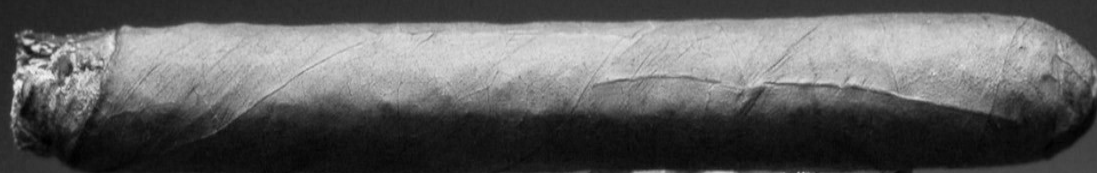




Poruchy vyvolané užíváním psychoaktivních látek

M. Mayerová, E. Bartečků



Obecná část

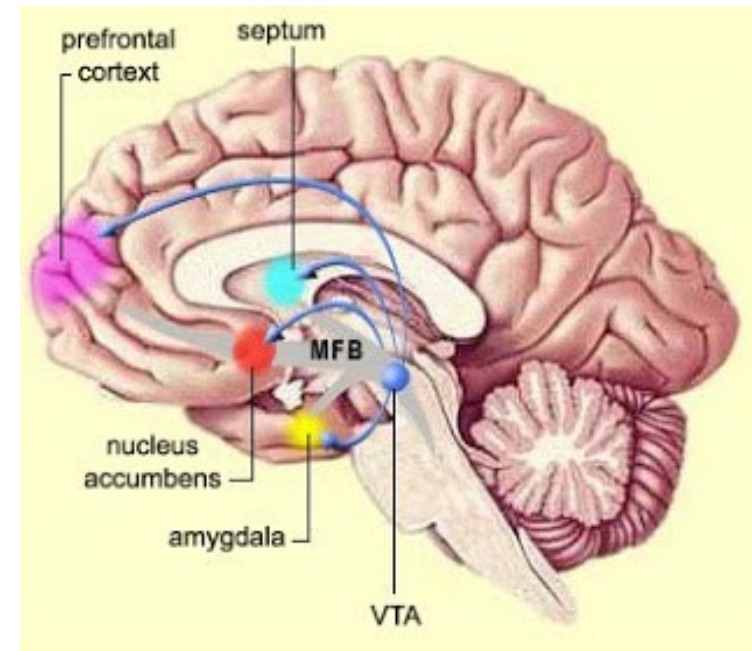


Návykové poruchy

- Poruchy vyvolané zdraví škodlivými návyky
- MKN 10 - „Duševní poruchy vyvolané užíváním psychoaktivních látek „F1„
- *definice*: každá duševní nebo behaviorální porucha, která vznikla jako důsledek užívání jedné nebo více psychoaktivních látek bez ohledu na to, zda byly či nebyly předepsány lékařem

Mechanismus působení

- „Umělý zdroj odměny“
- Akutní efekt: Zvyšují výdej dopaminu z ventrální tegmentální arey do ncl. accumbens.
- Udržování návykového chování: glutamátergní projekce z prefrontálního kortexu do ncl. accumbens.



Klinické stavy - diagnózy

akutní intoxikace

škodlivé užívání

syndrom závislosti

odvykací stav - nekomplikovaný, s křečemi

odvykací stav s deliriem - s křečemi, bez křečí

psychotická porucha

amnestický syndrom

reziduální stav a psychotická porucha s pozdním začátkem

Akutní intoxikace

- **přechodný stav následující po požití psychoaktivní látky, odezní po vyloučení látky z těla**
- ***příznaky*: poruchy vědomí, chování, vnímání, emotivity, poznávání i fyzilog. f-cí**
- ***léčba*: dle závažnosti - zajistit vitální f-ce, podat antidotum, mírnit patolog. projevy chování**

Škodlivé požívání

- užívání psychoaktivní látky vedoucí **k poškození zdraví** - tělesnému (infekce - HIV) či psychickému (např. deprese)
- rizikové chování
- *léčba*: „krátká intervence“ + léčba potíží

Syndrom závislosti

- vzniká při opakovaném užívání psychoaktivní látky
- **! diagnostická kritéria:** užívání dané látky po dobu jednoho měsíce (nepřetržitě) nebo opakovaně v kratších obdobích, výskyt 3 a více z následujících projevů:
 - **touha** či puzení užívat látku (*craving*)
 - **potíže při kontrole** užívání látky
 - **odvykací stav**
 - průkaz **tolerance** k účinku látky (provázené zvyšováním dávek)
 - postupné **zanedbávání jiných potěšení, zájmů, zálib**
 - **pokračování v užívání** látky i přes jasný důkaz škodlivých následků

Závislost fyzická a psychická

- **fyzická**: somatický *odvykací stav*, průkaz *tolerance*
- **psychická**: *touha* po užívání určité látky, *potíže s kontrolou* užívání látky, *postupné zanedbávání jiných zájmů*, *pokračování přes důkaz škodlivosti*
- *typ závislosti* vyplývá z vlastností zneužívané látky

Závislost - průběhové varianty (MKN 10)

- aktuální abstinence
- aktuální abstinence v chráněném prostředí (např. léčebna)
- aktuální abstinence v klinicky sledovaném substitučním režimu (např. methadon)
- aktuální abstinence při léčbě blokujícími látkami (disulfiram)
- aktivní závislost (aktuální užívání)
- souvislé užívání (alkoholový několikedenní tah)
- epizodické užívání (např. dipsomanie – kvartální pijáctví)

Odvykací stav

- **abstinenční syndrom (syndrom z odnětí)**
- **následuje po vysazení či snížení opakovaně, dlouhodobě užívané psychoaktivní látky**
- ***symptomy* - psychické i somatické, poruchy vědomí, vnímání, chování, poznávání, fyziolog. funkcí**

Odvykací stav s deliriem

- symptomy psychické a somatické
- *typické trias*: kvalitativní porucha vědomí, halucinace a iluze, výrazný tremor
- např. delirium tremens

Psychotická porucha = „toxická psychóza“

- vzniká během či bezprostředně po požití psychoaktivní látky, trvá více než 48 hodin, při abstinenci se upraví do 1-6M
- *symptomy*: poruchy vnímání, abnormní emoce, chování, psychomotorika, bludy, vědomí jasné
- *dif.dg.:* akutní intoxikace (< 48hodin), psychot. porucha jiné etiologie, delirium (anamnéza)

Amnestický syndrom

- chronické **zhoršení krátkodobé paměti**, bezprostřední paměť zachována (dlouhodobá může být zhoršena), poruchy časového řazení události, schopnost učit se novému zachována
- dg.: klinický obraz, psychologie, není korelace mezi nálezem v zobrazovacích metodách a tíži poruchy
- léčba: abstinence, nootropika, vitamin B, trénink

Reziduální stavy a psychotická porucha s pozdním začátkem

- demence
- poruchy osobnosti, chování
- poruchy nálady
- narušení kognitivních f-cí
- psychotické reminiscence = flashbacky - epizodické, krátce trvající poruchy vnímání, spontánní opakování zrakových halucinací, tělesných pocitů, intenzivní emoce, které se vyskytly v minulosti při požití např. halucinogenů, kanabinoidů, kokainu

Léčba

- Hlavní předpoklady:
 - komplexnost
 - dostupnost
 - odpovídající délka
 - odpovídající metody a prostředky
 - spolupráce s dalšími institucemi

Léčba – koordinační centra

- Spolupracuje s ostatními institucemi, určuje pořadí, ve kterém pac. absolvuje příslušný typ péče - „matching“, párování potřeb pacienta s adekvátním léčebným plánem
- AT ambulance: ordinace pro alkoholismus a jiné toxikomanie, psychiatr
V roce 2016 vykázalo na 474 ambulancí péči o adiktologické pacienty. Až 44 ambulancí mělo více než 200 adiktologických pacientů ročně. V květnu 2017 bylo registrováno celkem 24 nelékařských adiktologických ambulancí. **Smlouvu s alespoň jednou zdravotní pojišťovnou mělo přitom jen 12 zařízení a např. s VZP má smlouvu pouze 8 zařízení.** Adiktologická ambulance existuje pouze v 17 z celkem 77 okresů, v Plzeňském a Moravskoslezském kraji není žádná. (Výroční zpráva o drogách za rok 2016, ČR.)
- K centra: nízkoprahová, kontaktní práce, poradenství, hygienický, zdravotnický servis, výměnné programy (použité inj. náčiní za nové), systém omezování rizik - **harm reduction**

Nastolení abstinence

- detoxifikace - zvládnutí abstenenčního stavu, náhrada zneužívané látky jinou, chemickou obdobnou látkou, která potlačí abstenenční potíže, možno ambulantně i za hospitalizace
 - Zastavení užívání drogy, snížení abstenenčních příznaků, snížení rizika poškození drogou
- detoxikace - často předchází detoxifikaci specifický (dle typu látky) léčebný program, jehož cílem je eliminovat psychoaktivní látku z těla (např. při život ohrožujících intoxifikacích)
 - Zvládnutí akutní intoxikace

Udržení abstinence

- ústavní péče - odvykací pobyt v psychiatrické nemocnici, může být zahrnuta i detoxifikace, cíl: základní psychická a fyzická stabilizace stavu, program: psychoterapie, pracovní terapie, podpůrná farmakoterapie
- následná léčba - denní stacionáře, ambulance, terapeutické komunity (dlouhodobé pobyty 1-2 roky), chráněné bydlení

Terapeutické postupy při závislosti

léčba cravingu - snižování žádostivosti po droze: psychoterapie, farmakoterapie - acamprosát, naltrexon, nácvik soc. dovedností

substituční léčba - terapeutický postup, při kterém je původně zneužívaná látka nahrazena látkou s výhodnějším profilem (např. metadon):

krátkodobá tzn. rychlá detoxifikace

udržovací - dlouhodobá (i doživotně, např. metadon, naltrexon)

senzitivizující léčba - podávání látky obracející účinek drogy v nepříjemný zážitek (např. disulfuram -Antabus)



277/2004 Sb. – VYHLÁŠKA Ministerstva zdravotnictví ze dne 26. dubna 2004 o stanovení zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel, zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel s podmínkou ...

- **VIII. Nemoci, vady nebo stavy způsobené závislostí na alkoholu (alkoholismus) vylučující nebo podmiňující zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel**
- skupina 1 a 2
- 1. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel je **vyloučena** u žadatele nebo řidiče, který je **závislý na alkoholu** (alkoholismus) **nebo neschopný vzdát** se požívání alkoholu tak, aby nebyla **ovlivněna schopnost řídit** motorové vozidlo (§ 84 odst. 3 zákona).
- 2. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel žadatele nebo řidiče,
 - a) který byl v minulosti závislý na alkoholu (alkoholismus) nebo neschopný vzdát se vlivu alkoholu při řízení, je podmíněna bezpečným abstinenčním obdobím; za bezpečné abstinenční období se považuje **nezpochybněná důsledná a trvalá abstinence trvajících alespoň 2 roky**, jejíž prokázání vyplývá ze závěrů učiněných příslušným odborným lékařem, nebo
 - b) u kterého byly zjištěny **opakované akutní intoxikace v anamnéze**, lze uznat pouze na základě závěrů odborného vyšetření.
- Pravidelná lékařská kontrola je podmínkou zdravotní způsobilosti vždy.
- **IX. Nemoci, vady a stavy spočívající v závislosti na požívání psychoaktivních (psychotropních) látek, léčiv nebo jejich kombinací (toxikománie) vylučující zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel**
- skupina 1 a 2
- 1. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel je **vyloučena** u žadatele nebo řidiče, který
 - a) **je závislý** na požívání psychoaktivních látek, léčiv nebo jejich kombinací,
 - b) **není závislý, ale pravidelně zneužívá** psychoaktivní látky nebo léčiva nebo jejich kombinace nebo
 - c) **pravidelně užívá** psychoaktivní látky nebo léčiva, jejichž účinek nebo jejich kombinace může **snížit schopnost bezpečně řídit** motorové vozidlo, a to v takovém množství, které má negativní vliv na jejich řízení.
- 2. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel žadatele nebo řidiče, který byl v minulosti závislý na psychoaktivních látkách nebo je neschopný vzdát se vlivu psychoaktivních látek při řízení, je podmíněna bezpečným abstinenčním obdobím; za bezpečné abstinenční období se považuje **nezpochybněná dvouletá důsledná a trvalá abstinence**, jehož prokázání vyplývá ze závěrů učiněných příslušným odborným lékařem; pravidelná lékařská kontrola je podmínkou zdravotní způsobilosti vždy.

ČR - výroční zpráva o drogách 2017 – Vláda ČR
/údaje spíše z roku 2016/

Nejvíce uživatelů **alkoholu** a tabáku. Rizik. Pití 900 tisíc osob.

Denně kouří **cigarety až 27% populace**. Nejsilnější kuřáci: Věk 35-54 let.

Pervitin a opiáty: Meziroční pokles ze 48 tisíce na 46, 8 tisíce uživatelů.

Injekční uživatelé: 42, 8 tisíce.

„Hlavní, nejproblémovější droga“: **Pervitin**.

Nejčastěji užívaná nelegální droga: **Konopí**. (Což je u nás už tradiční droga.) 120 tisíc osob.

Smrt: 788 osob na předávkování alkoholem či z jiných vnějších příčin pod vlivem alkoholu (především v důsledku nehod a sebevražd). 129 osob v důsledku užití nelegálních drog (z nich 32 na předávkování).

Problém s dostupností (cenou) léků v substituční léčbě. Většinová úhrada pac.

Užívání nelegálních drog mírně klesá u mládeže. V Evropě jsem ale na předních místech, a to v drogách legálních.

HIV počet relat. stabilní.

20,1 tuny konopných drog, 6,5 tuny pervitinu, 0,7 tuny heroinu, 1,0 tuna kokainu a 1,2 milionu tablet extáze.

Dlouhodobě: Spotřeba konopných drog a heroinu se snižuje, spotřeba pervitinu a kokainu se naopak zvyšuje.

Evropská zpráva o drogách 2017 (info spíše z roku 2016, i 2015)

Nejčastější drogy: kokain, MDMA, amfetaminy.

Západ, jih – spíše kokain (dostupnost přístavů obch. s kokainem)

Sever, východ – amfetaminy.

Návrat MDMA (extáze, i on-line), ↑ syntetické opioidy, pervitin.

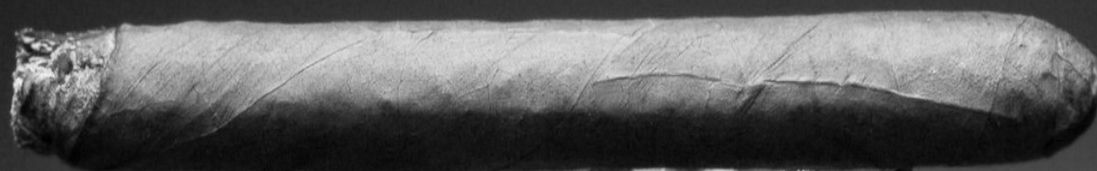
↑ smrtelná předávkování (dostupnost heroínu, čistota drog, stárnutí uživatelů).

↑ HIV (injekční stimulancia, dříve více díky heroínu).

Celkem 560 látek, v roce 2015 98 nových.

Studenti Evropa x USA: velmi orientačně - dotazníky

Evropa: 2 krát více alkohol, 4 krát více tabák, 2 krát méně konopí



Speciální část



Alcohol

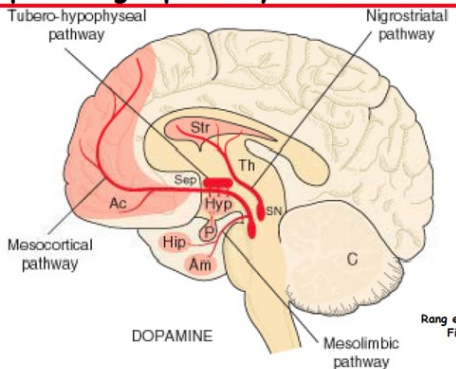
Mechanismus působení: ??

Přímé ovlivnění neurotransmitterů: potlačení inhibičního vlivu GABA, stimulace aktivity glutamátu, útlum dopaminergní, SRTNergní, taurinergní aktivity

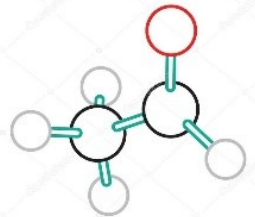
Tendence pro opakování příjmu alkoholu - změněná aktivita GABAergního a glutamatergního systému na uvolňování dopaminu v mezolimbické dopaminové dráze.

Poškození neuronů - hromadění metabolitů alkoholu – acetaldehydu.

Dopaminergic pathways in the CNS



Rang et al. (2012)
Fig. 38.3



Acetaldehyde



Alkohol - akutní intoxikace



- ebrieta – opilost
- symptomy ~ množství, osobnost, tolerance
nižší dávky působí *stimulačně* (PM excitace, elace nálady, mnohomluvnost, zvýšené sebevědomí, snížení sebekritičnosti, zábran, agresivita),
při **vyšších dávkách - *útlum*** (únava, inkoordinace pohybů, dysartrie, somnolence, spánek)
- 4 stadia opilosti dle hladiny alkoholu v krvi:
 - 1) *excitační* - do 1.5g/kg, lehká opilost
 - 2) *hypnotické* - 1.6-2 g/kg, opilost středního stupně
 - 3) *narkotické* >2g/kg, těžká opilost
 - 4) *asfyktické* >3g/kg těžká alkoholová intoxikace, riziko bezvědomí, zástavy dechu, oběhu

Patologická intoxikace alkoholem – patická opilost

- malé dávky alkoholu u jedinců se sníženou tolerancí alkoholu
- kvalitativní porucha vědomí
- neadekvátní chování - vzrušivost, agitovanost, agresivita (výbuch vzteku)
- poruchy emocí (úzkost, strach)
- poruchy vnímání (halucinace)
- poruchy myšlení (bludy)
- Stav končí usnutím, následně ostrůvkovitá amnézie.

Alkohol - škodlivé užívání



vede k *poškození zdraví* (tělesné či psychické), předchází závislosti

somatické poškození - např. poškození GIT, hepatopatie (průjmy, dysfagie, gastritidy, jícnové varixy), ↑ riziko ca on., avitaminózy, endokrinopatie (pseudocushingův sy – alkohol zvyšuje ACTH), poruchy hemokoagulace, krvetvorby, f-ční, posléze orgánové postižení oběhového systému (kardiomyopatie, arteriální hypertenze), poškození nervového systému (polyneuropatie, mozk. atrofie, alkoholická epilepsie, sy deficitu thiaminu)

Laboratoř:

- zvýšené hodnoty MCV, ALT, AST, GMT, GGT
- specifické vyšetření **CDT** – karbohydrátdeficientní transferin, zvyšuje se po nejméně 14 denní abusus nad 60g/den, klesá po 14 denní abstinenci), (více než 6% CDT z celkového transferinu)

(20 g alkoholu – půl litru piva; 2 deci vína; panák destilátu)

psychické poškození - např. depresivní stavy po opilosti, depresogenní účinek alkoholu

CDT

- Karbohydrát - deficientní transferin (CDT) je sérový transferin s dvěma polysacharidovými řetězci kyseliny sialové. Podle stupně sializace A-terminálních oligosacharidových řetězců transferinu rozeznáváme různé izoformy transferinu, za CDT považujeme ty formy transferinu, které obsahují jednu (monosial-), dvě (disialo-) nebo žádnou (asialo -) kyselinu sialovou (14). Zvyšuje se nejméně po 10 denním abúzu 50-80 g etanolu a jeho hladina je stálá asi 2-4 týdny. Normální hodnota je v procentu CDT v rozmezí 0-5, pro abúzus svědčí 6 a více procent. Procento CDT nekoreluje s aktivitou GMT a stanovení je vhodné v kombinaci s GMT. Senzitivita je více než 83 % u alkoholických hepatopatií a více než 49 % alkoholiků bez jaterního onemocnění.

(Zdroj: Diagnostika abúzu alkoholu u nemocných s podezřením na alkoholovou závislost, Wohl Pavel)

Terapie škodlivého užívání alkoholu

- krátká intervence - posouzení stavu, zpětná informace, doporučení, motivace, posilování motivace, svépomocné materiály, organizace (AA www.sweb.cz/aacesko/)
- psychoterapie – KBT (kognitivně – behaviorální), rodinná

Závislost na alkoholu



- psychická i fyzická
- rozvoj závislosti: zvýšená tolerance k alk., postupná ztráta kontroly v pití, zanedbávání jiných potřeb a zájmů, postupně změny myšlení, chování
- rozvinutá závislost: **potřeba denní konzumace pro adekvátní fungování, odvykací potíže při abstinenci, ranní doušky, palimsety - okénka (výpadky paměti na období opilosti), třesy, zdravotní problémy, společenské selhávání, posléze pokles tolerance k alkoholu (posléze menší množství alkoholu vyvolává příznaky opilosti)**
- pro stanovení dg. musí být splněna obecná kritéria „Závislosti“ dle MKN 10

Klasifikace závislosti na alkoholu dle Jellineka



alkoholismus typu α - problémové pití, „**sebemedikace**“, k odstranění dysforie, tenze, úzkosti společensky nedisciplinované pití

alkoholismus typu β - příležitostný abusus, **časté pití ve společnosti**, následkem somat. poškození

alkoholismus typu γ - **zhoršená kontrola při zachovalé schopnosti abstinence**, nárůst tolerance, psychická závislost, somat. i psych. poškození

alkoholismus typu δ - **neschopnost abstinence**, chronická konzumace, udržování „hladinky“, bez projevů opilosti, vyjádřená fyzická závislost a poškození

alkoholismus typu ϵ - **epizodický** abusu (kvartální pijáctví, dipsomanie) s obdobími abstinence

CAGE dotazník

Have you ever felt the need to **C**ut down on drinking?

Have you ever felt **A**nnoyed by criticism of your drinking?

Have you ever felt **G**uilty about your drinking?

Have you ever taken a morning **E**ye opener?

3 pozitivní odpovědi → 100 % senzitivita pro závislost na alkoholu

Nevýhoda – nelze rozeznat aktuální a minulý abusus alkoholu

Terapie závislosti na alkoholu



- psychoterapie: získat náhled (od verbálního k produktivnímu = realizace změn) - KBT, dynamická PT, podpůrná
- farmakoterapie :
 - **anticravingové látky:acamprosát, naltrexon**

Acamprosát (Campral) – antiglutamatergní, nová generace, blokáda Ca napět'ových kanálů, pravděpod. GABAergní inhibice, analog kyseliny gamaaminomáselné; nemá vliv na abstinenční příznaky, minimální interakce s jinými léky.

Naltrexon (Nemexin, ReVia) - opioidní antagonist, zmírňuje euforické pocity uvolněním endorfinu po požití alkoholu, vysazení nezpůsobuje abstinenční příznaky, působí až 72 hodin, vrchol působení za 24-48 hodin, falešná pozitivita na opiáty v moči, KI: těžké hepatopatie, nefropatie, silná závislosti na opioidech, NÚ: zpočátku nauzea a zvracení, ospalost, útlum.

Pokrač. - farmakoterapie závislosti na alkoholu

- Senzitivizující látky: disulfiram

Disulfiram (Antabus) – výrazné inhibiční působení na biotransformaci acetaldehydu, dochází ke kumulaci acetaldehydu, což je nepříjemné (bolest hlavy, nauzea, zvracení, závratě, mravenčení, i útlum DC), rozvíjejí se do 15 minut po požití alkoholu.

Před podáním interní vyšetření a antabusová reakce (antabus na malé množství alkoholu). Podání dvakrát týdně. Úhrada pac., měsíčně asi 80 Kč.

- Podpůrné látky – nootropika, vitamíny

- Léčba duálních diagnóz – ale nejprve léčit závislost, pak depresi

(Na depresivní alk. pacienty má relativně dobrý efekt antidepresivum tianeptin (Coaxil) – stimulans zpětného vychytávání SRTN.)

Alkohol - odvykací stav

- u osob s anamnesou dlouhodobého intenzivního abusu
- nastupuje do 4-12 hodin po vysazení alkoholu či redukci dávky
- nekomplikovaný či s křečemi
- příznaky: třes rukou, víček, jazyka, pocení, nauzea, zvracení, tachykardie, hypertenze, cefalea, PM neklid, úzkost, přechodné halucinace
- odezní do 4-5 dnů, ihned odezní po požití alkoholu či tlumivých látek

Odvykací stav



λ **Mírný**

λ **„Roztřesenost“ (6 – 8 hod)**

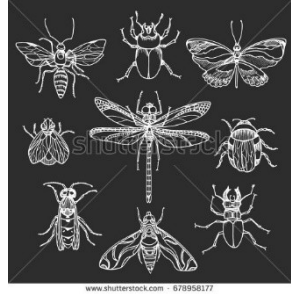
λ **Závažný**

λ **Halucinace (10 – 30 hod)**

λ **Neuronální excitace → Záchvaty (6 – 48 hod)**

λ **Delirium Tremens (2 – 5 dnů)**

Odvykací stav s deliriem



- s křečemi či bez křečí: nástup po 24 až 72 hodinách abstinence
- příznaky:
 - kvalitativní poruchy vědomí
 - poruchy kognitivních f.cí
 - bludy, halucinace – např. mikrozoopsie (zrakové halucinace drobného bílého hmyzu na tmavém pozadí)
 - desorientace, PM neklid, vegetativní poruchy (tachykardie, pocení), třes, inverze spánku
 - poruchy elektrolytů, riziko metab. rozvratu

CIWA-AR

- λ **Škála pro měření tíže odvykacího stavu po vysazení alkoholu**
- λ **10 položek**
- λ **Každá položka hodnocená 0 – 7 body**

CIWA-AR

Pulz

TK

Položky

- 1) Nauzea a zvracení**
- 2) Třes**
- 3) Paroxysmální pocení**
- 4) Anxieta**
- 5) Agitovanost**

- 1) Poruchy hmatu**
- 2) Poruchy sluchu**
- 3) Poruchy zraku**
- 4) Bolest hlavy**
- 5) Orientovanost a lucidita vědomí**

Patient: _____ Date: _____ Time: _____

Pulse or heart rate, taken for one minute: _____ Blood pressure: ____/____

Nausea and vomiting. Ask "Do you feel sick to your stomach? Have you vomited?"

Observation:

- 0—No nausea and no vomiting
- 1—Mild nausea with no vomiting
- 2—
- 3—
- 4—Intermittent nausea with dry heaves
- 5—
- 6—
- 7—Constant nausea, frequent dry heaves, and vomiting

Tremor. Ask patient to extend arms and spread fingers apart.

Observation:

- 0—No tremor
- 1—Tremor not visible but can be felt, fingertip to fingertip
- 2—
- 3—
- 4—Moderate tremor with arms extended
- 5—
- 6—
- 7—Severe tremor, even with arms not extended

Paroxysmal sweats

Observation:

- 0—No sweat visible
- 1—Barely perceptible sweating; palms moist
- 2—
- 3—
- 4—Beads of sweat obvious on forehead
- 5—
- 6—
- 7—Drenching sweats

Anxiety. Ask "Do you feel nervous?"

Observation:

- 0—No anxiety (at ease)
- 1—Mildly anxious
- 2—
- 3—
- 4—Moderately anxious or guarded, so anxiety is inferred
- 5—
- 6—
- 7—Equivalent to acute panic states as occur in severe delirium or acute schizophrenic reactions

Agitation

Observation:

- 0—Normal activity
- 1—Somewhat more than normal activity
- 2—
- 3—
- 4—Moderately fidgety and restless
- 5—
- 6—
- 7—Paces back and forth during most of the interview or constantly thrashes about

Tactile disturbances. Ask "Do you have any itching, pins-and-needles sensations, burning, or numbness, or do you feel like bugs are crawling on or under your skin?"

Observation:

- 0—None
- 1—Very mild itching, pins-and-needles sensation, burning, or numbness
- 2—Mild itching, pins-and-needles sensation, burning, or numbness
- 3—Moderate itching, pins-and-needles sensation, burning, or numbness
- 4—Moderately severe hallucinations
- 5—Severe hallucinations
- 6—Extremely severe hallucinations
- 7—Continuous hallucinations

Auditory disturbances. Ask "Are you more aware of sounds around you? Are they harsh? Do they frighten you? Are you hearing anything that is disturbing to you? Are you hearing things you know are not there?"

Observation:

- 0—Not present
- 1—Very mild harshness or ability to frighten
- 2—Mild harshness or ability to frighten
- 3—Moderate harshness or ability to frighten
- 4—Moderately severe hallucinations
- 5—Severe hallucinations
- 6—Extremely severe hallucinations
- 7—Continuous hallucinations

Visual disturbances. Ask "Does the light appear to be too bright? Is its color different? Does it hurt your eyes? Are you seeing anything that is disturbing to you? Are you seeing things you know are not there?"

Observation:

- 0—Not present
- 1—Very mild sensitivity
- 2—Mild sensitivity
- 3—Moderate sensitivity
- 4—Moderately severe hallucinations
- 5—Severe hallucinations
- 6—Extremely severe hallucinations
- 7—Continuous hallucinations

Headache, fullness in head. Ask "Does your head feel different? Does it feel like there is a band around your head?"

Do not rate for dizziness or lightheadness; otherwise, rate severity.

- 0—Not present
- 1—Very mild
- 2—Mild
- 3—Moderate
- 4—Moderately severe
- 5—Severe
- 6—Very severe
- 7—Extremely severe

Orientation and clouding of sensorium. Ask "What day is this? Where are you? Who am I?"

Observation:

- 0—Orientated and can do serial additions
- 1—Cannot do serial additions or is uncertain about date
- 2—Date disorientation by no more than two calendar days
- 3—Date disorientation by more than two calendar days
- 4—Disorientated for place and/or person

Total score: _____ (maximum = 67)

Rater's initials _____

Terapie odvykacího stavu u alkoholu



detoxifikace = nastolení abstinence potlačením abstinenčních příznaků z odnětí alkoholu - princip zkřížené tolerance s alkoholem, dávky benzodiazepinů (**diazepam**, chlordiazepoxid) postupně se snižující

léčba odvykacího stavu s deliriem:

- podpora vitálních f-cí
- korekce (minerály, thiamin, tekutiny, ionty)
- benzodiazepiny, antipsychotika (např. Diazepam a Haloperidol)

Alkohol - další poruchy vyvolané užíváním



- toxické psychosy: alkoholová halucinosa, **žárlivecké (=emulační) bludy**, paranoia - dlouhodobá konzumace alkoholu, terapie: antipsychotika
- amnestický syndrom - poruchy krátkodobé paměti, vstíplivosti, terapie: nootropika, trénink vit. B1 (dg. psychologie, abstinence = reversibilita)
Korsakovův amnestický syndrom - organickým poškozením mamilárních tělísek a thalamu, především Papezova okruhu; hluboké narušení krátkodobé paměti - vstíplivost (anterográdní amnézie), která je následovně kompenzována **konfabulacemi** (pac. jim sám věří, ale vzápětí je zapomíná, vytváří si konfabulace nové); nedostatek vitamínu B₁ (thiaminu).
- alkoholová demence



Opiáty

Opiáty

- mechanismus účinku - ovlivnění opioidních receptorů v CNS
- opioidy - léky proti bolesti - anodyna, proti kašli -antitusika
- opiáty - podskupina opioidů se strukturou blízkou morfinu

morfin (alkaloid opia), **kodein**,

heroin (diacetylmorfin) (*háčko, bílý šum, béčko, braun, čoko, herodes, herold, hnědej, kedr, šutr*)

(Brown – méně silný, dá se kouřit, snadněji vyrobitelný, hůře rozpustný ve vodě)

desomorfin (*Krokodil*) – Rusko, výroba z kodeinu v léčích, levnější, častější aplikace

Název „krokodil“ je odvozen od jednoho z nežádoucích účinků, který vzniká v důsledku toxických nečistot obsažených v droze: rohovatění kůže v okolí vpichů a vytváření velkých šupin s následným odlupováním.

methadon, hydromorfin, oxykodon, meperidin, fentanyl,

Farmaka - Tramal, Dolsin, Fortral, Valoron, Continus

- aplikace: injekčně, kouření, šňupání, inhalování
- Na vzestupu jsou drogy vyvažované z náplastí proti bolestem obsahujících látky fentanyl nebo morfin. Aplikace injekčně.



Opiáty - akutní intoxikace



příznaky:

- **apatie, útlum**, ospalost, PM retardace, **tupá euforie**
- pocit, tepla, **svědění („mravenci“)**
- zhoršení pozornosti, narušení schopnosti normálního fungování
- **mioza**, otupělost, setřelá řeč, poruchy vědomí

- těžká intoxikace: koma, útlum DC, bradykardie, hypotenze, hypotermie, mydriaza, škrábání celého těla
- Léčba: zajištění vitálních fcí, antidotum **naloxon**

(i.v., i.m., s.c.), opioidní antagonist, působí kompetitivně na opioidních receptorech, ihned vyvolá odvykací příznaky

Opiáty - škodlivé užívání

= škody vzniklé v souvislosti se samotným užíváním opioidů, předcházejí sy závislosti

- somatické i psychické
- nejčastěji: infekční choroby (hepatitidy, HIV), poškození tkání, trombózy



Opiáty - závislost

- rychlý rozvoj
- fyzická i psychická
- chronické užívání:
 - změny charakterových vlastností (líný, bez zájmu, bez vůle), depresivní
 - pseudohalucinace před usnutím
 - období nespavosti a podrážděnosti se střídají s apatií



Opiáty - terapie syndromu závislosti

- komplexní programy - terapeutická komunita, následná péče, resocializace (roky)
- Substituce – dlouhodobě udržovací terapie – náhrada drogy bezpečnější látkou s podobným účinkem:
- **methadon** (opiátový agonista)
- **buprenorfin** (opiátový agonista/antagonista) - Subutex

Opiáty - substitute

Methadon – syntetický, účinek podobný morfinu, poločas 25 hodin, podání jednou denně, nevede k euforii, zácpa, časem taky závislost, nekombinovat s alkoholem. V komunitě narkomanů chápán i jako náhražka v době, kdy není k dispozici heroin. Při předávkování až smrt.

Buprenorfin (Subutex, Temgesic) – parc. agonista mí, antag. kappa, **menší závislostní potenciál**, menší euforie, méně závažný odvykací stav, vyšší cena oproti methadonu, dávkování jednou denně, **stropový efekt**, proto se nepředávkovávají,

Buprenorfin a naloxon (Subuxon) – kombinace analogu opioidů a antagonisty. Naloxon se p.o. nevstřebává, ale pokud si ho aplikuje závislý nitrožilně, pak vyvolá odvykací stav. Čili brání zneužívání nitrožilně. Částečně hrazen pojištěním.

(**Naltrexon** (Nemexin, ReVia) - **opioidní antagonist**a, působí až 72 hodin, vrchol působení za 24-48 hodin, falešná pozitivita na opiáty v moči, KI: těžké hepatopatie, nefropatie, silná závislosti na opioidech, NÚ: zpočátku nauzea a zvracení, ospalost, útlum.

U dobře spolupracujících pac. ve stabilní situaci (úzká skupina). Nasazuje až po detoxikaci pacienta (5 dní po poslední dávce heroínu, 7-10 dní po podání metadonu). Po provedení naloxonového testu (pokud jsou po naloxonu odvykací potíže, je nutno se zavedením naltrexonu ještě alespoň 24 hodin počkat.))

ČR – údaje z roku 2016 (ÚZIS)

- Počet pacientů v substituční léčbě lehce narůstá až stagnuje.
- (Od roku 2006 je sub. léčba k dispozici i ve věznicích.)
- 63 substitučních center, všechny kraje kromě Pardubického
- 2266 nahlášených léčených pacientů, více mužů, věkový průměr 36 let. Pouze 1% z nich byli mladiství.
- **70% pacientů léčeno buprenorfinem, zbytek metadonem.**
- **Nárůst léčby Subuxonem.**
- Odhadem se léčí pouze 15,3 (Praha) – 18% opiát. pacientů.
- Až 3500 léčeno mimo registr (praktici, přiznávají, že do registru asi 1/3 z nich nehlásí).
- Nejčastější ukončení léčby z důvodu porušení režimu.

- HIV testy u 131 osob, negativní.
- Virus VHC pozitivní u 118 pac., většina z testovaných (nárůst).

Opiáty - odvykací stav

- rychlost nástupu závisí na typu zneužívaného opiátu (např. heroin 4-5 hodin od poslední aplikace)
- lehčí: **bolest břicha**, svalů, průjmy, neklid, nespavost
- těžší: pocení, kýchání, **slzení, sekrece z nosu**, bolesti nebo křeče svalů, **útrobní bolesti**, průjem, mydriáza, piloerekce, zvýšení teploty, SF, TK, zívání, poruchy spánku, nechutenství, třes, nevolnost, zvracení + touha po opiátu
- pro stanovení dg. by měly být přítomny alespoň 3 příznaky z uvedených

Léčba odvykacího stavu na opiátech

Lehčího:

- **spasmolytika** (metamizol – Algifen)
- příp. NSA
- příp. tlumivá antipsychotika – buspiron, tiaprid
- příp. BZD

Těžšího:

- detoxifikace opiátovými agonisty/antagonisty – buprenorfin (Subutex)
- příp. kombinace s BZD
- v USA i detoxifikace opi. agonisty - metadon

Opiáty - psychotické poruchy

- **nevyvolávají psychotické poruchy**



Kokain

Kokain



- *Candy, cukr, káčko, Karel, koka, kokeš, kokos, kokot, koks, pudr, sníh, uhlí*
- Kokain - alkaloid obsažený v listech koky
- Crack - synteticky upravený kokain
- Aplikace: kouření, **šňupání**, žvýkání, inhalování, injekčně
- „droga manažerů“

Kokain - akutní intoxikace

- **euforie** (veselý, družný, hovorný) touha po pohybu, **hyperaktivita až agitovanost**, přebytek energie, **vymizení zábran** (změna chování)
- příjemné halucinace, ale i paranoidní obrazy
- **afektivní labilita**
- stereotypní jednání, **zvýšená bdělost, neschopnost koncentrace**
- min. 2 z následujících: vzestup TK + SF, mydriasa, pocení, nevolnost, zvracení, zimovřivost, PM neklid, bolesti na hrudníku, křeče
- těžká otrava: delirium, křeče, teplota, slábne krevní oběh, srdeční selhání, úmrtí v důsledku útlumu DC

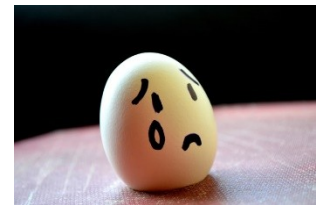
Kokain – terapie akutní intoxikace

- neklid - omezit + benzodiazepiny i.v., p.o.
(neuroleptika nejsou vhodná pro kardiotoxicitu, zpomalují vylučování stimulantů),
- tachykardie, hypertenze – betablokátory
- hypertermie - ochlazení

Kokain - škodlivé užívání



- somatické poškození:
 - díky šňupání poškození sliznic – až perforace nosního septa
 - chronické užívání - riziko kardiomyopatie, bolesti hlavy
- psychické poškození: depresivní nálada



Kokain - syndrom závislosti, odvykací stav

- závislost pouze psychická
- projevy závislosti:
 - tolerance k euforizujícím účinkům
 - intoxikace pod obrazem panické ataky
 - psychot. epizody (toxické psychosy) — ter. antipsychotika
 - tělové halucinace - (napaden hmyzem)
 - tělesná sešlost, poruchy spánku
 - somatické potíže (zátěž pro KVA, šňupání - poškození nosní sliznice, bolesti srdce, kloubů)
- odvykací stav - **psych.** symptomy:
 - únava, hlad (dny)
 - touha po látce, podrážděnost, depresivní prožívání (týdny) — ter. příp. antidepressiva





Stimulancia

Stimulancia



- psychomimetika - nefyziologicky budivý efekt na CNS
- **metamfetamin (pervitin)** (*perník, haf haf, czech speed, ice, kamení, kokain chudých, křída, krystal, pecka, péčko, pedro, peří, piko, prach, sníh, žito, zlato, zrní*)
- amfetamin, efedrin, fenmetrazin,
- **Extase – MDMA** methylendioxyamfetamin (+ halucinogenní účinek) (*ěčko, empathy, koule, kulatá*)
- **Kofein** (inhibice CYP P450 1A2)
- aplikace: kouření, šňupání, inhalace, inj., p.o.
- mechanismus účinku: zvýšení koncentrace D, NA, S v synaptické šterbině (blokádou zpětného vychytávání, podporou jejich uvolňování z presynaptické části, inhibicí jejich biodegradace)



Psychostimulancia - akutní intoxikace

- dysfunkční chování nebo poruchy vnímání
- **zvýšená bdělost**, energie, euforie, **megalomanie**, **urychlené PM tempo**, urychlené myšlení, výbavnost paměti (na úkor přesnosti), zvýšená nabídka asociací
- potlačují hlad, spánek
- družnost, ale i hrubost, afektivní labilita
- paranoidní myšlenky, iluze
- přítomny min. 2 z následujících projevů: poruchy srdečního rytmu, vzestup TK, pulsová frekvence, bronchodilatace, pocení, zimovřivost, nauzea, zvracení, dilatace zornic, PM neklid, svalová slabost, křeče



Stimulancia - užívání



- škodlivé užívání - „**jízdy**“ (např. několikadenní)
- masivní dehydratace, vyčerpání
- **závislost pouze psychická** - craving - dychtění po látce, rychlý rozvoj tolerance
- toxická psychoza - paranoidně halucinatorní syndrom (např. ohrožen okolím, zřetelná změna nálady, **zrakové, taktilní**, sluchové halucinace), **indikace k hospitalizaci, dif.dg.**



Stimulancia - léčba

- akutní intoxikace: observace, zajištění klidného prostředí, rehydratace, při projevech kardiovaskulárních komplikací -betablokátory, při psychotických projevech – benzodiazepiny
- „odvykacího stav“ - nevyžaduje léčbu, vyjíměčně antidepresiva, příp. tiapridal
- závislost: psychoterapie
- toxická psychosa - antipsychotika



Halucinogeny

Halucinogeny



- přírodní látky:
psilocybin (lysohlávký) (*hlavy, houbičky, klobouky, lysoně*)
mezkalin (kaktus),
atropin, skopolamin (durman),
kys. ibotenová (muchomůrka červená)
harmalin (harmala)



- syntetické preparáty:
LSD (diethylamid kys. lysergové) (*dekl, geláč, hovno, kostka, papírek, trip, žirafa*)

- aplikace: perorální



Halucinogeny – akutní účinky



- psychické, vegetativní, neurologické
- akutní intoxikace :
 - změny **emocí** (euforie, deprese, anxieta), záleží na očekávání od drogy, společnosti – příjemný prožitek, ale i bad trip
 - změny chování (agresivita, hyperaktivita),
 - změny vnímání (**čas**, prostor, **halucinace vzácněji** - barvy, vize, zostřené vnímání, ale i pseudohalucinace)
 - změna myšlení (bludná interpretace reality, pokles kritičnosti)
 - afektivní labilita, impulsivní jednání
 - + 2 příznaky z následujícího: pocení, vzestup TK, SF, zimovřivost, třes, hypersalivace, poruchy akomodace, cefalgie, sucho v puse, mydriasa

Halucinogeny



- **není závislost, není odvykací stav**
- toxická psychóza (dif.dg.akutní intoxikace)
- rizika:
 - psych. alterace při intoxikaci může být příčinou nehody, panické reakce,
 - agresivní chování,
 - flashbacky (při abstinenci prožívá stav jako pod vlivem halucinogenu)
 - provokace psychózy (u disponovaných jedinců může pokračovat intoxikace pod obrazem psychot. ataky)

Halucinogeny - terapie

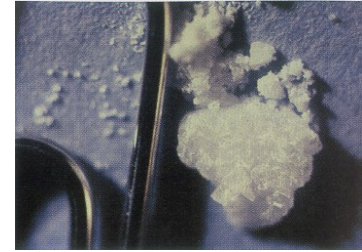


- *akutní intoxikace*: zajištění stálého dohledu, klidné prostředí, krátká doba od požití - vyvolat zvracení, úzkost, neklid - aplikace antipsychotik (tiaprid, haloperidol), BZD
- *Psychotické poruchy, reminiscence*: antipsychotika (tiaprid, haloperidol)



Delirogeny

Delirogeny



- andělský prach - **fencyklidin (PCP)**, **ketamin**
(NMDA antagonisté)
- účinky: halucinogenní + kvalitní poruchy vědomí ve smyslu deliria
- akutní intoxikace: poruchy chování a vnímání (halucinogeny) + porucha vědomí s následnou amnézií, trvání 6-12 hodin, ale i 2-3 týdny (PCP se vylučuje 3-7 dní)

Delirogeny

- příznaky:
 - útočné, agresivní, impulsivní chování, příp. stupor,
 - blokáda citlivosti (bdělý, ale nereaguje na senzorické podněty, pohybuje se jako robot - zombie walking,)
 - hypertenze, tachykardie, nystagmus, ataxie, dysartrie, sval.rigidita, grimasování
- terapie akutní intoxikace: diazepam (křeče, hypertonie svalů), antipsychotika při neklidu, agresivitě
- sy závislosti, odvykací stav není





Kanabinoidy

- **přírodní preparáty:**
- **Marihuana** - rostliny *Cannabis indica*, *sativa*, nejvíce THC je v květech samic, (*tráva, mařena, bhang, dagga, kif*)
- **hašiš** (pryskyřice)

kouření (nástup účinku v minutách):

jointy (*špek, brko, larva, špekulóza*),

dýmky (*šlukovky, skleněny*),

vodní dýmky (*bong*)

per os (nástup účinku – hodiny, riziko předávkování)



Účinné látky: tetrahydrokanabinoly (delta 8 a 9 THC), kanabinol, kanabidiol, kanabivarin, kanabichromen

(účinná dávka THC nad cca 3,5 mg)

Akumulace v tukové tkáni, pomalé vylučování

Agonisté kanabinoidních receptorů CB_1 (psychotropní úč.) i CB_2

Kanabinoidy - akutní intoxikace



- dysfunkční **chování** (desinhibice, agitovanost)
- změna **nálady** (euforie, úzkost)
- abnormity vnímání (**vnímání času** - většinou nadhodnocení uplynulého času, připadá jim, že čas plyne pomaleji, **zostření smyslových vjemů**, myšlenkový trysk, iluze či halucinace), porucha kontaktu s realitou, zhoršení úsudku, **zpomalení reakčního času**

Časový posun vrcholu krevní hladiny THC a vrcholu euforie.

Není přímá korelace krevní hladiny a stupně ovlivnění (tolerance – chronici).

Krevní THC c max asi za 5 min po inhalační dávce.

Maximální pocit „HIGH“ asi za 20–40 min, trvá asi 4 hod, následuje „DOWN“.

THC a alkohol se potencují v depresi CNS.

- vysoké dávky: delirium, ale i panické ataky, **kanabisová psychotická porucha** či **provokace relapsu prim. psychotické poruchy**
- Ter.: BZD, AP

Kanabinoidy



- škodlivé užívání:
 - somatické - poškození dýchacích cest - chronické záněty,
 - psychické - **anxiosně depresivní stavy, apaticko - abulický stav**
- závislost: **psychická**, opakované užívání - **poruchy krátkodobé paměti**, charakterové změny - zabývání se detaily, **pomalost**
- není odvykací stav
- pocity dysforie, prázdnoty, neklid, nervozita, podrážděnost - vysazení při dlouhodobém užívání, spont. úprava
- Ter.: Psychoterapie, (AD)

Výstupy užívání

Uživatelé marihuany pod 17 let.

Zkoumána souvislost frekvence a dávek marihuany s následnými ukazateli „developmental outcomes“ (do 30 let věku):

Dávka a frekvence užívání jasně souvisí se všemi zkoumanými ukazateli:

Dokončení střední školy

Získání VŠ titulu

Kanabisová závislost

Užívání jiných ilegálních drog

Sebevražedné pokusy

Deprese

Sociální status



(Silins, 2014, Austrálie a Nový Zéland, N=2537 až 3765 dle výstupu)

Psychotické poruchy



Uživatelé skunk-like (vysokopotentní, 10%) cannabis mají třikrát vyšší riziko psychózy, než ti, co ji neužívají.

(Di Forti, Londýn, 2015, publikace Lancet, N=410; 370 kontrol)

Září 2018 - ČR: 2 úmrtí (1 v kombinaci s alkoholem) a několik intoxikací syntetickými kanabinoidy

Rostlinná směs nebo hmota imitující hašiš, většinou se kouří.

Tachykardie, nauzea, zvracení, agrese, agitovanost, sebevražedné myšlenky, úzkostné a depresivní stavy, křeče apod.

Méně často: infarkt myokardu, rozpad svalové tkáně, poškození ledvin, psychózy nebo dlouhotrvající zvracení.

V Rusku a Polsku poslední roky – cca desítky úmrtí a stovky intoxikací.

(www.drogy-info.cz)



Legislativa cannabinoidů

- Není povoleno držení většího než malého množství. (Není přesně definováno, 10 gramů??)
- Léčebné konopí je povoleno, předpis na speciální elektronický recept. Distribuce pod kontrolou Státní agentury pro konopí pro léčebné použití (SAKL).

IPLP, podpůrná léčba: chronická neutišitelná bolest, neuropatická bolest, neurologická onemocnění, roztroušená skleróza, nevolnost, zvracení a nechutenství v souvislosti s onkologickou léčbou a s léčbou infekce HIV, revmatoidní artritida, atd.

Preskripce: klinická onkologie, radiační onkologie, neurologie, paliativní medicína, léčba bolesti, revmatologie, ortopedie, infekční lékařství, vnitřní lékařství, oftalmologie, dermatovenerologie, geriatric, psychiatrie.



Organická rozpouštědla

Organická rozpouštědla



- toluen, lepidla, ředidla (ethér, benzen, trichlórethylen)
- aplikace: inhalace
- akutní intoxikace: **obdoba opilosti**, (**kratší euforické stadium**), **apatie**, **letargie**, **poruchy pozornosti**, kolísavá chůze, nasťíklé spojivky, setřelá řeč, nystagmus, **„zápach“**, neostré vidění, svalová slabost
- škodlivé užívání: poruchy krvetvorby, imunity, chronické záněty
- **není závislost, není odvykací stav**
- **rizika**: smrtelná intoxikace (asfyxie, srdeční, arytmie), nekontrolovatelné dávkování, poškození vnitřních orgánů, změny osobnosti



Sedativa a hypnotika

Sedativa a hypnotika



- barbituráty, benzodiazepiny, propandiolová anxiolytika, bromisoval, chloralhydrát, paraaldehyd, ale i Z hypnotika
- *Mechanismus - BZD*: obsazují vazebné místo na receptorovém komplexu pro GABA (tlumivý efekt) v CNS
- *účinky*: sedativní, hypnotický, antidepressivní? (dlouhodobě spíše depresogenní), anxiolytický, myorelaxační, antiepiletický, spasmolytický

BZD

- Akutní intoxikace: pro stanovení dg. nutná přítomnost 1 příznaku z následujících: kolísavá chůze, poruchy ve stoji, setřelá řeč, nystagmus, porucha vědomí
- obdobná symptomatologie jako u ebriety: tupá euforie, desinhibice, emoční labilita, poruchy chování, útlum, apatie, zhoršení pozornosti, psychomotoriky
- vyšší dávky: útlum dechového centra, pokles TK hypotenze, hypotermie, oblenění dávivého reflexu

BZD

- škodlivé užívání: může vyvolat poruchy, pro které bylo užívání zahájeno - poruchy spánku, neklid, úzkost, riziko poruchy kognitivních f-cí projevující se anterográdní amnesií, poruchy vědomí
- závislost: **psychická** středně silná, **fyzická**
- riziko závislosti: dlouhodobé užívání krátkodobě působících preparátů

BZD

- odvykací stav: nástup v závislosti na poločase užívaného preparátu
- tělesné: svalové záškuby, **epi paroxysmy**, nechutenství, pocení, nevolnost, zvracení, vegetativní hypereaktivita
- psychické: podrážděnost, nespavost, agitovanost, úzkost, derealizace, delirium, **rebound fenomén** (návrat původních potíží)

Terapie poruch BZD

- akutní intoxikace: často nutná intenzivní péče za monitorování vit. f-cí, forsírovaná alkalická diuresa, hemoperfuze, antidotum **flumazenil**
- odvykací stav: **detoxifikace pomalým snižováním zneužívaných preparátů**, při neklidu + tiaprid
- léčba závislosti: není rozdíl od léčby závislosti na alkoholu, abstinence

TABÁK

Agonismus nikotinových receptorů.

Indukce CYP P450 1A2 cigaretami – nikoliv nikotinem, ale vedlejšími produkty (polycyklickými aromatickými uhlovodíky). Význam v interakcích s některými psychofarmaky (klozapin, olanzapin).



TERAPIE kuřáctví:



- **Nicotin** (žvýkačky, inhalátor, náplasti)

Agonista nikotinových receptorů, léčba po dobu 3 měsíců od vysazení cigaret

- **Vareniklin** (Champix) – parciální agonista nikotinových rec., zabraňuje vzniku abstinenčních příznaků, taky pocitům blaha, začít 1-2 týdny před plánovaným ukončením
- rTMS – vysokofrekvenční, levý DLPFC (mechanismus? – modulace uvolnění D v mesolimbickém a mesostriatálním systému)

