

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Adiktologie



PharmDr. Zbyněk Oktábec, Ph.D. et Ph.D.

**Současné poznatky ve farmakologické léčbě závislosti na metamfetaminu:
látky potenciálně podávané k substituci metamfetaminu**

Recent Findings on the Pharmacotherapy of Methamphetamine Dependence:
Potentially Suitable Substances for Methamphetamine Substitution

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Mgr. Roman Gabrhelík, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Nesouhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu [Theses.cz](http://theses.cz) za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 17. července 2014

Zbyněk Oktábec, *m. p.*

Identifikační záznam

OKTÁBEC, Zbyněk. *Současné poznatky ve farmakologické léčbě závislosti na metamfetaminu: látky potenciálně podávané k substituci metamfetaminu. [Recent Findings on the Pharmacotherapy of Methamphetamine Dependence: Potentially Suitable Substances for Methamphetamine Substitution]*. Praha, 2014. 57 s. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN. Vedoucí závěrečné práce Gabrhelík, Roman.

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli Mgr. Romanu Gabrhelíkovi, Ph.D. za pomoc při psaní této práce.

Také bych rád poděkoval své snoubence Bc. Alici Šulcové za trpělivost, kterou se mnou má – vím, že to se mnou není jednoduché...

Tuto práci bych rád věnoval mému bratru Jendovi – *discas oportet, quamdiu est, quod nescias*.

V Praze, 17. července 2014

Zbyněk Oktábec, *m. p.*

Abstrakt

Metamfetamin je dlouhodobě vedoucí látkou u problémových uživatelů na české drogové scéně, avšak v současné době, a to celosvětově, neexistuje účinná farmakologická léčba závislosti na této látce a *methamphetamine/amphetamine-like* látkách. S větší či menší úspěšností se podařilo nalézt látky, z různých ATC skupin i látky nové, ze kterých někteří pacienti/klienti profitují, avšak stále se nedaří nalézt široce účinnou farmakoterapii závislosti na metamfetaminu, která by byla široce účinná a použitelná podobně jako některé látky například v léčbě závislosti na opiátech.

Tato bakalářská práce má za cíl zmapovat současné poznatky v substituční a/nebo *anticravingové* terapii v oblasti léčby závislosti na metamfetaminu.

Práce má rešeršní charakter a snaží se pracovat s *up-to-date* daty nejen v publikovaných článcích a primární literatuře, ale například i s probíhajícími studiiemi v této oblasti. Zaměřuje se na použité látky, které se vyskytují v klinických studiích, jejich farmakologické vlastnosti, jejich klinickou relevanci a na výsledky jednotlivých studií.

Klíčová slova: metamfetamin, závislost, farmakoterapie, farmakologická léčba závislosti

Abstract

Methamphetamine has long been a lead drug of abuse among problem drug users on the Czech drug scene. At the moment, there is no worldwide effective pharmacological treatment of addiction on the methamphetamine/amphetamine-like substances. There have been found substances, with the greater or lesser success, from different ATC groups as well as some new substances, which some patients/clients could profit from. Nevertheless we still fail to find a widely effective pharmacotherapy of methamphetamine dependence, which would be efficacious and broadly applicable, *i.e.* as the substances in the treatment of opioid dependence.

This work aims to present current information on substitution and/or craving reduction therapy in the treatment of methamphetamine dependence.

This paper has the character of a research/review work and uses up-to-date data, not only in published articles and in the primary literature, but in ongoing clinical trials in this area as well. It focuses on the used substances that occur in clinical trials, their pharmacological properties, clinical relevance and outcomes of individual studies.

Key words: methamphetamine, dependence, pharmacotherapy, pharmacological dependence treatment

Obsah

1. Úvod	1
2. Cíl práce.....	2
3. Závislost na metamfetaminu.....	3
3.1. Charakteristika metamfetaminu	3
4. Léčba závislosti na metamfetaminu.....	7
4.1. Ambulantní léčba.....	7
4.2. Ústavní a rezidenční léčba	8
4.3. Doplnková farmakologická léčba.....	8
5. Farmakoterapeutická východiska léčby závislosti na metamfetaminu	9
5.1. Agonisté.....	10
5.2. Antagonisté.....	10
5.3. GABAergní léčiva	14
5.4. Ostatní léčiva	18
6. Látky potenciálně podávané k substituční léčbě závislosti na metamfetaminu	23
6.1. Dexamfetamin a lisdexamfetamin.....	24
6.2. Methylfenidát.....	27
6.3. Modafinil	29
7. Diskuze	33
8. Závěr.....	35
9. Použitá literatura.....	36

1. Úvod

Metamfetamin (pervitin) je dlouhodobě vedoucí látkou u problémových uživatelů na české drogové scéně a dle aktuální Výroční zprávy o stavu ve věcech drog se počet problémových uživatelů drog užívajících pervitin odhaduje (střední odhad) na přibližně 30,7 tisíc. Celkový počet problémových uživatelů drog byl ve stejné zprávě odhadnut přibližně na 41,3 tisíce (střední odhad), z toho 38,7 tisíce je odhadovaný (střední odhad) počet injekčních uživatelů drog (Mravčík et al., 2013). Jak Mravčík et al. (2013) uvádí, u uživatelů pervitinu došlo k mírnému poklesu jejich počtu. Celkově, prevalence problémového užívání drog dosáhla 0,6 % obyvatel mezi 15–64 lety. Z Národního výzkumu užívání návykových látek 2012 vyplývá, že celoživotní prevalence užívání pervitinu nebo amfetaminů je v populaci (15 – 64 let) přibližně 2,5 %, prevalence užití pervitinu nebo amfetaminů v posledních 12 měsících byla 0,5 % a prevalence v posledních 30 dnech 0,2 %. Dle studie Prevalence užívání drog v populaci ČR 2012 byla celoživotní prevalence užívání pervitinu 1,5 % a prevalence užívání v posledních 12 měsících 0,4 %. Dle Výzkumu občanů 2012 byla celoživotní prevalence užívání pervitinu 2,4 % a prevalence užívání v posledních 12 měsících 0,5 % a prevalence v posledních 30 dnech pak 0,1 %. (Mravčík et al., 2013).

Při dlouhodobém užívání pervitinu (obecně stimulancií) vyvolává toto užívání syndrom závislosti. V současné době je nejuznávanějším modelem závislosti bio-psycho-sociální model (Kalina & Radimecký, 2003; Kalina, 2013); tento model je uznáván Světovou zdravotnickou organizací a je zakotven v *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)* (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [ICD-10], n. d.) a tedy i v jejím českém překladu (Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů [MKN-10], n. d.). Obdobně o této oblasti mluví i Diagnostický a statistický manuál duševních onemocnění (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 – Fifth Edition, DSM-5*) (American Psychiatric Association, 2013).

Někteří autoři k těmto třem oblastem postupně přidávají i rozměr spirituální (Kalina, 2013; Kalina & Radimecký, 2003); někteří autoři se o tomto rozměru také zmiňují jako o rozměru existenciálním (Kalina, 2013). Při vzniku závislosti na pervitinu, resp. stimulanciích obecně, jsou samozřejmě zasaženy všechny tři, resp. čtyři oblasti. Tyto látky však nevyvolávají fyzickou (somatickou) závislost a postihují tak především psychiku – toto postižení se projevuje především silným *cravingem* – která je limitujícím faktorem pro léčbu a další život jedince (Minařík, 2003).

Z výše popsaných důvodů je v současné době nejpoužívanější intervencí při léčbě závislosti na metamfetaminu/amfetaminu psychoterapeutický přístup, zvláště pak různé metody behaviorální terapie, které vykazují jistou úspěšnost léčby závislosti na metamfetaminu/amfetaminu. Nicméně i tyto mají své limity, z čehož vychází i požadavek na nalezení nových přístupů k léčbě závislosti na těchto látkách, zejména pak zakázka k nalezení funkční, efektní a efektivní farmakoterapie (Brensilver, Heinzerling, & Shoptaw, 2013).

2. Cíl práce

Cílem této předkládané bakalářské práce je zmapování současných poznatků v substituční a/nebo *anticravingové* terapii v oblasti léčby závislosti na metamfetaminu. Zabývá se tedy současným stavem poznání v této oblasti.

Tato teoretická práce má rešeršní charakter a snaží se pracovat s *up-to-date* daty nejen v publikovaných článcích a primární literatuře, ale například i s probíhajícími studiiemi v této oblasti. Zaměřuje se na použité látky, které se vyskytují v klinických studiích, jejich farmakologické vlastnosti, jejich klinickou relevanci a na výsledky jednotlivých studií.

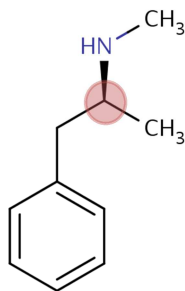
Recentní literatura byla vyhledána pomocí standardních databázových vyhledávačů např. [National Center for Biotechnology Information](#), resp. [PubMed](#), [ClinicalTrials.gov](#), [EU Clinical Trials Register](#), [ScienceDirect](#), [Scopus](#), [ResearchGate](#), [WIPO Patentscope](#), [Google Scholar](#) a další.

3. Závislost na metamfetaminu

Metamfetamin má po dlouhou dobu výsostné postavení na české drogové scéně a je v současné době stále vedoucí látkou u problémových uživatelů. Jak již bylo řečeno, počet problémových uživatelů drog užívajících pervitin odhaduje (střední odhad) na přibližně 30,7 tisíc. V roce 2012 se v ambulantních zařízeních léčilo 5477 uživatelů pervitinu – součet skupin uživatelů samotného pervitinu, pervitinu s opiáty a pervitinu a další drogy bez opiátů (Mravčík et al., 2013). Problémové užívání je spojeno s mnohými zdravotními komplikacemi u uživatelů a zároveň je také spojeno s vysokými důsledky v oblasti veřejného zdraví (Gabrhelík, Šťastná, Holcnerová, Miovský & Minařík, 2010).

3.1. Charakteristika metamfetaminu

Metamfetamin, chemicky *N*-methyl-1-fenylpropan-2-amin, patří mezi budivé aminy, což je obsáhlá skupina strukturně relativně podobných látek, mezi které patří další látky jako je amfetamin, MDMA, MDA, MDEA a další. Kromě amfetaminu je metamfetamin strukturně nejjednodušším zástupcem této skupiny. Pro zachování sympatomimetické aktivity je důležité (kromě dalších) zachování benzenového kruhu a aminové skupiny propojené s benzenovým kruhem přes 2uhlíkatou spojku (Hartl & Palát, 1994) – viz Obr. 3.1.1..



Obr. 3.1.1. Metamfetamin (DrugBank, 2007a) – vyznačeno chirální centrum (červeně).

Metamfetamin je účinnější než amfetamin, který však v ČR není tak rozšířený a je to látka s vysokým potenciálem pro závislost (Minařík, 2003).

Vzhledem k přítomnosti chirálního centra (viz Obr. 3.1.1.) se metamfetamin vyskytuje ve dvou enantiomerech. Oba dva, jak *d*-metamfetamin, tak i *l*-metamfetamin, mají psychoaktivní a stimulační účinky (Kuczynski, Segal, Cho & Melega, 1995; Mendelson et al., 2006), *d*-enantiomer má vyšší účinnost a působí po delší dobu než *l*-enantiomer (Mendelson et al., 2006; Cruickshank & Dyer, 2009). Mendelson et al. (2006) však také uvádí, že při vyšších dávkách

i l-enantiomer navozuje podobný efekt (intoxikaci) jako d-enantiomer, ale jeho psychoaktivní účinky trvají poněkud kratší dobu.

Obecně lze metamfetamin nalézt ve dvou nejběžnějších variantách – jako metamfetaminovou bázi nebo jako metamfetamin-hydrochlorid, tj. sůl. Je také možné nalézt i olejovou formu (Cruickshank & Dyer, 2009; Mounteney, Groshkova, Thanki, Cunningham & Rychert, 2014). Sůl se může vyskytovat jako malé drcené krystalky v práškové formě, nebo jako velké bezbarvé nebo mléčně zabarvené krystaly, obvykle označované jako „crystal meth“ nebo „ice“ (Cruickshank & Dyer, 2009; Mounteney et al., 2014), popř. ještě známé pod dalšími označeními (Meth Slang Names, n. d.).

Protože je metamfetamin více rozpustný v tucích než (nesubstituovaný) amfetamin prochází tudíž hematoencefalickou bariérou rychle a účinně větší množství drogy (Nordahl, Salo & Leamon, 2003).

3.1.1. Způsoby užití

Užívá se perorálně, parenterálně (především šňupáním, lze ho však i kouřit) a intravenózně, což je nejrozšířenější aplikace (Minařík, 2003). Mezi žadateli o léčbu v souvislosti s užíváním pervitinu je míra injekčního užívání drog dlouhodobě vysoká a v roce 2012 představovala 79,4 % způsobu aplikace pervitinu jako primární drogy; v psychiatrických ambulancích v poslední době (od roku 2008) klesá hlášený počet injekčních aplikací pervitinu a v roce 2012 byl využíván 31,7 % léčených v psychiatrických ambulancích (Mravčík et al., 2013). Běžné denní dávky se pohybují v rozmezí 50 – 250 mg, někteří uživatelé mohou překročit i dávku přes 1 g. Rychlost nástupu účinku závisí na způsobu podání – u i.v. aplikace ihned až k 1 hodině u perorálního užití (Minařík, 2003).

3.1.2. Farmakodynamika, mechanismus účinku, účinek na organismus

Farmakodynamika a mechanismus účinku metamfetaminu je velice složitý a komplexní. Celkově lze jeho mechanismus účinku shrnout jako ovlivnění mozkového katecholaminového systému, a to hlavně dopaminového, norepinefrinového a serotoninového systému, kde účinkuje jako látka uvolňující tyto monoaminy. Dále také může účinkovat jako dopaminergní a adrenergní inhibitor zpětného vychytávání a také jako inhibitor monoaminoxidáz A i B. Na buněčné, resp. enzymové, úrovni je metamfetamin negativním modulátorem sodík-dependentního dopaminového, serotoninového a noradrenalinového transportéru, dále je také inhibitorem synaptického vezikulárního transportéru aminů 1 a vezikulárního transportéru aminů 2, dále receptoru TAAR-1 (*Trace amine-associated receptor 1*). Dále působí jako agonista alfa 2A, alfa 2B a alfa 2C-adrenergního receptoru (DrugBank, 2007a).

Metamfetamin účinkuje jako psychomotorický stimulant, tj. ovlivňuje motoriku i psychické funkce a jeho užití vede ke euforickým pocitům a ke snížení únavy zvýšením výkonnosti organismu.

Uživatelé vykazují stereotypní chování, urychluje se jejich psychomotorické tempo, urychluje se tok myšlenek, zlepšuje se empatie, může se objevit anxieta a dostavit se motorický neklid. Jako sympatomimetikum zvyšuje krevní tlak, tep a dechovou frekvenci, také vzniká mydriáza (Minařík, 2003).

U metamfetamin-naivních uživatelů vyvolávají nízké dávky stavy zvýšené pozornosti a ostražitosti a zvýšené energie. Intoxikace vyššími dávkami je spojena s pocity blaha, euforie a zvýšené sebejistoty. Z počátku bývá zvýšená sexuální apetence a aktivita spojená se zlepšením sexuálním uspokojením, avšak dlouhodobější užívání je spojeno s poškozením sexuálních funkcí (Nordahl et al., 2003).

3.1.3. Farmakokinetika

Na zpracování metamfetaminu se podílí izoforma 2D6 cytochromu P450 (DrugBank, 2007). Metamfetamin se metabolizuje p-hydroxylací (aromatickou hydroxylací) na hydroxymetamfetamin a glukuronidací, N-demethylací na amfetamin (hlavní aktivní metabolit) a následnou p-hydroxylací na p-hydroxyamfetamin, nebo N-demethylací a následnou hydroxylací na norefedrin a p-hydroxylací na p-hydroxynorefedrin. Výsledné metabolity se glukuronidují a vylučují močí, jejich složení pak závisí na pH moči (DrugBank, 2007; Baselt, 2008). Mezi 30 – 54 % dávky podané *per os* se vylučuje močí v nezměněné podobě jako původní forma a 10 – 23 % se vylučuje jako amfetamin. Pokud je metamfetamin podán intravenózně, pak se v nezměněné podobě vylučuje přibližně 45 % jako metamfetamin a 7 % jako amfetamin. Biologický poločas se uvádí okolo 4 – 5 hod (DrugBank, 2007a). Eliminační poločas se pohybuje okolo 6–15 hodin (Baselt, 2008).

3.1.4. Intoxikace metamfetaminem

Jak již bylo řečeno, metamfetamin je silným psychostimulanciem a vyvolává tak silné podráždění sympatiku. Při užití vyvolává kromě sympatické aktivace, s jasně vyjádřenou mydriázou, také i neklid, hyperaktivitu a bolesti hlavy. Z kardiálních účinků je patrná tachykardie s arytmiemi. Vyskytuje se také hyperreflexie, hyperpyrexie, často se dostavují křeče a delirium. Intoxikace také může vyústit i do kómatu (Kalina & Radimecký, 2003; DrugBank, 2007a; Cruickshank & Dyer, 2009). Kromě těchto účinků se též intoxikace, resp. předávkování, manifestuje tremorem, rychlou respirací, zmateností, agresivitou, halucinacemi, panickými atakami, někdy se také vyskytne rhabdomyolýza. Mohou se vyskytovat stavy hypertenze nebo hypotenze, následované oběhovým selháním. Mezi gastrointestinální symptomy lze zařadit nevolnost, zvracení, průjem a bolest v abdominální oblasti (DrugBank, 2007a; Cruickshank & Dyer, 2009). Po akutní intoxikaci ovlivňující centrální nervový systém se obvykle dostavuje únava a deprese v důsledku deplece monoaminových neuromediátorů (Kalina & Radimecký, 2003; DrugBank, 2007a).

Při chronické intoxikaci byly u přibližně 10 % zemřelých, kteří užívali metamfetamin, nalezeny změny mozkové struktury, které nasvědčovaly vzniku organického poškození

mozku doprovázeného demencí. U chronických uživatelů se vyskytuje dlouhodobý neklid, podráždění a často se u nich projevují poruchy spánku, nevolnost a zvracení. Uživatelé jsou při dlouhodobém užívání podvyživení, vzhledem k tomu, že metamfetamin snižuje chuť k jídlu. Vyskytuje se také třes, bolesti u srdce apod. (Minařík, 2003). Obecně lze říci, že při chronickém užívání je vliv velmi podobný akutní intoxikaci, avšak s dlouhodobým charakterem trvání.

V roce 2012 bylo hygienickou službou zaznamenáno 1039 případů nefatálních intoxikací drogami, z čehož 260 připadalo na užití pervitinu. Počet hospitalizovaných v roce 2012 v nemocnicích akutní péče byl 30 hospitalizovaných pacientů v souvislosti s pervitinem a jinými stimulanty v diagnóze T 43.6. Fatálních intoxikací ve skupině ostatních stimulantů, kam patří i pervitin, bylo v roce 2012 zaznamenáno 7 (Mravčík et al., 2013).

3.1.5. Komplikace užití a užívání metamfetaminu

Z komplikací užívání pervitinu lze jmenovat vznik halucinací, anxiety, neklidu, vztahovačnosti, depresí, paranoii, mohou se dostavovat poruchy paměti (Kalina & Radimecký, 2003; Cruickshank & Dyer, 2009). Intoxikovaný je často zaujat drobnostmi a detaily, jeho chování se stává kompulzivním a vyvíjí se stereotypní chování. Běžně se dostavují stavy neadekvátní zaujatosti kožními defekty. Toto chování je občas doprovázeno taktilními halucinacemi a bludy parazitóz (Nordahl et al., 2003). Při užití vysoké dávky, nebo při chronickém užívání se může dostavit toxická psychóza (Minařík, 2003; Cruickshank & Dyer, 2009). Může se vyvinout zvýšená podezřívavost, která se může rozvinout až k obrazu plné paranoidní psychózy (jak bylo zmiňováno výše), která je velmi obtížně odlišitelná od akutní ataky paranoidní schizofrenie. Psychotické příznaky mohou přetrvávat i po odeznění akutního stádia intoxikace a dle některých autorů mohou přejít až do chronického stavu, a to i v případě abstinence od dalšího užívání (Nordahl et al., 2003; Cruickshank & Dyer, 2009).

Ze zdravotních rizik je v popředí vývoj psychické závislosti s menší, resp. chybějící fyzickou závislostí, rychlý vzestup tolerance a puzení užívání dávek, které vedou až k psychotickým atakám. Další zdravotní rizika plynou posléze z *i.v.* způsobu aplikace (Minařík, 2003).

4. Léčba závislosti na metamfetaminu

Současná léčba závislosti na metamfetaminu se skládá z různých poradenských, psychoterapeutických a sociálních intervencí. Tyto jsou poskytovány v různé míře a v různém rozsahu v řadě léčebných programů – ambulantních, ústavních i rezidenčních (Minařík, 2003; Kalina, 2007).

Jak píše Mounteney et al. (2014), v léčbě závislosti na metamfetaminu se v současné době uplatňují především dva způsoby léčby – kognitivně-behaviorální přístupy a incentivní terapie (*contingency management*, CM). Kognitivně-behaviorální přístupy samostatně nebo v kombinaci s farmakoterapií vykazaly pozitivní vliv na *compliance* a zároveň na snižování míry užívání metamfetaminu i rizikového sexuálního chování. Obdobně je tomu u incentivní terapie, která vykazala také vyšší míru setrvání v léčbě, snížení množství užívání metamfetaminu a také delší období souvislé abstinence v průběhu léčby (Mounteney et al., 2014).

Dle Mravčíka et al. (2013) byl počet prvožadatelů o léčbu v souvislosti s užíváním pervitinu jako primární drogy 3 037 a počet všech žadatelů v souvislosti s užíváním pervitinu jako primární drogy 5 993. Meziročně je v období 2002 – 2012 v obou těchto ukazatelích viditelný jasný nárůst prvožadatelů. Také je dle Mravčíka et al. (2013) patrný rostoucí trend průměrného věku prvožadatelů i všech žadatelů o léčbu v období 2004 – 2012 v souvislosti s užíváním pervitinu (a nejen této látky). I v dalších ukazatelích, které nesouvisí s léčbou, jako je počet zadržených osob v souvislosti s výrobou, pašováním a prodejem drog vede jednoznačně skupina pervitinu, kde bylo v roce 2012 zadrženo 1 548 osob nebo počet osob zadržených pro nedovolené nakládání s OPL, jedy a předměty k jejich výrobě, kde bylo zadrženo 1 629 osob.

4.1. Ambulantní léčba

Ambulantní léčba je obecně součástí léčebného systému drogových uživatelů v České Republice. Tento typ léčby zahrnuje léčbu uživatelů v nízkoprahových a poradenských centrech, psychiatrických ambulancích, zbývajících AT ambulancích a také v denních stacionářích (Gabrhelík et al., 2010).

Dle Mravčíka et al. (2013) bylo v roce 2012 nahlášeno v nízkoprahových programech 19 450 uživatelů pervitinu z celkového počtu 34 200 klientů v tomto typu služeb. V roce 2012 se v ambulantních zařízeních léčilo 5 477 uživatelů pervitinu – což je součet skupin uživatelů samotného pervitinu, pervitinu s opiáty a pervitinu a další drogy bez opiátů. V jedenácti programech ambulantní léčby provozovaných nestátními neziskovými organizacemi bylo v roce 2012 léčeno 671 klientů. Pro detoxifikaci bylo v roce 2012 hospitalizováno 1 284 pacientů s diagnózou spadající do skupiny F 15 (ostatní stimulancia kromě kokainu), kde je možné předpokládat hlavně vliv metamfetaminu (Mravčík et al., 2013).

4.2. Ústavní a rezidenční léčba

Do ústavní léčby lze zařadit léčbu v psychiatrických léčebnách a nemocnicích a na psychiatrických klinikách nemocnic. Tato léčba se většinou počítá do střednědobé péče – průměrná doba trvání jsou 3 měsíce (Gabrhelík et al., 2010).

U psychiatrických lůžkových zařízení je jednoznačně pozorovatelný zvyšující se trend hospitalizací pacientů pro poruchy v souvislosti s diagnózou F 15 (ostatní stimulancia kromě kokainu). V roce 2012 bylo v psychiatrických lůžkových zařízeních hospitalizováno 1 873 pacientů s touto diagnózou (Mravčík et al., 2013).

Rezidenční služby jsou delší – v průměru trvají okolo jednoho roku – a lze k nim zařadit léčbu v terapeutických komunitách (Gabrhelík et al., 2010).

Dle Mravčíka et al. (2013) bylo v terapeutických komunitách podporovaných Radou vlády pro koordinaci protidrogové politiky (RVKPP) léčeno 303 klientů.

4.3. Doplnková farmakologická léčba

Většina akutních stavů při intoxikaci metamfetaminem nevyžaduje farmakologickou intervenci. Použití léčiv je však nutné při kardiovaskulárních příhodách, zejména při hypertenzi s tachykardií, kde je indikováno použití hypotenzních látek s bradykardizujícími účinky, především ze skupiny betablokátorů. Pokud se v průběhu intoxikace vyskytne zvýšený neklid, je vhodné podání některých benzodiazepinů (Kalina & Radimecký, 2003). Faktem je, že ve stavech zvýšené agitovanosti a neklidu je doporučováno podání diazepamu *i.m.*, které však někteří autoři nepovažují za optimální (Kališová, Vevera, Nawka, & Raboch, 2012; Vevera & Černý, 2011; Vevera, Oktábec, Perlík, Marešová, Kopecká, Raboch, & Novotná, in press) a u ostatních léčiv této skupiny se mohou vyskytnout problémy s indikačními omezeními, které nutí k použití konkrétních přípravků *off-label* (Vevera et al., in press). Ostatní psychopatologické stavy jsou jen výjimečně indikovány kléčbě antidepresivy nebo hypnotiky. Pokud se dostaví psychotická porucha, jsou indikována klasická nebo atypická antipsychotika (Bayer, 2003).

5. Farmakoterapeutická východiska léčby závislosti na metamfetaminu

Vzhledem k tomu, že metamfetamin ovlivňuje dopaminergní, serotoninergní a noradrenalinovou transmisí, soustředí se farmakoterapeutická východiska především na tyto neuronální systémy.

Ačkoli dopaminergní systém hraje roli především v akutních euforických efektech a ve farmakologickém mechanismu účinku hraje roli vícero systémů, tak jak bylo řečeno výše, dopaminergní systém je oblíbeným cílem farmakologické léčby. Při chronickém užívání metamfetaminu se intenzita efektu rychlé odměny snižuje, což naznačuje neuroadaptační mechanismy (Brensilver et al., 20013).

V práci publikované Koobem a Le Moalem (2008) autoři popisují tyto adaptační mechanismy jako zvyšování zapojení *antireward* procesů, včetně snížení aktivity dopaminergního systému a změn ve funkci hypothalamo-hypofýzo-adrenalinové osy.

Kvůli těmto mechanismům je motivace k získání odměny bez užití drogy zeslabena a počátky abstinence jsou spojitelné s dysforií a zvýšenou iritabilitou. Látky, které jsou schopny ulevit od příznaků abstinenciho syndromu, jsou teoretickou další možností k použití jako podpůrná farmakoterapie při léčbě závislosti na metamfetaminu. Chronické užívání metamfetaminu je také často spojeno s psychiatrickou komorbiditou, která může velice komplikovat abstinenci a tím i léčbu, z čehož vyplývá, že je nutno cílit farmakoterapii i na tato onemocnění (Brensilver et al., 2013).

Shearer (2008) udává, že vzhledem k tomu, že chronické užívání kokainu a užívání metamfetaminu a/nebo amfetaminu má podobné neurobiologické účinky a navíc odpověď na léčbu v případě kokainu a metamfetaminu je v zásadě srovnatelná, lze tedy předpokládat, že lze použít podobné přístupy k léčbě u obou dvou látek (Shearer, 2008). Dle tohoto předpokladu budou v následujících kapitolech zařazeny studie, resp. látky, léčby závislosti na kokainu i metamfetaminu a amfetaminu.

Z pohledu účinku při léčbě závislosti na metamfetaminu je možno současně zkoumané látky rozdělit do 3 skupin. První skupinou jsou látky, které mění neurobiologii systému odměny, druhou skupinou jsou látky, které mírní negativní efekty syndromu z vysazení (abstinenční příznaky) a *craving* pro droze a poslední skupinou jsou látky, které zlepšují psychiatrickou komorbiditu onemocnění, která by mohla ohrožovat úzdravu (Brensilver et al., 2013). Z klinického hlediska jsou možnosti a východiska pro léčbu závislosti na stimulantech také tři a korespondují s výše uvedenými. Zahrnují především agonistickou substituční terapii, která zabezpečuje udržení efektu, jaký měla užívaná droga, a tím stabilizaci pacienta, dále také antagonistickou terapii, která blokuje účinky užívané látky, a tím znemožňuje další užívání a poslední možností je symptomatická léčba zlepšující příznaky objevující se při užívání nebo po vysazení. Popřípadě se tyto přístupy mohou kombinovat (Grabowski, Shearer, Merrill & Negus, 2004a).

Pokud se zaměříme na rozdělení látek používaných při farmakoterapeutické léčbě, resp. zkoušených látek, dle mechanismu účinku, je možno, pro potřeby této práce, rozdělit do 4 skupin.

5.1. Agonisté

Agonisté jsou látky, které svou vazbou na receptor napodobují vazbu ligandu daného receptoru. V případě agonistů metamfetaminu, resp. i agonistů typu methadon, je agonistické působení využitelné pro mírnění abstinenčních syndromů a *cravingu*.

Těmto látkám se bude věnovat blíže následující kapitola – 6. *Látky potenciálně podávané k substituční léčbě závislosti na metamfetaminu*.

5.2. Antagonisté

Druhou skupinou jsou antagonisté, jejichž mechanismem účinku je blokáda akutních příznaků intoxikace (Brensilver et al., 2013). Obecně, antagonisté blokují účinky agonistických molekul, ale nemají žádnou aktivitu při vazbě na receptor (Shearer, 2008).

Antagonistický přístup má velkou podporu v úspěšných látkách, které jsou využívány v léčbě závislostí na některých jiných látkách, jako je např. naltrexon, který se používá v léčbě alkoholové závislosti nebo v léčbě závislosti na opioidech (Brensilver et al., 2013).

Antagonistickou složku – naloxone – má také kombinovaný substituční přípravek *Suboxone* (buprenorfin 2 mg nebo 8 mg / naloxone 0,5 mg nebo 2 mg) registrovaný pro léčbu závislosti na opioidech (nicméně zde je antagonistická složka použita kvůli teoretickému, a více či méně reálnému, zabránění *i.v.* zneužití předepsaného sublinguálního přípravku).

5.2.1. Přímý antagonisté dopaminu

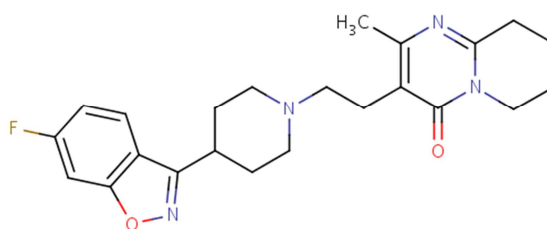
Jak již bylo řečeno, jedním ze systému, který se uplatňuje v mechanismu účinku metamfetaminu je dopaminergní systém. První možností jak ovlivnit dopaminové receptory antagonistickým přístupem jsou přímý antagonisté dopaminového receptoru.

Antagonisté dopaminového receptoru blokují dopamin receptorů bez vnitřních euforických účinků (Shearer, 2008). Jednou ze skupin léčiv, která lze zařadit mezi antagonisty dopaminových receptorů jsou antipsychotika. Antipsychotika jsou samozřejmě volbou při léčbě psychotických

příznaků indukovaných užíváním drog, a tudíž by mohly být s výhodou použity i jako antagonistická terapie závislosti na metamfetaminu.

Antipsychotika byla zkoumána v léčbě stimulanty-indukované psychózy a také i kvůli jejich antagonistickým účinkům na dopaminové receptory. Některá antipsychotika prokázala úspěchy při potlačování užívání kokainu ve studiích, kde byli účastníci vybíráni pomocí úzkých *inclusion* kritérií, ale ve studiích, kde nebyla kritéria tolik přísná, bohužel své počáteční úspěchy nepotvrdila (Shearer, 2008). Problematické jsou také nežádoucí účinky podání antipsychotik, resp. podání dopaminových antagonistů, jako jsou dystonie (parkinsonické příznaky) nebo dysforie. Tyto nežádoucí účinky pak mohou ztížit nebo zhoršit abstinenční příznaky, resp. příznaky syndromu z vysazení (Shearer, 2008).

Z atypických antipsychotik byl zkoumán např. risperidon, viz Obr. 5.2.1.1., což je léčivo patřící do skupiny tzv. serotoninových-dopaminových antagonistů (*Serotonin-Dopamine Antagonists*, SDA), které se vyznačuje vysokou afinitou k serotoninergním 5-HT₂ a dopaminergním D₂ receptorům. Kromě těchto receptorů se také váže na alfa₁-adrenergní receptory a s nižší afinitou i na H₁-histaminové a alfa₂-adrenergní receptory; nemá však žádné účinky na cholinergní receptory (DrugBank, 2007b).

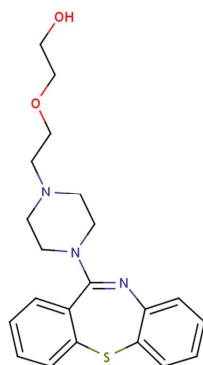


Obr. 5.2.1.1. Risperidon (DrugBank, 2007b).

Při použití risperidonu se podařilo prokázat jeho schopnost snížení užívání metamfetaminu, které korelovalo s plazmatickou hladinou risperidonu (Brensilver et al., 2013).

Risperidon byl také použit společně s quetiapinem ve studii, kde obě dvě látky prokázaly snížení příznaků duální bipolární poruchy, snížení *cravingu*, a spolu s tím i snížení užívání metamfetaminu nebo kokainu (Brensilver et al., 2013).

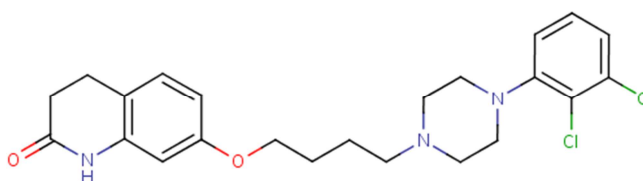
Quetiapin, viz Obr. 5.2.2., je látka, která patří do skupiny multireceptorových antagonistů (*Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics*, MARTA) a tedy antagonizuje serotoninergní (5-HT₂ receptory), dopaminergní (D₁ a D₂ receptory), alfa-adrenergní (alfa₁ receptory) a histaminergní (H₁ receptory) transmise a nemá vliv na cholinergní (muskarinergní) transmise (DrugBank, 2007c).



Obr. 5.2.1.2. Quetiapin (DrugBank, 2007c).

Bohužel, haloperidol ani risperidon nevykázal snížení euforizujících účinků metamfetaminu v kontrolované studii nezávislých dobrovolníků, což racionalitu použití antipsychotik poněkud snižuje (Brensilver et al., 2013).

Další z atypických antipsychotik, které bylo použito ve studii léčby závislosti na metamfetaminu, byl aripiprazol, viz Obr. 5.2.1.3. V této studii byl podáván aripiprazol, methylfenidát a placebo (Tiihonen et al., 2007).



Obr. 5.2.1.3. Aripiprazol (DrugBank, 2007d).

Aripiprazol je molekula chovající se jako parciální agonista (Brensilver et al., 2013), patří do skupiny dualistů dopaminových D_2/D_3 receptorů a antagonistů $5-HT_2$ serotoninových receptorů, jejichž mechanismus účinku je výsledkem kombinace parciálního agonismu na dopaminových D_2 receptorech a $5-HT_1$ receptorech a antagonismu na $5-HT_{2a}$ receptorech. Dle SPC přípravku *Abilify* (aripiprazol), kromě toho v *in vitro* testech aripiprazol také vykázal mírnou afinitu k dopaminovým D_4 , serotoninovým $5-HT_{2c}$ a $5-HT_7$, α_1 -adrenergním a histaminovým H_1 receptorům. Vykazuje slabou vazebnou afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a nemá žádnou afinitu k muskarinovým receptorům (Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku [*Abilify*], n.d.). Dle Švestky (2001) aripiprazol agonizuje presynaptické D_2/D_3 receptory a antagonizuje postsynaptické dopaminové D_2/D_3 receptory.

Z výsledků studie publikované Tiihonenem et al. (2007) vyplynulo, že methylfenidát je vhodnou látkou pro substituci amfetaminu, což bylo dokázáno tím, že ve skupině aripiprazolu bylo více vzorků pozitivních na přítomnost amfetaminu oproti nízkému počtu positivity u methylfenidátové skupiny a oproti placebo.

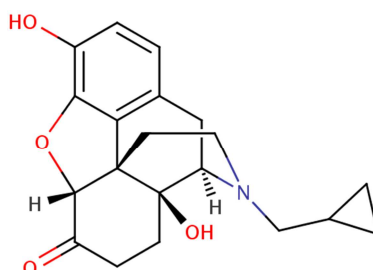
ClinicalTrials.gov eviduje několik starších studií, kde byl používán risperidon a aripiprazol při léčbě závislosti na metamfetaminu nebo kokainu, žádná z nich však nemá dostupné výsledky.

Jedna studie v současné době nabírá účastníky a zkoumá účinky aripiprazolu na komorbidní užívání kokainu u schizofrenie (NCT00737256 – *A Double-Blind, Controlled Study of Aripiprazole in Co-Morbid Schizophrenia and Cocaine Dependence*). EU Clinical Trials Register eviduje jednu studii, kde je používán clozapin a olanzapin u účastníků se schizofrenií a závislostní komorbiditou: 2008-005019-16 – *Randomized Olanzapine Clozapine Key study on Schizophrenia and Addiction in the Netherlands (ROCKSAN)*.

5.2.2. Naltrexon

Naltrexon, viz Obr. 5.2.2.1., je dlouhodobě působící specifický antagonist opioidních receptorů. Váže se na μ , κ a δ receptory v CNS, avšak nejvyšší afinitu má pro μ receptory (DrugBank, 2007b). Dle SPC přípravku *Adepend* (naltrexone) se přednostně váže na receptory v centrálním a periferním nervovém systému. Je schválen pro léčbu závislosti na alkoholu. Naltrexon snižuje *craving* po alkoholu během abstinence a po požití alkoholu. Naltrexon má hlavní aktivní metabolit – 6-beta-naltrexol. Eliminační poločas naltrexonu je cca 4 hodiny a 6-beta-naltrexolu cca 13 hodin.

Naltrexon se kompetitivně váže na opioidní receptory a může tak blokovat účinky endogenních opioidů, což vede k antagonizaci většiny subjektivních a objektivních účinků opiátů, a to i endogenních. (DrugBank, 2007e).



Obr. 5.2.2.1. Naltrexon (DrugBank, 2007e).

Dopaminergní transmisí, která zprostředkovává primární pozitivní posilující účinky metamfetaminu, lze částečně modulovat přes působení na opioidní receptory (Brensilver et al., 2013).

Od té doby, kdy se podařilo ukázat vliv naltrexonu, resp. opioidní transmise na stavy vyvolané podáním metamfetaminu (např. Chiu, Ma & Ho, 2005) se studie snažily evaluovat vhodnost podávání naltrexonu u závislosti na amfetaminu.

Studie publikovaná Jayaram-Lindströmovou, Wennbergem, Beckem a Franckem (2005) měla za úkol posoudit vhodnost použití naltrexonu jako léčiva k farmakoterapii závislosti na amfetaminu. Dvaceti účastníkům studie byl podáván naltrexon (50 mg), který byl kombinovaný s intervencemi prevence relapsu. Výsledkem této studií bylo zjištění, že naltrexon byl dobře snášen v průběhu léčby, dále, že se snížila frekvence a množství užitého amfetaminu a také,

že je nutno toto léčivo prozkoumat ve větší placebem kontrolované studii (Jayaram-Lindström, Wennberg, Beck & Franck, 2005).

V roce 2008 byly publikovány výsledky randomizované, placebem-kontrolované studie s 80 účastníky, která prokázala, že výzkumná skupina, která dostávala naltrexon, měla menší počet toxikologicky pozitivních vzorků moči oproti kontrolní skupině. Bylo také prokázáno, že v naltrexonové skupině byly delší periody kontinuální abstinence oproti kontrolní skupině, signifikantně se snížil *craving* po droze a snížilo se selfreportované užívání amfetaminu ve výzkumné skupině. Také byly potvrzeny předchozí výsledky snášenlivosti naltrexonu (Jayaram-Lindström, Hammarberg, Beck & Franck, 2008). Někteří autoři však kritizují design této studie a upozorňují, že je možné, že např. zařazení uživatelů metamfetaminu, popř. uživatelů amfetaminu s vážnější závislostí, by mohlo tento úspěšný výsledek studie změnit apod. (Brensilver et al., 2013).

Jedny z recentně publikovaných výsledků studií, opět severské provenience, byly publikovány v roce 2012 Tiihonenem et al. Tato velice inovativní randomizovaná, dvojitě-zaslepená, placebem-kontrolovaná studie používala implantát s obsahem naltrexonu. Do studie bylo rekrutováno 100 účastníků s polyvalentním užíváním. Tato studie zkoumala retenci v léčbě, podíl toxikologicky negativních vzorků močí a zlepšení skóre závažnosti v *Clinical Global Impression (CGI) Scale*. Výsledky této studie potvrdily, že při užívání naltrexonu se snížilo užívání heroinu a amfetaminu, v naltrexonové skupině byla větší retence a účastníkům v této skupině se zlepšil i klinický stav. V naltrexonové skupině byla retence 52 % oproti 28 % v kontrolní skupině, negativních močí bylo ve výzkumné skupině 38 % oproti 16 % v kontrolní skupině a na CGI škále bylo u naltrexonové skupiny nalezeno velké nebo velmi velké zlepšení u 56 % oproti 14 % účastníků u kontrolní skupiny (Tiihonen et al., 2012).

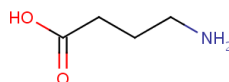
Dle serveru ClinicalTrials.gov byla na konci roku 2013 uzavřena studie s identifikačním záznamem NCT01100853 – *Extended Release Naltrexone for Treating Amphetamine Dependence in Iceland*. Evropský registr *EU Clinical Trials Register* eviduje stejnou probíhající studii. Již jsou známy také předběžné výsledky studie, které však zatím pravděpodobně nejsou vyhodnoceny a prozatím vypadají poněkud váhavě. Další probíhající studie farmakoterapie závislosti na metamfetaminu sbírá finální data – NCT01449565 – *Extended-Release Naltrexone to Treat Methamphetamine Dependence in Men Who Have Sex With Men (MSM)(TRES)* a druhá studie se zabývá léčbou polyvalentního užívání pomocí naltrexonu – NCT01723384 – *Intermittent Naltrexone Among Polysubstance Users (Project iN)*.

V případě kokainu ClinicalTrials.gov eviduje více již kompletních studií, které však ještě nemají uloženy finální výsledky.

5.3. GABAergní léčiva

Dalším přístupem je teoretická aktivace GABAergního systému, který interaguje s dopaminergním systémem. Aktivace GABAergního systému vede také k inhibici systému odměny

(Brensilver et al., 2013). GABAergní léčiva modulují uvolňování dopaminu ve ventrálním pallidu (Vocci & Appel, 2007), což je mozková struktura spojitelná se systémem odměny.

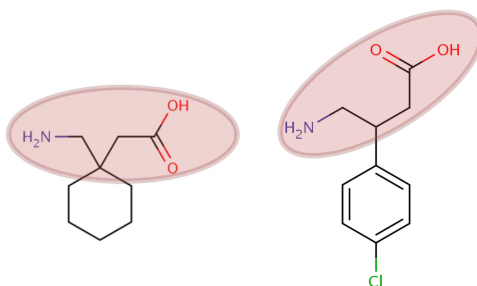


Obr. 5.3.1. GABA – gama-aminomáselná kyselina (DrugBank, 2007f).

Zdá se tudíž, že látky, které ovlivňují GABAergní systém by mohly hrát roli v zeslabení posilujících účinků stimulancií.

5.3.1. Gabapentin

Přesný mechanismus účinku gabapentinu není zcela znám. Gabapentin je strukturální analog gama-aminomáselné kyseliny (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) – viz Obr. 5.3.1.1., který interaguje s kortikálními neurony v auxilárních podjednotkách napětově-řízených kalciových kanálů, zvyšuje synaptickou koncentraci GABA, zvyšuje odpověď na vazbu GABA na receptoru na nesynaptických místech neuronální tkáně a snižuje vyplavování monoaminů.



Obr. 5.3.1.1. Gabapentin (vlevo)(DrugBank, 2007g) a baklofen (DrugBank, 2007h), vyznačena struktura GABA.

Tyto efekty jsou vytvářeny snížením excitability axonů v *hippocampu*, a to vazbou na presynaptické NMDA-receptory. Další efekty jsou pravděpodobně vyvolány vazbou na alfa₂-adrenergní receptory. Kromě toho se ukazuje, že gabapentin je agonistou adenosinového A1-receptoru (DrugBank, 2007g).

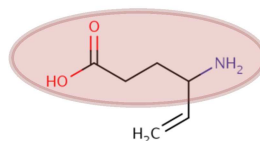
Dle těchto předpokladů byla navržena studie léčby závislosti na metamfetaminu zahrnující podávání gabapentinu a baklofenu (viz Obr. 5.3.1.1.) oproti placebo, všechno v kombinaci s psychosociálním poradenstvím. Výsledky této studie ukázaly, že gabapentin ani baklofen nebyly efektivnější než placebo v léčbě závislosti na metamfetaminu, avšak *post hoc* analýzy navrhuje, že by baklofen mohl mít jakýsi účinek, který tato studie nemohla postihnout vzhledem k jejímu designu (především kvůli velikosti dávek medikace a počtu účastníků studie) (Heinzerling et al., 2006).

V roce 2007 byly publikovány výsledky otevřené studie protokolu PROMETA™, jenž zahrnoval také podávání flumazenilu, gabapentinu a hydroxyzinu, kde ve všech fázích studie bylo pozorováno podstatné snížení užívání metamfetaminu. Autoři tedy navrhuji prozkoumání léčiv a celého programu v dalších kontrolovaných studiích (Urschel 3rd, Hanselka, Gromov, White & Baron, 2007).

V roce 2012 pracovní skupina, zabývající se výše zmíněným protokolem, publikovala výsledky randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie léčby závislosti na metamfetaminu pomocí tohoto protokolu, které prokázaly, že tento protokol není nikterak účinnější než placebo ve snížení užívání metamfetaminu, udržení účastníků v léčbě ani ve snížení *cravingu* po metamfetaminu (Ling et al., 2012), což jsou výsledky přesně opačného rázu.

5.3.2. Vigabatrin

Dalším analogem GABA je vigabatrin, viz Obr. 5.3.2.1. Mechanismus účinku vigabatrinu spočívá v inhibici GABA transaminázy, což je enzym odpovědný za zpracování GABA, a tím zvyšuje koncentraci GABA v mozku. Je také možné, že vigabatrin snižuje repetitivní neuronální výboje blokadou napětově-řízených sodíkových kanálů (DrugBank, 2007i).



Obr. 5.3.2.1. Vigabatrin (DrugBank, 2007i) s vyznačenou strukturou GABA.

Na konci 90. let 20. století bylo prokázáno, že vigabatrin může blokovat efekty vyplavení dopaminu v *nucleus accumbens* vyvolané užitím metamfetaminu, heroinu, alkoholu, kokainu a nikotinu (Gerasimov et al., 1999; Ashby et al., 1999; Dewey et al., 1999).

Od té doby byl vigabatrin zkoušen v několika studiích týmu Gerasimov, Ashby, Dewey a další. V předběžné otevřené studii vztažené k léčbě závislosti na kokainu bylo prokázáno, že podáváním vigabatrinu se prodloužila doba neužívání kokainu až na 28 dní (Brodie, Figueroa & Dewey, 2003).

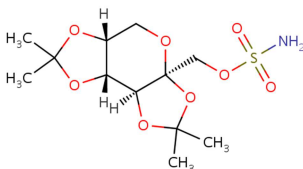
Výsledky studie bezpečnosti a efikace podávání vigabatrinu u závislých na metamfetaminu a/nebo kokainu byly publikovány v roce 2005. Výsledky, i přes malý počet účastníků, celkem jasně prokázaly, že valná většina toxikologicky testovaných močí v průběhu 6 týdnů bylo negativních na přítomnost metamfetaminu a kokainu, a také že vigabatrin nevykázal žádné nežádoucí účinky na zorné pole nebo zrakovou ostrost (Brodie, Figueroa, Laska & Dewey, 2005).

Obdobná skupina publikovala výsledky randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie, ve které byl podáván vigabatrin uživatelům závislým na kokainu v roce 2009. Výsledkem této studie bylo potvrzení, že vigabatrin je bezpečný a má efikaci při použití v léčbě závislosti na kokainu (Brodie et al., 2009).

V roce 2013 byly publikovány výsledky poměrně rozsáhlé, randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované, *multisite* studie, kde byl závislým na kokainu podáván vigabatrin nebo placebo, oboje v kombinaci s počítačovou kognitivně-behaviorální terapií, individuálním poradenstvím a incentivní terapií. Z této studie však nevyšly pozitivní výsledky a autoři tvrdí, že mohlo nastat zkreslení kvůli špatné adherenci k medikaci, nebo také tím, že vigabatrin nevykazuje takovou efikaci, jakou se původně domnívalo (Somoza et al., 2013).

5.3.3. Topiramát

Dalším antiepileptikem, které se zkoušelo a stále zkouší je topiramát. Topiramát je sulfamátem substituovaný monosacharid, viz Obr. 5.3.3.1., jehož přesný mechanismus účinku není plně znám. Předpokládá se, že ovlivňuje sodíkové kanály v závislosti na jejich aktivitě. Topiramát také zvyšuje schopnost GABA indukovat otevření chloridových kanálů, a tím influx chloridových iontů do neuronů. Kromě toho také antagonizuje AMPA/kainátové receptory (DrugBank, 2007j).



Obr. 5.3.3.1. Topiramát (DrugBank, 2007j).

S topiramátem proběhlo již několik studií. V roce 2004 byly publikovány výsledky pilotní studie u uživatelů závislých na kokainu. Při této pilotní studii bylo prokázáno, že topiramát může být efektivní při léčbě závislosti na kokainu. Topiramát vykázal větší procento abstinujících a také vykázal vyšší procento účastníků, kteří abstinovali 3 týdny v celku, oproti placebo (Kampman et al., 2004).

V roce 2012 byly publikovány výsledky randomizované, multicentrické, placebem-kontrolované, dvojitě-zaslepené studie, při které byl topiramát podáván uživatelům závislým na metamfetaminu. Z výsledků poté vyplynulo, že topiramát nevykázal žádné zvýšení abstinence od metamfetaminu, avšak ukázalo se, že snížil množství užitého metamfetaminu a zároveň snížil počet relapsů u těch uživatelů, kteří již abstinovali (Elkashef et al., 2012).

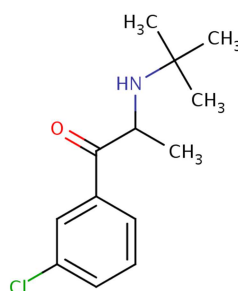
V současné době servery ClinicalTrials.gov a *EU Clinical Trials Register* registrují několik studií, které se zabývají podáváním topiramátu při léčbě závislosti převážně na kokainu. Většina z nich čeká na výsledky, dvě v tuto chvíli nabírají účastníky.

5.4. Ostatní léčiva

Do této skupiny lze zařadit několik typů látek s různými mechanismy účinku i s různými farmakodynamickými cíli.

5.4.1. Bupropion

První skupinu tvoří jediná látka – bupropion, viz Obr. 5.4.1.1. Bupropion je léčivo ze skupiny antidepresiv, které má lehké stimulační účinky. Dle SPC přípravku *Wellbutrin SR* (bupropion) je selektivním inhibítorem neuronálního zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu a nevykazuje téměř žádný účinek na zpětné vychytávání serotoninu.



Obr. 5.4.1.1. Bupropion (DrugBank, 2007k).

Bupropion zvyšuje koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině blokadou presynaptického dopaminového transportéru, cílí na noradrenalinový transportér a nikotinové receptory (Karila et al., 2010). Bupropion je léčivo, o kterém je již poměrně dlouhou dobu známo, že pomáhá při odvykání kouření a potlačuje *craving* u kuřáků (např. Garrett, Rose & Henningfield, 2001; Richmond & Zwar, 2003).

Z multicentrické studie s bupropionem v léčbě závislosti na kokainu u uživatelů léčených methadonovou substitucí vyplývá nutnost cílit tuto terapii do specifitějších podskupin uživatelů kokainu (Margolin et al., 1995). Bupropion byl zkoušen i v léčbě závislosti na kokainu u pacientů s diagnostikovanou poruchou pozornosti s hyperaktivitou v dospělosti (*Adult Attention Deficit – Hyperactivity Disorder*, ADHD v dospělosti), kdy bylo předběžnými daty potvrzeno, že bupropion vykázal podobné výsledky jako postupně uvolňovaný methylfenidát a autoři studie doporučují další výzkumnou studii (Levin, Evans, McDowell, Brooks & Nunes, 2002).

V roce 2006 publikoval Newton et al. (2006) výsledky studie léčby závislosti na metamfetaminu, ve které byl používán bupropion a zjistil, že bupropion snižoval euforii a *craving*.

V následujícím byly také publikovány výsledky Polinga et al. (2006), který srovnával bupropion a bupropion ve spojení s incentivní terapií. Z těchto je patrné, že spojení bupropionu s incentivní terapií je velice výhodné a signifikantně zlepšuje léčebné výstupy v porovnání se samotným bupropionem (Poling et al., 2006).

Výsledky poměrně rozsáhlé randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie byly publikovány Elkashefem et al. v roce 2008. Studie porovnávala vliv bupropionu u uživatelů závislých na metamfetaminu. Primárním výstupem byl počet uživatelů, kteří neužili v týdnu metamfetamin. Kromě toho zkoumala i další vlivy bupropionu u zahrnutých účastníků. Bylo zjištěno, že, nehledě na psychiatrickou komorbiditu, bupropion v kombinaci s behaviorální terapií zvyšoval počet abstinovaných týdnů, a to především u uživatelů s nízkou až střední závažností závislosti na metamfetaminu (Elkashef et al., 2008a).

V roce 2008 publikoval také Shoptaw et al. (2008) výsledky své randomizované, placebem-kontrolované, dvojitě-zaslepené studie, při které byl podáván bupropion v kombinaci s kognitivně-behaviorální terapií a incentivní terapií. Výsledkem této studie bylo zjištění, že bupropion nebyl více efektivní než placebo ve snížení užívání metamfetaminu. *Post hoc* analýzy ještě zjistili, že u podskupiny uživatelů s nízkou závažností závislosti na metamfetaminu se snížilo užívání metamfetaminu až pod hodnotu při vstupu do studie (Shoptaw et al., 2008). Toto zjištění je tedy v souladu s výsledky výše zmiňované studie.

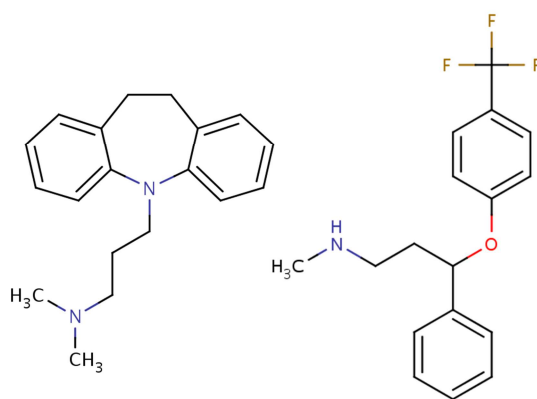
Další studie, která ve výsledku poukazuje na nutnost provedení další studie, byla provedena u mužů, kteří mají sex s muži. Účastníci byli závislí na metamfetaminu a byl jim podáván bupropion proti placebo. Bylo jim poskytováno poradenství ohledně užívání metamfetaminu a poradenství týkající se rizikového chování (Das et al., 2010).

Recentně byly publikovány další výsledky studie, která se soustředila na použití bupropionu u uživatelů s nízkou závažností závislosti na metamfetaminu, resp. u uživatelů, kteří neužívají metamfetamin denně – tak jak navrhovaly předešlé výsledky proběhlých studií (Heinzerling et al., 2014). Autoři však hodnotí, že i když je možné, že bupropion snižuje užívání metamfetaminu u těchto uživatelů, důkazy zůstávají stále neprůkazné (Heinzerling et al., 2014).

V současné době probíhá několik studií, resp. některé byly ukončeny a čeká se na jejich výsledky. ClinicalTrials.gov v tuto chvíli eviduje zajímavou studii léčby závislosti na kokainu s číslem NCT01739192 – *A Novel Anti-Obesity Drug Combination as a Pharmacotherapy for Cocaine Dependence*, kde je používána kombinace bupropionu s naltrexonem. Také eviduje studii NCT02111798 – *Bupropion-Enhanced Contingency Management for Cocaine Dependence*.

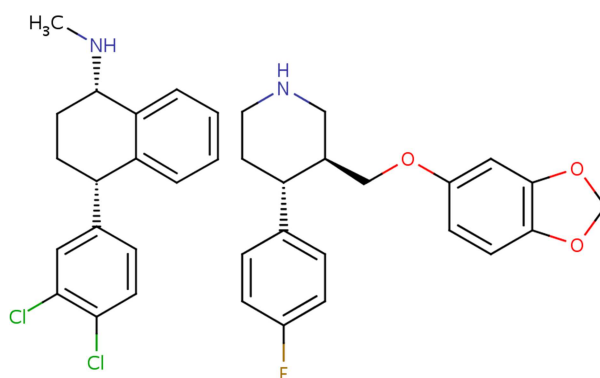
5.4.2. Serotonergní antidepresiva

Dalším typem látek jsou antidepresiva ovlivňující serotonergní transmisí. Do této skupiny lze zařadit látky z různých ATC tříd – např. fluoxetin, viz Obr. 5.4.2.1., [klasický selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI)], který má lehké stimulační účinky) nebo imipramin, viz Obr. 5.4.2.1. (tricyklické antidepresivum) – tyto však již dříve nevykázaly účinnost v léčbě závislosti na metamfetaminu (Galloway, Newmeyer, Knapp, Stalcup, & Smith, 1996; Karila et al., 2010; Brensilver et al., 2013).



Obr. 5.4.2.1. Imipramin (vlevo)(DrugBank, 2007l) a fluoxetin (DrugBank, 2007m).

Další antidepressivní látkou je sertralin, viz Obr. 5.4.2.2., což je také klasický SSRI. Ani ten však nevykázal účinky při použití jako farmakoterapie léčby závislosti na metamfetaminu, dokonce vykázal zhoršení v toxikologických kontrolách vzorků účastníků studie (Shoptaw et al., 2006).



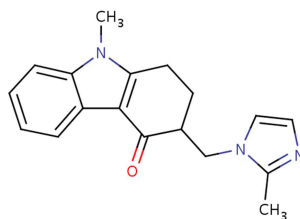
Obr. 5.4.2.2. Sertralin (vlevo)(DrugBank, 2007n) a paroxetin (DrugBank, 2007o).

Předtím proběhla i studie s dalším SSRI – paroxetinem, viz Obr. 5.4.2.2., která však také nevykázala pozitivní výsledky (Piasecki, Steinagel, Thienhaus & Kohlenberg, 2002).

5.4.3. Ondansetron – selektivní antagonist 5-HT₃ receptorů

Další látkou, která neuspěla ve studiích farmakologické léčby závislosti na metamfetaminu, byl ondansetron (Johnson et al., 2008), což je léčivo, které vykázalo výsledky při léčbě závislosti na alkoholu (Johnson et al., 2000, 2011).

Ondansetron, viz Obr. 5.4.3.1. je látka, která byla původně vyvinuta jako vysoce selektivní antagonist 5-HT₃ receptorů (DrugBank, 2007p) a je v současné chvíli standardně využívána jako antiemetikum při protirakovinné terapii.



Obr. 5.4.3.1. Ondansetron (DrugBank, 2007p).

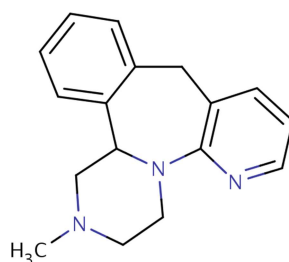
Ačkoli ondansetron neovlivňuje dopaminergní transmissi, inhibice 5-HT₃ receptorů ovlivňuje centrálně funkci dopaminového systému (Brensilver et al., 2013).

V roce 2008 byly publikovány výsledky předběžné, randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie, při které byl používán ondansetron jako léčivo závislosti na metamfetaminu. Výsledky této studie ukazují, že, vzhledem k tomu, že žádná z dávek ondansetronu nevykázala lepší výsledky než placebo, ondansetron není vhodným kandidátem k podávání při léčbě závislosti na metamfetaminu (Johnson et al., 2008).

V současné chvíli server ClinicalTrials.gov eviduje studii NCT01377662 – *PHASE IIA: Trial of a Novel Ondansetron Formulation (OND-PR002) and Immediate-Release Methylphenidate (Ritalin®)(OND003IND)*, která má za úkol zjistit efikaci kombinace methylfenidátu a ondansetronu u detoxifikovaných a stabilizovaných účastníků, kterým byla diagnostikována závislost na metamfetaminu a/nebo kokainu.

5.4.4. Mirtazapin

Do další skupiny lze zařadit mirtazapin, viz Obr. 5.4.4.1., což je další látka ze skupiny antidepresiv – avšak s odlišným mechanismem účinku.



Obr. 5.4.4.1. Mirtazapin (DrugBank, 2007q).

Na rozdíl od ostatních antidepresiv je mirtazapin centrální presynaptický alfa₂-antagonista – blokáda těchto receptorů centrálně zvyšuje noradrenergní a serotonergní transmissi – a zároveň silný antagonist 5-HT₂ a 5-HT₃ receptorů a slabší antagonist 5-HT₁ receptorů. Vykazuje také silný antagonismus H₁ receptorů ústící v sedaci (DrugBank, 2007q).

Mirtazapin vykázal výsledky při aktuálním užívání metamfetaminu (Colfax et al., 2011), ale nijak se neprojevil jako výhodný k podávání při abstinčních syndromech (Cruickshank et al., 2008); problematické však je hodnotit výsledky této studie, vzhledem k tomu, že byl mirtazapin podáván pouze 2 týdny.

V roce 2012 byly publikovány výsledky studie, při které byl podáván mirtazapin nebo placebo uživatelům závislým na kokainu a trpícím depresí. Bylo zjištěno, že mirtazapin má vliv na depresivní symptomatiku, avšak neovlivnil nijak užívání kokainu (Afshar et al., 2012).

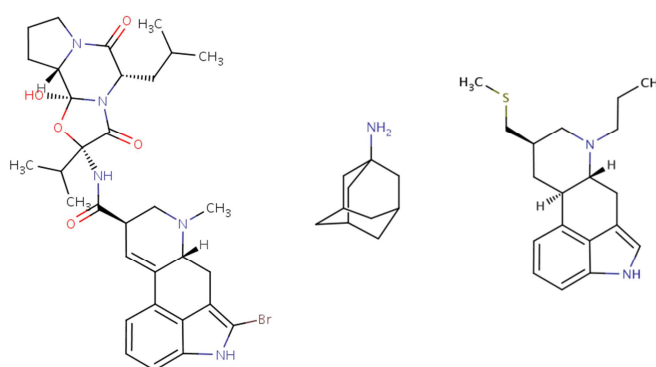
ClinicalTrials.gov eviduje několik kompletních studií s mirtazapinem při léčbě závislosti na kokainu, které čekají na výsledky.

6. Látky potenciálně podávané k substituční léčbě závislosti na metamfetaminu

Agonisté jsou látky, které svou vazbou na receptor napodobují vazbu ligandu daného receptoru (Shearer, 2008). V případě agonistů metamfetaminu, resp. i agonistů typu methadon, je agonistické působení využitelné pro mírnění abstinčních syndromů a *cravingu*. Jak říká Shearer (2008), použití agonistů lze považovat za substituční terapii.

Tento princip je velmi dobře použitelný v počátečních fázích léčby kdy je potřeba udržet abstinenci pacienta. Tento způsob je znám z léčby závislosti na nikotinu nebo opioidech a právě tyto úspěšně aplikované myšlenky agonistické terapie závislostí v jiných skupinách drog, podporují a posilují naděje na nalezení vhodné substituční látky i pro léčbu závislosti na metamfetaminu, resp. stimulantech obecně (Brensilver et al., 2013).

Jak již bylo psáno, někteří autoři (Shearer, 2008) udávají, že vzhledem k tomu, že chronické užívání kokainu a užívání metamfetaminu/amfetaminu má podobné neurobiologické účinky a navíc odpověď na léčbu v případě kokainu a metamfetaminu je v zásadě srovnatelná, lze tedy předpokládat, že lze použít podobné přístupy k léčbě u obou dvou látek. Dle metaanalýzy dat ze 17 randomizovaných kontrolovaných studií s 1 224 účastníky, byly používány agonisté dopaminových receptorů při léčbě závislosti na kokainu, včetně bromokryptinu, amantadinu a pergolidu, viz Obr. 6.1. Žádná z těchto látek však nevykázala jednoznačný benefit (z různých důvodů – nežádoucí účinky a špatná tolerance u bromokryptinu, zvýšené kardiovaskulární riziko u pergolidu a nevhodnost amantadinu (pro širší užití) – zdál se účinný převážně u uživatelů s vážnými abstinčními příznaky po vysazení kokainu, posléze však bylo toto vyvráceno) při použití v léčbě závislosti na kokainu (Shearer, 2008).



Obr. 6.1. Bromokriptin (zcela vlevo)(DrugBank, 2007r), amantadin (uprostřed)(DrugBank, 2007s) a pergolid (DrugBank, 2007t).

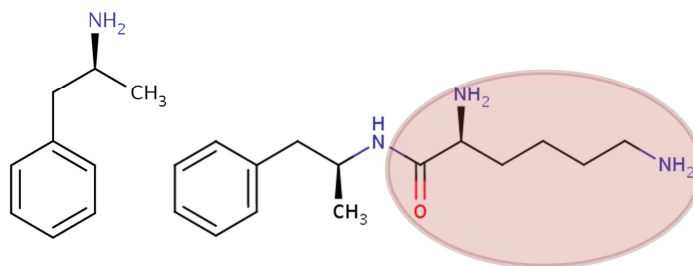
Logickou volbou pro agonistickou terapii závislosti na metamfetaminu (obecně stimulantech) jsou látky stimulující centrální nervový systém. Mezi tyto látky lze zařadit především léčiva, která se standardně používají při léčbě ADHD (Shearer, 2008). Hlavní dvě látky, které jsou používány k léčbě tohoto onemocnění je d-amfetamin, neboli dexamfetamin nebo dextroamfetamin, a methylfenidát (tento je registrován i v ČR). Kromě těchto dvou látek

se v poslední době objevují i studie, kde se používá lisdexamfetamin, látka používaná opět k léčbě ADHD. Lisdexamfetamin je proléčivo a měl by mít menší pravděpodobnost zneužití oproti volnému dexamfetaminu (Jasinski & Krishnan, 2011). Další možností je využití modafinilu, což je stimulant neamfetaminového typu.

6.1. Dexamfetamin a lisdexamfetamin

Dexamfetamin je pravotočivým enantiomerem amfetaminu. Lisdexamfetamin je proléčivo, které ve své molekule obsahuje lysin vázaný na molekulu dexamfetaminu přes amidovou funkci. Je tedy neaktivní a aktivace probíhá rozštěpením amidové vazby.

Mechanismus účinku dexamfetaminu a lisdexamfetaminu je velmi podobný jako mechanismus účinku metamfetaminu. Z toho vyplývá, že ovlivňují stejné systémy jako metamfetamin a cílí na stejné struktury. Poločas dexamfetaminu je mezi 10–28 hodinami, plazmatický poločas lisdexamfetaminu se pohybuje okolo jedné hodiny (DrugBank, 2007u, 2007v).



Obr. 6.1.1. Dexamfetamin (vlevo)(DrugBank, 2007u) a lisdexamfetamin (DrugBank, 2007v) s vyznačenou strukturou lysinu (červeně).

Jak píše Gabrhelík et al. (2010), již v 70. letech minulého století bylo sledováno teoretické využití substituční léčby pro uživatele stimulačních látek a v 80. letech minulého století se experimentovalo s předepisováním amfetaminu uživatelům užívajícím stimulancia. V průběhu dalších let se několik pracovních skupin zabývalo substitucí metamfetaminu, resp. amfetaminu nebo kokainu. Tyto používaly jako substituční látku zejména dexamfetamin.

Substituční programy pro uživatele amfetaminu, ve kterých byl použit dexamfetamin, vykazaly vesměs pozitivní výsledky. Kromě těchto studií proběhly i studie specificky zaměřené na konkrétní potenciální rizika vznikající při užívání této látky jako substitute. Tyto rizika lze obecně označit za malá a benefit z léčby nad nimi vysoce převažuje, nicméně vždy budou přítomna (Shearer, 2008).

Charnaud a Griffiths (1998) publikovali práci, ve které srovnávají účinky substitute dexamfetaminem u uživatelů amfetaminu a methadonem u uživatelů heroinu. Tato studie mapovala vliv substitute na injekční užívání – bylo zjištěno, že 67 % uživatelů opiátů přestalo užívat injekčně a 70 % přestalo užívat *i.v.* amfetamin.

V roce 2000 publikoval White výsledky retrospektivního sledování uživatelů amfetaminu, kterým byl předepisován dexamfetamin a zjistil, že více než 50 % uživatelů přestalo užívat *i.v.* a více jak třetina přestala aplikovat *i.v.* během prvních 2 měsíců léčby (White, 2000).

Pilotní randomizovaná nezaslepená studie provedená Shearerem et al. (2001) prokázala počáteční bezpečnost a použitelnost dexamfetaminu v dávce 60 mg/den jako substituční terapie u injekčních uživatelů závislých na amfetaminu.

Longitudinální studie, která porovnávala klienty dostávající dexamfetamin s uživateli, kteří nedostávali žádnou substituci, zjistila, že snížení užívání amfetaminu bylo větší u účastníků, kteří dostávali dexamfetaminovou terapii (Klee, Wright, Carnwath & Merrill, 2001).

Dle závěrečné zprávy odevzdané Merrillem et al. (2004), však dexamfetamin nedokázal signifikantně snížit užívání nelegálního amfetaminu, neměl ani signifikantní vliv na snížení injekčního užívání. Podařil se ale prokázat vliv dexamfetaminu na polyvalentní užívání, které snížil v pozdní části studie, dále, že účastníci užívající dexamfetamin vykázali zlepšení fyzického stavu v udržovací fázi a u některých, toto zlepšení přetrvávalo i do pozdní fáze. Byl také patrný trend zlepšení psychického stavu v rané i pozdní fázi studie. Kontrolní skupině byla poskytována tzv. nejlepší samotná dostupná péče (*Best Available Treatment Alone*, BATA) – zahrnovala poskytnutí literatury o amfetaminu, motivační rozhovory, retrospektivní selfreporty, řízení a prevenci relapsu, různé poradenství, *harm reduction* strategii, symptomatickou léčbu duálních diagnóz a indikovanou detoxifikaci. Výzkumná skupina dostávala dexamfetamin 100 mg/den v kombinaci s BATA (Merrill et al., 2004).

Všechny tyto studie však měly, až na některé výjimky, neuspokojivé designy a vykazovaly metodické chyby – např. měly nízký počet účastníků, porovnávaly medikaci s poradenstvím, nebyly zaslepené apod.

Podobně, neuspokojivý počet účastníků měla i studie provedená skupinou White, Wickes a Longo; výsledky však ukázaly schopnost dexamfetaminu snížit užívání metamfetaminu a zvýšení udržení v léčbě (Shearer, 2008).

Randomizovaná, dvojité-zaslepená, placebem-kontrolovaná ambulantní studie s dexamfetaminem proběhla s 30 uživateli amfetaminu a zjistila, že se nevyskytoval žádný signifikantní rozdíl mezi placebem a dexamfetamin v retenci účastníků v léčbě, dále zjistila nesignifikantní, ale zajímavé výsledky v selfreportovaném užívání metamfetaminu (sice nesignifikantní, ale lepší výsledky vykazovalo rameno s dexamfetaminem) a nejednoznačné výsledky analýzy vlasů (Elkashef et al., 2008b). Tato studie však byla opět zatížená, resp. její výsledky a tím i vypovídací hodnota, malým počtem účastníků.

V roce 2010 Longo et al. (2010) publikoval výsledky předběžné studie podávání dexamfetaminu (až 110 mg/den) v kapslích s prodlouženým uvolňováním pod dohledem farmaceuta v lékárně 49 uživatelům závislým na metamfetaminu. Z této studie bylo jasně viditelné, že účastníci, kteří dostávali dexamfetamin, nevykazovali tak rychlý *drop-out* jako uživatelé na placebo. Obě skupiny vykázaly v selfreportech snížení užívání metamfetaminu, větší tendenci však měli uživatelé udržovaní na substituci dexamfetaminem. Z analýzy vlasů vyplynulo, že u obou skupin se snížila koncentrace metamfetaminu po nástupu do studie, avšak závažnost závislosti byla na

konci studie signifikantně nižší u dexamfetaminové (výzkumné) skupiny. Navíc dexamfetamin nebyl spojen s žádným závažným nežádoucím účinkem (Longo et al., 2010).

Galloway et al. (2011) v roce 2011 publikoval výsledky randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie, při které se podával dexamfetamin (60 mg/den) s prodlouženým uvolňováním nebo placebo 60 uživatelům závislým na metamfetaminu. Účastníci dostávali kromě farmakoterapie (dexamfetaminu, resp. placeba) intervence v podobě individuální psychoterapie. Výsledky této studie ukázaly, že i když se nezměnil počet toxikologicky negativních vzorků u výzkumného ramena oproti kontrolnímu, bylo však jasně patrné snížení symptomů z vysazení a *cravingu* u dexamfetaminové skupiny a výzkumníci tedy upozornili na důležitost dalšího výzkumu podávání dexamfetaminu (Galloway et al., 2011).

Dexamfetamin byl použit i ve studii provedené Grabowskim et al. (2001), kde byl použit jako substitute kokainu. Tato studie ukázala na dávce-dexamfetaminu-závislé snížení positivity odebíraných vzorků u účastníků dostávajících dexamfetamin (Grabowski et al., 2001).

Zajímavou studii, avšak s velice nízkým počtem účastníků podnikli Carnwath, Garvey a Holland (2002), při které podávali dexamfetamin 8 pacientům s duální diagnózou schizofrenie a užíváním amfetaminu. Výsledky této „ministudie“ byly nejednoznačné a autoři doporučují otevřenou, poněkud větší, prospektivní studii (Carnwath, Garvey & Holland, 2002).

Další studie, kde byl dexamfetamin použit při léčbě závislosti na kokainu, vykazovala shodnou retenci v kontrolním i výzkumném ramenu, ve výzkumné skupině signifikantní snížení počtu vzorků pozitivních na přítomnost kokainu a dále také fakt, že účastníci zařazení do výzkumné skupiny uváděli v selfreportech snížení užívání kokainu, snížení kriminální aktivity, snížení *cravingu* a snížení závažnosti závislosti na kokainu v porovnání s kontrolní skupinou, kde taková zlepšení nebyla hlášena (Shearer, Wodak, van Beek, Mattick, & Lewis, 2003).

V roce 2004 Grabowski et al. (2004) publikoval výsledky dvou paralelních studií s použitím dexamfetaminu a methadonu, resp. risperidonu a methadonu u polyvalentních uživatelů kokainu a heroínu. Účelem těchto studií bylo zjistit, zda je vhodnější postup podávání agonistické (dexamfetamin) nebo antagonistické (risperidon) terapie u uživatelů, kteří užívají heroín a kokain. Bylo zjištěno významné snížení užívání kokainu u vyšších dávek (30–60 mg) dexamfetaminu oproti nižším (15–30 mg) dávkám dexamfetaminu a placebo. Užívání opiátů se snížilo u všech skupin, avšak nejvyšší snížení užívání bylo pozorováno u skupiny užívající vyšší dávky dexamfetaminu. U studie s risperidonom bylo opět zjištěno snížení užívání opiátů, avšak nezměnilo se užívání kokainu (ani ve skupině risperidonu ani ve skupině placebo). Tyto výsledky podporovaly agonistické užívání dexamfetaminu jako léčby závislosti na kokainu (Grabowski et al., 2004b).

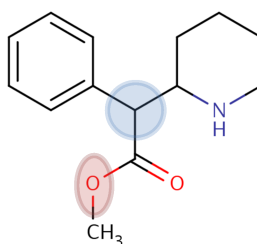
V současné době dle serveru ClinicalTrials.gov probíhají dvě studie, které se věnují substituci metamfetaminu dexamfetaminem. První studie University of Arkansas s číslem NCT01215929 – *Studying Amphetamine Withdrawal in Humans*, což je randomizovaná, placebem-kontrolovaná, dvojitě-zaslepená studie efikace terapie dexamfetaminu, tato studie již nepřibírá účastníky a čeká se na její výsledky. Druhá probíhající studie arkansaské univerzity (*University of Arkansas*) ve spolupráci s Národním institutem pro zneužívání drog (*National Institute on Drug Abuse, NIDA*) NCT02034201 – *Clinical Efficacy of Lisdexamfetamine for Methamphetamine Dependence* již užívá

lisdexamfetamin jako substituční léčivo. Tato studie je randomizovaná, placebem-kontrolovaná, dvojitě-zaslepená a v tuto chvíli ještě nabírá účastníky a na její výsledky je nutno ještě počkat.

Zajímavá studie použití dexamfetaminu, topiramátu a modafinilu vše v kombinaci s psychosociální obvyklou léčbou (*treatment-as-usual*, TAU) – kontrolní skupina bez farmakoterapie s TAU – s názvem *New pharmacotherapeutic treatment options for crack-cocaine dependent people in the Netherlands* (číslo studie 2009-010584-16) probíhá dle *EU Clinical Trials Register*, v současné době v Holandsku. Tato randomizovaná, otevřená, kontrolovaná studie s paralelními skupinami by měla v tomto roce poskytnout výsledky (Nuijten, Blanken, van der Brick & Hendriks, 2011).

6.2. Methylfenidát

Dle SPC přípravku *Ritalin* (methylfenidát-hydrochlorid) je methylfenidát, viz Obr. 6.2.1., mírné stimulant centrálního nervového systému. Blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu do presynaptických neuronů a zvyšuje uvolňování těchto monoaminů do extraneuronálního prostoru. Methylfenidát je racemickou směsí D- a L- izomeru. D-Izomer je farmakologicky účinnější než L-izomer.



Obr. 6.2.1. Methylfenidát (DrugBank, 2007w) s vyznačeným místem hydrolýzy methylesteru (červeně) za vzniku ritalinové kyseliny a s vyznačeným chirálním centrem (modře).

Alterace serotoninergních cest nastává přes zásah do dopaminového transportu. Metabolismus probíhá hydrolýzou methylesteru za vzniku neaktivní ritalinové kyseliny. Eliminační poločasy se u enantiomerů liší: pro D-methylfenidát je přibližně 3–4 hodiny, pro L-methylfenidát je přibližně 1–3 hodiny a pro ritalinovou kyselinu je přibližně 3–4 hodiny (DrugBank, 2007w).

V roce 1999 Castaneda, Sussman, Levy a Trujillo (1999) publikovali algoritmus léčby ADHD u jedinců závislých na kokainu. Všimli si, že někteří jedinci hlásili při užití kokainu zlepšení ADHD příznaků. Mezi použitými léčivy byl methylfenidát, dexamfetamin a metamfetamin. Výzkumníci zjistili, že léčba u účastníků této studie byla úspěšná v potlačení symptomů ADHD s minimální frekvencí dalšího užívání kokainu (Castaneda et al., 1999).

Výsledky dvojité-zaslepené, placebem-kontrolované studie, které se účastnilo 48 účastníků s ADHD a komorbidní závislostí na kokainu, byly publikovány v roce 2002. Účastníkům byl podáván methylfenidát nebo placebo a výzkumníci se zaměřovali na stanovení efikace methylfenidátu v potlačení symptomů ADHD a na změnu užívání kokainu. Výzkumníci nenalezli rozdíl mezi rameny studie v selfreportech užívání kokainu, výsledcích toxikologických rozborů moči ani v *cravingu* po kokainu. Podařilo se však prokázat subjektivní zlepšení příznaků ADHD při podávání methylfenidátu a účastníci užívající methylfenidát nehlásili zhoršení v užívání kokainu v době léčby methylfenidátem. Autoři však hodnotí, že studie měla malý počet účastníků a tudíž, že její výsledky jsou pouze předběžné (Schubiner et al., 2002).

V roce 2004 byly publikovány výsledky otevřené pilotní studie podávání methylfenidátu uživatelům závislým na kokainu s ADHD komorbiditou v dospělosti. 41 účastníkům byla podávána cílová celková dávka 60 mg methylfenidátu (20 mg třikrát denně) v kombinaci s individuálním poradenstvím týkajícím se užívání návykových látek. Výsledky ukázaly subjektivní zlepšení jak symptomů ADHD, tak i subjektivní zlepšení závislosti na kokainu. Bylo také prokázáno objektivní zlepšení kvantitativních výsledků koncentrace benzoylcegoninu ve vzorcích moči u více *compliantních* účastníků studie. Výzkumníci tedy navrhli výzkum methylfenidátu v této indikaci pomocí dvojité-zaslepené, placebem-kontrolované studie (Somoza et al., 2004).

Výsledky z randomizované, dvojité-zaslepené, placebem-kontrolované studie se 106 účastníky závislými na kokainu a s ADHD komorbiditou v dospělosti byly publikovány v roce 2007. Účastníkům byl podáván methylfenidát s postupným uvolňováním nebo placebo a všichni účastníci docházeli jednou týdně na individuální kognitivně-behaviorální psychoterapii. Toxikologicky negativní vzorky moči se pravděpodobněji vyskytovaly u účastníků, kteří dostávali methylfenidát. Nejistilo se však, že by methylfenidát vykázal lepší výsledky než placebo v léčbě symptomů ADHD (Levin, Evans, Brooks & Garawi, 2007).

Jak již bylo řečeno výše – viz 5.2.1. *Přímý antagonisté dopaminu*, v roce 2007 publikoval Tiihonen et al. (2007) výsledky studie zaměřené na uživatele, resp. závislé na amfetaminu, kterým bylo v rámci randomizované studie, jež byla předčasně ukončena, podáván aripiprazol (15 mg/den), methylfenidát (54 mg/den) a placebo. I přes předčasné ukončení této studie, rameno s methylfenidátem ukázalo signifikantně menší počet toxikologicky pozitivních močí na přítomnost amfetaminu a autoři tedy hodnotí, že methylfenidát je efektivní léčbou ke snížení intravenózního užívání amfetaminu u uživatelů se závažnou závislostí na amfetaminu (Tiihonen et al., 2007).

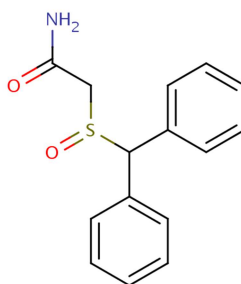
Substitucí amfetaminu/metamfetaminu methylfenidátem se zabývala randomizovaná, dvojité-zaslepená, placebem-kontrolovaná studie, při které se účastníkům podával methylfenidát s prodlouženým uvolňováním (postupně až 54 mg/den) pod dozorem. Bohužel výsledky této studie nepotvrdily předchozí předpoklady a methylfenidát nevykázal lepší výsledky než placebo. Autoři této studie však komentují, že výsledky jsou zkresleny nízkým udržením účastníků ve studii a uvádí, že další studie by měly vzít v potaz možnost jiných *inclusion/exclusion* kritérií a zvážit zvýšení dávky methylfenidátu (Miles et al., 2013).

V současné chvíli server ClinicalTrials.gov eviduje studii, která nabírá účastníky a ve které se podává methylfenidát závislým na metamfetaminu a/nebo kokainu: NCT01377662 – *PHASE IIA*:

Trial of a Novel Ondansetron Formulation (OND-PR002) and Immediate-Release Methylphenidate (Ritalin®)(OND003IND), a také několik studií, které byly ukončeny a ještě nemají výsledky. Registr klinických studií *EU Clinical Trials Register* eviduje jednu ukončenou studii zaměřenou na podávání methylfenidátu u závislých na amfetaminu, která byla ukončena, ale nemá dostupné výsledky (2006-002249-35 – *Clinical trial of sustained release methylphenidate for Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) in adult criminal offenders with amphetamine addiction*). Tento registr také eviduje jednu studii, při které se podává methylfenidát účastníkům s ADHD s nebo bez závislosti na kokainu (2009-012261-61 – *Why methylphenidate is not successful in cocaine-dependent ADHD patients: a SPECT study comparing DAT before and after methylphenidate treatment in ADHD patients with and without cocaine dependence*).

6.3. Modafinil

Přesný mechanismus účinku tohoto léčiva, které je popisováno jako látka podporující bdělost, ještě není plně znám. Dle struktury, viz Obr. 6.3.1., lze říci, že modafinil je neamfetaminový stimulant.



Obr. 6.3.1. Modafinil (DrugBank, 2007x).

Zdá se, že modafinil není přímým agonistou dopaminových receptorů, avšak zvýšení koncentrace dopaminu při použití modafinilu *in vitro* a *in vivo* naznačuje, že se modafinil nějakým způsobem váže na dopaminergní systém a ukazuje se, že by mohl působit jako inhibitor zpětného vychytávání dopaminu. Modafinil také aktivuje glutamatergní okruhy a zároveň inhibuje GABA (DrugBank, 2007x). Obdobně také působí na adrenergní systém. Dle SPC přípravku *Vigil* (modafinil) modafinil inhibuje obdobně i zpětné vychytávání noradrenalinu, jeho eliminační poločas se pohybuje okolo 15 hodin, s tím, že farmakokinetické vlastnosti jsou u R- a S-enantiomeru rozdílné.

V roce 2002 byly vydány výsledky diskriminativní studie, ve které Rush, Kelly, Hays a Wooten (2002) podávali různé dávky modafinilu a kokainu dobrovolníkům a porovnávali účinky těchto látek s methylfenidátem (pozitivní kontrola) a triazolamem (negativní kontrola). Výsledky ukázali, že modafinil nevyvolává účinky podobné kokainu.

Po té co se ukázalo, že potenciál ke zneužití modafinilu je poměrně malý (Malcolm, Brook, Moak, DeVane & Czepkowicz, 2002), začaly probíhat různé studie s modafinilem u uživatelů stimulantů.

Jedny z prvních výsledků studií účinnosti modafinilu u uživatelů závislých na kokainu byly publikovány v roce 2003. Tato randomizovaná, dvojitě-zaslepená, placebem-kontrolovaná studie sledovala rizika při konkomitantním podání modafinilu a kokainu. Výsledky naznačily, že při podání modafinilu a jednorázové *i.v.* aplikaci kokainu, nebyly pozorovány žádné nežádoucí události, jako změny krevního tlaku, pulzu, teploty nebo změny EKG záznamu. Zároveň také nebylo pozorováno zintenzivnění euforie vyvolané podáním kokainu ani zintenzivnění kokainem-vyvolaného *cravingu*. Naopak, kokainem vyvolaná euforie byla u jednoho ze subjektivních měření signifikantně oslabena (Dackis et al., 2003).

Modafinil se ve výsledcích z roku 2004 ukázal jako bezpečné léčivo u uživatelů amfetaminů při odvykání a vykázal efektivitu při potlačování *cravingu* a symptomů z vysazení a bylo doporučeno pokračovat v dalších studiích (Shearer, 2008).

Výsledky v podstatě pilotní dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované, randomizované studie se 62 účastníky byly publikovány v roce 2005. Účastníci dostávali 400 mg modafinilu nebo placebo, oboje v kombinaci s kognitivně-behaviorální terapií. Účastníci, kteří byli léčeni modafinilem vykázali signifikantně menší počet toxikologicky pozitivních vzorků moči na přítomnost benzoylecgoninu a také vykázali větší pravděpodobnost delší periody bez užití kokainu. Z těchto výsledků autoři usoudili, že by bylo vhodné prozkoumat účinky modafinilu ve větší studii (Dackis, Kampman, Lynch, Pettinati & O'Brien, 2005).

V roce 2009 byly publikovány výsledky randomizované, multicentrické, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie s 210 účastníky závislými na kokainu ve třech ramenech – placebo, 200 mg modafinilu a 400 mg modafinilu jednou denně, vše v kombinaci s individuální psychoterapií jednou za týden. Výsledky ukázaly, že 200 mg modafinilu zvýšilo počet dní abstinovaných v celku a snížilo *craving*. *Post hoc* analýzy ukázaly signifikantní efekt ve zvýšení abstinčních dní v týdnu u uživatelů kokainu, kteří neměli v anamnéze závislost na alkoholu. Tyto výsledky tedy naznačily, že modafinil v kombinaci s behaviorální terapií zvyšuje počet abstinčních dní u uživatelů bez závislosti na alkoholu a snižuje *craving* po kokainu (Anderson et al., 2009).

Výsledky otevřené pilotní studie publikoval McGaugh et al. (2009) v roce 2009. Tato studie měla ověřit bezpečnost a tolerabilitu modafinilu při 400 mg/den a výsledky ukázaly, že je dobře snášen a je bezpečný při podání uživatelům závislým na metamfetaminu (McGaugh et al., 2009).

V roce 2009 byly také publikovány výsledky jednoduše-zaslepené pilotní studie, ve které byl podáván modafinil HIV-pozitivním mužům s homosexuální orientací závislým na metamfetaminu. Tato pilotní studie ukázala, že 6 uživatelů z 10, kteří dokončili tuto studii, snížili užívání metamfetaminu o více jak 50 % a autoři hodnotí, že tyto předběžné výsledky podporují další výzkum kombinace modafinilu a KBT ve dvojitě-zaslepené a placebem-kontrolované studii (McElhiney, Rabkin, Rabkin & Nunes, 2009).

Shearer et al. (2009) publikoval výsledky randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie, ve které bylo podáváno 200 mg modafinilu denně 80 účastníkům závislým na metamfetaminu v roce 2009. Výsledky ukázaly, že na medikaci lépe reagovali uživatelé bez závislosti na další látce a zároveň ti, kteří docházeli na poradenství.

Účastníci, kteří dostávali modafinil a byli *compliantní*, vykázali více metamfetamin-negativních vzorků moči. Bylo nalezeno signifikantní snížení systolického krevního tlaku a také signifikantní změny v přírůstku na váze u uživatelů, kteří dostávali modafinil v porovnání s placebem. Jak tvrdí autoři, modafinil se ukázal jako léčivo, které by mohlo být schopno snižovat užívání metamfetaminu a tedy prozkoumat jeho účinky ve větší klinické studii (Shearer et al., 2009).

Recentnější výsledky randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie modafinilu k léčbě závislosti na metamfetaminu publikoval Heinzerling et al. (2010) v roce 2010. Účastníci této studie dostávali 400 mg modafinilu jednou denně nebo placebo a týdně docházeli na kognitivně-behaviorální terapii. Z výsledků této studie však vyplynulo, že modafinil nebyl více účinný než placebo, avšak *post hoc* analýzy ukázaly trend, který upřednostňoval modafinil u uživatelů, kteří na začátku užívali metamfetamin s vysokou frekvencí a s nízkou účastí na psychoterapii. Autoři nicméně doporučili další evaluaci léčby modafinilem (Heinzerling et al., 2010).

V roce 2012 se velkému týmu výzkumníků podařilo publikovat výsledky randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované, třiramenné studie, kde bylo 210 účastníkům závislým na metamfetaminu podáváno 200 mg modafinilu denně, 400 mg modafinilu denně nebo placebo, vše v kombinaci se skupinovou psychoterapií. Výsledky však opět neprokázaly, že by modafinil v kombinaci se skupinovou behaviorální terapií byl účinný ve snížení užívání metamfetaminu, avšak autoři tohoto výzkumu hodnotí, že jeho výsledky jsou pravděpodobně zkresleny nedostatečnou *compliance* v užívání modafinilu účastníky studie (Anderson et al., 2012).

Jiná skupina výzkumníků publikovala výsledky své randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované, třiramenné studie léčby závislosti na kokainu také v roce 2012. Také 210 účastníkům bylo podáváno 200 mg modafinilu denně nebo 400 mg modafinilu denně nebo placebo, vše ve spojení s kognitivně-behaviorální terapií s týdenní frekvencí. Výzkumníci nenalezli důkazy o tom, že by byl modafinil účinnější než placebo. Byl však nalezen důkaz, že muži léčení 400 mg modafinilu tíhli k vyšší abstinenci než muži dostávající placebo (Dackis et al., 2012).

V roce 2013 publikoval Lee et al. (2013) výsledky pilotní, randomizované, dvojitě-zaslepené, placebem-kontrolované studie s 19 účastníky, kteří byli v akutní fázi vysazení metamfetaminu a byl jim podáván modafinil v počáteční dávce 200 mg denně s postupným snižováním až k vysazení během 7 dní. Z výsledků této studie vyplynulo, že modafinil byl dobře snášen, ale neukázaly, že by byl účinnější než placebo. Autoři hodnotí, že studie měla málo účastníků a tudíž nemohla postihnout terapeutický efekt modafinilu a že by bylo tedy vhodné provést další studie efikace modafinilu v této diagnóze (Lee et al., 2013).

Registr ClinicalTrials.gov v současné době eviduje dvě studie, které ještě nemají výsledky a zkoumají modafinil v léčbě závislosti na metamfetaminu: NCT00218062 – *Effectiveness of Modafinil and d-Amphetamine in Treating Cocaine Dependent Individuals* a recentní studie NCT00538655 – *A Pilot Trial of Modafinil for Treatment of Methamphetamine Dependence*. V oblasti léčby závislosti na kokainu tento registr obsahuje 17 záznamů aktivních studií s modafinilem nebo studií ukončených a čekajících na výsledky. Evropský registr *EU Clinical Trials*

Register registruje pouze dvě studie používající modafinil a to jen k léčbě závislosti na kokainu, resp. *cracku*.

7. Diskuze

Je nutné poznamenat, že tato přehledová práce a v ní obsažené informace nejsou všeobjímající. Kromě výše zmiňovaných studií a výše zmiňovaných látek se také vyskytují další možnosti farmakoterapie závislosti na metamfetaminu. Mezi tyto další přístupy lze zařadit např. imunoterapii, nebo terapii pomocí aptamerů. Dalšími možnostmi je např. ovlivnění renin-angiotensinového systému, endogenního opioidního systému nebo endokannabinoidního systému (Vocci & Appel, 2007).

Lze také zmínit, že ve studiích léčby závislosti na metamfetaminu se objevují nové látky ze skupin léčiv k terapii závislosti na nikotinu (vareniclin) nebo např. ibudilast, což je látka s protizánětlivým účinkem ze skupiny fosfodiesterázových inhibitorů (ty jsou zodpovědné za inhibici fosfodiesterázy, která se podílí na tvorbě cyklického adenosinmonofosfátu, tj. intracelulárního druhého posla). ClinicalTrials.gov eviduje studii, která se zabývá výzkumem ibudilastu v léčbě závislosti na metamfetaminu: NCT01860807 – *Trial of Ibudilast for Methamphetamine Dependence (IBUD ph II)*, která v současné době nabírá účastníky.

Další oblastí zájmu, kterou je nutné prozkoumat, je variabilita výsledků studií. Je však samozřejmé, že studie v adiktologické oblasti jsou obtížně realizovatelné (ať už z důvodů malého počtu vhodných účastníků, nedostatku finanční podpory, legislativních důvodů, popř. kvůli problematickému přístupu různých státních autorit apod.), což je jedna z možných oblastí, které ovlivňují výsledky klinických studií.

Další ovlivnění výstupů studie může nastat také v adherenci a *compliance* účastníků studie, což je logické hned z několika pohledů. I v klasických studiích se ukazuje jistá část účastníků jako *noncompliantní* a neadherentní. U adiktologických studií je toto procento samozřejmě vyšší vzhledem k celkovému nastavení uživatelů návykových látek, kteří mají obecně problém s dodržováním režimových opatření a rozhodně je nelze ve valné většině označit za *compliantní*.

Velice zajímavou oblastí k prozkoumání může být oblast vzorců chování, psychologické složky užívání, spirituální složky užívání a dalších oblastí u jednotlivých účastníků studií, kteří reagovali, resp. nereagovali, na farmakologickou léčbu, resp. korelace jejich výsledků s důkladnými a hlubokými znalostmi anamnestických údajů. Zjištění a popsání podobnosti mezi jednotlivými případy by mohlo osvětlit situaci a napomoci tak vybírat lépe *inclusion* kritéria jednotlivých studií. Současné studie jsou zaměřené především na hledání široce použitelné molekuly k léčbě závislosti na metamfetaminu, ale možná by mohla vést počáteční cesta k nalezení široce použitelné farmakoterapie přes nalezení molekuly, která by byla použitelná aspoň pro některé podskupiny uživatelů metamfetaminu.

Moderní teorie se v současné době, i v minulosti, zabývají genetickou podmíněností užívání návykových látek a geneticky podmíněným vznikem závislosti. Obdobně jako výše, by mohlo být zajímavé prozkoumat genetické aspekty jednotlivých účastníků z obou skupin, tj. těch, kteří reagovali na farmakoterapii i těch, kteří na farmakoterapii nereagovali.

Porovnání těchto vzorků účastníků by mohlo odhalit některé charakteristiky těchto dvou skupin a posléze by teoreticky bylo možno aplikovat principy tzv. *tailored medicine*. To znamená, individualizovat ještě více péči o jedince a poskytnout mu tak nejlepší možný výchozí bod pro léčbu. Dle Brensivera et al. (2013) se farmakogenetika ocitla v hledáčku výzkumníků v adiktologii a také předpokládá zlepšení výstupů studií při použití personalizované terapie dle specifického genetického profilu.

Závěrem je nutno poznamenat, že výzkum substituce v léčbě závislosti na metamfetaminu se začal realizovat na konci minulého století a tudíž časové trvání této éry není nikterak dlouhé a může být aspoň malou nadějí, že některé látky, i přes část neúspěšných studií, mohou v dalších klinických studiích, např. s jiným designem a jinou skladbou nebo velikostí vzorku účastníků, vykázat pozitivní výsledky.

Na další závěry je tedy nutné ještě počkat na probíhající a/nebo ukončené studie, které ještě neposkytly výsledky.

8. Závěr

Z prezentovaných výsledků studií lze vyvodit, že některé nadějně látky použité ve výzkumu léčby závislosti na metamfetaminu, je ještě nutno řádně prozkoumat, resp. je nutné prozkoumat jejich efikaci a klinickou relevanci v použití v těchto indikacích (dexamfetaminin, methylfenidát, modafinil, mirtazapin,...). Jak hodnotí Mounteney et al. (2014), nejsou v současné době k léčbě závislosti na metamfetaminu k dispozici žádné schválené látky a farmakoterapie tedy hraje v této diagnóze vedlejší, podpůrnou, roli.

Dle mého názoru, i názorů dalších, lze však považovat substituční farmakoterapii v této indikaci, jako s výhodou použitelnou. Pokud je medicínsky podávána farmaceuticky čistá substance v, pro uživatele, optimální farmaceutické lékové formě, která je schopna snížit užívání ilegální „nekontrolované“ pouliční látky, to znamená, naplní se tak jedna ze základních myšlenek *harm reduction*, a ideálně je posléze schopna odnaučit uživatele užívání pouličních látek úplně, je nasnadě takovou látku podávat i kdyby měla nízkou efektivitu pro široké použití.

Brensilver et al. (2013) říká, že je nutné nalézt nové látky k léčbě závislosti na metamfetaminu. Dle mého názoru, však může být nejjednodušším a nejjasnějším směrem substituce metamfetaminu farmaceuticky čistým metamfetaminem, obdobně jako je v cizině (Švýcarsko) známá a praktikovaná substituce farmaceuticky čistým heroinem nebo i u nás dobře známá a široce aplikovaná substituce nikotinu nikotinem... Pouze další vědecké zkoumání dále ukáže, jestli je to plauzibilní, leč třeba „kacířská“, myšlenka nebo je to teorie, která není viabilní a nebude mít tedy dlouhého trvání.

V souvislosti s výše zmiňovanou optimální farmaceutickou formulací se nelze nezmínit o absenci injekčních forem substituční terapie. Pokud by existovala volba při substituční terapii podávat *i.v.* preparáty, zabránilo by se dalšímu zneužívání předepsané sublinguální nebo perorální medikace. Nelze také zcela přijmout argument, který říká, že je nutné změnit u uživatelů způsob aplikace z *i.v.* aplikace na jiný – je přece známo, že někteří uživatelé, nejsou schopni ihned přejít z *i.v.* aplikace na sublinguální nebo perorální podání a lze u nich tedy nalézt fenomén závislosti na jehle. Navíc, pokud je takový klient udržován v substitučním programu a teoreticky by mu byly předepisovány *i.v.* preparáty, není problém, aby se pravidelně účastnil výměnných programů s vyšší frekvencí než ostatní uživatelé (vzhledem k tomu, že má samozřejmě vyšší rizika než ostatní uživatelé) a aby mu byla tedy věnována větší pozornost a péče.

9. Použitá literatura

Afshar, M., Knapp, C. M., Sarid-Segal, O., Devine, E., Colaneri, L. S., Tozier, L., Waters, M. E., Putnam, M. A., & Ciraulo, D. A. (2012). The efficacy of mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *38*(2), 181–186. DOI: 10.3109/00952990.2011.644002.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 – Fifth Edition*. Washington, DC: Author.

Anderson, A. L., Reid, M. S., Li, S. H., Holmes, T., Shemanski, L., Slee, A., Smith, E. V., Kahn, R., Chiang, N., Vocci, F., Ciraulo, D., Dackis, C., Roache, J. D., Salloum, I. M., Somoza, E., Urschel 3rd, H. C., & Elkashef, A. M. (2009). Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *104*(1–2), 133–139. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.015.

Anderson, A. L., Li, S. H., Biswas, K., McSherry, F., Holmes, T., Iturriaga, E., Kahn, R., Chiang, N., Beresford, T., Campbell, J., Haning, W., Mawhinney, J., McCann, M., Rawson, R., Stock, C., Weis, D., Yu, E., & Elkashef, A. M. (2012). Modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *120*(1–3), 135–141. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.07.007.

Ashby Jr., C. R., Rohatgi, R., Ngosuwan, J., Borda, T., Gerasimov, M. R. Morgan, A. E., Kushner, S., Brodie, J. D., & Dewey, S. L. (1999). Implication of the GABA(B) receptor in gamma vinyl-GABA's inhibition of cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse*, *31*(2), 151–153.

Baselt, R. C. (2008). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 8th Edition. Foster City (CA, USA): Biomedical Publications. ISBN 978-0-9626523-7-0.

Bayer, D. (2003). Farmakoterapie závislosti a psychopatologických komplikací a komorbidit, 19-24, In Kalina, K., & Radimecký, J. (Eds.). (2003). *Drogy a drogové závislosti 2: mezioborový přístup*. 1. vyd. Praha: Úřad vlády České republiky. ISBN 80-86734-05-6.

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

Brodie, J. D., Figueroa, E., & Dewey, S. L. (2003). Treating cocaine addiction: from preclinical to clinical trial experience with gamma-vinyl GABA. *Synapse*, *50*(3), 261–265.

Brodie, J. D., Figueroa, E., Laska, E. M., & Dewey, S. L. (2005). Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse*, *55*(2), 122–125.

Brodie, J. D., Case, B. G., Figueroa, E., Dewey, S. L., Robinson, J. A., Wanderling, J. A., & Laska, E. M. (2009). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vigabatrin for the treatment of cocaine dependence in Mexican parolees. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(11), 1269–1277.

Carnwath, T., Garvey, T., & Holland, J. J. (2002). The prescription of dexamphetamine to patients with schizophrenia and amphetamine dependence. *Journal of Psychopharmacology*, *16*(4), 373–377.

Castaneda, R., Sussman, N., Levy, R., & Trujillo, M. (1999). A Treatment Algorithm for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Cocaine-Dependent Adults: A One-Year Private Practice Study with Long-Acting Stimulants, Fluoxetine, and Bupropion. *Substance Abuse*, *20*(1), 59–71.

Colfax, G. N., Santos, G.-M., Das, M., Santos, D. M., Matheson, T., Gasper, J., Shoptaw, S., & Vittinghoff, E. (2011). Mirtazapine to reduce methamphetamine use: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, *68*(11), 1168–1175. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.124

Cruickshank, C. C., Montebello, M. E., Dyer, K. R., Quigley, A., Blaszczyk, J., Tomkins, S., & Shand, D. (2008). A placebo-controlled trial of mirtazapine for the management of methamphetamine withdrawal. *Drug And Alcohol Review*, *27*(3), 326–333. DOI: 10.1080/09595230801935672.

Cruickshank, C. C., & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, *104*, 1085-1099. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x

Dackis, C. A., Lynch, K. G., Samaha, F. F., Kampman, K. M., Cornish, J. W., Rowan, A., Poole, S., White, L., & O'Brien, C. P. (2003). Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug and Alcohol Dependence*, *70*(1), 29–37.

Dackis, C. A., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Pettinati, H. M., & O'Brien, C. P. (2005). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, *30*(1), 205–211.

Dackis, C. A., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Plebani, J. G., Pettinati, H. M., Sparkman, T., & O'Brien, C. P. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *43*(3), 303–312. DOI: 10.1016/j.jsat.2011.12.014.

Das, M., Santos, D., Matheson, T., Santos, G. M., Chu, P., Vittinghoff, E., Shoptaw, S., & Colfax, G. N. (2010). Feasibility and acceptability of a phase II randomized pharmacologic intervention for methamphetamine dependence in high-risk men who have sex with men. *AIDS*, *24*(7), 991–1000.

Dewey, S. L., Brodie, J. D., Gerasimov, M., Horan, B., Gardner, E. L., & Ashby Jr., C. R. (1999). A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse*, *31*(1), 76–86.

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007a). *DrugBank: Methamphetamine (DB01577)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01577>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007b). *DrugBank: Risperidone (DB00734)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00734>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007c). *DrugBank: Quetiapine (DB01224)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01224>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007d). *DrugBank: Aripiprazole (DB01238)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01238>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007e). *DrugBank: Naltrexone (DB00704)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00704>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007f). *DrugBank: Gamma(Amino)-Butyric Acid (DB02530)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB02530>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007g). *DrugBank: Gabapentin (DB00996)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00996>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007h). *DrugBank: Baclofen (DB00181)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00181>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007i). *DrugBank: Vigabatrin (DB01080)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01080>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007j). *DrugBank: Topiramate (DB00273)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00273>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007k). *DrugBank: Bupropion (DB01156)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01156>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007l). *DrugBank: Imipramine (DB00458)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00458>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007m). *DrugBank: Fluoxetine (DB00472)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00472>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007n). *DrugBank: Sertraline (DB01104)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01104>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007o). *DrugBank: Paroxetine (DB00715)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00715>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007p). *DrugBank: Ondansetron (DB00904)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00904>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007q). *DrugBank: Mirtazapine (DB00370)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00370>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007r). *DrugBank: Bromocriptine (DB01200)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01200>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007s). *DrugBank: Amantadine (DB00915)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00915>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007t). *DrugBank: Pergolide (DB01186)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01186>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007u). *DrugBank: Dextroamphetamine (DB01576)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01576>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007v). *DrugBank: Lisdexamfetamine (DB01255)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01255>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007w). *DrugBank: Methylphenidate (DB00422)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00422>

DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database. (2007x). *DrugBank: Modafinil (DB00745)*. Retrieved June 4, 2014, from DrugBank: Open Data Drug & Drug Target Database Web site: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00745>

Elkashef, A. M., Rawson, R. A., Anderson, A. L., Li, S.-H., Holmes, T., Smith, E. V., Chiang, N., Kahn, R., Vocci, F., Ling, W., Pearce, V. J., McCann, M., Campbell, J., Gorodetzky, C., Hanning, W., Carlton, B., Mawhinney, J., & Weis, D. (2008a). Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*, *33*(5), 1162–1170.

Elkashef, A., Vocci, F., Hanson, G., White, J., Wickes, W., & Tiihonen, J. (2008b). Pharmacotherapy of Methamphetamine Addiction: An Update. *Substance Abuse*, *29*(3), 31–49. DOI: 10.1080/08897070802218554.

Elkashef, A., Kahn, R., Yu, E., Itturiaga, E., Li, S.-H., Anderson, A., Chiang, N., Ait-Daoud, N., Weiss, D., McSherry, F., Serpi, T., Rawson, R., Hrymoc, M., Weis, D., McCann, M., Pham, T., Stock, C., Dickinson, R., Campbell, J., Gorodetzky, C., Haning, W., Carlton, B., Mawhinney, J., Li, M. D., & Johnson, B. A. (2012). Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction*, *107*(7), 1297–1306. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x.

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

Galloway, G. P., Newmeyer, J., Knapp, T., Stalcup, S. A., & Smith, D. (1996). A controlled trial of imipramine for the treatment of methamphetamine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *13*(6), 493–497.

Galloway, G. P., Buscemi, R., Coyle, J. R., Flower, K., Siegrist, J. D., Fiske, L. A., Baggott, M. J., Li, L., Polcin, D., Chen, C. Y. A., & Mendelson, J. (2011). A randomized, placebo-controlled trial of sustained-release dextroamphetamine for treatment of methamphetamine addiction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *89*(2), 276–282. DOI: 10.1038/clpt.2010.307

Garrett, B. E., Rose, C. A., & Henningfield, J. E. (2001). Tobacco addiction and pharmacological interventions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *2*(10), 1545–1555.

Gerasimov, M. R., Ashby Jr., C. R., Gardner, E. L., Mills, M. J., Brodie, J. D., & Dewey, S. L. (1999). Gamma-vinyl GABA inhibits methamphetamine, heroin, or ethanol-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse*, *34*(1), 11–19.

Grabowski, J., Rhoades, H., Schmitz, J., Stotts, A., Daruzska, L. A. Creson, D., & Moeller, F. G. (2001). Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double blind randomised clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *21*(5), 522–526.

Grabowski, J., Shearer, J., Merrill, J., & Negus, S. S. (2004a). Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addictive Behaviors*, *29*(7), 1439–1464.

Grabowski, J., Rhoades, H., Stotts, A., Cowan, K., Kopecky, C., Dougherty, A., Moeller, F.G., Hassan, S., & Schmitz, J. (2004b). Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence. Two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, *29*(5), 969–981.

Hartl, J., & Palát, K. (1994). *Farmaceutická chemie II*. Praha: Karolinum. ISBN 80-706-6834-2.

Heinzerling, K. G., Shoptaw, S., Peck, J. A., Yang, X., Liu, J., Roll, J., & Ling, W. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *85*(3), 177–184.

Heinzerling, K. G., Swanson, A.-N., Kim, S., Cederblom, L., Moe, A., Ling, W., & Shoptaw, S. (2010). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *109*(1–3), 20–29. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2009.11.023.

Heinzerling, K. G., Swanson, A. N., Hall, T. M., Ba, Y. Y., Wu, Y., & Shoptaw, S. J. (2014). Randomized, placebo-controlled trial of bupropion in methamphetamine-dependent participants with less than daily methamphetamine use. *Addiction*, in press. DOI: 10.1111/add.12636.

Charnaud, B., & Griffiths, V. (1998). Levels of intravenous drug misuse among clients prescribed oral dexamphetamine or oral methadone: a comparison, *Drug and Alcohol Dependence*, *52*(1), 79–84.

Chiu, C. T., Ma, T., & Ho, I. K. (2005). Attenuation of methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice by systemic administration of naltrexone. *Brain Research Bulletin*, *67*(1-2), 100–109.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision – ICD-10 Version:2010. (n.d.). ICD-10 Version:2010. Retrieved June 13, 2014, from <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F10-F19>

Jayaram-Lindström, N., Wennberg, P., Beck, O., & Franck, J. (2005). An open clinical trial of naltrexone for amphetamine dependence: Compliance and tolerability. *Nordic Journal of Psychiatry*, *59*(3), 167–171. DOI: 10.1080/08039480510023052.

Jayaram-Lindström, N., Hammarberg, A., Beck, O., & Franck, J. (2008). Naltrexone for the Treatment of Amphetamine Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(11), 1442–1448. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08020304.

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.

Johnson, B. A., Roache, J. D., Javors, M. A., DiClemente, C. C., Cloninger, C. R., Prihoda, T. J., Bordnick, P. S., Ait-Daoud, N., & Hensler, J. (2000). Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. *Journal of the American Medical Association*, *284*(8), 963-971.

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Elkashef, A. M., Smith, E. V., Kahn, R., Vocci, F., Li, S. H., & Bloch, D. A. (2008). A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the

safety and efficacy of ondansetron in the treatment of methamphetamine dependence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(1), 1–14.

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Seneviratne, C., Roache, J. D., Javors, M. A., Wang, X. Q., Liu, L., Penberthy, J. K., DiClemente, C. C., & Li, M. D. (2011). Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *The American Journal of Psychiatry*, 168(3), 265-275.

Kalina, K. (2007). Developing the System of Drug Services in the Czech Republic. *Journal of Drug Issues*, 37(1), 181-204.

Kalina, K. (2013). *Psychoterapeutické systémy a jejich uplatnění v adiktologii*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4361-5.

Kališová, L., Vevera, J., Nawka, A., & Raboch, J. (2012) Zvládání akutního neklidu u nedobrovolně přijatých nemocných v roce 2011 a 2004-2006. In Raboch, J., Zrzavecká, I., & Doubek, P. (eds). (2012). *Civilizace, čas a duševní poruchy: sborník příspěvků IX. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí*, 274-276.

Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Dackis, C., Sparkman, T., Weigley, C., & O'Brien, C. P. (2004). A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(3), 233–240.

Karila, L., Weinstein, A., Aubin, H.-J., Benyamina, A., Reynaud, M., & Batki, S. L. (2010). Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69(6), 578–592.

Klee, H., Wright, S., Carnwath, T., & Merrill, J. (2001). The role of substitute therapy in the treatment of problem amphetamine use. *Drug and Alcohol Review*, 20(4), 417–429.

Koob, G. F., Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53.

Kuczenski, R., Segal, D. S., Cho, A. K., & Melega, W. (1995). Hippocampus norpinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavioral responses to the stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. *Journal of Neurosciences*, 15(2), 1308-1317.

Lee, N., Pennay, A., Hester, R., McKetin, R., Nielsen, S., & Ferris, J. (2013). A pilot randomised controlled trial of modafinil during acute methamphetamine withdrawal: feasibility, tolerability and clinical outcomes. *Drug and Alcohol Reviews*, 32(1):88–95. doi: 10.1111/j.1465-3362.2012.00473.x.

Levin, F. R., Evans, S. M., McDowell, D. M., Brooks, D. J., & Nunes, E. (2002). Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Addictive Diseases*, 21(2), 1-16.

Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J., & Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, *87*(1), 20–29.

Ling, W., Shoptaw, S., Hillhouse, M., Bholat, M. A., Charuvastra, C., Heinzerling, K., Chim, D., Annon, J., Dowling, P. T., & Doraimani, G. (2012). Double-blind placebo-controlled evaluation of the Prometa™ protocol for methamphetamine dependence. *Addiction*, *107*(2), 361–369.

Longo, M., Wickes, W., Smout, M., Harrison, S., Cahill, S., & White, J. M. (2010). Randomized controlled trial of dexamfetamine maintenance for the treatment of metamphetamine dependence. *Addiction*, *105*(1), 146–154.

Malcolm, R., Brook, S., Moak, D., DeVane, L., & Czepkowicz, V. (2002). Clinical applications of modafinil in stimulant abusers: low abuse potential. *The American Journal on Addictions*, *11*(3), 247–249.

Margolin, A., Kosten, T. R., Avants, S. K., Wilkins, J., Ling, W., Beckson, M., Arndt, I. O., Cornish, J., Ascher, J. A., Li, S.-H., & Bridge, P. (1995). A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *40*(2), 125–131.

McElhiney, M. C., Rabkin, J. G., Rabkin, R., & Nunes, E. V. (2009). Provigil (modafinil) plus cognitive behavioral therapy for methamphetamine use in HIV+ gay men: a pilot study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *35*(1), 34–37. DOI: 10.1080/00952990802342907.

McGaugh, J., Mancino, M. J., Feldman, Z., Chopra, M. P., Gentry, W. B., Cargile, C., & Oliveto, A. (2009). Open-label pilot study of modafinil for methamphetamine dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *29*(5), 488–491. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181b591e0.

Mendelson, J., Uemura, N., Harris, D., Nath, R. P., Jacob, P. 3rd, Everhart, E. T., & Jones, R. T. (2006). Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *80*(4), 403–420.

Merrill, J., McBride, A., Pates, R., Peters, L., Tetlow, A., Roberts, C., Arnold, K., Crean, J., Lomax, S., & Deakin, B. (2004). *Dexamphetamine substitution as a treatment of amphetamine dependence: a two-centre randomised controlled trial. Final report submitted to the Department of Health*. London: UK Department of Health.

Meth Slang Names. (n.d.). *Methhelponline.com*. Retrieved July 3, 2014, from <http://www.methhelponline.com/meth-slang.htm>

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů – MKN-10. (n.d.). *MKN-10*. Retrieved June 13, 2014, from <http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>

Miles, S. W., Sheridan, J., Russell, B., Kydd, R., Wheeler, A., Walters, C., Gamble, G., Hardley, P., Jensen, M., Kuoppasalmi, K., Tuomola, P., Föhr, J., Kuikanmäki, O., Vormaa, H., Salokangas, R., Mikkonen, A., Kallio, M., Kauhanen, J., Kiviniemi, V., & Tiihonen, J. (2013). Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine

dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*, 108(7), 1279–1286. DOI: 10.1111/add.12109.

Minařík, J. (2003). Stimulancia, 164-168, In Kalina, K., & Radimecký, J. (Eds.). (2003). *Drogy a drogové závislosti 1: mezioborový přístup*. 1. vyd. Praha: Úřad vlády České republiky. ISBN 80-86734-05-6.

Mounteney, J., Groshkova, T., Thanki, D., Cunningham, A., & Rychert, M. (2014). *Exploring methamphetamine trends in Europe*. Luxembourg: Publications Office of the European Union. EMCDDA. ISBN 978-92-9168-679-7. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/emcdda-papers/exploring-methamphetamine-trends-in-Europe>

Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmanová, K., Nečas, V., Grolmusová, L., Kiššová, L., Nechanská, B., Sopko, B., Fidesová, H., Vopravil, J., Jurystová, L. (2013). *Výroční zpráva o stavu ve všech drog v České republice v roce 2012 [Annual Report on Drug Situation 2012 – Czech Republic]*. Mravčík, V. (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky.

Newton, T. F., Roache, J. D., De La Garza II., R., Fong, T., Wallace, C. L., Li, S.-H., Elkashef, A., Chiang, N., & Kahn, R. (2006). Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1537–1544.

Nordahl, T. E., Salo, R., & Leamon, M. (2003). Neuropsychological Effects of Chronic Methamphetamine Use on Neurotransmitters and Cognition: A Review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 317-325.

Nuijten, M., Blanken, P., van der Brink, W., & Hendriks, V. (2011). Cocaine Addiction Treatments to improve Control and reduce Harm (CATCH): new pharmacological treatment options for crack-cocaine dependence in the Netherlands. *BioMed Central Psychiatry*, 11, 135.

Piasecki, M. P., Steinagel, G. M., Thienhaus, O. J., & Kohlenberg, B. S. (2002). An exploratory study: the use of paroxetine for methamphetamine craving. *Journal of Psychoactive Drugs*, 34(3), 301–304.

Poling, J., Oliveto, A., Petry, N., Sofuoglu, M., Gonsai, K., Gonzales, G., Martell, B., & Kosten, T. R. (2006). Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 219–228.

Příloha 1. Souhrn údajů o přípravku *[Abilify]*. (n.d.). Retrieved July 5, 2014, from http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf

Richmond, R., & Zwar, N. (2003). Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review*, 22(2), 203–220.

Rush, C. R., Kelly, T. H., Hays, L. R., & Wooten, A. F. (2002). Discriminative-stimulus effects of modafinil in cocaine-trained humans. *Drug and Alcohol Dependence*, 67(3), 311–322.

Schubiner, H., Saules, K. K., Arfken, C. L., Johanson, C. E., Schuster, C. R., Lockhart, N., Edwards, A., Donlin, J., & Pihlgren, E. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *10*(3), 286–94.

Shearer J. (2008). The principles of agonist pharmacotherapy for psychostimulant dependence. *Drug and Alcohol Review*, *27*(3), 301–308. DOI: 10.1080/09595230801927372

Shearer, J., Wodak, A., Mattick, R. P., van Beek, I., Lewis, J., Hall, W., & Dolan, K. (2001). Pilot randomized controlled study of dexamphetamine substitution for amphetamine dependence. *Addiction*, *96*(9), 1289–1296.

Shearer, J., Wodak, A., van Beek, I., Mattick, R., & Lewis, J. (2003). Pilot randomised double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction*, *98*(8), 1137–1141.

Shearer, J., Darke, S., Rodgers, C., Slade, T., van Beek, i., Lewis, J., Brady, D., McKetin, R. P., & Wodak, A. (2009). A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Modafinil (200 mg/day) for methamphetamine Dependence. *Addiction*, *104*(2), 224-233. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2008.02437.x.

Shoptaw, S., Huber, A., Peck, J., Yang, X., Liu, J., Dang, J., Roll, J., Shapiro, B., Rotheram-Fuller, E., & Ling, W. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug And Alcohol Dependence*, *85*(1), 12-18.

Shoptaw, S., Heinzerling, K. G., Rotheram-Fuller, E., Steward, T., Wang, J., Swanson, A.-N., De La Garza, R., Newton, T., & Ling, W. (2008). Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *96*(3), 222–232.

Somoza, E. C., Winhusen, T. M., Bridge, T. P., Rotrosen, J. P., Vanderburg, D. G., Harrer, J. M., Mezinskis, J. P., Montgomery, M. A., Ciraulo, D. A., Wulsin, L. R., & Barrett, J. A. (2004). An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Addictive Disorders*, *23*(1), 77–92.

Somoza, E. C., Winship, D., Gorodetzky, C. W., Lewis, D., Ciraulo, D. A., Galloway, G. P., Segal, S. D., Sheehan, M., Roache, J. D., Bickel, W. K., Jasinski, D., Watson, D. W., Miller, S. W., Somoza, P., & Winhusen, T. (2013). A multisite, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of vigabatrin for treating cocaine dependence. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, *70*(6), 630–637.

Švestka, J. (2001). Léčba v psychiatrii, Farmakoterapie, Antipsychotika, 444–458, In Raboch, J., & Zvolský, P. (2001). *Psychiatrie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 80-7262-140-8

Tiihonen, J., Kuoppasalmi, K., Föhr, J., Tuomola, P., Kuikanmäki, O., Vormo, H., Sokero, P., Haukka, J., & Meririnne, E. (2007). A Comparison of Aripiprazole, Methylphenidate, and Placebo for Amphetamine Dependence. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(1), 160-162.

Tiihonen, J., Krupitsky, E., Verbitskaya, E., Blokhina, E., Mamontova, O., Föhr, J., Tuomola, P., Kuoppasalmi, K., Kiviniemi, V., & Zwartau, E. (2012). Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(5), 531–536.

Urschel 3rd, H. C., Hanselka, L. L., Gromov, I., White, L., & Baron, M. (2007). Open-label study of proprietary treatment program targeting type A gamma-aminobutyric acid receptor dysregulation in methamphetamine dependence. *Mayo Clinic Proceedings*, *82*(10), 1170–1178.

Vevera, J., Oktábec, Z., Perlík, F., Marešová, V., Kopecká, A., Raboch, J., & Novotná, M. (in press). Diazepam *i.m.* – nejčastěji užívaný, ale nevhodný lék ke zvládnání akutní úzkosti, agitovanosti a agresivity. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, in press.

Vevera, J., & Černý, M. (2011). Zvládnání agitovanosti a násilného chování. *Psychiatrie pro praxi*, *12*(2): 69–71.

Vocci, F. J., & Appel, N. M. (2007). Approaches to the development of medications for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*, *102*(suppl. 1), 96–106.

White, R. (2000). Dexamphetamine substitution in the treatment of amphetamine abuse: An initial investigation. *Addiction*, *95*(2), 229–238.