

Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu



ORLÍKOVÁ, B., CSÉMY, L.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Citace: Orliková, B., Csémy, L. (2016). Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu. *Adiktologie*, 16(1), 26–35.

SOUHRN: V České republice je od roku 2007 pozorován zřetelný nárůst problémového užívání metamfetaminu (pervitinu), které je spojeno s významnými negativními psychickými důsledky. Uživatelé metamfetaminu tvoří cca 70 % pacientů v léčbě závislosti na nelegálních drogách. U velké části z nich se objevují další psychiatrické poruchy, které předcházely užívání drog, případně byly užíváním drog vyvolané (jedná se zejména o psychotické stavy, depresivní a úzkostné poruchy, poruchy osobnosti, ADHD, v menší míře poruchy příjmu potravy). Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu je významným tématem v práci se závislými a v jejich léčbě, přičemž v ČR jsou k dispozici pouze dílčí studie a informace z klinické praxe. Tato přehledová práce shrnuje poznatky týkající se psychiatrické komorbidity u uživatelů metamfetaminu v ČR i v zahraničí.

KLÍČOVÁ SLOVA: METAMFETAMIN – PERVITIN – DUÁLNÍ DIAGNÓZA – PSYCHIATRICKÁ KOMORBIDITA

Došlo do redakce: 13 / SRPEN / 2015

Grantová podpora: Tato publikace vznikla v rámci projektu „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrační číslo CZ.1.05/2.1.00/03.0078, financovaného z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Korespondenční adresa: Mgr. Barbora Orliková / barbora.orlikova@nudz.cz / Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany

Přijato k tisku: 29 / LEDEN / 2016

Psychiatric Comorbidity in Methamphetamine Users



ORLÍKOVÁ, B., CSÉMY, L.

National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic

Citation: Orliková, B., Csémy, L. (2016). Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu. *Adiktologie*, 16(1), 26–35.

SUMMARY: *Since 2007 the Czech Republic has witnessed a significant increase in the problem use of methamphetamine (known locally as “pervitin”), which is associated with major harm to mental health. Methamphetamine users account for approximately 70% of the patients in treatment for addiction to illegal drugs. A great proportion of them show additional psychiatric disorders which preceded or were induced by drug use (they include psychotic conditions, depressive and anxiety disorders, personality disorders, ADHD, and eating disorders). While psychiatric comorbidity in methamphetamine users is a major issue which addiction treatment needs to address, relevant evidence and information from clinical practice have been scarce in the Czech Republic. This review summarises both national and international findings concerning psychiatric comorbidity in methamphetamine users.*

KEY WORDS: METHAMPHETAMINE – PERVITIN – DUAL DIAGNOSIS – PSYCHIATRIC COMORBIDITY

Submitted: 13 / AUGUST / 2015

Accepted: 29 / JANUARY / 2016

Grant support: This publication was supported by the project “National Institute of Mental Health (NIMH-CZ)”, grant number ED2.1.00/03.0078, funded from the European Regional Development Fund.

Address for correspondence: Barbora Orliková / barbora.orlikova@nudz.cz / National Institute of Mental Health, Topolová 748, 250 67 Klecany, Czech Republic

Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu



ORLÍKOVÁ, B., CSÉMY, L.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Citace: Orliková, B., Csémy, L. (2016). Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu. *Adiktologie*, 16(1), 26–35.

SOUHRN: V České republice je od roku 2007 pozorován zřetelný nárůst problémového užívání metamfetaminu (pervitinu), které je spojeno s významnými negativními psychickými důsledky. Uživatelé metamfetaminu tvoří cca 70 % pacientů v léčbě závislosti na nelegálních drogách. U velké části z nich se objevují další psychiatrické poruchy, které předcházely užívání drog, případně byly užíváním drog vyvolané (jedná se zejména o psychotické stavy, depresivní a úzkostné poruchy, poruchy osobnosti, ADHD, v menší míře poruchy příjmu potravy). Psychiatrická komorbidita u uživatelů metamfetaminu je významným tématem v práci se závislými a v jejich léčbě, přičemž v ČR jsou k dispozici pouze dílčí studie a informace z klinické praxe. Tato přehledová práce shrnuje poznatky týkající se psychiatrické komorbidity u uživatelů metamfetaminu v ČR i v zahraničí.

KLÍČOVÁ SLOVA: METAMFETAMIN – PERVITIN – DUÁLNÍ DIAGNÓZA – PSYCHIATRICKÁ KOMORBIDITA

Došlo do redakce: 13 / SRPEN / 2015

Grantová podpora: Tato publikace vznikla v rámci projektu „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrační číslo CZ.1.05/2.1.00/03.0078, financovaného z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Korespondenční adresa: Mgr. Barbora Orliková / barbora.orlikova@nudz.cz / Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany

Přijato k tisku: 29 / LEDEN / 2016

● 1 ÚVOD

Česká republika patří k zemím, v nichž je užívání metamfetaminu (pervitinu) na vysoké úrovni ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi, kde bylo jeho užívání spíše omezené (EMCDDA & Europol, 2009). V současné době se nicméně užívání metamfetaminu rozmáhá i v jiných zemích v Evropě, což podněcuje zvýšený zájem o studium této problematiky (Mounteney et al., 2014).

Metamfetamin patří mezi stimulační drogy amfetaminového typu (amphetamine-type drugs), mezi negativní psychické následky jeho užívání patří zejména psychóza, depresivní a úzkostné poruchy, sebevražedné chování a násilné chování, viz např. Darke et al. (2008), velká část uživatelů ovšem vykazuje i psychiatrické poruchy, které předcházejí užívání metamfetaminu (Salo et al., 2011; Zweben et al., 2004).

V ČR byl pozorován zřetelný nárůst problémového užívání metamfetaminu, zejména injekčního, v letech 2007 až 2013 – ze zhruba 20 000 na více než 34 000 uživatelů (EMCDDA, 2015; Mravčík et al., 2014). V ČR se přitom setkáváme s paradoxem, který spočívá v dlouhé historii užívání metamfetaminu, bohatých zkušenostech v léčbě závislosti na metamfetaminu a současně v nedostatku informací, jak je tato léčba vedena, chybí studie prokazující efektivitu konkrétních intervencí (Gabrhelík et al., 2010; Zabransky, 2007). Málo je známo o prevalenci psychiatrických duálních diagnóz mezi uživateli metamfetaminu – přestože se duální diagnózy vyskytují ve významné míře (EMCDDA, 2010; Salo et al., 2011) a jejich prevalence je výrazně vyšší než v obecné populaci (Akindipe et al., 2014; Hosák et al., 2009; Shoptaw et al., 2003) a vyšší než u uživatelů opiátů a kokainu (EMCDDA, 2010). Ve světové odborné literatuře je dobře popsána psychiatrická komorbidita u uživatelů kokainu (Glasner-Edwards et al., 2010b), o komorbiditě u metamfetaminu je ale informací relativně málo, vyjma problematiky metamfetaminové psychózy, která je nejnápadnější psychiatrickou konsekvencí (Darke et al., 2008).

Léčba závislosti na metamfetaminu je vedena výhradně abstinencí a nelze počítat s větší podporou medikací při léčbě závislosti jako takové (Gabrhelík et al., 2010; Minařík & Gabrhelík, 2011), v současné době se do popředí výzkumu dostává opět otázka substituční léčby závislosti na metamfetaminu. Psychiatrická komorbidita je ovšem výzvou jak v případě abstinencí vedené léčby, tak i v případě léčby substituční, kde je některými autory považována za kontraindikaci k léčbě (Gabrhelík et al., 2010).

● 2 EPIDEMIOLOGICKÉ ÚDAJE – SVĚT A EVROPA

Metamfetamin patří mezi amfetaminová stimulantia (amphetamine-type stimulants, amphetamines), v řadě zahraničních zpráv týkajících se epidemiologie užívání metamfetaminu se neodlišuje metamfetamin od ostatních am-

fetaminových drog. Světová zpráva o drogách uvádí odhadovaný počet uživatelů amfetaminových drog ve světě na cca 33,9 milionů, přičemž užívání metamfetaminu dominuje (UNODC, 2015). V Evropě je obecně více rozšířeno užívání amfetaminu než metamfetaminu (EMCDDA, 2015; Mounteney et al., 2014). Evropská zpráva o drogách (EMCDDA, 2015) uvádí, že amfetaminové drogy užilo v posledním roce asi 1,3 milionu (1,0 %) mladých dospělých (15–34 let), alespoň jednou v životě užilo amfetaminu cca 12 milionů dospělých (3,5 %). Pokud jde o dlouhodobé, chronické a injekční užívání amfetaminu, historicky byly problémy pozorovány zejména v severoevropských zemích. Naopak dlouhodobé problémy s metamfetaminem (pervitinem) jsou nejvíce patrné v ČR a na Slovensku. Přestože užívání metamfetaminu není v Evropě markantním jevem, je tato droga přes svou relativně nízkou prevalenci schopna působit významnou újmu (Mounteney et al., 2014).

● 3 EPIDEMIOLOGICKÉ ÚDAJE – ČESKÁ REPUBLIKA

Ze skupiny amfetaminů se v ČR užívá téměř výhradně metamfetamin (Mravčík et al., 2014), který má jedinečné postavení na české drogové scéně. Co se týče prevalence užívání metamfetaminu v obecné populaci, má alespoň jednu zkušenost s pervitinem 1,1 % dospělých (15–64 let), ve skupině mladých dospělých (15–34 let) jsou to 2 %. Prevalence v posledních 12 měsících a v posledním měsíci je 0,2 %, resp. 0,1 % v dospělé populaci (Mravčík et al., 2014). Z výsledků Evropské školní studie o alkoholu a drogách (ESPAD) realizované v r. 2011 vyplývá, že celoživotní prevalence užívání pervitinu a jiných amfetaminů u školní populace byla 2,5 % mezi studenty SŠ a 1,6 % mezi žáky ZŠ (Mravčík et al., 2014). Národní výzkum užívání návykových látek z r. 2012 uvádí celoživotní prevalenci užívání metamfetaminu 2,5 % v obecné populaci (15–64 let) (Chomynová, 2013).

V ČR bylo v r. 2013 odhadováno 34 200 problémových uživatelů metamfetaminu (uživatelů, kteří drogu berou dlouhodobě, intenzivně a/nebo injekčně), oproti 10 700 uživatelům opiátů. Od r. 2009 se odhadovaný počet uživatelů pervitinu zvyšuje (Mravčík et al., 2014). Odhadnout celkový počet uživatelů drog v kontaktu s adiktologickými službami je velmi obtížné, protože agregovaná data neumožňují vyloučit duplicitu a jednotlivé hlášené systémy se překrývají, uvedené odhady jsou proto velmi orientační – odhad počtu klientů užívajících metamfetamin, kteří využívají adiktologických služeb, je cca 26 000. Registr žádostí o léčbu vedený Hygienickou stanicí hl. m. Prahy, kam v r. 2013 nahlásilo data 198 zařízení, eviduje 9 784 žadatelů o léčbu, přičemž jako primární drogu uvádí metamfetamin 70,1 % z nich (Mravčík et al., 2014).

4 PSYCHIATRICKÁ KOMORBIDITA / DUÁLNI PSYCHIATRICKÁ DIAGNÓZA U UŽIVATELŮ METAMFETAMINU

Frekvence výskytu komorbidních duševních poruch u uživatelů alkoholu a jiných psychoaktivních látek je vysoká, jednak je psychická nemoc rizikovým faktorem pro vznik závislosti a jednak užívání látky může ovlivnit vznik a rozvoj duševní poruchy (EMCDDA, 2010; Kalina & Minařík, 2015). Často není možné kauzální souvislost určit, některé symptomy a stavy mohou předcházet užívání, některé mohou být důsledkem užívání a některé se mohou na rozvoji další psychiatrické diagnózy podílet. Někteří autoři se přiklánějí k tomu, že závislost a další psychiatrická diagnóza jsou pouze dvě tváře jednoho problému, vyjádřením jedné základní příčiny (Kalina & Minařík, 2015).

Komorbiditu, která je někdy označována jako „duální diagnóza“, definovala Světová zdravotnická organizace (WHO) jako „souběžný výskyt poruchy spojené s užíváním návykové látky a další duševní poruchy u téhož jedince“ (EMCDDA, 2013). Prevalence duálních diagnóz mezi uživateli drog se dle různých studií provedených v evropských zemích pohybuje od 5 % do 84 % – studie se ovšem různí dle typu zkoumaného typu populace, typu psychiatrických potíží i v použité metodologii (EMCDDA, 2013).

Co se týče metamfetaminu, psychiatrické symptomy se mohou vázat jednak k akutnímu účinku, případně jeho vysazení, a jednak se jeho opakované užívání projevuje řadou psychologických a psychiatrických potíží (Darke et al., 2008). Užití metamfetaminu může také provokovat dosud skrytou psychiatrickou poruchu (Všetička, 2014). U řady uživatelů navíc existovala primární psychiatrická porucha již před začátkem užívání metamfetaminu a v důsledku užívání metamfetaminu mohlo dojít ke zhoršení jejích příznaků (EMCDDA, 2010). U uživatelů amfetaminů byly častěji přítomny psychiatrické symptomy než u uživatelů opiátů i kokainu (EMCDDA, 2010).

Výzkumné studie uvádějí, že až dvě třetiny uživatelů metamfetaminu trpí další psychiatrickou diagnózou, zejména úzkostnými a depresivními stavy, psychotickými poruchami a poruchami osobnosti (Akindipe et al., 2014; EMCDDA, 2013), taktéž nelátkovými závislostmi – patologickým hráčstvím (Salo et al., 2011). Do okruhu duálních diagnóz se oprávněně zahrnuje i ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), která představuje závažnou neuro-psychickou problematiku a pojí se s další psychiatrickou komorbiditou (Kalina et al., 2014). Další specifickou problematikou je poškození kognitivních funkcí u dlouhodobých uživatelů, které je dáno neurotoxicitou metamfetaminu (Hosák et al., 2011; Scott et al., 2007). Psychiatrická komorbidita je jedním z ústředních témat při léčbě závislosti na stimulantech, které by mělo být bráno v potaz při stanovení léčebného režimu (Salo et al., 2011). Diagnostické zanedbání psychopatologických komplikací závislostní poruchy mů-

že vést k neadekvátnímu nastavení léčebného plánu s negativními důsledky pro klienta (Kalina & Vácha, 2013).

Duševní poruchy pro klienta (Kalina & Vácha, 2013). Duševní poruchy jsou jedním z rizikových faktorů pro zahájení užívání metamfetaminu, což uvádí Russell et al. (2008) v přehledové studii týkající se rizikových faktorů vedoucích k užívání metamfetaminu u mladistvých do 18 let. Jednalo se zejména o poruchy způsobené, poruchy chování a ADHD.

Salo et al. (2011) provedli výzkum na vzorku 189 uživatelů metamfetaminu, u nichž byla hodnocena celoživotní prevalence dalších psychiatrických diagnóz. Autoři uvádějí výskyt psychotické poruchy u 28,6 % participantů (přičemž ve 23,8 % se jednalo o poruchu indukovanou metamfetaminem). Poruchy nálady, které nebyly způsobené užíváním návykových látek, se vyskytovaly u 32,3 % participantů (nejčastěji se jednalo o velkou depresivní poruchu). Poruchy návykových látek vyvolané užíváním metamfetaminu se vyskytovaly u 10,7 % účastníků. Prevalence úzkostných poruch byla 24,3 %, přičemž pouze malá část byla vyvolána užíváním metamfetaminu (3,7 %). Z ostatních psychiatrických diagnóz byly dále zaznamenány poruchy příjmu potravy (2,6 %) a poruchy osobnosti (2,6 %). U psychotických poruch převládají ty, které byly vyvolány užíváním metamfetaminu oproti poruchám nálady a úzkostným poruchám, kde převládají ty, jež užívání metamfetaminu předcházely.

Akindipe et al. (2014) uvádějí studii, v níž byl zjišťován výskyt psychiatrických komorbidit u 100 participantů závislých na metamfetaminu z Jihoafrické republiky. Prevalence psychiatrických poruch byla celkově 36 %, jednalo se o poruchy nálady (zejména deprese) v 16 % (z toho u 4 % participantů se vyskytovaly deprese vyvolané užíváním metamfetaminu), psychotické poruchy v 13 % (z toho u 4 % účastníků se jednalo o metamfetaminem vyvolané psychotické stavy přechodného charakteru) a úzkostné stavy v 7 %, které byly označeny ve všech případech jako primární. Čtvrtina uživatelů metamfetaminu, kteří trpí psychiatrickou poruchou, má tedy potíže přímo vyvolané užíváním drogy.

Shoptaw et al. (2003) provedli studii se 155 uživateli metamfetaminu v USA, jednalo se o klienty vstupující do léčby, kteří uvedli, že jsou homo- či bisexuální. Byly zkoumány mimo jiné i charakteristiky týkající se psychiatrické komorbidity. Nejčastější byla z psychiatrických poruch identifikována depresivní porucha někdy v životě, a to u 52,9 % účastníků (z nichž u 41,5 % byla způsobena užíváním drog), v souladu s tím byla také identifikována velká část účastníků, kteří uvádějí předchozí sebevražedné myšlenky (24,7 %). Psychotický stav v průběhu života uvedlo tak 26,5 % respondentů (ve všech případech se jednalo o psychózu vyvolanou užíváním psychoaktivních látek), 28,4 % respondentů splňovalo kritéria pro úzkostné poruchy (z nichž 25 % bylo identifikováno jako drogou způsobené). Účastníci, kteří byli kromě metamfetaminu závislí i na jiné látce, trpěli

psychiatrickými potížemi výrazně častěji než ti, kteří užívali pouze metamfetamin (jednalo se zejména o úzkostné poruchy). Studie dále poukazuje na obzvláště vysokou míru rizikového sexuálního chování ve zkoumané populaci.

Byla provedena také case-control studie s adolescentními uživateli metamfetaminu (Yen & Chong, 2006), v rámci níž byla zkoumána psychiatrická komorbidita. Účastníky studie byli taiwanští adolescenti, kteří byli zadrženi pro užívání metamfetaminu a podstupovali povinnou léčbu. U 47 % byla identifikována psychiatrická porucha (oproti 22,5 % u kontrolního vzorku). V kategorii úzkostných poruch a dystymie nebyly identifikovány rozdíly mezi výzkumnou a kontrolní skupinou, nejvýrazněji ve výzkumné skupině převažovaly poruchy chování (21,5 % vs. 1 %) a přizpůsobení (9 % vs. 1,3 %), ADHD (6,5 % vs. 0,8 %) a velká depresivní porucha (3,5 % vs. 0,8 %).

Dyer a Cruickshank (2005) uvádějí, že ve vzorku australských uživatelů metamfetaminu přijatých do léčby (n=218) v letech 1995–2003 bylo 46 % účastníků, u nichž byla v minulosti diagnostikována psychiatrická porucha. U 35 % z nich se jednalo o depresi, u 35 % o psychotické stavy, z dalších poruch šlo zejména o ADHD. U téměř poloviny participantů zaznamenali historii sebepoškozování (u 47 %), přičemž 20 % z celkového vzorku bylo z tohoto důvodu hospitalizováno. Sebevražedné myšlenky někdy v životě uvedlo 61 % účastníků studie.

● 4 / 1 Psychotické stavy

Psychotické stavy jsou častou komplikací při užívání metamfetaminu, jedná se zejména o metamfetaminem přímo vyvolaný stav, tzv. toxickou psychózu. Tento fenomén je nejvýznamnější psychiatrickou poruchou související s užíváním metamfetaminu (Darke et al., 2008). Prevalence psychotických stavů vyvolaných metamfetaminem je obtížně určitelná s ohledem na diagnostickou nejasnost a špatnou odlišitelnost od primární psychotické poruchy nezpůsobené drogami, případně od poruchy způsobené užíváním jiných látek než metamfetaminu (Hsieh et al., 2014). V různých studiích je uváděna od 7 % do 51 % (EMCDDA, 2013; Glasner-Edwards & Mooney, 2014; Hides et al., 2015; Palkovič et al., 2011; Salo et al., 2011). Prevalence je uváděna 11x častěji v subpopulaci uživatelů metamfetaminu než v obecné populaci (Hosák et al., 2009). V českém prostředí byla sledována prevalence psychóz ve vzorku 92 klientů léčených ve dvou terapeutických komunitách. Psychotická porucha byla zjištěna u 15 klientů, z toho u 12 klientů se jednalo o paranoidní psychotickou poruchu – protrahovanou toxickou psychózu související s užíváním metamfetaminu (Kalina & Minařík, 2015; Kalina & Vácha, 2013).

Někteří autoři nepovažují toxickou psychózu za duální diagnózu v pravém slova smyslu, neboť tvoří v podstatě standardní doprovod závislosti na metamfetaminu a odeznívá v abstinenci, nicméně může dojít i k protrahovanému

průběhu psychózy, kdy metamfetamin mohl působit jako provokační, nikoli kauzální faktor (Kalina & Vácha, 2013). Skutečnost, že metamfetamin může působit jako spouštěč endogenních psychóz u disponovaných osob, uvádí i další autoři, např. Všetička (2014), André et al. (2006), Bousman et al. (2014). Pro stanovení diagnózy je důležitý časový faktor.

Začátek psychotických příznaků se musí vyskytnout v průběhu užívání nebo do dvou týdnů po ukončení užívání návykové látky, příznaky musí trvat déle než 48 hodin (Hosák et al., 2009). Toxická psychóza je přechodného charakteru, obvykle trvá jen několik dní (Darke et al., 2008; Hosák et al., 2009). Po jednom měsíci by mělo dojít k odeznění příznaků nebo k výraznému zlepšení, i pokud je psychóza dlouhodobějšího charakteru. Ani při déletrvajících potížích podle diagnostických kritérií MKN-10 neměla trvat déle než 6 měsíců (Hosák et al., 2009; Novotný et al., 2005). Palkov et al. (2011) doporučují při přetrvávání psychotických příznaků déle než půl roku za nejrelevantnější kombinovanou diagnózu, např. schizofrenní poruchu a závislost na metamfetaminu, i z hlediska farmakoterapie. Dle českých praxí z praxe se ovšem ukazuje, že u řady klientů 6 měsíců nestačí, aby pervitinová psychóza zcela odezněla. Stav se sice zvolna zlepšuje, ale některé zbytkové příznaky, např. senzitivní vztahovačnost, mohou přetrvávat až 1 rok (Kalina & Minařík, 2015).

Všetička (2014) uvádí, že nejčastěji je hospitalizace při „toxickou psychózu“ spojena s užíváním více látek a s užíváním metamfetaminu, s tím, že metamfetamin je mnohonásobně potentnější k vyvolání psychózy než konopné drogy. Nárůst toxických i endogenních psychóz by mohl být částečně způsoben zvýšením počtu problémových uživatelů pervitinu v populaci (André et al., 2006; Všetička, 2014).

Z klinického obrazu nelze sice jednoznačně usuzovat na konkrétní typ psychoaktivní látky, je ovšem možné v členit základní projevy formy. Klinický obraz toxických psychóz u uživatelů drog ze skupiny amfetaminů je typicky agitovaností a projevy paranooidně-halucinatorního charakteru (André et al., 2006). Často jsou přítomny bludy pronásledování a sluchové halucinace. Uváděna je častěji pozitivní symptomatologie, přičemž negativní symptomatologie není výrazně vyjádřena (Grant et al., 2012; Hosák et al., 2009; Hsieh et al., 2014).

K rozvoji psychózy dochází častěji u chronických uživatelů nebo při užití vysoké dávky metamfetaminu, viz například Hsieh et al. (2014), přispívají však i další faktory. Jedná se zejména o věk, genetické předpoklady a o charakteristiku premorbidní osobnosti (Hosák et al., 2009; C. K. Chen et al., 2003; Salo et al., 2013).

C. K. Chen et al. (2003) provedli výzkum týkající se premorbidních charakteristik a komorbidit u uživatelů metamfetaminu, u nichž se vyvine psychotický stav v souvislosti s užíváním, a těch, u kterých se v průběhu užívání nerozvine. Pravděpodobnost rozvoje psychózy je vyšší u už

● 4 / 2 Afektivní poruchy

Jak již bylo výše uvedeno, afektivní poruchy, zejména depresivní stavy, bývají častou komorbiditou. Deprese se objevuje jednak jako primární porucha předcházející užívání drogy, jednak jsou depresivní stavy obvykle součástí tzv. dojezdu a součástí odvykacího stavu a přetrvávají v prvních dnech či týdnech abstinence. Může dojít i k rozvoji přetrvávajících depresivních stavů v důsledku užívání metamfetaminu, viz např. Glasner-Edwards et al. (2009).

V rámci studie Methamphetamine Treatment Project (MTP) byla zkoumána mimo jiné psychiatrická komorbidita u 1016 závislých na metamfetaminu, kteří zahájili léčbu v ambulantním léčebném zařízení v USA (Zweben et al., 2004). Účastníci uvedli vysokou míru psychiatrických potíží, zejména depresivních symptomů někdy v průběhu života (68 % žen vs. 50 % mužů), depresivní stavy v současnosti uvedlo 34 % žen a 24 % mužů. Sebevražedné myšlenky někdy v životě uvedlo 28 % žen a 13 % mužů. Sebevražedný pokus v anamnéze uvedlo 27 % z celkového vzorku, předchozí přijetí do pobytového psychiatrického zařízení předepsanou v minulosti. V další studii z dat MTP (follow-up 3 roky po zahájení léčby), kdy bylo zkoumáno 526 účastníků, byla přítomnost jakékoliv psychiatrické poruchy uvedena u 48 % participantů (přičemž u 34,2 % se jednalo o depresivní poruchu, u 26,2 % o úzkostnou poruchu, o psychotickou poruchu u 12,9 % a o poruchu příjmu potravy u 2,5 % účastníků), někteří participanté splňovali kritéria pro více poruch. Participanté s depresivní a úzkostnou poruchou vykazovali 3 roky od zahájení léčby vyšší frekvenci užívání metamfetaminu než účastníci bez komorbidní poruchy i než participanté s psychotickou poruchou. Ženy vykazovaly vyšší podíl psychiatrických poruch než muži (51,5 % vs. 42,8 %). Téměř třetina účastníků uvedla jeden či více sebevražedných pokusů v životě (Glasner-Edwards et al., 2010b). Studie zaměřená výhradně na depresi (využívající stejná data z MTP follow-up) uvádí následující zjištění: a) symptomy deprese před léčbou predikují nižší léčebnou adheenci a chronicitu deprese, b) depresivní symptomy při propuštění z léčby a při následných rozhovorech při follow-up jsou významně spojeny s vyšší frekvencí užívání metamfetaminu v období posledních 30 dní předcházejících rozhovoru, c) abstinence od metamfetaminu je spojena s nižším výskytem depresivních symptomů, d) velká depresivní porucha je spojena s větším celkovým poškozením a další psychiatrickou symptomatologií u uživatele metamfetaminu (Glasner-Edwards et al., 2009).

Dluzen a Liu (2008) v přehledové studii zaměřené na genderové charakteristiky v psychiatrické komorbiditě u uživatelů metamfetaminu uvádějí výskyt deprese od 38,8 % do 68 % u žen a 29,8 % až 50 % u mužů (v rámci jednotlivých studií je vždy deprese výrazněji zastoupena u žen). Stejně tak je u žen udáván vyšší výskyt sebevražed-

vatelů, kteří začali užívat drogu v nízkém věku a zkonsumovali větší množství drogy (míněno jako celkový objem drogy zkonsumovaný v průběhu drogové kariéry). Uživatelé, u kterých se rozvinula psychóza, vykazovali také vyšší míru depresivních symptomů, poruch z užívání alkoholu a poruch osobnosti. U těch, u nichž byla zaznamenána porucha osobnosti, měla psychóza spojená s metamfetaminem horší a delší průběh. Salo et al. (2013) taktéž zkoumali prediktory rozvoje metamfetaminové psychózy – zjistili, že uživatelé metamfetaminu s historií ADHD jsou náchylnější k vzniku toxické psychózy a že ti, u nichž se rozvinula psychóza, častěji uváděli předchozí zkušenost s psychiatrickou péčí než ti, u nichž se psychóza nerozvinula. V rámci australské studie se 198 injekčními uživateli metamfetaminu – klienty nízkoprahového zařízení (Hides et al., 2015), bylo zjištěno, že 51 % účastníků studie trpí nebo někdy v životě trpělo psychotickými stavy. U 31 % účastníků byl zjištěn psychotický stav v době provádění studie (současná epizoda psychózy). V 80 % případů se jednalo o psychózu vyvolanou užíváním metamfetaminu a ve 20 % o primární psychotické stavy. Skupiny se nelišily co do závažnosti příznaků. Jako rizikový faktor pro rozvoj metamfetaminové psychózy byl uveden zejména věk (čím nižší věk začátku pravidelného užívání, tím pravděpodobnější vznik psychózy vyvolané užíváním metamfetaminu).

Pod záštitou WHO byla v 4 zemích (Austrálie, Japonsko, Thajsko, Filipíny) provedena studie s pacienty přijatými pro metamfetaminovou psychózu do psychiatrických zařízení (Ali et al., 2006). Předchozí zkušenost s psychiatrickou péčí uvedlo cca 60 % respondentů (z toho polovina pro psychické potíže, které nebyly způsobené užíváním drog). V době provádění výzkumu uvádělo závažné depresivní stavy 8–66 % participantů (nejméně na Filipínách, nejvíce v Austrálii), závažné úzkostné stavy 54–72 % participantů (nejméně v Austrálii, nejvíce na Filipínách).

Bousman et al. (2014) prezentuje studii, jejímž cílem bylo popsat typologii psychotických symptomů u vzorku 40 uživatelů metamfetaminu, u nichž došlo k rozvoji psychotické poruchy způsobené metamfetaminem. Studie se zaměřovala na souvislost mezi typem symptomů metamfetaminové psychózy a případným pozdějším rozvojem schizofrenie. V rámci studie byly sledovány i další psychiatrické potíže, přičemž celoživotní prevalence velké depresivní poruchy byla 60 %, disociační poruchy osobnosti 38 %, ADHD 18 % a bipolární poruchy 13 %. Lecomte et al. (2013) ve studii s 295 uživateli metamfetaminu s psychotickými příznaky vstupujícími do léčby uvádí jako prediktory perzistující psychotické poruchy, zejména závažnější psychotické příznaky, délku užívání metamfetaminu a přetrvávající depresivní symptomy, dalšími faktory jsou věk (starší uživatelé metamfetaminu) a antisociační osobnostní rysy.

ných myšlenek. Ženy také v rámci výzkumů častěji uvádějí sebededikaci depresivních stavů a únik od emocionálních problémů jako důvod začátku užívání metamfetaminu.

Chen et al. (2014) provedli výzkum, v němž jsou srovnávány charakteristiky a vzorce užívání u uživatelů metamfetaminu a uživatelů stimulačních látek určených k léčbě ADHD (zneužívaných bez lékařského předpisu), přičemž jsou využita data z National Survey on Drug Use and Health, provedené v USA v letech 2009–2011. Mezi uživateli metamfetaminu ve věku 12–17 let (n=197) bylo 29,9 % těch, kteří trpěli velkou depresivní poruchou a 3,6 % těch, u nichž byly zaznamenány úzkostné poruchy. Ve věkové skupině nad 18 let se jednalo o 12,5 % uživatelů metamfetaminu s velkou depresivní poruchou a 10,7 % s úzkostnou poruchou. V předchozí psychiatrické péči bylo 28,4 % uživatelů metamfetaminu ve věku 12–17 let, a 22,8 % uživatelů ve věku nad 18 let.

Semple et al. (2007) zkoumali ženy – uživatelky metamfetaminu (n=146), přičemž 60 % z nich splnilo kritéria pro středně těžkou až těžkou depresi. Uživatelky metamfetaminu se střední až vysokou mírou depresivních symptomů byly častěji nezaměstnané, užívaly častěji pervitin pro zvládnutí nepříjemných psychických stavů, užívaly větší množství metamfetaminu v období předchozích 30 dní a častěji uváděly nárazové užívání vysokých dávek, užívání v tazích („binge“ užívání) než uživatelky s mírnými nebo žádnými depresivními příznaky.

● 4 / 3 Úzkostné poruchy

Úzkostné poruchy bývají relativně často komorbiditou u závislosti na metamfetaminu, i když jejich prevalence je obvykle nižší než u deprese. Specifikem je, že řada výzkumů uvádí úzkostné poruchy jako primární, existující před rozvojem závislosti, přičemž jen malý podíl úzkostných poruch je uváděn jako metamfetaminem vyvolané, viz např. Salo et al. (2011).

Glasner-Edwards et al. (2010a) s využitím dat z MTP follow-up udávají 26,2 % participantů, kteří splňovali kritéria pro úzkostnou poruchu (pro současnou epizodu i v minulosti). Nejčastěji uváděnou byla generalizovaná úzkostná porucha (12,3 %), sociální fobie (8,5 %), posttraumatická stresová porucha (5,8 %), panická porucha (2,6 %) a agorafobie (2,6 %). Účastníci s úzkostnými poruchami vykazovali vyšší frekvenci užívání metamfetaminu v období od baselinného rozhovoru, horší adherenci k léčbě (méně dokončených týdnů v léčbě) a signifikantně častěji naplňovali kritéria pro závislost na alkoholu a dalších látkách kromě metamfetaminu. Salo et al. (2011) uvádí u účastníků studie s úzkostnou poruchou nejčastěji posttraumatickou stresovou poruchu (12,2 %), generalizovanou úzkostnou poruchu (7,4 %), panickou poruchu (5,2 %) a obsesivně kompulzivní poruchu (3,7 %).

Smith et al. (2010) se zabývali výzkumem souvislosti posttraumatické stresové poruchy (PTSD) a užívání met-

amfetaminu, přičemž účastníky výzkumu byly osoby s prožitkem traumatické události. Účastníci výzkumu, u nichž se po prožitém traumatu rozvinula PTSD, vykazovali vyšší celoživotní prevalenci užívání metamfetaminu než osoby, u nichž se PTSD nerozvinula (50 % vs. 17,7 %). Studie byla provedena na vzorku 89 osob, převážně žen.

● 4 / 4 Poruchy osobnosti

Poruchy osobnosti bývají v literatuře týkající se komorbidních duševních poruch uváděny jako nejčastější poruchy spojené s užíváním drog (EMCDDA, 2013). Ve studiích týkajících se psychiatrické komorbidity u užívání metamfetaminu se nicméně častěji objevují depresivní, úzkostné a psychotické poruchy. Salo et al. (2011) např. uvádí výskyt poruch osobnosti pouze u 2,6 % účastníků výzkumu. Poruchy osobnosti byly zkoumány a zaznamenány v rámci několika výzkumů u pacientů hospitalizovaných pro metamfetaminovou psychózu, viz např. Chen et al. (2003). Poruchou vykazující různé symptomy podobně jako PTSD (Kalina & Minařík, 2015), a tudíž nemusí být snadno identifikovány.

● 4 / 5 Další psychiatrické poruchy

Z dalších psychiatrických duálních diagnóz byly zaznamenány poruchy příjmu potravy, přičemž údaje o jejich výskytu se dosti různí. Přestože úbytek váhy je uváděn jako důvod pro začátek užívání metamfetaminu, viz např. Dluzen a Liu (2008), studií týkajících se prevalence poruch příjmu potravy u závislých na metamfetaminu a výsledků léčby u závislých na metamfetaminu s komorbidní poruchou příjmu potravy je velmi málo (Glasner-Edwards et al., 2011). Mezi účastníky studie MTP (Glasner-Edwards et al., 2011) bylo identifikováno 2,4 % osob s poruchou příjmu potravy (pouze bulimie, žádný subjekt nesplnil kritéria pro anorexii). Tyto osoby vykazovaly 3 roky po zahájení léčby horší výsledky ve smyslu opětovného užívání metamfetaminu, zvýšené využívání zdravotnických služeb a vyšší úroveň porušení v dalších oblastech fungování. Osoby s poruchou příjmu potravy měly oproti jiným skupinám, které trpěly užíváním metamfetaminu a psychiatrickou komorbiditou, horší výsledky týkající se rodinných vztahů a fungování rodiny.

Další oblastí zmiňovanou v souvislosti s užíváním metamfetaminu, je ADHD. V českých terapeutických komunitách (TK) proběhl výzkum zaměřený na ADHD u klientů v léčbě, přičemž u 56,6 % klientů byla shledána potenciální diagnóza ADHD (Kalina et al., 2014). V českých TK se léčí cca 70 % závislých na metamfetaminu (Mravčík et al., 2014; Šefránek, 2013). Závislostní problematika bývá častou komorbiditou ADHD, nicméně se často vyskytují i další psychiatrické komorbidity podobně jako u závislosti jako takové (depresivní a úzkostné poruchy, poruchy osobnosti, poru-

chy příjmu potravy), tyto poruchy mohou zastírat původní ADHD symptomatologii a vést ke zkreslení stanovené diagnózy. Dále mohou některé nespecifické symptomy imponující jako ADHD vyplývat ze samotné závislostní poruchy, zejména u uživatelů metamfetaminu, a krátká doba abstinence nemusí stačit k jejich odstínění (Kalina et al., 2014).

● 4 / 6 Neurokognitivní poškození v důsledku užívání metamfetaminu

Dlouhodobé užívání metamfetaminu je spojeno s kognitivními deficity v oblasti pozornosti, kontroly, schopnosti plánování a rozhodování, zhoršením paměti a schopnosti učení v důsledku neurotoxicity (Scott et al., 2007). Scott et al. (2007) v přehledové studii uvádějí, že 40 % chronických uživatelů metamfetaminu vykazuje středně závažné až závažné neurokognitivní poškození (nutno ale brát v potaz pre-morbidní ADHD, komorbidní deprese a jinou psychiatrickou komorbiditu, užívání jiných látek apod.). Ze zjištění v rámci výzkumu ADHD u klientů léčících se v terapeutických komunitách v ČR také vyplývá, že je nutné ověřit diagnostické nástroje vhodné pro další výzkum této poruchy, neboť se ukazuje, že současné screeningové nástroje pro ADHD nemusí být dostatečné pro diferenciálně-diagnostické posouzení klienta. Problémem jsou právě poškození a poruchy spojené s užíváním stimulantů (Miovský et al., 2013). V rámci dalších výzkumů by bylo zapotřebí věnovat se tématu, zda a jak dochází ke zlepšení kognitivních funkcí v průběhu abstinence (Scott et al., 2007). Při poskytování služeb uživatelům metamfetaminu by měla být brána v potaz možná neurokognitivní poškození.

● 4 / 7 Závislost na metamfetaminu a zároveň na dalších látkách

V rámci některých studií bylo sledováno, zda uživatelé metamfetaminu trpí další závislostní poruchou. Ty nejsou považovány za duální diagnózy v pravém slova smyslu, nicméně je potřeba se na tuto problematiku zaměřit v rámci léčby, již může například komorbidní závislost na metamfetaminu a na alkoholu nebo komorbidní patologické hráčství významně komplikovat. Salo et al. (2011) uvádějí, že 20–35 % uživatelů metamfetaminu zároveň vykazuje závislost na alkoholu. Participantů MTP výzkumu (Glasner-Edwards et al., 2010b), kteří jsou závislí na metamfetaminu a zároveň na další návykové látce, vykazují významně vyšší výskyt psychiatrické komorbidity (zejména je to patrné u úzkostných stavů). Zjištění ze studie Evaluace léčby v terapeutických komunitách pro léčbu závislosti (EVLTK) poukazují na to, že 31,3 % klientů po roce od ukončení léčby v terapeutické komunitě konzumuje alkohol v míře, která prokazatelně poškozuje zdraví jednotlivce a představuje riziko pro jeho sociální okolí. Excesivní konzumace alkoholu představuje značné riziko osobních, zdravotních i sociálních komplikací po jinak úspěšné léčbě a efektivní intervence směřu-

jící ke snížení užívání alkoholu po léčbě mohou významně podpořit udržení dobrých léčebných výsledků (Šefránek, 2013).

● 5 PRIMÁRNÍ PSYCHIATRICKÉ ONEMOCNĚNÍ A ZKUŠENOST PSYCHIATRICKÝCH PACIENTŮ S METAMFETAMINEM

Prevalence škodlivého užívání nebo závislosti na návykových látkách je u psychiatrických pacientů udávána kolem 50 % (Kalina & Míňařík, 2015). Zkušenost s (met)amfetaminem byla zkoumána pouze v několika pracích. Všeticka (2014) zkoumal údaje 510 pacientů psychiatrické nemocnice hospitalizovaných pro endogenní psychózu – průzkum se týkal jejich předchozí zkušenosti s metamfetaminem a matrikaly jejich předchozí zkušenosti s pervitinem a marihuanou. Pacienti měli častější zkušenost s pervitinem (a to 2,9–8,7×) a zkušenost s marihuanou byla shodná nebo nižší jako v běžné populaci. Všeticka dále uvádí, že u pacientů se schizofrenií byla zjištěna až 4,3–12,7× častější zkušenost s pervitinem než v běžné populaci. Výsledky této české studie korespondují se studií provedenou v Kanadě, kde byl v rámci prospektivního šetření zkoumán vztah mezi užíváním amfetaminů a následným rozvojem schizofrenie. Bylo zjištěno, že pacienti s potížemi souvisejícími s užíváním amfetaminů (bez předchozí či současné diagnózy z okruhu psychotických poruch, bipolární poruchy a závislosti na alkoholu či jiných návykových látkách než amfetaminy) přijatí do akutní péče v nemocnici byli signifikantně častěji přijatí do akutní péče pro schizofrenii v následujících 10 letech než pacienti v kontrolní skupině (Callaghan et al., 2012).

● 6 LÉČBA ZÁVISLOSTI NA METAMFETAMINU A SOUVISEJÍCÍCH KOMPLIKACÍ V ČR

V ČR se setkáváme s paradoxem, který spočívá v dlouhé historii užívání metamfetaminu, bohatých zkušenostech v léčbě závislosti na metamfetaminu a současně v nedostatku informací, jak je tato léčba vedena, chybí studie prokazující efektivitu konkrétních intervencí (Gabrhelík et al., 2010). Léčba závislosti na metamfetaminu je vedena výhradně abstinencí a nelze počítat s větší podporou mediací při léčbě závislosti jako takové. V rámci léčby jsou kombinovány poradenské, psychologické a sociálně pracovní postupy, v indikovaných případech lze podávat antidepresiva nebo hypnotika, u psychotických poruch jsou indikována antipsychotika (Gabrhelík et al., 2010; Míňařík & Gabrhelík, 2011). Farmakoterapie závislosti na metamfetaminu je v současné odborné literatuře extenzivně diskutována. V léčebné praxi v ČR však není dosud schválený substituční preparát (Míňařík & Gabrhelík, 2011). Obecně je málo výzkumem podložených poznatků o efektivitě léčby klientů, jejichž primární drogou je (met)amfetamin (Hetze-

rova & Gabrhelík, 2014; Šeřfránek, 2013). Byly publikovány díle studie zabývající se procesem léčby a prediktory úspěšnosti léčby u závislých na metamfetaminu v pobytové léčbě (Hetzerová & Gabrhelík, 2014; Hosák et al., 2005; Šeřfránek, 2013), přehledové články či prezentace týkající se léčby závislosti na metamfetaminu včetně možné substituční léčby (Gabrhelík et al., 2010; Oktábec & Gabrhelík, 2015). Psychiatrická komorbidita je nicméně v případě substituční léčby velkou výzvou – přehledové práce ji zmiňují v řadě výzkumu jako kontraindikaci, v některých je ale naopak považována naopak za indikaci k substituční léčbě (Gabrhelík et al., 2010; Minařík et al., 2015).

● 7 DISKUSE

Práce týkající se psychiatrické komorbidity u uživatelů metamfetaminu jsou velmi obtížné porovnatelné, jednak s ohledem na charakteristiky skupiny respondentů výzkumu, zejména délku abstinence od metamfetaminu, jednak na rozdílnou metodologii zkoumání psychického stavu účastníku. Poskytují tedy poněkud roztržitý obraz o duálních diagnózách u uživatelů metamfetaminu, nicméně z nich přesto vyplývají hodnotné informace týkající se např. typologie poruch a poměru primárních psychiatrických poruch a drogou vyvolaných psychických potíží. Z uvedených výzkumných a přehledových prací vyplývá, že dalšími tématy, která jsou v souvislosti s užíváním metamfetaminu významná a nebyla zatím v našich podmínkách ve větší míře zkoumána, jsou zejména depresivní stavy, ADHD a neurokognitivní poškození. Dále zkušenost s metamfetaminem u pacientu s primární psychiatrickou diagnózou jinou než závislost (zejména z okruhu schizofrenie), také další závislostní poruchy u závislých na metamfetaminu (zejména poruchy z užívání alkoholu a patologické hráčství). Nad rámec

oblasti psychiatrické komorbidity to jsou témata procesu a výsledků léčby závislosti na metamfetaminu.

● 8 SHRNUÍ

Psychiatrická komorbidita je významným problémem v populaci uživatelů metamfetaminu. Jedná se zejména o depresivní a úzkostné poruchy, psychotické poruchy a poruchy osobnosti, dále o problematiku ADHD a v menší míře i poruchy příjmu potravy. Přičemž část poruch je primární (zejména úzkostné a z části i depresivní stavy, u psychóz je primárních cca 20 %), část vyvolaná užíváním metamfetaminu (zejména se jedná o psychotické stavy, z části o depresi). Závažným problémem je také neurokognitivní poškození v důsledku užívání pervitinu. Vzhledem k tomu, že v ČR je nejpočetnější skupinou problémových uživatelů drog/léčených uživatelů drog právě skupina uživatelů metamfetaminu/pervitinu (Mravčík et al., 2014), výzkum orientovaný na problematiku duševních onemocnění a užívání metamfetaminu a související témata je velmi žádoucí.

Role autorů: První autorka provedla rešerši literatury a zpracovala text článku, druhý autor se podílel na finální podobě textu. Oba autoři schválili konečnou podobu článku.

Konflikt zájmů: Autoři si nejsou vědomi žádného konfliktu zájmů.

The role of the authors: The first author performed the literature search and drafted the article. The second author participated in the finalisation of the text. Both authors approved the final version of the article.

Conflict of interest: The authors are not aware of any conflict of interest.

LITERATURA / REFERENCES

- Akandipe, I., Wilson, D. & Stein, D. J. (2014). Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: prevalence and risk factors. *Metab Brain Dis.* 29(2), 351–357.
- Ali, R., Baigent, M., Marsden, J., Montero, M., Srisurapanont, M., Sunga, A., Wada, E. (2006). *WHO Multi Site Project on Methamphetamine induced Psychosis. A descriptive report of findings from participating countries* (ID A/5/5 Australia Ed.)
- Andre, I., Novotný, V. & Cook, J. (2006). Toxické psychozy, II část. Psycho-patologie toxických psychoz. *Alkoholismus a drogové závislosti*, 41(2), 77–83.
- Bouman, C. A., McKetin, R., Burns, R., Woods, S. P., Morgan, E. E., Atkinson, J. H., Grant, I. (2014). Typologies of positive psychotic symptoms in methamphetamine dependence. *The American Journal on Addictions*, náročná
- Callaghan, R. C., Cunningham, J. K., Allebeck, P., Aronovich, J., Sajsev, G., Remington, G., Fesh, S. J. (2012). Methamphetamine use and schizophrenia: A population based cohort study in California. *American Journal of Psychiatry*, 169(4), 389–396.
- Darke, S., Kaye, S., McKetin, R. & Duffell, J. (2008). Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev.* 27(3), 253–262.
- Dlužen, D. E. & Liu, B. (2008). Gender differences in methamphetamine use and responses: A review. *Gender Medicine*, 5(1), 24–35.
- Dyer, K. R. & Cruickshank, C. C. (2005). Depression and other psychological health problems among methamphetamine dependent patients in treatment: Implications for assessment and treatment outcome. *Australian Psychologist*, 40(2), 96–108.
- EMCDDA (2010). *Problem amphetamine and metamphetamine use in Europe*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- EMCDDA (2013). *Co-morbid substance use and mental disorders in Europe: a review of the data*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- EMCDDA (2015). *Evropská zpráva o drogách. Trendy a vývoj*. Lucemburk: Úřad pro publikace Evropské unie.

- EMCDDA & Europol. (2009). *Methamphetamine: a European Union perspective in the global context*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- Gabrhelík, R., Šťastná, L., Holcnerová, P., Miovský, M. & Minařík, J. (2010). Aktuální otázky léčby závislosti na metamfetaminu. *Adiktologie*, 10(2), 92-100.
- Glasner-Edwards, S., Marinelli-Casey, P., Hillhouse, M., Ang, A., Mooney, L. J., Rawson, R. & Methamphetamine Treatment Project Corporate, A. (2009). Depression among methamphetamine users: association with outcomes from the Methamphetamine Treatment Project at 3-year follow-up. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 197(4), 225-231.
- Glasner-Edwards, S. & Mooney, L. J. (2014). Methamphetamine psychosis: epidemiology and management. *CNS drugs*, 28(12), 1115-1126.
- Glasner-Edwards, S., Mooney, L. J., Marinelli-Casey, P., Hillhouse, M., Ang, A. & Rawson, R. (2011). Bulimia nervosa among methamphetamine dependent adults: association with outcomes three years after treatment. *Fat Disord.*, 19(3), 259-269.
- Glasner-Edwards, S., Mooney, L. J., Marinelli-Casey, P., Hillhouse, M., Ang, A., Rawson, R. & Methamphetamine Treatment Project Corporate, A. (2010a). Anxiety disorders among methamphetamine dependent adults: association with post-treatment functioning. *Am. J. Addict.*, 19(5), 385-390.
- Glasner-Edwards, S., Mooney, L. J., Marinelli-Casey, P., Hillhouse, M., Ang, A., Rawson, R. A. & Methamphetamine Treatment Project Corporate, A. (2010b). Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Rev.*, 29(1), 12-20.
- Grant, K. M., LeVan, T. D., Wells, S. M., Li, M., Stoltenberg, S. F., Gendelman, H. E., ... Bevins, R. A. (2012). Methamphetamine-associated psychosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 7(1), 113-139.
- Hetzerová, L. & Gabrhelík, R. (2014). Pohled personálu ženského lůžkového oddělení Kliniky adiktologie na léčbu pacientek závislých na pervitinu. Pilotní studie. *Adiktologie*, 14(1), 22-29.
- Hides, L., Dawe, S., McKetin, R., Kavanagh, D. J., Young, R. M., Teesson, M. & Saunders, J. B. (2015). Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users. *Psychiatry Res.*, 226(1), 91-96.
- Hosák, L., Csémy, L., Preiss, M. & Čermáková, E. (2005). Predikce úspěšnosti ústavní odvykací léčby. *Čes. a Slov. Psychiat.*, 101(2), 82-87.
- Hosák, L., Hrnčiarová, J., Bažant, J., Tibeňská, A., Maixnerová, R. & Valešová, D. (2011). Výzkum závislosti na metamfetaminu na Psychiatrické klinice v Hradci Králové. *Alkoholismus a drogové závislosti*, 46(3), 129-142.
- Hosák, L., Maixnerová, R. & Valešová, D. (2009). Psychotické příznaky u závislých na metamfetaminu. *Psychiatrie pro praxi*, 10(2), 66-69.
- Hsieh, J. H., Stein, D. J. & Howells, F. M. (2014). The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 537.
- Chen, C. K., Lin, S. K., Sham, P. C., Ball, D., Loh, E. W., Hsiao, C. C., ... Murray, R. M. (2003). Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychological Medicine*, 33(8), 1407-1414.
- Chen, L. Y., Strain, E. C., Alexandre, P. K., Alexander, G. C., Mojtahab, R. & Martins, S. S. (2014). Correlates of nonmedical use of stimulants and methamphetamine use in a national sample. *Addict Behav.*, 39(5), 829-836.
- Chomynová, P. (2013). Národní výzkum užívání návykových látek 2012. *Zaostřeno na drogy* (2).
- Kalina, K. & Minařík, J. (2015). Duální diagnózy a psychopatologické komplikace. In: K. Kalina (Ed.), *Klinická adiktologie*. Praha: Grada.
- 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.
- Kalina, K. & Vácha, P. (2013). Duální diagnózy v terapeutických komunitách pro závislé. Možnosti a meze integrované léčby. *Adiktologie*, 13(2), 144-164.
- Lecomte, T., Mueser, K. T., MacEwan, W., Thornton, A. E., Buchanan, T., Bouchard, V., ... Honer, W. G. (2013). Predictors of persistent psychotic symptoms in persons with methamphetamine abuse receiving psychiatric treatment. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 201(12), 1085-1089.
- Minařík, J. & Gabrhelík, R. (2011). Farmakoterapie závislosti na pervitinu. *Adiktologie*, 11(Supplement), 48-52.
- Minařík, J., Gabrhelík, R., Malcolm, R., & Cunningham, A. & Fyfe, J. (2013). Methamphetamine substitution for methamphetamine addiction and implications for future randomized clinical trials: a unique case series. *Journal of Substance Use*, 1-4.
- Miovský, M., Čablová, L. & Kalina, K. (2013). Vliv ADHD na výstupy léčby u klientů funkce a na životní dovednosti u klientů léčebných a rehabilitačních komunitách. *Adiktologie*, 13(2), 130-143.
- Mounteney, J., Groshkova, T., Thanki, D., Cunningham, A. & Fyfe, J. (2014). Mapování trendů u užívání, výroby a distribuce metamfetaminu v Austrálii. *Zaostřeno na drogy*, 3.
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Nečas, V., Grohmušová, L., Kiššová, L., ... Jurystová, L. (2014). *Vyroční zpráva o stavu ve věcech drogové závislosti v České republice* (V. Mravčík Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky.
- Novotný, V., André, I. & Somošová, J. (2005). *Toxické psychózy I. část*. Termíny a příznaky. *Alkoholismus a drogové závislosti*, 40(5), 283-297.
- Oktábec, Z. & Gabrhelík, R. (2015). *Substituce metamfetaminu*. Soubor klinických studií. Paper presented at the XXI celostátní konference Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP a 54. celostátní konference A1 sekce Psychiatrické společnosti ČLS JEP, Seč. 7. 6. 11. 6. 2015.
- Palkovič, P., Alexanderčiková, Z., Slezáková, S., Vojtková, D. & Okružilová, I. (2011). Kombinovaná diagnóza závislosti od metamfetaminu a psychotických příznaků. *Alkoholismus a drogové závislosti*, 46(3), 175-183.
- Russell, K., Dryden, D. M., Liang, Y., Friesen, C., O'Garra, K., Duric, T., ... Klassen, T. P. (2008). Risk factors for methamphetamine use in youth: a systematic review. *BMC Pediatr.*, 8, 48.
- Salo, R., Fassbender, C., Iosif, A., Ursu, S., Leamon, M. H. & Carter, C. (2013). Predictors of methamphetamine psychosis: history of ADHD related childhood behaviors and drug exposure. *Psychiatry Research*, 210(2), 529-539.
- Salo, R., Flower, K., Kielstein, A., Leamon, M. H., Nordahl, T. E. & Galloway, G. P. (2011). Psychiatric comorbidity in methamphetamine use in youth. *Psychiatry Res.*, 186(2-3), 356-361.
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. F., Atkinson, J. H. & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychol. Rev.*, 17(3), 275-297.
- Semple, S. J., Zians, J., Strathdee, S. A. & Patterson, T. L. (2007). Psychiatric and behavioral correlates of depressed mood among female methamphetamine users. *J. Psychoactive Drugs, Suppl. 4*, 353-366.
- Shoptaw, S., Peck, J., Reback, C. J. & Rotherham-Fuller, E. (2003). Psychiatric and substance dependence comorbidities, sexually transmitted diseases and risk behaviors among methamphetamine dependent gay and bisexual men seeking outpatient drug abuse treatment. *J. Psychoactive Drugs, Suppl. 1*, 161-168.
- Smith, R. C., Blumenthal, H., Badour, C. & Feldner, M. T. (2010). An investigation of relations between crystal methamphetamine use and posttraumatic stress disorder. *Addictive Behaviors*, 35(6), 625-627.
- Šefránek, M. (2013). *Evaluace výsledků léčby v terapeutických komunitách pro léčbu závislosti - výsledky po jednom roce od ukončení léčby*. *Adiktologie*, 13(2), 106-128.
- UNODC. (2015). *World drug report*. New York: United Nations.
- Všetická, J. (2014). Souvislosti mezi užíváním pervitinu a marihuany, toxickými psychózami a schizofrenií. *Česka a slovenská psychiatrie*, 110(2), 67-74.
- Yen, C. F. & Chong, M.-Y. (2006). Comorbidity of psychiatric disorders, sex, and methamphetamine use in adolescents: a case-control study. *Comprehensive Psychiatry*, 47(3), 215-220.
- Zabranský, T. (2007). Methamphetamine in the Czech Republic. *Journal of Drug Issues*, 37(1), 155-180.
- Zweben, J. E., Cohen, J. B., Christian, D., Galloway, G. P., Salinaro, M., Parent, D. & Iguchi, M. (2004). Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am. J. Addict.*, 13(2), 181-190.

Pharmacological Interactions of Ethanol with Nicotine and Caffeine

NOSKOVÁ, K., DOVRTĚLOVÁ, G., ZENDULKA, O.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Citation: Nosková, K., Dovrtělová, G., Zendulka, O. (2016). Farmakologické interakce etanolu s nikotinem a kofeinem. *Adiktologie*, 16(3), 228-234.

SUMMARY: Legal substances with addictive potential are represented by ethanol, nicotine, and caffeine in the Czech Republic. Concomitant use of these drugs is common among people addicted to one or more substances and those without addiction. Ethanol increases the activity of the adenosine system level. Nicotine and caffeine are likely to interact on the adenosine system level. Ethanol increases the activity of the adenosine system level, and anxiolysis is produced by several mechanisms which lead to akathisia, somnolence, and anxiolysis. Moreover, while suppressing motor deficit in low doses, it can produce anxiety and psychostimulation by acting as a competitive antagonist. The interaction between caffeine and ethanol may antagonize the effects of the substances (such as anxiety and somnolence), although at high doses. The potentiation of the consumption of cocaine in preclinical studies only. This activity appears to be related to the negative side-effects and increased levels of dopamine in nucleus accumbens. The use of alcohol and nicotine increases the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The mechanism behind such a synergic interaction is not fully understood. It is stressed that the concurrent use of alcohol and nicotine increases the risk of malignant tumours. The interaction between ethanol and selected drugs, but also the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases, depends not only on the doses of substances used in individual experiments, but also on the duration of their use, or the time setup of the experiment in which they are assessed. A more thorough description of the influence of these factors

KEY WORDS: ETHANOL - ALCOHOL - NICOTINE - INTERACTIONS - DRUGS - SUBSTANCES

Farmakologické interakce etanolu s nikotinem a kofeinem

NOSKOVÁ, K., DOVRTĚLOVÁ, G., ZENDULKA, O.

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně

Cítace: Nosková, K., Dovrtělová, G., Zendulka, O. (2016). Farmakologické interakce etanolu s nikotinem a kofeinem. *Adiktologie*, 16(3), 228–234.

SOUHRN: Legální látky se závislostním potenciálem jsou v ČR představovány zejména etanolem, nikotinem a kofeinem. Velmi často dochází k současnému užití těchto látek, ať už u osob závislých na jedné či více látek, tak i u osob bez závislosti. K interakci mezi kofeinem a etanolem dochází pravděpodobně na úrovni adenosinového systému. Etanol aktivací adenosinových receptorů vyvolává akatizii, somnolenci a anxiolytický účinek. Kofein naopak kompetitivním antagonizmem na stejných receptorech způsobuje anxieta a působí psychostimulačně. Navíc může v nízkých dávkách potlačovat motorický deficit vyvolaný etanolem, a naopak jej potencionovat v dávkách vysokých. Z výše uvedeného vyplývá, že interakce mezi kofeinem a etanolem může vést k vzájemné antagonizaci některých nežádoucích účinků (anxieta, somnolence), což však bylo prokázáno jen v preklinických experimentech. Většina preklinických i klinických prací zabývajících se současným užitím etanolu a nikotinu popisuje vzájemnou potenciaci příjmu těchto dvou látek. Pravděpodobný mechanismus tohoto efektu spočívá ve zkřížené toleranci, která vede mimo jiné i k redukci nepříjemných vedlejších efektů látek a potenciaci uvolnění dopaminu v *nucleus accumbens*. Je možné, že tento jev je pohlavně závislý, protože u žen vede konzumace nikotinu k poklesu příjmu etanolu. Je nutné také podotknout, že kromě uvedené kombinace látek potencuje navzájem nejen svůj příjem, ale i významně zvyšuje riziko toxicity především pro kardiovaskulární a cerebrovaskulární systém a riziko rozvoje maligního onemocnění. Interakce vybraných látek s etanolem jsou značně variabilní nejen v důsledku vlivu různých dávek použitých v jednotlivých experimentech, ale mohou záviset i na pohlaví, délce užívání látek nebo časové posloupnosti, ve které jsou látky ve studiích sledovány. Podrobnější popis vlivu těchto faktorů je uveden v jednotlivých kapitolách článku.

KLÍČOVÁ SLOVA: ETANOL – ALKOHOL – KOFEIN – NIKOTIN – INTERAKCE – LÁTKOVÁ ZÁVISLOST – ZNEUŽÍVANÉ LÁTKY

Došlo do redakce: 18 / BŘEZEN / 2015

Přijato k tisku: 18 / DUBEN / 2016

Grantová podpora: Tato práce vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Experimentální farmakologický vývoj v neuropsychiatrii a onkologii“ č. MUNI/A/1284/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

Korespondenční adresa: PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D. / zendulka@med.muni.cz / Kamenice 5, 625 00, Brno

● 1 ÚVOD

Etanol společně s nikotinem a kofeinem patří mezi celosvětově nejrozšířenější legální psychoaktivní látky. Spotřeba alkoholických nápojů v ČR v roce 2013 dosahovala na 1 obyvatela 7,2 litru čistého etanolu. Počet kuřáků se v posledních letech v dospělé populaci výrazně nemění a pohybuje se okolo 30 % (Mravčík et al., 2014). Dle studie ESPAD v ČR od roku 1995 vzrůstá počet mladistvých, kteří pravidelně konzumují alkoholické nápoje, kdežto postoj ke kouření cigaret se u této skupiny výrazně nemění (Hibell et al., 2012). Bylo zjištěno, že v ČR pravidelně (denně) kouří přibližně čtvrtina šestnáctiletých mladistvých, což je o 2 roky dříve než je možnost si cigarety v ČR legálně zakoupit. Dospělé osoby v Evropě přijímají průměrně 100–400 mg kofeinu denně, a to především konzumací kávy, čaje a energetických nápojů. Užívání kofeinu je na rozdíl od etanolu a nikotinu, které mají vysoký závislostní potenciál, považováno za bezpečné. Epidemiologické studie též ukazují, že kuřáci konzumují více kávy (Swanson et al., 1994) a etanolu (Falk et al., 2006) než nekuřáci. Kombinace etanolu ať již s kofeinem či nikotinem je poměrně častá. Významnou roli v tom může hrát především jejich snadná dostupnost a také relativně nízká cena. Kromě již zmíněných faktorů se na současném abúzu mohou podílet i faktory, jako jsou například psychosociální a genetické vlivy a také samotná farmakologická interakce mezi těmito látkami.

● 2 INTERAKCE ETANOLU A KOFEINU

Kofein (1,3,5-trimethylxanthin) je xantinový alkaloid, který je nejvíce obsažen v rostlinách *Coffea arabica*, *Camellia sinensis*, *Ilex paraguariensis* a *Paullinia cupana*. Kofein je nejčastěji konzumován ve formě kávy a čaje. V posledních letech vzrůstá popularita tzv. energetických nápojů s obsahem kofeinu. Tyto nápoje bývají často kombinovány s etanolem, protože je mezi laickou veřejností rozšířená teorie, že kofein antagonizuje některé nežádoucí účinky etanolu, zejména ospalost. Výsledky provedených preklinických i klinických pozorování nemají v pohledu na tuto teorii jednoznačný závěr. K farmakologické interakci mezi oběma látkami při současném užití s velkou pravděpodobností dochází na úrovni adenosinového systému, kde obě látky vykazují opačné účinky, což však pro uživatele nemusí zákonitě znamenat snížení „žádoucích“ účinků těchto látek.

Etanol je popisován jako látka zvyšující aktivaci adenosinových receptorů. Pravděpodobně je stimuluje nepřímo, jednak snížením zpětného příjmu adenosinu do presynaptických zakončení inhibiči ENT1 transportéru (Parkinson et al., 2009) a jednak zvýšením koncentrace acetátu (Carmichael et al., 1991), který je jeho metabolitem a zároveň výchozím substrátem pro syntézu adenosinu. Stimulace adenosinových A1 receptorů vede po aplikaci etanolu k nežádoucím projevům, jako je akatázie a somnolence, ale také se projeví anxiolytickým účinkem (Johansson et al.,

2001). Stimulace A2A receptorů ve ventrálním striatu je zásadní pro interakci s dopaminergním systémem, který v této struktuře mozku tvoří A2A-D2 receptorové heterodimery. U akutního podání etanolu je popisována inhibice uvolnění dopaminu vlivem stimulace A2A (Houchi et al., 2008). Podstatná pro vliv etanolu na adenosinový systém je ovšem nejen jeho aktuální plazmatická koncentrace, ale také délka podávání. Po chronické aplikaci etanolu bylo zjištěno, že dochází k poklesu celkového tonu adenosinového systému (Parkinson, et al., 2009), k čemuž vede snížení exprese ENT1 transportéru (Nam et al., 2011) a tím pádem zvýšení biodegradace adenosinu. Snížení celkového tonu se projeví i změnou počtu receptorů. Konkrétně byla popsána up-regulace A1 receptorů, které jsou také pravděpodobně zodpovědné za řadu abstinenčních symptomů včetně insomnie a ataxie (Daly et al., 1994).

Kofein je naopak popisován jako neselektivní kompetitivní antagonist na adenosinových receptorech. Nejvyšší afinitu vykazuje vůči receptorům A1, A2A, A2B a afinita k receptoru A3 je malá (Fredholm et al., 1999). Jejich stimulací působí mírně psychostimulačně, zvyšuje motorickou aktivitu a může mít i anxiogenní účinky.

U akutní kombinace kofeinu a etanolu tedy zřejmě opravdu dochází k antagonizaci „nežádoucích“ efektů ve smyslu potlačení anxiety indukované kofeinem a somnolence způsobené etanolem (Asatryan et al., 2011; Ferré et al., 2011). Na preklinickém modelu byl též prokázán pozitivní vliv kofeinu na motorický deficit vyvolaný etanolem: malé dávky kofeinu mohou redukovat poruchy koordinace vyvolané etanolem, ale vysoké dávky jej mohou naopak potencovat. Za tento efekt jsou nejspíše zodpovědné receptory A1. Schopnost kofeinu zmírnit vznik rychlé tolerance na etanolem navozenou poruchu koordinace je též spojována více s A1 než A2A receptory (López-Cruz et al., 2013). Kombinace těchto látek u myši vedla k signifikantnímu zvýšení lokomotorní aktivity, která nenastala při podání drog samostatně (Hilbert et al., 2013). Tento efekt je pravděpodobně na dávce závislý. Střední dávka kofeinu (25 mg/kg) působí na lokomotorii stimulačně a toto stimulační působení je etanolem v malé dávce (1 g/kg) ještě potencováno. Stimulační efekt etanolu pak při vyšší dávce (3 g/kg) mizí. Pokud je dávkování obráceno, tj. nízká dávka etanolu (1 g/kg) a vysoká dávka kofeinu (100 mg/kg), stimulační efekt kofeinu zcela vymizí. A při vysokých dávkách etanolu (4 g/kg) jakákoliv dávka kofeinu působila supresivně (Waldeck, 1974).

Po chronické expozici etanolu a snížení aktivity adenosinového systému dochází k dalšímu příjmu látky pravděpodobně proto, že snížená stimulace A2A receptorů ve striatu vede u A2A-D2 heterodimerů ke zvýšenému uvolnění dopaminu a pozitivnímu zpevnění. Kombinace s kofeinem inhibiči těchto receptorů nadále prohlubuje a zvyšuje množství uvolněného dopaminu (Houchi et al., 2008). Na druhou stranu může kofein u alkoholiků prohlubovat abstinenční

symptomy, za které je zodpovědná nedostatečná stimulace up-regulovaných A1 receptorů.

Oproti převážně preklinickým studiím dokládajícím antagonismus anxiety a somnolence mezi etanolem a kofeinem nejsou výsledky klinických pozorování přesvědčivé. Při experimentu na zdravých dobrovolnících bylo zjištěno, že u kombinace s kofeinem došlo ke zlepšení výkonu u Stroopova testu. Mezi ostatními sledovanými parametry (hladiny etanolu, reakční čas, subjektivní pocit opilosti, verbální paměť) nebyly mezi skupinami statisticky významné rozdíly (Alford et al., 2012). Dobrovolníkům byl v tomto případě podán energetický nápoj s 80 mg kofeinu a etanolu (individuálně, pro dosažení koncentrace ve vydechovaném vzduchu 0,1 %) nebo placebo. Dále byla provedena práce zabývající se kombinací etanolu (0,6 g/kg) a kofeinu (200 a 400 mg) u řidičů. Bylo zjištěno, že kombinace nemá vliv na reakční čas, subjektivní pocity ani na Stroopův test, ale v testu simulovaného řízení kombinace zkracovala brzdivou latenci, která ovšem i tak zůstala signifikantně delší oproti placebové skupině (Liguori & Robinson, 2001). Naproti tomu studie s energetickými nápoji, které obsahovaly kofein (1,14 mg/kg) a které byly kombinovány s etanolem (0,6 g/kg a 1 g/kg) prokázaly signifikantní snížení subjektivních pocitů cefalgie, slabosti, sucha v ústech nebo poruch motorické koordinace. Při objektivním posouzení poruch motorické koordinace a vizuální reakční doby byl efekt bez statistické významnosti (Ferreira et al., 2006).

Mimo interakce mezi sledovanými látkami na behaviorální úrovni existují i práce zabývající se vlivem této kombinace na kardiovaskulární systém. Wiklund et al. (2009) zkoumali na zdravých dobrovolnících ovlivnění srdečních funkcí po kombinaci etanolu, kofeinu a fyzické námahy, a testovali tak hypotézu, že tato kombinace může způsobit náhlou srdeční smrt. Hypotéza se nepotvrdila, ovšem nahrazení srdečního tepu do klidových hodnot bylo signifikantně pomalejší u subjektů s touto kombinací než u subjektů, kterým bylo podáno placebo. Závěr studie je takový, že pouze u predisponovaných pacientů (především s poruchou srdečního rytmu) je po této kombinaci zvýšeno riziko maligní arytmie (Wiklund et al., 2009).

● 3 INTERAKCE ETANOLU A NIKOTINU

Další velmi běžnou kombinací etanolu s jinou návykovou látkou je současné užívání s nikotinem. Z výsledků dostupných z preklinických studií i klinických prací se zdá, že nikotin zvyšuje konzumaci etanolu (Acheson et al., 2006). Řada epidemiologických studií opakovaně prokázala vysokou míru korelace mezi konzumací etanolu a kouřením tabáku. Frekvence kouření u alkoholiků se odhaduje nejméně dvakrát vyšší než u běžné populace (Falk et al., 2006) a také spotřeba cigaret je vyšší u alkoholiků než u kuřáků nekonzumujících etanol (Dawson, 2000). Je také potvrzeno, že u dospělého kuřáka je až o 50 % vyšší pravděpodobnost, že

bude alkoholikem, než u dospělého nekuřáka (Kozłowski & Ferrence, 1990). Zdravotní rizika, která s sebou nese současné užívání těchto dvou látek, jsou výrazná. Nadměrné užívání nikotinu i etanolu významně ohrožuje lidské zdraví. Kombinace těchto látek může mít tedy za následek synergii nežádoucích účinků a vést k závažným zdravotním následkům, jako je například rozvoj kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, žaludečních vředů, a v neposlední řadě také obě látky významně přispívají k rozvoji různých typů nádorových onemocnění (Ko & Cho, 2000; Pelucchi et al., 2008).

Několik studií souhlasí s tím, že genetická výbava může predisponovat jedince k užívání nebo zneužívání návykových látek (Goldman et al., 2005), z čehož vyplývá, že mohou existovat i genetické faktory predisponující k užívání více návykových látek současně (Tyndale, 2003). Odhaduje se, že genetické faktory tvoří okolo 50 % zodpovědnosti člověka v rozvíjející se závislosti na nikotinu nebo etanolu (Swan et al., 1997), přičemž tato procenta se mohou lišit v závislosti na pohlaví, rase, kultuře či věku, kdy člověk začal s užíváním etanolu nebo kouřením tabáku (Hurley et al., 2012). Genetické studie zabývající se závislostí se nyní zaměřují na změny (dysfunkce) v neurotransmiterových systémech, které jsou důležité pro dráhu odměny (dopaminergní) či náladu (např. glutamatergní, serotoninergní, cholinergní). Bohužel, genetické základy alkoholové a nikotinové závislosti stále nejsou známy. Kromě výše zmíněných systémů jsou také důležité genetické rozdíly v enzymech podílejících se na metabolismu těchto látek. Jejich znalost je důležitá k pochopení, jak změny v metabolismu těchto látek přispívají k populačním rozdílům v reakci a chování na aplikované látky. Na metabolismu etanolu se podílí především alkohol/aldehyd dehydrogenáza (ADH/ALDH) a CYP2E1 a na biotransformaci nikotinu CYP2A6. Jejich genetické polymorfismy vedou ke změně metabolické aktivity těchto enzymů (Wall et al., 2007).

Zdá se, že interakce mezi etanolem a nikotinem je ovlivněna také dalšími faktory, jako jsou pohlaví nebo věk (Acheson et al., 2006; Grant & Dawson, 1998). Bylo zjištěno, že kouření u dospívajících a vysokoškolačů zvyšuje riziko alkoholové závislosti poruchy (Chen et al., 2002; Grant & Dawson, 1998). Z výsledků studií dále vyplývá, že u mužů nikotin konzumaci etanolu zvyšuje, kdežto u žen snižuje. Sedativní účinky etanolu byly nikotinem zvýšeny u obou pohlaví (Acheson et al., 2006). Podobný efekt s potenciací konzumace etanolu nikotinem byl u mužů pozorován i v jiné studii, kde akutní dávka nikotinu (v podobě cigarety) významně zvýšila konzumaci etanolu v porovnání se subjekty, které kouří cigarety bez obsahu nikotinu (Barrett et al., 2006).

Jak v klinických, tak i v preklinických modelech vede opakované podávání etanolu nebo nikotinu k toleranci různých farmakologických účinků těchto drog. Chronické podávání nikotinu je spojeno se sníženou citlivostí na farma-

kologické účinky etanolu a tento fenomén je označován jako zkrřížená tolerance (Doyon et al., 2013). Zkrřížená tolerance mezi dvěma látkami může redukovat jejich nepříjemné vedlejší efekty a motivovat lidi ke konzumaci zvýšeného množství za účelem dosažení stejných odměňujících účinků (Funk et al., 2006).

Interakce etanolu a nikotinu ale není omezena pouze na potenciaci příjmu látek. Alespoň u mužů bylo prokázáno, že akutní dávka etanolu (0,4 a 0,7 g/kg) u kuřáků premedikovaných nikotinem (21 mg ve formě transdermálních náplastí) způsobila kromě zrychlení srdeční frekvence také významný nárůst pocitů euforie a opilosti (Kouri et al., 2004). Tato zjištění naznačují, že takové behaviorální účinky mohou alespoň částečně vysvětlit vysokou prevalenci kombinovaného použití těchto dvou látek.

Jakým mechanismem spolu obě látky interagují, zatím není zcela objasněno. Ve farmakodynamice etanolu i nikotinu však existují jisté spojitosti, které by mohly být pro pochopení jejich interakce podstatné. Obě látky aktivují mezolimbický dopaminergní systém a také hypotalamo-hypofyzární osu spojenou se signalizací stresových hormonů (Doyon et al., 2013). Oba tyto systémy jsou centrálně spojené s užíváním drog a rozvojem závislosti (Ungless et al., 2010). Mezolimbický dopaminergní systém reguluje náladu, emocionální odpovědi i chování (odměňující, motivující a stimulační) a dysregulace tohoto systému je charakteristickým znakem drogové závislosti. Mezolimbická dopaminergní dráha se skládá ze shluku dopaminových neuronů uložených ve ventrální tegmentální oblasti (VTA), které obsahují nikotinové receptory (NRC) a jejich stimulace způsobí uvolnění dopaminu v několika částech mozku včetně *nucleus accumbens*. Aktivace této části mozku bývá spojena se změnami v emocionálním a kognitivním chování, a to především vzhledem k regulaci dráhy odměny u závislosti. Bylo prokázáno, že nikotin i etanol zvyšují uvolňování dopaminu (Tizabi et al., 2007). Současné podání těchto látek způsobuje tedy aditivní uvolnění dopaminu z *nucleus accumbens*, což se může odrážet ve vyšším naplňujícím pocitu (rewarding). A právě toto může být mechanismem přispívajícím ke společné konzumaci etanolu a nikotinu (Tizabi et al., 2002). Nikotin aktivuje pravděpodobně dráhu odměny prostřednictvím NRC (Gottí et al., 2010). Chronické kouření zvyšuje počty NRC (up-regulace některých podtypů), pravděpodobně kvůli jejich desenzitizaci při opakované expozici nikotinu (namísto zesílení receptorové funkce) (Hurley et al., 2012; Vallejo et al., 2005). Senzitivita nikotinové odpovědi může být také modulována dopaminem pomocí jeho interakce s receptory D₁ a D₂ (Laviolette et al., 2008) a je známo, že nikotin může také potencovat uvolňování acetylcholinu, dopaminu, GABA, glutamátu, adrenalinu, noradrenalinu a serotoninu z presynaptických zakončení v různých částech mozku (McKee & Weinberger, 2013).

Etanol může dráhu odměny ovlivňovat několika mechanismy, včetně interakce s NRC. V práci provedené na 14 mužích a 13 ženách (všichni nekuřáci), kterým byl podán mecamylamin (antagonista NRC) nebo placebo a poté nápoj s etanolem nebo bez něj bylo zjištěno, že mecamylamin snižuje euforické účinky etanolu i touhu konzumovat jej. Tyto výsledky tedy naznačují, že etanol musí interagovat nějakým způsobem s nikotinovými receptory pro navození svých příjemných účinků. Není zcela jasné, jestli jsou jeho účinky způsobené přímým ovlivněním těchto receptorů, nebo spíše některým z nepřímých mechanismů, jako je interference s různými aferentními dráhami, které pak ovlivňují VTA (jako např. serotonin, opiáty, glutamát a GABA). Bylo prokázáno, že podání etanolu zvyšuje množství acetylcholinu ve VTA (aktivace NRC) a tím i hladinu dopaminu v *nucleus accumbens* (Larsson & Engel, 2004). Ke zvýšení hladiny dopaminu prostřednictvím NRC může také dojít inhibicí GABA, stejně jako aktivací glutamátu (Schlaepfer et al., 2008). V dalších studiích bylo zjištěno, že chronické působení etanolu podporuje nikotinem indukovanou up-regulaci a mění elektrofyziologické vlastnosti některých podtypů NRC (Dohrman & Reiter, 2003; Cardoso et al., 1999).

Další možností je interakce přes neuroendokrinní cestu (Doyon et al., 2013). Etanol a nikotin samostatně aktivují stresovou dráhu tím, že vyvolávají uvolnění glukokortikoidů (Ellis, 1966; Porcu et al., 2003). Jejich akutní podání zvyšuje množství stresových hormonů cirkulujících v krvi, a to v závislosti na dávce (Mendelson et al., 2005). Glukokortikoidy a další stresové hormony mají silný vliv na neuronální funkce a také přímo působí na dopaminergní systém a modulují tak dopaminergní neurotransmisí. Je tedy možné, že etanol a nikotin působí dohromady na stres reagující dráhu v mozku způsobem, který podporuje současné používání a zneužívání obou látek (Funk et al., 2006). V preklinické studii bylo prokázáno, že lokální aktivace glukokortikoidních receptorů ve ventrálním striatu způsobila zvýšený příjem etanolu (Fahlke & Hansen, 1999). Vidíme, že u obou látek se pravděpodobně jedná o komplexní účinky několika navzájem propojených neurotransmiterových systémů.

● 4 ZÁVĚR

Akutní podání kofeinu spolu s etanolem přináší pro uživatele antagonizaci nežádoucích účinků obou látek, tj. anxiety u kofeinu a sedace u etanolu. Kofein je navíc schopný snižovat motorický deficit vyvolaný etanolem, i když tento efekt je na dávce závislý a ve vysokých dávkách jej kofein spíše prohlubuje. Na druhou stranu vede zmíněná kombinace látek k silnějšímu pozitivnímu zpevnění, a tedy vyššímu riziku vzniku závislosti, přičemž kofein také může prohlubovat abstinenci symptomy u závislosti na etanolu. Tento efekt však není výsledkem akutní kombinace látek, ale jejich odděleného podání.

Kombinace etanolu a nikotinu se zdá být pro konzumenty spíše nevýhodná. U chronicky aplikovaného etanolu totiž dochází k rozvoji zkřížené tolerance k nikotinu a naopak, což vede ke zvýšenému příjmu látky pro dosažení požadovaného efektu a snazšímu rozvoji závislosti a zvýšenému riziku intoxikace. U kuřáků bez závislosti na etanolu dochází vlivem kombinace k zintenzivnění pocitů euforie a opilosti oproti podání etanolu samotného.

Role autorů: Autorka K. Nosková se podílela na zpracování kapitoly 1 a 2. Autorka G. Dovrtělová vypracovala kapitolu 3. O. Zendulka zpracoval kapitolu 4, souhrn a literaturu. Všichni autoři schválili konečnou podobu manuskriptu.
Konflikt zájmů: Bez konfliktu zájmů.

The role of the authors: Kristýna Nosková was involved in the writing of Chapter 1 and 2. Gabriela Dovrtělová wrote Chapter 3. Ondřej Zendulka wrote Chapter 4, the Summary, and the References section. All the authors approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest: There is no conflict of interest involved.

LITERATURA / REFERENCES

- Acheson, A., Mahler, S. V., Chi, H., & de Wit, H. (2006). Differential effects of nicotine on alcohol consumption in men and women. *Psychopharmacology (Berl.)*, 186(1), 54–63.
- Alford, C., Hamilton-Morris, J., & Verster, J. C. (2012). The effects of energy drink in combination with alcohol on performance and subjective awareness. *Psychopharmacology (Berl.)*, 222(3), 519–532.
- Asatryan, L., Nam, H. W., Lee, M. R., Thakkar, M. M., Saeed Dar, M., Davies, D. L. et al. (2011). Implication of the purinergic system in alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(4), 584–594.
- Barrett, S. P., Tichauer, M., Leyton, M. & Pihl, R. O. (2006). Nicotine increases alcohol self-administration in non-dependent male smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 81(2), 197–204.
- Cardoso, R. A., Brozowski, S. J., Chavez-Noriega, L. E., Harpold, M., Valenzuela, C. F. & Harris, R. A. (1999). Effects of ethanol on recombinant human neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(2), 774–780.
- Carmichael, F. J., Israel, Y., Crawford, M., Minhas, K., Saldivia, V., Sandrin, S. et al. (1991). Central nervous system effects of acetate: contribution to the central effects of ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259(1), 403–408.
- Chen, X., Unger, J. B., Palmer, P., Weiner, M. D., Johnson, C. A., Wong, M. M. et al. (2002). Prior cigarette smoking initiation predicting current alcohol use: evidence for a gateway drug effect among California adolescents from eleven ethnic groups. *Addictive Behaviors*, 27(5), 799–817.
- Daly, J. W., Shi, D., Wong, V. & Nikodijevic, O. (1994). Chronic effects of ethanol on central adenosine function of mice. *Brain Research*, 650(1), 153–156.
- Dawson, D. A. (2000). Drinking as a risk factor for sustained smoking. *Drug and Alcohol Dependence*, 59(3), 235–249.
- Dohrman, D. P., Reiter, C. K. (2003). Ethanol modulates nicotine-induced upregulation of nAChRs. *Brain Research*, 975(1–2), 90–98.
- Doyon, W. M., Dong, Y., Ostroumov, A., Thomas, A. M., Zhang, T. A. & Dani, J. A. (2013). Nicotine decreases ethanol-induced dopamine signaling and increases self-administration via stress hormones. *Neuron*, 79(3), 530–540.
- Doyon, W. M., Thomas, A. M., Ostroumov, A., Dong, Y. & Dani, J. A. (2013). Potential substrates for nicotine and alcohol interactions: a focus on the mesocorticolimbic dopamine system. *Biochemical Pharmacology*, 86(8), 1181–1193.
- Ellis, F. W. (1966). Effect of ethanol on plasma corticosterone levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 153(1), 121–127.
- Fahlke, C., Hansen, S. (1999). Effect of local intracerebral corticosterone implants on alcohol intake in the rat. *Alcohol and Alcoholism*, 34(6), 851–861.
- Falk, D. E., Yi, H. Y. & Hiller-Sturmhöfel, S. (2006). An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Research & Health*, 29(3), 162–171.
- Ferreira, S. E., de Mello, M. T., Pompéia, S. & de Souza-Formigoni, M. L. (2006). Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(4), 598–605.
- Ferré, S., O'Brien, M. C. (2011). Alcohol and caffeine: The perfect storm. *Journal of Caffeine Research*, 1(3), 153–162.
- Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A. & Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, 51(1), 83–133.
- Funk, D., Marinelli, P. W. & Le, A. D. (2006). Biological processes underlying co-use of alcohol and nicotine: neuronal mechanisms, cross-tolerance, and genetic factors. *Alcohol Research & Health*, 29(3), 186–192.
- Goldman, D., Oroszi, G., O'Malley, S. & Anton, R. (2005). COMBINE genetics study: the pharmacogenetics of alcoholism treatment response: genes and mechanisms. *Journal of Studies on Alcohol, Supplement*, (15), 56–64.
- Gottí, C., Guiducci, S., Tedesco, V., Corbioli, S., Zanetti, L., Moretti, M. et al. (2010). Nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic pathway: primary role of ventral tegmental area $\alpha 6\alpha 2^*$ receptors in mediating systemic nicotine effects on dopamine release, locomotion, and reinforcement. *The Journal of Neuroscience*, 30(15), 5311–5325.
- Grant, B. F., Dawson, D. A. (1998). Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of substance abuse*, 10(2), 163–173.
- Hibell, B., Guttomsson, U., Ahlström, S., Balakivera, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A. et al. (2012). *The 2011 ESPAD Report*. Substance use among students in 36 European countries.
- Hilbert, M. L., May, C. E. & Griffin, W. C. (2013). Conditioned reinforcement and locomotor activating effects of caffeine and ethanol combinations in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 110, 168–173.
- Houchi, H., Warnault, V., Barbier, E., Dubois, C., Pierrefiche, O., Ledent, C. et al. (2008). Involvement of A2A receptors in anxiolytic, locomotor and motivational properties of ethanol in mice. *Genes, Brain and Behavior*, 7(8), 887–898.
- Hurley, L. L., Taylor, R. E. & Tizabi, Y. (2012). Positive and negative effects of alcohol and nicotine and their interactions: a mechanistic review. *Neurotoxicity research*, 21(1), 57–69.
- Johansson, B., Halldner, L., Dunwiddie, T. V., Masino, S. A., Poelchen, W., Giménez-Llort, L. et al. (2001). Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic