovat stres nebo se věnovat důsledkům špatné životosprávy, např. nutričnímu riziku).

Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu používaných benzodiazepinů (pro detoxifikaci jsou obvykle užívány benzodiazepiny s delšími eliminačními poločasy) může dojít k interakci mezi znovu užitým alkoholem a použitou medikací. Pacienta je nezbytné upozornit, že užití bezprostředně po skončení detoxifikace může vést předávkování.

Důkazy účinnosti

Odvykací stav musí být řešen v prostředí, které umožňuje komplexní klinický přístup (síla důkazu II) – Lingford-Hughes et al. (2012) **(1)**, Kleber et al. (2006) **(2)**, Fiellin et al. (2000) **(3)**

Mírnější příznaky z odnětí lze zvládat bez farmakologické léčby (síla důkazu I) – ASAM (2020) **(4);** Lingford-Hughes et al. (2012), Kleber et al. (2006), CSAT (2006) **(5)**

Benzodiazepiny účinně stabilizují odvykací stav po odnětí alkoholu (síla důkazu I) – ASAM (2020); Kiefer et al. (2022) **(6);** Center for Substance Abuse Treatment (2015); Lingford-Hughes et al. (2012), Manasco et al. (2012) **(7)**, NICE (2011) **(8),** NICE (2010) (**9)**, Amato et al. (2010) **(10),** Minozzi et al. (2010) **(11),** Kleber et al. (2006), Jauhar et al. (2000) **(12),** Ntais et al. (2005) **(13)**

U pacientů s poruchami jater, starších, s deliriem či s kognitivními poruchami je z benzodiazepinů nejvhodnější oxazepam a lorazepam (síla důkazu I) - Bird et al. (1994) **(14),** D´Onofrio(1999) **(15)**

Dlouhodobě působící benzodiazepiny jsou u zvládání odvykacího stavu výhodnější než krátkodobě působící (síla důkazu IV) – ASAM (2020)

Detoxifikace je efektivnější jako součást terapeutického kontinua s psychoterapeutickými a sociterapeutickými prvky podporujícími motivaci a kompetence ke změně – Kiefer et al. (2022).

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
10.	1.	12.							5.							3.			
11.	2.	15.														7.			
13.	4.																		
	6.																		
	8.																		
	9.																		
	14.																		

Další zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. Amato, L., Minozzi, S., Vecchi, S. et al. (2010). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 3: CD005063.
3. The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. J Addict Med. 2020 May/Jun;14(3 S Suppl 1):1-72. doi: 10.1097/ADM.0000000000000668.
4. Bird, R.D., Makela, E.H. (1994). Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 1994; 28:67–71

5. Bråthen, G., Ben-Menachem, E., Brodtkorb, E. et al. (2005). EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 12: 575–581.
6. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. Rockville, MD: 2015
7. Drug Misuse and Dependence. Guidelines on Clinical Management (1999). London: Department of Health.
8. D'Onofrio, G., Rathlev, N.K., Ulrich, A.S. et al. (1999). Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. N Engl J Med 1999; 340:915–919
9. Fiellin, D.A., Reid, M.C., O'Connor, P.G. (2000). Outpatient management of patients with alcohol problems. Ann Intern Med 2000; 133:815–827.
10. Jauhar, P., and Anderson, J. (2000). Is daily single dosage of diazepam as effective as chlordiazepoxide in divided doses in alkohol withdrawal—a pilot study. Alcohol and Alcoholism 35(2):212–214, 2000.
11. Kiefer F, Batra A, Petersen KU, Ardern IS, Tananska D, Bischof G, Funke W, Lindenmeyer J, Mueller S, Preuss UW, Schäfer M, Thomasius R, Veltrup C, Weissinger V, Wodarz N, Wurst FM; Guideline Group AUD; Hoffmann S. German Guidelines on Screening, Diagnosis, and Treatment of Alcohol Use Disorders: Update 2021. Eur Addict Res. 2022;28(4):309-322. doi: 10.1159/000522335.
12. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
13. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
14. Lowinson, J.H. et al. (2005). Substance abuse: a comprehensive textbook, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
15. Manasco, A., Chang, S., Larriviere, J. et al. (2012). Alcohol withdrawal. South Med J, 105(11): 607-612.
16. McKeon, A., Frye, M.A., Delanty, N. (2008). The alcohol withdrawal syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79)8): 854-862.
17. Montoya, D.I., Vocci, F. (2008). Novel Medications to Treat Addictive Disorders. Current Psychiatry Reports 2008; 10(5): 392-398.
18. Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S. et al. (2010). Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 3: CD005064.
19. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Alcohol-use disorder: physical complications. NICE clinical guideline 100. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

20. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Alcohol dependence and harmful alcohol use. NICE clinical guideline 115. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
21. Ntais, C., Pakos, E., Kyzas, P., Ioannidis, J. (2005). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2005
22. Stern, T.A. et al. (2010). Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: "Old wine in new bottles" or "New wine in old bottles". The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 2010; 12(3).

BOX V

2E ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ ALKOHOLU PODÁVÁNÍM CLOMETHIAZOLU

1. Charakteristika metody

Odvykací stav po odnětí alkoholu může být život ohrožujícím stavem. Začíná obvykle několik hodin po ukončení pití a obvykle vrcholí druhý den abstinence, odeznívá nejčastěji do 5 dní, i když delší průběhy nejsou výjimkou. Průběh je zhoršován některými momenty, které se u závislých pacientů objevují ovšem často: dlouhodobá malnutrice, chronická únava a stres, neřešená tělesná onemocnění. Zvládání odvykacího stavu je zaměřeno mimo jiné na minimalizaci rizik rozvoje křečí a rozvoje deliria tremens. Druhým způsobem – mimo podávání benzodiazepinů – je podávání clomethiazolu, které je ovšem třeba realizovat jen pod dohledem odborného personálu.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na alkoholu, nejčastěji v úvodu odvykacího programu.

3. Teoretická východiska

Clomethiazol je nebenzodiazepinové hypnotikum a sedativum se suverénním účinkem na alkoholový odvykací stav,

4. Zásady (nezbytné součásti)

Detoxifikaci lze organizovat i ambulantně, ale ústavní podoba umožňuje snazší kontrolu nad průběhem detoxikace i snazší udržení abstinence během detoxikace. Ústavní detoxikace může být výhodnější i pro souběžné zahájení komplexnějších intervencí: komplexnější přístupy lékařsko-ošetřovatelské, psychoterapeutické (zaměřené v této fázi zejména na vytvoření terapeutického

vztahu a na podporu motivace k udržení se v terapeutickém programu), případně postupy sociální (k zahájení řešení případné destabilizované sociální situace a přípravy na dobu po detoxikaci).

Základní součástí detoxikace typicky bývají tyto postupy: provedení komplexního psychiatrického vyšetření se stanovením terapeutických cílů a doporučení dalších adiktologické péče, provedení základního vyšetření somatického stavu, ošetření aktuálních zdravotních komplikací, zahájení terapie dlouhodobých somatických důsledků užívání návykové látky na orgánové systémy, provedení základního laboratorního vyšetření, vyhodnocení nutričního rizika a stabilizace životosprávy, navazování terapeutického vztahu, posílení motivace k pokračování v dalších adiktologických službách, řešení neodkladných sociálních problémů.

5. Popis doporučené praxe

- Mírné nekomplikované odvykací příznaky i bez léčby většinou přejdou do 3–4 dnů a nevyžadují specifickou farmakoterapii.
- U pacientů, u kterých očekáváme výraznější odvykací příznaky (u závislých pacientů) monitorujeme pokles hladiny alkoholu a terapii zahajujeme při prvních známkách odvykacího stavu, nikoliv tedy až po dosažení nulové alkoholemie.
- Pacienta uklidňujeme, zabezpečíme klidné prostředí a zvýšený dohled. Průběžně sledujeme vitální funkce, průběžně podáváme tekutiny.
- Dávkování je individuální podle závažnosti příznaků, nejčastěji se rychle nasadí vysoká dávka (2700–3100 mg rozdělená do 3-4 dávek), která se od 3. dne snižuje do ideálního vysazení v 6. dni.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči.

7. Doplňující komentář

Odvykací stavy se vyskytují často u pacientů, kteří mají souběžně jiné onemocnění a komplikace tohoto onemocnění může vrcholit souběžně s odvykacím stavem (např. diabetes).

Při zvládání odvykacího stavu se nelze soustředit jen na tento odvykací stav – člověk souběžně zakouší i jiné problémy, kterým je nutno věnovat pozornost současně (například je nutné pomoci korigovat stres nebo se věnovat důsledkům špatné životosprávy, např. nutričnímu riziku).

Důkazy účinnosti

Odvykací stav musí být řešen v prostředí, které umožňuje komplexní klinický přístup (síla důkazu II) – Lingford-Hughes et al. (2012) **(1)**, Kleber et al. (2006) **(2)**, Fiellin et al. (2000) **(3)**

Mírnější příznaky z odnětí lze zvládat bez farmakologické léčby (síla důkazu I) - Lingford-Hughes et al. (2012), Kleber et al. (2006), CSAT (2006) **(4)**

Clomethiazol účinně stabilizuje odvykací stav po alkoholu (síla důkazu II) – Kiefer et al. (2022) (**5);** Lingford-Hughes et al. (2012), NICE (2010) **(6)**

I				II				III					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	c	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
	1. 2. 5. 6.								4.							3.			

Další zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. Drug Misuse and Dependence. Guidelines on Clinical Management (1999). London: Department of Health.
3. Fiellin, D.A., Reid, M.C., O'Connor, P.G. (2000). Outpatient management of patients with alcohol problems. Ann Intern Med 2000; 133:815–827.
4. Kiefer F, Batra A, Petersen KU, Ardern IS, Tananska D, Bischof G, Funke W, Lindenmeyer J, Mueller S, Preuss UW, Schäfer M, Thomasius R, Veltrup C, Weissinger V, Wodarz N, Wurst FM; Guideline Group AUD; Hoffmann S. German Guidelines on Screening, Diagnosis, and Treatment of Alcohol Use Disorders: Update 2021. Eur Addict Res. 2022;28(4):309-322. doi: 10.1159/000522335.
5. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
6. Montoya, D.I., Vocci, F. (2008). Novel Medications to Treat Addictive Disorders. Current Psychiatry Reports 2008; 10(5): 392-398.
7. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Alcohol-use disorder: physical complications. NICE clinical guideline 100. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
8. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Alcohol dependence and harmful alcohol use. NICE clinical guideline 115. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

9. Stern, T.A. et al. (2010). Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: “Old wine in new bottles” or “New wine in old bottles”. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 2010; 12(3).

BOX V
2F ZVLÁDÁNÍ DELIRIA TREMENS

1. Charakteristika metody

Delirium tremens je nejvážnější formou odvykacího stavu po odnětí alkoholu, jde o komplex kvalitativních poruch vědomí, agitovanosti, poruchy vnímání (vizuální, hmatové, sluchové nebo čichové halucinace), poruch myšlení (bludy), somatických znaků (horečka, zvýšené pocení, tachykardie, hypertenze, zrychlené dýchání) s poruchami vnitřního prostředí. V epizodách výrazného neklidu mohou být pacienti nebezpeční sobě i ostatním. Úmrtnost na neléčené delirium se uvádí mezi 1 a 20 procenty. Základním farmakoterapeutickým přístup je podávání benzodiazepinů nebo clomethiazolu, někdy s přidáním antipsychotik.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na alkoholu s vyšším stupněm závislosti, nejčastěji v úvodu odvykacího programu.

3. Teoretická východiska

Postup je zčásti symptomatický, zčásti je postavený na podání agonistů GABA receptorů. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Delirium tremens je život ohrožujícím stavem a jeho zvládání by mělo probíhat na monitorovaném lůžku na JIP v zařízení s dostupným laboratorním komplementem a s kombinovanou péčí psychiatra a internisty.

5. Popis doporučené praxe

- Ideální je u pacientů, u kterých rozvoj deliria tremens předpokládáme, nasadit farmakoterapii ještě před rozvojem příznaků deliria tremens – benzodiazepiny i clomethiazol jsou současně standardní léčiva používaná ke zvládnutí odvykacího stavu po odnětí alkoholu. Dávkování se

odvíjí podle míry symptomů, při deliriu tremens se podávají léčiva do dosažení a udržení lehké somnolence.

- Obvyklé dávkování clomethiazolu je 2,4 – 4,8 g/24 hodin (4 kapsle 300 mg clomethiazolu 4x denně).
- Dávkování diazepamu se pohybuje kolem 80 mg na den (u těžších delirií i 120 mg denně, dávkování vždy podle individuální reakce pacienta), s obvyklou úvodní dávkou 10 – 20 mg, parenterálně (ideálně pomalu intravenózně), po dosažení efektu se snižováním o 10 mg denně.
- Vyšší dávky benzodiazepinů jsou účinné i při tlumení případné agitovanosti. Nelze-li dosáhnout kontroly deliria podáním těchto léčiv, lze přidat antipsychotika (např. haloperidol).
- Někdy je nutné použití omezovacích prostředků. Uklidňující podpůrný rozhovor je samozřejmostí.
- Delirium tremens je vždy spojeno s rozvratem vnitřního prostředí – kompletní laboratorní vyšetření je samozřejmostí.
- Nutná je podpůrná interní léčba, tlumení vegetativní hyperaktivity, udržování vnitřního prostředí (substituce minerálů, tekutin a vitaminů, zejména prevence hypokalemie, podávání thiaminu s glukózou, magnézia atd.)

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči.

7. Doplňující komentář

Nejlepším způsobem zvládání deliria je jeho prevence – u lidí s dlouholetou těžkou kariérou závislosti či u lidí s deliriem v anamnéze lze riziko rozvoje deliria očekávat a raději dříve zahájit farmakoterapii clomethiazolem či benzodiazepiny.

Clomethiazol může být výhodnější než benzodiazepiny – u benzodiazepinů je riziko útlumu dechového centra a zvláště u hepatopatií možnost jaterního poškození.

Důkazy účinnosti

Clomethiazol spolehlivě stabilizuje delirium tremens (síla důkazu II) – Kiefer et al. (2022) **(1)**; Nice (2010) **(2)**

Sedativa/hypnotika jsou efektivnější při zvládání deliria tremens než neuroleptika (síla účinnosti II) - Mayo-Smith et al. (2004) **(3)**

Benzodiazepiny efektivně stabilizují odvykací stav po odnětí alkoholu. (síla důkazu I) – Kiefer et al. (2022); VA/Dod (2021) **(4)**; ASAM (2020) **(5);** Lingford-Hughes et al. (2012) **(6),** Nice (2010), Lutz

et al. (2010) (**7),** CSAT (2006) (**8),** Brathen et al. (2005) **(9),** Mayo-Smith et al. (2004), Ntais et al. (2005) (**10)**

Benzodiazepiny redukují výskyt křečí a deliria u odvykacího stavu (síla důkazu I) – Kiefer et al. (2022); ASAM (2020); Lingford-Hughes et al. (2012), NICE (2011), NICE (2010), Amato et al. (2010), Minozzi et al. (2010), CSAT (2006), Brathen et al. (2005), Mayo-Smith et al. (2004)

Mezi jednotlivými benzodiazepiny jsou relativně male rozdíly v efektu na delirum tremens (síla důkazu II) - Mayo-Smith et al. (2004)

Nejefektivnější aplikace benzodiazepinů je intravenozní (síla důkazu II) – ASAM (2020); Mayo-Smith et al. (2004)

Antipsychotika, zejména haloperidol, jsou vhodná u odvykacích stavů s deliriem, bludy či halucinacemi, jako doplněk základní léčby odvykacího stavu k tlumení agitace (síla důkazu II) - Kiefer et al. (2022); CSAT (2006), Mayo-Smith et al. (2004).

I				II				**III**					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	c	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
3.	1. 2. 4. 5. 6. 9.								8.										

Další zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. Amato, L., Minozzi, S., Vecchi, S. et al. (2010). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 3: CD005063.
3. Bråthen, G., Ben-Menachem, E., Brodtkorb, E. et al. (2005). EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 12: 575–581.
4. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. J Addict Med. 2020 Mar/Apr;14(2 S Suppl 1):1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633.
5. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. DHHS Publication No.(SMA) 06-4131. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006.

6. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Healh Organisation and United Nations Office on Drugs and Crime, 2020.
7. Kašpárek, t., Dreisig, M., Barteček, R. (2014). Alkoholový odvykací stav a delirium – od patofyziologie k léčbě. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 77/110(2): 153-157.
8. Kiefer F, Batra A, Petersen KU, Ardern IS, Tananska D, Bischof G, Funke W, Lindenmeyer J, Mueller S, Preuss UW, Schäfer M, Thomasius R, Veltrup C, Weissinger V, Wodarz N, Wurst FM; Guideline Group AUD; Hoffmann S. German Guidelines on Screening, Diagnosis, and Treatment of Alcohol Use Disorders: Update 2021. Eur Addict Res. 2022;28(4):309-322. doi: 10.1159/000522335.
9. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
10. Lowinson, J.H. et al. (2005). Substance abuse: a comprehensive textbook, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
11. Lutz, U.C., Batra, A. (2010). Diagnostics and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure. Psychiatr Prax 37(6): 271-8.
12. Mayo-Smith, M.F., Beecher, L.H., Fischer, T.L. et al. (2004). Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-Based practice guidline. Arch Intern Med, 164: 1405-1412.
13. Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S. et al. (2010). Anticonvulsants for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 3: CD005064.
14. Montoya, D.I., Vocci, F. (2008). Novel Medications to Treat Addictive Disorders. Current Psychiatry Reports 2008; 10(5): 392-398.
15. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Alcohol-use disorder: physical complications. NICE clinical guideline 100. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
16. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Alcohol dependence and harmful alcohol use. NICE clinical guideline 115. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
17. Ntais, C., Pakos, E., Kyzas, P., Ioannidis, J. (2005). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2005
18. Pecinovská, O. (2011). Delirium u závislostí na návykových látkách. Neurologie pro praxi 12(5).
19. Pilch, R. (2011). Delirium tremens – diagnostika a léčba. Psychiatrie pro praxi 12(4).
20. Stern, T.A. et al. (2010). Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: “Old wine in new bottles” or “New wine in old bottles”. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 2010; 12(3).
21. Veterans Affairs and Department of Defense (2021). Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorder

BOX V

2G ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ BENZODIAZEPINŮ

1. Charakteristika metody

Odvykací stav po odnětí benzodiazepinů probíhají většinou s příznaky úzkosti, zvýšené dráždivosti, poruch nálady, nespavosti a somatických znaků podobných odvykacímu stavu po odnětí alkoholu. Komplikacemi mohou být křeče, psychotické příznaky, hyperpyrexie a smrt. Většinou je nutné tento odvykací stav zvládat farmakoterapeuticky. Základním principem detoxifikace benzodiazepinů je jejich postupné vysazování.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na benzodiazepinech, nejčastěji v úvodu odvykacího programu.

3. Teoretická východiska

Postup je postavený na podání agonistů GABA receptorů ve snižujících se dávkách. Doporučený postup vychází z obecných postupů psychiatrie a jiné medicíny.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Detoxifikaci lze organizovat i ambulantně, ale ústavní podoba umožňuje snazší kontrolu nad průběhem detoxikace i snazší udržení abstinence během detoxikace. Ústavní detoxikace může být výhodnější i pro souběžné zahájení komplexnějších intervencí: komplexnější přístupy lékařsko-ošetřovatelské, psychoterapeutické (zaměřené v této fázi zejména na vytvoření terapeutického vztahu a na podporu motivace k udržení se v terapeutickém programu), případně postupy sociální (k zahájení řešení případné destabilizované sociální situace a přípravy na dobu po detoxikaci).

Základní součástí detoxikace typicky bývají tyto postupy: provedení komplexního psychiatrického vyšetření se stanovením terapeutických cílů a doporučení dalších adiktologické péče, provedení základního vyšetření somatického stavu, ošetření aktuálních zdravotních komplikací, zahájení terapie dlouhodobých somatických důsledků užívání návykové látky na orgánové systémy, provedení základního laboratorního vyšetření, vyhodnocení nutričního rizika a stabilizace životosprávy, navazování terapeutického vztahu, posílení motivace k pokračování v dalších adiktologických službách, řešení neodkladných sociálních problémů.

5. Popis doporučené praxe

- Výhodné může být nejprve převést u závislého pacienta zneužívaný benzodiazepin na ekvivalentní dávku diazepamu a následně detoxifikovat snižujícími se dávkami a s přiměřenou rychlostí, na které získá shodu lékař s pacientem. Dávkování je nutné přizpůsobit ochotě, s jakou je pacient schopný snášet odvykací příznaky.
- Pro zvládání odvykacího stavu po odnětí malých dávek existuje vícero schémat, např.:
  - úvodní snížení užívané dávky o 10-25 %, poté v průběhu týdne snižování o 10-25% dávky denně,
  - 50% dávky vysadit rychle, 25 % pomaleji, 25 % ještě pomaleji.
- Dávkování a rychlost snižování dávek se upravují podle klinického obrazu u konkrétního pacienta.
- Detoxifikace vyšších dávek by měla probíhat během hospitalizace. Snižují se dávky původní látky nebo se nahrazují benzodiazepinem s dlouhým poločasem (např. diazepam). I zde existuje vícero schémat, např. stabilizace pacienta na původní dávce 1 - 3 dny, poté nárazová redukce dávky o 30% a dále rychlostí snižování dávky o 5 -10% denně. Detoxifikace většinou trvá týdny, v některých případech i měsíce. Obecně u vyšších dávek je nutné nastavit detoxifikační schéma pomalejší a delší.
- Přibližné dávky benzodiazepinů/dalších hypnotik ekvivalentní 5 mg diazepamu (podle Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017)):
  - alprazolam 0.25mg, chlordiazepoxid 12.5mg – 15mg, clonazepam 0.25mg, flurazepam 7.5mg – 15mg, nitrazepam 5mg, oxazepam 10 - 15mg, zopiclon 7.5mg, zolpidem 10mg.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je nekomplikované zvládnutí odvykacího stavu nejčastěji v úvodu odvykacího programu bez přítomnosti komplikací jako východiska pro další ústavní/rezidenční nebo ambulantní péči.

7. Důkazy účinnosti

Bezpečný způsob stabilizace odvykacího stavu po odnětí benzodiazepinů je podávání snižujících se dávek benzodiazepinů (síla důkazu I) - Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017) (**1**); Lingford-Hughes et al. (2012**) (2),** Kleber et al. (2006) **(3),** Oude Voshaar et al. (2006) **(4),** CSAT (2006) **(6)**, Oude Voshaar et al. (2003) **(7),** Vorma et al. (2003) **(8),** McGregor et al. (2003) **(9),** Vorma et al. (2002) **(10),** Ashton (2002) **(11)**

Výhodnější je podávání benzodiazepinů s delším efektem (např. diazepamu), tedy nejprve převedení zneužívaného benzodiazepinu na diazepam. – WHO a UNODC (2020) **(12);** Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017).

Detoxifikace od benzodiazepinů či jiných sedativ/hypnotik by měla být přiměřeně dlouhá – podle schopnosti a ochoty pacienta zvládat odvykací příznaky – WHO a UNODC (2020); Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017).

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	d	a	**b**	**c**	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
4.	1. 2. 3.	7. 9. 10.							6. 12.	8.						11.			

Další zdroje

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. Ashton, C.H. (2002). Benzodiazepine abuse. The Ashton Manual, 2002. http://www.benzo.org.uk/ashbzab.htm
3. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. DHHS Publication No. (SMA) 06-4131. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006.
4. Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017). Drug misuse and dependence: UK guidlines on clinical management. London: Department of health
5. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
6. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
7. McGregor, C., Machin, A. and White, J. (2003). In-patient benzodiazepine withdrawal: comparison of fixed and symptom-triggered taper methods. Drug Alcohol Rev 22: 175–180.
8. Montoya, D.I., Vocci, F. (2008). Novel Medications to Treat Addictive Disorders. Current Psychiatry Reports 2008; 10(5): 392-398.

9. Oude Voshaar, R., Couvée, J., Van Balkom, A. et al. (2006). Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. Br J Psychiatry 189: 213–220.
10. Oude Voshaar, R., Gorgels, W., Mol, A. et al. (2003). Tapering off longterm benzodiazepine use with or without group cognitive behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. Br J Psychiatry182: 498–504.
11. Stern, T.A. et al. (2010). Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: “Old wine in new bottles” or “New wine in old bottles”. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 2010; 12(3).
12. Vorma, H., Naukkarinen, H., Sarna, S. et al. (2003). Long-term outcome after benzodiazepine withdrawal treatment in subjects with complicated dependence. Drug Alcohol Depend 70: 309–314.
13. Vorma, H., Naukkarinen, H., Sarna, S. et al. (2002). Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. Addiction 97: 851–859.

BOX V

2H ZVLÁDÁNÍ ODVYKACÍHO STAVU PO ODNĚTÍ STIMULANCIÍ A KANABINOIDŮ

1. Charakteristika metody

Odvykací stavy po odnětí stimulancií a kanabinoidů nevyžadují specifické postupy, stabilizují se i bez specifické medikace a přístup je zaměřeny na podpůrné a uklidňující prostředí. Při výskytu komplikací či při silnější úzkosti lze podat benzodiazepiny.

2. Důkazy účinnosti

Zvládání odvykacího stavu po odnětí stimulancií nevyžaduje specifickou farmakoterapii (síla důkazu IV) – VA/DoD (2021) **(1);** WHO a UNODC (2020) **(2);** Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017) **(3);** CSAT (2006) **(4)**

Zvládání odvykacího stavu po odnětí kanabinoidů nevyžaduje specifickou farmakoterapii (síla důkazu III) - VA/DoD (2021); WHO a UNODC (2020); Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017); Kleber et al. (2006**) (5),** CSAT (2006), Budney et al. (2001) **(6)**

I				II				III					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	**c**	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
	1. 3. 5.					6.			2. 4.										

Další zdroje:

1. Abrantes do Amaral, R., Malbergier, A, Guerra de Andrade, A. (2010) Management of patients with substance use illnesses in psychiatric emergency department. Revista Brasileira de Psiquiatria 2010; 3: 104-111.
2. Budney, A.J., Vandrey, R.G., Hughes, J.R. et al. (2007). Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. Drug Alcohol Depend 86: 22–29.
3. Budney, AJ., Hughes, J.R., Moore, B.A., Vandrey, R. (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. Am J Psychiatry 2004; 161:1967–1977.
4. Budney, A.J., Hughes, J.R., Moore, B.A. et al. (2001). Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. Archives of General Psychiatry 58(10):917–924, 2001.
5. Carpenter, K.M., McDowell, D., Brooks, D.J. et al. (2009). A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. Am J Addict 18: 53–64.
6. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 45. DHHS Publication No. (SMA) 06-4131. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006.
7. Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017). Drug misuse and dependence: UK guidlines on clinical management. London: Department of health
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction (EMCDDA) (2007). Treatment of Problem Cocaine Use: A Review of the Literature. Lisabon: EMCDDA.
9. Kampman, K.M., Dackis, C., Lynch, K.G. et al. (2006). A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine, propranolol, and their combination for the treatment of cocaine dependence in patients with severe cocaine withdrawal symptoms. Drug Alcohol Depend 85: 129–137.
10. Kampman, K.M., Volpicelli, J.R., Mulvaney et al. (2001). Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. Drug and Alcohol Dependence, 63(1): 69-78.
11. Kleber H.D. et al. (2006). Practice Guidline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).
12. Levin, F.R., McDowell, D., Evans, S.M. et al. (2004). Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. Am J Addict 2004; 13:21–32.

13. Lingford-Hughes, A.R., Welch, S., Peters, L. et al. (2012). BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology 2012, 1-54.
14. McRae-Clark, A.L., Carter, R.E., Killeen, T.K. et al. (2009). A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. Drug Alcohol Depend 105: 132–138.
15. McRae, A.L., Budney, A.J., Brady, K.T. (2003). Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. J Subst Abuse Treat 2003; 24:369–376.
16. Riggs, P.D., Mikulich-Gilbertson, S.K., Davies, R.D. et al. (2007). A randomized controlled trial of fluoxetine and cognitive behavioral therapy in adolescents with major depression, behavior problems, and substance use disorders. Arch Pediatr Adolesc Med 161: 1026–1034
17. Rigter H. et al. (2004). Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for Evidence Based Treatments and other Interventions. Utrecht: National Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute).
18. Shoptaw, S.J., Kao, U., Heinzerling, K. et al. (2009). Treatment for amphetamine withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2: CD003021.
19. UNODC (2002). Contemporary Drug Abuse Treatment – A Review of the Evidence Base. New York: United Nations Office on Drug and Crime.
20. van den Brink, W. (2012). Evidence-based pharmacological treatment of substance use disorders and pathological gambling. Curr Drug Abuse Rev
21. Veterans Affairs and Department of Defense (2021). Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorder
22. Weinstein, A.M., Gorelick, D.A. (2011). Pharmacological treatment of cannabis dependence. Current Pharmaceutical Design 2011; 17(4): 1351-1358.
23. Winstock, A.R., Lea, T. and Copeland, J. (2009). Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open-label study. J Psychopharmacol 23: 84–93.
24. Zorick, T. et al. (2010). Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. Addiction 2010; 105(10): 1809-1818.

BOX V

3 ANTI-CRAVINGOVÁ TERAPIE A TERAPIE SNIŽUJÍCÍ SUBJEKTIVNÍ POŽITEK Z UŽITÍ NÁVYKOVÉ LÁTKY

Bažení, tedy craving, je jednou z nejvýznamnějších složek závislostního chování. Management cravingu je důležitou složkou preventivní strategie v přístup prevence relapsu. Cílem farmakoterapie snižující craving je minimalizace rizika relapsu u závislého pacienta. Bývá doplňkovou terapií jiných adiktologických programů, zejména zaměřených na udržení abstinence. Anticravingová terapie je obvykle součástí léčebného kontinua, ve smyslu, že je podávána společně s dalšími intervencemi. Základem farmakoterapie je potlačení cravingu, tedy touhy po užití látky, ale tama o sobě obvykle úplně nevunguje, pokud není doplněna dalšími léčebnými podalitami, především terarapeutickou podporou, nebo poradenstvím. Mechanismus působení látek ve skupině je různorodý, u některých látek specifický, u jiné látky mohou ovlivňovat touhu pro více látek.

BOX V

3A TLUMENÍ CRAVINGU U ZÁVISLÝCH NA ALKOHOLU

1. Charakteristika metody

Anticravingová terapie je postavena na podávání látek tlumících touhu, chuť na návykovou látku (bažení, craving). U pacientů závislých na alkoholu se používají zejména dvě látky – dominantně acamprosat, částečně naltrexon, případně topiramat či gabapentin. Acamprosat je látka, která má strukturu a účinky podobné jako kyselina gama aminomáselná a její efekt spočívá v normalizaci glutamátergních/GABA poměrů u závislých. Naltrexon je čistý antagonista opiodových receptorů, blokuje tedy libostní efekt alkoholu. Topiramát redukuje craving normalizací dysregulovaného dopaminergeního libostního systému mozku.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na alkoholu usilující o udržení abstinence se silným cravingem. Acamprosát i naltexon jsou vesměs dobře snášená léčiva. Kontraindikací užívání naltrexonu je současné užívání opioidů, těhotenství a porucha jaterní funkce. Kontraindikací užívání acamprosátu je těhotentsví a poškození ledvin.

3. Teoretická východiska

Postupy jsou postavené na podávání látek působících na některé části libostního systému mozku – harmonizující poměr glutamátergního/GABA signálu, antagonizující opioidové receptory či normalizující systém dopaminergní.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Je výhodné, když je farmakoterapie zaměřená na tlumení cravingu součástí komplexnějšího přístupu k udržení abstinence (včetně např. podpůrné psychoterapie).

5. Popis doporučené praxe

- Doporučuje se dlouhodobé užívání, nejčastěji v období prvního roku abstinence, kdy je riziko relapsu nejvyšší. Standardní dávka acamprosátu je 333–666 mg denně. Standardní dávka naltrexonu je 50 mg denně, zahajuje se denní dávkou 25 mg první tři dny, podle efektu lze navýšit postupně až na 150 mg.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je udržení abstinence a zvládnutí krizových situací bez relapsu.

Důkazy účinnosti

Acamprosát zvyšuje délku abstinence a snižuje výskyt relspů u závislých na alkoholu – VA/DoD (2021) **(1);** CEP (2019) (**2**); Maisel et al. (2013) **(3);**

Naltrexon zvyšuje délku abstinence a snižuje výskyt relspů u závislých na alkoholu – VA/DoD (2021); CEP (2019); Millet et al (2011) (**4);** Anton et al. (2006**) (5)**

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
3. 4.	1.	5.														2.			

Další zdroje

1. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for 50rchive dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. Jama. 2006;295(17):2003–17
2. Bradley KA, Lapham GT, Hawkins EJ, Achtmeyer CE, Williams EC, Thomas RM, et al. Quality concerns with routine 50rchive screening in VA clinical settings. J Gen Intern Med. 2011;26(3):299-306. Epub 2010/09/23. Doi: 10.1007/s11606-010-1509-4. PubMed PMID: 20859699; PubMed Central PMCID: PMCPMC3043188
3. Centre for effective practice (2019). Alcohol Use Disorder (AUD) Tool.
4. Lapham GT, Rubinsky AD, Heagerty PJ, Williams EC, Hawkins EJ, Maynard C, et al. Annual rescreening for 50rchive misuse: diminishing returns for some patient subgroups. Med Care.

2013;51(10):914-21. Epub 2013/08/24. Doi: 10.1097/MLR.0b013e3182a3e549. PubMed PMID: 23969582.
5. Lapham GT, Rubinsky AD, Williams EC, Hawkins EJ, Grossbard J, Chavez LJ, et al. Decreasing sensitivity of clinical 51rchive screening with the AUDIT-C after repeated negative screens in VA clinics. Drug Alcohol Depend. 2014; 142:209-15. Epub 2014/07/19. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.017. PubMed PMID: 25034900.
6. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating 51rchive use disorders: when are these medications most helpful? Addiction (Abingdon, England). 2013;108(2):275-93.
7. Miller PM, Book SW, Stewart SH (2011). Medici treatment of alkohol dependence: a systematic review. International journal of psychiatry in medicine 42 (3): 227-66.
8. O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J, O'Connor PG. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. Arch Intern Med. 2003 Jul 28;163(14):1695-704. doi: 10.1001/archinte.163.14.1695.
9. Veterans Affairs and Department of Defense (2021). Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorder

BOX V

3B PODÁVÁNÍ NALTREXONU U ZÁVISLÝCH NA OPIOIDECH

1. Charakteristika metody

Naltrexon se u závislých na opioidech požívá k prevenci relapsu a k utlumení cravingu. Naltrexon je dlouhodobě působící opioidový antagonista dostupný v orální a v injekční formě s prodlouženým účinkem, orální forma v této indikaci není v poslední době doporučována (ASAM, 2020).

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Pacienti závislí na opioidech s vyšší motivací k udržení abtinence. Pacienti, kteří z různých důvodů nejsou vhodní pro léčbu opioidovými agonisty. Kontraindikací je užívání opioidových agonistů či zhoršená funkce jater.

3. Teoretická východiska

Postupy jsou postavené na podávání antagonisty opioidových receptorů s prodlouženým účinkem.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Naltrexon lze podávat klientovi prokazatelně abstinujícímu, bez jakýchkoliv známek odvykacího stavu a motivovanému ke spolupráci na udržení abstinence.

5. Popis doporučené praxe

- Injekční naltrexon se podává každé 4 týdny v podobě hluboké intramuskulární injekce do gluteálního svalu v dávce 380 mg (ASAM, 2020, Kampman and Jarvis (2015).
- Vhodné je monitorovat hladiny jaterních transamináz minim. po 6 měsících podávání naltrexonu.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je udržení abstinence a zvládnutí krizových situací bez relapsu.

7. Doplňující komentář

Při případném relapsu požití vyšších dávek opioidů může překonat efekt naltrexonu a vést k fatálním následkům.

Důkazy účinnosti

Naltrexon u závislých na opioidech snižuje riziko relapsu – VA/DoD (2021) **(1);** ASAM (2020) **(2);** WHO a UNODC (2020) **(3);** Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017) **(4);** Kampman et al. (2015) **(5);**

I				II				III					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	c	d	a	**b**	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
	1. 2. 4. 5.								3.										

Zdroje

1. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. J Addict Med. 2020 Mar/Apr;14(2S Suppl 1):1-91. doi: 10.1097/ADM.0000000000000633.

2. Clinical guidelines on drug misuse and dependence Update 2017, Independent expert working group (2017). Drug misuse and dependence: UK guidlines on clinical management. London: Department of health
3. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Healh Organisation and United Nations Office on Drugs and Crime, 2020.
4. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. J Addict Med. 2015 Sep-Oct;9(5):358-67. doi: 10.1097/ADM.0000000000000166.
5. Veterans Affairs and Department of Defense (2021). Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorder

BOX V

3C TERAPIE PRO SNIŽOVÁNÍ SPOTŘEBY ALKOHOLU U ZÁVISLÝCH NA ALKOHOLU

1. Charakteristika metody

Farmakologická metoda snižování spotřeby alkoholu u jedinců se závislostí na alkoholu bez fyzických abstinenčních příznaků nevyžadujících přímou detoxifikaci spočívá v podávání nalmefenu. Nalmefen snižuje počet dní s velmi vysokou konzumací za měsíc a v celkové denní spotřebě alkoholu.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na alkoholu usilující o snížení spotřeby alkoholu, u kterých se nevyskytují fyzické abstinenční příznaky, mají vysoké riziko užívání (spotřeba alkoholu >60 g/den u mužů a >40 g/den u žen podle WHO definice DRL) přičemž nevyžadují bezprostřední detoxifikaci.

Kontraindikacemi pro tuto léčbu jsou dvojího typu: ty, které vycházejí z mechanizmu účinku nalmefenu a potenciálně poškozených fyziologických funkcí uživatele. Do druhé skupiny patří především zvrat aktuálního stavu pacienta a k nutnosti akutní detoxifikace.

3. Teoretická východiska

Nalmefen je modulátor opioidního systému s výrazným účinkem na receptory μ, δ a κ. Studie *in vitro* prokázaly, že nalmefen je selektivní ligand opioidního receptoru s antagonistickým účinkem na receptory μ, δ a s parciálně agonistickým účinkem na receptor κ. Studie *in vivo* prokázaly, že nalmefen snižuje spotřebu alkoholu, patrně modulací kortikomesolimbických funkcí.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Léčba nalmefenem musí být doprovázena pouze v kombinaci s dlouhodobou adiktologickou péčí a má být předepisována pouze jedincům, u kterých dva týdny po úvodním zhodnocení přetrvává vysoké riziko užívání (DRL).

5. Popis doporučené praxe

- Podává se v 1 tabletě (18 mg) jednu až dvě hodiny před předpokládaným pitím. Maximální dávka je jedna tableta denně.
- Důležitá jsou současné psychosociální intervence zaměřené na podporu pacienta v léčbě a na motivaci ke snižování dávek alkoholu.
- Reakce pacienta na léčbu musí být průběžně vyhodnocována, pacient by si také měl údaje o konzumaci alkoholu během terapie nalmefenem průběžně zaznamenávat.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je snížení spotřeby alkoholu.

Důkazy účinnosti

V post-akutní léčbě, není-li primárním cílem abstinence, ale redukce dávek, snižuje podávání nalmefenu celkovou spotřebu alkoholu (Kiefer et al., 2022 **(1);** Miyata et al., 2019 **(2);** van den Brink et al., 2013 **(3);** Gueal et al., 2013 **(4).**

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
	1.	2. 3. 4.																	

Zdroje

1. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Nov;23(11):1432-42. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.02.006
2. Kiefer F, Batra A, Petersen KU, Ardern IS, Tananska D, Bischof G, Funke W, Lindenmeyer J, Mueller S, Preuss UW, Schäfer M, Thomasius R, Veltrup C, Weissinger V, Wodarz N, Wurst FM; Guideline Group AUD; Hoffmann S. German Guidelines on Screening, Diagnosis, and

Treatment of Alcohol Use Disorders: Update 2021. Eur Addict Res. 2022;28(4):309-322. doi: 10.1159/000522335.

3. Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, Sørensen P, Higuchi S. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Nov;73(11):697-706. doi: 10.1111/pcn.12914.

4. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. Alcohol Alcohol. 2013 Sep-Oct;48(5):570-8. doi: 10.1093/alcalc/agt061

BOX V
4 SENZITIZUJÍCÍ TERAPIE

1. Charakteristika metody

Senzitizující farmakoterapie spočívá v podávání látek zvyšujících vnímavost organizmu vůči účinkům alkoholu – dojde-li k požití alkoholu po aplikaci senzitizující látky, následuje nepříjemná reakce organizmu. Terapie je postavena pak na tom, že pacient nechce tuto zkušenost opakovat a užití alkoholu riskovat. Hlavním používaným léčivem je disulfiram. Disufiram inaktivuje enzym podílející se na metabolizaci alkoholu (acetaldehyddehydrogenázu), výsledkem je intoxikace meziproduktem při metabolizaci alkoholu – acetaldehydem. Tato disulfiram-etanolová reakce (DER, též „antabusová reakce“) se projevuje zvýšením či kolísáním krevního tlaku, tachykardií, zrudnutím v obličeji, bolestmi hlavy, nauzeou, případně zvracením, obtížným dýcháním. Terapie může být riziková, v některých případech se mohou kolapsové stavy a bezvědomí.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na alkoholu usilující o udržení abstinence. Kontraindikace jsou: nesnášenlivost disulfiramu, gravidita, vředová choroba, těžké onemocnění kardiovaskulárního systému, jater, ledvin, dýchacího systému, epilepsie, diabetes, nespolupracující pacient, pacient, který v minulosti disulfiram přepil alkoholem.

3. Teoretická východiska

Postupy jsou postavené na podávání látky blokující metabolizaci alkoholu na úrovni látky mající nepříjemné efekty a na vytvoření obavy z této nepříjemné reakce. Dříve obvyklé vyvolání DER pod lékařským dohledem na počátku léčby disulfiramem není již dnes pokládáno na doporučenou praxi, takže pokud se pacient nenapije a nezpůsobí si DER sám, lze účinek léčby popsat čistě nefarmakologicky.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Disulfiram patří mezi léčiva s možnou vyšší frekvencí nežádoucích účinků a s výraznými zdravotními riziky při nedodržení podmínek užívání (zejména nedodržení abstinence od alkoholu), proto může být podáván pouze po předchozí důkladné edukaci, kterou lékař zaznamená do dokumentace a pacient ideálně stvrdí svým podpisem.

5. Popis doporučené praxe

- Před zahájením podávání disulfiramu je nutné zhodnotit aktuální psychický a somatický stav, stav abstinence, motivace k udržení abstinence. Při hodnocení somatického stavu je třeba provést základní vyšetření nutné k výše uvedeným kontraindikacím.

- Následuje důkladné seznámení pacienta se základními parametry podávání disulfiramu – s indikacemi, kontraindikacemi, nežádoucími účinky, s potřebou udržení abstinence a s projevy DER („anatabusové reakce“).
- Disulfiram užije pacient pod supervizí zdravotnického pracovníka. Cílem supervidovaného podávání disulfiramu je mimo jiné ověřit, že pacient disulfiram vůbec užil. Po prvním podání je nutné pacienta krátce observovat (30 minut) pro vyloučení nežádoucích reakcí. Obvyklá dávka je 2xtýdně 400–500 mg, někteří pacienti užívají 100–250 mg denně.
- Podávání disulfiramu je většinou dlouhodobé, několik měsíců i let od ukončení rezidenční léčby, délka terapie je výsledkem dohody s pacientem. Obvykle je pacientům podáván v ambulantním programu dvakrát týdně.
- Dle stavu, celkové stabilizace a předchozí spolupráce pacienta lze další užívání po vzájemné domluvě s pacientem upravit do volnějšího režimu (např. pacient užívá disulfiram sám, bez dohledu, případně 1x týdně dochází do zdravotnického zařízení a 1x týdně užije disulfiram sám atd.). Volnější režim včetně individuálně domluvené frekvence užívání (persp. lze 1x týdně,) není vhodný pro všechny pacienty a nelze ho doporučovat ve všech případech. Lze jej ale na žádost pacienta umožnit a v případě zjištění, že volnější režim podávání disulfiramu selhává, domluvit s pacientem jiný postup.
- Doba, po kterou je disulfiram podáván, se řídí dohodou s pacientem, podle dodržování abstinence a podle jeho zdravotního stavu. Vysazení disulfiramu probíhá na základě domluvy lékaře s pacientem. Dávku disulfiramu není nevyhnutné postupně snižovat, nicméně dle dobré praxe se osvědčilo postupné snížení dávky nebo frekvence užívání.
- Doporučuje se provést aspoň laboratorní, případně jiná potřebná vyšetření po jednom roce užívání disulfiramu.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je udržení abstinence a zvládnutí krizových situací bez relapsu.

7. Doplňující komentář

Některá léčiva mohou mít tzv. „antabusový efekt“ při podání spolu s alkoholem (např. metronidazol, cotrimoxazol a další).

Důkazy účinnosti

Užívání disulfiramu prodlužuje délku abstinence a snižuje výskyt relapsů – VA/DoD (2021) **(1);** Skinner a kol., 2014 **(2);** Jørgensen a kol., 2011 **(3)**; de Sousa a de Sousa, 2005 **(4).**

Efektivita podávání disulfiramu je nižší, když není supervidovaná – VA/DoD (2021).

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	B	c	d	a	b	c
2. 3.	1.	4.																	

Další zdroje

1. JØRGENSEN, C. H., PEDERSEN, B. & TØNNESEN, H. 2011. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res,* 35**,** 1749-58.
2. SKINNER, M. D., LAHMEK, P., PHAM, H. & AUBIN, H. J. 2014. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One,* 9**,** e87366.
3. de Sousa A, de Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire). 2005;40(6):545-8.
4. Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP (2023). Disulfiram a jeho používání jako adjuvantní terapie závislosti na alkoholu. Metodické doporučení, www.snncls.cz
5. Veterans Affairs and Department of Defense (2021). Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorder.

BOX V
5 SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Substituční léčba je standardizovaný léčebný postup, který spočívá v náhradě užívané látky za látku jinou, obvykle s bezpečnějším profilem, výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi v odlišné lékové formě. Variantou může být ale také náhrada za účinnou látku stejnou, ale farmakologicky standardní, podávanou jako léčivý přípravek ve známé dávce a v bezpečném terapeutickém kontextu. Za standardní substituční léčbu v oblasti návykových nemocí považujeme takovou, jejíž účinnost a bezpečnost byla prokázána a která je součástí mezinárodních a národních doporučených postupů. Mezi takové patří bezesporu opioidní a nikotinová substituce. Za možné léčebné postupy považujeme postupy s nižší silou důkazů za použití účinných látek se známým bezpečnostním profilem, u kterých existují pozitivní zkušenosti, jako je například substituce stimulancii.

BOX V
5 A OPIOIDNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

1. Charakteristika metody

Substituční léčba závislosti na opiátech (OST) je jednou z hlavních léčebných modalit léčby závislosti na opiátech. Za OST se považuje takový standardní léčebný postup, který je určen pacientům, kteří nejsou objektivně a/nebo subjektivně schopni podstoupit léčbu bez použití agonistů opioidních receptorů. Jako takový, je to postup bez předem určené doby trvání poskytování udržovací terapie. Při této terapii se odkládá splnění konečného cíle, tj. abstinence bez užívání substituční látky i ilegální návykové látky, na dobu, kdy ji bude pacient objektivně i subjektivně schopen podstoupit.

2. Indikace a kontraindikace

Jedinec je indikován do substituční terapie, pokud splní kritéria dle MKN-10 kritéria pro F11.2, tj. Syndrom závislosti (s číslem 2-4 na pátém místě kódu), nebo F11.3 Odvykací stav nebo F11.4 Odvykací stav s deliriem. V rámci cílů harm reduction může být výhodnou indikací i F11.1 Škodlivé užívání. Kontraindikace je nutno kontrolovat dle použitého substitučního preparátu, viz výše u zvládání odvykacího stavu po odnětí opioidů.

3. Teoretická východiska

OST, hlavně v podobě methadonových programů, vykázala schopnost trvale snižovat užívání opioidů a dalších nezákonných návykových látek; snižuje trestnou činnost; zmenšuje riziko předávkování; a vede ke zlepšení fyzického a psychického zdraví a sociálního fungování, včetně

úrovně zaměstnanosti. Oproti užívání nelegálních návykových látek, užívání alkoholu či zneužívání léčiv, opioidová substituce představuje prospěšný rámec, pomocí kterého lze s výhodou poskytovat léčbu HCV pro tuto obtížně léčitelnou populaci, jak se ukazuje v případě adherence a virologické léčby HIV. Je dobře známo, že OST může stabilizovat uživatele se závislostí na opioidech.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Opioidy určené pro substituční terapii mohou při nevhodém užívání vést k významnému poškození jedince a potenciálně až k jeho úmrtí. Poškození způsobené užíváním opioidů je možno rozdělit na akutní poškození, což může být jednak intoxikace, která je charakteristická sedací, nevolností a zvracením, miózou, bradykardií, hypotenzí, hypotermií a při doteku studenou, lepkavou a namodralou kůží. Může se dostavit až deprese dechového centra, cyanóza, plicní edém, hypoxické křeče, zástava dechu a smrt.

Chronické reverzibilní somatické poruchy, které krátce po vysazení mizí, jsou chronická zácpa, histaminových příznaků (svědění, pocení, zarudnutí, pocit horka), retence moči, útlum kašlacího reflexu a mióza. Negativní vliv opioidů na imunitní systém je již také prokázán. Ireverzibilní chronické somatické poškození je způsobeno převážně příměsi v pouliční droze (mohou mít farmakologický účinek, nebo nemusí a mohou poškozovat organizmus různými mechanizmy), injekční aplikací (podstatné pro přenos infekčních nemocí, pro akutní poškození cévního systému, např. flebitida, tromboflebitida, endokarditida a myokarditida, dále pak defekty kůže a poruchy oběhového systému včetně trombózy a embolie všech typů), vdechováním zplodin a výparů (při kouření či inhalování opioidů), šňupáním (důležité pro poškození nosní sliznice a přepážky) a zahrnuje také socioekonomické životní podmínky uživatele návykových látek.

Podávání látek pro opioidní substituci může nastat pouze po předchozí edukaci, které lékař zaznamená do dokumentace a případně nechá předání informací stvrdit podpisem.

5. Popis doporučené praxe

Pro opioidní substituční léčbu je možno použít dvě látky, které jsou indikovány jako substituční terapie, tj. methadon a buprenorfin (popřípadě buprenorfin ve fixní kombinaci s naloxonem). Před nasazením methadonu je vhodná kontrola EKG a převodního systému srdce, pro možnost vzniku nežádoucího prodloužení QT intervalu po nasazení methadonu.

a) *Substituční terapie methadonem*

- Methadon v různých kombinovaných terapiích, včetně různě masivní psychiatrické medikace, může být velmi problematickým léčivem. A to z mnoha různých důvodů, ať už je to porucha převodního systému nebo progrese již probíhajícího kardiálního onemocnění, přes potenciální možnou depresi dechového centra při předávkování nebo při kombinaci s CNS

tlumivými látkami jako je alkohol nebo různá psychofarmaka. Methadon je nutno individuálně přípravovat do roztoku k perorálnímu podání.

- Methadon je opioidový agonista s preferencí převážně μ-receptoru. Methadon je racemickou směsí, ve které l-isomer je 10× účinnější analgetikum než d-izomer, ten má však účinky jako centrální antitusikum. Kromě agonizmu μ-receptoru, methadon vykazuje také agonizmus na receptorech κ a σ. Účinek na svaly zornice způsobuje miózu. Všechny účinky jsou tak zvratné pomocí klasických opioidních antidot, např. naloxonu.
- Methodon se zpracovává převážně pomocí CYP3A4, v menší míře pak CYP2D6 a CYP 2B6. Interakční potenciál methadonu je pak dán indukcí či inhibicí cytochromu P450. Methadon je možno podávat jednou denně, což umožňuje jeho poměrně dlouhý eliminační poločas mezi 19–55 hodinami. Při pravidelném užívání (jako je například při OST) se mechanizmem autoindukce eliminační poločas zkracuje.

b) ***Substituční terapie buprenorfinem (buprenorfin/naloxon)***

- Buprenorfin oproti methadonu je hromadně vyráběn v HVLP přípravcích v podobě sublinguálních tablet, dále má stropový efekt, a tudíž má lepší bezpečnostní profil a v neposlední řadě je obvykle lépe snášen z hlediska nežádoucích účinků (obvykle se z počátku terapie dostavují gastrointestinální obtíže, které postupně vymizí). Řada studií navíc ukázala, že buprenorfin je efektivní substituční látkou. Buprenorfinová substituce také prokázala, že má obecnou účinnost podobnou jako methadon v případě methadonových programů, navíc poskytující podobné úzdravné efekty a podobné změny ve všech aspektech výsledků léčby. V současné době se dává přednost substituci pomocí fixní kombinace buprenorfin/naloxon.
- Buprenorfin je opioidní parciální agonista/antagonista, vázající se na μ a κ opioidní receptory v mozku. Aktivita v substituční opioidní odvykací léčbě je dána pomalým reverzibilním uvolňováním buprenorfinu z vazby na μ-opioidní receptory. Stropový efekt opioidních agonistů byl pozorován v průběhu klinických farmakologických studií u osob závislých na opioidech. Denní dávka se pohybuje obvykle do 8 mg buprenorfinu denně, ale může se vyskytnout i potřeba 16 mg či v menším počtu i 24 mg denně, což je zároveň maximální doporučená denní dávka.
- Absorpce při sublinguálním podání je poměrně rychlá (maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy během 90 minut po sublinguálním podání), po perorálním podání však vysoké procento léčiva podléhá first-pass efektu. Proto je vhodné pacienty poučit, aby vznikající sliny při sublinguálním podání nepolykali, ale nechali pomalu vstřebat. Polykání vzniklé suspenze, resp. vzniklého roztoku po sublinguální dávce, je také často příčinnou, pokud si pacient stěžuje, že podávaná dávka nedostačuje.
- Je možno buprenorfin podávat jednou denně vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu, který je přibližně 32 hodin. I v případě buprenorfinu existuje interakční potenciál, na který je nutné myslet. Podstatné je myslet na možnost zvýšení útlumu CNS při konkomitantním podávání CNS depresivních léčiv a alkoholu. Opatrnost je také na místě, pokud se je

buprenorfin podáván s inhibitory CYP3A4 – může se nebezpečně zvyšovat hladina buprenorfinu – nebo s induktory CYP3A4, kdy se může zvyšovat metabolizmus buprenorfinu a dosavadní dávka tak nemusí být dostatečně účinná.

c) *Substituční terapie jinými látkami*

Použití jiných látek, než vyjmenovaných je principiálně možné a mělo by být vždy pečlivě zváženo.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Při OST se odkládá splnění konečného cíle, tj. abstinence bez užívání substituční látky i ilegální návykové látky, na dobu, kdy ji bude pacient objektivně i subjektivně schopen podstoupit. OST si do té doby klade za cíl stabilizaci, udržení a zlepšit pacientova somatického a psychického stavu. Při této terapii je poskytována substituční látka v množství, které efektivně potlačuje odvykací příznaky a celkově zlepšuje kvalitu pacientova života.

7. Doplňující komentář

Samotná substituční terapie je jen jednou z částí z komplexu poskytovaných intervencí při podávání substituce. Tyto intervence zahrnují psychosociální poradenství, poradenství týkající se zdravotního stavu, psychoterapii, adiktologickou terapii, sociální poradenství, poradenství ohledně vhodného zaměstnání. Může se také vyskytnout nutnost ošetřovatelské služby, velmi často je somatický stav komplikován somatickými komorbiditami, tudíž součástí substituce je i terapie somatických onemocnění. Komplexněji mohou pacienti potřebovat fyzioterapii a ergoterapii, využívat schopností a dovedností v arteterapii, pracovní terapii apod.

Substituční látka by měla být podávána v optimalizované dávce, která efektivně potlačuje nejen pacientovy odvykací příznaky, ale také redukuje craving a umožňuje všestranně zlepšit kvalitu jeho života.

Důkazy účinnosti

Substituční terapie je účinný nástroj zvládání opioidové závislosti (Amass, Kamien, & Mikulich, 2000 **(1);** Bickel, Amass, Crean, & Badger, 1999 **(2);** Montoya et al., 2004 **(3);** West, O'Neal, & Graham, 2000 **(4);** Mattick, Breen, Kimber, & Davoli, 2014 **(5)**

I				II				III					IV				V		
a	b	**c**	**d**	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
4. 5.		1. 3.	2.																

Další zdroje

1. Amass, L., Kamien, J. B., & Mikulich, S. K. (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence,* 58, 143–152.
2. Backmund, M., Meyer, K., Von Zielonka, M., & Eichenlaub, D. (2001). Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*, *34*(1), 188-193. http://doi.org/10.1053/jhep.2001.25882
3. Bickel, W. K., Amass, L., Crean, J. P., & Badger, G. J. (1999). Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioiddependent patients. *Psychopharmacology* 146, 111–118.
4. Hubbard, R. L., Craddock, S. G., & Anderson, J. (2003). Overview of 5year followup outcomes in the drug abuse treatment outcome studies (DATOS). *Journal Of Substance Abuse Treatment*, *25*(3), 125-134. http://doi.org/10.1016/S0740-5472(03)00130-2
5. Popov, P. et al. (2020). Standard substituční léčby (verze 3.3). https://snncls.cz/wp/wp-content/2020/10/SSL_3.3.pdf
6. Popov, P., & Zábranský, T. (2008). Standard substituční léčby. Publikováno ve Věstníku MZ částka 3/2008.-Příloha č. 1 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn. sukls90370/2010. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU *[SPC-Methadon-90370-10.doc]*. (n.d.). Retrieved July 7, 2016 from http://www.sukl.cz/download/spc/SPC5684.pdf
7. Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku *[Suboxone, INN-buprenorphine/naloxone]*. (n.d.). Retrieved July 7, 2016 from http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf
8. Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., & Davoli, M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Of Systematic Reviews 2014*, *2*, Art. No.: CD002207. http://doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub4
9. Montoya, I. D., Gorelick, D. A., Preston, K. L., Schroeder, J. R., Umbricht, A., Cheskin, L. J., et al. (2004). Randomized trial of burprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 75, 34–38.
10. Seidenberg, A., Rosemann, T., & Senn, O. (2013). Patients receiving opioid maintenance treatment in primary care: successful chronic hepatitis C care in a real world setting. *Bmc Infectious Diseases*, *13*(1), 9-. http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-9
11. West, S. L., O'Neal, K. K., & Graham, C. W. (2000). A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *Journal of Substance Abuse,* 12, 405–414.

BOX V
5B SUBSTITUČNÍ TERAPIE STIMULANCII

1. Charakteristika metody

V současné době je nejpoužívanější intervencí při léčbě závislosti na metamfetaminu/amfetaminu psychoterapeutický přístup, nejčastěji různé metody behaviorální terapie, které vykazují jistou úspěšnost léčby závislosti na metamfetaminu/amfetaminu. V poslední době se však naráží na jisté limity těchto přístupů a z toho vychází současný požadavek na nalezení nových přístupů k léčbě závislosti na těchto látkách, zejména se v současné době výzkum soustředí na nalezení funkční, efektní a efektivní farmakoterapie.

Vzhledem k tomu, že metamfetamin ovlivňuje dopaminergní, serotoninergní a noradrenalinovou transmisi, soustředí se farmakoterapeutická východiska především na tyto neuronální systémy. Obecné předpoklady pro farmakoterapii závislosti na metamfetaminu zahrnují několik aspektů. Dopaminergní systém sehrává svou roli především v akutních euforických efektech, v mechanizmu účinku metamfetaminu je možno nalézt zapojení vícera systémů. Je jasné, že při chronickém užívání metamfetaminu se intenzita efektu dráhy rychlé odměny snižuje, což je pravděpodobně důsledkem neuroadaptačních mechanismů.

Adaptační mechanizmy lze charakterizovat jako zvyšování zapojení *antireward* procesů, včetně zmenšení aktivity dopaminergního systému a změn ve funkci hypothalamo-hypofýzo-adrenalinové osy.

Tyto mechanizmy zeslabují motivaci k získání odměny bez užití drogy, a tudíž začátky abstinence lze spojit s dysforií a zvýšenou dráždivostí jedince. Samozřejmou volbou pro farmakologickou léčbu závislosti na metamfetaminu jsou tedy látky schopné snížit příznaky abstinenčního syndromu, které by se daly použít jako podpůrná farmakoterapie. Chronické užívání metamfetaminu je spojeno se závažnou psychiatrickou komorbiditou, která často komplikuje abstinenčně orientovanou léčbu a je nutné směřovat farmakoterapii i na tato onemocnění.

Chronické užívání kokainu a užívání metamfetaminu a/nebo amfetaminu má podobné neurobiologické účinky, kromě toho také udává, že odpověď na léčbu u kokainu a u metamfetaminu je v podstatě shodná, je možné předpokládat možnost použití podobných přístupů k léčbě závislostního onemocnění u obou látek. Farmakoterapii závislosti na metamfetaminu je možno cílit na různé biologické cíle v organismu. Některé látky mění neurobiologii systému odměny, jiné látky mírní negativní efekty syndromu z vysazení (abstinenční příznaky) a *craving* pro droze a poslední jsou látky zlepšující psychiatrickou komorbiditu ohrožující úzdravu jedince. Takto můžeme látky zahrnout do agonistické substituční terapii zabezpečující udržení efektu, jaký měla užívaná droga, a tak stabilizovat jedince. Druhou možností je antagonistická terapie blokující účinky užívané látky, tím znemožňuje další užívání. Poslední skupinu tvoří symptomatická léčiva zlepšující příznaky objevující se při užívání nebo po vysazení metamfetaminu. Je možné také tyto přístupy kombinovat.

2. Indikace a kontraindikace

Jedinec je indikován do substituční terapie, pokud splní kritéria dle MKN-10 při splnění diagnostických kritérií pro F14.2, F15.2 tj. Syndrom závislosti (s číslem 2-4 na pátém místě kódu), nebo F14.3, F15.3 Odvykací stav nebo F14.4, F15.4 Odvykací stav s deliriem při současně diagnostikovaném syndromu závislosti. Substituční léčba je indikována také u jedinců s diagnózami F19.2, F19.3, F 19.4 pokud je jednou z užívaných látek také látka se stimulačním vlivem na CNS.

Přítomnost komorbidního ADHD je podpůrným faktorem pro volbu tohoto typu léčby.

Kontraindikace je nutno kontrolovat dle použitého substitučního preparátu, viz výše u zvládání odvykacího stavu po odnětí opioidů.

Kontraindikací tohoto typu léčby je floridní psychotická porucha, relativní kontraindikací, resp. opatrnosti je třeba u jedinců s psychotickou poruchou v anamnéze.

3. Teoretická východiska

Za substituční terapii se považuje použití agonistů, které v případě agonistů metamfetaminu umožňuje agonistické působení využitelné pro mírnění abstinenčních syndromů a cravingu. Substituční princip je s výhodou použitelný v prvotních fázích léčby, ve které je nutné udržet abstinenci pacienta od nelegálních látek. Tento způsob, jak je znám z léčby závislosti na nikotinu nebo opioidech, podporuje myšlenky směřující k agonistické terapii závislosti na metamfetaminu, resp. stimulanciích obecně). Látkami první volby pro agonistickou terapii závislosti na metamfetaminu (obecně stimulantech), tedy samozřejmě kromě samotného farmaceuticky čistého metamfetaminu, by byla stimulancia centrálního nervového systému. Mezi tato léčiva, která se standardně používají při léčbě ADHD, lze předně zařadit d-amfetamin neboli dexamfetamin nebo dextroamfetamin, a methylfenidát, který je registrován i v ČR. Další možnou látkou v této indikační skupině je lisdexamfetamin, což je proléčivo uvolňující po hydrolýze dexamfetamin, který by měl mít menší pravděpodobnost zneužití oproti volnému dexamfetaminu. Další možnou látkou je modafinilu, tedy látka podporující bdění neamfetaminového typu.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Při léčbě centrálními stimulancii je třeba vstupně i průběžně sledovat EKG, TK a BMI.

Jedná se o postup off-label, je třeba o použití preparátu off-label informovat pacienta (včetně zápisu, že pacient byl informován).

Podávání látek pro opioidní substituci může nastat pouze po předchozí edukaci, které lékař zaznamená do dokumentace a případně nechá předání informací stvrdit podpisem.

5. Popis doporučené praxe

Vhodnými látkami pro tento typ léčby jsou látky se stimulačním efektem d-amfetamin neboli dexamfetamin nebo dextroamfetamin, a methylfenidát, který je registrován i v ČR. Další možnou látkou v této indikační skupině je lisdexamfetamin, což je proléčivo uvolňující po hydrolýze

dexamfetamin, který by měl mít menší pravděpodobnost zneužití oproti volnému dexamfetaminu. Další možnou látkou je modafinil, tedy látka podporující bdění neamfetaminového typu.

Titrace dávky musí probíhat postupně od nižších dávek, s tím že rychlost titrace dávek má být individuální, na rozdíl od opioidní substituce je maximální dávka limitovaná rizikem vzniku toxické psychozy. Titrace preparátu bývá dlouhodobá, klinická zkušenost mluví o měsíci i déle.

Jako vhodnější variantou s nižším rizikem zneužívání, se jeví preparáty s řízeným uvolňováním.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Stabililizace stavu a ukončení, případně redukce užívání nelegálních stimulancií.

7. Doplňující komentář

Samotná substituční terapie je jen jednou z částí z komplexu poskytovaných intervencí při podávání substituce. Tyto intervence zahrnují psychosociální poradenství, poradenství týkající se zdravotního stavu, psychoterapii, adiktologickou terapii, sociální poradenství, poradenství ohledně vhodného zaměstnání. Může se také vyskytnout nutnost ošetřovatelské služby, velmi často je somatický stav komplikován somatickými komorbiditami, tudíž součástí substituce je i terapie somatických onemocnění. Komplexněji mohou pacienti potřebovat fyzioterapii a ergoterapii, využívat schopností a dovedností v arteterapii, pracovní terapii apod.

Substituční látka by měla být podávána v optimalizované dávce, která efektivně potlačuje nejen pacientovy odvykací příznaky, ale také redukuje craving a umožňuje všestranně zlepšit kvalitu jeho života.

Důkazy účinnosti

I				II				III					IV				V		
a	b	**c**	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	**d**	a	b	c
1.		4.														2. 3. 5.			

1. Brensilver, M., Heinzerling, K. G., & Shoptaw, S. (2013). Pharmacotherapy of amphetamine-type stimulant dependence: An update. *Drug and Alcohol Review, 32*, 449-460. DOI: 10.1111/dar.12048
2. Grabowski, J., Shearer, J., Merrill, J., & Negus, S. S. (2004). Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addictive Behaviors*, *29*(7), 1439–1464.
3. Hampl, K. (2004). Substituční léčba závislosti na pervitinu. Hampl, K. (2004). Substituční léčba závislosti na pervitinu. Česká a slovenská psychiatrie, 100(5), 274–278.

4. Jasinski, D. R., & Krishnan, S. (2011). Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *Journal of Psychopharmacology*, *23*(4), 419–427. DOI: 10.1177/0269881109103113.
5. Koob, G. F., Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, *59*, 29-53.

Další zdroje

6. Minařík, J., Gabrhelík, R., Malcolm, R., Pavlovská, A., & Miller, P. (2016). Methylphenidate substitution for methamphetamine addiction and implications for future randomized clinical trials: A unique case series. Journal of Substance Use, 21(4), 435–438. https://doi.org/10.3109/14659891.2015.1045047
7. Minařík, J. et al. (2020). Farmakologicky asistovaná léčba závislosti na metamfetaminu centrálními stimulancii (). Farmakologicky asistovaná léčba závislosti na pervitinu (snncls.cz)
8. Popov, P. et al. (2020). Standard substituční léčby (verze 3.3). https://snncls.cz/wp/wp-content/2020/10/SSL_3.3.pdf
9. Shearer J. (2008). The principles of agonist pharmacotherapy for psychostimulant dependence. *Drug and Alcohol Review*, *27*(3), 301–308. DOI: 10.1080/09595230801927372

BOX V

5C NIKOTINOVÁ SUBSTITUCE

1. Charakteristika metody

Substituční léčba závislosti na nikotinu je možna několika způsoby. První linií léčby jsou v ČR přípravky náhradní terapie nikotinem (NTN), vareniclin, bupropion a cytisin (u těchto látek nejde v pravém slova smyslu o substituci, i když jsou to parciální agonisté nikotinových receptorů). Podobně jako v případě substituční léčby na opioidech, lze tyto přípravky využít i k redukci kouření u jedinců, kteří aktuálně nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit naráz. Alternativně je možné doporučit přechod na alternativní tabákové a nikotinové přípravky, které dodávají nikotin jinak než spalováním tabákového kouře.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Indikace a kontraindikace je nutno brát s ohledem na konkrétní použitou medikaci.

Pro náhradní terapii nikotinem obecně však platí, že neexistuje žádná bezpečná úroveň kouření a že užívání NTN je vždy s nižším rizikem než pokračování v kouření. Kontraindikace NTN je nutné posuzovat ve světle faktické alternativy, tj. samotného kouření. V tuto chvíli jsou kontraindikace jako věk <12 let apod., pouze relativní. Samozřejmě je nutno zvážit pokračování NTN v případě alergické reakce či přecitlivělosti na konkrétní přípravek. Jedinci s nízkou vahou (<45 kg) mohou vyžadovat nižší dávky NTN. Alternativně je možné pro substituci nikotinu kuřákům, kteří

nechtějí nebo nemohou přestat kouřit a NTN jim nevyhovuje, doporučit spotřebitelské výrobky, které dodávají nikotin jinak než v tabákovém kouři (e-cigarety, zahřívané tabákové výrobky, nikotinové sáčky, orální tabák se sníženým obsahem nitrosaminů - snus).

Indikací vareniclinu je odvykání kouření, a kromě hypersenzitivity na účinnou látku či pomocné látky neexistuje její kontraindikace.

Bupropion je méně účinný než vareniclin a má také širší spektrum kontraindikací, mezi které patří např. pacienti s anamnézou křečových záchvatů, poruchy příjmu potravy a u pacienti užívající inhibitory monoaminooxidázy a další. Měl by být užíván s opatrností u jedinců, kteří užívají další léčiva snižující práh pro vznik křečí (např. antidepresiva, antipsychotika, antimalarika, perorální antidiabetika).

Indikací cytisinu je odvykání kouření a snížení chuti na nikotin u kuřáků, kteří jsou ochotni přestat kouřit. I přes chemickou příbuznost s vareniclinem má cytisin více kontraindikací nestabilní angina pectoris, anamnéza nedávného infarktu myokardu, klinicky významné arytmie, anamnéza nedávné cévní mozkové příhody a těhotenství a kojení.

3. Teoretická východiska

Nejdůležitějším teoretickým východiskem je substituce nikotinu nikotinem (plně agonistický přístup), dále pak substituce parciálními agonisty a léčba bupropionem (antagonistický přístup s DNRI aktivitou). Vareniclin a cytisin jsou parciálními agosnisty, tedy aktivují nikotinové receptory s nižší aktivitou než nikotin a v přítomnosti nikotinu svou vazbou na ně působí antagonisticky.

4. Zásady (nezbytné součásti)

Při farmkoterapeutické léčbě je nutno myslet na individualizaci terapie a výběru vhodného léčiva pro konkrétního jedince. Volba farmakoterapie první linie je založena nadůkazech účinnosti, klinické vhodnosti a preferenci pacienta. Je nutno zvážit zkušenosti s farmakoterapií v anamnéze, náklady a preference jedince, předpokládanou adherenci, léčiva vázaná na lékařský předpis či volně prodejná léčiva, nežádoucí účinky a drug-drug interakce.

Je nutno také pečlivě myslet na vhodnost jednotlivých farmakoteraputických modalit u subpopulací pacientů.

Vareniclin a cytisin nejsou určeny k dlouhodobému užívání.

5. Popis doporučené praxe

V případě, že jedinec nemá žádnou kontraindikaci k nasazení vybrané farmakoterapie, je NTN, vareniclin, bupropion nebo cytisin účinnou léčbou, a to zvláště v případě, že je doprovázena behaviorální a psychosociální podporou.

Farmakoterapie by měla být doporučena všem lidem, kteří kouří a jsou závislí na nikotinu a nemají k ní kontraindikace.

6. Očekávaný výsledek (přínos pro klienta)

Očekávaným výsledkem je dle stanoveného cíle podpora ukončení kouření, redukce kouření či přechod na jiné způsoby kouření (elektronické cigarety bez obsahu tabáku) v případě selhání terapie první volby.

Důkazy účinnosti

I				II				III					IV				V		
a	**b**	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	c	d	a	b	c
2.	1.																		
3.	4.																		
5.																			

1. Panel TU and DG. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update.* US Department of Health and Human Services; 2008.
2. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7
3. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2
4. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3
5. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub4

Další zdroje

6. Bunt C. How does varenicline compare with bupropion or nicotine-replacement therapy for smoking cessation? *Cochrane Clinical Answers 2017.* doi:10.1002

7. Palmer, A. M., Toll, B. A., Carpenter, M. J., Donny, E. C., Hatsukami, D. K., Rojewski, A. M., Smith, T. T., Sofuoglu, M., Thrul, J., & Benowitz, N. L. (2022). Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder. *Nicotine Tob Res*, *24*(1), 3-9. https://doi.org/10.1093/ntr/ntab148

BOX V

6 PSYCHEDELIKY ASISTOVANÁ TERAPIE (PAT)

Tento doporučený postup se soustředí především na ketamin jako farmakologickou součást PAT, vzhledem k tomu, že ketamin je jediným v současné době dostupným léčivým přípravkem s psychedelickým účinkem v ČR použitelným v této indikaci. Terapeutické aplikace v kontextu PAT, včetně aplikací v adiktologii, jsou v současné době zkoumány u MDMA, psilocybinu, LSD, DMT, 5-MeO-DMT, ayahuasky, ibogainu a některých dalších klasických (tj. agonistů 5-HT receptorů) i atypických (s jiným neurochemickým mechanismem působení) psychedelik, pro které platí obdobné indikace, teoretická východiska a zásady jako u ketaminu.

1. Charakteristika metody

Psychedeliky asistovaná terapie je zaměřená na dosažení pozitivních změn v afektivním a neurotickém prožívání, posílení motivace a ke snížení cravingu v léčbě závislostí prostřednictvím neurochemického účinku klasických i atypických psychedelik a v závislosti na dávce také prostřednictvím psychologického účinku navozeného změněným stavem vědomí. Tyto látky mohou vyvolat stavy změněného vědomí, které posilují psychoterapeutický proces a vedou k hlubokým změnám perspektivy a životních hodnot. Dále ovlivňují rekonsolidaci vzpomínek souvisejících s návykovými látkami a oslabují apetitivní vzpomínky, mají farmakologické antidepresivní a anxiolytické účinky (potenciálně široké využití vzhledem k vysokému výskytu duálních diagnóz z tohoto okruhu u uživatelů návykových látek) a zvyšují neuroplasticitu a neurogenezi, čímž usnadňují učení. Předpokládá se, že psychedelika podporují návrat neurohumorálních, psychologických a behaviorálních maladaptivních změn způsobených užíváním návykových látek do normálního stavu, urychlují přínosy psychoterapie a obecně usnadňují osvojení nového adaptačního chování. Některá klasická i atypická psychedelika pomáhají i zvládat odvykací stav (zejména ibogain).

Ketamin, který je farmakologickou složkou u ketaminem asistované terapie (KAT), se vyskytuje ve dvou enantiomerech: S (+) a R (-). Dostupné farmakologické přípravky obsahují buď ekvimolární směs obou enantiomerů (racemický ketamin), nebo v podobě jednotlivých enantiomerů. V současné době je ketamin v humánní medicíně registrován a používán v anestesii a analgezii akutní i chronické bolesti. S (+) ketamin (tzv. esketamin) je registrován a používán jako antidepresivní nosní přípravek (Spravato) pro použití v ordinacích psychiatrů. V Nizozemí je registrována i orální forma esketaminu. Předpokládá se, že antidepresivní aktivita ketaminu vychází z ovlivnění aktivity glutamátergního systému cestou antagonismu NMDA receptorů. Na základě preklinických experimentů se předpokládá, že klíčovou roli při vyvolání antidepresivních účinků může hrát synaptická plasticita a neurogeneze vyvolaná ketaminem. Ketamin ovlivňuje také další neurotransmiterové systémy –cholinergní, dopaminové, monoaminergní, opioidní a GABAergní. Racemický ketamin se v současné době používá při PAT pro léčbu širokého spektra psychiatrických nemocí od afektivních a neurotických poruch až po závislostní poruchy nebo poruchy osobnosti, a to v režimu off-label.

2. Indikace a kontraindikace (cílová skupina/klinická situace)

Závislí na návykových látkách, kteří opakovaně selhávají v léčbě, v současnosti nejsou pod vlivem návykových látek a mají motivaci ke snížení či ukončení užívání. Kontraindikací jsou zejména závažné kardiovaskulární poruchy (recentní infarkt myokardu, neastabilní AP, cévní mozková příhoda apod.), nekorigovaná hypertenze (TK >180/100 mm Hg v klidu), zvýšený intrakraniální tlak, nitrolební expanzivní procesy, křeče v anamnéze, závažné poškození jater, těhotenství, delirium, psychotické poruchy, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku použitého léčivého přípravku, preeklampsie, eklampsie a neschopnost udělit informovaný souhlas s léčbou. Relativní kontraindikací je pak zvýšený intraokulární tlak, glaukom či nekorigovaná hypertyreóza.

3. Teoretická východiska

Mezi mechanismy účinku pozorované v klinických studiích, které jsou relevantní pro použití v adiktologii, patří v případě ketaminu zmírnění abstinenčních příznaků po vysazení návykových látek u osob s poruchami užívání alkoholu a opiátů, snížení bažení u uživatelů stimulancií a opiátů, přeměna maladaptivních vzpomínek (což může snížit patologické vzpomínky na odměnu a snížit riziko relapsu), rychlé antidepresivní a anxiolytické účinky (které mohou snížit užívání návykových látek jako samoléčby úzkostně-depresivních příznaků) a psychologické mechanismy, které vedou k lepšímu vhledu a motivaci (což může zvýšit schopnost změnit maladaptivní vzorce chování). V preklinických studiích byla pozorována také zvýšená neuroplasticita, o které se předpokládá, že může stát za dlouhodobým udržením psychických změn navozených psychedeliky (zejména za antidepresivním účinkem).

4. Zásady (nezbytné součásti)

Součástí ketaminem asistované terapie by vždy měla být psychoterapie zaměřená na práci s pacienty ve změněných stavech vědomí. Ketaminem asistovaná psychoterapie (KAP) zahrnuje přípravu, samotné podání ketaminu a integraci psychedelického prožitku. KAP by měla být součástí komplexní adiktologické léčby, rozšiřující běžný rámec v kontextu psychoterapie zaměřené na léčbu závislosti.

5. Popis doporučené praxe

Důkladný screening patří mezi základní požadavky bezpečnosti léčby ketaminem i jinými psychedeliky:

- Mělo by být provedeno komplexní diagnostické posouzení za účelem stanovení aktuální diagnózy a vyhodnocení anamnézy užívání návykových látek a psychotických poruch. Mělo by být provedeno posouzení závažnosti symptomů před léčbou, aby bylo možné později posoudit klinické změny při léčbě (a to včetně bažení, depresivních symptomů, úzkosti, kognitivních funkcí, wellbeingu a psychosociálních funkcí).

- Musí být odebrána anamnéza předchozí léčby, aby se potvrdily předchozí neúspěšné pokusy o léčbu a byl vyloučen výskyt diagnóz z okruhu psychotických poruch kódovaných dle MKN10 jako F2X (schizofrenie, schizoafektivní porucha, porucha s bludy apod.).
- Musí být provedeno zhodnocení somatického zdravotního stavu, aby se vyhodnotily potenciální rizikové faktory spojené s léčbou ketaminem. To zahrnuje při zařazení do léčby ketaminem zdravotní anamnézu, vyšetření krve (krevní obraz a diferenciální rozpočet, jaterní testy, TSH, prolaktin a kortizol, mineralogram, ACTH, Glykémie), orientační toxikologické vyšetření moči a hCG (při pozitivním výsledku zaslat do laboratoře), EKG a fyzikální vyšetření. Musí být odebrána farmakologická anamnéza (užívané léky a alergie), zhodnoceno užívání jakýchkoliv návykových a psychoaktivních látek a zhodnocena rizika a benefity léčby. Bezprostředně před podáním ketaminu se provádí dechová zkouška na alkohol, vyšetření krevního tlaku a saturace, odebere se aktuální váha a provádí se orientační toxikologické a hCG vyšetření moči. Před podáním ketaminu je potřeba vysadit kontraindikovanou medikaci, pokud to lze, eventuálně zhodnotit možná rizika synergického sedativního efektu v případě opiátů a benzodiazepinů.

Ketamin je podáván lékařem nebo zdravotnickým personálem na základě ordinace lékaře. Klinický postup při podání ketaminu nebo jiného psychedelika zahrnuje sledování pro výskyt závažných klinických příznaků, hodnocení disociace a psychotomimetických účinků. Před odchodem pacientů musí být zajištěna kardiorespirační stabilita, pacienti mohou být propuštěni až po kompletním odeznění psychotomimetických účinků ketaminu.

Pacienti by si měli zajistit spolehlivou dopravu po podání a měli by být poučeni, že nesmí řídit motorová vozidla nebo nebezpečné stroje bez alespoň jedné prospané noci po podání. Centrum musí mít definován standardní postup pro řešení krizových situací, které mohou nastat po podání ketaminu a personál musí být proškolen (alergické reakce, psychotické reakce, laryngospasmus, zvracení, útlum dechu, křečové stavy, nepravidelný srdeční rytmus, masivní dlouhotrvající úzkost, ztráta vědomí, hypertenze a jiné), dostupnou záchrannou medikaci a potřebné vybavení v místnosti (defibrilátor, tonometr, stetoskop, oxymetr).

Ketamin je při aplikaci v psychiatrii nebo adiktologii podáván perorálně (PO), sublingválně (SL), intramuskulárně (IM), intranazálně (IN) nebo intravenózně (IV).

V klinické praxi v České republice se při KAP nejčastěji používá perorální nebo intramuskulární podání. IM dávky se pohybují mezi 0,5-2mg/kg tělesné hmotnosti. Účinek nastupuje mezi 3-5 minutami od podání a trvá přibližně hodinu.

Dávky ketaminu PO, které vytváří psychedelický efekt střední intenzity, se pohybují mezi 100-300mg, pro vyšší intenzitu až 400mg.

Při určování optimální dávky je třeba zohlednit osobnostní rysy člověka, jeho životní historii, předchozí psychoterapeutickou anamnézu a zkušenosti s psychedeliky.

Postupná titrace dávky na několika sezeních od nižších, hraničně psychotomimeticky působících dávek až po dávky plně psychotomimetikcé lze s výhodou využít například u klientů úzkostnějších nebo těch kteří nemají žádnou zkušenost s podobnými stavy změněného vědomí.

Celkově je výhodné, když se klienti nejprve obeznámí s mírnějšími účinky, protože si následně po podání vyšších dávek dovolí jít v prožitcích mnohem hlouběji, jsou uvolněnější a mohou ze zkušenosti více těžit. Existují rovněž protokoly pro postupné přidávání dávky v průběhu jednoho sezení. Pacienti jsou po celou dobu sezení s podáním ketaminu doprovázeni zdravotnickým pracovníkem (lékařem, terapeutem apod) zkušeným v provázení KAP, který může být doplněn dalším koterapeutem.

V průběhu celého procesu KAP je kladen důraz na správný set a setting k dosažení ideálních výsledků, včetně přípravy ideálních prostor pro KAP (bezpečí, světlo, teplo, pohodlí, hudba) a kvalifikovaného personálu.

6. Očekávaný výsledek

Očekávaným výsledkem je udržení abstinence či snížení užívání návykové látky či redukce návykového chování, zlepšení duševního zdraví (zejména ústup úzkostně-depresivní symptomatologie) a zvýšení kvality života.

Důkazy účinnosti

Dle studie Krupitsky et al. (1992) **(1)** je použití ketaminu v průběhu tříměsíční léčby závislosti na alkoholu, která využívá psychologické podpory v průběhu a po skončení užití ketaminu spolu s muzikoterapií a averzní terapií úspěšnější než averzní léčba používaná ve stejném zařízení, a to v poměru 70 % vs 24 % abstinujících po jenom roce od propuštění z léčby. Standardní model KAP byl použit v následující studii stejného autora vs standardní tříměsíční léčba ve stejném zařízení s podobným výsledkem - 66 % vs 24% abstinence u kontrolní skupiny (Krupitsky et al, 1997) **(2).** Významně vyšší počet dní abstinence od alkoholu ve skupině s ketaminem ve srovnání se skupinou s placebem při 6měsíčním sledování zjistila i výzkumná skupina Grabski et al (2022) **(3).** Tři studie stejné výzkumné skupiny zjistily snížení cravingu, vyšší motivaci k abstinenci, snížení užívání kokainu a vyšší podíl abstinence po jedné a dvou dávkách ketaminu v porovnání s kontrolní skupinou s tím, že větší úspěšnosti dosahovali pacienti, kteří prošli mystickou zkušenosti, nikoliv pouze disociací (to je konzistentní s jinými výzkumy, které zkoumají léčbu závislosti psychedeliky) (Dakwar et al., 2014 **(4);**2017 **(5);**2019 **(6)).** Dvě studie výzkumné skupiny Krupitského et al. (2002 **(7**) a 2007 **(8))** zkoumaly efekt KAP v léčbě závislosti na opiátech, ve kterých porovnávali podání malých a velkých dávek ketaminu a rozdíl v jednorázovém a opakovaném podání. Snížení bažení pozorovali u obou skupin, u kterých porovnávali dávkování, s tím, že ve skupině s vyšší dávkou bylo pozorováno snížení bažení až dva roky od terapie, kdežto po nízké dávce netrvalo déle než 1 měsíc. Podíl abstinence byl vyšší ve skupině s vyšší dávkou. Dvojnásobně úspěšnější bylo trojité podání oproti jednomu podání.

Pilotní studie Azhari et al. (2021) **(9)** naznačuje, že kombinace použití 1-2 dávek ketaminu s behaviorální terapií může být účinná i v léčbě závislosti na kanabinoidech. Ketamin může hrát roli i v detoxikační fázi léčby: tři retrospektivní kohortové studie bezpečnosti a účinnosti ketaminu při léčbě alkoholového abstinenčního syndromu dospěly k závěru, že ketamin je bezpečný (Wong et al, 2015 **(10);** Shah et al, 2018 **(11);** Pizon et al, 2018 **(12)).** Ketamin byl shledán efektivním také při zvládání odvykacího syndromu u opiátů (Jovaiša, 2006) **(13).**

I				II				III					IV				V		
a	**b**	**c**	d	a	b	c	**d**	a	b	**c**	d	**e**	a	b	c	d	a	b	c
	2.	1. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 13.					9.			12.		10. 11.							

Další zdroje

Azhari N, Hu H, O'Malley KY, Blocker ME, Levin FR, Dakwar E. Ketaminefacilitatedbehavioraltreatmentforcannabis use disorder: a proofofconcept study. Am J DrugAlcoholAbus. 2021;47:92–97.

Dakwar E, Anerella C, Hart CL, Levin FR, Mathew SJ, Nunes EV. Therapeuticinfusionsofketamine: do thepsychoactiveeffectsmatter? DrugAlcoholDepend 2014; 136: 153–7.

Dakwar E, Hart CL, Levin FR, Nunes EV, Foltin RW. Cocaineself-administrationdisrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonistketamine: a randomized, crossover trial. Mol Psychiatry 2017; 22(1): 76–81.

Dakwar E, Levin F, Foltin RW, Nunes EV, Hart CL. Theeffectsofsubanestheticketamineinfusions on motivation to quit and cue-inducedcraving in cocaine-dependentresearchvolunteers. Biol Psychiatry 2014; 76(1): 40–6.

Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, Foltin RW, Mathew SJ, Carpenter KM, et al. A single ketamineinfusioncombinedwithmindfulness-basedbehavioralmodification to treatcocaine dependence: a randomizedclinical trial. Am J Psychiatry 2019; 176(11): 923–30.

Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, Monnette C, Huidekoper A, Strauss N, Wolfson P. KetamineAssistedPsychotherapy (KAP): PatientDemographics, Clinical Data and Outcomes in ThreeLargePracticesAdministeringKetaminewithPsychotherapy. J PsychoactiveDrugs. 2019 Apr-Jun;51(2):189-198. doi: 10.1080/02791072.2019.1587556. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30917760.

Garel N, McAnulty C, Greenway KT, Lesperance P, Miron JP, Rej S, Richard-Devantoy S, Jutras-Aswad D. Efficacyofketamineintervention to decreasealcohol use, cravings, and withdrawalsymptoms in adultswithproblematicalcohol use oralcohol use disorder: A systematicreview and comprehensiveanalysisofmechanismofactions. DrugAlcoholDepend. 2022 Oct1;239:109606. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109606. Epub 2022 Aug 20. PMID: 36087563.

Grabski M, McAndrew A, Lawn W, Marsh B, Raymen L, Stevens T, Hardy L, Warren F, Bloomfield M, Borissova A, Maschauer E, Broomby R, Price R, Coathup R, Gilhooly D, Palmer E, Gordon-Williams R, Hill R, Harris J, Mollaahmetoglu OM, Curran HV, Brandner B, Lingford-Hughes A, Morgan CJA. Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention-Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. Am J Psychiatry. 2022 Feb;179(2):152-162. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21030277. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35012326.

Johnston JN, Kadriu B, Kraus C, Henter ID, Zarate CA Jr. Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. Neuropsychopharmacology. 2024 Jan;49(1):23-40. doi: 10.1038/s41386-023-01632-1. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37340091; PMCID: PMC10700638.

Jovaiša T, Laurinėnas G, Vosylius S, Šipylaitė J, Badaras R, Ivaškevicius J.ˇEffectsofketamine on precipitatedopiatewithdrawal. Medicina (Kaunas) 2006; 42(8): 625–34.

Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketaminepsychotherapyfor heroin addiction: immediateeffects and two-yearfollow-up. J Subst Abuse Treat 2002; 23(4): 273–83.

Krupitsky E, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeatedsessionsofketamine-assistedpsychotherapyforpeoplewith heroin dependence. J PsychoactiveDrugs 2007; 39(1): 13–9.

Krupitsky E, Grineko AY, Berkaliev TN, Paley AI, Tetrov UN, Mushkov KA, et al. Thecombinationofpsychedelic and aversiveapproaches in alcoholismtreatment: theaffectivecontra-attributionmethod. AlcoholTreat Q 1992; 9(1): 99–105.

Krupitsky E, Grinenko AY. Ketaminepsychedelictherapy (KPT): a reviewoftheresultsof ten yearsofresearch. J PsychoactiveDrugs 1997; 29(2): 165–83.

Pizon A, Lynch MJ, Benedict NJ, Yanta JH, Frisch A, Menke NB, et al. Adjunct ketamine use in the management of severe ethanolwithdrawal. Crit Care Med 2018; 46(8): 768–71.

Read T, Papaspyrou M. (2021). Psychedelics and Psychotherapy: TheHealingPotentialofExpandedStates. Rochester, NY: Park Street Press

Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A consensusstatement on the use ofketamine in thetreatmentofmooddisorders. JAMA Psychiatry. 2017;74:399–405.

Shah P, McDowell M, Ebisu R, Hanif T, Toerne T. Adjunctive use ofketaminefor benzodiazepine-resistant severe alcoholwithdrawal: a retrospectiveevaluation. J Med Toxicol 2018; 14(3): 229–36.

Wong A, Benedict NJ, Armahizer MJ, Kane-Gill SL. Evaluationofadjunctiveketamine to benzodiazepinesfor management ofalcoholwithdrawal syndrome. Ann Pharmacother 2015; 49(1): 14–9.

Tento projekt je financován se státní podporou Technologické agentury ČR v rámci programu BETA2

www.tacr.cz
Výzkum užitečný pro společnost

Úřad vlády České republiky

ČESKÝ ADIKTOLOGICKÝ INSTITUT

[poslední strana]