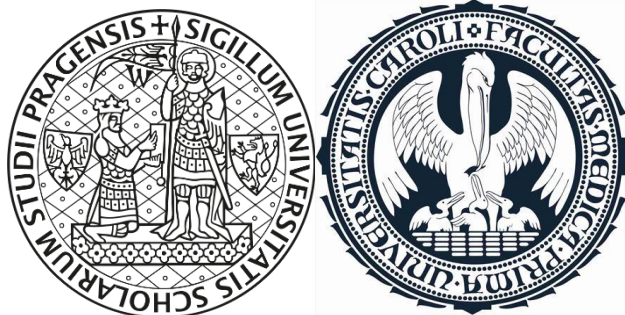


Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Adiktologie



Ivana Petřlová

Možnosti případného využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu

Options possible use of methylphenidate as a substitution substance in addiction to methamphetamine

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Mgr. Jaroslav Šejvl

Praha, 2017

Prohlášení

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

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25.4.2017

Ivana Petřlová

Identifikační záznam

PETRLOVÁ, Ivana. *Možnosti případného využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu. [Options possible use of methylphenidate as a substitution substance in addiction to methamphetamine]*. Praha, 2017. 44 s. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie1. LF UK a VFN. Vedoucí závěrečné práce Šejvl, Jaroslav.

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala především vedoucímu mé závěrečné práce, Mgr. Jaroslavu Šejvlovi za pomoc a cenné rady při psaní této práce. Mé poděkování patří i lékařům, kteří mi poskytli rozhovor, za jejich trpělivost a vstřícnost.

V Praze, 25.4.2017

Ivana Petřlová

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Cíl práce.....	3
3. Metamfetamin.....	4
1.1. Základní informace o metamfetaminu.....	4
1.1.1. Právní postavení metamfetaminu.....	5
1.1.2. Historie metamfetaminu.....	5
1.1.3. Status quo v Evropské unii, statistika EMCDDA.....	6
1.2. Charakteristika metamfetaminu, rizika.....	8
1.3. Závislost na metamfetaminu.....	11
1.4. Obecná rizika metamfetaminové závislosti.....	12
1.5. Léčba závislosti na metamfetaminu.....	12
1.5.1. Detoxifikace.....	13
1.5.2. Ambulantní léčba.....	13
1.5.3. Ústavní a rezidenční léčba.....	13
1.6. Farmakoterapie závislosti na metamfetaminu.....	14
1.6.1. Substituční léčba závislosti na metamfetaminu.....	14
2. Methylfenidát.....	16
2.1. Historie.....	16
2.2. Účinky.....	17
2.3. Použití.....	17
2.4. Nežádoucí účinky.....	17
2.5. Kontraindikace.....	18
2.6. Farmakodynamika.....	19
2.7. Farmakokinetika.....	19
2.7.1. Absorpce.....	19
2.7.2. Distribuce.....	20
2.7.3. Biotransformace.....	20
2.7.4. Eliminace.....	20
2.8. Právní postavení methylfenidátu.....	20
5. Aktuální poznatky.....	22
6. Diskuze.....	28
7. Závěr.....	310
8. Použitá literatura.....	31
9. Seznam obrázků.....	37
10. Seznam zkratk.....	38

Abstrakt

Metamfetamin (pervitin) je v současnosti přední návykovou látkou zneužívanou u problémových uživatelů na české drogové scéně. Počet problémových uživatelů pervitinu tvoří přibližně 73 % všech problémových uživatelů drog, přičemž většina užívá metamfetamin injekční formou. V dnešní době celosvětově neexistuje schválená účinná farmakologická terapie závislosti na metamfetaminu. Velkou výhodou pro uživatele pervitinu, vzhledem k jejich počtu a rizikům, která s sebou problémové a injekční užívání přináší, by mohla být substituční léčba, jako je tomu například u závislosti na opiátech. I přestože v České republice existuje velmi malý počet lékařů, kteří předepisují látky amfetaminového typu klientům s diagnózou F15.2. jako substituční látky, není žádná taková substance plošně schválená a rozšířená. Jednou z těchto látek je i methylfenidát-hydrochlorid, který je znám pod komerčními názvy Ritalin[®] a Concerta[®]. Možnostem případného využití těchto látek, se budu v bakalářské práci zabývat.

Tato práce má za cíl zmapovat aktuální poznatky v oblasti využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu a popsat možnosti jeho případného použití pro substituční terapii. Bakalářská práce má rešeršní charakter a pracuje s monografiemi, publikovanými články, ale i studii zabývajícími se danou problematikou.

Práce se zaměřuje především na výsledky klinických studií zkoumajících využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu. Tyto studie přináší nejednoznačné výsledky, avšak ukazují, že substituční léčba methylfenidátem snižuje intravenózní užívání metamfetaminu a craving, zlepšuje depresivní symptomy a zvyšuje míru retence v léčbě. Methylfenidát by tedy mohl být slibnou látkou vhodnou k využití pro substituční terapii, avšak jeho využití je třeba ještě důkladně prozkoumat.

Klíčová slova: Methylfenidát, metamfetamin, stimulancia, farmakoterapie, substituční léčba

Abstract

Methamphetamine is currently a leading addictive substance abused by problem drug users on the Czech drug scene. The number of problem drug users of methamphetamine accounts for approximately 73 % of all problem drug users and most of them use methamphetamine for injection. There is no approved effective pharmacotherapy for methamphetamine addiction worldwide. A major benefit for users of methamphetamine due to their number and risks that problem and injecting drug use bring could be substitution treatment such as opiate addiction. Even though there are a few doctors in the Czech republic, who prescribe amphetamine-type drugs to patients diagnosed by F15.2. as a substitution substances, no substance is widely accepted and extended. One of those compounds is methylphenidate hydrochloride known under the trade names Ritalin[®] and Concerta[®]. The possibilities of using these substances will be dealt with in my bachelor thesis.

The aim of this bachelor thesis is to map out up-to-date knowledge of the use of methylphenidate as a substitution substance in addiction to methamphetamine and describing the possibilities of its potential use for substitution therapy. The bachelor thesis has a research character and works with monographs, published articles and clinical studies dealing with the given issue.

The thesis is mainly focused on the results of clinical trials, investigating the use of methylphenidate as a substitution substance for addiction to methamphetamine. These studies show ambiguous results but show that substitution treatment with methylphenidate reduces intravenous application of methamphetamine and reduces craving, improves depressive symptoms and increases retention rate in treatment. Methylphenidate could be promising substance suitable for use in substitution therapy but its use still needs to be thoroughly explored.

Key words: methylphenidate, methamphetamines, stimulants, pharmacotherapy, substitution treatment

1. Úvod

Metamfetamin je v současné době přední látkou zneužívanou¹ u problémových uživatelů drog² na české drogové scéně. Národní odhad počtu problémových uživatelů metamfetaminu je dle aktuální Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v České republice z roku 2015 odhadován (střední odhad) přibližně na 34 200, což tvoří asi dvě třetiny všech problémových uživatelů drog. Většinu z těchto problémových uživatelů tvoří injekční uživatelé (Mravčík et al., 2015).

Problémové a injekční užívání pervitinu, a drog obecně, s sebou však přináší značná zdravotní rizika nejen pro uživatele samotné, ale i pro širokou veřejnost. Vzhledem k tomu, že u problémových uživatelů drog převažuje intravenózní aplikace, existuje zde velké riziko přenosu především infekčních onemocnění. Tato rizika se sice snažíme redukovat pomocí harm reduction služeb s programy výměny injekčního materiálu, ne všichni uživatelé drog však tyto služby využívají.

Dlouhodobé užívání metamfetaminu vede k rozvoji syndromu závislosti. Pervitin řadíme mezi látky s vysokým potenciálem k rozvoji psychické závislosti, ke které vede dlouhodobé a časté užívání této substance. Závislost se tedy obvykle vyvíjí postupně a trvá několik měsíců, než se rozvine úplně. Zpočátku dochází k jednorázovému experimentování, které přechází ve víkendové užívání, později se přidává užívání během týdne. Pro metamfetamin je typické užívání v tzv. jízdách, což jsou epizody několikadenního užívání pervitinu střídané etapami abstinence. Somatická závislost na metamfetaminu ale nevzniká (Minařík, 2015). Fyzické obtíže spojené s abstinencí vznikají jako důsledek vystupňované únavy organismu. Hampl (2004) uvádí, že i přestože se závislost na metamfetaminu rozvíjí postupně, je její vznik poměrně rychlý. Uvádí se, že po jednom užití metamfetaminu se stane závislými 42 % experimentátorů, po dvojím užití se stane závislými 96 % (Shene, 2003).

Léčba závislosti obecně vychází z bio-psycho-sociálního paradigmatu, s nímž přišla v šedesátých až sedmdesátých letech dvacátého století WHO. Tento model vychází z předpokladu, že člověk je celistvá bio-psycho-sociální (případně ještě spirituální či existenciální) bytost, a to jak ve zdraví, tak i v nemoci a léčbě (Kalina, 2015). Léčba závislosti na metamfetaminu má v současné době záštitu v psychoterapii, ta musí být nejen dlouhodobá, ale měla by být zaměřena především na podporu v abstinenci, což je pro

¹Zneužívání psychoaktivních látek je zpravidla definováno jako užívání daných látek bez lékařského předpisu nebo indikace (Nechanská et al., 2012).

Jiná definice říká, že zneužívání je užívání, jehož rizika převažují nad přínosy (Fermont, 2002).

²Problémové užívání drog je vysoce rizikové užívání drog, které je definováno jako opakované užívání drog (mimo alkoholu, tabáku a kofeinu) s negativními důsledky, které zahrnují závislost, ale i další zdravotní, psychické a sociální problémy, nebo představuje vysokou pravděpodobnost těchto důsledků. Dále je upřesněno, že se jedná o injekční užívání nebo užívání s vysokou frekvencí – u konopí denně nebo téměř denně a u ostatních drog alespoň jednou týdně (EMCDDA, 2013).

Českou republiku typické, léčba závislosti na metamfetaminu je zde výhradně abstinenci a její nedílnou součástí je prevence relapsu (Gabrhelík et al., 2010). Významným faktorem, jenž riziko relapsu snižuje je pak proces doléčování, který pomáhá klientovi vytvořit si podmínky pro svoji abstinenci (Kuda, 2001). Je důležité zmínit, že uživatelé pervitinu tvoří nejpočetnější skupinu uživatelů drog v léčbě (Mravčík et al., 2015). I tato skutečnost se vybízí k zamyšlení, zda by zde nebyla efektivní substituční léčba, jako je tomu například u opiátů. V současné době totiž v České republice neexistuje schválená substituční léčba závislosti na pervitinu a jiných stimulantech. Pro substituční léčbu závislosti na metamfetaminu by mohly být vhodné tyto přípravky: methylfenidát-hydrochlorid, modafinil a dextroamfetamin. V České republice jsou nyní registrovány přípravky s obsahem účinné látky methylfenidátu-hydrochloridu, kterými jsou Ritalin[®] a Concerta[®] a také přípravek s obsahem modafinilu, jímž je Modafinil-Teva[®] (Gabrhelík et al., 2010).

2. Cíl práce

Bakalářská práce má za cíl zmapovat aktuální poznatky v oblasti využití methylfenidátu (Ritalin[®], Concerta[®]) jako substituční látky závislosti na metamfetaminu (diagnóza F15.2., jež dle MKN-10 představuje Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním jiných stimulancií, včetně kofeinu-syndrom závislosti) a popsat možnosti jeho případného využití pro substituční terapii.

Práce má rešeršní charakter a pracuje s monografiemi, publikovanými články a studii zabývajícími se danou problematikou a zaměřuje se zejména na výsledky klinických studií zkoumajících využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu.

Použitá literatura byla vyhledávána pomocí standardních databázových vyhledávačů: PubMed, Web of Science, EU Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov a Google Scholar.

3. Metamfetamin

Jak již bylo zmíněno výše, metamfetamin je v současné době přední látkou na české drogové scéně. Dle Výroční zprávy z roku 2015 je počet problémových uživatelů pervitinu odhadován na 34 200 uživatelů. I přestože se jejich počet v předešlém roce mírně snížil, zůstává toto číslo stále poměrně vysoké.

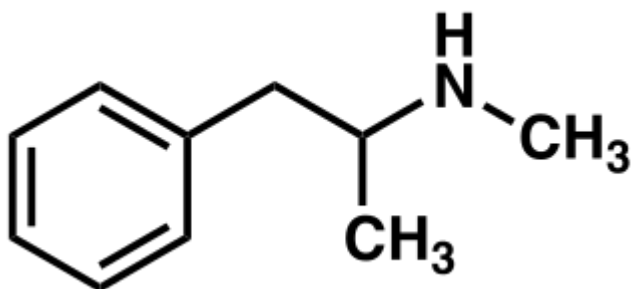
1.1. Základní informace o metamfetaminu

Metamfetamin řadíme mezi psychomotorická stimulantia, což jsou látky, které na organismus působí značně povzbudivě a zvyšují psychický i fyzický výkon (Kalina, 2015). Pervitin stimuluje centrální nervový systém, do něhož dobře proniká. Díky svému složení a struktuře snadno prochází skrze hemato-encefalickou bariéru (Bayer, 2011).

Minařík (2015) uvádí, že mechanismus účinku spočívá ve zvyšování hladiny biogenních aminů, mezi které řadíme noradrenalin, dopamin, popřípadě i serotonin. Hladiny těchto látek jsou zvyšovány na synapsích v centrální nervové soustavě, eventuálně v přímé vazbě na receptory v CNS. Tímto způsobem dochází ke zvýšenému přenosu signálu na postsynaptický neuron. Thrash et al. (2009) píše, že metamfetamin dále působí jako inhibitor zpětného vychytávání a ve vysokých koncentracích jako inhibitor monoaminoxidáz (MAO).

Důvodů velké obliby metamfetaminu je hned několik. V první řadě je to především snadná ilegální výroba z dostupných zdrojů, jimiž jsou například legální léky (HAMPL, 2004). Prekurzorem pro přípravu metamfetaminu je efedrin, respektive pseudoefedrin, které jsou v České republice snadno dosažitelné. Nachází se například v lécích proti nachlazení jako jsou Nurofen, Modafen či Paralen plus (Doležal et al., 2013). Metamfetamin je však možné vyrobit i z 1-fenyl-2-propanonu, známého pod jménem BMK (benzylmetylketon) (EMCDDA & Europol, 2010). Je známo pět metod výroby metamfetaminu v Evropě. Mezi tři nejběžnější řadíme lithium/čpavkovou metodu, metodu s využitím jódu a kyseliny fosforečné a metodu, při které se využívá kyselina jodovodíková a červený fosfor. Všechny tři jsou jednoduchými, jednostupňovými redukčními reakcemi efedrinu nebo pseudoefedrinu s použitím vybavení ze skla nebo nerezavějící oceli (EMCDDA & Europol, 2010).

Dalším důvodem obliby metamfetaminu je fakt, že je levnější než kokain, který se do většiny zemí musí pašovat, a v neposlední řadě metamfetamin způsobuje velmi podobný efekt jako kokain, s tím rozdílem, že u pervitinu trvá déle (HAMPL, 2004).



Obrázek 1 Chemický vzorec metamfetaminu (Doležal et al., 2013).

1.1.1. Právní postavení metamfetaminu

Metamfetamin je zařazen na seznamu návykových látek, který stanovuje Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. o seznamech návykových látek. Toto nařízení obsahuje seznam návykových látek dle Jednotné úmluvy o omamných látkách, vyhlášené pod 47/1965 Sb., ve znění Protokolu o změnách Jednotné úmluvy o omamných látkách, vyhlášeného pod č. 458/1991 Sb.

Zákon č. 167/1998 Sb. o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů pak upravuje zacházení s návykovými látkami a s přípravky obsahujícími návykovou látku, jejich vývoz, dovoz a tranzitní operace s nimi.

Návykové látky a přípravky obsahující dané látky uvedené v Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. mohou být požitý pouze k omezeným výzkumným, vědeckým a velmi omezeným terapeutickým účelům. Tímto zákonem je dále stanoveno, že k zacházení s návykovými látkami (výzkum, výroba, zpracování, odběr, skladování, dodávání, používání, koupě a prodej návykových látek a přípravků) je třeba povolení k zacházení.

1.1.2. Historie metamfetaminu

Metamfetamin byl poprvé syntetizován z efedrinu v roce 1919 v Japonsku farmakologem Akirou Ogatou. Lék byl patentován v roce 1920 a uveden na trh ve formě hydrochloridu britskou společností Burroughs Wellcome pod obchodním názvem „Methedrine“ (EMCDDA & Europol, 2010).

Metamfetamin a amfetamin se začal v Evropě rozšiřovat ve 30. letech 20. století, kdy je lékaři předepisovali na mnohé zdravotní obtíže. Používaly se k léčbě únavy, deprese, narkolepsie, chronického alkoholismu, mozkové arteriosklerózy či senné rýmy, ale například i k hubnutí. Vzhledem k jejich stimulačním účinkům se začalo objevovat jejich použití i pro nemedicínské záměry. Velmi oblíbené se staly především u studentů (Mounteney et al., 2014). Na konci 30. let 20. století však byly zaznamenány problematické vedlejší účinky dlouhodobého užívání bez lékařského dohledu, které zahrnovaly hypertenzi, depresi, závislost a duševní potíže. Lékaři i veřejnost je však přijímaly jako bezpečné a prospěšné léky až do 60. let 20. století (EMCDDA & Europol, 2010).

Během 2. světové války se amfetaminy obecně začaly využívat i k vojenským účelům. V tomto období byly podávány například japonským, americkým, britským či německým vojákům, aby bylo dosaženo dlouhodobého stavu bdělosti. Po skončení 2. světové války pronikly v některých zemích zbytky těchto substancí na trh. V 60. letech 20. století došlo tedy v Evropě k velké vlně užívání amfetaminů. V roce 1971 byla ve Vídni sjednána Úmluva OSN o psychotropních látkách (Convention on Psychotropic Substances), do jejíž přílohy, ve které jsou uvedeny zakázané návykové látky, byl zařazen i amfetamin a metamfetamin. V návaznosti na vydání tohoto seznamu látek, jednotlivé evropské země začaly stavět nedovolenou výrobu a prodej amfetaminů mimo zákon. V České republice byla v návaznosti na sjednání Úmluvy OSN o psychotropních látkách, vydána Vyhláška č. 62/1989 Sb. o Úmluvě o psychotropních látkách.

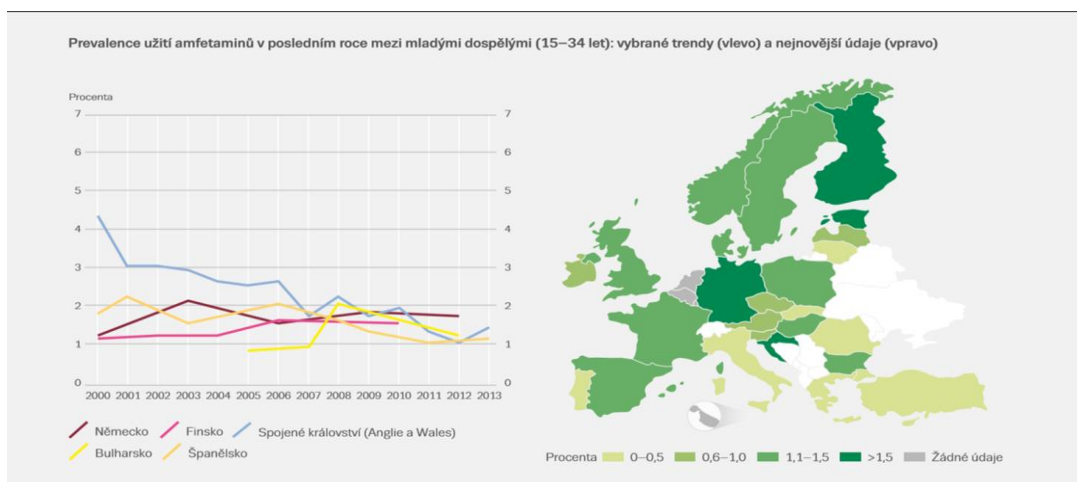
Od 70. let 20. století začal být ve většině zemí metamfetamin nahrazován amfetaminem a ten posléze heroinem, který se od 80. let 20. století stal drogou číslo jedna. Výjimkou však byla Česká republika, kde byl od 70. let 20. století dominantní drogou právě metamfetamin. Sporadicky byl zaznamenán výskyt i na švédském drogovém trhu či na německé taneční scéně. Přibližně od roku 2000 se metamfetamin začal na české a slovenské drogové scéně stále více rozšiřovat a v současné době jej v těchto zemích užívá největší procento uživatelů (Mounteney et al., 2014). Počátek zneužívání metamfetaminu v České republice lze bezpečně určit rokem 1977, kdy byly zaznamenány první nálezy metamfetaminu při kontrolních analýzách abusu léčiv (Policie ČR, 2017).

1.1.3. Status quo v Evropské unii, statistika EMCDDA

Z Evropské výroční zprávy vyplývá, že čtvrtina dospělých obyvatel Evropské unie, tedy 80 milionů lidí, někdy v životě vyzkoušelo nelegální drogu. Odhad počtu osob, které někdy v životě vyzkoušely amfetaminy se pohybuje okolo 11,7 milionu. Nejčastěji užívanou stimulační drogou v Evropské unii je však kokain, který někdy v životě vyzkoušelo 14,9 milionu lidí, avšak většinu uživatelů kokainu lze nalézt v omezeném počtu zemí. Užívání kokainu je častější na jihu a západě Evropy. Odhad užití kokainu v posledním roce se pohybuje okolo 2,3 milionu mladých dospělých ve věku 15 až 34 let (1,9 % z této věkové skupiny). Některé země však uvádějí prevalenci užívání kokainu mezi mladými dospělými v posledním roce vyšší než 3 %. Těmito zeměmi jsou například Španělsko a Spojené království (EMCDDA, 2015).

V Evropě jednoznačně převládá užívání amfetaminu, užívá se však i metamfetamin, což jsou dvě úzce spojená stimulantia. Rozdíl mezi těmito látkami spočívá v tom, že metamfetamin je derivátem amfetaminu. V některých souborech dat ale nelze amfetamin a metamfetamin rozlišit, proto se používá obecný pojem amfetaminy. Užívání metamfetaminu je historicky omezeno na Českou republiku a v poslední době na Slovensko, i když v nedávné době se objevují známky rostoucího užívání i v jiných zemích Evropské unie. Odhaduje se, že amfetaminy užilo v posledním roce přibližně 1,3 milionu

(1 %) mladých dospělých ve věku 15 až 34 let. Od roku 2000 je situace ohledně trendů užívání amfetaminů ve většině evropských zemí poměrně stabilní. Výjimku představuje Španělsko a Spojené království, kde lze od roku 2000 sledovat významný pokles prevalence. Hovoříme-li o dlouhodobém, chronickém a injekčním užívání amfetaminů, historicky byly pozorovány problémy především v severoevropských zemích. Dlouhodobé problémy s metamfetaminem jsou nejvíce patrné v České republice a na Slovensku. V poslední době však proniká užívání metamfetaminu i do jiných zemí a nových populací. Příkladem mohou být země sousedící s Českou republikou: Německo a Rakousko. Dále pak část jižní Evropy: Řecko, Kypr, Turecko a v neposlední řadě severoevropské země: Lotyšsko a Norsko. V řadě evropských zemí se také objevuje nový vzorec užívání metamfetaminu. Droga je užívána injekčně, často společně s jinými stimulanty skupinami mužů majících sex s jinými muži. Tyto takzvané slamming parties mohou představovat riziko vzhledem ke kombinaci rizikového užívání drog s rizikovým sexuálním chováním (EMCDDA, 2015).



Obrázek 2 Prevalence užívání amfetaminů v posledním roce mladými dospělými (15–34 let): vybrané trendy (vlevo) a nejnovější údaje (vpravo) (EMCDDA, 2015).

Přibližně 7 % pacientů nastupujících specializovanou léčbu drogové závislosti v Evropě uvedlo v roce 2013 jako svou primární drogu amfetaminy (amfetamin, metamfetamin). To je asi 29 000 pacientů, z nichž 12 000 nastoupilo léčbu poprvé v životě. Primární uživatelé amfetaminu tvoří značné procento hlášených nástupů do první léčby pouze v Německu, Lotyšsku a Polsku. Metamfetamin je primární drogou u pacientů nastupujících léčbu v České republice a na Slovensku a dohromady tvoří 95 % z 8 000 pacientů léčících se ze závislosti na metamfetaminu v Evropě. Zvýšení počtu pacientů, kteří nastupují do léčby poprvé se závislostí na amfetaminu zaznamenalo Německo, Slovensko a Česká republika (EMCDDA, 2015).

1.2. Charakteristika metamfetaminu, rizika

Metamfetamin (pervitin) řadíme společně s amfetaminem a MDMA mezi budivé aminy. Je to látka příbuzná adrenalinu a patří do skupiny sympatomimetik (Lüllmann, 2004). Jedná se o prášek žluto-fialové barvy, bez zápachu či hořké chuti. Typická aplikace této látky je intranazální nebo injekční, nejčastěji intravenózní. Méně častým způsobem aplikace je inhalace po zahřátí na aluminiové folii a nejméně častým užitím pak perorální aplikace metamfetaminu v podobě želatinových kapslí (Minařík, 2015). Poslední způsob aplikace se v poslední době stává předmětem harm reduction strategií. Guryčová (2010) ve svém článku uvádí, že perorální aplikace metamfetaminu v podobě želatinových kapslí s sebou přináší pro uživatele výhody, ale i rizika. Značným pozitivem je, že tento způsob aplikace pervitinu oproti intravenózní aplikaci přináší mírnější dojezdy, zmírňuje se destrukce žilního systému a snižuje se riziko přenosu infekčních onemocnění. Nevýhodou pro uživatele pervitinu však může být absence nájezdu, menší intenzita účinku drogy a případně bolesti žaludku po podání kapsle per os, což lze redukovat edukací klientů, aby neužívali želatinové kapsle nalačno. Velkým rizikem může být hrozba předávkování, neboť účinek pervitinu nastupuje po 30-45 minutách a klienti tak mohou zvyšovat dávku, aby se účinek dostavil. Je tedy opět třeba klienty edukovat, aby dávky nezvyšovali, protože nástup účinku je pomalejší než u intravenózní aplikace (Guryčová, 2010).

Obvyklé denní dávky metamfetaminu se pohybují mezi 50 a 250 mg. U některých uživatelů však tyto dávky mohou převýšit i 1 g pervitinu denně. Účinek typicky nastupuje u intranazálního užití během 5-10 minut, u injekční aplikace je účinek rychlejší a dostavuje se ihned po aplikaci látky. Nejpomalejší dosažení účinku je u užití pervitinu per os, v tomto případě se efekt metamfetaminu dostaví do jedné hodiny. Biologický poločas pervitinu se pohybuje mezi 12 a 34 hodinami (Minařík, 2015). Tomu odpovídá i doba účinku, která je přibližně 4-8 hodin (Bayer, 2011). Stěžejní příznaky intoxikace však vymizí do 24 hodin. V moči je možné metamfetamin detekovat po dobu 3-21 dní (Minařík, 2015). Hart et al. (2008) uvádí, že je obecně platné, že čím větší je dávka metamfetaminu, tím je vyšší i riziko vedlejších příznaků a komplikací, například srdečních a podobně.

Metamfetamin zvyšuje výkonnost, odstraňuje únavu a vyvolává euforii. V těchto případech dochází k podráždění sympatických nervových center (Lüllmann, 2004). Odstranění únavy s sebou však přináší značné riziko, neboť organismus pracuje s vypětím sil až do vyčerpání, v extrémních případech zátěže může dojít až k selhání organismu a úmrtí (Bayer, 2011). Zároveň dochází k urychlení myšlení a ke zvýšené hovornosti, ale užívání metamfetaminu s sebou na druhé straně přináší také nechutenství a snížení příjmu potravy (Minařík, 2015). Užívání pervitinu také zvyšuje pozornost a soustředěnost, avšak na úkor schopnosti efektivně selektovat vhodné podněty (Silber et al, 2006). Zlepšuje se schopnost empatie, v některých případech může dojít ke ztrátě zábran (Bayer, 2011).

Mezi nežádoucí účinky pervitinu řadíme přetížení krevního oběhu, bolesti na hrudi, hrozící riziko selhání srdce a anxiogenní efekt, který zahrnuje strach a pocity úzkosti. Dalšími nežádoucími účinky metamfetaminu jsou mydriáza (rozšíření zornic), sucho v ústech, s tím související pocity žízně a dehydratace organismu a zvýšené pocení. Pro intoxikaci jsou také typické pohybové stereotypy, stíhy, což jsou pocity pronásledování a záseky, jež se projevují nadměrnou koncentrací na nějakou činnost nebo aktivitu, která mnohdy postrádá smysl či logiku. Po několikadenní jízdě se může objevit takzvaný dojezd, který následuje po nadměrném vyčerpání organismu a jedná se o stav útlumu s nepříjemným prožíváním po odeznění účinku drogy (Minařík, 2015). Příčinou tohoto nepříjemného stavu je nedostatek neuromediátorů po odeznění efektu drogy (Bayer, 2011).

Typickým klinickým obrazem projevujícím se po podání pervitinu je hyperreaktivita, tachykardie, dysrytmie, hypertenze, hypertermie, tachypnoe, neklid, agitovanost, třes, křeče, vlhká kůže a v těžkých případech dokonce kóma (Ševela & Ševčík, 2011).

Zvýšeným rizikem je vždy první užití metamfetaminu, neboť se uživatel může snadno předávkovat, a to z důvodu neschopnosti určit přesnou dávku, protože nikdy není přesně známý obsah drogy. Navíc, u jedince, který nikdy dříve podobnou drogu neužil, bývá doba působení i o několik hodin delší (Bayer, 2011).

Opakované užívání se projevuje vyčerpaností po nedostatku spánku. Jelikož užívání metamfetaminu snižuje chuť k jídlu, z nedostatku potravy uživatel často nápadně zhubne. Lüllmann ve své knize Farmakologie a toxikologie uvádí, že po nadměrném intravenózním přívodu této látky, se mohou u uživatele vyskytnout toxické psychózy projevující se nejčastěji halucinacemi, převážně sluchovými či zrakovými, a bludy, které jsou typicky paranoidně-perzekučního charakteru.

Velmi významným rizikem užívání metamfetaminu je hrozící riziko předávkování. Toto se projevuje tachykardií, hypertenzí, změněným psychickým stavem, jako je agitovanost, suicidiální tendence či akutní psychóza. Další symptomy předávkování jsou zrychlené dýchání, dyspnoe, třes, bolest na hrudi, vysoká horečka okolo 40 °C a více a srdeční, jaterní nebo ledvinové selhání. Méně často se může objevit kóma nebo záchvat (Cruickshank & Dyer, 2009). Při otravě vysokou dávkou se objevuje rhabdomyolýza, což je syndrom charakterizovaný nekrózou buněk příčně pruhovaného svalstva a uvolněním jejich obsahu do krevního oběhu. Dále se mohou objevovat cévní a mozkové komplikace, hyperpyrexie, metabolický rozvrat, vyčerpání, náhlé úmrtí či multi-orgánové selhání (Ticháček & Drábková, 2002). Smrtelné předávkování drogami označujeme jako přímé drogové úmrtí. Řadíme sem předávkování sebevražedná, náhodná či bez zjištěného úmyslu. V roce 2015 bylo zjištěno 104 přímých drogových úmrtí, z čehož v 15 případech se jednalo o předávkování pervitinem (Nechanská, 2016). Příčinou smrti je pak často otok mozku a plic.

Nechanská (2016) dále popisuje nepřímá drogová úmrtí, což jsou úmrtí pod vlivem návykových látek. Mezi tyto zařazujeme sebevraždu, nehodu, napadení či nemoc. V roce

2015 bylo identifikováno 99 úmrtí pod vlivem drog, z toho nejvíce v důsledku nehod a sebevražd. Nejvyšší počet byl pod vlivem pervitinu, a to v 27 případech.

Kromě výše uvedených rizik je třeba zmínit i rizika spojená s aplikací drogy. U problémových uživatelů převažuje intravenózní aplikace, která s sebou přináší řadu nebezpečí. Na předním místě je třeba uvést možnost přenosu infekčních onemocnění, především při sdílení injekčního náčiní s dalšími lidmi. Mezi typická onemocnění řadíme virovou hepatitidu B a C či HIV. Prevalence těchto nemocí je mezi injekčními uživateli drog často velmi vysoká. Dle Füleové et al. (2016) se na počtu případů virové hepatitidy C nejvíce podílí právě intravenózní uživatelé drog. Ti tvořili v roce 2015 58,9 % všech nakažených. Veřejně zdravotní význam však mají i lokální a systémové bakteriální infekce. Sem patří sepse, endokarditidy a infekce kůže a podkoží – především abscesy či fascitidy. Nitrožilní aplikace je vysoce riziková i z důvodu vpravení nežádoucích příměsí obsažených v droze přímo do krevního řečiště, méně často do svalové tkáně nebo podkoží. Těmito mohou být pevné nerozpuštěné či nerozpustné částičky, které způsobují mechanické poškození, například srdečních chlopní (Minařík & Řehák, 2015).

Méně rizikovým způsobem aplikace je sniffing čili intranazální aplikace. Vstupní branou je nosní sliznice a dlouhodobé užívání vede k jejímu poškození, atrofii, ztrácí se ochranná funkce pro dýchací trakt a může být příčinou ztráty čichu. Inhalace naproti tomu vede k poškození plic, přes které je látka vstřebávána. Při perorálním užívání může dojít k podráždění či poškození gastrointestinálního traktu (Minařík & Řehák, 2015).

Pro problémové uživatele drog je dále typické zvýšené riziko vzniku úrazů a velmi časté jsou různé formy rizikového chování, jako je například sexuální rizikové chování. Uživatelé drog mnohdy neznají nebo nedodržují zásady bezpečného sexu, nepoužívají ochranné prostředky, jako jsou prezervativy, a tudíž se vystavují vyššímu riziku vzniku sexuálně přenosných nemocí. Sexuálně rizikové chování je mnohdy spojeno i s výdělkem uživatelů drog, často si tito lidé na drogy vydělávají prostitucí. Nezřídka se uživatelé drog dostávají do konfliktu se zákonem. Rozlišujeme primární a sekundární drogovou kriminalitu. Dle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog se primární drogovou kriminalitou rozumí porušování drogové legislativy a souvisejících právních předpisů v oblasti regulace nakládání s omamnými a psychotropními látkami (OPL). Znaky trestního jednání definuje zákon č. 40/2009 Sb., trestní zákoník (TZ) a zahrnuje nedovolenou výrobu a nedovolené nakládání s OPL (§ 283, 284 a 285 TZ), nedovolenou výrobu a držení předmětů určených k výrobě OPL (§ 286 TZ) a podněcování či svádění jiného k užívání jiné návykové látky než alkoholu (§ 287 TZ). Sekundární drogovou kriminalitou se rozumí psychofarmakologicky podmíněná (pod vlivem návykových látek), ekonomicky motivovaná (za účelem získání prostředků na financování užívání drog) a systémová trestná činnost (Mravčík et al., 2014). Nejčastěji uloženou sankcí za primární drogové trestné činy v roce 2015 bylo podmíněně odložené odnětí svobody (67 % sankcí). Druhou nejpočetnější skupinou trestů byl v roce 2015 nepodmíněný trest odnětí svobody (25 % sankcí) (Mravčík et al., 2014). Užívání drog s sebou však přináší další resultující

následky, jako je ztráta zaměstnání, domova, rodiny a blízkých osob, ale i množství dluhů, které mají nejčastěji souvislost s neplacením zdravotního pojištění či MHD.



Obrázek 3 Detailní foto krystalu metamfetaminu (Kriminalistický ústav, Praha).

1.3. Závislost na metamfetaminu

Při opakovaném a dlouhodobém užívání metamfetaminu vzniká syndrom závislosti. Tato závislost je psychická a dle diagnostických kritérií MKN-10 zahrnuje projevy jako je silná touha nebo pocit puzení užívat látku (=craving), potíže v kontrole užívání, a to pokud jde o začátek a ukončení nebo množství látky, průkaz tolerance jako vyžadování vyšších dávek látky, aby bylo dosaženo účinků, které byly původně vyvolány nižšími dávkami, postupné zanedbávání jiných potěšení, koníčků a zájmů ve prospěch užívané psychoaktivní látky a v neposlední řadě pokračování v užívání i přes zjevné škodlivé následky tohoto užívání. Aby byla diagnostikována závislost, je nutné, aby byly u pacienta přítomny tři a více symptomů během posledního roku.

Se závislostí jde ruku v ruce odvykací stav, který není v případě závislosti na metamfetaminu zdraví ani život ohrožující, avšak může být pro uživatele pervitinu značně nepříjemný. Po vysazení metamfetaminu se typicky dostavuje únava, která může vyústit až v několikadenní spánek s epizodami bdění a příjem velkého množství stravy. Často se objevují deprese, úzkostné prožívání a nezřídka se mohou dostavit suicidiální myšlenky či dokonce pokusy. Charakteristická je také intenzivní touha užít drogu neboli bažení. Velmi

často v této fázi dochází k relapsům. Odvykací stav obvykle odezní v řádu několika týdnů až měsíců (Minařík, 2015).

1.4. Obecná rizika metamfetaminové závislosti

Metamfetamin je pro dopaminergní nervová zakončení neurotoxická látka a způsobuje tedy poruchy motorických funkcí a paměti, neboť dochází k poškození hippokampu. Tato poškození jsou reverzibilní, ovšem nemusí nutně vést ke kompletní normalizaci funkcí mozku (Minařík, 2015).

Pervitin ovlivňuje lidský organismus na všech úrovních, a to biologické, behaviorální, psychické a dalších (Bayer, 2011). I z tohoto předpokladu tedy vychází bio-psycho-sociální model léčby nejen metamfetaminové závislosti, ale i závislosti obecně.

Velmi závažným rizikem metamfetaminové závislosti mohou být stavy úzkosti a depresí, které mohou vyústit až v panické ataky, při kterých je úzkost tak silná, že se klient bojí o svůj život, neboť příznaky, kterými jsou mimo jiné úzkosti, dechová tíseň a palpitace, mohou být zaměněny s akutním onemocněním srdce, například infarktem myokardu. Od tohoto onemocnění lze panickou ataku odlišit pouze komplexním vyšetřením. Je tedy vždy nutností zavolat rychlou záchrannou službu. Na urgentním příjmu nemocnice lékaři vyloučí somatické příčiny a typickým dalším postupem je pozorování pacienta na jednotce intenzivní péče. Jak již bylo zmíněno výše, po dlouhodobém užívání se často projeví toxická psychóza. Tato může někdy odeznít samovolně, bez potřeby medikace, a to do několika dní. V komplikovanějších případech však vyžaduje hospitalizaci klienta na psychiatrickém oddělení, kde jsou mu obvykle podávána antipsychotika. Toxická psychóza by měla odeznít během jednoho až šesti měsíců (Minařík, 2015).

Experimentální studie říkají, že ještě tři roky po skončení užívání metamfetaminu, přetrvává poškození zakončení nervových buněk obsahujících dopamin (Hampl, 2004). Poškození těchto nervových zakončení buněk ve striatu je podobné jako při Parkinsonově chorobě (Mathias, 2000). U uživatelů metamfetaminu byly nalezeny abnormální chemické změny ve všech oblastech mozku. Byly naměřeny nižší hodnoty N-acetyl-asparatu (NAA), což je metabolit, který produkují pouze neurony. Tato skutečnost tedy potvrzuje poškození mozkových buněk, které je podobné jako u Alzheimerovy choroby, mozkové mrtvice nebo epilepsie, což jsou onemocnění, u kterých také dochází ke snížení hodnoty N-acetyl-asparatu (Zielker, 2000).

1.5. Léčba závislosti na metamfetaminu

Léčba závislosti na metamfetaminu je v České republice vedena výhradně abstinčně a Hampl (2004) uvádí, že u závislosti na pervitinu nelze počítat s větší podporou medikace. Při podpůrné léčbě lze podávat antidepresiva nebo hypnotika, u psychotické poruchy mohou být indikována neuroleptika (Gabrhelík et al., 2010). Akutní obtíže jsou léčeny symptomaticky (Minařík, 2015).

Léčba závislosti na pervitinu stojí na psychoterapii, která musí být dlouhodobá a zahrnuje především podporu v abstinenci a prevenci relapsu. Gabrhelík et al. (2010) ve svém článku uvádí, že léčba je v podstatě kombinací přístupů poradenských, psychoterapeutických a sociálně-pracovních, které jsou prováděny v rámci léčby ambulantní, ústavní i rezidenční.

1.5.1. Detoxifikace

Detoxifikace může být součástí zařízení střednědobé léčby závislosti anebo může probíhat ambulantně. Detoxifikace u závislosti na pervitinu spočívá ve vysazení metamfetaminu a následuje symptomatická léčba obtíží. Obecně je cílem této léčby zvládnutí intoxikace a odvykacího stavu. Jelikož však u závislosti na pervitinu není somatický odvykací stav přítomen, je detoxifikace snazší než u jiných drog (Minařík, 2015).

1.5.2. Ambulantní léčba

Ambulantní léčba probíhá v nízkoprahových a poradenských centrech, psychiatrických ambulancích, AT ambulancích a denních stacionářích. Tato zařízení jsou zařízení zdravotnická nebo jsou provozována neziskovými organizacemi (Gabrhelík et al., 2010).

Dle aktuální Výroční zprávy o stavu ve věcech drog, v roce 2015 žádalo o léčbu 2 629 uživatelů stimulancií obecně, z čehož 912 žadatelů byli prvožadatelé, kteří žádali o léčbu vůbec poprvé. Z tohoto celkového počtu bylo 2 592 uživatelů metamfetaminu a z nich 895 byli prvožadatelé. Z těchto dat je evidentní, že uživatelé pervitinu tvoří nejpočetnější skupinu uživatelů drog nejen na české drogové scéně, ale i v žádostech o léčbu.

1.5.3. Ústavní a rezidenční léčba

Ústavní léčba probíhá v psychiatrických léčebnách, psychiatrických odděleních nemocnic a psychiatrických klinikách. Jedná se o střednědobou léčbu trvající průměrně tři měsíce (Gabrhelík et al., 2010).

Rezidenční léčba je prováděna v terapeutických komunitách a je oproti ústavní péči dlouhodobá, trvající průměrně 9-12 měsíců (Gabrhelík et al., 2010).

V roce 2015 bylo dle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog hospitalizováno 15 845 osob v důsledku poruch způsobených užíváním návykových látek, z toho 2 175 osob (34 %) byli uživatelé stimulancií, mimo kokain. Necelé tři čtvrtiny hospitalizací se uskutečnily v psychiatrických léčebnách/nemocnicích, více než čtvrtina byla na psychiatrických odděleních nemocnic. Většina pacientů v roce 2015 byli opět uživatelé stimulancií, respektive pervitinu, tyto osoby tvořily 81 % všech pacientů.

1.6. Farmakoterapie závislosti na metamfetaminu

Akutní obtíže jsou léčeny symptomaticky. Na záchvaty úzkosti a paniky jsou nasazovány benzodiazepiny v běžných dávkách (Diazepam 5-10 mg), k léčbě tachykardie jsou indikovány β -blokátory (Metipranolol 5-10 mg), toxická psychóza může být příznivě ovlivněna použitím antipsychotik (Risperidon 1-3 mg) (Minařík, 2015).

Ke zvládnutí panických atak je možnost nasadit benzodiazepiny, neboť mají rychlý a zřetelný nástup účinku. Typicky se podává Diazepam, v jednorázové dávce 5-10 mg. Ke zmírnění somatických známek úzkosti jsou podávány β -blokátory (Dvořáček & Kalina, 2015).

1.6.1. Substituční léčba závislosti na metamfetaminu

V České republice v současnosti neexistuje žádný lék, který by byl registrován jako substituční látka závislosti na metamfetaminu. V minulých letech se však objevily první zkušenosti s methylfenidátem, který by mohl být pro substituční léčbu využíván (Minařík & Gabrhelík, 2011).

Methylfenidát je stimulancium na předpis, které je používáno k léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). Jako substituční látka je efektivní při snižování injekčního užívání metamfetaminu (Pavlovská & Minařík, 2015).

Další látkou, která má potenciál pro substituci u závislosti na pervitinu je dexamfetamin, jehož užívání zlepšuje kontakt s léčebným programem, zvyšuje udržení pacientů v léčbě a snižuje injekční užívání (Pavlovská & Minařík, 2015).

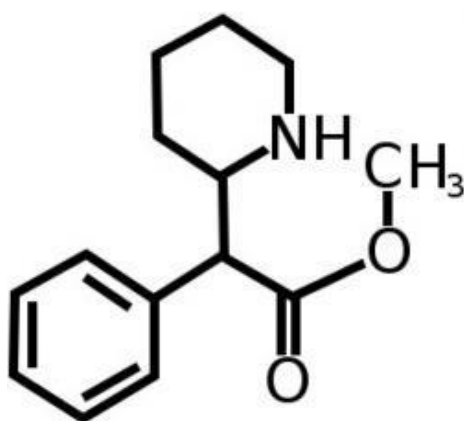
V této práci se budu zabývat substituční léčbou methylfenidátem. Aby byla tato léčba bezpečná, má dle Hampla (2004) striktní pravidla. Substituční léčba by měla být indikována pouze injekčním uživatelům pervitinu, u kterých nelze závislost zvládnout jiným způsobem. Pacient musí být seznámen se všemi okolnostmi léčby, a to jak s kladnými očekávanými výsledky, tak i s komplikacemi, které by se mohly vyskytnout především při nedodržování podmínek léčby. Všechny tyto údaje musí být uvedeny v informovaném souhlasu, který pacient podepisuje. Předepisování methylfenidátu by mělo být vázáno na tzv. „opiátový recept“ a omezeno jen na některé odbornosti. Dále by mělo být dodrženo nízké dávkování, okolo 10-20 mg methylfenidátu denně, přičemž kontraindikacemi pro preskripci této látky jsou anxiozita, agitace, tiky, glaukom, hypertyreóza, angina pectoris a přecitlivělost či alergie na tento přípravek. Podávání methylfenidátu by mělo být pod kontrolou lékaře či zdravotní sestry. Ideální je denní kontrola podávání alespoň v prvním týdnu. Léčba by zároveň měla být komplexní, to znamená, že by kromě substituce methylfenidátem měla zahrnovat i individuální nebo skupinovou psychoterapii, řešení zdravotních a sociálních problémů, eventuálně úzkou spolupráci s rodinou (Hampl, 2004).

Substituční léčba methylfenidátem může být kdykoliv ukončena, a to buď na žádost pacienta nebo při porušování podmínek léčby: nedodržování dávkování, jiný způsob

užívání, než per os, nedodržování kontrol u lékaře, odmítání moče na toxikologické vyšetření či opakované nedodržení abstinence od pervitinu a ostatních drog. Léčba může být ukončena i při výskytu komplikací či nežádoucích účinků. Po ukončení léčby je nutné pokračovat v kontaktu s pacientem a dodržovat pravidelné kontroly, které mohou mít prodlužující se interval (Hampl, 2004).

2. Methylfenidát

Methylfenidát je nepřímé sympatomimetikum s podobnými účinky jako amfetamin, tudíž stejně jako amfetamin podléhá předpisům o omamných látkách (Lüllmann, 2004). V České republice jsou schváleny dva přípravky s účinnou látkou methylfenidát-hydrochlorid. Jedná se o methylfenidát s okamžitým uvolňováním, známý pod komerčním názvem Ritalin[®] a methylfenidát s prodlouženým uvolňováním, registrovaný pod jménem Concerta[®].



Obrázek 4 Chemický vzorec methylfenidátu (Doležal et al., 2013).

2.1. Historie

V roce 1948 farmaceutická firma Ciba Pharmaceutical Company zažádala o patent na stimulant methylfenidát, který byl pojmenován Ritalin[®]. Později získala na Ritalin[®] práva farmaceutická firma Novartis. V roce 1950 se začal Ritalin[®] používat k léčbě Mohrova syndromu, který se vyznačuje epizodickými neuromuskulárními poruchami, rozštěpem rtu a jazyka. Ritalin[®] byl v této souvislosti užíván pro svůj uklidňující účinek. V roce 1955 jej americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv schválil jako perorální tablety s účinnou látkou methylfenidát hydrochlorid. Poté přichází desetiletí, kdy byl Ritalin[®] prakticky zapomenut. Ačkoliv byl místy předepsán, nikdy nebyl předepisován v širokém užití. V 80. letech pak začal být předepisován na ADHD, rozmach však nastal až v letech devadesátých (Health guide info, 2011).

V současné době je Ritalin[®] nejčastěji předepisovaným lékem k léčbě ADHD (Health guide info, 2011). V České republice je k léčbě ADHD využíván již více než 40 let a jeho účinnost byla dobře prokázána. Registrován byl v České republice poprvé v roce 1997 (SÚKL, 2014). Concerta[®] byla u nás poprvé registrována v roce 2008 (SÚKL, 2016).

2.2. Účinky

Methylfenidát je psychostimulans s nepřímými sympatomimetickými účinky (Hynie, 2000). Mírně stimuluje centrální nervový systém s výraznějším účinkem na mentální než motorické aktivity (SÚKL, 2014). Mechanismus účinku spočívá v tom, že methylfenidát blokuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu na presynaptických neuronech a zvyšuje míru uvolňování těchto neurotransmiterů do synaptické štěrbině (Paclt, 2007).

2.3. Použití

Methylfenidát je indikován pro hyperaktivitu s poruchou pozornosti (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších. Vždy by mělo být podávání methylfenidátu součástí komplexního léčebného programu, který zahrnuje psychologická, vzdělávací a sociální opatření. Samotná medikace nestačí (SÚKL, 2014). Tato terapie, obzvláště je-li dlouhodobá, není zcela bez rizika pro psychický vývoj dítěte, tudíž by měla být indikována pouze za současně vedené psychoterapie (Lüllmann, 2004). Léčba musí také probíhat pod dohledem specialisty na poruchy chování u dětí. Diagnóza nesmí být stanovena na základě přítomnosti jednoho nebo více symptomů, ale musí vycházet z kritérií DSM-IV nebo směrnice v ICD-10 a musí být založena na kompletní anamnéze a vyhodnocení pacienta (SÚKL, 2014). Léčba Ritalinem[®] je zahajována nejnižší dávkou a ta je zvyšována v týdenních intervalech. Vzhledem k poločasů vylučování methylfenidátu, jeho účinek trvá 2-3 hodiny a je tedy třeba podávat tento lék 2x-3x denně. Po užití ranní dávky Ritalinu[®] dochází u dětí s ADHD ke zlepšení pozornosti, které je však krátkodobé a před polednem odeznívá a bez dalšího podání Ritalinu[®] se koncentrace a výkon snižují. Pokud do jednoho měsíce nedojde ke zlepšení příznaků, měla by být léčba ukončena (Drtilková et al., 2007).

Další indikací pro podání Ritalinu[®] je narkolepsie s typickými příznaky, kterými jsou ospalost a spaní během dne, nepatřičné spánkové epizody a náhlá ztráta volního svalového tonu (SÚKL, 2014).

Ritalin[®] může být nasazen i po určitých typech mozkových zranění (Doležal et al., 2013).

Concerta[®] je stejně jako Ritalin[®] indikována jako součást komplexního léčebného programu pro hyperaktivitu s poruchou pozornosti (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších (SÚKL, 2016).

2.4. Nežádoucí účinky

Mezi velmi časté nežádoucí účinky methylfenidátu řadíme nervozitu a nespavost, které se objevují typicky na počátku léčby a jejich úprava je možná snížením nebo vynecháním odpolední či večerní dávky Ritalinu[®] (Drtilková et al., 2007). Dalšími velmi

častými nežádoucími účinky jsou snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, nauzea či sucho v ústech (SÚKL, 2014).

Mezi časté nežádoucí účinky zařazujeme nasofaryngitidu, artralgie, anorexii, středně snížený přírůstek hmotnosti a výšky při delším užívání dětmi, z psychiatrických poruch pak afektivní labilitu, agresi, agitovanost, úzkost, deprese, iritabilitu, abnormální chování, neklid, poruchy spánku, snížení libida, panickou ataku či stres. Časté nežádoucí účinky ovlivňující nervový systém jsou třes, závrať, dyskineze, psychomotorická hyperaktivita a ospalost. Mezi časté srdeční poruchy řadíme tachykardii, arytmií a palpitaci, mezi cévní poruchy pak hypertenzi a periferní chlad. Typickými respiračními poruchami jsou kašel, bolest hrtanu a dušnost. Nežádoucími účinky ovlivňujícími gastrointestinální trakt jsou abdominální bolesti, průjem, žaludeční dyskomfort a zvracení, které se často objevují na počátku léčby a mohou být zmírněny souběžným příjmem potravy, dále pak dyspepsie a bolesti zubů. Při užívání methylfenidátu se mohou objevit i nežádoucí kožní projevy, kterými jsou kopřivka, vyrážka, pruritus, alopecie a hyperhidróza. Během užívání methylfenidátu se mohou objevit i celkové poruchy a reakce v místě aplikace. Těmi mohou být pyrexie, retardace růstu při dlouhodobém užívání dětmi, pocity neklidu, únava a žízeň (SÚKL, 2014).

Předávkování methylfenidátem jako důsledek nadměrné stimulace centrálního a sympatického nervového systému se typicky projevuje zvracením, agitovaností, třesem, hyperreflexií, svalovými záškuby, křečemi, které mohou být následovány kómatem, dále pak euforií, zmateností, halucinacemi, deliriem, pocením, návaly horka, bolestí hlavy, hyperpyrexii, tachykardií, palpitací, srdeční arytmií, hypertenzí, mydriázou a suchostí slizničních membrán. V současné době neexistuje specifické antidotum pro předávkování methylfenidátem. Léčba zahrnuje ochranění pacienta proti sebepoškození a proti externím podnětům, které by mohly zhoršit již přítomnou nadměrnou stimulaci. Pokud je pacient při vědomí a symptomy předávkování nejsou příliš závažné, měla by být provedena laváž žaludku nebo by se mělo vyvolat zvracení. Pro detoxifikaci střev je třeba podat aktivované živočišné uhlí a laxativa. V případě těžké intoxikace by měla být před provedením výplachu žaludku podána pečlivě titrovaná dávka benzodiazepinu (SÚKL, 2014).

2.5. Kontraindikace

Kontraindikací k podání methylfenidátu je známá přecitlivělost na methylfenidát nebo kteroukoli pomocnou látku daného přípravku. Tento lék nemůže být podán při současně probíhající léčbě inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během nejméně 14 dní po vysazení těchto přípravků, neboť hrozí riziko hypertenzní krize. Methylfenidát by neměl být užit při glaukomu, feochromocytomu, hypertyreóze či tyreotoxikóze. Dále by neměl být předepsán pacientům s diagnózou nebo anamnézou těžké deprese, anorexie či anorektické poruchy, suicidiálních sklonnů, psychotických symptomů, závažných poruch nálady, mánie, schizofrenie či psychopatické/hraniční poruchy osobnosti. Methylfenidát je

dále kontraindikován u pacientů s diagnózou nebo anamnézou těžké a epizodické bipolární (afektivní) poruchy, která není zcela pod kontrolou. Další kontraindikací je předcházející cerebrovaskulární onemocnění, cerebrální aneurysma, vaskulární abnormality včetně vaskulitidy nebo cévní mozkové příhody. Methylfenidát dále nesmí být podán pacientům s předcházejícím kardiovaskulárním onemocněním, jakým je závažná hypertenze, srdeční selhání, arteriální okluzivní onemocnění, angina pectoris, hemodynamicky významné vrozené srdeční vady, kardiomyopatie, infarkt myokardu, arytmie s potenciálem ohrožení života a onemocnění způsobené dysfunkcí iontových kanálů (SÚKL, 2014). Drtílková et al. (2007) uvádí, že významnou kontraindikací k podání methylfenidátu je gravidita a zvýšena opatrnost by se měla věnovat pacientům s epilepsií, anamnézou lékové závislosti a Tourettova syndromu.

2.6. Farmakodynamika

Methylfenidát řadíme do farmakoterapeutické skupiny Psychostimulancia, neboť mírně stimuluje centrální nervový systém. Má výraznější účinky na mentální aktivity než na motorické. Předpokládá se, že stimulační účinek je vyvolán inhibicí zpětného vychytávání dopaminu ve striatu bez spuštění uvolňování dopaminu. Methylfenidát je racemát skládající se z D-methylfenidátu a L-methylfenidátu v poměru 1:1. Farmakologicky je více aktivní D-izomer (SÚKL, 2014).

2.7. Farmakokinetika

2.7.1. Absorpce

Ritalin[®] se užívá typicky perorálně. Po takovém podání se léčivá látka, kterou je methylfenidát hydrochlorid, vstřebává poměrně rychle a kompletně. Absorpci Ritalinu[®] urychluje užití společně s potravou, avšak nemá vliv na absorbované množství (SÚKL, 2014).

Methylfenidát se jen z 15 % váže na bílkoviny plazmy, snadno prochází hematoencefalickou bariérou, tudíž se nachází ve vyšší koncentraci v centrální nervové soustavě než v plazmě. Účinek methylfenidátu se na chování projeví již v průběhu absorpce léku, tedy přibližně 30 minut po podání a trvá 2-3 hodiny. Účinek na chování klesá dříve, než poklesne hladina methylfenidátu v plazmě a souvisí s poklesem dopaminu v extracelulárním prostoru, který je rychlejší než pokles methylfenidátu v plazmě (Paclt, 2007).

I Concerta[®] se užívá perorálně, avšak jedná se o tablety s prodlouženým uvolňováním. Po podání per os dospělým osobám, se potah tablety rychle rozpadne, což zajistí počáteční maximální koncentraci léčivé látky za 1 až 2 hodiny. Methylfenidát obsažený ve dvou vnitřních vrstvách se postupně uvolňuje během několika následujících hodin. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo asi za 6 až 8 hodin, po nichž

plazmatická hladina methylfenidátu postupně klesá. Concerta[®] podávaná jednou denně minimalizuje kolísání mezi maximální a minimální koncentrací spojené s podáním methylfenidátu v lékové formě s okamžitým uvolňováním třikrát denně. Rozsah absorpce z přípravku Concerta[®] podaného jednou denně je srovnatelný s obvyklými lékovými formami s okamžitým uvolňováním. Účinky přípravku Concerta[®] přetrvávají až 12 hodin, je-li přípravek užit jednou denně ráno (SÚKL, 2016).

2.7.2. Distribuce

V krvi jsou methylfenidát a jeho metabolity distribuovány mezi plazmou (57 %) a erythrocyty (43 %). Vazba methylfenidátu a jeho metabolitů na plazmatické bílkoviny je nízká: 10-33 %. Distribuční objem je přibližně 13,11/kg po podání per os, po intravenózním podání pak 2,23 l/kg pro racemát (SÚKL, 2014). Poločas methylfenidátu po perorálním podání přípravku Concerta[®] dospělým je přibližně 3,5 hod (SÚKL, 2016).

2.7.3. Biotransformace

Biotransformace methylfenidátu je rychlá a rozsáhlá. Vrchol plazmatické koncentrace hlavního, deesterifikovaného metabolitu α -fenyl-2-piperidyl kyseliny octové je dosažen za 2 hodiny po podání methylfenidátu a koncentrace tohoto metabolitu v plazmě je 30-50krát vyšší než nezměněná látka. Poločas vylučování metabolitu je oproti methylfenidátu dvojnásobný. Předpokladem je, že léčebný efekt je principiálně zapříčiněn mateřskou látkou (SÚKL, 2014).

2.7.4. Eliminace

Methylfenidát se vylučuje rychle a úplně a není shromažďován v tukových depozitech (Paclt, 2007). Průměrný poločas vylučování methylfenidátu z plazmy u přípravku Ritalin[®] je 2 hodiny (SÚKL, 2014). Eliminační poločas methylfenidátu u přípravku Concerta[®] je přibližně 3,5 hodiny (SÚKL, 2016). Průměrná systémová clearance je 10 l/hod/kg po perorálním užití, po intravenózním podání je průměrná systémová clearance 0,565 l/hod/kg. Po podání per os se za 48-96 hodin vyloučí ve formě metabolitů 78-97 % dávky močí a pouze 1-3 % stolicí. V moči se nachází jen malé množství (méně než 1 %) nezměněného methylfenidátu. Většina podané dávky (60-86 %) je močí vylučována ve formě metabolitu α -fenyl-2-piperidyl kyseliny octové (SÚKL, 2014).

2.8. Právní postavení methylfenidátu

V České republice je methylfenidát registrován jako přípravky Ritalin[®] a Concerta[®] pouze pro indikaci, která je zmíněna v předchozích kapitolách.

Využití daných látek pro substituční léčbu závislosti na metamfetaminu je použití pro jiné účely nebo jiným způsobem, než jak je uvedeno ve schváleném souhrnu informací o léku, tedy tzv. off-label léčba. Off-label léčba přitom neznamená nesprávné nebo nezákonné použití léku. V určitých situacích má své nezpochybnitelné místo, neboť může zaplnit terapeutické mezery, které nelze odstranit „schválenou“ léčbou (Starý et al., 2007).

Použití léčivého přípravku v jiné indikaci, než uvádí SPC je však možné pouze při dodržení podmínek stanovených v § 8 odst. 4 a 5 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech (SÚKL, 2010). Tento paragraf říká, že ošetřující lékař může použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností. Daný způsob použití přípravku však musí být dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.

Odpovědnost za škodu na zdraví nebo usmrcení pacienta v důsledku použití registrovaného léčivého přípravku způsobem, který není v souladu s SPC pak je na straně provozovatele zdravotnického zařízení a pacient musí být s takovým způsobem léčby vždy náležitě obeznámen (SÚKL, 2010).

5. Aktuální poznatky

V zahraničí byla možnost využití substituční léčby závislosti na metamfetaminu zkoumána již od 70. let 20. století. Jedna z prvních studií byla provedena v roce 1968 ve Velké Británii. Hawks a jeho kolegové prostřednictvím studie reagovali na soukromé předepisování metylamfetaminu (methedrinu) za účelem stabilizace životního stylu uživatelů a možnosti abstinence od amfetaminů. Krátký výzkum spočíval v realizaci 74 rozhovorů s jedinci, kterým byl injekčně podáván amfetamin v 57 % případů od praktických lékařů a ve 40 % od nelékařů. Jednalo se o zmapování vzorců užívání a vedlejších efektů u osob, kterým byl předepisován metylamfetamin z několika zdrojů. Výsledky studie byly negativní, většina účastníků, s nimiž byl pořízen rozhovor, udávala jako vedlejší účinek časté psychotické stavy. Opakovaně se objevovaly stížnosti na podvýživu, ztrátu váhy a poruchy spánku (Gabrhelík et al., 2010). Výsledky studie byly publikovány v *British Medical Journal* pod názvem *Abuse of methylamphetamine*.

V roce 2004 publikoval v časopise *Česká a slovenská psychiatrie* MUDr. Karel Hampl, CSc. přehledový článek s názvem *Substituční léčba závislosti na pervitinu*, ve kterém popsal pravidla substituční léčby methylfenidátem, jež jsou zmíněna výše. Tato se opírala o vlastní zkušenosti s danou léčbou. Na příkladu kazuistiky prezentoval případ úspěšného pacienta, který absolvoval substituční léčbu methylfenidátem. Po dvou neúspěšných pokusech substituce metamfetaminu pomocí přípravků Adipex retard a Fenmetrazin, které skončily recidivou, byl pacientovi nasazen methylfenidát (Ritalin[®]). Pacient denně docházel do AT ambulance, kde mu byl tento lék podáván v dávce 10 mg v perorálních tabletách. Po dobu léčby se cítil velmi dobře a abstinovat od metamfetaminu. Po měsíčním denním docházení do ambulance, přešel pacient na týdenní režim. Jedna tableta mu byla podána v ambulanci, šest tablet pak k užití doma. Pacient nadále abstinovat, avšak nedodržel dávkování Ritalinu[®] a přiznal, že vyzkoušel užití 2-3 tablet denně. Účinek Ritalinu[®] se tím však nezvýšil, ale prodloužila se doba jeho účinku. Po tříměsíční abstinenci došlo ke krátkodobému relapsu, po zotavení pokračoval v substituční léčbě methylfenidátem s týdenní docházkou do AT ambulance. Byl mu podáván Ritalin[®] v dávce 10-20 mg denně. Substituční léčba trvala téměř půl roku, poté byla ukončena. Po vysazení methylfenidátu abstinovat pacient přibližně 6 týdnů, poté došlo k další recidivě, při které se u něj objevily „stíhy“. Paranoidně halucinatorní stavy jej vyděsily a okmažitě přestal pervitin užívat. Dva týdny po relapsu přetrvávaly depresivní rozlady a trpěl nespavostí. Byl zaléčen Vivalanem a Hypnogenem, craving však přetrvával. V době publikace článku pacient abstinovat od metamfetaminu 2 roky. V dané době využíval ambulantní služby následné péče. Z případové práce vyplývá, že při užívání substitučních léků se stimulačním účinkem je možné dosáhnout abstinence, která může přetrvávat i po skončení substituční léčby (Hampl, 2004).

V roce 2011 byl v časopise *Adiktologie* publikován článek s názvem *Farmakoterapie závislosti na metamfetaminu*, jehož autorem je MUDr. Jakub Minařík. Opět na kazuistice je představen případ pacientky, která denně užívala 0,3-0,4 g metamfetaminu, drogu si aplikovala sniffingem. Na základě vyšetření byla pacientce doporučena substituční léčba methylfenidátem. Kromě farmakoterapie, byla pacientce nabídnuta i podpůrná psychoterapie v rámci psychiatrických kontrol. Methylfenidát byl nasazen v počáteční dávce 10 mg/den, s doporučením dávku zvyšovat dle potřeby k dosažení optimálního účinku do denní dávky max. 60 mg; při maximálním přípustném tempu zvyšování dávky o 10 mg/den. Po kontrole za týden užívala dávku 40 mg/den, po 10 dnech od nasazení dosáhla max. dávky 60 mg denně (3-2-1). Pacientka si stěžovala na ztrátu fantazie a nedostatek sociálních kontaktů, což souviselo se změnou okruhu známých po vysazení metamfetaminu. Po 17 dnech léčby se dostavilo zlepšení stavu pacientky. Po měsíci nasazení methylfenidátu pacientka abstinovala od metamfetaminu a cítila se dobře. Po 6 týdnech pacientka začala pociťovat intenzivní craving o víkendu, jako spouštěč se uplatnila opilost. V rámci motivační psychoterapie bylo pacientce doporučeno nakládat s alkoholem opatrněji, buď abstinovat plně, anebo užívat alkohol v bezpečném prostředí, kde nehrozí užití metamfetaminu a kontrolovat množství, které vypije. V 5. měsíci substituční léčby methylfenidátem se však dostavil relaps pervitinem v opilosti. V 9. měsíci se pacientka pokoušela o redukcí dávky methylfenidátu, která byla doprovázena poklesem energie. V 11. měsíci onemocněla, tudíž se nemohla dostavit na kontrolu. Léky jí v té době došly, tak je vysadila. Po vysazení se cítila dobře, energie měla dostatečně. V 19. měsíci v jejím stavu nedošlo k žádným změnám, cítila se dobře a abstinovala od metamfetaminu. V době publikace článku pacientka dlouhodobě abstinovala od pervitinu. Při hodnocení významu methylfenidátu při vysazení metamfetaminu pacientka zpětně hodnotila jeho vliv jako významný. Umožnil jí přestat se stýkat s komunitou uživatelů drog, nastavit jiný životní styl, zvládnout zaměstnání bez obtíží a uspořádat si věci tak, aby se cítila spokojená. Stimulace, pro kterou s užíváním začala, postupně přestala být v jejím životě důležitá, vysazení methylfenidátu vnímala jako bezproblémové. Jako významný faktor úspěchu byla vnímána také podpůrná psychoterapie, která byla důležitá pro nastartování a udržení změn životního stylu (Minařík & Gabrhelík, 2011).

Na serveru ClinicalTrials.gov je k nalezení randomizovaná, klinicky kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie s názvem *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adolescents With Substance Use Disorders (SUD)* (NCT00264797). Studie byla započata v roce 2005 v USA pod vedením National Institute on Drug Abuse (NIDA). Účelem výzkumu bylo zjistit účinnost léčby methylfenidátem s postupným uvolňováním (Concerta[®]) u adolescentů ve věku 13-18 let s diagnózou ADHD a poruchou související s užíváním návykových látek v porovnání s kontrolní skupinou užívající placebo. Průběh studie spočíval v podávání methylfenidátu s postupným uvolňováním, přičemž dávky se zvyšovaly z původních 18 mg denně až na 72 mg denně. Kromě užívání léků, podstoupili

účastníci studie každý týden 1hodinové KBT sezení zaměřující se na užívání návykových látek. Do výzkumu se celkově zapojilo 303 účastníků, dokončilo však 227. Do studie vstoupilo 151 účastníků výzkumného souboru, avšak dokončilo 118. Kontrolní skupina začínala se 152 účastníky, výzkum byl však dokončen se 109 účastníky. Studie trvala 16 týdnů a výsledky byly publikovány v roce 2011 v *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Výsledky říkají, že nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi výzkumnou a kontrolní skupinou ve snížení ADHD-RS skóre nebo ve snížení užívání návykových látek. Závěr studie naznačuje, že methylfenidát s postupným uvolňováním nevykazoval vyšší účinnost na ADHD nebo snížení užívání návykových látek než placebo, nicméně byl poměrně dobře snášen (Riggs et al., 2011).

V roce 2007 byla publikována studie s názvem *A comparison of Aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence*. 210 jedinců ve věku 18-65 let, splňujících kritéria závislosti na amfetaminu nebo metamfetaminu dle DSM-IV a aplikujících si drogu intravenózně byli náhodně rozděleni do tří skupin po 70 členech. První skupina užívala Aripiprazol (15 mg denně), druhá skupina užívala methylfenidát (Ritalin[®], 18 mg denně první týden, 36 mg denně druhý týden a poté 54 mg denně) a třetí skupina užívala placebo po dobu 20 týdnů. Medikace byla podávána denně pod lékařským dozorem. Dvakrát týdně byly pod dozorem odebrány vzorky moči kvůli testování na přítomnost návykových látek. Kromě medikace podstoupili pacienti strukturovanou psychosociální léčbu, která zahrnovala kognitivní terapii, poradenství, edukaci a podpůrnou terapii. Studie však byla předčasně ukončena v důsledku neočekávaných výsledků průběžné analýzy u prvních 53 pacientů, neboť pacienti užívací Aripiprazol vykazovali podstatně horší výsledky než pacienti užívací placebo. Primárně sledovaným výsledkem byl poměr vzorků moči pozitivních na amfetamin během farmakologické léčby. Pacienti přidělení do skupiny užívací Aripiprazol vykazovali podstatně více vzorků moči pozitivních na amfetamin (90,7 %) než pacienti užívací placebo (82 %), zatímco pacienti užívací methylfenidát měli významně méně vzorků pozitivních na amfetamin (67,3 %), než pacienti užívací placebo. Ve druhé polovině probíhající studie byl podíl vzorků pozitivních na amfetamin u skupiny užívací Aripiprazol 100 %, u skupiny užívací methylfenidát 46,3 % a u skupiny užívací placebo 79,1 %. Závěr studie napovídá, že podávání methylfenidátu představuje účinnou léčbu pro snížení nitrožilní aplikace drog u pacientů s těžkou závislostí na amfetaminu, avšak výhodnější je podávání methylfenidátu s postupným uvolňováním oproti obvykle podávanému krátkodobě působícímu methylfenidátu, protože se u pacienta může dostavit craving dříve, než vymizí účinky substituční látky. Methylfenidát by měl být dávkován denně a ideálně pod dozorem kvůli možnému zneužívání. Výsledky dále ukazují, že užívání amfetaminu začíná klesat po 10 týdnech a statistické významnosti dosahuje substituční léčba methylfenidátem po 18 týdnech. To naznačuje, že může trvat mnohem déle, než 20 týdnů, kdy výzkum probíhal, než se dosáhne maximálního účinku ze substituční léčby methylfenidátem (Tiihonen et al., 2007).

V roce 2013 byla publikována studie *Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Studie si dala za cíl posoudit účinnost methylfenidátu jako substituční látky závislosti na amfetaminu či metamfetaminu ve Finsku a na Novém Zélandu. Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, které se mohly zúčastnit osoby ve věku 16-65 let s diagnostikovanou závislostí na amfetaminu či metamfetaminu. Primárně sledovaným výsledkem bylo toxikologické vyšetření moči na přítomnost amfetaminu/metamfetaminu. Moč byla k těmto účelům odebírána dvakrát týdně. Studie se účastnilo 79 jedinců, kteří byli rozděleni do dvou skupin. První skupina o 40 účastnících užívala methylfenidát (Concerta[®]), druhá skupina o 39 účastnících užívala placebo. Výzkum však dokončilo pouhých 27 účastníků. Studie trvala 20 týdnů. Během prvních dvou týdnů se upravovalo dávkování methylfenidátu, až do maximální dávky 54 mg denně. Dávky byly pacientům podávány denně pod klinickým dohledem. Výsledky ukazují, že nedošlo k významnému rozdílu v počtu pozitivních toxikologických vyšetření na přítomnost amfetaminu/metamfetaminu v moči mezi výzkumným souborem užívajícím methylfenidát (Concerta[®]) a kontrolní skupinou užívající placebo. Významným rozdílem mezi oběma skupinami však bylo, že pacienti užívající placebo vykazovali mnohem menší udržení ve studii než účastníci užívající methylfenidát. Závěr tedy říká, že se studií nepodařilo replikovat dřívější poznatky o tom, že methylfenidát je účinnější než placebo. Nízká míra retence účastníků zkresluje schopnost činit spolehlivé závěry o účinnosti methylfenidátu, avšak vyšší retence účastníků byla pozorována právě ve skupině užívající methylfenidát (Miles et al., 2013).

V roce 2014 byla v časopise *Addiction* publikována randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie pod názvem *Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder*. Cílem studie bylo zhodnotit methylfenidát s prodlouženým uvolňováním pro léčbu metamfetaminové závislosti ve srovnání s placebem, s přičiněním kognitivně behaviorální podpory a motivačních rozhovorů. Výzkum trval 10 týdnů a probíhal v USA. Studie se účastnilo 110 jedinců s diagnostikovanou závislostí na metamfetaminu dle kritérií DMS-IV. Primárně sledovaným výsledkem bylo užívání metamfetaminu během posledních 30 dní aktivní fáze. Dále se sledoval craving, nežádoucí účinky, spokojenost s léčbou, compliance a udržení v léčbě. Výsledky ukázaly, že nebyly zjištěny žádné rozdíly v užívání metamfetaminu v posledních 30 dnech aktivní fáze mezi oběma skupinami, avšak skupina užívající methylfenidát vykazovala méně užití metamfetaminu od začátku studie po aktivní fázi. Skupina užívající methylfenidát měla také nižší skóre cravingu než skupina užívající placebo. Obě skupiny měly podobnou retenci v léčbě, další užívání drog, nežádoucí účinky a spokojenost s léčbou. Závěr studie tedy naznačuje, že methylfenidát může vést ke snížení současného užívání metamfetaminu za předpokladu kognitivně behaviorální podpory pro středně těžkou závislost na metamfetaminu. Tyto předpoklady však vyžadují další potvrzení (Ling et al., 2014).

Ve stejném roce byla publikována studie s názvem *Methylphenidate vs. risperidone in treatment of methamphetamine dependence: A clinical trial*. Cílem studie bylo srovnat methylfenidát a Risperidon v léčbě metamfetaminové závislosti. Studie byla realizována v Íránu. Výzkumu se zúčastnilo 86 jedinců ve věku 18-65 let s diagnostikovanou závislostí na metamfetaminu dle kritérií DSM-IV. Účastníci byli rozděleni do 2 skupin, pacientům z první skupiny byl perorálně podáván Risperidon, pacientům z druhé skupiny byl perorálně podáván methylfenidát. Na počátku a konci studie bylo u pacientů hodnoceno bažení a psychologické, neurologické a somatické symptomy. Výzkum dokončilo 73 účastníků, 35 užívající methylfenidát a 38 užívající Risperidon. Zbýlých 13 účastníků ze studie vypadlo kvůli nedodržení režimu léčby. Výsledky ukázaly, že oba léky byly užitečné pro snížení cravingu, avšak Risperidon byl více efektivní. Risperidon vykazoval vyšší efekt na snížení frekvence a intenzity psychiatrických, neurologických, srdečních a jiných somatických symptomů u pacientů po vysazení metamfetaminu, nicméně methylfenidát byl rovněž účinný, ovšem méně než Risperidon. Studie potvrdila, že jak methylfenidát, tak Risperidon mohou být použity pro léčbu metamfetaminové závislosti, s cílem snížit bažení, psychologické, neurologické a somatické problémy u pacientů závislých na pervitinu. Avšak pro daný účel byl methylfenidát méně účinnější než Risperidon (Solhi et al., 2014).

V roce 2015 byla publikována randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie pod názvem *Sustained-release methylphenidate in methamphetamine dependence treatment: a double-blind and placebo-controlled trial*. Do výzkumu bylo zařazeno 56 účastníků ve věku 18-65 let, splňujících kritéria závislosti na metamfetaminu dle DSM-IV. Účastníci studie byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina po dobu 10 týdnů trvání výzkumu užívala methylfenidát s prodlouženým uvolňováním (Concerta[®]) v dávkách 18 až 54 mg denně, druhá skupina užívala placebo. Každý týden byla hodnocena míra cravingu dle vizuální stupnice bažení a dále byly prováděny toxikologické testy na přítomnost metamfetaminu v moči. Na počátku studie a poté v průběhu výzkumu byly u účastníků monitorovány depresivní symptomy. Výsledky výzkumu říkají, že skupina účastníků užívající methylfenidát s prodlouženým uvolňováním vykazovala méně vzorků moči pozitivních na metamfetamin než skupina užívající placebo. Dále výsledky ukázaly, že účastníci užívající methylfenidát dosahovali menšího skóre v bažení než účastníci užívající placebo a během výzkumu se také u skupiny užívající methylfenidát zlepšily depresivní symptomy. Závěr studie shrnuje, že methylfenidát s prodlouženým uvolňováním (Concerta[®]) byl u aktivních uživatelů metamfetaminu bezpečný a dobře snášený. Tato substituční léčba výrazně snížila užívání metamfetaminu, craving a depresivní příznaky (Rezaei et al, 2015). Studie dále říká, že methylfenidát blokuje metamfetaminem vyvolané uvolnění dopaminu a tento účinek může zeslabit odměňující účinky metamfetaminu. Kromě toho methylfenidát zvyšuje hladiny dopaminu, a proto může být použit jako substituční látka závislosti na pervitinu. Metamfetamin také vyvolává uvolnění norepinefrinu a noradrenalinu, což se předpokládá, že přispívá

k akutním účinkům amfetaminových drog. Methylfenidát však blokuje transportér norepinefrinu a může také blokovat metamfetaminem vyvolané uvolnění norepinefrinu (Rezaei et al., 2015).

Server EU Clinical Trials Register dále eviduje randomizovanou, klinicky kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studii pod názvem *Clinical trial of sustained release methylphenidate for Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) in adult criminal offenders with amphetamine addiction* (2006-002249-35). Tento výzkum byl zahájen v roce 2006 ve Švédsku a účastníky studie byli dospělí muži ve výkonu trestu odnětím svobody, uvěznění ve švédských věznicích Håga a Södertäljeve. Požadovaný věk se pohyboval v rozmezí 18-65 let a účastníci museli splňovat kritéria závislosti na amfetaminu. Dalším kritériem byla skutečnost, že tito muži užili amfetamin alespoň 12krát v posledních třech měsících v době před nástupem do výkonu trestu. Pro zařazení do výzkumu museli účastníci splňovat také kritéria pro diagnostiku ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) dle americké klasifikace nemocí DSM-IV. Tito muži dále museli alespoň dva týdny abstinovat od všech návykových látek, což bylo ověřováno pomocí toxikologických testů na přítomnost návykových látek v moči. Cílem výzkumu bylo zjistit, zda podávání methylfenidátu s prodlouženým uvolňováním kombinované s psychosociální léčbou zaměřenou na prevenci relapsu jedincům závislých na amfetaminu s komorbiditou ADHD významně sníží riziko relapsu užití amfetaminu. Kontrolní skupina užívala placebo s podporou psychosociální léčby. Do studie bylo zařazeno celkem 54 účastníků, 27 účastníků tvořilo výzkumný soubor, zbylých 27 účastníků bylo zařazeno do kontrolní skupiny. Účastníkům výzkumného souboru bylo podáváno 18 mg methylfenidátu s prodlouženým uvolňováním (Concerta[®]), účastníci kontrolní skupiny užívali placebo. Výzkum byl ukončen v roce 2011, avšak výsledky dosud nejsou k dispozici (EU Clinical Trials Register, 2006).

Na stejném serveru je dále evidována klinicky kontrolovaná, jednoduše zaslepená studie pod názvem *The effect of methylphenidate on executive functioning in amphetamine dependent individuals with ADHD* (2012-004298-20). Studie byla zahájena v roce 2015 ve švédském Stockholmu a účastníky studie byli dospělí muži a ženy ve věku 18 až 64 let splňující kritéria závislosti na amfetaminu a ADHD. Další podmínkou bylo, že do výzkumu nesměly být zařazeny těhotné a kojící ženy, minimální doba abstinence od amfetaminu musela být 7 dní, maximální však 90 dní a všichni účastníci studie museli mít IQ vyšší než 75. Cílem studie bylo lépe porozumět účinkům a mechanismu methylfenidátu v dané populaci a prostudovat farmaceutický efekt na impulsivní inhibici a další výkonné funkce. Na 24 účastnících studie byl zkoumán účinek 180 mg methylfenidátu (Concerta[®] 36 mg) na impulzivitu, rychlost zpracování a pozornost ve srovnání s výchozími hodnotami. Tyto procesy byly měřeny pomocí kognitivních testů CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) a AQT. Výsledky byly srovnávány s kontrolní skupinou, která užívala placebo. Studie nadále probíhá a výsledky tedy nejsou k dispozici (EU Clinical Trials Register, 2015).

6. Diskuze

Původním záměrem práce bylo kvalitativní zpracování na základě rozhovorů s lékaři předepisujícími methylfenidát jako substituční látku klientům se závislostí na metamfetaminu, tedy s diagnózou F15.2., jež dle MKN-10 představuje Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním jiných stimulancií, včetně kofeinu-syndrom závislosti. Lékaři měli být vyhledáváni metodou snowball sampling, avšak v průběhu práce se mi podařilo zkontaktovat pouze dva lékaře, což není dostatečné množství, aby byla práce náležitě validní, proto jsem přistoupila ke zpracování teoretické práce.

Tato bakalářská práce je úzce zaměřena pouze na využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu, avšak existuje mnoho dalších látek, které by mohly mít potenciál využitelnosti pro substituční terapii. Oktábec (2014) ve své bakalářské práci zmiňuje například dexamfetamin, modafinil či mirtazapin. Kromě uvedených látek existují i další možnosti farmakoterapie závislosti na pervitinu, sem řadíme imunoterapii, terapii pomocí aptamerů nebo ovlivnění renin-angiotensinového systému, endogenního opioidního systému nebo endokanabinoidního systému (Oktábec, 2014).

Co se týče studií zmíněných v kapitole Aktuální poznatky, nemůžeme si nevšimnout odlišností ve výsledcích. To je oblast, kterou je ještě třeba řádně prozkoumat. Možným důvodem variability výsledků studií by mohl být malý počet vhodných účastníků, nedostačující délka výzkumu či nedostatečná compliance účastníků studií.

Závěry studií tedy přináší nejednoznačné výsledky. Studie z roku 2005 přichází s výsledkem, který říká, že methylfenidát nevykázal lepší výsledky než placebo, avšak byl dobře snášen pacienty. K možnému zkreslení výsledků mohlo dojít kvůli nedostatečné délce studie, neboť účinnost substituční léčby methylfenidátem dosahuje statistické významnosti po 18 týdnech trvání terapie a může trvat i mnohem déle, než se dostaví maximální efekt léčby. Tato studie trvala však pouhých 16 týdnů. Studie z roku 2007 na druhou stranu přichází s výsledky, které říkají, že methylfenidát vykazuje mnohem lepší výsledky než placebo, snižuje intravenózní užívání, avšak výhodnější je methylfenidát s postupným uvolňováním oproti obvykle podávanému krátkodobě působícímu methylfenidátu, protože se u pacienta může dostavit craving dříve, než vymizí účinky substituční látky. Výzkum z roku 2013 nepotvrdil předchozí výsledky a říká, že nebyly významné rozdíly mezi skupinou užívající methylfenidát a skupinou užívající placebo, avšak pacienti užívající methylfenidát vykazovali vyšší míru retence v léčbě než pacienti užívající placebo. Studie z roku 2014 říká, že užívání methylfenidátu jako substituční látky snižuje craving, tedy bažení po droze, což potvrzuje i výzkum z roku 2015, který kromě snížení cravingu potvrzuje i snížení užívání metamfetaminu a zlepšení depresivních symptomů po dobu substituční terapie methylfenidátem. Další studie nadále probíhají a na jejich výsledky si musíme počkat.

Protože původním záměrem bylo zpracovat kvalitativní výzkumnou práci, udělala jsem rozhovory se dvěma lékaři, kteří mají osobní zkušenost s předepisováním

methylnfenidátu jako substituční látky. Z těchto rozhovorů vyplynulo, že tato farmakoterapie může mít na pacienty pozitivní vliv. Oba lékaři se shodli na tom, že pacient by byl pod lékařským dohledem, eliminoval by se jeho kontakt s drogovým prostředím, byl by sledován jeho zdravotní stav, jak somatický, tak psychický a pacient by danou látku užíval bezpečnějším způsobem (perorálně). Nevýhodou by však mohla být právě potřebná vazba na zařízení poskytující substituční léčbu, nežádoucí účinky methylnfenidátu a riskantní případná kombinace substituční látky s jinou návykovou látkou. Velkým rizikem zavedení této léčby by mohlo být i proniknutí methylnfenidátu na černý trh, jako se tomu stalo například u buprenorfinu, což je něco, čemu by se zřejmě nedalo zamezit.

Možnost využití methylnfenidátu pro substituční terapii by mohla spočívat ve schválení methylnfenidátu jako substituční látky Státním ústavem pro kontrolu léčiv, tedy k přidání substituční indikace ke stávajícím indikacím. Jedná se však o poměrně nákladný proces, během kterého je třeba předložit výsledky provedených klinických studií, které mohou trvat i několik let. Výsledky klinických studií zabývající se methylnfenidátem jako substituční látkou však přináší nejednoznačné výsledky, což by mohlo být velkým limitem pro schválení této látky pro substituční terapii. Možností pro lékaře může být v současné chvíli využití tzv. offlabel léčby, která je blíže popsána v kapitole uvedené výše. Ta by s sebou však nesla nutnost úhrady methylnfenidátu pacientem, což by mohlo být pro pacienty komplikací.

Předepisování methylnfenidátu není omezeno na žádnou odbornost a předepisovat jej tedy může jakýkoliv lékař, avšak tato preskripce je vázána na opiátový recept s modrým pruhem, což může být pro část lékařů omezující.

Z rozhovorů s lékaři i z výsledků klinických studií vyplývá, že preskripce methylnfenidátu jako substituční látky by měla být doprovázena další péčí, která by měla zahrnovat psychoterapii, podpůrnou terapii, socioterapii a léčbu somatického stavu.

Dle mého názoru by se však v substituční terapii methylnfenidátem mělo postupovat individuálně, dle potřeb pacienta.

7. Závěr

K léčbě závislosti na metamfetaminu není v současnosti schválená žádná medikace a farmakoterapie se doporučuje spíše jako doplněk psychosociálních intervencí než jako primární složka léčby (Mounteney, 2014).

Studie a výzkumy zabývající se methylfenidátem jako substituční látkou závislosti na pervitinu přinášejí nejednoznačné výsledky, avšak methylfenidát by mohl být slibnou látkou vhodnou k využití pro substituční terapii. Výsledky studií ukazují, že substituční léčba methylfenidátem snižuje intravenózní užívání metamfetaminu, snižuje craving, zlepšuje depresivní symptomy a zvyšuje míru retence v léčbě.

Z výzkumů dále vyplývá, že vhodnějším přípravkem pro substituční léčbu závislosti na pervitinu by mohl být methylfenidát s postupným uvolňováním (Concerta[®]) oproti obvykle podávanému krátkodobě působícímu methylfenidátu (Ritalin[®]), protože se u pacienta může dostavit craving dříve, než vymizí účinky substituční látky.

Dále studie ukazují, že velmi záleží na délce substituční léčby methylfenidátem, neboť její účinnost dosahuje statistické významnosti po 18 týdnech trvání léčby a může trvat i mnohem déle, než se dostaví účinek maximální.

Velmi významnou složkou léčby závislosti na metamfetaminu se jeví také podpůrná psychoterapie, která jednoznačně zlepšuje výsledky a substituční léčba pak vykazuje mnohem vyšší míru účinnosti. Farmakoterapie závislosti na pervitinu by tedy měla být vždy doplněna o poradenské a terapeutické služby.

Substituční léčba methylfenidátem by však mohla přinést i určité riziko možného zneužití dané látky a proniknutí na černý trh, jako se tomu stalo například u buprenorfinu, avšak na druhou stranu by mohla významně přispět ke změně životního stylu. Pacient by se více stabilizoval, omezil kontakt s drogovou scénou a ostatními uživateli drog, byl by v kontaktu s adiktologickým zařízením a časem by mohl dospět až do stádia úplné abstinence od návykových látek.

Možností využití methylfenidátu jako substituční látky závislosti na metamfetaminu by mohlo být schválení tohoto přípravku jako substituční látky, což by s sebou však neslo velké finanční výdaje. V současné chvíli je jedinou možností preskripce methylfenidátu jako substituční látky tzv. offlabel léčba, při které je však nutná úhrada léku pacientem.

8. Použitá literatura

Bayer, M. (2011). Akutní účinky metamfetaminu (online). Dostupné z <http://www.adiktologie.cz/cz/articles/detail/72/2788/Akutni-ucinky-metamfetaminu>

Cruickshank, C. C., & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104(7), 1085-1099. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. (2000). *DSM-IV*. American Psychiatric Association (online). Dostupné z <https://www.psychiatry.org/>

Doležal, M. & kol. (2013). Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-2407-5.

Drtílková, I., Šerý, O., Balaščíková, B., Theiner, P., Uhrová, A., Žáčková, M. (2007). Hyperkinetická porucha/ADHD. Praha: Galén. ISBN 978-80-726-2419-5.

Dvořáček, J. & Kalina, K. (2015). Farmakoterapie poruch vyvolaných účinkem návykových látek. In Kalina, K., *Klinická adiktologie*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-4331-8.

EMCDDA & Europol (2010). Metamfetamin (pervitin): Situace v EU a její globální kontext. Praha: Centrum Adiktologie a sdružení SCAN.

EU Clinical Trials Register. (2006). Clinical trial of sustained release methylphenidate for Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) in adult criminal offenders with amphetamine addiction (2006-002249-35) (online). Dostupné z <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002249-35/SE>

EU Clinical Trials Register. (2015). The effect of methylphenidate on executive functioning in amphetamine dependent individuals with ADHD (2012-004298-20) (online). Dostupné z <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004298-20/SE>

Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost, EMCDDA (2015). Evropská zpráva o drogách: Trendy a vývoj. Lucemburk, Úřad pro publikace Evropské unie. ISBN 978-92-9168-795-4.

Fermont, I. (2002). Misuse of drugs: conclusions of the pharmacovigilance workshop in La Baule, France. *Therapie*, 57(3), 283-288.

Füleová, A., Zónová, J., Antošová, D. (2016). Výroční zpráva ČR 2015: Zdravotní následky u uživatelů drog v hl. m. Praze v roce 2015. Praha: Hygienická stanice hl. m. Prahy. ISBN 978-80-905520-9-8.

Gabrhelík, R., Šťastná, L., Holcnerová, P., Miovský, M., & Minařík, J. (2010). Aktuální otázky léčby závislosti na metamfetaminu. *Adiktologie*, 10(2), 92-101.

Guryčová, Z. (2010). Perorální aplikace pervitinu formou želatinové kapsle. *Adiktologie*, 10(1), 56-62.

HAMPL, K. (2004). Substituční léčba závislosti na pervitinu. *Česká a slovenská psychiatrie*, 100(5), 274-278.

Hart, C. L., Gunderson, E. W., Perez, A., Kirkpatrick, M. G., Thurmond, A., Comer, S. D., et al. (2008). Acute Physiological and Behavioral Effects of Intranasal Methamphetamine in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 33(9), 1847-1855. DOI: 10.1038/sj.npp.1301578.

Health guide info. (2011). The History of Ritalin (online). Dostupné z <http://www.healthguideinfo.com/adhd-add-treatment/p104715/>

Hynie, S. (2000). Speciální farmakologie. Díl 3. Látky ovlivňující CNS. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 80-2460-122-2.

Kalina, K. (2015). Bio-psycho-socio-spirituální model a jeho implikace pro odbornou péči. In Kalina, K., Klinická adiktologie. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-4331-8.

Kuda, A. (2001). Následná péče jako klíčový faktor v systému léčby závislosti. *Adiktologie*, 1(2), 82-93.

Ling, W., Chang, L., Hillhouse, M., Ang, A., Striebel, J., Jenkins, J., Hernandez, J., Olaer, M., Mooney, L., Reed, S., Fukaya, E., Kogachi, S., Alicata, D., Holmes, N., & Esagoff, A. (2014). Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder. *Addiction*, 109(9), 1489-1500. DOI: 10.1111/add.12608.

Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. (2004). Farmakologie a toxikologie. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-247-0836-1.

Mathias, R. (2000). Metamphetamine brain damage in mice more extensive than previously thought. *Nida Notes*, 15(4), 1-10.

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů – MKN-10. *MKN-10* (online). Dostupné z <http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>

Miles, S. W., Sheridan, J., Russell, B., Kydd, R., Wheeler, A., Walters, C., Gamble, G., Hardley, P., Jensen, M., Kuoppasalmi, K., Tuomola, P., Föhr, J., Kuikanmäki, O., Vormo, H., Salokangas, R., Mikkonen, A., Kallio, M., Kuhanen, J., Kiviniemi, V., & Tiihonen, J. (2013). Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*, 108(7), 1279-1286. DOI: 10.1111/add.12109.

Minařík, J. (2015). Psychomotorická stimulancia. In Kalina, K., *Klinická adiktologie*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-4331-8.

Minařík, J., Gabrhelík, R. (2011). Farmakoterapie závislosti na metamfetaminu. *Adiktologie*, 11 (4s), 48-52.

Minařík, J., Řehák, V. (2015). Somatické komplikace a komorbidita. In Kalina, K., *Klinická adiktologie*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-4331-8.

Mounteney, J., Groshkov, T., Thanki, D., Cunningham, A., Rychert, M. (2014). Zaostrěno na drogy, 3(2014), 3-4. Grolmusová, L. (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky. ISSN 1214-1089.

Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Tion Leštinová, Z., Rous, Z., Kiššová, L., Kozák, J., Nechanská, B., Vlach, T., Černíková, T., Fidesová, H., Jurystová, L., Vopravil, J. 2016. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2015. Mravčík, V. (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky. ISBN 978-80-7440-156-5.

Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. Nařízení vlády o seznamech návykových látek.

Nechanská, B. (2016). Aktuální informace ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. Drogová úmrť a úmrť pod vlivem drog v roce 2015. Praha: ÚZIS ČR.

Nechanská, B., Mravčík, V., Popov, P. (2012). Zneužívání psychoaktivních léků v České republice – Identifikace a analýza zdrojů dat. Praha: Úřad vlády České republiky. ISBN 978-80-7440-073-5.

Oktábec, Z. (2014). Současné poznatky ve farmakologické léčbě závislosti na metamfetaminu: látky potenciálně podávané k substituci metamfetaminu. Bakalářská práce, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Praha. Vedoucí závěrečné práce Gabrhelík, Roman.

Paclt, I. a kol. (2007). Hyperkinetická porucha a poruchy chování. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-1426-4.

Pavlovská, A., Minařík, J. (2015). Substituční léčba závislosti. In Kalina, K., Klinická adiktologie. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-4331-8.

Policie České republiky. (2017). Metamfetamin (online). Dostupné z www.policie.cz/soubor/metamfetamin-pdf.aspx

Rezaei, F., Emami, M., Zahed, S., Morabbi, M J., Farahzadi, M., & Akhondzadeh, S. (2015). Sustained-release methylphenidate in methamphetamine dependence treatment: a double-blind and placebo-controlled trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 2 (online). DOI: 10.1186/s40199-015-0092-y. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298048/?report=classic>

Riggs PD, Winhusen T, Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S, Klein C, Macdonald M, Lohman M, Bailey GL, Haynes L, Jaffee WB, Haminton N, Hodgkins C, Whitmore E, Trello-Rishel K, Tamm L, Acosta MC, Royer-Malvestuto C, Subramaniam G, Fishman M, Holmes BW, Kaye ME, Vargo MA, Woody GE, Nunes EV, Liu D. (2011). Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(9), 903-914. DOI: 10.1016/j.jaac.2011.06.010.

Shene, D. A. (2003). Fear, longing and crystal meth. *Developments*, 23(2), 3-4.
Silber, B. Y., Croft, R. J., Papafotiou, K., & Stough, C. (2006). The acute effects of d-amphetamine and methamphetamine on attention and psychomotor performance. *Psychopharmacology*, 187(2), 154-169. DOI: 10.1007/s00213-006-0410-7.

Silber, B. Y., Croft, R. J., Papafotiou, K., & Stough, C. (2006). The acute effects of d-amphetamine and methamphetamine on attention and psychomotor performance. *Psychopharmacology*, 187(2), 154-169. DOI: 10.1007/s00213-006-0410-7.

Solhi, H., Jamilian, H R., Kazemifar, A M., Javaheri, J., & Barzaki, A R. (2014). Methylphenidate vs. resperidone in treatment of methamphetamine dependence: A clinical trial. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(3), 191-194. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.04.003.

Starý, J., Procházka, J., Cvachovec, K., Ernest, J., & Hercogová, J. (2007). Kdy používáte léky offlabel. *Medical Tribune*, 19, A2.

SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv. (2010). Upozornění na nesprávné předepisování léčivého přípravku (online). Dostupné z <http://www.sukl.cz/upozorneni-na-nespravne-predepisovani-leciveho-pripravku>

SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv. (2014). Ritalin: souhrn údajů o přípravku (online). Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0015622&tab=texts>

SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv. (2016). Concerta: souhrn údajů o přípravku (online). Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0129491&tab=texts>

Ševela, K., Ševčík, P. (2011). Akutní intoxikace a léková poškození v intenzivní medicíně. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-3146-9.

Thrash, B., Thiruchelvan, K., Ahuja, M., Suppiramaniam, V., & Dhanasekaran, M. (2009). Methamphetamine-induced neurotoxicity: The road to Parkinson's disease. *Pharmacological Reports*, 61(6): 966-977. ISSN: 1734-1140.

Tiihonen, J., Kuoppasalmi, K., Föhr, J., Tuomola, P., Kuikanmäki, O., Vormaa, H., Sokero, P., Haukka, J., & Meririnne, E. (2007). A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *The american journal of psychiatry*. 164(1), 160-162. DOI: ajp.2007.164.1.160.

Ticháček, M., & Drábková, J. (2002). Předávkování a otravy drogami. Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3.

Vyhláška č.62/1989 Sb. Vyhláška ministra zahraničních věcí o Úmluvě o psychotropních látkách.

Zákon č. 167/1998 Sb. Zákon o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů.

Zákon č. 387/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). §8, odstavec 4 a 5.

Zákon č. 40/2009 Sb. Trestní zákoník.

Zielker, P. (2000). Brain imaging studies show long-term damage from metamphetamine abuse. *Nida Notes*, 15(3), 11-13

9. Seznam obrázků

Obrázek 1 Chemický vzorec metamfetaminu	5
Obrázek 2 Prevalence užití amfetaminů v posledním roce mladými dospělými	7
Obrázek 3 Detailní foto krystalu metamfetaminu	11
Obrázek 4 Chemický vzorec methylfenidátu	16

10. Seznam zkratek

ADHD.....	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
CNS.....	Centrální nervová soustava
MAO.....	Monoaminoxidáza
MDMA.....	Methyldioxymetamfetamin
NAA.....	N-acetyl-asparat
OPL.....	Omamná a psychotropní látka
OSN.....	Organizace spojených národů
SPC.....	Souhrn údajů o příspěvku
WHO.....	Světová zdravotnická organizace

