

## FARMAKOLOGICKY ASISTOVANÁ LÉČBA ZÁVISLOSTI NA METAMFETAMINU CENTRÁLNÍMI STIMULANCII

**Doporučení SNN ČLS JEP pro *off-label* použití centrálních stimulantů u závislých na metamfetaminu**

**Zpracoval: MUDr. Jakub Minařík**

**Schválil výbor SNN ČLS JEP dne 15.04.2020**

### Úvod:

Současná situace vyvolaná epidemií novým koronavirem SARS-CoV-2 má vliv na situaci na drogové scéně. Existují známky poklesu dostupnosti návykových látek, uzavírání drogové scény, snižuje se dostupnost adiktologických a dalších sociálních a zdravotních služeb, zhoršuje se socioekonomická situace problémových uživatelů drog a závislých. Existuje riziko, že vlivem těchto faktorů se následně objeví vlna dalších komplikací – nabídka nových návykových látek včetně látek potentních, užívání návykových látek v kombinaci s následným vyšším rizikem předávkování. Drogová scéna je charakteristická vysokým výskytem problémových/injekčních uživatelů metamfetaminu (pervitinu). Podle hlášení z adiktologických služeb se zdá, že dochází i ke snižování dostupnosti a zhoršení kvality pervitinu.

I když zpracování tohoto doporučeného postupu bylo motivováno a urychleno situací spojenou s epidemií novým koronavirem SARS-CoV-2, farmakologická léčba nelegálních stimulantů včetně substituční léčby je alternativou standardní léčby i v jiných situacích. Nemusí přitom jít jen o substituční léčbu, užití léků s centrálním psychostimulačním účinkem může usnadnit ambulantní detoxifikaci a vysazení. Odvykáací syndrom, který obvykle trvá několik týdnů a zahrnuje často symptomy jako je silná únava a podrážděnost, je potom mírnější, a proces vysazení pro pacienta snesitelnější.

### Charakteristika:

Použití léků s centrálně stimulačním účinkem u léčby závislostí na stimulantech není standardním léčebným postupem. Jde o podání léku *off-label*, neboť pro silné doporučení substituční léčby závislosti na stimulantech chybí zatím dostatečně silné důkazy. Nicméně zkušenosti s tímto typem léčby existují i v České republice, jde však o poznatky kazuistické (Hampl, 2004) nebo o kazuistický klinický soubor (Minařík et al., 2016). Existují i rozsáhlejší studie pojednávající o účinnosti a bezpečnosti substituční léčby závislosti na stimulantech, včetně přehledových prací (např. Castells et al., 2016; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2017). V dostupných zdrojích panuje shoda, že přetrvává nedostatek robustních důkazů o účinnosti substituční léčby stimulantů a nelze odlišit efekt látky od efektu psychosociálních intervencí. To je koneckonců patrné i v do češtiny přeloženém německém doporučeném postupu, který je založen na systematickém review a odborném konsensu (Gouzoulis-Mayfrank a kol., 2017)..

Podobně jako u opiátové substituční léčby je principem i v této indikaci poskytování substituční látky a to v optimalizované dávce, která efektivně potlačuje pacientovy odvykáací příznaky, ale také redukuje craving a umožňuje všestranně zlepšit kvalitu jeho života.

V ČR použitelným centrálním stimulantem k *off-label* substituční léčbě závislosti na stimulantech je metylphenidát, který je ve 2 formách, a to s řízeným uvolňováním (Concerta) a bez řízeného

uvolňování (Ritalin). Oba léky mají schválené užití u poruch pozornosti v dětství (ADHD). V dospělosti se jejich podání nedoporučuje, protože jejich efekt je sporný. Přesto jsou však v této indikaci užívány i u dospělých, obvykle jako 2. volba k *off-label* farmakologické léčbě ADHD po selhání atomoxetinu.

Přestože máme i v ČR poměrně bohaté zkušenosti s užitím metylphenidátu u závislosti na psychostimulanciích, neexistuje standardizovaný postup a ani systematicky utříděné poznatky o efektivním propojení mezi jednotlivými komponentami péče. Rozhodně však platí, že kromě složky farmakologické je třeba zajistit také složku poradenskou a psychologickou. V počátečních fázích léčby je potřeba být s pacienty v pravidelném kontaktu, kde za minimum se považuje jednou týdně ale vhodnější je častější kontakt.

#### **Cíle substituční léčby závislosti na stimulanciích:**

- udržení nebo zlepšení psychického a somatického stavu pacienta,
- omezení nebo ukončení rizikových způsobů aplikace návykových látek,
- omezení nebo ukončení užívání nelegálních návykových látek,
- omezení nebo ukončení rizikového chování při užívání návykových látek,
- omezení nebo ukončení kriminálního chování pacienta,
- zlepšení sociální situace pacienta.

#### **Cílová populace:**

Substituční léčba by měla být indikována jako alternativní léčebný postup u pacientů se závislostí na psychostimulanciích (dg. F15.2, F19.2), pokud selžou jiné abstinčně orientované intervence a pokud pokračování užívání nelegálních nebo non-lege-artis užívaných látek pacientem představuje významné zdravotní riziko pro pacienta, pro jeho okolí nebo významné veřejnozdravotní riziko. Platí, že pokud není závislost vytvořena, je velmi pravděpodobné, že klient zvládne užívání návykové látky ukončit bez větších komplikací sám.

Z publikovaných klinických zkušeností se zdá, že v substituci jsou úspěšnější ti uživatelé, kteří užívají spíše dlouhodobě nižší dávky pervitinu, který je má udržet v bdělém stavu, než pacienti užívající vysoké dávky nárazově.

Rovněž se ukazuje, že z léčby centrálními stimulanciemi mají prospěch především pacienti s příznaky nebo s rozvinutou poruchou ADHD v dětství a/nebo v dospělosti. Proto je vhodné zařadit při zvažování nasazení centrálních stimulancií zařadit do diagnostického panelu rovněž orientační diagnostiku ADHD (Kalina a kol., 2014, Čablová a kol., 2015).

#### **Personální a technické předpoklady substituční léčby**

Odborným garantem poskytování substituční léčby je psychiatr nebo lékař s atestací v oboru návykových nemocí nebo lékař, který absolvoval certifikovaný kurz Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (dále jen IPVZ) o provádění substituční léčby, odborně garantovaný SNN ČLS JEP.

Vzhledem k tomu, že *off-label* substituční léčba závislosti na psychostimulanciích je nestandardní léčebný postup, je vhodné, aby ji zahajoval nebo garantoval lékař splňující podmínky v prvním

odstavci s délkou praxe v oblasti léčby návykových nemocí alespoň 6 let, z toho polovinu v programech substituční léčby.

Nutná laboratorní vyšetření se provádějí v příslušných specializovaných laboratořích (biochemických, toxikologických, mikrobiologických apod.), odpovídajících standardům příslušné odborné společnosti.

Pro specializovaná vyšetření je možno si vyžádat konzilia příslušných specialistů.

### **Předeapsání a hlášení podání léčivého přípravku *off-label***

Za účelem poskytnutí optimální zdravotní péče může ošetřující lékař při poskytování zdravotních služeb jednotlivým pacientům použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, tzv. „off-label“ užití (§ 8 odst. 3 a 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů).

V takovém případě je ošetřující lékař povinen v případě předeapsání neregistrovaného léčivého přípravku tuto skutečnost vyznačit na lékařském předpisu a předeapsání či použití neregistrovaného léčivého přípravku neprodleně oznámit SÚKL, nejpozději do 7 dnů od předeapsání či použití přípravku. Oznámení se zasílá pouze elektronicky vyplněním formuláře uvedeného na webových stránkách SÚKL: <http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered>.

### **Léčebný postup:**

Krom stanovení klinické diagnózy je třeba se přesvědčit, že nejsou přítomny obecné kontraindikace uvedené v souhrnu údajů o přípravku. Vyjma tyto je potřeba se přesvědčit především o nepřítomnosti floridního psychotického onemocnění (toxická psychóza), která představuje absolutní kontraindikaci léčebného podání psychostimulancií.

Také pacienti s mnohočetnou závislostí, kteří užívají více návykových látek současně, mohou být pro tento léčebný postup komplikovaní. Jejich převedení na substituci vyžaduje opatrnost a zkušený sehraný tým.

Naopak k léčbě psychostimulancií jsou vhodní pacienti s diagnostikovanou ADHD.

### **Úvodní fáze – zařazení pacienta do substituční léčby**

Před zvážením substituční léčby považujeme za vhodné vyšetřit:

- Anamnéza se zaměřením na:
  - Celkový zdravotní stav
  - Drogová kariéra
  - Způsob užívání pervitinu, včetně užívaných dávek a typického rytmu užívání
  - Dosavadní léčba závislosti
- Stanovení dg. závislosti
- Vyloučení komorbidit, především psychotického onemocnění a vážnějších symptomů depresivní, manické poruchy či těžké úzkostné stavy.

- Vhodné je toxikologické vyšetření.
- Provést scan somatických onemocnění.
- Laboratorní vyšetření: virové hepatitidy, HIV, krevní obraz, jaterní testy, iontogram.
- EKG, krevní tlak, puls
- Výška, váha, BMI
- Orientační diagnostika ADHD – screeningová škála WURS-25 je uvedena v příloze tohoto doporučení jako jeden z nástrojů pro diagnostiku ADHD

#### Nasazení léčby:

- Obvyklé denní dávky jsou 20-60 mg metylphenidátu.
- Titrace dávky je individuální ve spolupráci s klientem.
- Klient dostává první balení s instrukcí začít 1 tbl. á 10 mg ráno, dle efektu přidat 1 tbl. á 10 mg v poledne, dále 2-1-0 (denní dávka 30 mg) až do max. dávky 3-2-1 (denní dávka 60 mg).
- Bezpečná dávka dle výrobce je do 60 mg pro die, obvykle u léčby závislých na pervitinu dostačuje.
- Titrace trvá obvykle 1 měsíc a během té doby je vhodné mít pacienta v intenzivním kontaktu, tedy alespoň jednou týdně, lépe častěji.
- Typické je zvýšení dávky na maximum, v další fázi část pacientů dávku postupně redukuje.

#### Doprovodné intervence jsou důležité od začátku programu a zahrnují:

- psychoterapie,
- sociální poradenství,
- psychiatrická péče.

#### **Udržovací fáze substituční léčby**

Délka udržovací fáze substituční léčby je individuální, předem časově neomezená. V optimálním případě je minimální délka udržovací fáze substituční léčby jeden rok. Část pacientů po dosažení psychické, fyzické a případně i sociální stabilizace substituční léčbu ukončuje, v některých případech se ale může jednat o trvalou udržovací léčbu.

Vhodné parametry pro sledování účinnosti substituční léčby jsou zdržení se užívání návykových látek (objektivně toxikologie z moči), reporty pacienta o přítomnosti cravingu, míra sociální stabilizace, resp. integrace a kvalita života. Optimálním výsledkem je plně sociálně integrovaný pacient, který neužívá jiné návykové látky, včetně tabáku a alkoholu a neobtěžuje jej craving. Na pozitivním stavu se obvykle spolupodílí dostatečná dávka substitučního preparátu a terapeutická podpora.

#### Vodítka pro udržovací léčbu:

- Vytitrovanou dávku udržujeme, pokud nejsou přítomny nežádoucí účinky, které by si vynutily její redukci, nebo pokud si pacient redukci sám nevyžádá. Běžná je postupná redukce dávky na žádost pacienta z důvodů subj. hlášené dysforie při silné stimulaci.
- Udržovat a případně přenastavit doprovodné intervence dle potřeb klienta a klinického stavu.
- Abstinenci od nelegálních drog monitorovat dle klinického stavu a toxikologickými testy.
- Někdy se substituovaným nedaří zcela abstinovat a opakovaně se se k nelegálnímu metamfetaminu vrací. Pokud se však celkový stav pacienta zlepšuje i v dalších oblastech, obvykle postupně ustávají relapsy užívání nelegální drogy i kontakty s drogovou scénou. Nicméně, vzhledem k tomu že relapsy nejsou tak ohrožující jako v případě opioidů (nehrozí dechový útlum), nepředstavují takovou překážku v péči.

#### Doporučení vyšetření pro udržovací léčbu:

- TK a puls v první fázi doporučuje zkontrolovat při každé návštěvě, pokud se bude v mezích normy postačí čtvrtletně
- Výška, váha, BMI do stabilizace dávky 1x měsíčně, dále pak 1x za ¼ roku, po roce 2x ročně
- EKG doporučujeme zopakovat po stabilizaci dávky a dále alespoň 1x ročně
- Laboratorní vyšetření: virové hepatitidy, HIV, krevní obraz, jaterní testy, iontogram – po ¼, ½ roce, dále pak ročně
- Toxikologická vyšetření – zprvu frekventně, pokud pacient je stabilizovaný, alespoň 1x ročně, nebo při změnách klinického stavu

#### **Závěrečná fáze – ukončení substituční léčby**

Řádné ukončení substituční léčby se děje po dohodě s pacientem a se souhlasem pacienta. Na dohodě o vysazení substituční látky se mohou podílet i další subjekty (například psychoterapeut pacienta, jeho sociální pracovník), které jsou relevantní pro poskytování péče v rámci terapeutického kontraktu, nebo pacient bude u nich v péči pokračovat. Vhodné je poskytnout pacientovi maximální podporu. Z důvodu prevence relapsu a zhoršení stavu je vhodné rovněž předem kontraktovat možný návrat pacienta do programu. Craving pacientů po vysazení po dlouhodobé substituci bývá značný a ne vždy je vysazení úspěšné.

Léčba může být ukončena také předčasně, i proti vůli pacienta, po závažném a často také opakovaném porušení léčebného režimu. I zde je vhodné pokusit se ukončení léčby kontraktovat předem, pokusit se o prevenci relapsu a vyjednat následnou péči, případně kontraktovat podmínky návratu.

#### **Terapeutický kontrakt o poskytování substituční léčby**

V oblasti návykových nemocí je zvykem s pacientem na začátku péče podepisovat terapeutický kontrakt, který vymezuje její mantinely, promítá se do něho stanovení léčebného plánu, tak, jak jej naplánoval pacient s lékařem, případně dalšími poskytovateli péče (platí pro rozšířenou substituční léčbu). Za stranu lékaře, který poskytuje farmakologickou léčbu, je vhodné, aby kontrakt obsahoval:

- poučení o průběhu substituční léčby a všech jejích rizicích,
- závazek pacienta, že bude dodržovat léčebný režim substituční léčby, se kterým byl předem seznámen,
- poučení o rizicích interakce substituční látky s jinými látkami,
- informace o rizicích provádění některých činností, jako např. řízení dopravních prostředků, manipulace se stroji, zbraněmi apod.,
- závazek pacienta, že bude jiné lékaře, kteří mu poskytují či budou poskytovat jakoukoliv léčbu, informovat o skutečnosti, že prodělává substituční léčbu,
- závazek pacienta, že bude lékaře, který mu poskytuje substituční látku, informovat o jakékoliv léčbě, již mu poskytují nebo poskytli jiní lékaři,
- závazek pacienta, že v případě vybavení pacienta substituční látkou k domácímu užití ji bude zodpovědně přechovávat tak, aby zabránil riziku jejího zcizení, nebo náhodného nebo neúmyslného užití jinou osobou,
- závazek pacienta, že ordinovanou, resp. poskytnutou substituční látku bude užívat výhradně on sám.

### **Průběžné hodnocení pacienta**

Průběžné hodnocení pacienta probíhá po celou dobu substituční léčby.

Zahrnuje pravidelné i nepravidelné toxikologické testy na ověření přítomnosti substituční látky a jejích metabolitů a na ověření přítomnosti jiných návykových látek – včetně alkoholu – v organismu, dále pak sledování sociálního stavu a kvality života. Pro tato sledování je vhodné využít nástroje, jako jsou standardní dotazníky, sledování cílů stanovených v terapeutickém kontraktu či společná sezení pacienta, lékaře, psychoterapeuta, sociálního pracovníka, případně blízkých osob z okolí pacienta. Výsledky je potřeba vyhodnocovat a případně upravovat léčebný plán a terapeutický kontrakt.

## Příloha:

Nástroj Wender Utah Rating Scale pro screening Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) – 25-položková škála (WURS-25) pro diagnostiku ADHD v dospělosti (Ward a kol., 1993)

Jako dítě jsem měl následující příznaky	Vůbec nebo skoro vůbec	Zřídka	Někdy	Často	Velmi často
1. Problémy se soustředěním, snadná rozptýlitelnost	0	1	2	3	4
2. Úzkostlivost, starostlivost	0	1	2	3	4
3. Nervozita, neklid	0	1	2	3	4
4. Nepozornost a zasněnost	0	1	2	3	4
5. Hněvovost, popudlivost – nízký bod varu	0	1	2	3	4
6. Povaha výbušná a vzteklá	0	1	2	3	4
7. Potíže s tím, u něčeho zůstat, s vytrvalostí, nezdár s dokončením započatých věcí	0	1	2	3	4
8. Tvrdohlavost, silná svéhlavost	0	1	2	3	4
9. Mrzutost, smutek, deprese a nešťastnost	0	1	2	3	4
10. Problém poslouchat rodiče, rebelující	0	1	2	3	4
11. Nízké mínění o sobě	0	1	2	3	4
12. Dráždivost	0	1	2	3	4
13. Výskyt nálad nahoru a dolů	0	1	2	3	4
14. Pocity hněvu	0	1	2	3	4
15. Bezmyšlenkovité jednání, impulzivnost	0	1	2	3	4
16. Tendence k nezralosti	0	1	2	3	4
17. Pocity viny, lítostivost	0	1	2	3	4
18. Ztráta kontroly nad sebou	0	1	2	3	4
19. Tendence chovat se nebo být iracionální	0	1	2	3	4
20. Neoblíbenost v kolektivu dětí, problém udržet si přátele, neúspěch u jiných dětí	0	1	2	3	4
21. Potíže vidět věci z pohledu druhých	0	1	2	3	4
22. Potíže s autoritami, se školou, s návštěvami institucí	0	1	2	3	4
23. Celkově špatný žák, pomalý čtenář	0	1	2	3	4
24. Potíže s matematikou nebo s čísly	0	1	2	3	4
25. Beze snahy realizovat se	0	1	2	3	4

Hodnocení: Čísla v tabulce označují počet bodů. Minimální počet bodů celkem je 0. Maximální počet bodů celkem je 100. Hodnota 46 a více bodů je doporučována jako hodnota svědčící pro ADHD. V literatuře se objevují rovněž cut-off hodnoty kolem 40 bodů (např. Kouros a kol., 2018).

## Literatura:

Castells, X., Cunill, R., Pérez-Mañá, C., Vidal, X., & Capellà, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub4>

Čablová, L., Miovský, M., Kalina, K., & Šťastná, L. (2015). Význam diferenciální diagnostiky poruch osobnosti u pacientů s ADHD v léčbě závislostí. *Česká a slovenská psychiatrie*, 111 (2), 99-107. <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=1008>

Gouzoulis-Mayfrank\*, E., Härtel-Petri\*, R., Hamdorf\*, W., Havemann-Reinecke\*, U., Mühlig\*, S., & Wodarz\*, N. (2017). Methamphetamine-Related Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(26), 455–461. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0455>. V češtině: <https://www.drogy-info.cz/publikace/navykovye-latky/metodika/poruchy-vznikle-uzivanim-metamfetaminu/>.

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

Kalina, K., Rubášová, E., Miovský, M., Čablová, L., & Šťastná, L. (2014). Vliv ADHD na proces a výstupy léčby u klientů terapeutických komunit pro drogově závislé v České republice - pilotní studie. *Adiktologie*, 14 (3), 228-246.

Kouros, I., Hörberg, N., Ekselius, L. and Ramklint, M. (2018). Wender Utah Rating Scale-25 (WURS-25): psychometric properties and diagnostic accuracy of the Swedish translation. *Ups J Med Sci*. 123(4): 230–236. doi: 10.1080/03009734.2018.1515797

Minařík, J., Gabrhelík, R., Malcolm, R., Pavlovská, A., & Miller, P. (2016). Methylphenidate substitution for methamphetamine addiction and implications for future randomized clinical trials: A unique case series. *Journal of Substance Use*, 21(4), 435–438. <https://doi.org/10.3109/14659891.2015.1045047>

Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Černíková, T., Rous, Z., Leštinová, Z. T., Nechanská, B., Cibulka, J., Fidesová, H., & Vopravil, J. (b.r.). O stavu ve věcech drog v České republice v roce 2018. 252.

Národní strategie prevence a snižování škod spojených se závislostním chováním 2019–2027

Ward, MF, Wender, PH Reimherr, FW (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 150: 885-890.