

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra farmakologie a toxikologie**

**Problematika cravingu (bažení)
při léčbě návykových poruch.**

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce : Prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.
MVDr. Lubomír Ducháček, Ph.D.

Hradec Králové, 2007

Radka Šítalová

Chtěla bych poděkovat Prof. MUDr. Peterovi Višňovskému, CSc. a MVDr. Lubomíru Ducháčkovi, Ph.D. za odborné vedení a pomoc při práci, a též všem, kteří byli jakkoliv nápomocni při vypracování této práce.

1. OBSAH

1. OBSAH.....	3
2. ÚVOD.....	5
3. VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ.....	7
4. CRAVING – DEFINICE, CHARAKTERISTIKA A ROLE V SYNDROMU ZÁVISLOSTI.....	10
4.1. Společné mechanismy účinku návykových látek.....	11
4.1.1. Systém odměny a mechanismus pozitivního posilování	11
4.1.2. Vznik a projevy neuroadaptace	13
4.1.3. Neurotransmitterové systémy	14
4.2. Typy a modely bažení	15
4.2.1. Tělesné a psychické bažení.....	15
4.2.2. Modely založené na mechanismu podmiňování	16
4.2.3. Modely založené na kognitivních mechanismech	17
4.3. Projevy bažení	18
4.3.1. Subjektivní projevy.....	18
4.3.2. Objektivní projevy.....	19
4.3.3. Intenzita a trvání bažení.....	19
4.4. Navození cravingu pro účely výzkumu u lidí	20
4.5. Nedostatečně uvědomované a nerozpoznané bažení	21
4.6. Bažení a sebeovládání.....	22
4.7. Metody a nástroje k posuzování bažení.....	22
4.7.1. Subjektivní hodnocení.....	22
4.7.2. Dotazníky k posuzování bažení	23
4.7.3. Klinický význam posuzování/měření cravingu.....	24
5. CRAVING JAKO FAKTOR KOMPLIKUJÍCÍ LÉČBU NÁVYKOVÝCH PORUCH, PREVENCE RELAPSU.....	25
5.1. Relaps, laps, recidiva	25
5.2. Rizikové situace spojené s relapsem	26
5.3. Předčasné ukončení léčby („drop out“ fenomén)	27
5.4. Zvládání cravingu jako součást léčby návykových poruch	28
5.4.1. Obecné farmakologické postupy v léčbě závislosti na návykových látkách	28
5.4.2. Anticravingové látky	30
6. ZVLÁDÁNÍ BAŽENÍ – NEFARMAKOLOGICKÉ PŘÍSTUPY.....	32
6.1. Postupy zaměřené na zlepšení sebeuvědomění.....	32
6.2. Umění rozpoznat a vyhnout se spouštěčům (podnětům aktivujícím bažení).....	33
6.3. Úprava životního stylu.....	35
6.4. Odvedení pozornosti a přeladění	35
6.5. Relaxační a meditační techniky.....	36
6.6. Posilování motivace	38
6.7. Sdílená starost, poloviční starost („sdílené bažení, poloviční bažení“) 39	
6.7.1. Svépomocné organizace.....	39
6.7.2. Dvanáct kroků	40
6.7.3. Studie MATCH	42

7.	CRAVING A MOŽNOSTI JEHO ZVLÁDÁNÍ U VYBRANÝCH ZÁVISLOSTÍ	43
7.1.	Závislost na alkoholu.....	43
7.1.1.	Mechanismus účinku, akutní intoxikace	43
7.1.2.	Závislost, tolerance, odvykací stav.....	44
7.1.3.	Krátká intervence, odvykací léčba, projekt MATCH	45
7.1.4.	Farmakoterapie v léčbě závislosti na alkoholu.....	46
7.2.	Závislost na nikotinu.....	54
7.2.1.	Mechanismus účinku, účinky	54
7.2.2.	Tolerance, závislost, odvykací stav.....	55
7.2.3.	Krátká a psychobehaviorální intervence	55
7.2.4.	Farmakologická léčba	58
7.3.	Závislost na opioidech.....	65
7.3.1.	Mechanismus působení, účinky	66
7.3.2.	Tolerance, závislost, odvykací stav.....	66
7.3.3.	Léčba obecně	67
7.3.4.	Substituční léčba.....	68
7.3.5.	Léčba zaměřená k abstinenci	72
7.4.	Závislost kokainového a amfetaminového typu.....	74
7.4.1.	Mechanismus působení, účinky	74
7.4.2.	Tolerance, závislost, odvykací stav.....	75
7.4.3.	Farmakologické ovlivnění kokainového cravingu	75
7.5.	Patologické hráčství	79
7.5.1.	Craving u patologických hráčů	79
7.5.2.	Patologické hráčství, alkohol a jiné návykové látky.....	81
7.5.3.	Léčba a zvládání bažení	81
7.5.4.	Farmakoterapie	82
8.	ZÁVĚR	84
9.	POUŽITÁ LITERATURA	86

2. ÚVOD

Snaha člověka zažívat nové, intenzivní prožitky, zahnat nudu nebo snaha řešit problémy vyplývající ze stresujících nároků dnešního uspěchaného světa, může za určitých okolností přivést člověka k užívání návykových látek nebo k jinému návykovému chování a vyústit tak v bludný kruh závislosti. V současné době je závislost pojímána jako chronická nemoc, která přináší zdravotní, psychické a sociální problémy a takto komplexně by měla být řešena.

Ať už jde o závislost na nikotinu, alkoholu, nelegálních návykových látkách nebo na hracích automatech, společným rysem je silná, těžko odolatelná touha po opakovaném užívání látky nebo chování, který je nazýván craving – bažení. Bažení nelze chápat jako pouhé chtění, ale jako součást projevů rozvinuté závislosti. Bažení je závislým vnímáno subjektivně, ale projevuje se i objektivními příznaky, např. zrychlením srdeční frekvence. Bažení souvisí s emocemi a se stresem, svůj vliv má i prostředí, ve kterém se závislý nachází po léčbě.

Od pojetí závislosti jako nemoci, není možné vypořádat se s bažením pouze s přičiněním vlastní vůle. Ještě v nedávné době bylo na závislost, tedy i na bažení, pohlíženo jako na slabost jedince nebo něco, za co by se měl stydět. Dokonce i v průběhu léčby se např. i při skupinové terapii vyhýbalo rozhovorům na toto téma. Naopak v dnešní době je problematice závislosti a cravingu věnována zasloužená pozornost.

Zatímco zbavit organismus návykové látky není při současných poznatcích a možnostech medicíny významný problém, udržet pacienta v abstinenci po jeho návratu z léčebného zařízení do běžného života, je naopak úkol obtížný a komplikovaný. Craving představuje komplexní jev, vzniklý jako následek změn, kterými se organismus přizpůsobuje opakovanému podávání návykové látky. Tyto změny jsou dlouhodobé až trvalé. Úkolem všech, kteří se zabývají léčbou návykových poruch, je pomoci pacientovi překonat nejen období odvykání, ale i udržet abstinenci. Součástí tohoto postupu je prevence relapsu, tedy návratu k

užívání návykové látky, návratu k předešlému stavu závislosti. V léčbě se dlouhou dobu uplatňují psychologické postupy a své místo má i farmakologická podpora. Zvláště v posledních letech nabývá farmakologický přístup v léčbě návykových poruch a prevenci relapsu na významu. Na tom se podílí silící zájem vědců o pochopení mechanismů a příčin závislosti. Důraz je kladen na studium farmakologických a biologických aspektů rozvoje závislosti, což pak přispívá k dalšímu pokroku v oblasti prevence a léčby této nemoci.

Novou nadějí jsou tzv. anticravingová léčiva, např. acamprosat v léčbě alkoholové závislosti a bupropion u závislých na nikotinu. Některé z těchto látek se již používají, jiné jsou ve stadiu preklinických či klinických výzkumů. Řada z nich se v současnosti užívá ve zcela jiné indikaci a s postupujícím poznáním na poli mechanismů uplatňujících se při rozvoji závislosti a také mechanismů, kterými působí jednotlivé návykové látky na úrovni mozku, se objevuje potenciál těchto léčiv působit na redukci cravingu – a tím i zlepšení stavu pacienta, kvality jeho života i uplatnění se v dalším životě.

Ve své diplomové práci jsem se pokusila shrnout základní informace o problematice cravingu, od jeho role v syndromu závislosti, přes mechanismy, které se uplatňují při vzniku závislosti a tím i mechanismech, kterými craving působí dlouhodobé změny na úrovni organismu i na úrovni prožívání závislého. Zaměřila jsem se na zvládnutí cravingu u závislosti na alkoholu, nikotinu, opioidech, kokainu a také u patologického hráčství, u kterého se uplatňují podobné mechanismy jako při rozvoji závislosti na návykových látkách. Snahou bylo představit léčiva, která jsou v současnosti používána pro svůj anticravingový účinek a zástupce léčiv, u kterých se tento účinek intenzivně studuje a tudíž představují do budoucnosti slibný nástroj použitelný v léčbě nejrůznějších návykových poruch.

3. VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ

Závislost je to, co odpovídá definici závislosti podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10). Syndrom závislosti je skupina fyziologických, behaviorálních a kognitivních fenoménů, v nichž užívání nějaké látky nebo třídy látek má u daného jedince mnohem větší přednost než jiné jednání, kterého si kdysi cenil více. Centrální popisnou charakteristikou syndromu závislosti je touha (často silná, někdy přemáhající) brát psychoaktivní látky (které mohou, avšak nemusí být lékařsky předepsány), alkohol nebo tabák. Návrat k užívání látky po období abstinence často vede k rychlejšímu znovuobjevení jiných rysů syndromu, než je tomu u jedinců, u nichž se závislost nevyskytuje.(1)

Diagnóza závislosti by se měla stanovit tehdy, jestliže během jednoho roku došlo ke třem nebo více z následujících jevů:

- 1.) silná touha nebo nutkání užívat látku (angl. „craving“)
- 2.) zhoršená schopnost sebeovládání ve vztahu k látce, týká se začátku a ukončení užívání, množství látky
- 3.) projevy odvykacího stavu (abstinenční syndrom, v anglické literatuře „withdrawal syndrome“) při náhlé redukci dávek nebo úplném vysazení látky
- 4.) důkaz tolerance, kdy k dosažení žádaného účinku je nutná prokazatelně větší dávka látky než na začátku užívání, tatáž dávka vede ke stále menšímu účinku
- 5.) postupné zanedbávání jiných potěšení nebo zájmů ve prospěch užívané psychoaktivní látky a zvýšené množství času k získání nebo užívání látky, nebo zotavení se z jejího účinku
- 6.) pokračování v užívání přes jasný důkaz zjevně škodlivých následků (např. poškození jater nadměrným pitím)

Projevy odvykacího stavu a důkaz tolerance svědčí pro fyzickou závislost.(1, 2)

Psychoaktivní látka je látka, která vyvolává závislost, je předmětem zneužívání, může (ne vždy a ne u každého) vyvolat potřebu opakovaného užívání. Naše legislativa užívá pojem návyková látka.(2)

Pojmem „droga“ se často rozumí psychoaktivní látka a ještě častěji jde o synonymum pro drogy nezákonné. Kofein, tabák, alkohol a další látky jsou v jistém slova smyslu také drogy, protože jsou užívány primárně pro svůj psychoaktivní efekt. V medicíně a ve farmacii má však tento pojem jiný význam.(3)

Látková závislost je psychický a někdy i fyzický stav charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, které vždy zahrnují nutkání užívat drogu pravidelně pro její psychické účinky a dále pro to, aby se zabránilo vzniku nepříjemných stavů vznikajících při nepřítomnosti drogy v organismu.

Existují dva typy látkové závislosti:

Psychická závislost se projevuje různou intenzitou nutkání látku znovu užít. Nebezpečné abstinенční příznaky zde nevznikají. Psychická závislost obvykle předchází závislost fyzickou.(2)

Fyzická (somatická) závislost znamená, že po vynechání návykové látky, po snížení její dávky anebo snížení její účinnosti při rozvoji tolerance se projevují rozličné fyzické symptomy, které spolu s psychickými projevy vytvářejí klinický obraz odvykacího stavu (abstinенčního syndromu).(4) Představa o vývoji fyzické závislosti je taková, že během doby užívání návykové látky se organismus přizpůsobuje nové úrovni homeostázy a reaguje v opačném směru, je-li tato rovnováha porušena.(5)

Tolerance (návyk) je nutnost zvyšovat dávku pro dosažení euforizujícího účinku.

Euforie je návykovou látkou vyvolaný subjektivní pocit pohody, až povznesené dobré nálady, energie. Jde o pocity krátkodobé, často vystřídané opět původními potížemi, někdy ještě vystupňovanými. Lze je opět odstranit další dávkou návykové látky.

Tolerance farmakodynamická (tkáňová) souvisí s fyzickou závislostí, odráží adaptaci tkání na opakovanou přítomnost látky v organismu. Vysvětluje se změnami počtu nebo citlivosti receptorů.

Farmakokinetická (metabolická) tolerance je důsledkem enzymové indukce jako urychlení metabolismu.

Podmíněná (naučená) tolerance se vysvětluje získaným ovládním motoriky, podmíněnou reakcí na podnět.(2)

Odvykací stav (syndrom) je soubor různě závažných a různě kombinovaných příznaků, které se objevují po vysazení nebo snížení dávek psychoaktivní látky, která byla užívána opakovaně, dlouhodobě a/nebo ve vysokých dávkách. Příznaky odvykacího stavu nejsou vysvětlitelné tělesným onemocněním nebo jinou duševní poruchou (3), mohou být nenápadné (zívání, sekrece z nosu) , nepříjemné (neklid, úzkost, nevolnost, poruchy spánku atd.) až nebezpečné (pokles krevního tlaku, svalové křeče).(2)

Návyk (addikce) je obvykle považován za stav psychické a fyzické závislosti, ale tento termín je značně nepřesný.(5)

Některé formy návykového chování není možné označit za závislost, ale mají se závislostí určité společné rysy. Jedním ze společných rysů závislosti na alkoholu a jiných návykových látkách, ale i patologického hráčství, tzv. workaholismu (nezdrženlivost ve vztahu k práci) nebo chorobného nakupování může být právě craving (čte se „krejving“).(6)

4. CRAVING – DEFINICE, CHARAKTERISTIKA A ROLE V SYNDROMU ZÁVISLOSTI

Anglický výkladový slovník (7) definuje craving jako „velmi silnou touhu“. Craving se do češtiny překládá jako bažení.

Už v roce 1955 Jellinek a jeho spolupracovníci rozpoznali bažení jako součást syndromu závislosti na alkoholu.(8) V téže době se shodla komise odborníků Světové zdravotnické organizace na definici bažení jako touze pociťovat účinky psychoaktivní látky, s níž měla osoba dříve zkušenost. Isbell zhruba ve stejné době předvídavě navrhl odlišovat tělesné a psychické bažení. Až mnohem později se za pomoci moderních vyšetřovacích metod (např. magnetická rezonance mozku, pozitronová emisní tomografie) ukázalo, že při psychickém bažení se aktivují určité části mozku.(6)

V Mezinárodní klasifikaci nemocí je bažení popsáno jako „silná touha nebo pocit puzení užívat látku nebo látky“.(6) Jinak řečeno, bažení způsobuje nutkavé chování vůči návykové látce, které vyplývá z neodolatelné touhy po ní.(9)

Ústřední role cravingu v rámci syndromu závislosti vyplývá z toho, že jeho součástí není jen samotná „chuť“ na psychoaktivní látku (např. alkohol), ale i některé další projevy závislosti, jako jsou zhoršené sebeovládání („potíže s kontrolou užívání látky“) či neschopnost poučit se z negativní zkušenosti, resp. upravit podle ní svoje chování („pokračování v užívání“).(10) Dotyčný pokračuje v naruživém chování navzdory škodlivým důsledkům, které jsou mu známé.

Bažení je v podstatě také součástí definice patologického hráčství podle mezinárodní klasifikace nemocí (doslova se tam uvádí: „Postižení popisují intenzivní puzení ke hře, které lze těžko ovládnout spolu se zaujetím myšlenkami a představami hraní a okolností, které tuto činnost doprovázejí.“).(6)

4.1. Společné mechanismy účinku návykových látek

Neurobiologické mechanismy bažení po droze nejsou ještě dostatečně v úplnosti známy, ale výzkum v této oblasti již přinesl určité dílčí výsledky, které se začínají uplatňovat ve farmakoterapeutické praxi.

K bažení po droze přispívá více mechanismů, z nichž nejvýznamnější jsou dva: mechanismus „pozitivního posilování“ a mechanismus nepříjemného odvykacího syndromu.(11)

4.1.1. Systém odměny a mechanismus pozitivního posilování

Mozkový systém odměny (reward system) je evolučně starý systém, jehož hlavní funkcí je zajistit kontinuitu jedince a druhu – biologicky významné informace (tedy to, co souvisí s přežitím jedince a druhu – zejména potrava a sex) jsou tímto systémem spojeny s pocitem libosti. Libost má zajistit, že jedinec bude opakovat to chování, které libost přineslo.(12) Jinak řečeno, droga posiluje chování vedoucí k odměně. To je tzv. mechanismus „pozitivního posilování“.(11), v anglické literatuře reinforcement. Všechny látky, které mají vlastnosti posilovačů aktivují dopaminergní mezolimbický systém. Tento systém se skládá z dopaminergních neuronů v oblasti ventrálního tegmenta a jejich projekcí do nucleus accumbens a mediálního prefrontálního kortexu.(13) Obecně lze říci, že dosud známé látky vyvolávající závislost (kromě benzodiazepinů a barbiturátů) při akutním podání výrazně stimuluji dopaminergní neurony.(11) Uvolňování dopaminu v nucleus accumbens je největší v momentě očekávání příjemné zkušenosti, dopamin vyplavovaný během realizace příjemných prožitků je nejvyšší na začátku, dále se pak snižuje. Systém odměny má dvě fáze: fáze podnětu (očekávání příjemného stimulu) a fáze konzumace (prožívání příjemného). Zdá se, že dopamin hraje roli zejména u první fáze (např. bažení indukované parafrenálií - jehly a stříkačky používané k aplikaci látky).(14)

Systém odměny lze chápat jako systém konvertující emoce v akci a pohyb, respektive jako oblast, která moduluje signály z limbických oblastí (zejména amygdaly, frontálního kortexu a hippokampu) a překládá je do motorických

projevů cestou výstupů do extrapyramidového systému. Systém odměny je součástí limbického systému, který řídí distribuci, uchovávání, utváření a použití emocí.(12)

Aby pravděpodobnost zopakování biologicky významného chování byla vysoká, je výhodnější, když si konkrétní organizmus konkrétní dosaženou libost pamatuje, respektive když si pamatuje kontext, ve kterém k dosažení libosti došlo. Nejde jen o zapamatování si prostředí a celé situace získání libosti, ale i o zapamatování si strategie vlastního chování, kterou organizmus libosti dosáhl.(12) Paměť a učení nastavuje očekávání specifických účinků drogy, což má význam pro bažení.(14)

Se systémem odměny je také úzce spojena kortiko-thalamo-striální smyčka, která se uplatňuje při udržení kompulzivní závislosti na užívání návykové látky.(12) Závislost má rysy obsedantně kompulzivního chování (= stav neovladatelného opakovaného nutkání k určité činnosti), kde nutkavost nemusí být vždy odměněna pocitem libosti.(11)

Stresové systémy pomáhají vyhnout se situacím s potenciálem ohrožení. Situace s nižším potenciálem ohrožení pomáhají označit negativní biologickou nálepkou, např. emocí. Původní funkcí emocí je být právě biologickou známkou bezpečnosti nebo nebezpečnosti situace. Ve funkcích systému odměny se uplatňuje také prefrontální část čelního laloku, která se podílí na takových strategiích chování, jež umožní jedinci získat odměnu trvaleji, dlouhodoběji a kdykoli.(12)

Při chronickém užívání návykových látek dochází k dlouhodobým změnám ve všech výše uvedených systémech. Paměť je na mnoha úrovních naplněna informacemi o kontextu získávání drogové odměny, systém kortiko-thalamo-striální smyčky dostane užíváním jednoduché a monotónní strategie rysy podobné jako u nutkavých poruch. Přirozené zdroje odměny pro komplikovanost jejich získání jsou znevýhodněny ve srovnání s jednoduchými a rychlými strategiemi drogové odměny a postupně jsou opouštěny. Emoční systémy zjednodušují a zplošťují svou funkci. Stresové systémy řeší nelibost užitím návykové látky. Model „ted' hned a rychle“ je dominujícím vzorem pro další chování.(11)

4.1.2. Vznik a projevy neuroadaptace

Aplikace návykové látky způsobí vychýlení přirozené rovnováhy složitých systémů v CNS (vyplavení neuromediátorů v některých oblastech CNS, účinek na receptorech atp.) Po aplikaci psychotropně účinné látky (má centrální účinky) je vyvolána výrazná náhlá změna vnímání a/nebo bdění ve smyslu např. euforie, stimulace nebo útlumu, uvolnění, odstranění strachu, pocity štěstí, snění, halucinace atp. Když se látka aplikuje opakovaně, což je jednou z podmínek závislosti, rovnováha v CNS se vychyluje dlouhodobě. Proto se v CNS začnou během chronického podávání psychotropní látky rozvíjet pochody, směřující k znovunastolení ztracené rovnováhy organismu – tzv. adaptační (neuroadaptační) mechanismy. Nastoluje se nová, patologická „homeostáza“, pro jejíž udržení je nutno drogu stále dodávat. Vlivem neuroadaptačních změn dochází k poklesu dopaminergní transmise v limbickém systému během abstinence (vynechání dávky) a pouze droga dokáže „znormlizovat“ hladinu dopaminu v těchto oblastech CNS.

Jakmile droga chybí, rovnováha se opět poruší, což se projeví abstinenčním syndromem (odvykací syndrom či syndrom z odnětí), který je velice nepříjemný, zahrnuje komplexní psychické i fyzické projevy, které vyvolávají snahu odstranit tyto obtíže další dávkou. Dopaminergní systém je velmi oslaben, což se projevuje, kromě jiného, neschopností uspokojení, změnou v motivačních systémech závislého a zúžením jeho zájmů pouze na drogu, která jako jediná je schopna opět stimulovat a „znormlizovat“ dopaminergní transmissi. Tento stav je proto považován za jeden ze základních neurobiologických mechanismů touhy, bažení po droze, který se podílí na udržení závislosti.(11)

Navozené adaptivní změny můžeme rozdělit do dvou základních kategorií: senzitivace a tolerance.(14)

Tolerance znamená, že pro navození účinku je nutno aplikovat stále vyšší dávku návykové látky, protože ta působí proti vytvořeným adaptačním mechanismům.(11) Přetrvávání těchto opačných účinků, když v organismu není droga, vede k abstinenčním příznakům – mechanismus vedoucí k opětovnému užití drogy.(15)

Odstranění vzniklých adaptačních změn v období abstinence je dlouhodobý proces. Ještě po řadě měsíců a někdy i let abstinence je citlivost CNS k bývalé droze nastavena jinak, než tomu bylo před závislostí. Proto při opětovném setkání organismu s příslušnou látkou bývá reakce bouřlivější a navozený účinek větší než při prvních podáních. Tento stav se nazývá senzitivace k droze.(11) To podporuje další přijímání drogy – podporuje bažení.(15)

4.1.3. Neurotransmitterové systémy

Při akutním i chronické působení návykových látek dochází k interakcím mezi dopaminergními, serotonergními, noradrenergními, opioidními, cholinergními, GABA-ergními neuronálními systémy, včetně účasti excitačních aminokyselin a dochází také ke zvýšenému uvolňování kortikotropin-releasing faktoru (CRF).(11)

V odměňovacích mechanismech (a v mechanismech navození závislosti) hraje důležitou roli dopamin, jak bylo přiblíženo v předchozím textu.

Endogenní opioidní systém hraje roli u pozitivních reinforcing účinků opiátů a pravděpodobně i alkoholu a nikotinu (naloxon a naltrexon snižují reinforcement u zvířat a konzumaci alkoholu u lidí) (15) a ve ventrálním tegmentu může hrát roli také v individuální citlivosti pro efekt posilování kokainu v počáteční fázi a v individuální náchylnosti k závislosti.(16) Aktivace opioidních interneuronů v nucleus accumbens zde vede ke zvýšenému uvolňování dopaminu.(11) V různých limbických oblastech endorfíny souvisí s bažením a následně s relapsem u drogově závislých.(16)

Podle zvířecích a humánních studií serotonin a jeho metabolismus souvisí s patologickou impulzivitou, afektivními poruchami (především úzkostí a depresí), ale i samotným odměňovacím jednáním. Hladina serotoninu v mozku může interagovat s užíváním alkoholu, morfinu, amfetaminu a kokainu.(17) Období abstinence bývá provázeno deficitem serotonergní transmisí, což souvisí s depresí, úzkostným kompulzivním chováním a nutkáním vzít další dávku. Proto se v léčbě těchto stavů osvědčuje podání serotonergních antidepresiv – SSRI.(11)

Neurotransmise kyseliny gama-aminomáselné (GABA) jsou potencovány benzodiazepiny, alkoholem, barbituráty a jejich vysazení je provázeno nespavostí a úzkostí.(11) Stimulace GABA-A receptorů vede ke zvyšování, kdežto aktivace GABA-B receptorů vede k redukci dopaminové aktivity.(18) Zvířecí a humánní studie dokazují, že L-glutamát má souvislost s rozvíjením alkoholové závislosti a bažení.(19)

Na pozitivním posilování se může podílet i kortikotropin-releasing faktor (CRF), který je uvolňován v situacích spojených se stresem (resp. s tzv. eustresem, který stimuluje a mobilizuje odpověď organismu), např. při sportování, aktivní tvůrčí činnosti, v sauně atp. zvýšená sekrece CRF se objevuje jak během účinku drogy, tak i při odvykacím syndromu po vysazení.(11)

Noradrenalin je také neurotransmiterem důležitého neuronálního okruhu podílejícího se na biologii odměny mezi locus coeruleus a hippokampem. Jeho úloha je v urychlování psychomotoriky. Uplatňuje se především ve stavech vznikajících při vysazení drogy.

Acetylcholin zajišťuje většinu transmisí podílejících se na vědomé motorické činnosti a je látkou potřebnou pro intelektové (kognitivní – paměťové, poznávací) funkce. Při akutním deficitu cholinergních transmisí dochází k dezorientaci až deliriu, chronický deficit vede k demenci.(11)

V systému odměny hrají roli také CART peptidy (cocaine- and amphetamine-regulated transcripts). Dokazuje to nárůst exprese CART ve striatu po aplikaci kokainu a amfetaminů.(14)

4.2. Typy a modely bažení

4.2.1. Tělesné a psychické bažení

Bažení, které vzniká při odeznívání účinku návykové látky nebo bezprostředně po něm, lze označit jako tělesné.

Psychické bažení, které se objevuje i po delší abstinenci, vzniká např. při pohledu na návykovou látku, při setkání s typickým prostředím, kde člověk dříve návykovou látku požíval, nebo při setkání s lidmi, kteří návykové látky berou.(6)

Jiní autoři rozdělují bažení po alkoholu následovně:

1. Bažení během delší abstinence bez zjevného spouštěče.
2. Bažení při abstinenci spuštěné psychosociálními podněty.
3. Bažení při abstinenci jako reakce na negativní emoční stav.
4. Bažení po nahodilém požití malých dávek alkoholu nebo jiné návykové látky.
5. Bažení jako způsob jak mírnit odvykací potíže.

1., 2. a 3. typ bude spadat spíše do kategorie psychického bažení, 5. typ odpovídá bažení tělesnému. U 4. typu není zařazení zcela jasné.(6)

Mnohé teorie se snaží klasifikovat bažení pomocí modelů, které lze rozdělit na dvě základní kategorie:

- a) Modely založené na mechanismu podmiňování
- b) Modely založené na poznávacích, kognitivních mechanismech

Vedle neurobiologických mechanismů, které byly popsány výše, představují tyto teorie snahu o pochopení podstaty cravingu.(8)

4.2.2. Modely založené na mechanismu podmiňování

Princip klasického podmiňování popsal už ruský vědec I.P.Pavlov (1849-1936) při pokusech se psy. Např. potrava (nepodmíněný stimulus) vyvolá u psů reflexní odpověď – slinění. Jestliže neutrální podnět (např. zvuk zvonku) bude opakovaně prezentován ve stejnou dobu jako nepodmíněný stimulus (potrava), neutrální stimulus sám je pak schopen vyvolat stejnou odpověď – slinění. Zvonění zvonku se tak stalo podmíněným stimulem.

Mnohé teorie cravingu vycházejí z předpokladu, že na nejrůznější podněty, které souvisejí se závislostí na návykových látkách, se může vytvořit podmíněná reakce – craving.(45)

Podle jedné teorie bažení plyne z touhy zažít pozitivní, příjemné účinky spojené s konzumací alkoholu. („positive reinforcing“). Bažení se může např. objevit při absenci alkoholu a v přítomnosti podnětů či situací, které dříve souvisely s pitím.

Bažení také vyplývá z touhy vyhnout se negativní (tj. „aversive“) zkušenosti vyplývající z fyziologických změn, ke kterým dochází v souvislosti s rozvojem tolerance.(8) Až po vysazení alkoholu se projeví nepříjemné fyzické i psychické příznaky, které se závislý snaží odstranit užitím další dávky alkoholu, což je projevem neuroadaptace. V období abstinence pak může být bažení vyvoláno např. stresovou situací, jejíž zvládnutí jiným způsobem než užitím návykové látky je pro závislého nesmírně obtížné.(45)

Podobně bažení vzniká z touhy vyhnout se nepříjemné zkušenosti podmíněného abstinenciho syndromu, to znamená, že zkušenost s předchozím abstinenciho syndromem je spojena s určitými podněty a opětovné setkání se s nimi pak vyústí v bažení.(8) Např. některé příznaky abstinenciho syndromu (včetně bažení) se mohou objevit při kontrole v léčebném zařízení, kde pacient odvykání podstoupil.(45)

Bažení je odrazem působení vnějších a vnitřních podnětů, které byly v minulosti spjaty s užíváním návykové látky.(8) Vnější podnětem, který spustí bažení (spouštěč) může být např. setkání s lidmi, kteří berou návykové látky nebo jsou pod jejich vlivem, reklama na alkohol u závislých na alkoholu apod. Vnitřním spouštěčem mohou být např. fantazie a představy týkající se návykového chování.(6)

Bažení může být chápáno také jako vědomá zkušenost, která se objevuje, když závislý člověk věnuje nadměrnou pozornost projevům, které např. pití alkoholu doprovází, nebo tyto podněty přehnaně přitahuje, jejich atraktivita stoupá s opakovaným užíváním návykové látky.(8)

4.2.3. Modely založené na kognitivních mechanizmech

Kognitivní přístupy se zabývají procesy, které kontrolují mentální funkce jako je učení, komunikace, řešení problémů, plánování, rozhodování, zapamatování apod.(45)

Podle jedné teorie je bažení považováno za subjektivní stav vyvolaný očekáváním, že užití návykové látky bude pozitivně působit nebo zlepšovat současný stav nálady. Bažení se vyskytuje zvláště v situacích, kdy závislí pociťují nízké sebevědomí ve vztahu ke své schopnosti odolat návykové látce,

např. alkoholu.(8) Situaci přiblíží výpověď závislého: "Když vidím, že moji přátelé pijí, musím přemýšlet, jak bych si také užil účinek alkoholu a chci to znovu zažít." Bažení může plynout také z negativních duševních stavů (zlost, deprese).

Jiná teorie zvažuje roli automatických procesů. Bažení není považováno za automatický proces, který se vyskytuje tehdy, je-li zabráněno např. úmyslu se napít. Bažení tedy není podmínkou pro vznik relapsu. Např. závislý na alkoholu, který usiluje o abstinenci. Užití alkoholu je podle této teorie automatickým procesem. Jestliže nastane situace, kdy např. závislý zaparkuje auto před oblíbeným barem (místo aby jel rovnou domů) a sedne si k baru, je to automatické jednání. V případě, že bar bude zavřený, závislý musí aktivovat neautomatické procesy, které se zabývají problémem a ty vyvolají bažení.(45) Neurokognitivní model spojuje bažení s aktivací těch oblastí mozku, které se podílejí na vytváření paměti a dojmů.(8)

4.3. Projevy bažení

4.3.1. Subjektivní projevy

Subjektivní projevy bažení jsou popisovány pacienty jako:

- Vzpomínky na příjemné pocity pod vlivem návykové látky (např. uvolnění) nebo na pocity při hazardní hře nebo fantazie na toto téma, často nutkavého charakteru.
- Nepříjemné tělesné pocity: Svírání na hrudi, bušení srdce, svírání žaludku, sucho v ústech, třes, bolesti hlavy a v různých částech těla, pocení.
- Nepříjemné duševní pocity: Silná touha po návykové látce nebo hazardní hře, úzkosti, stísněnost, únava, slabost, zhoršené vnímání okolí, neklid, vzrušení, podrážděnost.

Ze zkušenosti může bažení předcházet flashback (stav jakoby pod vlivem návykové látky, i když požitá nebyla).(6)

4.3.2. Objektivní projevy

Při psychickém bažení dochází k následujícím změnám: (6)

- Aktivují se určité části mozku (dorzolaterální prefrontální kortex, limbický systém, amygdala, mozeček).
- Bažení oslabuje paměť.
- Prodlužuje se reakční čas, zhoršuje se tedy postřeh.
- Abnormální nález na elektroretinogramu (záznam elektrické aktivity sítnice).
- Při bažení se zvyšuje tepová frekvence systolického krevního tlaku.
- Snižuje se kožní galvanický odpor. Vyšší aktivita potních žláz a snížení kožní teploty provází také vystavení podnětům aktivujícím závislost (tzv. spouštěče).
- Prokázána je také zvýšená salivace (slinění) u závislých na alkoholu.(6)
Např. pokus, kterého se zúčastnilo 8 závislých na alkoholu podstupujících léčbu, 10 na alkoholu nezávislých a 2 „uzdravení“ alkoholici. Pro porovnání před samotným pokusem všichni zúčastnění čichali k sýrovým lupínkům. Poté si měli vybrat svůj oblíbený alkoholický nápoj (štítek výrobce posloužil jako vizuální podnět) a přičichnout k němu. Salivace se výrazně zvýšila u 9 z 10 zúčastněných alkoholiků. Bažení ale popsalo jen 5 z nich.(20)

4.3.3. Intenzita a trvání bažení

Bažení je silnější v počátcích abstinence (např. den po té, kdy závislý na alkoholu přestane pít) než po delší době. S přibývajícimi týdny a měsíci abstinence slábne a i jeho trvání se obvykle zkracuje. Délka trvání jedné epizody bažení u naprosté většiny pacientů (Oddělení pro léčbu závislosti Psychiatrické léčebny v Praze 8) nepřesahuje 10 minut a u některých nepřesahuje dokonce 10 vteřin.

Nejsilnější bažení se objevuje v situaci, kdy je jeho předmět dostupný.(6) Např. u závislých na opiátech, kteří podstupovali intenzivní léčbu po dobu 12 měsíců,

se jako reakce na podněty spojené s návykovou látkou projevilo silné bažení, doprovázené depresivními stavy a vztekem.(21)

Také negativní duševní stavy zvyšují intenzitu bažení, to se prokázalo u závislých na opiátech i u závislých na tabáku. Zejména negativní emoce, jako např. úzkost, prokazatelně zvyšují sílu bažení.(6) Stres a úzkostné stavy jsou mocným faktorem hrajícím roli nejen při vyvolání cravingu, ale sužují závislého také jako projev cravingu.(22)

Důležitý je také druh návykové látky a trvání závislosti. Některé návykové látky vyvolávají velmi silné bažení, např. kokain nebo pervitin. (6)

4.4. Navození cravingu pro účely výzkumu u lidí

Možnosti jsou následující:

- a) vystavit jedince přítomnosti návykové látky, např. alkoholického nápoje
- b) vystavit jedince vizuálním podnětům
- c) manipulace s náladou, vnitřním stavem jedince, řízená imaginace
- d) vliv skutečného životního prostředí

Základním postupem je postavit před člověka alkoholický nápoj, nechat ho vzít nápoj do ruky a opakovaně k němu přičichnout.

Bažení lze úspěšněji vyvolat v pokusu, kde jsou zúčastnění informováni, že se budou moci napít. Takto je zkoumán účinek úvodní dávky (iniciální dávky, angl. priming dose) buď alkoholického nebo nealkoholického nápoje. Bažení bylo hodnoceno třikrát v průběhu studie: poprvé ve chvíli, kdy se zúčastnění dozvěděli o možnosti získat alkohol, podruhé po konzumaci podaného nápoje a nakonec v době, kdy jim po 45 minutách byly nabídnuty další dva nápoje. Ve skutečnosti, polovina z těch, kterým bylo řečeno, že jim bude podán alkohol, dostala vodu s kapkou vodky na okraji sklenice. Obdobně, polovině z těch, kteří očekávali nealkoholický nápoj, byl podán nápoj alkoholický. V těchto studiích se prokázala vysoká úroveň bažení. Zajímavé je, že závislí udávali bažení v závislosti na tom, jestli věřili, že první nápoj byl nebo nebyl alkoholický, než na skutečném obsahu sklenice. Tyto studie poukazují na to, jak mocným spouštěčem je očekávání.

Podnětem navozujícím bažení může být i určitý vnitřní stav člověka, nálada či emoce. Jde o tzv. vnitřní spouštěče. Pro účely výzkumu je možné tyto stavy vyvolat, nejspěšněji metodou tzv. řízené imaginace, představivosti (v anglické literatuře guided imagery). Pacient si má např. vybavit a co nejdůtálněji popsat svou poslední zkušenost s relapsem včetně toho, jak vnímal svůj vnitřní stav. Na základě toho je vypracován materiál, který je pacientovi předčítán ve stavu relaxace s cílem navodit u něj totéž prožívání.(20) Bylo prokázáno, že nejspolehlivěji navodí craving negativní vnitřní stavy, např. zlost nebo úzkost.(23)

Pokusy prováděné takto v experimentálních podmínkách (např. v nemocnici) jsou často kritizovány, protože zde chybí vliv reálného prostředí, ve kterém jedinec po léčbě žije. Studie, které se často odehrávají v léčebném prostředí, mohou craving dokonce potlačit u těch, kteří se velmi snaží dosáhnout abstinence.(23) Jsou snahy přirozené prostředí simulovat, např. v místnosti, která připomíná bar, alkoholické nápoje jsou míchány přímo před pacienty apod.

Výsledky všech uvedených metod jsou však smíšené a každá má své „pro a proti“.(20)

4.5. Nedostatečně uvědomované a nerozpoznané bažení

Malá schopnost uvědomovat si bažení může mít více příčin, které se mohou navzájem kombinovat:

Jednou z příčin může být malá schopnost sebeuvědomění. Pojem alexithymie označuje chudý fantazijní život a malou schopnost popsat (a také si uvědomovat) vlastní emoce. Alexithymie byla původně popsána u psychosomaticky nemocných, ale zdá se, že je častější i u některých skupin závislých pacientů a že představuje komplikaci při jejich léčbě.

Důvodem nedostatečného sebeuvědomění může být i nadměrná únava související s nevyváženým životním stylem.

Častým důvodem špatného vnímání bažení bývají také nerealistické nároky na sebe a tendence si myšlenky související s bažením zakazovat a nepřipouštět. To může ovšem vyvolat úzkost, která zesílí bažení. Tento mechanismus je

relativně častý u žen. U tohoto typu pacientů je důležité, aby si přiznali závislost a uvědomili si, že bažení je jedním z častých projevů závislosti a ne např. vadou charakteru nebo selhávání v léčbě.

Jsou lidé, kteří žádné bažení necítí a jednají automaticky, např. v rizikové situaci, a tak může rychle dojít k relapsu.(6)

4.6. Bažení a sebeovládání

V definici závislosti uvedené „potíže v sebeovládání při užívání látky, a to pokud jde o začátek a ukončení nebo množství látky“ je druhý znak závislosti, který úzce souvisí s bažením. Bažení zhoršuje sebeovládání. Nicméně i člověk, který trpí silným bažením, se může při tom ovládat. Naopak i lidé, kteří si bažení plně neuvědomují, se mohou přestat ve vztahu k návykové látce ovládat, i když nepociťují silné bažení.(1)

4.7. Metody a nástroje k posuzování bažení

Při hodnocení bažení chceme buď zjistit současný stav pacientova bažení nebo nás zajímá obecně pacientova zkušenost s bažením v průběhu posledního dne, týdne, měsíce nebo i v delším časovém horizontu. To umožní postihnout změny, ke kterým v průběhu času dochází.

4.7.1. Subjektivní hodnocení

Prvotní přístup se zaměřil na subjektivní stránku bažení. To znamená, že na bažení se nahlíží jako na zkušenost, která může být ohodnocena ústním vyjádřením pacienta. Následkem toho je správnost tohoto hodnocení limitována schopností a ochotou jednotlivce vyjádřit svou osobní zkušenost.

Subjektivní údaje jsou nečastěji užívanou metodou jak zjistit bažení. Nejjednodušší metodou, kterou používají terapeuti v každodenní klinické praxi, je položení jednoduché otázky, např. „Jak silné je vaše nutkání napít se?“ Pacient má za úkol vyznačit míru svého bažení na 7 až 10 stupňové přímce

(např. Lickert type scale) nebo obdobně pacient vyznačí bod na vertikální lince spojující „vůbec ne“ a „nejvíc co jsem kdy cítil“ (a visual analog scale, VAS).(24) Lickertova stupnice a VAS poskytují zřetelný přístup k hodnocení míry pacientova cravingu, nepostihují však rozmanitost zkušenosti, kterou bažení je.(25)

Vlastní subjektivní hodnocení bažení může být ovlivněno mnoha faktory, např. vnitřním stavem pacienta (nálada, příznaky odvykacího syndromu), podněty z prostředí (spojené s návykovým chováním), dostupností návykové látky a pacientovou současnou motivací pokračovat v návykovém chování.

Proto, kdykoli to je možné, je vhodné použít k hodnocení bažení nástroje postihující žádané psychometrické vlastnosti.(24)

4.7.2. Dotazníky k posuzování bažení

Dotazníků k posuzování bažení existuje celá řada a zpravidla se týkají určité návykové látky.(6)

Prvním vícepoložkovým dotazníkem v oblasti závislosti na alkoholu je Y-BOCS-hd (The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Heavy Drinking). Jeho modifikací je pak OCDS (The Obsessive Compulsive Drinking Scale) (24), který má obsedantní složku (ta se týká nutkavých myšlenek na alkohol, toho jak tyto myšlenky zasahují do normálního života a jak obtížně se jich člověk zbavuje) a kompulzivní složku (množství a frekvence pití alkoholu, toho, jak pití narušuje běžný život, úzkost a další nepříjemné stavy při nedostupnosti alkoholu, síla bažení a zhoršené sebeovládání ve vztahu k alkoholu).(6) OCDS se ukázal být cenným nástrojem pro hodnocení a monitorování pokroků pacientů v léčbě.(26) ACQ (The Alcohol Craving Questionnaire) využívá Lickertovu sedmibodovou stupnici (od „naprostou souhlasím“ až po „naprosto nesouhlasím“) v oblastech .(27) :

- touha napít se
- úmysl napít se
- ztráta kontroly nad užíváním
- očekávání pozitivních účinků intoxikace alkoholem
- očekávání úlevy od abstinčních příznaků

Obdobně byl sestaven další dotazník, AUQ (The Alcohol Urge Questionnaire), který navíc postihuje neschopnost odepřít si alkohol v situaci, kdy je snadno dostupný. Tento dotazník vykazuje významnou pozitivní korelaci se závažností pacientovy závislosti a výsledkem v OCDS, a negativní korelaci s délkou abstinence.(28)

4.7.3. Klinický význam posuzování/měření cravingu

Většina závislých udává, že bažení je častým a nepříjemným (a znepokojujícím) aspektem závislosti. Hodnocení a diskuze na toto téma může zlepšit vztah mezi terapeutem a pacientem. Přínos hodnocení bažení spočívá jednak v tom, že umožní získat docela dobrou představu o míře závislosti a za druhé poskytne informaci o tom, do jaké míry je pacient schopen bažení rozpoznat a uvědomovat si své vnitřní stavy a napoví terapeutovi jaké alternativy v léčbě zvolit, trvání a intenzitu léčby. Např. na základě přetrvávajícího bažení je vhodné naplánovat intenzivnější léčbu nebo jiný způsob podpory, změny v prostředí atd.(24)

5. CRAVING JAKO FAKTOR KOMPLIKUJÍCÍ LÉČBU NÁVYKOVÝCH PORUCH, PREVENCE RELAPSU

Závislost na návykových látkách lze také vidět jako stav opakujících se epizod relapsu (nemusí to tak být vždy). Zastavit relaps na samém začátku (např. u alkoholu po prvním napití se), je možné. Není to však snadné s ohledem na bažení, které relaps vyvolá.(6)

5.1. Relaps, laps, recidiva

Termín recidiva je definován jako návrat k nemoci, která již byla vyléčena nebo u ní zmizely příznaky.(29) Odpovídá tedy černobílému pojetí abstinence. V tomto pojetí je jakékoliv užití návykové látky, byť jednorázové, obnovením onemocnění. Závislý se vrací zpět na začátek léčby, neboť porušení abstinence je považováno za selhání a zmaření dosavadního úsilí.(30) Termín „relaps“ v širším smyslu znamená „opětovné objevení příznaků nemoci, která byla v klidovém období – remisi.“ (114) U léčeného pro látkovou závislost relaps znamená návrat k pití nebo užívání jiných návykových látek po období abstinence, často doprovázený návratem příznaků závislosti. Rychlost, se kterou se příznaky závislosti vrátí, se považuje za klíčový indikátor posuzování stupně závislosti. Relaps bývá doprovázen souborem příznaků označovaných jako „syndrom porušení abstinence“ (deprese, rezignace, pocity viny, hněv), které prohloubí a upevní obnovené užívání návykové látky.(3)

Prevence relapsu vychází z klinické praxe a výzkumu, který jasně ukázal, že ve většině případů jednorázové porušení abstinence nemusí logicky vyústit k návratu na původní úroveň užívání. Nabízí nový termín laps – „uklouznutí“.(30) Laps je tedy jednorázové, izolované užití alkoholu nebo jiné návykové látky po období abstinence.(3) Laps může být definován také jako jakékoliv samostatné porušení pravidel nebo souboru zásad, které si jedinec sám stanovil a které se týkají častosti nebo typu vybraného cílového chování.(31) Po lapsu obvykle nastupuje syndrom porušení abstinence, kdy je pacient zahlcen velkými pocity viny z vlastního selhání, cítí hanbu a hněv. Je to

ale také důležitý bod v celém procesu relapsu, kdy se rozhoduje, zda se jedinec vrátí na původní úroveň závislého chování nebo bude pokračovat v pozitivní cestě.(30)

5.2. Rizikové situace spojené s relapsem

Výrazně nepříznivým faktorem pro udržení abstinence mohou být setkání závislého s tzv. vysoce rizikovými situacemi – tak můžeme označit jakékoli situace, které ohrožují sebekontrolu individua.(Marlatt a Gordonová, 1985 in 30)
Zmínění autoři definují tři skupiny těchto situací:

1. Negativní emoční stavy nalézáme až u 35% všech relapsů, mezi nejčastější patří frustrace, vztek, úzkost, deprese či nuda.
2. Interpersonální konflikty jsou příčinou 16% všech relapsů, patří sem konfliktní vztahy s partnery, přáteli, členy rodiny, v práci i jinde.
3. Sociální tlak přímý (např. setkání se známým, který nabídne drogu) nebo nepřímý (závislý se nachází např. na párty, kde se užívají drogy) se vyskytl u 20% všech relapsů.

Mezi další vysoce rizikové situace, spojené s relapsem, lze řadit negativní fyzické stavy (dlouhodobé bolesti) a craving.

Lze říci, že craving je „hybnou silou“ celého procesu relapsu a je přítomen dokonce u 100% relapsů. Klinická praxe i výzkumy ukazují, že craving (v různé intenzitě) zažívá v prvních měsících abstinence naprostá většina závislých, ale přesto u nich k relapsu nemusí vždy dojít. Craving (nebo jeho zvýšenou intenzitu) můžeme vnímat jako signál, ukazující na nevyváženost životního stylu závislého.

V základní léčbě se můžeme setkat s postojem „craving = tabu“. Závislí si jej opravdu velmi často zapovídají, a tak ztrácí možnost naučit se svůj craving účinně redukovat. Po opuštění základní léčby jsou konfrontováni s nároky každodenního života a tedy i vystavováni vysoce rizikovým situacím. Zákonitě se musí dostavit silný craving, závislý se cítí zaskočen a často zažívá pocity viny.(30)

5.3. Předčasné ukončení léčby („drop out“ fenomén)

Za vypadnutím z léčby nejčastěji stojí, viz. Tab 1 (32):

- 1.) problémy s drogami
- 2.) vztahové problémy, ať už jde o vztahy v zařízení nebo mimo něj
- 3.) celkový postoj k léčbě (pesimismus, váhavost, nerozhodnost)

Tab. 1. Četnost vypadnutí z léčby v průběhu ročního pobytu

Důvod „drop out“	Podíl v %
Vztahy v zařízení	25,3
Obecné postoje k terapii a abstinenci	21,8
Faktory spojené s drogami	19,4
Vnější vztahy	14,4
Násilné jednání	7,4
Ostatní	11,6
Celkem 181 sledovaných případů	100

Mezi důvody související s drogami patří relaps, craving, svádění ostatních klientů nebo ostatními klienty, pochybnosti o smyslu a schopnosti dosáhnout života bez drog. Tyto problémy jsou sice pouze jedním z důvodů vypadnutí, ale přesto jedním z hlavních, častých a závažných. Systematická pozornost věnovaná cravingu a prevenci relapsu přináší účinné faktory, které zvyšují pravděpodobnost udržení klienta v léčbě a tím dosažení léčebného efektu.(32)

5.4. Zvládání cravingu jako součást léčby návykových poruch

Komplexní postup v léčbě návykových poruch zahrnuje psychologický přístup, úpravu sociálního zázemí pacienta a farmakologický přístup.(11)

„Psychická závislost“ je charakterizována tím, že droga je odměnou, převažuje pozitivní posilovací účinek, který vede k žádostivosti po další dávce. V léčbě by tedy bylo možné využít především látky snižující žádostivost – pomocí anti-cravingových látek. V této fázi je také nejvýraznější podíl podmíněného externího posilovacího mechanismu (vazba aplikace návykové látky na prostředí.). Proto je snaha rozpojit vzniklé podmíněné vazby – tzv. metoda „vyhasnutí“ podmíněného chování.

V pokračující závislosti, vzhledem k rozvoji adaptačních změn, se na žádostivosti po droze stále více podílí i negativní posilovací účinky drogy, snaha o překonání nepříjemných pocitů z vysazení, eventuelně někdy až drastických abstinčních příznaků, které provází především „fyzickou závislost“. Užívání návykové látky je stále větší měrou úlevou a vysvobozením, než odměnou a radostí. V léčbě přistupuje snaha zmenšit a zmírnit abstinční příznaky a rozpojit vazbu „nepříjemný stav = jeho odstranění drogou“. Lze použít náhradní aplikační formy návykové látky a snížení dávkování (např. místo cigarety náplast nebo žvýkačka s nikotinem), čímž se odstraní i zaběhaný podmíněný rituál svázaný s návykovou látkou (cigareta, injekční stříkačka). Dalším řešením je podání jiné látky, která má obdobné účinky jako návyková látka, ale nižší návykový potenciál (substituce). Následují preventivní léčebné postupy. Naději jsou anticravingové látky.(33)

5.4.1. Obecné farmakologické postupy v léčbě závislosti na návykových látkách

1. Detoxikace – v případě předávkování – jde o život zachraňující postupy. Patří sem použití látek antagonizujících účinky návykové látky (antidota), např. naloxon je antagonistou opiátů.(30)

2. Detoxifikace – velmi pomalé odstranění látky z těla, postupným snižováním dávek tak, aby se pokud možno zabránilo příznakům z odnětí.(30)
3. Substitute – alternativou detoxifikace je náhrada zneužívané látky bezpečnější látkou tak, aby se zabránilo příznakům z odnětí a tuto látku pak postupně také odebrat. Typickým příkladem substitute u opiátové závislosti je použití metadonu nebo buprenorfinu.(30)
4. Prevence relapsů – aplikace látky, která snižuje žádostivost, bažení, včetně „anti-cravingových“ látek.
 - a) Podávání látky, která snižuje/ruší pozitivní posilovací účinek návykové látky (např. antagonisty nebo agonisty/antagonisty dané látky), např. dlouhodobé podávání antagonisty naltrexonu u opiátové závislosti. Orální aplikaci látky, která ruší účinek opiátů při jejich eventuální aplikaci (= při relapsu), lze použít pouze u vysoce motivovaných pacientů.
 - b) Podávání látky, která obrací účinek návykové látky ve velmi nepříjemný zážitek, např. užití disulfiramu u alkoholové závislosti. Disulfiram zastaví metabolizaci alkoholu na stupni acetaldehydu – tj. látky subjektivně velmi nepříjemné, vyvolávající bolesti hlavy, nevolnost a zvracení, a tak si závislý vytváří vazbu mezi alkoholem a velmi nepříjemným zážitkem.
 - c) Snaha o ovlivnění mechanismů žádostivosti obecně – anticravingové látky v kombinaci s psychologickým přístupem.(30)

Závislost je chronické onemocnění a změny, ke kterým v mozku dochází, nemohou být vráceny k normálu okamžitě po tom, co se tělo zbaví návykové látky. Obvykle je potřeba dlouhotrvající léčba, která následuje po detoxifikaci.(34) Detoxifikace je léčebná metoda, jejímž smyslem je pouze zbavit organismus návykové látky nebo jiné toxické látky.(3) Kvůli chronické povaze závislosti, s relapsy a remisemi a se silnou genetickou komponentou, je možné přirovnat závislost k jiným chronickým onemocněním jako je diabetes nebo hypertenze.(35)

5.4.2. Anticravingové látky

Už přes 25 let jsou vyvíjena léčiva, u kterých se prokázala efektivita v léčbě návykových poruch. Cílem je redukce cravingu a prevence relapsu. Počet léčiv k tomuto účelu použitelných roste, např. v roce 2004 byl v USA (Food and Drug Administration) schválen akamprosát, buprenorfin o dva roky dříve. Přesto řada psychiatrů si není jista efektivitou této medikace v léčbě návykových poruch. Všichni psychiatři používají v léčbě svých pacientů antipsychotika, anxiolytika a antidepressiva, ale trvalo určitou dobu, než je o účinku těchto léčiv přesvědčily klinické zkušenosti.(34)

Tab. 2. Anticravingové látky (11)

Opioidní systém	Antagonisté: naltrexon, nalfemen Agonisté/antagonisté: buprenorfin
Dopaminergní systém	D2 antagonisté?
Serotonergní systém	SSRI (= inhibitory uptake) – fluoxetin atp.
Serotonergní a noradrenergní systém (inhibitory uptake)	Bupropion; o jeho hodnotě v této indikaci pochybují např. Lüllmann a spol. (115)
Glutamatergní systém	Antagonisté: acamprosát

Tab. 3. Medikace užívaná v prevenci relapsu návykových poruch (34)

Návyková látka nebo potenciál k léčbě závislosti	Léčivo
Heroin	Metadon ¹ , buprenorfin ¹
Alkohol	Naltrexon ¹ , acamprosat ¹ , disulfiram ¹ , topiramát ²
Nikotin	Bupropion ¹ , náhradní terapie nikotinem ¹ , rimonabant
Kokain	Disulfiram ² , topiramát ² , modafinil ² , propranolol ² , baklofen ²
Potenciál pro použití při závislosti na kokainu nebo alkoholu	Rimonabant
Potenciál pro použití při závislosti na alkoholu	Ondansetron

¹ schválen v USA Food and Drug Administration (FDA) v této indikaci

² schválen FDA v jiné indikaci

Stejně jako byly prokázány určité znaky genetických predispozic k závislostem různých typů (11), dá se předpokládat, že i odpověď na anticravingovou léčbu se bude u jednotlivců různit. To je úkol farmakogenetiky, rozšířit poznatky o možných polymorfizmech a způsobech, jak jednotlivým pacientům přiřadit vhodnou léčbu.(34)

6. ZVLÁDÁNÍ BAŽENÍ – NEFARMAKOLOGICKÉ PŘÍSTUPY

Překonat bažení není rozhodně jednorázová záležitost. Bažení se může za různých okolností vracet a je třeba ho překonávat znovu a znovu. Úspěšné zvládnutí krize může dodat sebedůvěru a posloužit jako pozitivní zkušenost při zvládnutí podobných situací v budoucnu. Navíc bažení zpravidla po delší době abstinence slábne, takže se pak abstinence stává relativně snazší.

Je pravděpodobné, že pacient bude ke zvládnutí bažení používat jen některý z níže uvedených způsobů. Pro případ, že by ani osvědčený způsob ke zvládnutí bažení nestačil, nebo by nebyl v určité situaci použitelný, je výhodné mít k dispozici rozsáhlejší rejstřík alternativních postupů, jak bažení překonat. Dostatečně široký rejstřík, jak zvládat bažení, snižuje u závislých riziko recidivy.(6)

Toto rozdělení je přibližné, protože řada postupů spolu navzájem souvisí, překrývá a doplňuje se.

6.1. Postupy zaměřené na zlepšení sebeuvědomění

Dobrá schopnost sebeuvědomění a dobré vnímání vnějšího světa závislému umožňují rozpoznat blížící se nebezpečí, ať už přichází z vnitřního světa (např. v podobě bažení) nebo zvenčí (např. reklama na alkoholický nápoj nebo jiný spouštěč). Aby mohl člověk používat některé účinné postupy k překonávání závislostí, musí nejprve vnímat, že je jejich použití v dané situaci potřebné.

Schopnost vnímat okolí vede k lepší komunikaci a porozumění druhým lidem (a tak nepřímo i sobě), k realističtějšímu stanovování cílů a jejich snazšímu dosahování a lepšímu využívání dobrých možností, které okolí nabízí.(1)

Jedním z důvodů, proč někteří lidé neuvědou bažení jako faktor vedoucí k recidivě, může být okolnost, že bažení nedokáže dostatečně zřetelně vnímat a rozpoznat. I nedostatečně uvědomované bažení může být tak silné, že ovlivní myšlení i chování.

Rozpoznání bažení může usnadnit zlepšené vnímání těla a psychiky pomocí relaxačních, meditačních a psychoterapeutických technik. Sebeuvědomění prohlubuje také tělesné cvičení.(6)

Osvobozující může být už to, když si člověk uvědomí, že bažení trvá většinou krátce. Nejprostší rada je vydržet.

Dříve se při léčbě závislostí široce používalo averzivního podmiňování, kdy se spojovaly chuť a pach alkoholu s pocitem nevolnosti a zvracením vyvolaným léky. Ukázalo se, že tato technika byla u části pacientů efektivní, i když se žádný podmíněný reflex nevytvořil. Tito úspěšní pacienti si ale v situaci ohrožení záměrně vybavovali zkušenost s nevolností a zvracením a tím překonali bažení. Místo této metody se dnes pacientům doporučuje, aby si uvědomili negativní důsledky recidivy, např. kocovina, zdravotní problémy, potíže v rodině nebo problémy se zákonem. Jinou možností je připomenout si výhody abstinence.(6)

V obtížné situaci se doporučuje zpomalit, protože sebeuvědomění zhoršuje rychlé, automatické jednání.(36) Objeví-li se bažení nebo hrozí-li jiné impulzivní jednání, je dobré vybavit si semafor, na kterém svítí červená. To znamená stop, zastavit a uvažovat. Při oranžové se ptáme: Jaké možnosti se nabízejí a jaké mají tyto možnosti krátkodobé i dlouhodobé následky? Následuje výběr nejvýhodnější možnosti a vybavení si zelené, při které je třeba vybranou možnost uskutečnit a výsledek vyhodnotit.(1, 6)

6.2. Umění rozpoznat a vyhnout se spouštěčům (podnětům aktivujícím bažení)

Velice důležité je umět rozpoznat rizikové duševní stavy, které působí jako spouštěče.(6) Mezi rizikové duševní stavy patří hněv, smutek, úzkost, strach, deprese i lehkomyšlná radost. Rozpoznávání takových stavů a jejich lepší zvládnutí může předcházet bažení nebo ho mírnit. Pomáhá např. tělesné cvičení, relaxace, i to, že se závislý svěří apod. Vhodné je také psaní deníku.(36) Naopak pohoda, spánek, pocit smysluplnosti, sounáležitost s lidmi, kteří nejsou závislí, družnost, pocit, že někam patřím, klid, zodpovědnost,

úspěšnost v práci, vyrovnanost a ostražitost jsou bezpečné duševní stavy, u nichž se bažení neobjevuje.(6)

Užitečné je také rozpoznávání rizikových myšlenek typu „pro jedno napítí se nic nestane“ nebo „když se mi tak dobře abstinuje, tak nejsem závislý“. (36) Jestliže pacient dokáže odhalit tyto „pasti“, může o nich uvolněně přemýšlet, nalézt jejich trhliny a použít předem připravené odpovědi.(37)

Existuje několik podobných technik, založených na principu pasivního pozorování myšlenek a pocitů, aniž by na ně člověk reagoval. V józe se tato technika nazývá „antar mauna“, jinde „going with craving“ (volně přeloženo „sledování bažení“) nebo „surfing“ (člověk jakoby „surfuje“ na povrchu myšlenek). Jde o to, zaujmout postoj klidného diváka a nezúčastněného pozorovatele, který veškeré myšlenky i tělesné pocity vnímá uvolněně a nestranně, nereaguje na ně a nechá je zase odejít.(6)

Některým pacientům vyhovuje technika sebemonitorování, které spočívá ve vedení záznamů o jednotlivých epizodách bažení. Patří sem informace o době a situaci, kdy se bažení vyskytlo, délka trvání, intenzita (1-velmi slabé, 2-slabé, 3-střední, 4-silné, 5-velmi silné) a způsob jeho zvládnutí.

Významná je schopnost rozpoznat spouštěče v zevním prostředí a vyhnout se jim nebo se na ně připravit.(36)

Nejlepší způsob, jak spouštěče oslabit, je abstinovat, protože při abstinenci klesá síla bažení a tedy i reakce na spouštěče. A abstinenci napomáhá to, že se člověk, pokud to jde, alespoň těm nejsilnějším spouštěčům vyhýbá. Některé spouštěče se při abstinenci oslabí velmi rychle, ale jiné, zejména ty velmi silné, s nimiž se člověk setkává zřídka, mohou zůstat silné i po letech abstinence. Je třeba dodat, že mohou mít velmi individuální charakter.

Pokud k setkání se spouštěči dojde, řešením je tento kontakt omézt na nejmenší možnou míru a co nejrychleji ho ukončit, tedy uniknout z nebezpečné situace. To v praxi znamená např. nepřipustit delší rozhovor s bývalým známým, který bere drogy, vyhýbat se rizikovým místům, odejít z oslavy v práci, kde se pije alkohol nebo kouří atd.

Pro patologické hráče, ale i závislé na drogách nebo alkoholu, bývají častým spouštěčem peníze. V těchto případech je pacientům doporučováno, aby u sebe nenosili větší finanční částky. Vhodné je také např. posílat výplatu na

bankovní účet vázaný dvěma podpisy nebo uložit kreditní karty a vkladní knížky u důvěryhodné osoby.(6)

6.3. Úprava životního stylu

Typické nemoci životního stylu zahrnují přešponovaný životní styl, prázdný životní styl a chaotický životní styl.

U mnoha lidí vzniká bažení snadněji ve stresu, při únavě a při vyčerpání. Nevhodný a rizikový životní styl také často vede k nahromadění spouštěčů. K typickým prvkům rizikového životního stylu patří časté setkávání se spouštěči, trojsměnný provoz, nárazová a termínovaná práce, nadměrná přesčasová práce, nepřiměřený, nadměrný a příliš dlouho trvající stres atd. Je tedy na místě úprava životního stylu a někdy i změna zaměstnání. Lze doporučit např. dostatek spánku, pravidelnou stravu, bezpečné zájmy a záliby nesouvisející se zaměstnáním, relaxační techniky a jógu, systematické vytváření fungující sítě sociálních vztahů apod.

Může se stát, že závislost na alkoholu, drogách nebo patologické hráčství po léčbě přejde v přehnané věnování se práci (workaholismus). To vede k vyčerpání a zvyšuje riziko recidivy závislosti na alkoholu, drogách nebo patologického hráčství.(6)

Nebezpečný je také tzv. prázdný životní styl, kdy se člověk nudí a nemá dostatek činností a podnětů. Zmatený nebo chaotický životní styl znamená, že se střídají dlouhá období nadměrné aktivity a vyčerpání a dlouhá období nečinnosti.(6)

Sebeuvědomění většinou usnadňuje zpomalení a zhoršuje ho rychlé automatické jednání v časové tísní. (36) Vědomí časově omezeného trvání bažení může závislému pomoci lépe překonat krizi a motivovat ho k tomu, aby se pohyboval v bezpečném prostředí bez návykových látek.(6)

6.4. Odvedení pozornosti a přeladění

Jedná se o strategie často spontánně používané u lidí, kteří se pro návykovou nemoc ještě neléčili. Pomáhá např. napít se nealkoholického nápoje, udělat si

radost bezpečným způsobem, relaxace, koupel, sauna, luštění křížovek, domácí práce, kutilství, vycházka do přírody, četba a hudba(6), ovšem taková, která není spojena s návykovým chováním a která nevyvolává bažení.(36)

Někteří pacienti zahánějí rizikové myšlenky jídlem. V tomto případě je vhodné zvolit jídla dobře stravitelná, protože trávení je ve stresu oslabeno. Nevhodné jsou sladkosti, protože podle některých autorů mohou prudké výkyvy hladiny cukru negativně ovlivnit duševní stav.(36)

Jiný přístup spočívá ve vědomém rozhodnutí odložit jednání na později, zabavit se bezpečnou aktivitou, přitom nechat bažení dosáhnout svého vrcholu, ale s vědomím omezeného trvání bažení vydržet do doby, než bažení zvolna zmizí.(37) To souvisí s heslem Anonymních alkoholiků „abstinuj právě dnes“.(30)

Pomáhá i převedení pozornosti od rizikových podnětů k tělesným vjemům. Např. v nebezpečné situaci je možné použít následující postup.(36) :

- vnímat dotyk nohou a země
- uvědomovat si spontánní dýchání
- uvědomovat si myšlenky a pocity
- znovu si uvědomit dotyk nohou a země
- a teprve pak se rozhodnout, jak jednat

Podle některých pramenů z literatury někomu pomáhá i prosté mechanické počítání (např. počítání knih v místnosti). Podobně lze použít i autosugestivní formulí, mantru nebo modlitbu u těch, kteří jsou takové možnosti otevření.(6)

6.5. Relaxační a meditační techniky

Stres zvyšuje riziko vzniku bažení a snižuje schopnost mu čelit. Relaxace dokáže nepříjemné stavy vyvolané nadměrnou zátěží mírnit nebo je lépe zvládat. Relaxační a meditační techniky mohou napomoci vytvářet lepší životní styl, praktikované ve skupině přispívají k rozšíření sociálních vztahů a napomohou k lepšímu vnímání těla a psychiky, což je důležité při rozpoznání časných známek bažení.(6)

Stav relaxace může snížit reaktivitu na spouštěče. Například skupina závislých na alkoholu, kteří byli vystaveni pachu alkoholických nápojů, v relaxovaném

stavu dokázala spouštěč zvládnout bez vyvolání touhy po alkoholu. Jejich reakce byla porovnávána se skupinou pacientů, u kterých byla použita místo alkoholického nápoje minerální voda.(39)

Vyjdeme-li z toho, že dvě střetávající se fyziologické odpovědi se nemohou projevat zároveň, pak navození stavu relaxace inhibuje fyzické symptomy spojené s bažením a to je redukováno.(37) Relaxace snižuje stresem zvýšené svalové napětí, zvýšenou dechovou i tepovou frekvenci, zpomaluje metabolismus a aktivaci osy hypotalamus –hypofýza – nadledviny, snižuje činnost štítné žlázy, kožní galvanickou vodivost a frekvenci vln na záznamu elektrické aktivity mozku.(40)

Z používání relaxace v denním životě je zajímavá technika aplikované relaxace, kdy se rychle navozená relaxace použije v okamžiku krize. S touto technikou jsou dobré zkušenosti při léčbě úzkostných a panických stavů při léčbě bolesti.

(6) Využívání relaxace při zvládnání bažení lze přirovnat k používání relaxačních technik při léčbě bolesti. Samotná relaxační technika vždy bolest ani bažení neodstraní, ale zmírní úzkost a stres, které je provázejí, a učiní bolest (i bažení) zvládatelnější. V situacích, kdy není možná celková relaxace, lze také použít částečnou (diferencovanou) relaxaci, při níž se uvolní pouze některé části těla jako např. obličej nebo pravá ruka.(6)

Významnou zbraní při zvládnání bažení může být lidská představivost. Někomu např. pomůže představa tanku, který bažení drtí. Jinou variantou je, aby si pacient vybavil dobu, kdy si jak se říká „sáhl na dno“ a hned poté si představil sebe jako člověka, na kterého nemá bažení ani nejmenší vliv. Jde o techniku nazývanou také „keeping the memory green“.(37)

V relaxovaném stavu je užitečné aplikovat autosugestivní formule, např. „Abstinence je výhodná“ nebo „Žij zdravě“.(6)

Výzkumy prováděné u závislých na alkoholu referují o tom, že chronický stres zvyšuje riziko relapsu. Nejvíce jsou ohroženi ti, kdo disponují nedostatečnými dovednostmi, jak ho zvládat, a mají ve svém okolí malou podporu.(40)

6.6. Posilování motivace

Při léčbě návykových problémů bývá užitečnější zabývat se motivací, než uvažovat o „vůli“(38). Motivaci můžeme chápat jako stav připravenosti ke změně či touhy po ní, přičemž tento stav se v různých situacích a s časem proměňuje a lze jej ovlivnit.

Existuje několik fází, kterými lidé v průběhu změny procházejí. Je běžné, že člověk projde během procesu změny všemi fázemi několikrát, než dosáhne stability. Např. kuřák oběhne tzv. kolo změny (kruhový model změny) v průměru asi čtyřikrát, než se nakonec svého návyku úspěšně vzdá.(41)

Ve fázi prekontemplace daná osoba ještě nezačala o možné změně přemýšlet. Jsou to ti, kteří si nejsou vědomi dopadů svého chování, dále rebelové, kteří mají odpor k tomu, aby jim někdo říkal, co mají dělat nebo naopak ti, kteří nemají dostatek energie a zacílení a v neposlední řadě ti, kteří svůj problém racionalizují a mají tudíž spousty důvodů, proč problém vlastně není problém.(41) V této fázi je důležité vyvolat u pacienta pochybnosti o návykovém chování a pomoci pacientovi, aby lépe vnímal rizika a problémy.(38)

Ve fázi uvažování, neboli kontemplace, je pacient otevřen informacím a srovnávání pro a proti.(41) Úkolem terapeuta je pomoci pacientovi rozhodnout se pro změnu, připomínat důvody ke změně i rizika toho, kdyby nenastala.(38) Negativní motivace je o uvědomění si rizik nekontrolovaného jednání, včetně přímých i nepřímých následků v různých oblastech života. Pozitivní motivace znamená uvědomit si výhody abstinence (naprostá abstinence např. chrání před bažením vyvolaným návykovým chováním, poskytuje lepší možnosti pracovního uplatnění atd.). Důležité je vyhnout se pozitivním očekáváním od návykového chování.(36)

Po rozhodnutí pacienta řešit svůj problém, nabídne terapeut nejvhodnější jednání, jímž se dá pozitivní změny docílit a pomůže změnu uskutečnit.

Ve fázi udržování je třeba zachovat změnu a předcházet relapsu. To znamená doléčovat se, dlouhodobě se vyhýbat spouštěčům, vést přiměřený životní styl.(38) Užitečné je také využívání pomůcek, např. fotografie blízkých, kartička s výhodami abstinence a nevýhodami návykového chování, symboly abstinence jako ametyst, velbloud a jiné.(36)

Opravdovou zkouškou úspěchu je čas, to znamená mnohaletá trvalá změna. Jednotlivci ale budou cítit velice silné, neočekávané nutkání k relapsu, kterému neodolají. Někdy to spustí hra na testování sama sebe nebo přílišné uvolnění. Většinou se relaps nepříhodí automaticky, ale nastane pozvolna po prvním uklouznutí. Formulace „alespoň nějaký úspěch“ místo „prohra a propad“ je součástí pokusu o přerámování pokusu o změnu a může se stát motorem motivace pro příště.(41)

6.7. Sdílená starost, poloviční starost („sdílené bažení, poloviční bažení“)

Možnost svěřit se s nepříjemnými pocity při bažení a emoční podpora člověka, který nebere drogy, může zvládnutí bažení velmi usnadnit. Nejčastěji lze takto využívat individuální nebo skupinovou terapii. Pomoci mohou i příbuzní, členové svépomocných organizací a také různé formy telefonické pomoci.(6)

Prvním cílem všech typů terapií a poradenství je konfrontace, díky které je pacient schopen vidět svou situaci jasně. Konfrontace tedy přináší sebeuvědomění, které je prvním krokem ke změně.(41)

6.7.1. Svépomocné organizace

Svépomocné organizace typu Anonymních alkoholiků (Alcoholics Anonymous) Anonymní alkoholici (AA) je celosvětové svépomocné hnutí, zahrnující lidi, kteří mají problémy s alkoholem či jinými návykovými látkami nebo obecně se zdraví škodlivými návyky, a chtějí je překonat.(30)

Po vzoru AA vznikly organizace pracující na podobných principech, např. Al-Anon (pro manželky nebo partnerky závislých na alkoholu), Narcotics Anonymous (Anonymní narkomani), Gamblers Anonymous (Anonymní hazardní hráči), Overeaters Anonymous (Anonymní přejídači), Workaholics Anonymous (Anonymní workholici pro „závislé“ na práci). V menších městech, kde jiná svépomocná organizace než AA není, nebo v obtížném období, mohou např. závislí na nealkoholových drogách a patologičtí hráči navštívit setkání AA.(1)

Při vzniku svépomocné organizace Anonymních alkoholiků v roce 1935 stála zkušenost jednoho ze zakladatelů, který vyzoroval, že mu nabídnutí pomoci druhému pomohlo překonat krizi. Nabídnutí pomoci je dalším postupem, který se osvědčuje při zvládání bažení.

Všechny tyto organizace pracují na společném principu dvanácti kroků a jejich pomoc využívá mnoho lidí ve všech zemích světa.(6)

6.7.2. Dvanáct kroků

Prvním krokem v léčbě je přijetí bezmocnosti. Klíčovým znakem závislosti je fakt, že člověk není schopen důsledné kontroly nad užitím látky a dále není schopen predikovat a kontrolovat své chování, jakmile látku požije. Příčinou ztráty sebekontroly je onemocnění (závislost), jež nelze ovlivnit vlastním rozhodnutím, vůlí a morálním přesvědčením.

Závislí lidé obvykle takticky využívají různých obranných mechanismů, které je chrání před nazřením ničivých negativních důsledků užívání alkoholu a drog. Díky popření, racionalizacím, zlehčováním a jiným formám obran může závislý člověk jen obtížně vidět svůj život jasně a podnikat kroky ke změně. Závislý musí uznat negativní důsledky svého onemocnění a dospět k rozhodnutí abstinovat. Proces rozpadu obran mohou doprovázet pocity viny, studu a zlosti, které může zmírnit identifikace s lidmi, kteří mají podobný problém.

Cílem léčby nemůže být kontrolované užívání, ale jediné abstinence. Farmakologické působení psychoaktivních látek zvyšuje u závislých lidí pravděpodobnost spíše jejich nutkavého užívání než pokles jejich spotřeby. Pokusy kontrolovaně pít a užívat psychoaktivní látky navíc udržují závislé v chemickém způsobu řešení životních problémů a separují je také od střízlivých přátel a od společenství pracujících na principech 12kroků. Nutkání k užití substance se u závislých, kteří se snaží o kontrolovanou konzumaci, často ještě zvýší, protože samy tyto látky jsou spouštěči naléhavé potřeby pokračovat v užívání.

Jestliže závislý není schopen kontrolovat své chování s ohledem na tyto látky, kdo to bude dělat za něj? AA podporují závislé, aby uvěřili v existenci něčeho silnějšího, než jsou oni sami. Organizace typu AA se neváží k určitému

náboženství. Pro ty, kteří nevědí, jak k těmto otázkám přistupovat nebo jsou nepřátelští vůči všemu, co náboženství připomíná, může být vyšší silou např. láska, znalosti, tvořivost a spravedlnost.

Terapeuti 12stupňových programů na růstu pacientova uvědomění si svých motivací, typických reakcí na stres, zlost, odmítnutí a strach následků návykového chování. Podporováno je uvědomění si emocionálních stavů, postojů a jednání, které by mohly signalizovat počínající proces relapsu. Klienti jsou vedeni k sebekritice a nápravě chyb a ublížení, kterých se dopustili a převzetí odpovědnosti za svůj přístup k onemocnění od chvíle, kdy zjistí, že nemocí trpí.(10)

Desátý krok popisuje změnu k lepšímu ne jako jednorázovou záležitost, ale jako dlouhodobý, prakticky celoživotní úkol.

Filosofii i praktický přístup těchto organizací přibližují také následující hesla:

- Abstinovat právě dnes: je třeba ubírat se krok za krokem
- Nejdůležitější nejdříve: ze všeho nejdříve udržovat abstinenci. Tím se vytvářejí předpoklady k řešení problémů v různých oblastech života a dosahování dalších životních cílů.
- I tohle přejde: záležitosti, které zpočátku vypadají velmi nepříznivé se často vyřeší uspokojivěji, než člověk předpokládal.
- Abstinovat se dá.
- Dívej se na věci z dobré stránky.
- Napodobuj, až uspěješ: I když někomu mohou připadat osvědčené postupy používané při překonávání návykového problému podivné, vyplatí se je mechanicky napodobit. Vnitřně přijaty mohou být až později.
- Jde to snadno: Tato zásada vybízí k tomu, aby se člověk vyhýbal nadměrnému stresu a vedl rozumný životní styl.
- Předej to: Věci, které nelze změnit, je lepší přijmout a zbytečně se jimi nezabývat.(30)

6.7.3. Studie MATCH

Nejspolehlivější údaje o účinnosti AA přinesla studie MATCH z roku 1997. Smyslem studie bylo přiřadit optimální formu léčby na alkoholu různým podskupinám závislých. Porovnávány byly výsledky tří individuálních forem léčby: posilování motivace, kognitivně-behaviorální terapie a program založený na dvanácti krocích AA. Cílem posledně zmiňované formy léčby bylo připravit pacienta na spolupráci s AA. Autoři zkoumali, jak budou na uvedené formy terapie reagovat klienti s různými charakteristikami (zaujetí alkoholem, pohlaví, kognitivní postižení, motivace, podpora pití ze strany okolí a další). Ukázalo se, že všechny uvedené postupy byly s odstupem 12 měsíců efektivní, co se týče zvýšení počtu dní, kdy klient abstinoval, ale i dalších charakteristik. O něco lepší byly výsledky u těch, kteří absolvovali program založený na 12 krocích a nevykazovali známky psychopatologie.(43)

Kombinace profesionální pomoci a účasti v organizaci AA je signifikantně efektivnější než samotná účast na setkáních AA.(43)

7. CRAVING A MOŽNOSTI JEHO ZVLÁDÁNÍ U VYBRANÝCH ZÁVISLOSTÍ

7.1. Závislost na alkoholu

Závislost na alkoholu (alkoholizmus) je chronické, recidivující, často progredující onemocnění. Syndrom závislosti na alkoholu se u pacienta vyvíjí relativně dlouho.(44) Z hlediska návykového potenciálu se alkohol (ethylalkohol, ethanol) nachází někde uprostřed mezi „tvrdými“ návykovými látkami.(2)

Česká republika patří dlouhodobě v celosvětovém žebříčku mezi státy s nejvyšší spotřebou alkoholu, resp. alkoholických nápojů. V přepočtu na 100% alkohol to již řadu let představuje průměrnou spotřebu téměř deseti litrů na jednoho obyvatele za rok. Časný začátek konzumace u dětí a adolescentů je závažný rizikový faktor pro vznik závislosti nejen na alkoholu, ale také na jiných návykových látkách. Nadměrná pravidelná konzumace alkoholických nápojů (abúzus) se u nás týká přibližně 25% dospělé mužské populace a 5% žen. V průmyslově vyspělých zemích představují lidé závislí na alkoholu 30-40% z celkového počtu pacientů psychiatrických lůžkových zařízení, v naší zemi jsou tato čísla v některých psychiatrických léčebnách ještě vyšší.(10, 11)

7.1.1. Mechanismus účinku, akutní intoxikace

Pro účinek etanolu na CNS se nedá uvést jednoduchý mechanismus. Zdá se, že v popředí stojí inhibiční působení na glutamátový receptor NMDA-subtypu (114). NMDA je ligandem řízený iontový kanál, kterým po aktivaci glutamátem mohou proudit do buňky ionty Na^+ a Ca^{2+} . Alkohol tedy tlumí presynaptický vstup vápníku do nervových zakončení a tím uvolňování neurotransmiterů, jeho zneužívání může vést k zvýšení počtu kalciových kanálů – po odnětí je tedy uvolňování neurotransmiterů zvýšené.(46)

Akutní intoxikace CNS alkoholem se projevuje většinou jako prostá (nekomplikovaná) opilost. Při nižších dávkách a na začátku konzumace se působení alkoholu projevuje stimulačně. Při rychlé konzumaci vyšších dávek

alkoholu a při déle trvající nepřerušené konzumaci dochází k projevům hlavního efektu alkoholu na CNS, jímž je útlum.(11)

7.1.2. Závislost, tolerance, odvykáací stav

Škodlivé užívání je způsob užívání alkoholu, který vede k poškození zdraví a předchází vlastní závislosti na alkoholu. Přechod od škodlivého užívání k závislosti probíhá většinou poměrně nenápadně, typické jsou „postupné“ změny: zvyšování tolerance vůči alkoholu, ztráta kontroly nad jeho užíváním, postupné zanedbávání jiných potěšení a zájmů. Současně dochází ke změnám v myšlení a chování, které se postupně mohou fixovat a způsobit osobnostní změny. Jde o adaptační mechanismus, kterým alkoholik reaguje na konflikty a problémy vyvolané jeho pitím. Těmito tzv. „alkoholickými obranami“ alkoholik zakrývá, později vysvětluje a obhajuje („racionalizuje“) pití.(11)

Příznakem rozvinuté závislosti bývá výrazná změna tolerance (snížení schopnosti metabolizovat alkohol), poruchy paměti a výskyt odvykáacích příznaků během několika hodin až dní po ukončení (přerušení) konzumace alkoholu, mezi které typicky patří třes rukou (celého těla), pocení, závratě, poruchy stability a koordinace pohybů, úzkost, psychomotorický neklid, přechodné halucinace, nauzea či zvracení, bolesti hlavy, tachykardie, hypertenze, pocity slabosti a poruchy spánku. Pokud nedojde ke komplikacím, odeznívá odvykáací stav obvykle během čtyř až pěti dnů, ale některé příznaky (nespavost, vegetativní potíže, úzkost) mohou přetrvávat ještě několik měsíců. Jako komplikace mohou nastat křeče nebo život ohrožující stav s deliriem, který se projevuje např. poruchami vědomí, halucinacemi, bludy, hrubým třesem, výrazným neklidem a poruchami vegetativních a metabolických funkcí. (10)

Při chronickém abúzu alkoholu dochází k reaktivní zvýšené excitabilitě neuronů. Náhlé vysazení alkoholu vede k jejich následné hyperexcitaci projevující se klinicky jako odvykáací stav, jehož součástí je craving, tedy touha (bažení, dychtění) po alkoholu, které je tak silné, že jej pacient není schopen ovládnout. Adaptačním mechanismem, navozujícím hyperexcitaci, je snížení inhibičního působení kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a současné zesílení excitačního působení glutamátu a zvýšení aktivity kalciových kanálů.(10)

7.1.3. Krátká intervence, odvykací léčba, projekt MATCH

V případě škodlivého užívání může být vysoce efektivní krátká intervence, jejímž smyslem je upozornit pacienta na zdravotní rizika škodlivého užívání v situaci, kdy má dotyčný ještě schopnost přerušit nebo omezit pití alkoholu, protože u něj dosud nedošlo ke ztrátě kontroly užívání. Časnou intervencí v případě závislosti na alkoholu (kterou provádí většinou odborník – adiktolog) je zejména psychoterapeutická intervence s cílem motivovat pacienta k brzkému zahájení odvykací léčby.

Léčba odvykacího stavu spočívá v korekci poruch elektrolytové rovnováhy, dostatečné hydrataci a farmakoterapii. Používají se nejčastěji benzodiazepiny se středním biologickým poločasem (chlordiazepoxid, oxazepam, lorazepam), či klomethiazol (Heminevrin). V predelirantním stavu, event. nižší intenzitě příznaků deliria je možno použít neuroleptikum tiaprid (Tiapridal). Vhodné je podávání multivitaminů, thiaminu a kyseliny listové.(11)

Vzhledem k tomu, že závislost na alkoholu je chronické onemocnění, zvládnutí odvykacího stavu je jen začátkem vlastní odvykací léčby.

Dominantní roli v léčbě závislosti na alkoholu v České republice hraje psychoterapie. Většinou je používána skupinová, dynamicky orientovaná psychoterapie. Terapeutický program lůžkových zařízení často používá principy terapeutické komunity.(10)

Ve velké randomizované klinické studii (44) MATCH (Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity) byly porovnávány tři koncepčně rozdílné terapeutické přístupy – práce s motivací (Motivational Enhancement Therapy, MET), příprava na účast ve společenství Anonymních alkoholiků (Twelve-Step Facilitation, TSF) a kognitivně-behaviorální terapie (Cognitive Behavioral Therapy, CBT). Mezi jednotlivými přístupy nebyly zaznamenány zásadní rozdíly z hlediska počtu prosperujících pacientů. Rozdíly byly zaznamenány ve spektru jednotlivých typů pacientů. Závislí s velmi vysokou spotřebou alkoholu a výraznou somatickou komorbiditou vykazovali lepší výsledky při použití KBT a TSF, u kterých byly skupinové terapie častější než u MET. MET vykazovala lepší výsledky u pacientů s agresivním chováním a hostilnými projevy při vstupu do léčby. U pacientů s duálními poruchami (úzkostná porucha, deprese) byla

nejúčinnější KBT. TSF, využívající podpůrné skupiny na principu Anonymních alkoholiků, byla nejúčinnější u pacientů se sociogenními vzorci abúzu alkoholu, u kterých hrála významnou roli pijácká parta. Všechny tři typy terapií vykazovaly vyšší účinnost při kombinaci s farmakoterapií.(44)

7.1.4. Farmakoterapie v léčbě závislosti na alkoholu

Při léčbě závislosti na alkoholu má farmakoterapie podpůrný význam, není metodou první volby.(44)

„Ekonomickým“ důvodem výrazně nižšího podílu farmakoterapie při léčbě alkoholové závislosti v ČR je skutečnost, že léky, specificky užívané při této léčbě, si musí pacient plně hradit sám – bez jakéhokoli příspěvku zdravotní pojišťovny.(10)

Disulfiram

Již od roku 1948 se v léčbě používá disulfiram (Antabus), jehož účinek spočívá v senzitivaci, tedy zvýšení vnímavosti organismu vůči účinkům alkoholu. Jestliže dojde k požití alkoholu po aplikaci senzitivujícího farmaka, následuje výrazná vegetativní reakce organismu, projevující se kolísáním krevního tlaku, tachykardií, zrudnutím v obličeji, bolestmi hlavy, nauzeou, případně zvracením a obtížným dýcháním.(11) Disulfiram působí jako inhibitor aldehyddehydrogenázy, čímž zasahuje do metabolismu ethanolu v místě, kde by se měl acetaldehyd přeměnit na acetát. (Ethanol se metabolizuje na acetaldehyd a ten je dále oxidován na acetát.)U pacienta se proto rozvinou toxické projevy acetaldehydu.(4) Disulfiram nepůsobí specificky na snížení cravingu, přesto může „zápas“ s nutkavou touhou napít se usnadnit.(34) Disulfiram je vhodný pouze tam, kde závislý usiluje o abstinenci. Preparát může pomoci překonat stereotypy a pijácké rituály a v kombinaci s psychoterapií usnadnit vytvoření nových vzorců chování. Je nutné, aby léčba disulfiramem probíhala pod odborným dohledem a byla součástí širší léčebné strategie.(44) K dispozici jsou údaje o kombinaci disulfiramu s acamprosatem. Výsledky ve skupině, léčené touto kombinací léků, byly lepší, než při monoterapii. Nevyskytly se žádné závažné nežádoucí reakce.(44, 49)

Anticravingová léčba

Zásadní průlom ve farmakoterapii závislosti na alkoholu přispívající k vyšší úspěšnosti odvykací léčby představuje zavedení „anticravingových“ léků. Za prokazatelně účinné jsou považovány acamprosat a naltrexon.(10)

Na základě metaanalýz se uvádí, že s ročním odstupem se za pomoci anticravingové medikace zvýší počet abstinujících o 9%. Z toho je zřejmé, že na anticravingové léky nelze spoléhat jako na jedinou léčbu (metodu volby), ale jejich podávání je nutno kombinovat s jinými postupy. V případě recidivy se nedoporučuje anticravingové léky vysazovat, protože usnadňují zastavení recidivy.(44)

V České republice je acamprosat registrován od roku 1998 pod názvem Campral tablety firmy Merck Santé. Naltrexon byl v USA registrován v roce 1994 v indikaci léčby chronické závislosti na alkoholu, záhy byl registrován i v dalších zemích, v České republice v roce 2003 pod označením ReVia tablety firmy Torrex Pharma.(50)

Acamprosat

Acamprosat (calcium acetylhomotaurinát) je chemicky blízký gama-aminomáselné kyselině (GABA). Přesný mechanismus účinku není znám.(46) Působí agonisticky na GABA A+B receptory a inhibičně na excitační aminokyseliny, jako je glutamát. Snižuje influx kalcia do neuronů a dochází rovněž ke zvýšení koncentrace serotoninu v CNS a antagonizaci noradrenergní aktivity.(51, 52)

Po vysazení dlouhodobě požívaného alkoholu dojde k dysbalanci mezi excitačním a inhibičním neurotransmitterovým systémem s převahou excitační komponenty, což vede k abstinenčním projevům a později k žádostivosti (cravingu) po alkoholu. Posílení inhibice GABA a potlačení účinku excitačních aminokyselin acamprosatem obnoví homeostázu.

Indikací je středně těžká až těžká závislost na alkoholu s cílem potlačit nutkání (žádostivost) na alkohol a předejít relapsu alkoholizmu v rámci komplexní léčby spolu s psychoterapií.(51) Podávání acamprosatu je kontraindikováno při renální insuficienci a při přecitlivělosti vůči této látce. O podávání acamprosatu těhotným a kojícím ženám není dostatek údajů. Neměl by se podávat dětem a mladistvým do 18 let a osobám starším 65 let.(46) Tato látka neovlivňuje

výrazně kardiovaskulární, respirační, gastrointestinální ani renální systém, což umožňuje jeho podávání i osobám, u kterých je činnost uvedených systémů porušena následkem chronického abúzu alkoholu. Při současné konzumaci alkoholu nedochází k negativní reakci, acamprosát nemá nebezpečný „antabusový“ efekt.(10) Nepříznivé ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje nebylo dosud popsáno, přesto by měl pacient vykonávat tyto činnosti až po souhlasu lékaře, vydaném na základě sledování individuální reakce pacienta.(46)

Nežádoucí účinky bývají mírné a přechodné. Nejčastěji se vyskytují nežádoucí účinky gastrointestinálního charakteru (průjem, nauzea, zvracení, bolesti v břiše) cca u 25% léčených. Méně obvykle byly zaznamenány kožní exantémy a pruritus (9%). Zřídka se objeví zmatenost nebo poruchy spánku. V dlouhodobých klinických sledováních nikdy nebyl zjištěn náznak vzniku závislosti na acamprosátu.(46, 52)

Dávkování u pacientů nad 60kg činí 3krát denně po 600mg acamprosátu (tj.3krát denně po 2 tabletách přípravku Campral), pacienti o hmotnosti nižší než 60kg užívají denně 1200mg rozděleně do tří jednotlivých dávek (tj. 2 tablety přípravku Campral ráno, 1 tabletu v poledne, 1 tabletu večer). Léčba se má zahájit co nejdříve po ukončení odvykací fáze terapie ve spojení s dalšími léčebnými postupy. Doporučená doba terapie je 1 rok. V léčbě se doporučuje pokračovat i v průběhu případných relapsů.(46)

Acamprosát se po perorálním podání absorbuje pozvolna a relativně pomalu se značnou interindividuální variabilitou. Většina látky se absorbuje do 4 hodin po podání a rovnovážného stavu se dosahuje po 7 dnech pravidelného podávání. Současný příjem potravy snižuje absorpci zhruba o 20%. Acamprosát se naváže na plazmatické bílkoviny, proniká hematoencefalickou bariérou, nemetabolizuje se a vylučuje se močí v nezměněné formě.(46)

V experimentu na potkanech, závislých na alkoholu, acamprosát se zřetelnou závislostí na velikosti podané dávky snižuje spontánní příjem alkoholu bez ovlivnění celkového příjmu tekutiny.(51)

V roce 1996 byly shrnuty výsledky z 11 dvojitě slepých placebem kontrolovaných studií, zahrnujících 3 338 léčených alkoholiků po dobu 3-12 měsíců. 45% léčených dokončilo tyto studie, z toho 50% při léčbě acamprosátem a 40% při podávání placeba. Acamprosát byl účinnější než

placebo podle počtu abstinujících (64% vs. 54%) i podle počtu dnů abstinence (49% vs. 40%), všechny rozdíly byly vysoce statisticky významné. Pokud byl vzat úvahu časový faktor, pak po 180 dnech sledování zůstalo abstinujícími 35% při léčbě acamprosatem a 25% při podávání placebo a po 360 dnech 33% v acamprosátové skupině a 21% v placebové skupině. Rozdíly v účinnosti acamprosatu vůči placebo podle tohoto parametru byly pozorovány již od 1. měsíce terapie.(51)

Na oddělení pro léčbu závislostí Psychiatrické léčebny Bohnice byla provedena předběžná studie, v níž jde o možnost použít acamprosát ke zvládnutí akutní epizody cravingu. Psychologický craving (po určité době abstinence, nikoliv při recidivě nebo v období odvykacích obtížích) mívá často prchavý charakter a z klinické praxe je zřejmé, že epizoda cravingu nepřesáhne 10 minut. Vzhledem k tomu, že preparát je k dispozici v enterosolventních tabletách a do nástupu účinku může uplynout poměrně dlouhá doba (navíc je poměrně drahý), nabízí se možnost lék rozkousat a nechat rozpustit pod jazykem. Studie se zúčastnilo 15 mužů (průměr 39 let), každý dostal 1 tabletu přípravku Campral (který je u nás dostupný) a tištěnou informaci o jejím použití. Z 19 epizod cravingu bylo sublinguální podání acamprosatu 2krát neúčinné, 5krát slabě účinné, 6krát středně účinné, 4krát silně účinné a 2krát velmi silně účinné. Dále pacienti uvedli, že acamprosát 1krát bažení nezkrátil, 3krát mírně zkrátil, 4krát středně zkrátil, 7krát silně zkrátil, 2krát velmi silně zkrátil a 2krát toto nebylo zodpovězeno. Zásadní námitkou proti jasně pozitivním výsledkům je možnost placebo efektu a odvedení pozornosti od bažení směrem k aplikaci léku. Cílem studie je podnítit důkladnější výzkum na dané téma. Efektivní léčba cravingu vyžaduje preparát s rychlým nástupem účinku, který umožní rychlé zvládnutí bezprostřední krize.(53)

Naltrexon

Naltrexon je kompetitivním antagonistou opiátových receptorů, který blokuje účinky endogenních i exogenních opioidů. Zdůvodněním jeho použití u alkoholových závislostí je blokáda účinku endorfinů, uvolněných po akutním požití alkoholu.(50) Agonizací opiátových receptorů dochází k dezinhibici dopaminových neuronů (prostřednictvím vmezeřených GABA interneuronů). Uvolněný dopamin je podkladem mechanismu „odměny/posílení“ po

alkoholu.(54) Naltrexon tedy blokuje opioidní receptory, brání uvolnění dopaminu a pocitu „odměny/posílení“ po akutním požití alkoholu a tímto mechanismem by měl redukovat příjem alkoholu.(50)

Mezi nejčastější nežádoucí účinky po jeho podání patří nauzea, bolest hlavy, deprese, závratě, únava, nespavost či naopak ospalost a úzkost.(55) Dále se mohou vyskytnout kožní vyrážky, svalové a kloubní bolesti, zácpa, průjem, pocení, zvýšení krevního tlaku a některé další projevy, které jsou obvykle slabé a přechodné.(46, 55)

Podávání naltrexonu je kontraindikováno při těžkém selhání jater a ledvin, akutní hepatitidě, v průběhu těhotenství a v období kojení, dále pro pacienty užívající opioidní analgetika (léčiva obsahující opiáty) a pacienty s pozitivním toxikologickým vyšetřením na opioidy a akutními abstinenčními symptomy.

Obvyklá denní dávka naltrexonu je 50 mg p.o.(50), tj. 1 tableta přípravku ReVia jedenkrát denně.(46) Naltrexon je možno podávat každý den v dávce 50mg nebo třikrát týdně – pondělí 100mg, středa 100mg a v pátek 150mg jednorázově.(50) Nejkratší doporučená délka léčby jsou 3 měsíce, ale může být v závislosti na klinických výsledcích prodloužena.(46)

Ze zažívacího traktu se naltrexon rychle a úplně absorbuje a následuje ve velkém rozsahu přeměna „first pass“ mechanismem na hlavní metabolit 6-beta-naltrexol. Biologická dostupnost je 20%. Stupeň vazby na plazmatické bílkoviny je asi 21%. Vylučuje se především ledvinami.(46) Vylučovací poločas naltrexonu činí 4 (1-10) h a jeho hlavního biologicky aktivního metabolitu 6-beta-naltrexolu 13 h. Rozhodující pro klinické použití je poločas disociace z opiátových receptorů, který činí 3-4 dny.(50)

Preklinické zvířecí pokusy ukázaly, že podávání naltrexonu snižuje příjem alkoholu u různých zvířecích druhů v závislosti na dávce. Naltrexon je účinný nejen pro snížení příjmu alkoholu, ale i v redukci relapsů a cravingu.(56) Animální studie však prokázaly i určité záludnosti: endorfiny se zvyšovaly v mozcích zvířat i podmíněně, např. v závislosti na prostředí. Dlouhodobé podávání naltrexonu vedlo k up-regulaci opiátových receptorů, místo předpokládané down-regulace. V některých zvířecích pokusech došlo k neočekávanému zvýšení příjmu alkoholu po dlouhodobém podávání naltrexonu.(50)

Několik studií se zabývalo účinkem léčby naltrexonem (v porovnání s placebem) v kombinaci s některou formou poradenství či psychoterapie v rámci prevence relapsu. Relaps může být „odstartován“ stresem, různými spouštěči nebo také tzv. priming efektem, tedy malým množstvím alkoholu, nebo jiným nespecifickým faktorem. Skupiny pacientů užívajících naltrexon, vykázaly nižší počet relapsů, ale obvykle není znám důvod, kvůli kterému k relapsu došlo.(34)

Následující příklad laboratorní studie s podáním naltrexonu před požitím alkoholu dokládá efekt první malé dávky alkoholu na craving. Závislí na alkoholu, kteří nepodstupovali v době pokusu léčbu, byli premedikováni buď naltrexonem nebo placebem. Poté byla oběma skupinám podána malá dávka alkoholu. Ti, kteří dostali naltrexon, vykazovali nižší míru cravingu a craving se také významně nezměnil po podání první dávky alkoholu. Pacienti ze skupiny, která dostala placebo, zaznamenali vyšší míru cravingu a po požití malého množství alkoholu se míra cravingu významně zvýšila. Zaznamenaný craving dobře koreloval s návykovým chováním (pitím), protože po první dávce alkoholu měli všichni zúčastnění možnost volby: další alkoholický nápoj nebo peníze. Členové placebo skupiny si vybírali alkoholický nápoj častěji než ti z naltrexonové skupiny. Pokud členové naltrexonové skupiny pili, dělo se tak méně často a pomaleji než ve srovnávací skupině.(57) Důležitý je také tzv. „timing“. Pokud jednotlivec začne pít alkoholické nápoje jeden za druhým, účinek naltrexonu se nedostaví, avšak pokud po prvním napití zařadí přestávku (cca 40 min), bude naltrexon efektivní.(58)

Ve 14 dvojitě slepých studiích trvajících 12-52 týdnů u 2 498 nemocných s alkoholovou závislostí byl naltrexon ve většině srovnání s placebem účinnější v preventivní léčbě alkoholizmu podle počtu relapsů (pozitivní výsledky 10/13 studií), počtu dnů s porušením abstinence (7/10 studií), v počtu alkoholických nápojů ve dnech s alkoholem (6/8 studií) a v polovině studií ve snížení cravingu. Dosažené zlepšení přetrvávalo jen do 1-6 měsíců po ukončení léčby. Na naltrexon lépe reagovali nemocní s rodinnou přítěží alkoholizmem a vysokou intenzitou cravingu.

Naltrexon je důležitou součástí komplexní léčby pacientů závislých na alkoholu v kombinaci s psychoterapií. Jeho terapeutický účinek se dostavuje především

u motivovaných nemocných, kteří pokračují v léčbě i po prvním porušení abstinence.(50)

Srovnání naltrexonu a acamprosatu

Existuje řada studií, které srovnávají účinnost a bezpečnost léčby acamprosatem a naltrexonem a také léčbu těmito dvěma látkami současně. Acamprosát se zdá být účinný zvláště tehdy, je-li cílem léčby dosažení abstinence, zatímco naltrexon je vhodný zejména ke kontrole spotřeby alkoholu. Obě látky jsou bezpečné a dobře tolerované.(59)

Více studií se věnovalo také otázce, zda u pacientů se slabým efektem léčby jde o senzitivaci dopaminergického systému odměny ve spojení s apetitivní reakcí na podněty spojené s alkoholem. Blokáda opioidergické stimulace uvolnění striatálního dopaminu naltrexonem a behaviorálním tréninkem posilněné vyhasnutí odpovědí souvisejících s drogou mohou být nápomocné pro pacienty s automatickým chováním vůči podnětům souvisejícím s alkoholem a s vysokým rizikem relapsu.(9)

Také podávání naltrexonu současně s acamprosatem se jeví jako efektivní a bezpečná možnost, zejména u pacientů, u nichž se monoterapií nedocílilo dostatečné odpovědi. Nejčastějšími nežádoucími účinky je nauzea a průjem, žádné závažné projevy nebyly pozorovány.(60)

V roce 2006 byly zveřejněny výsledky studie, ve které si vědci položili otázku, jaký je vztah mezi aktivitou osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a účinkem anticravingové léčby v prevenci relapsu. U 160 pacientů byly měřeny plazmatické hladiny adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a kortizolu. Ve skupině pacientů, kteří dostávali placebo, poklesly hladiny ACTH a kortizolu už v počátcích abstinence. Léčba acamprosatem a/nebo naltrexonem zvýšila hladinu ACTH a kortizolu, což naznačuje možnou souvislost s anticravingovým účinkem těchto látek a jejich efektem v prevenci relapsu.(61)

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Látky tohoto typu (např. fluoxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram, paroxetin) se po svém zavedení do klinické praxe rychle staly hojně využívanými antidepresivy.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici zpětného vychytávání serotoninu ze synaptických štěrbin zpět do nervových zakončení. Specificky se vážou na proteinový transportér v membránách serotoninergních nervových buněk, a tak po uvolnění serotoninu do synaptických štěrbin zůstává větší množství serotoninu k dispozici pro působení na 5-HT receptory.(4)

Přesná role serotoninu u alkoholizmu je nejasná. Podle jedné teorie je závislost na alkoholu spojena s deficitem serotoninu v mozku, jiná teorie říká, že serotonin buď přímo ovlivňuje posilovací účinek alkoholu a jiných návykových látek nebo působí nepřímo, prostřednictvím neurotransmiteru dopaminu. Další možností je, že nízká hladina serotoninu vede k impulzivnímu jednání, což zahrnuje neschopnost kontrolovat příjem alkoholu. Abnormality v serotoninergním systému také mohou přispívat k úzkosti, což pak může vést k „samoléčení“ se alkoholem.(62)

Výsledky studií se zástupci SSRI v léčbě alkoholové závislosti se poněkud liší, ale ukázalo, že SSRI mohou zlepšit výsledky léčby u těch závislých, kteří trpí depresí. Při porovnání efektu 16-týdenní léčby fluvoxaminem, citalopramem nebo psychoterapií za randomizovaných podmínek byly oba SSRI v dosažení abstinence výrazně efektivnější než psychoterapie. Citalopram výrazně snižoval i alkoholový craving.(63)

Klinické studie prokázaly anxiolytickou účinnost agonistů serotoninových 5-HT receptorů.(4) Z těchto látek je předmětem zájmu výzkumníků buspiron a ondansetron. Výzkum zaměřený na použití ondansetronu u závislých na alkoholu došel k závěru, že tato látka je schopná redukovat pití zvláště u skupiny závislých, kteří začali pít už v mladém věku a v jejichž rodině se vyskytoval alkoholizmus.(64)

Další léčiva

Z dalších léčiv byl studován např. topiramát a valproát. Valproát se zkoušel v prevenci relapsu u závislosti na alkoholu a kokainu. V nedávné dvojité slepé placebem kontrolované studii valproátu v prevenci relapsu u alkoholové závislosti začalo znovu užívat alkohol menší procento pacientů léčených valproátem.(65)

7.2. Závislost na nikotinu

Závislost na nikotinu je chronické, recidivující onemocnění, které zkracuje život polovině kuřáků v ČR v průměru o 15 let.(66) V České republice umírá na následky kouření každý 6. člověk, ročně jde na vrub kouření kolem 18 000 úmrtí, tedy přibližně 50 lidských životů denně. V EU je kouření příčinou 26% úmrtí na rakovinu a 15% všech úmrtí.(67)

7.2.1. Mechanismus účinku, účinky

Jedinou návykovou látkou ze 4-5 tisíc složek tabákového kouře či v tabáku jako takovém je toxický rostlinný alkaloid nikotin.(11) Při kouření se nikotin uvolňuje do kouře a sliznicí dýchacích cest se rychle a dobře se vstřebává. Vrchol hladiny v krvi je při kouření cigarety asi za 10 minut. Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci přenosu vzruchů na gangliích sympatiku i parasympatiku v nižších dávkách, ve vyšších dávkách přenos blokuje. Na gangliích i v CNS účinkuje nikotin na N cholinergních receptorech, subtypy jsou různé (2) a jejich stavba je geneticky podmíněna.(66) Nikotin je liposolubilní a dobře proniká hematoencefalickou bariérou. Stimuluje CNS, aktivuje dopaminergní systém (prokázáno v oblasti nucleus accumbens), zvyšuje vylučování endogenních opioidů a také glukokortikoidů. V krvi kuřáků jsou prokazatelně nižší hladiny HDL, vyšší hladiny C-reaktivního proteinu, fibrinogenu homocysteinu a počty bílých krvinek. Oxid uhelnatý vznikající nedokonalým spalováním se vazbou na hemoglobin podílí na nedostatečném okysličení tkání, včetně srdečního svalu. (např. 116).

Nikotin vyvolává mírnou euforii, zlepšuje pozornost a zapamatování, zkracuje reakční dobu. Stimulace ganglií sympatiku a vylučování adrenalinu z dřeně nadledvin zvyšuje krevní tlak a srdeční frekvenci, což může u disponovaných pacientů vyvolat záchvaty anginy pectoris a zhoršení hypertenze. Stimulace ganglií parasympatiku zvyšuje motorickou aktivitu střev.(2)

7.2.2. Tolerance, závislost, odvykací stav

Tolerance se vyvíjí rychle, už za několik dní, rychleji u periferních než centrálních účinků, patrně desenzitizací N receptorů, zároveň se ale zvyšuje jejich počet.(2)

Závislost na tabáku má dvě složky: psychickou a fyzickou závislost na nikotinu. Psychickou závislostí kouření začíná, u nás bohužel nejčastěji kolem 14 let.

Obecně lze říci, že na nikotinu je závislý ten kuřák, který kouří nejméně 10 – 15 cigaret denně a první si zapaluje do hodiny po probuzení.(66) Udává se i méně.

Mezi hlavní abstinencií příznaky při vzniklé závislosti patří především nezvladatelná touha po cigaretě (craving), nervozita, podrážděnost, změny nálady, smutek a deprese, nesoustředěnost, poruchy spánku, únava. Abstinencií příznaky se objevují řádově za několik hodin po poslední dávce nikotinu (11) a trvají asi 2 – 3 týdny, ale „touha“ po cigaretách trvá podstatně déle.(2) Bažení bývá nejsilnější první týden, ale může se opakovaně objevovat i po letech abstinence.(6)

7.2.3. Krátká a psychobehaviorální intervence

I když naprostá většina kuřáků zkusí přestat bez cizí pomoci, úspěšnost těchto pokusů bez asistence je nízká. Kouření je relabujícím onemocněním a i mezi kuřáky, kteří zkoušejí přestat, je počet relapsů vysoký. Přirozené populační procento těch, kdo úspěšně přestanou kouřit, bývá ročně kolem 2%, hodnoceno dlouhodobě v populaci s dobrou kontrolou tabáku.(68) V ČR kouří cca 30% dospělé populace, tedy přes dva miliony osob. Asi 60 -70% z nich, tedy přes 1,5 milionu, si přejí přestat.(69)

Kouření je především naučené chování, které si kuřák fixuje většinou mnoho let. Proto si musí přát přestat kouřit a rozhodnout se sám k aktivní změně. Tato změna chování trvá řádově měsíce či léta, průměrné období problémů bývají tři měsíce, do tří měsíců se také odehraje většina relapsů, tedy návratů ke kouření.(70)

Jaké jsou tedy možnosti pomoci těm, kteří se rozhodli přestat kouřit a co lze udělat pro ty, kteří tento zájem a motivaci dosud nemají?

Při krátké intervenci a léčbě závislostí na tabáku se používají podobné postupy jako při léčbě jiných závislostí, např. posilování motivace, léčba odvykacího stavu a substituční léčba nikotinem, anticravingová léčba antidepresivy a psychoterapie.(71)

Psychobehaviorální intervence

Psychosociální závislost znamená potřebu v určitých situacích mít v ruce cigaretu, pohrávat si s ní. Tady spočívá léčba v psychobehaviorální intervenci, která rozbije zažitý stereotyp, vazbu určité situace na kouření cigarety. Pro pacienta to znamená připravit si nějakou náhradní činnost pro situace, kdy nejčastěji kouřil. Příkladem může být cigareta u kávy, jejíž stereotyp chuti a vůně rozbije např. přidání mléka nebo podávání v jiném hrnečku. Závislost na nikotinu vzniká zmnožením receptorů, citlivých na nikotin, v mozku. Jejich počet se během života už nezmenší, a tak většina závislých nemůže být příležitostnými kuřáky.(11) Proto je třeba naučit se rozpoznávat zdánlivě nevýznamná rozhodnutí, vyhýbat se rizikovým situacím a doporučuje se také změna životního stylu. To znamená více pohybu, dostatek spánku, zvýšit příjem nealkoholických nápojů, aktivně odpočívat a relaxovat, protože při stresu se u kuřáků zvyšuje riziko recidivy.(71)

Svépomocné tištěné materiály poskytující rady, jak skončit s kouřením nejsou bez užitku, ale jsou méně účinné než osobní podpora, tedy konzultace s odborníkem.(72)

Individuální nebo skupinovou terapii by měl poskytovat specialista na léčbu závislosti na tabáku. Je to dlouhodobý program, čím delší a intenzivnější, tím účinnější, při současné aplikaci farmakoterapie lze dosáhnout abstinence u 10-30% kuřáků.(73)

V ČR vznikají od roku 2005 specializovaná Centra pro léčbu závislosti na tabáku, a to tak, aby území ČR bylo pokryto rovnoměrně. Jejich cílem je působit jako terapeutické, diagnostické a edukační pracoviště. Konzultace jsou poskytovány také na telefonní lince pro odvykání kouření a prostřednictvím on-line poradny. Bližší informace na internetu.(67) Přístup k telefonní lince pomoci pravděpodobně zvyšuje podíl těch, kteří skončí s kouřením.(74)

Psychobehaviorální intervenci je možné rozdělit na tzv. krátkou intervenci (měli by ji uplatňovat všichni zdravotníci) a intenzivní (poskytovanou specialisty na odvykání kouření).(66)

Krátká intervence

Zdravotníci by měli jako samozřejmou součást své klinické práce aplikovat krátkou intervenci, která zabere 3 až 5 minut.(66)

„5A“ z angličtiny, česky „5P“:

- **Ask (Ptát se):** Lékař se ptá každého pacienta, zda kouří nebo v minulosti kouřil, a tuto informaci dokumentuje. Farmaceut se ptá pouze v případě, že má dost času a hodí se to vzhledem k situaci (např. zákazník žádá lék proti kuřácké bronchitidě).(71)
- **Advise (Poradit):** Rada pacientovi, aby přestal kouřit, by měla být jasná, důrazná a osobní (bere v úvahu zdravotní problémy pacienta, jeho specifické motivace jako např. to, že v rodině je malé dítě, kterému tabákový kouř škodí).(71)
- **Assess (Posoudit ochotu přestat):** Jestliže je pacient ochoten, lékař mu poskytne pomoc a jestliže má pacient zájem o důkladnější léčbu, lékař poskytne informace, kde taková léčba probíhá. Tento bod použije farmaceut zřídka, s ohledem na situaci.(71) Jestliže pacient nechce přestat, je možná jen motivace: vysvětlit výhody nekuřáctví v jejich konkrétním případě.(66)
- **Assist (Pomoci kuřákovi přestat):** Pomoci těm kuřákům, kteří chtějí přestat, v rámci svých časových možností.(66) Je vhodné stanovit plán, jak přestat kouřit. Při něm se stanoví datum, tzv. den „D“, nejlépe během následujících dvou týdnů, měl by to být den spíše klidnější, např. víkendový. Doporučuje se, aby kuřák odstranil ze svého okolí tabákové výrobky a popelníky a nezdržoval se v zakouřených prostředích. Kuřák by měl říci rodině a spolupracovníkům o rozhodnutí přestat kouřit a požádat je o podporu. Měl by se připravit na problémy včetně případných odvykacích potíží(71) a navrhnout řešení, jak je překonat bez cigarety. Pomůže i zhodnocení předešlých zkušeností a poučení se z nich. Patří sem také doporučení farmakoterapie, eventuálně specializovaného centra léčby závislosti na tabáku. Pacient by měl být poučen o vzestupu

tělesné hmotnosti, které je úměrné předchozí intenzitě kouření a lze mu předejít mírným omezením energetického příjmu.(66)

- Arrange follow up (Plánovat kontrolní návštěvy).

Intenzivní intervence zahrnuje psychobehaviorální intervenci a farmakologickou léčbu. Jako úspěch můžeme hodnotit jen dlouhodobou abstinenci, tj. nejméně 6, raději 12 měsíců.(66)

7.2.4. Farmakologická léčba

Farmakologická léčba je vhodná pro kuřáky závislé na nikotinu, tedy ty, kdo kouří 10 a více cigaret denně a po probuzení si do hodiny zapalují první cigaretu. Tato léčba však zabraňuje především abstinčním příznakům – pacient by neměl očekávat, že mu zabráni kouřit. K tomu je nutné rozhodnutí a aktivní změna životního stylu.

Lékem první volby je náhradní terapie nikotinem a bupropion.(66) Léky budoucnosti jsou pravděpodobně založeny na komplikovaném vlivu kouření na mozek. Zatím víme o rimonabantu, který blokuje endokanabinoidní receptory CB1, a vareniklinu, parciálním agonistovi $\alpha 4$ - $\beta 2$ -nikotinových receptorů. Několik firem připravuje vakcíny, jejichž princip spočívá v nabalení malé molekuly nikotinu, která snadno projde hematoencefalickou bariérou, na větší molekulu, nejčastěji imunoglobulin. Fakt, že cca 60% vstřebaného nikotinu se nedostane do mozku, stačí k rozvázání vztahu dávka – účinek.(75)

Náhradní terapie nikotinem (NTN), Nicotin replacement therapy (NRT)

Cílem NTN je redukovat abstinční syndrom při odvykání kouření formou zajištění nižší hladiny nikotinu v náhražkové formě a čistější formou nikotinu oprostěnou od balastních látek v cigaretách.(76) Je třeba si uvědomit, že z vykouřené cigarety se do organismu dostanou průměrně 2mg nikotinu.(71)

Zdá se, že všechny formy NTN mají podobný účinek a výběr typu závisí pouze na vnímavosti jedince k nežádoucím vedlejším účinkům, na pacientově preferenci a dostupnosti formy.(70, 77) Nyní existuje šest forem NTN: žvýkačka, náplast, nosní spray, inhalátor, tablety a pastilky. U nás je k dispozici žvýkačka

(2 a 4 mg), inhalátor (10 mg), náplast (5, 10 a 15 mg/16 hodin a 7, 14 a 21 mg/24 hodin) a sublingvální tablety (2 mg). Náplast uvolňuje nikotin kontinuálně, ale pomaleji než ostatní formy.(66) Žvýkačky i další formy umožňují okamžitě reagovat na craving po tabáku a přizpůsobovat dávkování.(71) Proto se u silných kuřáků doporučuje kombinace náplastí s některou z orálních forem. Léčba by měla trvat v plné dávce minimálně 8, raději 12 i více týdnů.(66) Všechny formy jsou volně prodejné v lékárnách a žádná zdravotní pojišťovna na ně nepřispívá.(11); to patří k nevýhodám terapie.

Zásadní kontraindikací NTN je stav krátce po infarktu myokardu, život ohrožující arytmie a závažná, zhoršující se angina pectoris (76), dále těhotenství nebo dětský věk. NTN je však vždy méně nebezpečná než kouření, a proto i podle doporučení WHO je NTN indikována pro všechny kuřáky závislé na nikotinu, kteří nemohou přestat bez léčby včetně kardiovaskulárních pacientů, adolescentů nebo těhotných žen, doporučen je dohled lékaře. Také pro ty, kteří nedokáží přestat, znamená NTN v kombinaci s omezeným počtem cigaret nižší riziko než kouření v plné míře.(66)

Dávkování závisí na zvolené lékové formě. Náplasti se obvykle přikládají jedenkrát denně, u silnějších kuřáků se začíná vyššími dávkami, které se postupně snižují podle úspěšnosti odvykání. Náplast se nanáší na čistou suchou kůži bez ochlupení, na horní část těla nebo paže, vždy po odstranění předešlé náplasti. Po aplikaci je třeba nedotýkat se očí a omýt si ruce čistou vodou, ne mýdlem, které může zvyšovat absorpci nikotinu. Místa aplikace se doporučuje střídat.(76) Z náplasti se vstřebá za danou dobu množství uvedené na obalu.

U ostatních orálních forem je vstřebatelná většinou maximálně polovina uvedeného množství, navíc nikotin se vstřebává při lehce zásaditém pH, kolem 8,5, proto současně s orální formou NTN se nedoporučuje jíst ani pít.(66) U žvýkaček je důležité dodržet způsob žvýkání: 5 – 8krát jen nakousnout, odložit na cca 30 vteřin pod jazyk nebo za dásně, pak opět 5 – 8krát skousnout a nechat v klidu v ústech, opakovat po dobu 30 minut.(11) Při příliš rychlém žvýkání pacient nikotin spolýká – tvoří se více slin, pálí v krku, což se dále může projevit podrážděním žaludku, ze kterého se ale prakticky žádný nikotin nevyužije.(66) Zpočátku se doporučuje užívat novou žvýkačku každé dvě hodiny, tedy 8 až 10 denně, první ihned po probuzení.(11) Silní kuřáci jsou

úspěšnější se žvýkačkami se 4mg nikotinu než se žvýkačkami se 2mg nikotinu.(70, 77)

Bupropion

Bupropion se původně užíval jako antidepresivum (Wellbutrin), později byl zaregistrován pod názvem Zyban jako lék závislosti na tabáku.(11) Bupropion snižuje abstinenci příznaky z nedostatku nikotinu inhibicí reuptaku dopaminu a noradrenalinu v CNS, ale bez potřeby přímého vlivu agonisty. Antagonizuje také funkci nikotin-acetylcholinových receptorů. Zatímco primární vliv bupropionu při odvykání kouření zůstává nejasný (podobně působí i jiná antidepresiva, ale nemají vliv na kouření), není patrně omezen na antidepresivní působení. Účinnost na léčbu závislosti na tabáku nesouvisí s přítomností deprese na začátku léčby.(78)

Bupropion je kontraindikován u pacientů s konvulzivní poruchou nebo rizikem vzniku křečí (např. po vysazení benzodiazepinů), u pacientů s dřívější nebo současnou diagnózou bulimie nebo anorexie, u pacientů s těžkou formou jaterní cirhózy, s nádorem CNS a u pacientů s anamnézou bipolární poruchy. Kontraindikováno je současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (nutno počkat ještě 14 dnů po jejich vysazení)

Z nežádoucích účinků se velmi často objevuje nespavost, často třes, poruchy soustředění, bolesti hlavy, závratě, deprese, sucho v ústech, dále nauzea, zvracení, abdominální bolesti, zácpa, reakce přecitlivělosti, vyrážka, méně často zmatenost, tachykardie, zvýšení krevního tlaku, vzácně např. konvulze, agresivita, poruchy paměti a palpitace.(46)

Bupropion SR 150mg se začíná užívat 1-2 týdny před dnem, kdy pacient přestane kouřit, v dávce jedna tableta (150mg) ráno. Po třech dnech se výtahuje u většiny pacientů na 2krát 150mg.(66) Léčba trvá 7-12 týdnů, někdy až půl roku. Zyban je vázán na lékařský předpis, bez preskripčních omezení a je hrazen pacientem.(71)

Bupropion zhruba zdvojnásobuje úspěšnost léčby. Humánní studie prokázaly, že bupropion zmírňuje abstinenci příznaky závislosti na nikotinu včetně depresivních stavů, podrážděnosti a nutkavé touhy po cigaretě.(79)

Studováno bylo též podávání bupropionu za účelem prevence relapsu. Např. ve dvojité slepé studii, v níž byl zkoumán účinek bupropionu v porovnání

s placebem, craving udávali častěji pacienti užívající placebo než ti, kterým byl podáván bupropion. Na začátku sledování nebyly rozdíly mezi porovnávanými skupinami v položce „craving za posledních 24 hodin“, ale signifikantně nižší skóre se ukázalo v bupropionové skupině v položce „craving právě teď“. V pozdějších fázích sledování (po 11.týdnu) se projevil nižší „craving za posledních 24 hodin“ v bupropionové skupině.(80)

Účinnost a bezpečnost bupropionu byla prověřována také ve skupině kuřáků trpících mírnou nebo středně těžkou chronickou obstrukční pulmonální nemocí (CHOPN). Dvojitě slepé, randomizované a placebem kontrolované studie se zúčastnilo 404 pacientů, z nichž 7 ukončilo terapii kvůli nežádoucím účinkům. Celkově byl bupropion shledán jako dobře tolerovaný a efektivní nejen u pacientů s CHOPN (81), ale i u pacientů trpících kardiovaskulárním onemocněním.(82)

Není doporučeno podávat bupropion v těhotenství, ale nejsou žádné zprávy o negativních účincích na plod. Je tedy možné, aby specialista v indikovaném případě, kdy ostatní možnosti léčby selhaly, těhotné ženě bupropion podal, sledoval ji a ohlásil k evidenci výrobci.(66)

Nortriptylin

Jde o tricyklické antidepresivum, které se v této indikaci se používá zřídka, patrně s ohledem na časté vedlejší účinky, navíc je třeba pacienty varovat před nebezpečnými interakcemi s alkoholem. Velkou výhodou je ovšem nízká cena.(71)

Léčba antidepresivy bupropionem nebo nortriptylinem průkazně pomáhá pacientovi nekouřit. Nežádoucí účinky obou těchto léčiv jsou zřídka závažné. Jejich účinnost je srovnatelná s účinností NTN. Zkoumání byli také zástupci SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), např. fluoxetin, sertralin a paroxetin, dále atypické antidepresivum venlafaxin a další látky, které se ale ukázaly být neúčinné.(83)

Srovnávána byla také účinnost jednotlivých druhů farmakoterapie v kombinaci s intenzivní psychobehaviorální intervencí. Kognitivně behaviorální terapie (KBT) uplatňovaná společně s léčbou bupropionem je účinnější ve srovnání s kombinací KBT a nortriptylin nebo KBT a placebo.(84)

Vareniklin

Vareniklin je nový, vysoce selektivní parciální agonista α -4- β -2 nikotin-acetylcholinových receptorů. Parciální agonisté poskytují nízkou až střední dopaminovou stimulaci, která snižuje abstinenci příznaky(78) a příznaky provázející neodolatelnou touhu po cigaretě.(85) Tato hladina je méně návyková než vysoké náhlé vyplavování dopaminu po inhalovaném nikotinu. Antagonistický vliv blokuje pocit odměny po nikotinu, a tak je prevencí případného relapsu – pokud by si pacient s tímto lékem zapálil, cigareta mu neposkytne pocit blaha, na jaký byl zvyklý, protože receptory jsou obsazeny lékem.

Vareniklin je na trhu v USA od července 2006 (Chantix) a v EU byl schválen v září 2006, na trhu bude pravděpodobně během roku 2007 (Champix), vázán na lékařský předpis.(78)

Léčba přípravkem začíná 1-2 týdny před ukončením kouření v dávce jedna 0,5mg tableta jednou denně po tři dny, pak se na čtyři dny zvyšuje na 0,5mg dvakrát denně, poté pacient užívá jednu 1mg tabletu dvakrát denně. Dávkování lze v individuálních případech upravit (snížit). Lékař se po 12 týdnech rozhodne léčbu ukončit nebo pokračovat dalších 12 týdnů.(85)

Do dvou hlavních studií zkoumajících účinnost přípravku Champix při odvykání kouření bylo zařazeno 2052 pacientů, kterým byl po dobu 12 týdnů podáván jeden z následujících tří typů léčby: přípravek Champix, bupropion nebo placebo. U pacientů pak bylo po dalších 40 týdnů sledováno, zda znovu nezačali kouřit, což bylo potvrzeno laboratorním vyšetřením vydechaného vzduchu. V obou studiích byl přípravek Champix účinnější než bupropion nebo placebo. Procento pacientů, kteří v rozmezí od 9. do 12. týdne nekouřili, bylo u přípravku Champix 44%, u bupropionu 30% a u placeba 18%. 40 týdnů po ukončení léčby zůstalo nekuřáky 23% pacientů léčených přípravkem Champix, 16% pacientů léčených bupropionem a 9% pacientů, kteří užívali placebo.(85)

Podle jiné studie bylo po roce dosaženo 43,6% abstinence u pacientů, kteří užívali vareniklin po dobu 6 měsíců. Navíc se dosud nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky vareniklinu.(78) Nejčastěji se vyskytuje nauzea, nespavost, neobvyklé sny a bolesti hlavy. Do studií zatím nebyly zařazeny některé skupiny pacientů, např. starší osoby a osoby s onemocněním srdce nebo plic.(85)

I když ani vareniklin nepřekročí hranici 50% úspěšnosti, je nepochybně významným krokem v terapii této nemoci a podle publikované literatury zatím její nejúčinnější farmakoterapií. (78)

Rimonabant

Rimonabant je selektivní antagonist CB1 receptorů. Mechanismus účinku je zprostředkován ovlivněním endokanabinoidního systému, který moduluje energetickou rovnováhu a omezuje pocit uspokojení z nikotinu.

Endokanabinoidy jsou přirození endogenní agonisté kanabinoidních receptorů. Funkce endokanabinoidního systému není zatím zcela prozkoumána. Zdá se, že endokanabinoidy jsou produkovány a receptory CB1 stimulovány jako odpověď na stresující podněty ve snaze obnovit homeostázu ostatních neurotransmiterů, mediátorů, hormonů a cytokinů. Stimulace receptorů CB1 je jen krátkodobá, omezená jen na ty buňky a tkáně, které byly vystaveny stresu nebo poškozeny. Některé chronické patologické stavy vedou k dlouhotrvající a nadměrné stimulaci biosyntézy endokanabinoidů (nebo k jejich zpomalené biodegradaci), což má za následek trvalou a nadměrnou aktivaci receptorů CB1. Takovými patologickými stavy může být např. dlouhotrvající nadměrný přísun potravy nebo abúzus nikotinu. Trvalá stimulace receptorů CB1 má za následek další užívání některých návykových látek, jako je kouření tabáku nebo marihuany. (88)

Studie STRATUS-US (Studies with Rimonabant and Tobacco Use) je dvojitě zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie u 787 kuřáků motivovaných přestat kouřit, kteří kouřili minimálně 10 cigaret, v průměru 23 cigaret denně. Tito lidé byli randomizováni k užívání rimonabantu v dávce 5 mg nebo 20 mg jednou denně, nebo placebo po dobu 10 týdnů. Hlášená abstinence od kouření byla objektivně kontrolována měřením CO ve vydechovaném vzduchu a plazmatické koncentrace hlavního metabolitu nikotinu kotininu. Primárním sledovaným ukazatelem byla prolongovaná abstinence od kouření během posledních 4 týdnů léčby. Jako sekundární ukazatele byly sledovány změny tělesné hmotnosti a hodnocena bezpečnost a snášenlivost léku. Léčba rimonabantem v dávce 20 mg denně vedla ve srovnání s placebem k významně větší 4týdenní biochemicky ověřené abstinenci od kouření. Navíc vedla léčba k redukci přírůstku tělesné hmotnosti

po zanechání kouření. Tento duální účinek dělá z rimonabantu velmi slibnou látku k léčbě závislosti na nikotinu. Účinnost a bezpečnost rimonabantu v léčbě nikotinové závislosti je dále zkoumána.(86)

Evropská komise udělila rozhodnutí o registraci přípravku Acomplia (rimonabant) platné v celé Evropské unii společnosti Sanofi-Aventis v červnu 2006. Lék je dostupný pouze na lékařský předpis, za účelem snižování tělesné hmotnosti u obézních pacientů a pacientů s nadváhou. Společnost nedoporučuje užívat přípravek jako pomůcku při snaze přestat kouřit z důvodu nekonzistentních výsledků, které přinesly studie zabývající se vlivem užívání přípravků v této souvislosti.(87)

Ačkoli je příliš brzy nazývat rimonabant anticravingovým léčivem, údaje z animálních i klinických studií naznačují, že by se v budoucnosti mohl k těmto léčivům řadit, nejen pro schopnost redukovat chuť k jídlu, ale i craving u závislosti na nikotinu, alkoholu, kokainu a heroinu.(34)

7.3. Závislost na opioidech

Pojem opioidy se vztahuje ke všem přírodním a syntetickým substancím, které mají účinky podobné morfinu. Pro morfin, heroin, kodein a látky izolované z opia je v užším slova smyslu všeobecně užíván termín opiáty. Přírodního původu je opium, morfin, kodein a mezi polosyntetické deriváty odvozené od morfinu patří např. heroin, hydromorfon, oxymorfon, hydrokodon, oxykodon, dihydrokodein, od pethidinu je odvozen difenoxylát, fentanyl, loperamid. Dalšími opioidy je např. pentazocin, butorfanol, nalbufin, naloxon, naltrexon, buprenorfin, metadon, propoxyfen, levopropoxyfen, dextropropoxyfen, levorfanol, dextromorfan, a z novějších pak nalfemen, tilidin, tramadol.(2)

Opioidy se v lékařství používají jako nejsilnější léky proti bolesti (analgetika-anodyna), nebo jako léky proti kašli (tlumí kašlací reflex). Jen výjimečně se při úporném průjmu používá tinctura opii (v této indikaci se dnes užívá difenoxylát). Závislost na opioidech, zejména na heroinu, patří k nejzávažnějším a nejúpornějším. Heroin (diacetylmorfin) je řadu desetiletí celosvětově nejrozšířenější zneužívanou látkou této skupiny. Do roku 1994 se v ČR vyskytoval jen sporadicky, od tohoto roku jeho užívání mnohonásobně vzrostlo. Poměr mezi uživateli heroinu a pervitinu v tzv. skryté populaci v Praze je asi 1:1, v léčebných zařízeních však převažují závislí na heroinu v poměru 3:1.

Specificky českou drogou je „braun“, který se vyrábí v domácích laboratořích z léčiv obsahujících kodein (metylmorfin). Jde o směs derivátů kodeinu (hydrocodon, dicodid, dihydrocodeinon). Braun má nižší potenciál pro závislost než heroin. Poločas eliminace je podobně jako u heroinu jen několik hodin. Jinak však účinky a důsledky užívání jsou obdobné jako u heroinu a opioidů obecně.(11).

Závislost na nelegálních opiátech je závažný stav, který je spojen s vážnými nemocemi – především HIV/AIDS a jinými infekčními onemocněními (hepatitida typu B, C) – a s vysokou úmrtností. Injekční užívání je v mnoha zemích hlavní příčinou infekce HIV mezi uživateli opiátů, kde se šíří díky sdílení kontaminovaných jehel a materiálu. Mimoto je závislost na opiátech považována za jev, který velkou měrou přispívá k chudobě, kriminalitě, rozpadu rodin a zvyšuje výdaje státní správy.(89)

7.3.1. Mechanismus působení, účinky

Opioidy způsobují psychoaktivní reakci tak, že se vážou na opioidní receptory. To má za následek snížené vylučování endorfinů. Když je přísun opioidů zastaven, chybí stimulace receptorů látkami exo- i endogenními a objevuje se abstinenční syndrom.(4) Opioidní receptory existují v subtypech μ (mí), δ (delta), κ (kappa) a σ (sigma). μ , κ a δ receptory mají analgetické působení, μ a κ vedou k euforii a sedaci, μ k útlumu dechového centra. σ se podílejí na působení některých psychotomimetik a na dysforii způsobené opioidy. Pro vznik závislosti jsou nejdůležitější mí-receptory.(11)

Podle poměru afinity (síly vazby k receptoru) a vnitřní aktivity (síly aktivace receptoru) se opioidy dělí na několik skupin: Opioidní agonisté mají silnou afinitu i vnitřní aktivitu a vyvolávají typické účinky opioidů. Opioidní antagonisté mají silnou afinitu, ale nulovou vnitřní aktivitu, a tak blokují receptor a zabrání účinku jiného opioidu. Toho se využívá při předávkování (naloxon). Částeční opioidní agonisté-antagonisté některé receptory aktivují a jiné blokují (butorphanol, pentazocin). Částeční opioidní antagonisté (dualisté) mají pevnou vazbu na receptor, ale slabou vnitřní aktivitu.(11)

7.3.2. Tolerance, závislost, odvykací stav

Opioidy, zejména heroin, mají vysoký potenciál pro vznik závislosti somatického typu, která se odvíjí z kombinace mechanismů na buněčné úrovni (zmnožení receptorů) a nitrobuněčné úrovni (obnova inhibované tvorby cAMP, druhého posla, který přenáší informaci od receptoru do nitra buňky), na úrovni cílových orgánů a poklesu produkce endogenních opiátů. Závislost se rozvíjí již po několika týdnech nebo nejpozději několika měsících užívání.(11)

Opioidy vyvolávají euforii a netečnost k různým negativním podnětům a stresu. To vede k rozvoji psychické závislosti (2), která se vyznačuje ztrátou kontroly nad užíváním a neovladatelným dychtěním po droze. Závislost těžce poškozuje osobnost a vede k sociální degradaci včetně kriminality, prostituce apod., další rizika plynou z nitrožilního užívání (zejména HIV nákaza a viry hepatitid) a z předávkování.(11)

Tolerance k psychickým účinkům opiátů se vyvíjí při chronickém užívání. Jakmile již jednou závislost nastala, silně se prohlubuje v důsledku potřeby užívat stále se zvyšující dávky drogy, které jsou nutné pro udržení žádaného euforizujícího účinku a pro předcházení nepříjemných pocitů z vysazení.(5)

Ačkoli vývoj tolerance začíná již po podání první dávky opioidu, klinicky se manifestuje až po 2-3 týdnech častého podávání terapeutických dávek. Při užívání nadměrných dávek však může být tolerance zaznamenána již během 12-24 hodin po podání morfinu. Výrazná tolerance se vyvíjí na analgetické, euforizující účinky, na útlum dýchání, na antidiuretické, emetické a hypotenzní působení, ale nevzniká u miózy, křečových účinků a zácpy.(2)

Příznaky abstinčního syndromu začínají 8-10 hodin po poslední dávce. Mnohé se podobají příznakům zvýšené aktivity sympatiku (2) a jsou zrcadlové k účinku opiátů.(4) Nejprve se objevuje slzení, zvýšená sekrece z nosu, zívání a pocení. Neklidný spánek, následovaný slabostí, mrazením, husí kůží („cold turkey“), nauzeou a zvracením, bolestmi ve svalech a mimovolnými pohyby jsou příznačné pro pozdější stadia, které vrcholí zrychleným dýcháním a hypertermií a hypertenzí. Akutní průběh syndromu může trvat 7-10 dní. Sekundární fáze abstinence trvá 26-30 týdnů a je charakterizována hypotenzí, bradykardií, hypotermií, mydriázou a sníženou reaktivitou dýchacího centra na oxid uhličitý. Při abstinenci od opioidů rychle klesá tolerance a dávka, která před odvyknutím byla běžná, se stává smrtelnou.(11)

7.3.3. Léčba obecně

Závislost na opiátech je obtížné mít pod kontrolou. Důvodem je nutková potřeba užití návykové látky, jež vede k jejímu vyhledávání a opakovanému užívání, a to i přes negativní zdravotní a sociální následky.(89)

Pro dlouhodobé léčení osob závislých na opiátech mohou být odděleně nebo společně použity farmakologické a psychosociální přístupy. Chroničtí uživatelé dávají přednost farmakologickým postupům a ti, kteří mají kratší historii zneužívání, jsou přístupnější psychosociálním zásahům.(5) Různé typy léčby se navzájem nevylučují, ale mohou se doplňovat a tak sloužit pacientům s různými potřebami.(89)

Rozlišujeme léčbu vedoucí k abstinenci a léčbu substituční, při které se uplatňuje substituce metadonem nebo buprenorfinem. Substituce může být řešením přechodným (a směřovat k vysazení a abstinenci) nebo dlouhodobým, prakticky trvalým. K podpoře abstinence a snížení cravingu lze použít naltrexon.(11) Tam, kde není dočasně nebo dlouhodobě možná léčba orientovaná na abstinenci, se používají postupy typu „harm reduction“ s cílem snížit zdravotní i sociální rizika. Může se jednat o poskytování, resp. výměnu parafernálií – materiálu používaného k injekční aplikaci drog (jehly, stříkačky) a dodávání dalšího zdravotnického materiálu (dezinfekce, náplasti apod.).(44)

7.3.4. Substituční léčba

Substituční léčba používá látku s podobnými nebo identickými vlastnostmi a účinky jaké má užívaná návyková látka. Tento typ látky se nazývá agonista. Agonisté mohou nahradit zneužívanou látku a vytvořit snadněji kontrolovatelnou formu závislosti. Užívání substitučních látek zmírňuje mnoho abstinenčních příznaků, které jedinci závislí na různých psychoaktivních látkách pocítují, snižuje zdravotní a sociální rizika. Při správném dávkování omezuje také nutkavou potřebu užívat opiáty.(89)

Substituční terapie je udržovací terapie, která odkládá splnění konečného cíle (tj. trvalé a důsledné abstinence) na dobu, kdy bude pacient objektivně i subjektivně schopen abstinenčně orientovanou léčbu podstoupit. Do té doby chce tato terapie co nejúspěšněji zlepšovat pacientův somatický a psychický stav. Pro některé klienty může být konečným cílem samotná udržovací substituční terapie (např. pro pacienty s AIDS), která zlepšuje kvalitu jejich života.(11) Metadon nebo buprenorfin umožní závislému vést normální život s nízkou mírou cravingu nebo dokonce bez něj. Někdo může namítnout, že závislost na opioidech souvisí s deficitem v endogenním opioidním systému a to člověk pocítí velice nepříjemně. Pak může léčba metadonem znamenat pro pacienta něco jako léčba nedostatečnosti štítné žlázy tyroxinem.(34)

Metadon

Metadon je syntetická návyková látka, μ -agonista opioidních receptorů. Během jeho užívání dochází ke vzniku závislosti. Tolerance a fyzická závislost se ale vyvíjejí pomaleji než na morfin a také odvykací příznaky po náhlém odnětí látky jsou po metadonu mírnější než po morfinu.(2, 11) Metadon působí přibližně dvakrát silněji, také jeho účinek trvá déle než účinek morfinu. Ve tkáních se z velké části váže na bílkoviny, což je další důvod jeho prolongovaného působení. Při akutní intoxikaci metadonem je proto třeba opakovaného použití antagonisty.(11)

Existuje několik forem a typů předepisovaného metadonu. Nejčastěji se používá v roztoku o koncentraci 1 mg/1 ml. Optimální dávka pro průměrného pacienta je 60-120 mg.(89) Metadon je poskytován buď hospitalizovaným pacientům nebo ambulantně. Ambulantní forma detoxifikace trvá přibližně tři týdny a je zatížena větším procentem nedokončení programu.(11)

Metadon se nesmí podávat u pacientů závislých na jiných skupinách návykových látek, protože se zvyšuje riziko letální intoxikace, např. v důsledku útlumu dechového centra. Kontraindikací může být i zneužívání substitučního programu v anamnéze, neschopnost přestat užívat ilegální návykové látky navzdory dostatečně vysoké dávce substituční látky.(44)

Z celosvětového hlediska je metadon dosud nejčastěji užívaným preparátem v dlouhodobých udržovacích substitučních programech. Zahraniční zkušenosti, zejména z USA, kde je program metadonové substituční léčby (MMTP – Maintenance Treatment Program) úspěšně realizován od roku 1964 ukazují, že dlouhodobé zdravotní i sociální stabilizace je možno dosáhnout i u klientů, u kterých selhávaly všechny ostatní pokusy o léčbu. V těchto programech jsou někteří klienti substituováni řadu let, během nichž jsou schopni pracovat, postarat se o sebe, příp. o rodinu.(11)

Metadon především zmírňuje nutkavou touhu po užití návykové látky, potlačuje abstinenci příznaky a blokuje pocity euforie spojované s heroinem. Většina pacientů potřebuje vyšší dávky a léčbu po předem pevně neurčenou dobu. Dlouhodobá metadonová udržovací terapie je prokazatelně účinnější než krátkodobá léčba nebo detoxikace. Nižší dávky nemusejí být tak účinné a neblokují euforii po případném užití heroinu. Bylo zjištěno, že metadonová

udržovací terapie je z lékařského hlediska bezpečná a nepůsobí útlum, ke kterému dochází po užití sedativ.(89)

V jedné nekontrolované studii bylo 16 pacientů (užívajících více druhů návykových látek a absolvujících substituci metadonem) náhodně přiřazeno buď do skupiny s pouze pozitivní motivací (možnost brát si medikaci domů za moč bez drog), nebo do skupiny s kombinovanou pozitivně-averzivní motivací (mimo předchozí podmínku jim za dva nebo více vzorků moči pozitivních v jediném týdnu byla snížena dávka metadonu). Během dvacetitýdenní doby, kdy výzkum probíhal, obě skupiny prokázaly značné zlepšení ve srovnání s původními výsledky v počtu negativních vzorků moči, rozdíly mezi oběma skupinami nebyly zjištěny. Bylo ale pravděpodobnější, že osoba z kombinované pozitivně-averzivní léčebné skupiny opustí léčbu, než že ji opustí osoba z pozitivně motivované skupiny.(42)

Buprenorfin

Další, pro substituční léčbu významnou látkou je buprenorfin, který se v České republice užívá jako lék volby u krátkodobé (detoxifikační) substituce, pro pacienty s nižší tolerancí vůči opioidům. Vhodný je také pro dlouhodobou substituci.(11)

Buprenorfin je smíšený opiátový agonista/antagonista. Má terapeutický potenciál snižovat opiátový craving a exogenní administraci opiátů. Tato schopnost byla zkoušena u hospitalizovaných, detoxifikovaných závislých na heroinu, kterým byl podáván buď buprenorfin nebo placebo. Závislí měli stisknutím tlačítka žádat peníze nebo heroin. Závislí, kterým byl podáván buprenorfin, užívali jen 2-31% dostupného heroinu, zatímco závislí s placebem užívali 93-100% dostupného heroinu.(91)

Buprenorfin (Subutex, Temgesic) je dostupný v sublinguálních tabletách nebo v intramuskulárních injekcích.(11) Optimální dávka u průměrného pacienta je 8-12 mg.(89)

Oproti metadonu je bezpečnější (44), opioidové účinky této látky jsou omezené a je tedy u něj nižší riziko předávkování.(89) Některým pacientům, které se daří stabilizovat na metadonu, však buprenorfin nemusí vyhovovat.(44)

Zdá se, že jeho účinnost je srovnatelná s účinností metadonu. U nás se zřejmě rozvíjí i závislost na samotný metadon a buprenorfin.

LAAM (levo-alpha-acetylmethadol) je syntetický opiátový agonista, který má analgetické a sedativní účinky. Při opakovaném užívání dochází k rozvoji tolerance a po ukončení jeho chronického podávání se projeví odvykací příznaky, podobné příznakům pozorovaným jako u jiných opiátů. Opioidový efekt LAAM nastupuje pomaleji a trvá déle (do 72 hodin) než je tomu u metadonu (24 hodin), což umožnilo jeho podávání 2-3krát týdně. LAAM byl v USA v roce 1993 uznán jako prostředek udržovací léčby pro závislé na opioidech. V kontrolovaných klinických pokusech bylo zjištěno, že léčení pomocí LAAM je co do redukce užívání nezákonných opiátů a léčebné retence srovnatelné s léčením metadonem.(90)

Několik zemí (Švýcarsko, Nizozemí) zahájilo pokusy s předepisováním heroinu jako formou substituční terapie pro těžce závislé pacienty a pro ty, kteří reagují špatně na metadon. Pro těžce závislé starší uživatele heroinu je léčba pomocí metadonu a heroinu účinnější než léčba při výhradním použití metadonu.(89)

Klonidin

V detoxifikaci se používá také klonidin (11), agonista α_2 receptorů s antihypertenzním působením(4), tedy neopioidová látka, která odstraňuje některé příznaky z odnětí. Snižuje příznaky sympatické hyperaktivity.(4) Nevýhodou jsou zejména některé vedlejší účinky jako je silná hypotenze a útlum.(11)

Příbuznou látkou (také agonista α_2 adrenergických receptorů), která se v některých zemích používá k mírnění odvykacího stavu, je lofexidin (má menší hypotenzní účinek a způsobuje menší útlum).

Porovnáván byl také metadon a klonidin při detoxifikaci závislých na opiátech. Hospitalizovaní pacienti byli testováni v době maximálních projevů abstinčního syndromu i době jeho minimálních projevů. Sledovala se jimi udávaná touha užít heroin kvůli příjemným pocitům, které by vyvolal po požití (autoři studie to nazvali pozitivní craving) a touha užít heroin pro odstranění nepříjemných pocitů nebo nálad (negativní craving). Ačkoli stoupla míra abstinčních příznaků v metadonové skupině, rozdíl mezi metadonovou a klonidinovou skupinou nebyl v poloze pozitivní craving statisticky významný.

Překvapivě stoupl pozitivní craving v metadonové skupině v době minimálních abstinčních příznaků. Měření negativního cravingu a subjektivních abstinčních symptomů ukázalo pokles v maximu abstinčních příznaků.(92)

7.3.5. Léčba zaměřená k abstinenci

Naltrexon

Jedná se o specifického antagonistu opioidů s dlouhodobým účinkem. Podává se při k abstinenci zaměřené léčbě u spolupracujících pacientů závislých na opioidech. Tato léčba do značné míry eliminuje efekt opiátů. U závislých pacientů na vysokých dávkách opioidů vyvolává naltrexon prakticky neléčitelný odvykací stav, proto se před nasazením nejprve aplikuje naloxon, který působí stejně, ale podstatně kratší dobu. Až když se po aplikaci naloxonu neobjeví odvykací stav, je možné nasadit naltrexon. Dalším problémem je situace, kdy léčený naltrexonem chce „přebít“ efekt naltrexonu vyšší dávkou heroinu, což může vést ke smrtelnému předávkování.(44)

Ibogain

Ibogain, alkaloid nalezený v kořenech keře *Tabernanthe iboga* (čeleď Apocynaceae), není v současné době oficiálně užívaným lékem, ale je považován za perspektivní látku využitelnou v léčbě látkových závislostí.

V preklinických experimentech ibogain redukoval autoaplikaci kokainu, morfinu, heroinu, nikotinu i alkoholu, zmírňoval abstinční příznaky po opiátech, blokoval podmíněnou preferenci místa navozenou morfinem a amfetaminem. Nebyla nalezena žádná tendence k navození závislosti a tolerance na ibogain. V CNS ibogain interaguje s řadou neuromediátorových systémů, které jsou dávány do souvislosti s mechanismy navození cravingu (např. ibogain nekompetitivně blokuje NMDA receptory, interaguje s kappa opioidními receptory). Zmírnění opiátových abstinčních syndromů je připisováno blokádě NMDA receptorů.(47) Novější výzkumy dávají anticravingový efekt ibogainu do souvislosti s koncentrací faktoru GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) v některých mozkových centrech. Ibogainem

zprostředkovaný pokles selfadministrace alkoholu byl napodoben mikroinjekcí GDNF potkanům abstinujícím od alkoholu do ventrální tegmentální oblasti.(48)

Anticravingový účinek ibogainu je pravděpodobně komplexní a probíhá za účasti mnohočetných mechanismů a různých neuromediátorových systémů, včetně ovlivnění klasické dopaminergní dráhy. Doložena je krátkodobá účinnost během detoxifikace u lidí – ibogain tlumí abstinenční příznaky po opioidech a významně snižuje craving po heroinu a kokainu. Předpokládá se účast dlouhodobě účinného aktivního metabolitu – noribogainu – v dlouhotrvajícím efektu ibogainu, ale zde je ještě nutný další výzkum. Varovné zprávy o toxicitě a neurotoxicitě ibogainu byly prověřovány a ukazuje se, že tyto nežádoucí účinky jsou vázány na vysoké dávkování ibogainu, které se v terapii nepoužívá.(47)

7.4. Závislost kokainového a amfetaminového typu

Psychostimulancia (psychoanaleptika, psychomimetika) jsou látky s nefyziologickým budivým efektem na centrální nervový systém. Typickými zástupci jsou pervitin (metamfetamin), amfetamin, kokain, méně typickým zástupcem je extáze(11) (metylendioxymetamfetamin) (5), která může mít kromě stimulačního účinku také účinek psychedelický.(11) Mezinárodní klasifikace nemocí rozlišuje závislost na kokainu (F14.2) a závislost na jiných stimulantech, včetně kofeinu a pervitinu (F15.2).(1)

7.4.1. Mechanismus působení, účinky

Mechanismus působení na synapsích spočívá ve vzestupu koncentrace monoaminů (dopamin, noradrenalin, serotonin) v synaptické štěrbině. Dochází k jejich zvýšenému vylučování (ovlivnění presynaptických receptorů), dále ke snížení zpětného vychytávání monoaminů (reuptake). Blokují také jejich biotransformaci (inhibice MAO).(11)

V oblasti centrální nervové soustavy stimulují psychické funkce – urychlují psychomotorické tempo, zvyšují nabídku představ, odstraňují pocit únavy, zkracují spánek, zrychlují myšlení a výbavnost paměti, často na úkor kvality.(2) Vyvolávají euforii a velmi příjemný pocit síly (duševní i tělesné) a energie. Snižují chuť k jídlu. Působí anxiogenně – vyvolávají úzkost, užití může vést k agresivitě. Na organismus působí jako periferní sympatomimetika, způsobují vzestup tlaku krve, tepové frekvence, bronchodilataci atd.(11)

Pro chronické zneužívání kokainu je typická celková tělesná sešlost s výrazným poklesem hmotnosti, trvalý neklid, rozšíření zornic, poruchy paměti a celková zvýšená excitabilita s abnormálními pocity senzorického dyskomfortu (pálení pokožky, migrující pocity tepla a chladu).(2) Dlouhodobé užívání psychostimulancií (pervitin, amfetamin, kokain) může vést k toxické psychóze, často pod obrazem paranoidního či paranoidně-halucinatorního syndromu. („stíha“).(11)

7.4.2. Tolerance, závislost, odvykací stav

Výrazná tolerance se rozvíjí na schopnost kokainu působit jako charakteristický stimulus a na euforické účinky amfetaminů, malá tolerance vzniká na kardiovaskulární a anorektické účinky.

Na psychostimulační látky se rozvíjí poměrně vysoký stupeň psychické závislosti.(2) Ta se vyznačuje především cravingem.(11) Nálada se v době abstinence vrací k normálu po několika dnech, ale touha po droze a poruchy spánku mohou přetrvávat týdny.(2)

Bezprostředně po vysazení se dostavuje únava, spavost, silný hlad, deprese, úzkost a dostavit se mohou také sebevražedné myšlenky. Ve druhé fázi, kdy si abstinující již odpočinul, se objevuje silná touha po návykové látce a vzhledem k zlepšené kondici často dochází k relapsům. Přetrvává depresivní prožívání, podrážděnost, někdy poruchy spánku. To trvá řádově dny až týdny. Měsíce pak trvá fáze poslední, provázená mírnějšími potížemi. Touha po návykové látce slábne, ale někdy se dostavuje v neztenčené síle.(11)

Kokain je jednou z nejúčinnějších návykových látek v autoaplikačním modelu u pokusných zvířat.(5)

7.4.3. Farmakologické ovlivnění kokainového cravingu

I přes intenzivní výzkum specifické terapie, který probíhal už od poloviny 80.let, stále ještě neexistuje obecná efektivní medikace lidského kokainového cravingu a neexistuje medikace, která by předcházela kokainovému relapsu.

Výzkum při hledání efektivní léčby závislosti na kokainu se zaměřil na limbický systém (ventrální tegmentální area, odtud projekce do nucleus accumbens).

Redukovaná aktivita dopaminového transmitterového systému provází odnětí kokainu, zatímco zvýšená aktivita se projevuje po inhibici zpětného vychytávání dopaminu indukovaného kokainem, nebo po uvolnění dopaminu jako podmíněná odpověď na kokainové podněty.

Léčba agonisty dopaminových receptorů způsobuje zmírnění odvykacích příznaků jako je letargie, anhedonie (93) a také ke zmírnění touhy po kokainu (42), ale mnohé poskytují ve své podstatě efekt odměny a mohou být uživateli

stimulancí zneužívané.(93) Zkoumán byl amantadin, bromokriptin a pergolid. Shrnutí výsledků sedmnácti klinických studií nepřineslo přesvědčivý závěr o efektivitě těchto látek v terapii závislosti na kokainu.(94)

Naopak dopaminoví antagonisté reprezentovaní klasickými D2 neuroleptiky mohou redukovat odpověď na kokainové podněty a blokovat odměňovací vlastnosti kokainu.(93) Flupenthixol je incizivní klasické neuroleptikum, které se uplatňuje nejen v léčbě schizofrenie a deprese (4), ale také v léčbě závislých, zejména v následujících případech: u úzkostných stavů, poruch spánku, cravingu a prepsychotických příznaků, které jsou časté u závislých na pervitinu nebo kokainu, jestliže není na závalu nižší hladina bdělosti. Dále při léčbě depresí u závislých na alkoholu a na jiných návykových látkách, které neodeznívají spontánně při abstinenci a u pacientů s dvojí diagnózou (závislost a schizofrenie).(95) Flupenthixol dekanóát se ale ukázal nevhodný u závislosti na alkoholu, kde výsledky léčby dokonce zhoršoval.(96) To vylučuje jeho použití v případě kombinované závislosti na alkoholu. Naopak lze, v tomto případě uvažovat o nasazení disulfiramu, který má, kromě averzivního antialkoholového účinku – účinek i na snižování kokainového cravingu.(97)

BP897 je parciální agonista dopaminových D3 receptorů. Humánní studie popisují jeho výrazný účinek na redukcí podnětem vyvolaného kokainového cravingu. BP897 účinkoval jako agonista v podmínkách deplece dopaminu. Naopak, v podmínkách zvýšeného endogenního uvolňování dopaminu, které se vyskytuje v situaci vystavení kokainovým podnětům, parciální agonista funguje jako antagonist receptorů a může pomáhat snižovat podněty indukovaný craving, vyhledávání kokainu nebo obojí. Předpokládá se, že nebude vyhledávaný za účelem zneužití, protože nevykazuje poskytování efektu odměny.(93)

Vzhledem k tomu, že GABAergní a glutamatergní neurony jsou zahrnuty v odměňovacích mechanismech, látky schopné ovlivnit tyto systémy mohou snižovat odměňovací vlastnosti kokainu a redukovat kokainový craving.(98)

V souvislosti s možností ovlivnění cravingu jsou předmětem zkoumání některá antiepileptika. Tyto látky přispívají ke stabilizaci membrán neuronů, usnadňují GABA inhibiční funkce nebo brzdí glutamatergní excitační vlivy.(4)

Karbamazepin vykázal ve 12-týdenní, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii redukci intenzity i délky trvání cravingu.(99) Studie referují také o signifikantním snížení cravingu a nižším procentu relapsů u závislých na kokainu při léčbě valproatem.(100) Také studie, která se zabývala účinností topiramátu v léčbě závislosti na kokainu, prokázala ve srovnání s placebem vyšší procento abstinujících.(98) Vigabatrin specificky a ireverzibilně inhibuje biodegradační enzym GABA-transaminázu. Tím významně zvyšuje obsah a inhibiční působení GABA v mozku.(4) Přestože vigabatrin vykazuje slibný efekt na snížení cravingu, další výzkum je limitován výskytem nežádoucích účinků.(34) Gabapentin podaný laboratorním zvířatům snižuje self-administraci kokainu, avšak studie hodnotící přínos gabapentinu v prevenci relapsu u závislých na kokainu nedospěla k přesvědčivým výsledkům.(101)

Baklofen, užívaný jako centrální myorelaxans, imituje GABA jako selektivní na GABA B receptorech lokalizovaných presynapticky, kde podráždění znamená inhibici produkce cAMP, otevření draslíkových kanálů membrány s její hyperpolarizací, sníženým vstupem vápníkových iontů, a proto inhibicí uvolňování neurotransmiteru z presynaptického zakončení neuronu.(4) Baklofen snižuje self-administraci kokainu u potkanů a zmírňuje též odpověď (vyhledávání kokainu) na kokainové podněty. Současně byl proveden pokus u potkanů navyklých na heroin, jehož self-administraci baklofen sice nesnížil, ale zmírnil odpověď na podněty spojené s heroinem.(102) Více studií hovoří o schopnosti baklofenu utlumovat reakce na kokain a tím snižovat motivaci k jeho užívání. K nežádoucím účinkům této látky patří sedace, závrať, nauzea, gastrointestinální potíže, proto se musí zvolit kompromis mezi jeho farmakoterapeutickou efektivitou a rizikem nežádoucích účinků.(9) Současné poznatky naznačují, že baklofen a další látky účinkující obdobně na GABA B receptorech, jsou potenciálními léčivými látkami závislosti, zvláště v případě podnětem navozeného relapsu.(102)

Disulfiram byl testován také u pacientů závislých současně na alkoholu a na kokainu. Ukázalo se však, že tato medikace dokáže pomoci i u samotné závislosti na kokainu. Mechanismus, kterým disulfiram redukuje frekvenci užívání kokainu, nebyl zatím objasněn.(103)

Modafinil je psychostimulační látka užívaná k léčbě narkolepsie.(4) V randomizované, kontrolované klinické studii byla zaznamenána schopnost modafinilu redukovat kokainový craving. Pacienti udávali snížení příznaků odvykacího stavu a otupení účinku kokainu, jestliže došlo v době léčby modafinilem k relapsu.(104)

7.5. Patologické hráčství

Patologické hráčství se v Mezinárodní klasifikaci nemocí řadí mezi „návykové a impulzivní poruchy“ a tedy ne mezi závislosti. Ačkoli patologické hráčství není závislostí v pravém slova smyslu, má s ní mnoho společných rysů.

Porucha spočívá v častých opakovaných epizodách hráčství, které převládají na úkor sociálních, materiálních, rodinných a pracovních hodnot a závazků. Postižení popisují intenzivní puzení ke hře, které lze těžko ovládnout, spolu se zaujetím myšlenkami a představami hraní a okolností, které tuto činnost doprovázejí. Toto zaujetí a puzení se často zvyšuje v období, kdy je život stresující. Hráčství pokračuje a často i vzrůstá navzdory nepříznivým sociálním důsledkům (např. zchudnutí), narušení rodinných vztahů a problémům v osobním životě.(1)

Výskyt patologického hráčství v České republice nebude patně nižší než 0,5-1% populace. Mnohonásobně vyšší je počet těch, kteří jsou zatím „jen“ problémoví, a také těch, kteří trpí hazardními hrami druhotně (rodiny hráčů). Je velmi pravděpodobné, že výskyt patologického hráčství v české populaci bude v celosvětovém měřítku nadprůměrný s ohledem na nadprůměrnou dostupnost hazardních her.(105)

Pro hazardní hru je typické, že si hráč může koupit možnost výhry. Nejčastěji tuto možnost nabízejí výherní automaty, kasina, sportovní sázky a také karetní hry.

Američtí lékaři přirovnávají patologické hráčství k závislosti na kokainu. V obou případech dochází k nebezpečnému vybičování tělesných funkcí a pak ke stavům vyčerpání.(106)

7.5.1. Craving u patologických hráčů

Patologičtí hráči často popisují, že jim problémy začaly krátce po nějaké výhře. Je to právě výhra, ať už skutečná nebo ta, o níž člověk sní, která vyvolává bažení, čili touhu po hazardní hře.(106)

Zajímavé jsou výsledky studie, která porovnávala craving u patologických hráčů a závislých na alkoholu (abstinujících nejméně 5 dní). Ukázalo se, že patologičtí hráči pociťovali silnější bažení než závislí na alkoholu. (107)

Následující dotazník na patologické hráčství organizace Gamblers Anonymous ilustruje roli bažení v životě patologického hráče, jeho motivy a také důsledky návykového chování.(106)

- Ztratil jste někdy čas určený k práci kvůli hazardní hře?
- Učinila hra váš život doma nešťastný?
- Poškodila hra vaši pověst?
- Cítíte po hře výčitky svědomí?
- Hrál jste někdy proto, abyste získal peníze, jimiž byste zaplatil dluhy nebo vyřešil finanční těžkosti?
- Zmenšilo hraní vaši ctižádost a výkonnost?
- Když prohrajete, máte pocit, že se musíte co nejdříve vrátit a vyhrát, co jste prohrál?
- Když vyhrajete, máte silnou touhu se ke hře vrátit a vyhrát ještě víc?
- Hrajete často tak dlouho, dokud neprohrajete poslední peníze?
- Půjčil jste si někdy proto, abyste financoval hru?
- Prodal jste někdy něco, abyste financoval hru?
- Nechce se vám používat peníze ze hry pro normální účely?
- Způsobila hra to, že se nestaráte o prospěch rodiny?
- Hrál jste někdy déle, než jste měl původně v úmyslu?
- Hrál jste někdy, abyste unikl trápení a starostem?
- Spáchal jste někdy nebo jste někdy uvažoval o spáchání nezákonného činu, abyste financoval hru?
- Působí vám hra potíže se spaním?
- Vedou hádky, nespokojenost nebo zklamání k tomu, že ve vás vzniká touha hrát?
- Když se na vás usměje štěstí, cítíte touhu to oslavit pár hodinami hraní?
- Uvažoval jste někdy o sebezničení kvůli hazardní hře?

Většina patologických hráčů odpoví kladně nejméně na sedm z těchto otázek.

7.5.2. Patologické hráčství, alkohol a jiné návykové látky

Jsou lidé, kteří si vytvoří návyk na alkohol nebo jinou návykovou látku a současně se stanou patologickými hráči. Nebezpečná je také kombinace patologického hráčství a závislosti na pervitinu, který ještě více než alkohol podněcuje k neopatrnému a ukvapenému jednání a ohrožuje duševní zdraví.(106)

7.5.3. Léčba a zvládnání bažení

Patologické hráčství se rozvíjí přes stádium výher, stádium prohrávání a stádium zoufalství. Úzdrava pak začíná tím, že hráč hledá pomoc a začíná své problémy odpovědně řešit (fáze kritičnosti). Následuje období, kdy hráč napravuje škody, které způsobil (v rodině, mezi přáteli, dluhy atd.), nachází nové zájmy a cíle (fáze znovuvytvoření). Toto období může komplikovat bažení. Ve fázi růstu se bývalý hráč přestává zabývat myšlenkami na hru a nachází nový způsob života, začíná rozumět sobě i druhým.(106)

Ke zvládnání bažení a prevenci relapsu se používají stejné techniky jako u jiných závislostí. Nejdůležitějšími strategiemi zvládnání bažení je zpočátku, zařídít nedostupnost předmětu bažení a zvládat negativní duševní stavy a silné emoce. Stejně jako u všech závislostí je zde úsilí dodržovat denní režim tak, aby docházelo co nejméně ke stavům nečekané únavy a vyčerpání, či naopak nečekaného přílivu energie, v kterých by nejspíše gambler stav svého bažení nezvládl.(11)

Nejčastěji se uplatňují tyto způsoby (106):

- uvědomit si negativní důsledky hazardní hry(80%)
- vyhýbat se situacím, které bažení vyvolávaly(70%)
- včas bažení rozpoznat, uvědomit si bažení na samém počátku, kdy je slabé (50%)

Léčení může probíhat společně s léčbou lidí závislých na alkoholu a jiných návykových látkách. Existují ale i specializovaná oddělení, svépomocné příručky a organizace Anonymní hráči.

7.5.4. Farmakoterapie

Vzhledem k tomu, že patologické hráčství je charakterizováno nutkavým jednáním a svou roli sehrává také mozkový systém odměny a neurotransmiterové systémy v mozku se uplatňují obdobně jako u jiných závislostí, měla by se tato porucha také tak léčit. To je podpořeno pozorováním, že u jedinců s Parkinsonovou chorobou může být „gamblerství“ navozeno během léčby dopaminovými agonisty.(108)

Opioidní antagonisté jsou účinní při léčbě závislostí a návykových poruch včetně závislosti na alkoholu, heroinu a kokainu. Jejich přínos spočívá ve snížení nutkavého chování a v prodloužení délky abstinence.

Nalfemen je dlouhodobý opioidní antagonist, který blokuje opioidní receptory v nucleus accumbens a redukuje účinek endogenních opioidních peptidů v regionech mozku spjatých s návykovým chováním patologického hráče. V multicentrické, randomizované, dvojitě slepé klinické studii, které zúčastnilo 207 patologických hráčů, nalfemen výrazně redukoval nutkavé myšlenky na hru, návykové chování a další projevy spojené s patologickým hráčstvím. Nižší dávka (25mg/den) se ukázala jako dostatečně účinná. Podání vyšších dávek (50mg/den a 100mg/den) vyústilo v netolerovatelné nežádoucí účinky. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, závratě a nespavost. Nalfemen je výhodný i tím, že se u něj neprokázala hepatotoxicita tak jako u naltrexonu. Nalfemen zatím nebyl schválen pro použití v běžné klinické praxi a je nadále předmětem zkoumání.(109)

Dobrych výsledků co se týče nutkavé touhy pokračovat v návykovém chování se dosáhlo i léčbou naltrexonem.(110)

SSRI vykazují účinnost v léčbě řady psychiatrických poruch a uplatňují se tedy i při léčbě patologického hráčství.(111)

Pacienti, kterým byl podáván citalopram, vykazovali zlepšení v bodech: počet dní strávených hraním, množství peněz vložených do hraní, zaujatost myšlenkami na hraní a nutkavá touha hrát. Třináct pacientů (86,7%) dosáhlo v hodnocení pomocí Clinical Global Impressions scale for gambling „velkého zlepšení nebo „velmi velkého zlepšení“. Účinnost se zdá být nezávislá na antidepresivním účinku citalopramu, zlepšení dosáhli pacienti s depresí i bez deprese. Vědci se shodují na důležitosti provedení dalších, kontrolovaných studií.(112)

Paroxetin nevykazuje ve srovnání s placebem statisticky významný rozdíl v účinnosti. Je potřeba dalších studií, které budou pracovat s širším vzorkem pacientů a zaměří se na ohodnocení vlivu paroxetinu na míru nutkavých myšlenek a chování souvisejícího s hraním.(113)

Užitečný může být také fluvoxamin a escitalopram, zvláště u pacientů trpících úzkostí.(109) Slibných výsledků bylo dosaženo též při léčbě nefazodonem, blokátorem zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Je však potřeba získat další údaje.

Z dalších léčiv je předmětem zkoumání bupropion, topiramát a lithium.

8. ZÁVĚR

Je zřejmé, že bažení je oprávněně součástí definice závislosti a také to, že tento jev značně komplikuje nejen samotnou léčbu závislosti, ale i rozhodnutí k léčbě nastoupit, setrvat v ní a hlavně obstát v reálném životě, tedy abstinovat i po návratu z léčebného zařízení zpět do běžného života. V průběhu získávání informací o problematice cravingu jsem došla k závěru, že přes zvýšenou pozornost odborné veřejnosti, pokroku a poznání, kterého se v této oblasti v poslední době dosáhlo, není cravingu a souvisejícím problémům věnována dostatečná pozornost. Panuje určitá nejistota v tom, co např. pojem „craving“ vyjadřuje a co to vlastně je. V literatuře je pak bažení často schováno za slovy nebo slovními spojeními jako „nutkání“, „touha užít látku“, „intenzivní puzení ke hře“ apod. Přitom víme, že craving se může projevovat s různou intenzitou nebo si ho závislý nedostatečně uvědomuje, případně ho vůbec nerozpozná.

Hodnocení nebo měření cravingu je velmi problematická záležitost. Pokud ale chceme lépe pochopit podstatu tohoto jevu nebo porovnávat účinek jednotlivých terapeutických intervencí u pacientů, je potřeba objektivních metod, které umožní míru cravingu a jeho změny zhodnotit. Vzhledem k tomu, že na rozvoji závislosti a bažení se podílí celá řada faktorů a uplatňují se nejen intenzivně studované děje neurobiologické, není ještě čas na jednoznačné závěry o podstatě cravingu a možnostech jeho ovlivnění.

Výzkum v oblasti farmakologického ovlivnění cravingu se orientuje do mnoha směrů, o čemž svědčí rozmanitost řady látek, které jsou předmětem výzkumu. Jde o látky v současnosti užívané jako antipsychotika (neuroleptika), antiepileptika, antidepresiva a další centrálně působící látky, dále jsou to léčiva užívaná primárně pro léčbu látkových závislostí (disulfiram v léčbě závislosti na alkoholu, substituční léčba závislosti na opioidech) a léčiva, v jejichž souhrnu údajů o přípravku (SPC) najdeme např. to, že jde o varium, lék určený k léčbě chronického alkoholizmu jako součást komplexní terapie (přípravek Campral, acamprosat) nebo antidepresivum, varium, pomocný prostředek při odvykání kouření (přípravek Zyban, bupropion). Všechny tyto látky se vyznačují určitou

schopností působit na snižování cravingu a v prevenci relapsu. Daly by se proto označit jako anticravingové. Není to však samostatná skupina látek a ani mezi indikacemi nenajdeme slovo „craving“ nebo „anti-cravingový“ (nebo jiné obdobné vyjádření). Nesečkala jsem s jednotnou definicí anticravingové látky nebo léčiva, ani se souhrnem kritérií, které má anticravingově působící látka splňovat. Mezi odborníky, kteří se zabývají léčbou nebo výzkumem na poli závislosti či přímo cravingem, nepanuje shoda v tom, které látky lze zařadit mezi anticravingové.

Přestože je léčba návykových poruch problematická, záleží také na tom, co považujeme za cíl léčby. Abstinence je ideální stav, kterého je však obtížné dosáhnout natrvalo. Každý přístup v léčbě, který má schopnost předcházet relapsu nebo prodlužovat období abstinence a zlepšovat tak šanci závislého žít plnohodnotným životem, je vítaný. Psychoterapeutické postupy jsou při léčbě závislosti samozřejmé, ale všeobecně je přijímán názor, že terapie závislosti má být komplexní. Farmakoterapeutická podpora abstinence tedy má své nezastupitelné místo.

Léčiv se schopností snižovat bažení přibývá. V této léčbě však dosud existují rezervy a nezodpovězené otázky. Řada pacientů by např. ocenila léčivo, které může pomoci překonat akutní epizodu bažení nebo předejde tomu, aby se z jednoho „uklouznutí“ – lapsu – stal relaps. To znamená, že potřebujeme léčivo, které bude snižovat bažení rychle a efektivně a bude použitelné kdykoli a kdekoli, ale takto použitelné léčivo zatím nemáme k dispozici nebo není ve vhodné lékové formě, která by umožnila rychlé vstřebání léčiva.

9. POUŽITÁ LITERATURA

1. Nešpor K.: Návykové chování a závislost. Současné poznatky a perspektivy léčby. Portál, Praha, 2000, s. 14-30, 60-72, 99-104
2. Fendrich Z. a kol.: Farmakologie pro farmaceuty 1. Nakladatelství Karolinum, Praha, 2002, kap. 7.: Farmakologie psychoaktivních látek vyvolávajících závislost, Peter Višňovský, Ilona Bečková, s.156-158, 160-162, 165-174, 184-188, 199-201
3. <http://www.drogy-info.cz> Glosář pojmů (15.3.2007)
4. Lincová D., Farghali H. et al.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén a Nakladatelství Karolinum, Praha, 2002, s. 150-154, 159-166, 175-184, 190-193
5. Katzung B.G.: Základní a klinická farmakologie, Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1999, s. 457-462
6. Nešpor K., Csémy L.: Bažení (craving), společný rys mnoha závislostí a způsoby zvládnání), Sportpropag, Praha, 1999, s. 6-33, 38-45
7. Hornby A.S.: Oxford Advanced Learner's Dictionary of Current English, Fourth edition, Oxford University Press, Oxford, 1989, s. 278
8. Raymond F.A.: What is craving? Models and implications for treatment. Alcohol Res Health. Alcohol Craving, Vol.23(3), 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>
9. Hrnčiarová J.: Medikamentózne ovplyvnenie cravingu, Psychiatr pro Praxi 2004, 6, <http://www.psychiatriepropraxi.cz>
10. Popov P.: Závislost na alkoholu, Psychiatr pro Praxi, 2003, 1, <http://www.psychiatriepropraxi.cz>
11. Kalina K. a kol.: Drogy a drogové závislosti 1, mezioborový přístup, Úřad vlády ČR, 2003, díl 1: s. 96-106, 114-123, 151-167, 205-207, 304-307.
12. Dvořáček J.: Sedm principů terapie souvisejících s vlastnostmi systému odměny, Adiktologie, Sdružení SCAN, srpen 2004, s.167-174
13. Sikora J., Fišar Z.: Neurobiologie duševních poruch, Galén, Praha, 1999, s.246-249
14. Velutani J.: Drug addiction. Part 2. Neurobiology of addiction. Pol J Pharmacol, 2001, 53, 303-317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
15. Páleníček T.: Neurobiologie drogových závislostí, 2004. <http://www.lf3.cuni.cz/drogy/articles>
16. Froehlich JC, Li TK: Opioid involvement in alcohol drinking. Ann NY Acad Sci, 1994, 739:156-167. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
17. Pelchat ML.: Food craving, obsession, compulsion, and addiction. Physiol Behav, 2002, 76, 3:347-352. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

18. Goudreau J.L., Wagner E.J., Lookingland K.J., Moore K.E.: Gama-aminobutyric acid receptor-mediated regulation of periventricular-hypophysial dopaminergic neurons: Possible role in mediating stress- and 5-hydroxytryptamine-induced decreases in neuronal activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271:1000-1006. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
19. Zieglansberger W, Putzke J, Spanagel R.: Glutamatergic brain systems and addiction. *Eur Psychiatry*, 1996, 11 (Suppl. 4):162 S. In Hrnčiarová J.: *Medikamentózne ovplyvnenie cravingu*, *Psychiatr pro Praxi* 2004, 6, <http://www.psychiatriepropraxi.cz>
20. Litt M.D., Cooney N.L.: Inducing craving for alcohol in the laboratory. *Alcohol Res Health. Alcohol Craving. Vol.23(3)*, 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>
21. Franken I.H., de Haan H.A., van der Meer C.W., Haffmans P.M., Hendriks V.M.: Cue reactivity and effects of cue exposure in abstinent posttreatment drug users. *J Subst Abuse Treat.* 1999 Jan, 16(1):81-5. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
22. Grusser SM, Morsen CP, Wolfling K, Flor H.: The relationship of stress, coping, effect expectancies and craving. *Eur Addict Res* 2007, 13(1):31-8. Abstract. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
23. Cooney N.L., Litt M.D., Morse P.M., Bauer L.O., Gaupp L.: Alcohol cue reactivity, and relapse in treated alcoholics. *J Abnorm Psychol.* 1997 106(2):243-250. In Litt M.D., Cooney N.L.: *Inducing craving for alcohol in the laboratory. Alcohol Res Health. Alcohol Craving. Vol.23(3)*, 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>
24. Drobos D.J., Thomas S.E.: Assessing craving for alcohol. *Alcohol Res Health. Alcohol Craving. Vol.23(3)*, 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>
25. Tiffany S.T.: A cognitive model of drug urges and drug use behavior. Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev.* 97:147-168, 1990. In Drobos D.J., Thomas S.E.: *Assessing craving for alcohol. Alcohol Res Health. Alcohol Craving. Vol.23(3)*, 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>
26. Anton R.F., Moak D.H., Latham P.: The obsessive compulsive drinking scale. A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53(3):225-31. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
27. Singleton E.G., Tiffany S.T., Henningfield J.E.: Development and validation of a new questionnaire to assess craving for alcohol. In Drobos D.J., Thomas S.E.: *Assessing craving for alcohol. Alcohol Res Health. Alcohol Craving. Vol.23(3)*, 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>
28. Bohn M.J., Krahn D.D., Staehler B.A.: Development and initial validation of measure of drinking urges in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995,19(3):600-606. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
29. Vokurka M.: *Praktický slovník medicíny*. Maxdorf, Praha, 1995

30. Kalina K. a kol.: Drogy a drogové závislosti 2, mezioborový přístup, Úřad vlády ČR, 2003, s. 19-23, 110-123, 121-125.
31. Wanigaratne S. et al.: Relaps prevention – manual for therapists, Blackwell Science, London 1990. In Kalina K. a kol.: Drogy a drogové závislosti 2, mezioborový přístup, Úřad vlády ČR, 2003, s. 117-124
32. Buehringer G., Platt J.J.: Drug addiction treatment research. German and American perspectives. Krieger Publishing Co., Malabar, Florida, 1992. In Kalina K. a kol.: Drogy a drogové závislosti 2, mezioborový přístup, Úřad vlády ČR, 2003, 110-116
33. Fišerová M.: Historie, příčiny a léčení drogových závislostí. Postgrad Med, 2, č. 3, s. 288-298, 2000.
http://www.lf3.cuni.cz/drogy/articles/zavislost_ol.htm
34. O'Brien C.P.: Anticraving medication for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. Am J Psychiat. 2005, 162:1423-1431. <http://ajp.psychiatryonline.org>
35. McLellan A.T., Lewis D.C., O'Brien C.P., Kleber H.D.: Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. JAMA 2000, 284:1689-1695. In O'Brien C.P.: Anticraving medication for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. Am J Psychiat. 2005, 162:1423-1431. <http://ajp.psychiatryonline.org>
36. Nešpor K., Csémy L.: Jak zlepšit sebeovládání u závislých na alkoholu a jiných návykových látkách a u patologických hráčů? Pilotní studie. www.plbohnice.cz/nespor (15.10.2006)
37. http://cas.indwes.edu/Behavioral_Sciences/AddictionsCounselling/RelapsePrevention The six cue extinction tools. (15.3.2007)
38. Nešpor K.: Edukativní a tréninkové moduly pro léčbu návykových nemocí, 2000 www.plbohnice.cz/nespor (15.10.2006)
39. Litt MD, Cooney NL, Kadden RM, Gaupp L.: Reactivity to alcohol cues and induced moods in alcoholics. Addict Behav. 1990, 15(2):137-46 Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
40. Nešpor K.: Alkohol, jiné návykové látky a stres. www.plbohnice.cz/nespor (15.10.2006)
41. Miller W.R., Rollnick S.: Motivační rozhovory. Příprava lidí ke změně závislého chování. Sdružení SCAN, Tišnov, 2003, s.14-29
42. Rotgers F. a kol.: Léčba drogových závislostí. Grada Publishing, Praha 1999, s. 229-249
43. Nešpor K.: Organizace Anonymní alkoholici představuje efektivní pomoc závislým. www.plbohnice.cz/nespor (15.10.2006)
44. Popov P., Nešpor K.: Guidelines 2006: Závislost na psychoaktivních látkách, <http://www.ceskapsychiatrie.cz/download/zavislost.pdf> (16.10.2006)
45. Tiffany S.T.: Cognitive concepts of craving. Alcohol Res Health. Alcohol Craving. Vol.23(3), 1999, <http://pubs.niaaa.nih.gov>

46. <http://www.sukl.cz> Databáze léčivých přípravků. Campral, ReVia (12.3.2007)
47. Fišerová M.: Ibogain – perspektivy v léčbě závislostí na psychotropních látkách, 2002, <http://f3.cuni.cz/ibogain.doc>
48. He D.Y., McGough N.N., Ravindranathan A., Jeanblanc J., Logrip M.L., Phamluong K., Janak P.H., Ron D.: Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci*, 2005, 19;25(3):619-28. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
49. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A.: Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 May, 22(3):573-9 Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
50. Švestka J.: Naltrexon v léčbě závislosti na alkoholu. *Psychiatrie* 8(2), 2004, s.109-116. <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/psych204/07.htm>
51. Švestka J.: Nová psychofarmaka: Acamprosat – anticravingové (antidipsotropní) antialkoholikum, *Psychiatrie* 3(4), 1999, 259-264. <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/PSYCH499/08sve2.htm>
52. Wilde MI, Wagstaff AJ.: Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*, 1997 Jun, 53(6):1038-53. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
53. Nešpor K., Matanelli O., Randák D., Mráčková E.: Sublinguální užití acamprosatu jako krizové intervence ke zvládnutí bažení, *Ces Slov Psychiatr*, 97, 2001, 8, s.411-413. <http://www.plbohnice.cz/nespor>
54. Johnson S.W., North R.A.: Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992, 12:483-488, Klitenick M.A., DeWitte P., Kalivas P.W.: Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA: An in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 1992, 12:2623-2632, Widdowson P.S., Holman R.B.: Ethanol-induced increases in endogenous dopamine release may involve endogenous opiates. *J Neurochem* 1992, 59:157-163. In Švestka J.: Naltrexon v léčbě závislosti na alkoholu. *Psychiatrie* 8(2), 2004, s.109-116, <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/psych204/07.htm>
55. <http://www.niaaa.nih.gov> Answers to Frequently Asked Medication Questions. Adapted from Rounsaville BJ, O'Malley S, O'Connor P: Guidelines for the use of naltrexone in the treatment of alcoholism, New Haven, CT: APT Foundation, 1995
56. Van Ree J.M.: Endorphins and experimental addiction. *Alcohol Alcohol* 1996, 13:25-30. In Švestka J.: Naltrexon v léčbě závislosti na alkoholu. *Psychiatrie* 8(2), 2004, s.109-116, <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/psych204/07.htm>
57. O'Malley S.S., Krishnan-Sarin S., Farren C., Sinha R., Kreek J.: Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-

- dependent subjects and activates hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology* (Berlin). 2002, 160:19-29. In O'Brien C.P.: Anticraving medication for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiat.* 2005, 162:1423-1431. <http://ajp.psychiatryonline.org>
58. Anton R.F., Drobos D.J., Veronin K., Durazo-Avizu R., Moak D.: Naltrexone effects on alcohol consumption in a clinical laboratory paradigm: Temporal effects of drinking. *Psychopharmacology* 2004, 173:23-40. In Švestka J.: Naltrexon v léčbě závislosti na alkoholu. *Psychiatrie* 8(2), 2004, s.109-116, <http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/psych204/07.htm>
 59. Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM.: Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*, 2004 Jul, 99(7):811-28. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 60. Kiefer F, Wiedemann K.: Combined therapy: What does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol.*, 2004 Nov-Dec, 39(6):542-7. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 61. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Naber D, Wiedemann K.: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity: a target of pharmacological anticraving treatment? *Biol Psychiatry*, 2006 Jul 1, 60(1):74-6. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 62. Schuckit M.A.: Recent developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol.* 1996, 64:669-676. In Petrakis I., Krystal J.: Neuroscience: Implications for treatment. *Alcohol Health Res World.* 1997, 21(2):157-160.
 63. Novotný V.: Serotonergické mechanismy alkoholové závislosti a možnosti jejich využití v terapii. *Alkohol Drog Závisl.* 2003, 38, 4-5:255. In Hrnčiarová J.: Medikamentózne ovplyvnenie cravingu, *Psychiatr pro Praxi* 2004, 6, <http://www.psychiatriepropraxi.cz>
 64. Johnson B.A., Ait-Daout N., Ma J.Z., Wang Y.: Ondansetron reduces mood disturbance among biologically predisposed, alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003, 27(11):1773-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 65. Brady K.T., Myrick H., Henderson S.: Divalproex in the prevention of relapse to alcohol use. *Drug Alcohol Depend* 2002, 67:323-330. In Komárek V., Stopková P., Suchopár J., Zahradníková L., Vendulka O., Kučera Z.: Acidum valproicum/natrii valproas, *Remedia (Lékové profily)*, 2006, 1, s. 14-26
 66. Králíková E., Býma S., Cífková R. a kol.: Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku, *Cas Lek Ces*, 144, 2005, č. 5, s.327-332
 67. Centrum léčby závislosti na tabáku: www.clzt.cz (2.11.2006)
 68. Royal College of Physicians of London: Nicotine Addiction in Britain, Report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London, Royal College of Physicians, 2000. In Králíková E.,

- Býma S., Cífková R. a kol.: Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Cas Lek Ces*, 144, 2005, č.5, 327-332
69. Ústav zdravotnických informací, www.uzis.cz
70. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al.: Treating tobacco use and dependence. A clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2000, http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use.pdf
71. Nešpor K.: Léčba závislosti na tabáku – informace pro farmaceuty, *Prakt Lékárenství*, 2, 2006, s. 66-69
72. Lancaster T, Stead LF: Self-help interventions for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1. <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
73. ICSI Health Care Guideline – Institute for Clinical System Improvement: Tobacco Use Prevention and Cessation for Adults and Mature Adolescents, Tenth edition, June 2004. In Králíková, Býma S., Cífková R. a kol.: Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Cas Lek Ces*, 144, 2005, č.5, 327-332
74. Stead LF, Perera R, Lancaster T.: Telephone counselling for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1. <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
75. Králíková E.: Léčba závislosti na tabáku, náhradní terapie nikotinem a kardiovaskulární onemocnění, *Remedia*, 3, 2006 <http://www.remedia.cz>
76. Zajícová M.: Správné dispenzační minimum. Nikotin a náhražková terapie. *Čas Čes Lékárníků* 9/2006
77. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G: Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1, <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
78. Králíková E.: Nová léčba závislosti na tabáku – vareniklin. www.dokurte.cz (18.12.2006)
79. Mooney ME, Sofuoglu M: Bupropion for the treatment of nicotine withdrawal and craving. *Expert Rev Neurother*, 2006 Jul, 6(7): 965-81. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
80. Durcan MJ, Deener G, White J, Johnston A, Gonzales D, Niaura R, Rigotti N, Sachs DLP: The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther*, 2002, 24, 4:540-551 in Hrnčiarová J.: Medikamentózne ovplyvnenie cravingu, *Psychiatr pro Praxi* 2004, 6, www.psychiatriepropraxi.cz
81. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B: Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 2001 May 19, 357 (9268), 1571-5. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
82. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R: Bupropion SR for

- smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J.*, 2003 May, 24(10):946-55 Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
83. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: Antidepressants for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1. <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
 84. Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC: A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19(3): 205-9. Roub 2006 Mar 6. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 85. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-cs1.pdf>
Evropská veřejná zpráva o hodnocení (EPAR). Champix. Aktualizováno 08/2006
 86. Tonsad S.: Managing cardiovascular risk: Metabolic syndrome, obesity and smoking cessation. 26th Congress of the European society of Cardiology (ESC), Munich, 28 August – 1 September 2004. In Hradec J.: Endokannabinoidní systém – nový léčebný cíl u multirizikových nemocných, *Remedia*, 2, 2005 <http://www.remmedia.cz>
 87. Evropská veřejná zpráva o hodnocení (EPAR): Acomplia (10.4.2007)
 88. Piomelli D., Beltramo M., Giuffrida A., Stella N.: Endogenous cannabinoid signaling. *Neurobiol Dis* 1998, 5:462-473. In Hradec J.: Endokannabinoidní systém – nový léčebný cíl u multirizikových nemocných, *Remedia*, 2, 2005 <http://www.remmedia.cz>
 89. Verster A., Buning E.: Informace pro tvůrce drogové politiky o účinnosti substituční léčby závislosti na opiátech, Úřad vlády České republiky, Praha, 2004, s. 14-20
 90. Kolektiv autorů: Drogy na předpis. Lékařská preskripce narkotik, Votobia, Olomouc, 1998, s.298-308
 91. Mello N.K., Mendelson J.H., Kuehnle U.C.: Buprenorphine effects on human heroin self-administration: an operant analysis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982, 223(1):30-39. In Hrnčiarová J.: Medikamentózne ovplyvnenie cravingu, *Psychiatr pro Praxi* 6/2004, <http://www.psychiatriepropraxi.cz>
 92. Dawe S, Gray JA.: Craving and drug reward: a comparison of methadone and clonidine in detoxifying opiate addicts. *Drug Alcohol Depend*, 1995 Oct, 39(3):207-12, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 93. Childress A.R., O'Brien C.P.: Dopamine receptor partial agonists could address the duality of cocaine craving. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21, 1:6-9. In Hrnčiarová J.: Medikamentózne ovplyvnenie cravingu, *Psychiatr pro Praxi* 6/2004, <http://www.psychiatriepropraxi.cz>
 94. Soares B.G., Lima M.S., Reisser A.A., Farrell M.: Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, (2) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

95. Nešpor K., Prokeš B., Brožek P., Bartáková O., Pekárková M.: Flupentixol v léčbě závislosti (Předběžné sdělení). *Ces Slov Psychiatr*, 95, 1999, No.6, 387-390
96. Wiesbeck G.A., Weijers H.G., Lesch O.M., Glaser T., Toennes P.J., Boening J.: Flupentixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2001 Jul-Aug, 36(4):329-34. Abstrakt <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
97. McCance-Katz E.F., Kosten T.R., Jatlow P.: Chronic disulfiram treatment effects on intranasal cocaine administration: initial results. 1998. In Popov P., Nešpor K.: *Guidelines 2006: Závislost na psychoaktivních látkách*, <http://www.ceskapsychiatrie.cz/download/zavislost.pdf> (16.10.2006)
98. Kampman K.M., Pettinati H., Luch K.G., Dackis C., Sparkman T., Weigley C., O'Brien C.P.: A pilot trial topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Sep 6, 75(3):233-40. Abstract. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
99. Halikas J.A., Crosby R.D., Pearson V.L., Graves N.M.: A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. *Clin Pharmacol Ther*. 1997, 62(1):89-105. Abstract. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
100. Myrick H., Henderson S., Brady K.T., et al. Dival-proex loading in the treatment of cocaine dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001, 33:283-287. Helikas J.A., Center B.A., Pearson V.L., et al. A pilot, open clinical study of depakote in the treatment of cocaine abuse. *Hum Psychopharmacol* 2001, 3:257-264. In Komárek V., Stopková P., Suchopár J., Zahradníková L., Vendulka O., Kučera Z.: *Acidum valproicum/natrii valproas, Remedia (Lékové profily)*, 2006, 1, s. 14-26
101. Bisaga A., Aharonovich E., Garawi F., Levin F.R., Rubin E., Raby W.N., Nunes E.V.: A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Feb 28, 81(3):267-74. Abstract. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
102. Di Ciano P., Everitt B.J.: The GABA B receptor agonist baclofen attenuates cocaine and heroin-seeking behavior by rats. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28, 510-518. <http://www.nature.com/npp/journal>
103. Carroll K.M., Fenton L.R., Ball S.A., Nich C., Frankforter T.L., Shi J., Rounsaville B.J.: Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61:264-272. In O'Brien C.P.: *Anticraving medication for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications*. *Am J Psychiatry*. 2005, 162:1423-1431. <http://ajp.psychiatryonline.org>
104. Dackis C.A., Kampman K.M., Lynch K.G., Pettinati H.M., O'Brien C.P.: A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:205-211. In O'Brien C.P.: *Anticraving medication for relapse prevention: A possible new class*

- of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*. 2005, 162:1423-1431. <http://ajp.psychiatryonline.org>
105. Kolik je v České republice patologických hráčů? *Epidemiologie hazardních her a souvisejících problémů*. *Prevence*, ročník 3, číslo 2, 2006, s. 14-15
 106. Nešpor K.: *Už jsem prohrál dost*, Sportpropag, Praha, 2006. <http://www.plbohnice.cz/nesor> (15.10.2006)
 107. Tavares H, Zilberman ML, Hodgins DC, el-Guebaly N.: Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Aug, 29(8):1427-31. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 108. Tamminga C.A, Nestler E.: Pathological Gambling: Focusing on the addiction, not the activity. *Am J Psychiatry*, 2006 Feb, 163:180-181. Abstrakt. <http://ajp.psychiatryonline.org/>
 109. Grant E.J, Potenza M.N., Hollander E., Cunningham-Williams R., Nurminen T., Smits G., Kallio A.: Multicenter investigation of the opioid antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 2006, 163:303-312. Abstrakt. <http://ajp.psychiatryonline.org/>
 110. Kim S.W., Grant J.E., Adson D.E., Shin Y.C.: Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry*. 2001 Jun 1, 49(11):914-21. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 111. Hollander E., Sood E., Pallanti S., Baldini-Rossi N., Baker B.: Pharmacological treatments of pathological gambling. *J Gambl Stud*, Vol.21, No. 1, 2005. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 112. Zimmerman M., Breen R.B., Posternak M.A.: A open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry*, 2002 Jan, 63(1):44-8. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 113. Kim S.W., Grant J.E., Adson D.E., Shin Y.C., Zaninelli R.: A double-blind placebo controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry*. 2002 Jun, 63(6):501-7. Abstrakt. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 114. Vokurka M., Hugo J. a kol.: *Velký lékařský slovník*. Praha, Maxdorf 2004. 4. vyd., s. 966.
 115. Lüllmann H., Mohr K., Hein L.: *Barevný atlas farmakologie*. Praha, Grada Publishing 2007. Překlad 5. přepracovaného a rozšířeného vydání. s. 372.
 116. Bazzano, L.A., He, L., Muntner, P., Vupputuri, S., Whelton, P.K. (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. 138: 891-897.