

Bernd Schulte, Katja Thane,  
Jürgen Rehm, Ambros Uchtenhagen,  
Heino Stöver, Peter Degkwitz,  
Jens Reimer, Christian Haasen



## Přehled účinnosti intervencí protidrogové léčby v Evropě







# Přehled účinnosti intervencí protidrogové léčby v Evropě

**Autoři původního vydání/**

Bernd Schulte<sup>1</sup>

Katja Thane<sup>1,5</sup>

Jürgen Rehm<sup>2-4</sup>

Ambros Uchtenhagen<sup>4</sup>

Heino Stöver<sup>5</sup>

Peter Degkwitz<sup>1</sup>

Jens Reimer<sup>1</sup>

Christian Haasen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre for Interdisciplinary Addiction Research (CIAR), University of Hamburg

<sup>2</sup> Centre for Addictions and Mental Health (CAMH), Toronto

<sup>3</sup> Epidemiological Research Unit, Technical University of Dresden

<sup>4</sup> Research Institute for Addiction and Public Health (ISGF), Zurich

<sup>5</sup> Bremen Institute of Drug Research (BISDRÖ), University of Bremen

**Překlad/** Mgr. David Fuchs

**Odborná revize českého překladu/**  
MUDr. Petr Jeřábek, PhD.

**Editoři českého vydání/**

Mgr. Roman Pešek

a MUDr. Viktor Mravčík

**Jazyková korektura českého překladu/**

PhDr. Alena Palčová

© Evropská komise, 2008

© Vydal Úřad vlády České republiky, 2010  
1. vydání v jazyce českém

ISBN 978-80-7440-042-1

## Přehled účinnosti intervencí protidrogové léčby v Evropě

Publikace Přehled účinnosti intervencí protidrogové léčby v Evropě (v originále Review of the efficacy of drug treatment interventions in Europe) je překladem čtvrté části publikace Kvalita léčebných služeb v Evropě – stav drogové léčby a výměna dobré praxe (v originále Quality of treatment services in Europe – drug treatment situation and exchange of good practice), což je zpráva o výsledcích studie prováděné v rámci projektu Evropské komise č. SANCO/2006/C4/02 publikovaná v angličtině na webových stránkách komise na adrese:

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/life\\_style/drug/documents/drug\\_treatment\\_frep\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/drug/documents/drug_treatment_frep_en.pdf)

*Obsah této zprávy nemusí nutně vyjadřovat názor Evropské komise. Komise ani žádný jiný subjekt vystupující jejím jménem nenesou právní odpovědnost za jakékoli použití informací uvedených v této publikaci.*



<b>ZKRATKY</b>	<b>8</b>
<b>SHRNUTÍ</b>	<b>12</b>
<b>1 ÚVOD</b>	<b>14</b>
Účinnost, efektivita a nákladová efektivita	15
<b>2 DEFINICE A CÍLE PROTIDROGOVÉ LÉČBY</b>	<b>18</b>
<b>3 METODY</b>	<b>22</b>
<b>4 ZAHRNUTÉ ZPRÁVY O ÚČINNOSTI A EFEKTIVITĚ INTERVENČÍ</b>	<b>26</b>
<b>5 DŮKAZY Z EVROPSKÝCH A MIMOEVROPSKÝCH ZEMÍ</b>	<b>32</b>
<b>6 VÝSLEDKY</b>	<b>36</b>
6/1 Farmakologická léčba	37
6/1/1 Farmakologické přípravky pro léčbu poruch souvisejících s užíváním opioidů	37
6/1/1/1 Krizová intervence	41
6/1/1/2 Farmakoterapie abstinence/detoxifikace od opioidů	42
6/1/1/3 Farmakoterapie opioidní udržovací léčby (substituce)	53
6/1/1/4 Farmakoterapie prevence relapsu	67
6/1/2 Farmakoterapie léčby poruch souvisejících s užíváním stimulantů	70
6/1/2/1 Detoxifikační léčba poruch souvisejících s užíváním stimulantů	71
6/1/2/2 Substituční léčba poruch souvisejících s užíváním stimulantů	73
6/1/2/3 Abstinenci udržovací léčba poruch souvisejících s užíváním stimulantů	75
6/1/3 Farmakoterapie v léčbě poruch souvisejících s užíváním kanabinoidů	80
6/2 Psychosociální intervence v léčbě drogové závislosti	82
6/2/1 Kognitivně-behaviorální terapie (cognitive-behavioral therapy, CBT)	84
6/2/2 Motivační rozhovory (motivational interviewing, MI)	86
6/2/3 Posilování komunitních vazeb (community reinforcement approach, CRA)	88
6/2/4 Contingency management (CM)	90
6/2/5 Cue exposure therapy (CET)	93
6/2/6 Psychodynamické a interpersonální terapie	94
6/2/7 Poradenství	95
6/2/8 Skupinové poradenství	96
6/2/9 Program dvanácti kroků a další svépomocné intervence	97
6/2/10 Terapeutické komunity a další typy pobytové léčby	97
6/2/11 Další skupinové a rodinné terapie	98
<b>7 NÁKLADOVÁ EFEKTIVITA RŮZNÝCH TYPŮ PROTIDROGOVÉ LÉČBY ZASTOUPENÝCH V EVROPĚ</b>	<b>100</b>
<b>8 ZÁVĚR</b>	<b>104</b>

9 DOPORUČENÍ A POTŘEBY BUDOUCÍHO VÝZKUMU	108
LITERATURA	110
PŘÍLOHA I: STRATEGIE VYHLEDÁVÁNÍ	128
PŘÍLOHA II: GLOSÁŘ	134



ZKRATKY

AA	Alcoholics Anonymous Anonymní alkoholici
ACRA	adolescent community reinforcement approach intervence posilování komunitních vazeb pro adolescenty
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder hyperaktivita s poruchou pozornosti
APA	American Psychiatric Association Americká psychiatrická asociace
ASI	addiction severity index index závažnosti návykového chování
BE	benzoylcegonine benzoylcegonin
BMPT	brief motivational psycho-educational therapy krátkodobá motivační psychologicko-vzdělávací terapie
BNT	behavioural naltrexone therapy behaviorální naltrexonová terapie
BTSAS	behavioural treatment for substance abuse in severe and persistent mental illness behaviorální léčba zneužívání látek u závažných a trvalých duševních onemocnění
CA	Cocaine Anonymous Anonymní kokainisté
CBT	cognitive-behavioural therapy kognitivně-behaviorální terapie
CET	cue exposure therapy terapie cue exposure
CM	contingency management contingency management
CNS	central nervous system centrální nervová soustava
CPMP	Committee of Proprietary Medicinal Products Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky
CRA	community reinforcement approach intervence posilování komunitních vazeb
CRAFT	community reinforcement approach family training školení rodiny k intervenci posilování komunitních vazeb
DA	dopamine dopamin
DAM	diacetylmorphine diacetylmorfin
DFST	dual focus schema therapy terapie s dvojitým zaměřením
DHC	dihydrocodeine dihydrokodein
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (4th edition) Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (4. vydání)

EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost
GABA	gamma-aminobutyric acid kyselina gama-aminomáselná
HCV	hepatitis c virus virus hepatitidy C
HIV	human immunodeficiency virus virus lidské imunitní nedostatečnosti
ICD-10	International Classification of Diseases (10th edition) Mezinárodní klasifikace nemocí (10. vydání)
IDU	injecting drug user injekční uživatel drog
IPT	interpersonal psychotherapy interpersonální psychoterapie
LDA	longest duration of sustained abstinence nejdelší dosažená doba nepřetržité abstinence
MA	methamphetamine metamfetamin
MDFT	multidimensional family therapy multidimenzionální rodinná terapie
MET	motivational enhancement motivační terapie
MI	motivational interviewing motivační rozhovory
MMT	metadon maintenance treatment udržovací léčba metadonem
MSC	motivated stepped care odstupňovaná motivační péče
NEPOD	national evaluation of pharmacotherapies for opioid dependence národní hodnocení farmakoterapií pro léčbu závislosti na opioidech
NHS	National Health Service (UK) Národní zdravotní služba (Spojené království)
NIDA	National Institute on Drugs and Drug Abuse (USA) Národní institut pro drogy a zneužívání drog (USA)
NTA	National Treatment Agency (UK) Národní agentura pro léčbu zneužívání látek (Spojené království)
NTORS	National Treatment Outcome Research Study (UK) Národní studie výsledků léčby (Spojené království)
QOL	quality of life kvalita života
QOLI	Quality of Life Inventory nástroj měření kvality života
RCT	randomised controlled trial randomizovaná kontrolovaná studie
RPMG	relational psychotherapy mothers group vztahová psychoterapeutická skupina pro matky

SI	standard psychiatric interview standardizovaný psychiatrický rozhovor
SROM	slow-release oral morphine perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu
STAR	supportive treatment for addiction recovery podpůrná léčba pro zotavení ze závislosti
TC	therapeutic community terapeutická komunita
TdP	torsade de pointes torsade de pointes
Trimbos	Netherlands Institute of Mental Health and Addiction Nizozemský institut pro duševní zdraví a závislosti
TSF	Twelve-step Fellowship společensví Programu dvanácti kroků
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime Úřad OSN pro drogy a kriminalitu
URICA	University of Rhode Island Change Assessment dotazník pro hodnocení změny
WHO	World Health Organization Světová zdravotnická organizace

SHRUTÍ

Tato zpráva poskytuje přehled v současnosti dostupných vědeckých důkazů o účinnosti, efektivitě a nákladové efektivitě v Evropě používaných intervencí léčby závislosti na nezákonných drogách. Přehled shrnuje zjištění vlastních stávajících zpráv o účinnosti a nedávno zveřejněných randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). V případech, kdy randomizované kontrolované studie nejsou k dispozici, byly zahrnuty studie s méně rigorózním designem. Většina zahrnutých studií proběhla mimo Evropu, především ve Spojených státech. Silná stránka výzkumu v oblasti drog v Evropské unii spočívá v diverzifikaci udržovací léčby poruch souvisejících s užíváním opiátů. Ukázala se efektivita několika intervencí pro léčbu závislosti na nelegálních drogách, které zohledňují zdravotní situaci a léčebnou kariéru osoby (krizová intervence, péče [udržovací léčba], léčení [detoxikace], prevence relapsu). Opiátový agonista metadon, částečný agonista receptorů  $\mu$  a antagonist receptorů  $\kappa$  buprenorfin (včetně kombinace s naloxonem) a  $\alpha$ -2-adrenergní agonisté klonidin a lofexidin jsou efektivními přípravky v detoxikační léčbě závislosti na opiátech a v Evropě se běžně používají. Metadon a buprenorfin jsou v odpovídajících dávkách v současnosti nejefektivnějšími přípravky pro udržovací léčbu závislosti na opiátech. Preskripce heroinu je efektivní zvláště u pacientů se závislostí na opioidech, kteří během udržovací léčby metadonem pokračují v nitrožilním užívání heroinu. Ostatní přístupy udržovací léčby, jako například podávání kodeinu a morfinů s pomalým uvolňováním, mohou být cennými doplňky současného léčebného repertoáru. Udržovací léčba opioidním antagonistou naltrexonem k prevenci relapsu se nejvíce efektivní jako samostatná léčba. Co se týká farmakologické léčby závislosti na kokainu, amfetaminu nebo konopí, jsou důkazy o účinnosti všech farmakologických přípravků malé. Psychosociální intervence v kombinaci s farmakologickými přístupy zlepšují výsledky léčby. Různé poradenské přístupy, i když ne všechny, ukazují pozitivní účinky z hlediska vlivu na snížení míry užívání (zvláště kokainu a souběžného užívání opiátů při metadonové udržovací léčbě – methadon maintenance treatment (MMT) a na udržení v léčbě, zatímco některé důkazy nasvědčují tomu, že terapie cue exposure je kontraproduktivní. Behaviorální přístupy, jako například kognitivně-behaviorální léčba (cognitive behavioural treatment, CBT), dosahují dlouhodobých výsledků. Metody motivační terapie mají zlepšit motivaci ke změně konzumačního chování. Co se týká nákladové efektivity, ukazují se zde uvedené léčebné intervence jako efektivní a ekonomicky smysluplné. Jsou však potřebné další studie a data, především data zohledňující evropský kontext a data o jednotlivých léčebných modalitách jiných, než je udržovací léčba.



ÚVOD

Tento přehled je hlavním výstupem pracovního balíčku č. 1 v rámci práce „Protidrogová politika a snižování škod“ zadané Generálním ředitelstvím pro zdraví a ochranu spotřebitele DG SANCO (všeobecná výzva k překládání nabídek č. SANCO/2006/C4/02). Cílem tohoto pracovního balíčku je poskytnout přehled v současnosti dostupných vědeckých důkazů o účinnosti a nákladové efektivitě v Evropě používaných intervencí při léčbě závislosti na nelegálních drogách. Byla provedena řada studií různé kvality a přehledů účinnosti intervencí protidrogové léčby. Tento přehled uvádí hlavní výsledky šesti vlastních stávajících zpráv o účinnosti (a efektivitě) intervencí protidrogové léčby, zahrnuje kompilaci dalších nedávno provedených klinických studií a existujících významných přehledů účinnosti (a efektivit) a nákladové efektivitě a formuluje jejich shrnutí.

## Účinnost, efektivita a nákladová efektivita

Intervence je účinná, jestliže vykazuje lepší výsledky než jiná intervence nebo žádná intervence (například placebo), a je efektivní, jestliže tento dopad vykazuje v reálných podmínkách. Proto studie efektivit intervence poskytují také informace o její účinnosti.

Tabulka 1: Definice účinnosti, efektivitě a nákladové efektivitě

termín	definice
účinnost	Dopadem intervence je přínos dosažený v kontrolovaných podmínkách. <i>Otázka: Může intervence fungovat?</i>
efektivita	Dopadem intervence je přínos dosažený v reálných podmínkách. <i>Otázka: Funguje intervence v reálných podmínkách?</i>
nákladová efektivita	Porovnání relativních výdajů (nákladů) a výstupů (účinků) dvou nebo více intervencí.

Ekonomická hlediska jsou při plánování zdravotní péče a rozhodování lékařů stále důležitější. Ekonomické studie, které stanoví vztahy mezi náklady a výstupy různých typů léčby, proto v této oblasti nabývají na významu. Přestože výzkum problematiky užívání nelegálních drog tyto změny přijímá pomalu z důvodu tradiční důležitosti jiných hledisek, než jsou hlediska medicínská a hlediska veřejného zdraví, není v žádném případě výjimkou.

Nákladová efektivita je analýzou ekonomického typu, která porovnává relativní náklady intervencí k dosažení konkrétních zdravotních nebo jiných výsledků (např. počtu dní bez drogy, abstinence po určité období atd.), a to tak, že přírůstek nákladů se vydělí přírůstkem výstupů a tento poměr se porovná u dvou nebo více intervencí. Jestliže nejsou uplatňována žádná další hlediska (vedlejší účinky, ideologie), je upřednostňována intervence s nižšími náklady na jednotku výstupu. Tento přírůstkový poměr nákladové efektivitě lze interpretovat jako dodatečné náklady na léčbu, které jsou potřebné ke zlepšení o jednu jednotku konkrétního výstupu.



Lidé zneužívají různé drogy, včetně alkoholu, heroinu a dalších opiátů, nikotinu, psychostimulancií (kokainu a amfetaminů) a benzodiazepinů, přičemž poslední jmenovaná látka je mnohdy užívána v kombinaci s opioidy nebo psychostimulancií. Léčebné intervence u osob závislých na benzodiazepinech samotných byly dosud zkoumány jen málo. Proto se tento přehled zaměřuje na účinnost, efektivitu a nákladovou efektivitu intervencí protidrogové léčby v případech poruch souvisejících s užíváním opioidů, psychostimulancií a kanabinoidů.





DEFINICE A CÍLE  
PROTIDROGOVÉ LÉČBY

Tato zpráva vychází z definice protidrogové léčby uvedené ve zprávě „Klasifikace protidrogové léčby a sociální reintegrace a jejich dostupnost v členských státech EU a Norsku“ (EMCDDA, 2002): „Léčba zahrnuje všechny strukturované intervence v komunitě se specifickými medicínskými a/nebo psychosociálními technikami, které jsou zaměřeny na snižování míry užívání nelegálních drog nebo abstinenci od nich.“ Tato definice protidrogové léčby se týká všech drogově specifických intervencí nad rámec služeb s volným přístupem (jako je například výměna jehel, poskytování informací a poradenství). Proto se poskytování informací a poradenství nepovažuje za léčbu, zato například poradenství pro plánování péče ano. Charakteristika typů protidrogové léčby tudíž zahrnuje:

- všechny strukturované intervence<sup>1</sup>,
- se specifickými farmakologickými a/nebo psychosociálními technikami,
- zaměřené na snižování míry užívání nelegální drog nebo abstinenci od nich,
- poskytované v komunitě.

Tato definice vychází z klasifikace podle EMCDDA<sup>2</sup> (2002), a drogově specifickou léčbu proto lze strukturovat do různých léčebných přístupů:

- *ambulantní psychosociální intervence* včetně intervencí sahajících od poradenství, motivační terapie, krátkodobých intervencí, vedení případu až po denní péči a následnou péči,
- *ústavní psychosociální intervence* včetně intervencí sahajících od pobytové léčby až po terapeutické community,
- *substituční/udržovací léčba* včetně farmakologických intervencí s psychologickou péčí/podporou nebo bez ní,
- *detoxikace* včetně intervencí k detoxikaci obvykle poskytovaných ve specializovaných medicínských centrech.

Všechny služby protidrogové léčby zavedené v Evropě souvisejí s jedním obecným typem léčby nebo s kombinací dvou či více těchto typů. Příkladem kombinace typů protidrogové léčby je medicínská substituční léčba a psychosociální péče (obě ambulantní – ve společném nebo odděleném zařízení) nebo medicínská detoxikace a psychologická rehabilitace. V souladu s tím je kombinace různých intervencí protidrogové léčby zcela běžná (např. kombinace motivačních rozhovorů, poradenství, kognitivně-behaviorální terapie). Vědecké důkazy<sup>3</sup> o kombinaci intervencí jsou k dispozici pouze pro stejné oblasti a důkazy jsou většinou sledovány a uváděny pro definované části nebo aspekty stávající protidrogové léčby. Tento přehled účinnosti typů protidrogové léčby v Evropě je proto strukturován podle hlavních typů protidrogové léčby – farmakologických intervencí a psychosociálních intervencí.

Zkušenost se zneužíváním látek může přinášet řadu komplexních zdravotních a sociálních problémů, které mnohdy vedou k žádosti o protidrogovou léčbu. Léčebné potřeby osob zneužívajících látky jsou ovlivněny faktory, jako je osobní demografická charakteristika (např.

1 bez ohledu na typ nebo místo zařízení

2 „Classifications of Drug Treatment and Social Reintegration and Their Availability in EU Member States plus Norway“ (EMCDDA, 2002)

3 = empirická zjištění svědčící ve prospěch vědecké teorie nebo hypotézy

pohlaví, etnický původ, věk), typy užívaných drog, rozsah poškození a komplikací, povaha životních situací, sociální podpory a stresorů. Můžeme vymezit následující dimenze (nebo oblasti) zneužívání látek (tab. 2).

Tabulka 2: Dimenze a kritéria zneužívání látek

dimenze	možná měřitelná kritéria
užívání drog	vzorec užívání drog, zdroj, intoxikace a závislost
užívání alkoholu	četnost, nebezpečné užívání, škodlivé užívání, intoxikace a závislost
fyzické důsledky	např. předávkování, infekční choroby (např. hepatitida C)
psychologické důsledky	např. psychiatrická komorbidita, další emoční problémy/poruchy
sociální problémy	např. zaměstnání, bydlení, rodina, péče o děti, finance
problémy s trestní justicí	např. zatčení, trest odnětí svobody, pokuty

Na základě hlavních cílů protidrogové léčby a jejich kritérií lze definovat cíle léčby protidrogových služeb:

- snížení psychologických, sociálních a dalších problémů ne/přímo souvisejících s užíváním drog,
- snížení škodlivých nebo rizikových vzorců chování (např. sdílení injekčního náčiní),
- dosažení kontrolovaného, neproblémového užívání drog bez závislosti,
- abstinence od hlavních problémových drog,
- abstinence od všech nelegálních a legálních drog.

Cíle intervencí protidrogové léčby (a také intervencí zahrnutých v této zprávě) se proto zaměřují na zvládnutí škod působených drogami, střídmost užívání, reintegraci a abstinenci. Intervence protidrogové léčby jsou hodnoceny jako účinné a/nebo efektivní, nebo naopak neúčinné a/nebo neefektivní právě vzhledem k těmto cílům.





# METODY

Identifikace stávajících zpráv o účinnosti intervencí protidrogové léčby byla provedena komplexním vyhledáváním v elektronických databázích a internetových platformách mezinárodních a národních organizací na poli drogového výzkumu v Evropské unii a mimo Evropu (tab. 3).

Tabulka 3: Zprávy organizací o účinnosti/efektivitě typů protidrogové léčby

zkratka	plný název	internetové stránky
APA	Americká psychiatrická asociace	<a href="http://www.apa.org">www.apa.org</a>
EMCDDA	Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost	<a href="http://www.emcdda.europa.eu">www.emcdda.europa.eu</a>
NHS	Národní zdravotní služba	<a href="http://www.nhs.uk">www.nhs.uk</a>
SBU	Švédská rada pro hodnocení zdravotnických technologií	<a href="http://www.sbu.se/sv">http://www.sbu.se/sv</a> <a href="http://www.sbu.se/sv">www.sbu.se/sv</a>
TRIMBOS	Nizozemský institut pro duševní zdraví a závislosti	<a href="http://www.trimbos.nl">www.trimbos.nl</a>
UNODC	Úřad OSN pro drogy a kriminalitu	<a href="http://www.unodc.org">www.unodc.org</a>

Vedle toho bylo o poskytnutí dalších informací požádáno několik odborníků (Prof. M. Gossop, Londýn; prof. W. van den Brink, Amsterdam; dr. Wouter Vanderplasschen, Ghent; prof. J. Rehm, Toronto; prof. A. Uchtenhagen, Curych). Celkem bylo zjištěno šest (v angličtině publikovaných) zpráv o účinnosti a efektivitě typů protidrogové léčby (tab. 3). Zjištění těchto zpráv byla shrnuta a tvoří základ oddílu této publikace, který je věnován výsledkům. Byla vyvinuta komplexní strategie vyhledávání založená na kombinaci výrazů v rejstříku a volném textu, která byla přizpůsobena příslušným elektronickým databázím literatury. V důsledku širokého rozsahu rešeršované literatury o účinnosti a efektivitě intervencí protidrogové léčby se analýza omezila na zjištění a pojednání o stávajících zprávách uvádějících důkazy a na nejnovější experimenty v podobě „randomizovaných kontrolovaných studií (RCT)“, metaanalýzy/systematické přehledy včetně RCT nebo alespoň klinické zkoušky. Z metodického hlediska mají randomizované kontrolované studie nejvyšší důkazní hodnotu, co se účinnosti týká, protože jsou méně náchylné na metodologické zkreslení. Proto byl vypracován komplexní přehled literatury, včetně systematické strategie vyhledávání s cílem zjistit všechny relevantní randomizované kontrolované studie a klinické studie (příloha I.). Tato zpráva však zároveň uvádí studie s méně rigorózním designem (jako jsou například pozorovací studie), případové řady a přehledy, zvláště při absenci randomizovaných kontrolovaných studií. Vedle obecných omezení (heterogenita posuzování výstupů, značná rozmanitost přístupů z hlediska trvání, designu a cílů léčby atd.) tak vede k dalším omezením i skutečnost, že byly zahrnuty studie s méně rigorózním designem. Aktualizace literatury byla provedena formou vyhledávání pramenů v následujících elektronických databázích:



MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
EMBASE	Bibliografická databáze pro biomedicínské a farmakologické informace
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects, Databáze abstrakt přehledů účinků
Cochrane	Centrální registr kontrolovaných studií / systematických přehledů
HTA	Health Technology Assessment (HTA), databáze hodnocení zdravotnických technologií
PsychInfo	Elektronická bibliografická databáze poskytující abstrakty literatury v behaviorálních disciplínách a v oblasti duševního zdraví

Specifikace a citlivost strategie vyhledávání byla zpřesňována vymezováním platnosti literatury. Dále bylo prováděno vyhledávání relevantních publikací v dostupných odborných on-line a elektronických časopisech v oblasti adiktologie. Aby se zabránilo iteracím analýz existujících zpráv, bylo stanoveno několik obecných limitů a výběrových kritérií.

Tabulka 4: Kritéria pro zahrnutí studie

- zaměření na nelegální drogy
- typ studie: (kontrolované) klinické studie, randomizované kontrolované studie, metaanalýzy a systematické přehledy
- jazyk: publikováno v angličtině
- datum publikace: leden 2002 – červenec 2007

Výběr publikací byl proveden první analýzou abstraktů a plné znění textů bylo objednáno u pramenů považovaných za relevantní. V druhém kroku byly na základě úplného znění textů vyloučeny z analýzy další publikace. Obsahová analýza publikací o účinnosti intervencí byla zaměřena na výstupní kritéria, jako je abstinence od užívání drog (měřené výsledky testů moči nebo subjektivně uváděným užíváním nelegálních drog), snížení míry užívání nelegálních drog, závažnost abstinčních příznaků, délka pobytu a udržení v léčbě, dokončení léčby, bezpečnostní profily a doložené účinky v závislosti na dávce. Pro přípravu formuláře pro extrakci dat pro analýzu nedávné rešeršované literatury byl použit databázový program File-Maker. Výsledky dostupných zpráv a výsledky nedávno publikované literatury o účinnosti a efektivitě intervencí protidrogové léčby v Evropě jsou shrnuty v části věnované výsledkům. Komplexní popis výsledků pro jednotlivé adiktivní poruchy. Dále tyto přehledy údajů obsahují posouzení výchozí úrovně důkazů. Část věnovaná výsledkům je rozdělena po jednotlivých intervencích s výjimkou výsledků týkajících se farmakoterapií poruch souvisejících s opiáty a psychostimulancii, které jsou uspořádány podle indikace (například krizová intervence, léčba abstinčních příznaků, udržovací léčba a prevence relapsu).





ZAHRNUTÉ ZPRÁVY  
O ÚČINNOSTI A EFEKTIVITĚ  
INTERVENČÍ

**Kleber et al. (2006) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Substance Use Disorders. American Psychiatric Association (APA).**

Publikace „The Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders“ (Praktické pokyny pro léčbu pacientů s poruchami souvisejícími se zneužíváním látek), 2. vydání, vyšla v srpnu 2006 a sestavil ji kolektiv psychiatrů Americké psychiatrické asociace (APA). Praktické pokyny obsahují tři části (A, B a C). Část A, nazvaná „Treatment Recommendations for Patients with Substance Use Disorders“ (Doporučení pro léčbu pacientů s poruchami souvisejícími se zneužíváním látek), shrnuje a rozebírá klíčová doporučení pokynů. Tato část poskytuje také specifická doporučení pro léčbu poruch souvisejících s užíváním nikotinu, kokainu, respektive opioidů. Část B s názvem „Background Information and Review of Available Evidence“ (Výchozí informace a přehled dostupných důkazů) poskytuje přehled poruch souvisejících s užíváním látek, včetně obecných informací o jejich historii, přirozeném vývoji a epidemiologii a také strukturovaný přehled se syntézou dostupných důkazů. Na základě předchozích oddílů pak část C, nazvaná „Future Research Needs“ (Potřeby budoucího výzkumu), vymezuje ty oblasti, kde jsou pro klinická rozhodnutí nutné další údaje. Praktické pokyny APA byly vypracovány na základě „procesu pro vytváření metodických pokynů Americké psychiatrické asociace“ (APA Guideline Development Process), který stanoví specifikace vyhledávání pro podrobné komplexní přehledy literatury, aby bylo možné zjistit všechny relevantní randomizované klinické studie i klinické studie s méně rigorózním designem a případové řady, pokud důkazy z randomizovaných studií nejsou dostupné. Klíčové znaky všech vymezených studií, včetně zdroje financování, designu studie, velikosti vzorku, charakteristiky subjektů, charakteristika léčby a výstupů léčby, jsou přehledně uvedeny v tabulkách. Ve svých pokynech používá APA kódové označení (kterým rozlišuje kvalitu studie na [A] = dvojitě slepá randomizovaná kontrolovaná studie a [G] = např. případová zpráva), aby výslovně popsala povahu podpůrných důkazů. Při rešerších literatury byl uplatněn vysoce systematický přístup ke strategii vyhledávání a kritériím výběru studie. Druhé vydání publikace „The Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders“ (Praktické pokyny pro léčbu pacientů s poruchami souvisejícími se zneužíváním látek) Americké psychiatrické asociace je k dispozici na adrese [www.psych.org/public\\_info/libr\\_publ](http://www.psych.org/public_info/libr_publ).

**Rigter et al (2004) Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for Evidence Based Treatments and other Interventions. Utrecht (Niederlande): National Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute).**

Publikaci „The Treatment of Problematic Use of Drugs Report“ (Zpráva o léčbě problémového užívání drog) vydal v roce 2004 Národní institut pro duševní zdraví a závislosti (Trimbos Institute) jménem Národního monitorovacího střediska a pod záštitou nizozemského ministerstva zdravotnictví. Tato zpráva je výchozím přehledem, který má pomoci při tvorbě politiky, v praxi i vědeckém zkoumání, a poskytuje komplexní informace o možnostech léčby problémového užívání drog do roku 2004. Pro zajištění vysoké kvality analýzy bylo kontaktováno několik národních i mezinárodních odborníků. Úvod knihy podává přehled o konzumaci drog, potřebě léčby a terminologii a obsahuje informace o metodách sledování a hodnocení vědecké literatury. Hlavní část je rozdělena do oddílů podle látek (konopí, amfetaminy, kokain a opioidy). Zjištění jsou uvedena v krátkém shrnutí, dále následují možnosti farmakoterapie, psychosociální intervence a snižování škod. Tato zpráva se zabývá především randomizovanými kontrolovanými studiemi (RCT), avšak pokud pro nějaké téma žádné randomizované kontrolované studie nebyly nalezeny, byly vzaty v úvahu i studie s jiným designem. Všechny primární zdroje byly ohodnoceny podle důkazů: tři hvězdičky u nejlépe doložených důkazů,

dvě hvězdičky u průměrně doložených důkazů a jedna hvězdička v případě nějakých důkazů o účinnosti. Zpráva institutu Trimbos vycházela ze zjištění australské zprávy v roce 2001. Proto se strategie vyhledávání omezila na literaturu publikovanou v období 2001 až 2004, s výjimkou literatury o nových subjektech. Vyhledávání bylo prováděno v různých mezinárodních databázích, jako je například Cochrane Collaboration, PsychInfo, Medline/PubMed a Embase. V bibliografiích takto zjištěných dokumentů bylo ještě prováděno vyhledávání další literatury. Proběhl také screening obsahu více než 40 mezinárodních odborných časopisů. Publikace „The Treatment of Problematic Use of Drugs Report“ (Zpráva o léčbě problémového užívání drog) z roku 2004 je k dispozici na adrese <http://www.trimbos.nl/producten>.

**Simoens et al. (2002) The Effectiveness of Treatment for Opiate Dependent Drug Users. Aberdeen: University of Aberdeen.**

Zpráva o efektivitě léčby uživatelů závislých na opiátech, kterou vypracovalo oddělení efektivních intervencí při skotské vládě, vyšla v červnu 2000. Zpráva obsahuje vymezení, přehled a hodnocení efektivních a účinných postupů v prevenci, léčbě a rehabilitaci drogových závislostí a zabývá se potřebami jednotlivců a společnosti. Cílem zprávy je dále předat efektivní postupy založené na důkazech a hodnocení tvůrcům politik, vědcům i praktickým pracovníkům a podpořit organizace v provádění efektivních postupů vytvářením metodických pokynů pro správnou praxi, hodnotících nástrojů, kritérií financování a modelů poskytování služeb.

V systematickém vyhledávání databází, odborných časopisů a šedé literatury byly v období 1990 až 2002 zjištěny studie, jejichž subjekty byli klienti ve věku 18 a více let, kteří byli závislí na opiátech a byli v programech udržovací léčby, detoxikace nebo pobytové léčby. Pro hodnocení efektivnosti studií byly použity pokyny podle Cochrane Collaboration a Critical Skills Appraisal Programme (CASP). Metodická kvalita přehledových studií byla zkoumána z hlediska strategie vyhledávání, kritérií pro ne/zařazení do studie, designu a posouzení kvality primárních studií, počtu a období primárních studií, metody kombinování odhadů efektivnosti a možného zkreslení. Těžištěm primárních výstupů byla abstinence od opiátů, snížení míry užívání nelegálních opiátů, závažnost abstinence příznaků, délka pobytu a udržení v léčbě. Jelikož literatury o nákladové efektivitě bylo málo, byla uplatněna velmi obecná strategie vyhledávání, aby nedošlo k tomu, že nebudou zachyceny relevantní články. V systematickém vyhledávání elektronických databází byly uvažovány jakékoli studie z období 1990 až 2002, které zahrnovaly v nějaké formě ekonomické úvahy, s výjimkou těch, kde byla uvedena jen povrchní zmínka o nákladech nebo nákladové efektivitě bez podpůrných dat. Posouzení ekonomických hodnocení bylo prováděno na základě kontrolního seznamu bodů, jako je volba komparátoru, rozsah zahrnutých nákladů a přínosů, zdroje údajů o nákladech a výstupech, detailnost uváděných údajů o nákladech, použití diskontování a analýzy citlivosti ve vhodných případech a relevantnost výsledků pro Spojené království. Zpráva je k dispozici na adrese:

<http://www.drugmisuse.isdscotland.org/eiu/eiu.htm>.

**Berglund et al. (2003) Treating Alcohol and Drug Abuse. An Evidence-Based Review. Weinheim: Wiley-VCH.**

Zprávu o léčbě zneužívání alkoholu a drog vypracovali M. Berglund et al. v roce 2003. Cílem tohoto systematického přehledu bylo přezkoumat všechny publikované, randomizované kontrolované studie, posoudit závěry o účinnosti intervencí v oblasti konzumace alkoholu/drog a v oblasti problémů souvisejících s alkoholem/drogami. Zjištění týkající se léčby zá-

vislosti na alkoholu a drogách byla rozdělena do deseti částí a diferencována podle psychologické léčby a farmakoterapie. Literatura zahrnovala vyhledávané termíny, jako „alkohol“, „zneužívání látek“ a „RCT“, aby byla zajištěna detekce souvisejících článků v databázích Medline a Cochrane Library v období 1966 až 2000. Dále bylo provedeno ruční vyhledávání v seznamech odkazů uvedených v publikovaných člancích. Výsledky spočívají výhradně na randomizovaných a dvojité slepých kontrolovaných studiích. Publikaci *Treating Alcohol and Drug Abuse Review* lze objednat na adrese:

<http://www.wileyvch.de/publish/dt/books/highlights/3-527-30682-X/?sID=>

**Gossop et al. (2006) *Treating Drug Misuse Problems: Evidence of Effectiveness*. London: National Addiction Centre Maudsley Hospital Institute of Psychiatry King's College London.**

Zprávu nazvanou „The Treating Drug Misuse Problems: Evidence of Effectiveness Report“ (Léčba problémů souvisejících se zneužíváním drog: zpráva o důkazech efektivnosti) vydali v květnu 2006 M. Gossop et al. pod záštitou Národní agentury pro léčbu zneužívání látek (National Treatment Agency for Substance Misuse, NTA). Cílem zprávy bylo informovat příslušné orgány a poskytovatele léčby o stavu věci v oblasti protidrogové léčby prováděné na základě důkazů. Zpráva shrnuje důkazy mezinárodního výzkumu o efektivnosti protidrogové léčby. Je rozdělena do tří částí: farmakoterapie (se zvláštním zaměřením na opioidy), psychosociální intervence a všeobecnou část, která rozebírá další intervence, léčebné procesy, vícenásobnou a kombinovanou léčbu a otázky poskytování služeb. Publikace „The Treating Drug Misuse Problems: Evidence of Effectiveness Report“ je k dispozici na adrese:

<http://www.nta.nhs.uk/>.

**European Monitoring for Drugs and Drugs Addiction (EMCDDA) (2007) *Treatment of Problem Cocaine Use: A Review of the Literature*. Lisbon: EMCDDA.**

Přehled literatury o způsobech a efektivitě léčby užívání kokainu, včetně způsobů léčby duševních poruch u uživatelů cracku/kokainu, vydala agentura EMCDDA v květnu 2006. Publikace rozebírá různé stránky závislosti na kokainu, jako je epidemiologie užívání kokainu, vzorce užívání, sociální aspekty uživatelů kokainu, otázky tělesného, psychosociálního a duševního zdraví, rizikové faktory, léčba, prevence a konečně protidrogová politika zaměřená na kokain. Zpráva podává aktuální shrnutí výzkumu zaměřeného na přístupy k léčbě závislosti na kokainu a jejich efektivitu. Z pohledu výzkumu bylo cílem přezkoumat veškerou existující literaturu o užívání kokainu. Bylo provedeno vyhledávání v databázích, jako je Medline a PsychInfo, za období 2002 až 2006 (květen) se zadáním následujících klíčových výrazů: kokain, léčba, závislost. Dále bylo prováděno vyhledávání všech nalezených článků a byly zohledněny také zprávy z různých evropských výzkumných center. Z klinického pohledu byli dotazováni všichni účastníci projektu „Support for Cocaine and Crack Users in Europe“ (Podpora pro uživatele kokainu a cracku v Evropě, CocinEU) i další klíčoví představitelé jednotlivých názorových proudů a kliničtí specialisté v oboru závislosti na kokainu s ohledem na inovativní léčebné metody, které dosud nebyly publikovány. Přehled literatury je k dispozici na adrese:

<http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm?fuseaction=public.content&nnodeid=18945&tsLanguageiso=EN>

**UNODC (2002) Contemporary Drug Abuse Treatment – A Review of the Evidence Base. New York: United Nations Office on Drugs and Crime.**

Přehled současné léčby zneužívání drog vydal Úřad OSN pro drogy a kriminalitu (UNODC) v říjnu 2002 a je rozdělen na oddíly věnované detoxifikaci/stabilizační fázi léčby, fázi rehabilitace/prevence relapsu a efektivním složkám fáze rehabilitace/prevence relapsu. Publikace si klade za cíl stát se informačním zdrojem pro pracovníky v praxi a tvůrce politik. Přehled vychází především z randomizovaných studií a nekontrolovaných pozorovacích hodnocení léčby. Vyhledávání zdrojů bylo provedeno v elektronických databázích za období 1980 až květen 2002. Přehled je k dispozici online na adrese:  
[http://www.unodc.org/odccp/treatment\\_toolkit.html](http://www.unodc.org/odccp/treatment_toolkit.html).







DŮKAZY Z EVROPSKÝCH  
A MIMOEVROPSKÝCH ZEMÍ

## Úvod

Výsledky této zprávy vycházejí z výzkumu ve všech zemích s dostupnými údaji (v Evropě i mimo Evropu). Kvůli oddělení studií prováděných v členských státech Evropské unie od studií prováděných v ostatních evropských zemích nebo mimo Evropu byla u všech uvedených odkazů identifikována země původu. Počet zahrnutých odkazů byl pro každou kapitolu sečten a přiřazen jako důkaz z členského státu Evropské unie, z jiné evropské země nebo země mimo Evropu. Obvykle je uvedeno, zda byl výzkum prováděn v členských státech Evropské unie, přestože důkazy o efektivitě nejsou lokalizací dotčené studie ovlivněny. Obecně existují určité přehledy a systematické přehledy o efektivnosti protidrogové léčby prováděné výzkumnými pracovníky v zemích Evropské unie (EU) (např. Berglund et al., 2003, Rigter et al., 2004, Amato et al., 2007), avšak i tyto přehledy se zabývají výzkumem z celého světa.

## Shrnutí

Většina studií efektivity farmakologických a psychosociálních intervencí se provádí ve Spojených státech amerických (USA). Ve farmakologické části jsou dvě ze tří a v psychosociální části čtyři z pěti zahrnutých studií z oblasti mimo Evropu, především z USA. V případě několika farmakoterapeutických otázek (jako je použití opiátových antagonistů pro krizovou intervenci a prevenci relapsu, farmakoterapie u poruch souvisejících s psychostimulancii a konopím) a v případě většiny psychosociálních otázek (zvláště kognitivně-behaviorálních intervencí a contingency managementu) rovněž převažují důkazy z mimoevropských zemí, hlavně USA, ale také Austrálie. Na druhé straně farmakologický výzkum z členských států Evropské unie představuje špičku ve výzkumu uplatnění nových látek v udržovací léčbě poruch souvisejících s užíváním opioidů (jako je například perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním – slow-release oral morphine, SROM) a diacetylmorfin (heroin)).

Přehled základních údajů 1: Zařazené studie

hlavní body
většina studií efektivity farmakologických a psychosociálních intervencí se provádí ve Spojených státech amerických (USA)
silná stránka výzkumu v oblasti drog v Evropské unii spočívá v diverzifikaci udržovací léčby poruch souvisejících s užíváním opiátů
údaje o výzkumu všech psychosociálních intervencí pocházejí převážně ze zemí mimo Evropu

## Podrobné výsledky

Většina studií zahrnutých do farmakologické části tohoto přehledu proběhla mimo Evropu. Celkově byly mimo Evropu realizovány dvě ze tří studií, přičemž pozornost zasluhují některé odlišnosti v několika kapitolách. Ve výzkumu léčby poruch souvisejících s užíváním psychostimulancí a kanabinoidů výrazně převažují důkazy z mimoevropských zemí. Ze 74 převážně randomizovaných klinických studií a ostatních klinických studií, jež byly zařazeny do kapitoly o farmakologii poruch souvisejících s užíváním psychostimulancí, proběhlo 64 mimo Evropu (tab. 6).

Podobně také kapitola o farmakoterapii poruch souvisejících s konopím podává velmi podobný obrázek, i když počet zařazených odkazů je menší: mimo Evropu proběhlo šest ze sed-

mi studií. Dále se uskutečnily mimo Evropu všechny zařazené studie krizové intervence a většina studií prevence relapsu (třináct z dvaceti) u poruch souvisejících s užíváním opiátů.

Vyváženější situace je patrná u farmakoterapeutické detoxikace a udržovací léčby poruch souvisejících s užíváním opiátů (tab. 5). Co se týká zavádění nových látek pro léčbu poruch souvisejících s užíváním opiátů (jako je například SROM, diamorfin), probíhá hlavní výzkum v členských státech Evropské unie. Většina studií psychosociálních intervencí pochází z mimoevropských zemí, především USA, ale také Austrálie. Zvláště u kognitivně-behaviorálních intervencí a contingency managementu nejsou téměř žádné důkazy z členských států Evropské unie, zatímco u jiných intervencí je situace více vyvážená (tab. 7).

Tabulka 5: Počet zařazených studií a místo jejich původu: farmakoterapie poruch souvisejících s opioidy

kapitola/cíl	počet zařazených studií			
	celkem	EU	Evropa	mimo Evropu
krizová intervence opiátovými antagonisty	12	–	–	12
detoxifikace metadonem	19	13	–	6
detoxifikace buprenorfinem	19	6	–	13
detoxifikace $\alpha$ 2-adrenergními agonisty	11	2	1	8
detoxifikace buprenorfinem – naloxonem	4	–	–	4
detoxifikace kodeinem/dihydrokodeinem	1	1	–	–
udržovací léčba metadonem	22	6	–	16
udržovací léčba buprenorfinem	19	8	–	11
udržovací léčba buprenorfinem + naloxonem	6	1	–	5
udržovací léčba kodeinem/dihydrokodeinem	2	1	–	1
udržovací léčba morfinem s pomalým uvolňováním	6	5	v	1
udržovací léčba diacetylmorfinem (heroinem)	7	6	–	1
prevence relapsu opiátovými antagonisty	20	5	1	13

Tabulka 6: Počet zařazených studií a místo jejich původu: farmakoterapie poruch souvisejících s psychostimulancii a kanabinoidy

kapitola/cíl	počet zařazených studií			
	celkem	EU	Evropa	mimo Evropu
poruchy související s užíváním stimulantů – detoxikace	4	1	–	3
poruchy související s užíváním stimulantů – substituce	15	3	–	12
poruchy související s užíváním stimulantů – abstinence	55	6	–	49
poruchy související s užíváním kanabinoidů	7	1	–	6

Tabulka 7: Počet zařazených studií a místo jejich původu: psychosociální intervence pro léčbu drogové závislosti

kapitola/cíl	počet zařazených studií			
	celkem	EU	Evropa	mimo Evropu
kognitivně-behaviorální terapie (CBT)	15	1	–	14
motivační rozhovory (MI)	18	8	–	10
community reinforcement approach (CRA)	4	3	–	1
contingency management (CM)	31	3	–	28
cue exposure (CET)	5	3	–	2
psychodynamické a interpersonální terapie	5	1	–	4
poradenství	9	3	–	6
skupinové poradenství	4	2	–	2
dvanáct kroků a další svépomocné terapie	3	1	–	2
terapeutické komunity (TC)	2	1	–	1
ostatní skupinové a rodinné terapie	6	3	–	3



VÝSLEDKY

**6/1/1 Farmakologické přípravky pro léčbu poruch souvisejících s užíváním opioidů**

Celosvětová roční prevalence<sup>1</sup> užívání opioidů se odhaduje kolem 0,4 % (Úřad OSN pro drogy a kriminalitu, 2005), s výraznými regionálními rozdíly: zatímco roční prevalence v Evropě se pohybuje v rozmezí od 0,2 % v Řecku, Polsku a Nizozemsku po 0,8 % v Itálii a Spojeném království (Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogové závislosti, 2005), ve Spojených státech amerických je kolem 0,4 % (Národní institut pro zneužívání drog, 2005) a v Číně 1,2 % (Tang et al., 2006). V Kanadě je roční prevalence přibližně 0,4 % (Fischer et al., 2006). Závislost na opioidech je spojena se závažnými poruchami tělesného zdraví – především s infekcemi virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) a virem hepatitidy typu C (HCV) – v důsledku nitrožilního užívání a se závažným poškozením v oblasti sociální, psychologické a fyzické v důsledku nelegálnosti drogy a chronické povahy poruchy. Závislost na opioidech je chronické, recidivující onemocnění, za jehož příčiny se považuje kombinace genetických faktorů, faktorů vyvolaných drogami a faktorů prostředí<sup>2</sup> (Hser et al., 2001; Leshner, 1997; McLellan, 2002). Léčba závislosti na opioidech proto může mít různé cíle, podle zdravotní situace a léčebné dráhy pacienta (tab. 8).

Tabulka 8: Situace a související cíle protidrogové léčby

léčebná situace	cíl léčby
krizová intervence	bezprostřední přežití
léčba	léčba orientovaná na abstinenci zaměřená na stabilní abstinenci a konečné vyléčení ze závislosti
péče	udržovací léčba směřující ke snížení míry užívání nelegálních drog a delikvence související s drogami vedoucí v konečném důsledku ke zlepšení zdraví a sociálního fungování
prevence relapsu	psychosociální nebo farmakologická podpora po detoxikaci k zajištění abstinence

Pro léčbu závislosti na opioidech je k dispozici řada farmakologických intervencí. I přes jejich různé zaměření mají všechny tyto intervence společný cíl zlepšit zdraví a sociální fungování a snížit drogovou kriminalitu a obtěžování veřejnosti. Klíčové znaky farmakologických intervencí představují společné účinky různých drog na nervové okruhy. V procesu závislosti byla vymezena různá stadia, mnohdy označovaná výrazy jako zahájení, pokračování [drogové dráhy], abstinence a relaps. Úloha těchto různých procesů a souvisejících neurotransmiterů a jejich interakcí je zásadní pro pochopení všech terapeutických strategií. Například lze blokovat proces odměny, nahradit nelegální drogy jinými, méně škodlivými nebo méně návykovými látkami, zajistit prevenci nebo snížení hyperaktivity na stresové ose nebo lze obnovit rovnováhu mezi různými nervovými systémy. V současnosti dostupné látky pro léčbu závis-

1 = celkový počet případů onemocnění v populaci v dané době

2 Prostředí, v němž lidé žijí, výrazně ovlivňuje jejich postoje a chování ohledně užívání drog.

losti na opioidech zahrnují úplné agonisty receptorů  $\mu$  (např. metadon), kombinované částečné agonisty receptorů  $\mu$  / antagonisty receptorů  $\kappa$  (např. buprenorfin, samotný nebo v kombinaci s nějakým antagonistou opioidních receptorů, jako je naltrexon), opioidní antagonisty (např. naltrexon) a  $\alpha 2$ -adrenergní agonisty (např. klonidin, lofexidin) (tab. 9).

Tabulka 9: V Evropě schválené látky pro léčbu poruch souvisejících s užíváním opiátů

receptor–typ	látko	indikace
úplný agonista receptorů $\mu^1$	– metadon – morfin – kodein/dihydrokodein	– detoxifikace – udržovací léčba
částečný agonista receptorů $\mu^2$ / antagonisto receptorů $\kappa^3$	– buprenorfin	– detoxifikace – udržovací léčba
antagonista opioidních receptorů	– naltrexon – naloxon	– krizová intervence/prevence – abstinenci léčba
$\alpha 2$ -adrenergní agonista	– klonidin – lofexidin	– detoxifikace

1 Úplní agonisté vykazují afinitu vůči receptoru a vážou se na receptor, přičemž na tomto receptoru dosahují plné účinnosti.

2 Částeční agonisté se rovněž vážou na daný receptor a aktivují jej, avšak na tomto receptoru mají pouze částečnou účinnost.

3 Receptorový *antagonista* je droga, která po obsazení receptoru sama nevyvolává biologickou odezvu, ale blokuje nebo snižuje odezvu vyvolané agonistou. Antagonisté mají afinitu na receptory, ale nejsou na příslušný receptor účinné.

## Látky pro léčbu poruch souvisejících s užíváním opioidů

### Metadon

Metadon je syntetický opioid působící jako efektivní agonista opioidních receptorů  $\mu$  s vysokou biologickou dostupností při perorálním podání a relativně dlouhým terminálním poločasem vylučování. Proto se metadon používá v medicíně zvláště při detoxifikaci od opioidů a udržovací léčbě závislosti na opioidech a v současnosti je lékem první volby při udržovací léčbě agonisty ve většině evropských zemí (EMCDDA, 2006).

### Buprenorfin

Buprenorfin, částečný agonista receptorů  $\mu$  a antagonisto receptorů  $\kappa$ , je polosyntetický opioid s dlouhou dobou působení a běžně se používá jako lék při abstinenci a udržovací léčbě pacientů závislých na opioidech. Buprenorfin vyvolává subjektivní účinky podobné agonistům a dlouhodobé terapeutické působení umožňuje podávat ho méně než jedenkrát denně. Buprenorfin existuje ve formě roztoku nebo tablety, přičemž léková forma roztoku má dlouhou biologickou dostupnost. Zatímco však jedna nedávná randomizovaná kontrolovaná studie nasvědčuje tomu, že v případě tablet mohou být nezbytné poněkud vyšší dávky, jiná randomizovaná kontrolovaná studie ukázala, že míra abstinenci příznaků nebo užívání nelegálních opioidů nemá souvislost s dávkou, lékovou formou ani hladinou buprenorfinu v plazmě (Chawarski et al., 2005; Compton et al., 2006). Pacienti podle všeho dávají před-

nost sublingválnímu podání, které je oproti intramuskulárnímu podání buprenorfinu zřejmě spojeno s významným zlepšením v dokončení léčby (Gandhi et al., 2003; Soeffing a Rastegar, 2007). Výsledky klinických studií je však třeba interpretovat obezřetně. Při sublingvální aplikaci je resorpce zpočátku rychlá a maximální hladiny v plazmě je dosaženo 60 až 90 minut po podání.

Nejnovějším vývojem je depotní injekce buprenorfinu, která může nabídnout efektivní možnosti v léčbě závislosti na opioidech a zlepšit průběh léčby při minimalizaci rizika, že pacient léčbu nebude dodržovat nebo že lék zcizí k nelegálním účelům (Sigmon et al., 2006). Zatímco ve většině zemí je první volbou při léčbě závislosti na opioidech metadon, ve Francii se pro tuto indikaci používá primárně buprenorfin, protože je běžně dostupný všeobecným praktickým lékařům, kteří jej mohou předepisovat a léčit osoby závislé na opioidech v prostředí ordinace. Buprenorfin může být alternativou pro ty pacienty závislé na heroinu, pro něž metadon v odpovídajících dávkách zřejmě není přínosný<sup>3</sup>.

### Kombinace buprenorfinu a naloxonu

Buprenorfin se obecně podává ve formě sublingvální tablety, a proto musí být rozpustný ve vodě. V důsledku toho lze tablety buprenorfinu rozpustit a aplikovat injekčně a toto zneužívání je hlášeno z několika zemí, především ze zemí, kde preskripce probíhá v běžných ordinacích (Varescon et al., 2002). Kvůli tomuto potenciálu zneužití se zájem obrátil k vývoji tablety obsahující jak buprenorfin (s dobrou biologickou dostupností při perorálním podání), tak naloxon (s nízkou biologickou dostupností při perorálním podání). Tato kombinovaná tableta buprenorfinu/naloxonu by při sublingválním podání měla vyvolat účinek buprenorfinu, zatímco při rozpuštění tablety a injekční aplikaci vyvolá příznaky abstinence od opioidů. Tyto předpoklady byly potvrzeny v několika experimentálních studiích, které naznačily, že kombinace buprenorfinu/naloxonu v poměru 4 : 1 skutečně má nízký potenciál zneužití (Stoller et al., 2001), avšak rovnocennou účinnost z hlediska snižování míry užívání nelegálních opioidů a bažení (Fudala et al., 2003). Je však třeba poznamenat, že přidaná hodnota této (dražší) kombinace nebyla prokázána v běžném klinickém prostředí. Kombinace buprenorfinu a naloxonu je srovnatelná se samotným buprenorfinem, co se týká snižování míry užívání nelegálních opioidů a bažení, a skutečně má nižší potenciál zneužití (Kleber et al., 2006).

### Levo- $\alpha$ -acetylmetadol (LAAM)

Levometadyl acetát, známý též jako levo- $\alpha$ -acetylmetadol (LAAM), je syntetický opioid, strukturou podobný metadonu. Díky svým aktivním metabolitům má dlouhou dobu působení. U léčby pomocí LAAM byla zjištěna souvislost s torsade de pointes (TdP), potenciálně smrtelnou formou arytmií, a léčba pomocí LAAM proto byla v Evropě pozastavena. Účinnost LAAM je v této zprávě pouze shrnuta.

### Kodein/dihydrokodein

Kodein je analgetikum dostupné ve formě tablet, roztoku k perorálnímu podání a injekce. Kodein je povolen pro udržovací léčbu pouze v Německu, kde byla popsána účinnost srovnatelná s metadonem (Krausz et al., 1998). Podávání kodeinu je považováno za bezpečné, i když klinické studie jeho účinnosti jsou vzácné. V porovnání s dalšími opiátovými agonisty má dihydrokodein (DHC) kratší biologickou dostupnost a mnohem menší afinitu na opioidní receptory  $\mu$ , což vyžaduje podávání častěji než jedenkrát denně.

3 Pro tuto druhou indikaci nejsou k dispozici žádná empirická data.



### Morfin s pomalým uvolňováním v perorálním podání (SROM, slow release oral morphine)

Morfin s pomalým uvolňováním v perorálním podání (SROM) působí jako agonista na receptoru  $\mu$  a dlouhá doba působení umožňuje administraci jednou denně. SROM je povolen pro udržovací léčbu závislosti na opioidech v několika málo evropských zemích<sup>4</sup> (EMCDDA, 2007).

### Heroin/diacetylmorfin

Někteří klienti nemají z udržovací léčby metadonem nebo buprenorfinem přínos a nadále užívají nelegální drogy a dopouštějí se trestného jednání. Léčit takové klienty je mimořádně obtížné. Navíc i přes značné rozšíření udržovací léčby v devadesátých letech 20. století zůstává úmrtnost vysoká a poklesla jen mírně (Raschke et al., 2000; Rathod et al., 2005). Tyto skutečnosti vyvolaly diskuzi o úpravě udržovací léčby a vedly k otázce, zda je efektivní preskripce heroinu, zvláště u pacientů, kteří léčbu předčasně ukončili nebo kteří během léčby nadále užívají nelegální opioidy. Heroin (diacetylmorfin, diamorfin) je polosyntetický opioid syntetizovaný z morfinu, který působí na endogenní opioidní receptory  $\mu$ . Heroin prostupuje hematoencefalickou bariérou, k čemuž dochází brzy po vstupu drogy do žilního řečiště. Jakmile se heroin dostane do mozku, rychle metabolizuje odstraněním acetylové skupiny na morfin, a je tudíž znám jako prodroga. Je to však molekula morfinu, která se pak naváže na opioidní receptory a vyvolává subjektivní účinky heroinového opojení. Heroin lze aplikovat několika různými způsoby, mimo jiné šňupáním a nitrožilně. Užívat se dá také kouřením, přičemž jsou vdechovány výpary, které se z něj po zahřátí uvolňují.

### $\alpha 2$ -adrenergní agonisté

Centrálně působící  $\alpha 2$ -adrenergní blokátory, jako je klonidin-hydrochlorid a lofexidin, jsou předepisovány tradičně jako antihypertenziva, byly však nově zdokonaleny a užívají se pro zvládnání abstinenčních příznaků u pacientů podstupujících detoxifikaci od opioidů.  $\alpha 2$ -adrenergní agonisté snižují symptomy spojené s abstinencí od opioidů, jako je například zimnice, pocení, žaludeční křeče, průjem, svalové bolesti, výtok z nosu a očí.  $\alpha 2$ -adrenergní agonisté nejsou opiáty, a proto nevytvářejí závislost. Navíc samy nevyvolávají abstinenční příznaky.

### Naltrexon/Naloxon

Opioidní antagonisté blokují opiátový efekt, brání nástupu euforie vyvolané opioidy a nemají žádný potenciál zneužití. Naltrexon, opiátový antagonist s dlouhou dobou působení, se používá v udržovací farmakoterapii osob, u nichž proběhla úplná detoxifikace od heroinu, a používá se také pro rychlou detoxifikaci, po níž následuje léčba naltrexonem při perorálním podávání po dobu až dvanácti měsíců kvůli prevenci relapsu.

Naloxon je neselektivní krátkodobě působící kompetitivní antagonist opiatových receptorů s mimořádně vysokou afinitou na opiátové receptory  $\mu$  v centrální nervové soustavě (největší nervové soustavy, která má spolu s periferní nervovou soustavou zásadní úlohu v řízení lidského chování). Naloxon vede k rychlé blokádě těchto receptorů, což často vyvolává rychlý nástup abstinenčních příznaků, a proto je indikován k akutní léčbě respirační deprese způsobené

<sup>4</sup> v Rakousku, Bulharsku a Slovinsku

bené předávkováním opioidy. Naloxon navíc působí jako antagonist, i když s nižší afinitou, na opiatových receptorech  $\kappa$  a  $\delta$ .

## 6/1/1/1 Krizová intervence

### Použití naloxonu a naltrexonu pro krizovou intervenci

Do této kapitoly bylo zařazeno všech sedm studií (včetně jedné randomizované kontrolované studie) a pět přehledů, všechny provedené mimo Evropu, především ve Spojených státech.

#### Úvod

Předávkování heroinem je jednou z hlavních příčin úmrtí osob závislých na heroinu (Sporer, 2003) a nefatální předávkování osob závislých na opioidech má vysokou prevalenci (Warner-Smith et al., 2001). Jedna studie ukázala, že u 23–33 % injekčních uživatelů heroinu došlo za poslední rok k nefatálnímu předávkování a 43 % bylo za poslední rok svědkem předávkování heroinem u jiného uživatele (Sporer, 1999).

#### Shrnutí výsledků

Krátkodobě působící opioidní antagonist naloxon je efektivní při léčbě pacientů s předávkováním. Dlouhodobější užívání opiatových antagonistů však může vést ke snížení tolerance opioidů, a tím ke zvýšení rizika předávkování.

Přehled základních údajů 2: Možnosti farmakologické léčby u krizové intervence

hlavní body	síla důkazů
naloxon je efektivní látkou při léčbě respirační deprese a kómatu v důsledku předávkování	***
dlouhodobější užívání naltrexonu může zvýšit riziko předávkování	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

#### Podrobné výsledky

Krátkodobě působící opiatový antagonist naloxon je považován za efektivní látku při léčbě respirační deprese a kómatu u předávkovaných pacientů (Kaplan et al., 1999). Tato skutečnost vyvolala diskuzi o nové strategii ke snížení rizika předávkování, a to tím, že naloxon by měl závislý uživatel k dispozici doma k podání druhou osobou, aby se zabránilo smrtelnému předávkování (Baca a Grant, 2005; Lagu et al., 2006; Sporer, 2003). Ve prospěch tohoto doporučení svědčí nedávná studie, která ukazuje, že zvláště uživatelé drog, u kterých už někdy došlo k předávkování, naloxon jinému uživateli v případě předávkování ochotně podají (Lagu et al., 2006).

Neexistují žádné důkazy, které by nasvědčovaly tomu, že podkožní nebo nitrosvalová aplikace jsou oproti nitrožilnímu podání naloxonu horší (Clarke, 2001), přičemž nazální aplikace jako další způsob podání je podle všeho srovnatelně efektivní jako nitrožilní aplikace (Barton et al., 2005). Jiné studie zkoumaly preventivní účinek depotní formy naltrexonu s prodlouženým uvolňováním, přičemž první zjištění svědčí o klinické účinnosti prevence předávkování opioidy (Hulse et al., 2005).

Jelikož období abstinence může vést ke snížení tolerance a je prokázáno, že představuje zvláště rizikové období, je nejlepší prevencí předávkování heroinem účast v udržovací léčbě s podáváním opioidů. Všechny osoby závislé na opioidech, které se rozhodnou pro abstinenci léčbu, je třeba seznámit s tím, že po období abstinence je riziko předávkování zvláště vysoké. To platí především tehdy, jestliže abstinence bylo dosaženo dočasně pomocí udržovací léčby dlouhodobě působícím opiátovým antagonistou naltrexonem. Dlouhodobější užívání naltrexonu může vyvolat nadměrnou citlivost opiátových receptorů  $\mu$  a zvýšení rizika předávkování (Lesscher et al., 2003). Digiusto et al. (2004) prokázali, že předávkování účastníků studie léčených naltrexonem po ukončení léčby je osmkrát častější než u pacientů, kteří absolvovali léčbu agonisty. V nedávné době Gibson et al. (2007) zjistili, že riziko úmrtí na předávkování v souvislosti s perorálně podávaným naltrexonem je podle všeho vyšší než v souvislosti s léčbou metadonem. Tyto výsledky vyvolávají otevřenou diskusi o perorálně podávaném naltrexonu z hlediska rizika úmrtí v důsledku předávkování.

### **6/1/1/2 Farmakoterapie abstinence/detoxifikace od opioidů**

Abstinenci nebo detoxifikační léčba je nezbytným krokem k zahájení následné bezdrogové léčby a během detoxifikace mohou být ke zvládnutí abstinenci příznaků užívány různé farmakologické látky, včetně (částečných/úplných) opiátových agonistů (např. metadonu, buprenorfinu), opiátových antagonistů (např. naltrexonu) a  $\alpha 2$ -adrenergických agonistů (např. klonidinu). Hlavním cílem farmakoterapie během detoxifikace je zmírnit závažnost příznaků abstinence od opioidů, aby se zabránilo zbytečnému utrpení pacienta a medicínským komplikacím (např. epileptickým záchvatům), a také zvýšit motivaci pacienta k pokračování v léčbě (Gonzalez et al., 2004). Různé Cochranovy přehledy o detoxikaci nasvědčují tomu, že nejvíce prověřenou strategií detoxikace pacientů závislých na heroinu je náhrada nelegálního krátkodobě působícího opioidu dlouhodobě působícím opiátovým agonistou metadonem, jehož dávky jsou postupně snižovány, až je podávání nakonec úplně ukončeno (Amato et al., 2005). Proces a výsledek dlouhodobě snižovaných dávek opiátového agonisty lze zlepšit doplňkovou preskripční blokátorem kalciového kanálu, jako je např. nimodipin (Jimenez-Lerma et al., 2002), zatímco doplňková preskripce amantadinu (antivirového léku užívaného také jako antiparkinsonikum) podle všeho efektivitu snižování dávek metadonu u pacientů závislých na heroinu nezlepšuje, ať už se jedná o pacienty s komorbidní závislostí na kokainu nebo bez této komorbidity (Perez de los Cobos et al., 2001).

### **Metadon jako detoxifikační látka (včetně metadonové redukční léčby)**

Do této kapitoly bylo zařazeno sedm systematických přehledů (šest z nich z členských států EU), dvě randomizované kontrolované studie (jedna z členského státu EU), čtyři další studie (tři z členských států EU) a šest přehledů (tři z členských států EU).

## Úvod

Metadon je opiátový agonista, jehož použití v detoxifikační léčbě je v Evropě nejrozšířenější. Detoxifikační léčba metadonem se obvykle provádí podle lineárního schématu s rovnoměrným snižováním dávek. Snižování dávek metadonu se v současné době považuje za standardní detoxifikační přístup a i přes nízkou míru retence v léčbě je většina pacientů v Evropě léčena ambulantně (Gossop, 2006).

## Shrnutí výsledků

Existují důkazy, že detoxifikační léčba s postupným snižováním dávek metadonu je spojena s odpovídající úspěšností dokončení abstinence, snížením abstinčních příznaků na snesitelnou míru a s minimálními nepříznivými účinky. Určení míry rychlosti snižování dávek metadonu klinickým pracovníkem namísto pacientem je spojeno s větším snižováním dávek. Účinnost metadonu v detoxifikační léčbě je v porovnání s účinkem metadonu v udržovací léčbě omezená. Počet případů předčasně ukončené detoxifikační léčby metadonem zůstává vysoký, zvláště v ambulantním prostředí oproti pobytové léčbě. Bez ohledu na zjištění týkající se metadonu a  $\alpha 2$ -adrenergických agonistů v jedné nedávné randomizované kontrolované studii, ukazuje současný systematický Cochranův přehled, že metadon má lepší výsledky než jiní opioidní agonisté z hlediska úspěšnosti dokončení léčby a že pacienti vykazovali menší abstinční příznaky.

Přehled základních údajů 3: Metadon jako detoxifikační látka

hlavní body	síla důkazů
detoxifikace od opioidů pomocí metadonu ve snižovaných dávkách vede ke snížení abstinčních příznaků a zvýšení úspěšnosti dokončení léčby ve srovnání s placebem	****
ve srovnání s jinými opiátovými agonisty vykazuje metadonová detoxifikace lepší výsledky z hlediska úspěšnosti dokončení léčby a menší závažnosti abstinčních příznaků	****
programy metadonové detoxifikace s pevně daným schématem mohou vést k vyšší úspěšnosti dokončení léčby než programy metadonové detoxifikace s flexibilním schématem	?
****	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
***	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

## Podrobné výsledky

Metadon je popisován jako nejefektivnější farmakoterapeutická látka v současnosti používaná při detoxifikaci (Kreek, 2000) a detoxifikační léčba s postupným snižováním dávek metadonu vykazuje méně závažné abstinční příznaky a menší počet případů předčasně ukončené léčby než placebo (Amato et al., 2007). U mnoha pacientů však dochází k relapsu užívání heroinu a v porovnání s metadonovou udržovací léčbou vede metadonová detoxifi-

kační léčba k vyššímu počtu případů předčasně ukončené léčby, přestože vliv na poměrné zastoupení pozitivních vzorků moči zůstává u obou léčebných modalit vysoký (Amato et al., 2007; Kleber et al., 2006; Simoens et al., 2002). Kvůli nevalným výsledkům léčby zvláště u přístupů založených na rychlé detoxifikaci (např. snižování dávek o 10 % za týden), při nichž dochází k přerušování snižování dávek, užívání nelegálních drog a nástupu abstinčních příznaků, se doporučuje pozvolné snižování dávek metadonu (například 3 % za týden) (Kleber et al., 2006).

Metadonová redukční léčba jako zvláštní forma dlouhodobé metadonové detoxifikační léčby má obdobné rysy jako léčba s postupným snižováním dávek metadonu (Gossop, 2006). Podobně i její výsledky jsou analogické výsledkům programů metadonové udržovací léčby. Jelikož plánované snižující se dávky dostávaly pouze dvě třetiny pacientů v metadonové redukční léčbě<sup>5</sup>, metadonová redukční léčba mnohdy není realizována tak, jak by měla (Gossop, 2006). Dokonce i v případech, kdy je metadonová redukční léčba realizována tak, jak má být, zůstávají výsledky nevalné, a to zvláště ve srovnání s metadonovou udržovací léčbou z hlediska snižování míry užívání nelegálních opioidů a trestného jednání (Gossop, 2006).

Vyšší dávky metadonu (60 mg) u pomalé detoxifikace byly potvrzeny jako efektivnější než nižší dávky (20 mg) z hlediska udržení pacienta v léčbě (Berglund et al., 2003). Také metadonové programy s pevně daným schématem snižování dávek než programy s flexibilním schématem, možná kvůli sníženým průměrným dávkám ve skupině s flexibilním režimem (Simoens et al., 2002). Jiná zpráva však nezjistila žádné rozdíly mezi výsledky programů s pevnou a flexibilní průměrnou dávkou (Gossop, 2006). Pacienti, kteří jsou informováni o schématu snižování dávek metadonu, mají lepší výsledky než neinformovaní pacienti, i když pacienti nedosahují lepších výsledků, jestliže si sami řídí schéma dávek podle sebe (Gowing et al., 2001; Kleber et al., 2006; Rigter et al., 2004). Jedna zpráva o efektivnosti zjistila, že detoxifikace s postupným snižováním dávek metadonu má vyšší pravděpodobnost úspěšného dokončení, jestliže je schéma naplánováno tak, aby proběhlo v krátkém časovém období (21 dnů nebo méně) (Gowing et al., 2001).

Ve srovnání s ostatními opiátovými agonisty vykazoval metadon lepší výsledky z hlediska úspěšnosti dokončení léčby a menší závažnosti abstinčních příznaků (Amato et al., 2004). Různé zprávy o efektivitě léčby prokázaly, že potenciál metadonu zmírňovat abstinční příznaky je stejný jako u  $\alpha$ 2-adrenergických agonistů, jako je klonidin nebo lofexidin (Berglund et al., 2003; Rigter et al., 2004) a že nízké dávky metadonu jsou podle zjištění stejné jako klonidin v efektivitě potlačování abstinčních příznaků (Gowing et al., 2001; Kleber et al., 2006). Ve srovnání s pacienty léčenými metadonem však pacienti léčení klonidinem měli vyšší pravděpodobnost předčasného ukončení léčby, možná kvůli tomu, že opioidní agonisté potlačují abstinční příznaky na začátku léčby (Kleber et al., 2006). Mezi klonididem a nízkými dávkami metadonu nebyly z hlediska abstinčních příznaků zjištěny žádné rozdíly, avšak pacienti léčení klonidinem mají tendenci předčasně ukončovat léčbu oproti pacientům léčeným metadonem (Gowing et al., 2001; Kleber et al., 2006). Nedávná randomizovaná kontrolovaná studie však zjistila, že pacienti randomizovaní do skupiny s lofexidinem + naloxonem měli před relapsem delší období abstinence než pacienti, kteří dostávali metadon (McCambridge et al., 2007). Navíc pacienti léčení lofexidinem měli vyšší pravděpodobnost dokončení deto-

5 postupné snižování dávek metadonu v čase

xifikace a vyšší pravděpodobnost abstinence od opiátů po pěti měsících než pacienti detoxifikovaní metadonem. Tato zjištění byla shledána jako konzistentní s výsledky dřívějších studií, které vykazovaly rychlejší ústup abstinence příznaků po lofexidinu ve srovnání s metadonovou detoxifikací (McCambridge et al., 2007). V důsledku několika významných omezení je však nutné tato nedávná zjištění interpretovat obezřetně a nejnovější Cochranův přehled nezjistil mezi metadonem a adrenergními agonisty žádné statisticky významné rozdíly (Amato et al., 2005).

Analýza jednotlivých studií v systematickém přehledu ukázala, že pacienti detoxifikovaní metadonem mají méně vedlejších účinků a abstinence příznaků než pacienti léčení adrenergními agonisty. Zejména rané abstinence příznaky byly lépe kontrolovány metadonem než lofexidinem (Amato et al., 2005). Tyto výsledky korelují s dřívějšími tvrzeními, že metadonová léčba je efektivnější než léčba  $\alpha$ 2-adrenergními agonisty z hlediska udržení pacienta v léčbě a míry relapsu a poskytuje lepší bezpečnostní profil (Amato et al., 2004).

Jedna zpráva o efektivnosti uvedla, že kombinace metadonu a nimodipinu, blokátor kalciového kanálu dihydropyridin, může zlepšit výsledky léčby, avšak žádná klinická studie tato zjištění nepotvrdila (Rigter et al., 2004). Buspiron, azipiron používaný především jako anxiolytikum, podávaný vedle metadonu, může vést k rychlejšímu a častějšímu snižování dávek metadonu, avšak k potvrzení této hypotézy bude třeba více studií (Buydens-Branchey et al., 2005).

Existují důkazy, že závažnost abstinence příznaků při snižování dávek metadonu lze snížit různými psychosociálními opatřeními, mezi něž patří dobrá informovanost pacientů (Green a Gossop, 1988), contingency management (Hall et al., 1979) nebo poradenství (Rawson et al., 1983). Cochranův přehled zjistil, že psychosociální léčba nabízená vedle nějakého farmakologického detoxikačního programu je efektivní z hlediska úspěšnosti dokončení léčby, výsledků při následné kontrole a dodržování léčby (Amato et al., 2004).

Kleber et al. (2006) uvádějí, že kombinace farmakologické léčby s behaviorálními a psychosociálními přístupy zvyšuje účinnost (Kleber, 2003). Nedávný Cochranův přehled zjistil pouze jedinou randomizovanou kontrolovanou klinickou studii porovnávající ambulantní a pobytovou detoxifikační léčbu od opioidů, přičemž naznačil, že detoxifikace od opioidů v lůžkových zařízeních je o něco málo efektivnější, avšak dostupné výzkumné podklady zůstávají omezené (Day et al., 2007).

### **Buprenorfin jako detoxifikační látka**

Z devatenácti studií zařazených do této kapitoly je třináct z mimoevropských zemí: pět systematických přehledů (dva z nich z členských států EU), šest randomizovaných kontrolovaných studií (dvě z členských států EU), pět dalších studií (jedna z členského státu EU) a dva přehledy (jeden z členského státu EU).

#### *Úvod*

Částečný agonista receptorů  $\mu$  a antagonist receptorů  $\kappa$  buprenorfin je látkou v Evropě běžně užívanou k detoxifikační léčbě pacientů závislých na opiátech. Stejně jako v případě metadonu probíhá detoxifikační léčba buprenorfinem ve schématu lineárně snižovaných dávek s rovnoměrným snižováním.

### Shrnutí výsledků

Buprenorfin má podle všeho podobnou účinnost jako metadon ve snižovaných dávkách při detoxifikaci od opioidů, při obdobné efektivitě ve zmiřování abstinčních příznaků a v úspěšnosti dokončení detoxifikační léčby. V porovnání s klonidinem vykazuje buprenorfin vyšší efektivitu přinejmenším v managementu abstinčních příznaků a má méně nepříznivých účinků. Proto se jako efektivní strategie při detoxifikaci pacientů závislých na opioidech ukázala náhrada heroínu buprenorfinem ve snižovaných dávkách s následnou preskripcí  $\alpha 2$ -adrenergních agonistů (např. klonidinu nebo lofexidinu) ke snížení abstinčních symptomů (Gowing et al., 2004; Gowing et al., 2004a).

Je však třeba poznamenat, že pacienti s vysokými dávkami heroínu je někdy obtížné stabilizovat částečným agonistou buprenorfinem, což vede k urychleným abstinčním symptomům a předčasnému ukončení léčby.

Přehled základních údajů 4: Buprenorfin jako detoxifikační látka

hlavní body	síla důkazů
detoxifikace od opioidů pomocí buprenorfinu ve snižovaných dávkách vede ke snížení závažných abstinčních symptomů a zvýšení úspěšnosti dokončení léčby v porovnání s placebem	****
buprenorfin má při detoxifikaci od opioidů podle všeho podobnou účinnost jako snižované dávky metadonu	***
buprenorfin je oproti klonidinu efektivnější při managementu abstinčních symptomů, včetně lepšího bezpečnostního profilu	****
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### Podrobné výsledky

Účinnost buprenorfinu při detoxifikaci pacientů závislých na opioidech je srovnatelná s metadonem z hlediska udržení v léčbě, míry užívání nelegálních drog a potlačení abstinčních symptomů, i když detoxifikaci buprenorfinem lze provést rychleji, během tří až osmi dnů (oproti běžné délce 14 dnů při detoxikaci metadonem) (Gowing et al., 2007; Kleber et al., 2006; Rigter et al., 2004). Nebyly také zjištěny žádné významné rozdíly mezi buprenorfinem a metadonem z hlediska úspěšnosti dokončení léčby, a to i přes rychlejší zvládnutí abstinčních symptomů při podávání buprenorfinu (Gowing et al., 2007). Navíc současný Cochránův přehled zjistil, že ani buprenorfin ani metadon nejsou spojeny s významnými nepříznivými účinky, pokud jsou nasazovány ke zvládnutí abstinence od opioidů. Gossop et al. (2006) však uvádějí, že detoxifikace buprenorfinem přináší méně závažné abstinční symptomy oproti detoxifikaci metadonem a může vést k vyššímu počtu případů dokončené detoxifikační léčby. Kornor et al. (2006) nicméně doporučují snižování dávek při ambulantní léčbě bed-

livě sledovat kvůli značnému psychologickému stresu a zvýšenému riziku úmrtí. Nedávný Cochranův přehled nasvědčuje tomu, že postupné snižování dávek buprenorfinu po udržovací léčbě buprenorfinem se podle všeho ukazuje jako efektivnější než rychlé snižování dávek, avšak k potvrzení tohoto předpokladu je potřeba další výzkum (Gowing et al., 2007).

Stejně jako v případě metadonu závisí účinnost buprenorfinu při detoxifikační léčbě na prostředí léčby; relativní účinnost ambulantní a pobytové léčby zůstává poněkud nejasná (Lingford-Hughes et al., 2004). Zpráva institutu Trimbos o efektivitě zjistila, že buprenorfin je méně efektivní v ambulantním než pobytovém zařízení, avšak v ambulantním zařízení vykazuje vyšší míru udržení pacientů v léčbě než metadon. Kosten a O'Connor (2003) dávají před metadonem přednost buprenorfinu jako strategii první volby při postupném snižování dávek opioidů a detoxifikaci, protože abstinční symptomy metadonu trvají déle než u buprenorfinu. Konvenční detoxifikace v lůžkovém zařízení (klonidin a další léky po dobu průměrně 3,5 dne) se prokázala jako efektivnější z hlediska dosažení počáteční abstinence než ambulantní detoxifikace s nasazením buprenorfinu (Digiusto et al., 2005). Pouze 12 % pacientů léčených buprenorfinem v ambulantních zařízeních dosáhlo počáteční abstinence oproti 24 % pacientů v konvenční pobytové léčbě (Digiusto et al., 2005), i když ambulantní detoxifikace se ukázala jako efektivnější s buprenorfinem než v případě, kdy byly v ambulantních zařízeních nasazeny konvenční symptomatické léky (např. klonidin) (4 %) (Digiusto et al., 2005).

Účinnost buprenorfinu při detoxifikační léčbě závisí na dávce; nízké dávky buprenorfinu jsou podle zjištění efektivní ke zmírnění abstinčních příznaků, přičemž dosahují přijatelné úspěšnosti z hlediska udržení pacientů v léčbě, a to i přes doplňkovou medikaci k léčbě nespécifických symptomů, jako je úzkost a nespavost (Fuscone et al., 2005). Assadi et al. (2004) uvádějí, že detoxifikace od opioidů s použitím vysokých dávek buprenorfinu (12 mg) během 24 hodin je vhodným přístupem ke zkrácení doby nutné k detoxifikaci od opioidů. Jedna skupina dvaceti pacientů byla léčena buprenorfinem v dávce 12 mg za 24 hodin, ostatní pacienti dostávali běžné dávky buprenorfinu postupně snižované po dobu pěti dnů. Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly z hlediska udržení pacientů v léčbě, závažnosti subjektivně hodnocených příznaků abstinence od opioidů a profilu vedlejších účinků. U pacientů léčených vysokými dávkami buprenorfinu ve 24 hodinách nastaly maximální abstinční příznaky brzy a u pacientů ve skupině s konvenčním protokolem byla vyšší pravděpodobnost, že budou více užívat podpůrné léky ke zmírnění symptomů. K potvrzení těchto výsledků jsou však potřeba rozsáhlejší studie.

Tradiční aplikace karbamazepinu – antikonvulziva a stabilizátoru nálady používaného při léčbě epilepsie a bipolární poruchy – podle všeho zlepšuje klinické výsledky detoxifikace s nasazením buprenorfinu u pacientů závislých na opiátech, kteří zneužívají další drogy (Seifert et al., 2005). Pacienti léčení buprenorfinem a karbamazepinem vykazovali lepší výsledky v psychologickém stavu a efektivnější krátkodobé úlevě od afektivních poruch než pacienti léčení metadonem a karbamazepinem. Do této studie však bylo zařazeno pouze 26 pacientů, takže tato zjištění je třeba potvrdit dalšími studiemi. Buprenorfin ve snižovaných dávkách se ukázal jako efektivnější než klonidin nebo klonidin kombinovaný s naltrexonem při managementu abstinence od opioidů, zvláště co se týká potlačení abstinčních symptomů (Gowing et al., 2007; Kleber et al., 2006). Buprenorfin pravděpodobně zmírňuje abstinční symptomy více než klonidin (Gowing et al., 2001). Navíc buprenorfin má méně vedlejších účinků na



činnost srdce než klonidin a metadon (Gossop, 2006; Gowing et al., 2001; Rigter et al., 2004). Ve srovnání s klonidinem má buprenorfin také pozitivnější účinky na pohodu a psychosociální proměnné pacienta (Ponizovsky et al., 2006). Collins et al. (2005) nezjistili žádné významné rozdíly, avšak vyšší úspěšnost udržení v léčbě u pacientů detoxifikovaných buprenorfinem než za použití detoxifikace od heroínu v anestezii nebo pomocí klonidinu, avšak žádné rozdíly v úspěšnosti dokončení detoxifikace na lůžkových odděleních a ve vzorcích moči bez opioidů. Doplňující behaviorální léčba připojená k detoxifikační léčbě buprenorfinem (pobídkový program nákupních poukázek a posilování komunitních vazeb) vede k lepším výsledkům v ukazateli trvání abstinence než u standardní metadonové detoxifikační léčby (Simoens et al., 2002).

Z nedávné doby pochází návrh provádět detoxifikaci pacientů závislých na heroínu jednorázovou dávkou buprenorfinu (32 mg), protože kombinace vysoké dávky, relativně dlouhého plazmatického biologického poločasu a pomalé disociační kinetiky drogy z opioidních receptorů podle všeho vede k pomalému a efektivnímu procesu odeznívání působnosti opioidů (Kutz a Reznik, 2002). Budoucí výzkum by se měl zaměřit na determinanty abstinence po ukončení aplikace buprenorfinu ve snižovaných dávkách a optimální přístup k dosažení abstinence po dlouhodobé substituční léčbě buprenorfinem. Také efektivita buprenorfinu při zvládnutí symptomů abstinence od metadonu oproti abstinenci od heroínu zůstává nadále nejasná, přestože některé studie naznačily, že nasazení buprenorfinu ke zvládnutí symptomů abstinence od metadonu je možné (Gowing et al., 2007). Více informací je rovněž potřeba ohledně přechodu z metadonu na buprenorfin, který může vést k rychléjšímu odeznění abstinčních symptomů (Johnson et al., 2003).

### **$\alpha$ 2-adrenergní agonisté jako detoxifikační látky**

Do této kapitoly je zařazeno jedenáct studií, z nichž osm bylo provedeno mimo Evropu: dva systematické přehledy, osm randomizovaných kontrolovaných studií (dvě z členských států EU) a jeden přehled.

#### *Úvod*

Nasazení  $\alpha$ 2-adrenergních agonistů (klonidinu, lofexidinu) k managementu akutní fáze abstinence od opioidů je v Evropě běžné.

#### *Shrnutí výsledků*

Adrenergní agonisty (klonidin a lofexidin) lze považovat za efektivní způsob detoxifikace, zvláště pro pacienty, kteří upřednostňují detoxifikační léčbu bez opioidů. Ve srovnání s postupně snižovanými dávkami metadonu vede management příznaků abstinence od opioidů s  $\alpha$ 2-adrenergními agonisty, jako klonidin a lofexidin, ke stejnému počtu případů úspěšně dokončené abstinence a ke stejné celkové závažnosti abstinčních symptomů, avšak k větším vedlejším účinkům, a tudíž k vyššímu počtu předčasně ukončené léčby, zvláště v jejím počátečním stadiu. Buprenorfin se ukazuje jako lepší než klonidin s ohledem na lepší bezpečnostní profil, pohodu a soběstačnost pacienta. Lofexidin vykazoval v porovnání s klonidinem méně vedlejších účinků při podobné klinické efektivitě. Nejčastěji popisovaným nepříznivým účinkem abstinční léčby klonidinem je hypotenze, což vede k doporučení pravidelně kontrolovat krevní tlak. Vzhledem k vedlejším hypotenzním účinkům klonidinu je třeba při ambulantní léčbě přednostně nasazovat lofexidin.

Přehled základních údajů 5:  $\alpha$ 2-adrenergní agonisté při detoxifikaci

hlavní body	síla důkazů
$\alpha$ 2-adrenergní agonisté jsou zvláště efektivní pro pacienty, kteří upřednostňují detoxifikační léčbu bez opioidů, mají však více vedlejších účinků a vyšší počet případů předčasně ukončené léčby	***
buprenorfin je efektivnější než klonidin z hlediska lepšího bezpečnostního profilu, pohody pacienta, úspěšnosti dokončení léčby a soběstačnosti	***
kombinace lofexidinu a opiátových antagonistů ukázala vyšší úspěšnost dokončení léčby a delší období abstinence v porovnání se samotným lofexidinem nebo samotným metadonem	***
lofexidin vykazoval v porovnání s klonidinem méně vedlejších účinků při obdobné klinické efektivitě, a proto by měl být upřednostňován v ambulanci léčbě	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### Podrobné výsledky

$\alpha$ 2-adrenergní agonisté klonidin a lofexidin jsou registrovanými látkami pro detoxifikační léčbu. Klonidin snižuje symptomy související s abstinencí od opioidů, i když příznaky jako úzkost, neklid a nespavost zcela neodstraňuje (Kleber et al., 2006). V porovnání s morfinem je klonidin efektivnější při potlačování objektivních abstinenciálních symptomů, avšak méně efektivní než morfin při zmiřování subjektivních abstinenciálních symptomů (Kleber et al., 2006). Bylo zjištěno, že nižší dávky metadonu jsou stejně efektivní v potlačování abstinenciálních symptomů jako klonidin, avšak u pacientů léčených klonidinem byla vyšší pravděpodobnost předčasně ukončení léčby (Gowing et al., 2001; Kleber et al., 2006). Mezi klonidinem a nižšími dávkami metadonu při řešení abstinenciálních symptomů nebyly zjištěny žádné rozdíly, avšak pacienti léčení klonidinem měli tendenci ukončovat léčbu dříve než pacienti léčení metadonem (Gowing et al., 2001; Kleber et al., 2006). Jedním z důvodů vysokého procenta případů předčasně ukončení léčby klonidinem v raném stadiu je možná to, že u pacientů léčených klonidinem nastávají abstinenciální symptomy v léčbě dříve v porovnání se snižovanými dávkami metadonu (Gowing et al., 2001). Dalším důvodem nízké úspěšnosti udržení pacienta v léčbě při podávání klonidinu může být vyšší výskyt nepříznivých účinků. Přestože ve prospěch účinnosti klonidinu svědčí více důkazů, bylo prokázáno, že lofexidin by měl být preferován před klonidinem, protože u lofexidinu je nižší pravděpodobnost výskytu hypotenze (Gowing et al., 2004). Díky tomu je lofexidin zvláště vhodný ve vězeňském prostředí, kde preskripce metadonu není možná (Howells et al., 2002).

Porovnání  $\alpha$ 2-adrenergních agonistů s postupně snižovanými dávkami metadonu ukazuje určité rozdíly – delší trvání léčby při snižování dávek metadonu, nulový rozdíl v úspěšnosti

dokončení léčby, podobnou nebo marginálně větší závažnost abstinenčních symptomů u  $\alpha$ 2-adrenergických agonistů, rychlejší odstranění abstinenčních příznaků při podávání  $\alpha$ 2-adrenergických agonistů, více nežádoucích účinků u klonidinu – avšak žádný celkový rozdíl v klinické účinnosti (Gowing et al., 2004).

Systematický přehled zahrnující deset klinických studií ukazuje, že klinická efektivita buprenorfinu je vyšší než u klonidinu z hlediska potlačení symptomů abstinence od opioidů, udržení v léčbě, vedlejších účinků a dokončení léčby (Gowing et al., 2004). Nedávné randomizované studie tato zjištění potvrzují. Oreskovich et al. (2005) ve své randomizované prospektivní pilotní studii prokázali, že vysoké dávky buprenorfinu jsou lepší než klonidin při akutní detoxikaci od heroinu, a to v několika ukazatelích, jako je například potlačení abstinenčních symptomů.

Ponizovsky et al. (2006) porovnávali detoxifikační programy uplatňující buprenorfin a klonidin z hlediska vedlejších účinků a účinků na pohodu pacienta a jeho psychosociální proměny v randomizované kontrolované studii. Autoři uvedli, že buprenorfin je pro detoxifikaci pacienta v lůžkovém zařízení vhodnější, a to právě na základě těchto zjištění. Podávání buprenorfinu v kombinaci s behaviorálními intervencemi se ukázalo jako efektivnější než kombinace klonidinu a behaviorálních intervencí z hlediska udržení v léčbě při detoxifikaci adolescentů závislých na opioidech (Marsch et al., 2005). U pacientů léčených buprenorfinem byla také vyšší pravděpodobnost negativních vzorků moči. Na druhé straně Digiusto et al. (2005) zjistil vyšší míru udržení v léčbě u pacientů léčených při detoxifikaci v lůžkovém zařízení klonidinem plus dalšími symptomatickými léky než u pacientů léčených při detoxifikaci ambulantně buprenorfinem nebo klonidinem plus dalšími symptomatickými léky.

Vyšší úspěšnost dokončení léčby byla zjištěna u pacientů v léčbě klonidinem-naloxonem pod sedativy (rychlá detoxifikace od opioidů) než při detoxifikaci s podáváním klonidinu (Arnold-Reed a Hulse, 2005). Důvody těchto zjištění však zůstávají nejasné: nebyly zjištěny žádné rozdíly v sekundárních výsledcích, jako je například závažnost abstinenčních symptomů nebo bažení, a také míra dodržování léčby při perorálním podávání naltrexonu a abstinence od heroinu čtyři týdny po detoxikaci byly obdobné.

Lofexidin, další schválený  $\alpha$ 2-adrenergický agonista, zajišťuje stejně jako klonidin přínos v tom, že detoxifikace a nasazení naltrexonu lze dosáhnout během pěti dnů a bez rizika zneužití opiátů. Raistrick et al. (2005) provedli otevřenou randomizovanou kontrolovanou studii, aby prozkoumali klinickou efektivitu buprenorfinu a lofexidinu v detoxifikaci od opiátů. 210 pacientů bylo náhodně zařazeno do léčby buprenorfinem nebo lofexidinem ve specializované ambulantní klinice podle předem definovaného protokolu. Detoxifikační program dokončilo 46 % pacientů léčených lofexidinem a 65% léčených buprenorfinem. Sedmidenní detoxifikace buprenorfinem se ve srovnání s pětidenní detoxifikací lofexidinem ukázala jako přínosná v určité míře z hlediska závažnosti abstinenčních symptomů.

Sinha et al. (2007) zjistili vyšší míru abstinence od opioidů a lepší výsledky z hlediska relapsu u pacientů léčených lofexidinem-naltrexonem v porovnání s pacienty léčenými placebem-naltrexonem. Pacienti léčení kombinací lofexidinu a naltrexonu dále vykazovali menší symptomy bažení po opioidech v laboratoři než pacienti ve skupině léčené placebem-naltrexonem. Autoři došli k závěru, že lofexidin má potenciál snižovat bažení vyvolané stresem

a spouštěči a zlepšuje abstinenci od opioidů u pacientů závislých na opioidech, kteří jsou léčeni naltrexonem (Sinha et al., 2007). McCambridge et al. (2007) zjistili delší období abstinence před opioidním relapsem u pacientů léčených lofexidinem a naloxonem oproti pacientům, kteří dostávali lofexidin a placebo nebo naloxon nebo metadon. Navíc pacienti léčení lofexidinem měli vyšší úspěšnost dokončení léčby a vyšší pravděpodobnost abstinence od opioidů v měsíci před následnou kontrolou než pacienti detoxifikovaní metadonem. Avšak nedávný Cochránův přehled nezjistil významné rozdíly mezi  $\alpha 2$ -adrenergními agonisty a metadonem v detoxifikační léčbě osob závislých na opioidech (Amato et al., 2005). Kombinace opioidních antagonistů, jako je naltrexon, a  $\alpha 2$ -adrenergních agonistů vede k intenzivnější (vyšší peak) avšak celkově nižší závažnosti abstinence symptomů než léčba klonidinem nebo lofexidinem samotným (Gowing et al., 2006). Podávání dalších sympatometických léků zlepšilo efektivitu adrenergních agonistů a zvláště kombinace s opioidními antagonisty (naltrexonem a naloxonem) vede při detoxifikaci k menší závažnosti abstinence symptomů ve srovnání s léčbou lofexidinem samotným (Buntwal et al., 2000; Gowing et al., 2006).

### Kombinace buprenorfin–naloxon jako detoxifikační látka

Do této kapitoly nejsou zařazeny žádné evropské studie, všechny čtyři randomizované kontrolované studie pocházejí z oblastí mimo Evropu.

#### Úvod

V Evropě je kombinace buprenorfinu a naloxonu k dispozici pro udržovací a detoxifikační léčbu závislosti na opioidech. Důvodem přidání naloxonu k buprenorfinu je odradit pacienty od zneužití buprenorfinu nitrožilním podáním a snížit symptomy závislosti na opioidech.

#### Shrnutí výsledků

Kombinace buprenorfinu a naloxonu je efektivní a bezpečná pro detoxifikaci pacientů závislých na opioidech a je pacienty dobře snášena.

Přehled základních údajů 6: Kombinace buprenorfin–naloxon jako detoxifikační látka

hlavní body	síla důkazů
kombinace buprenorfinu a naloxonu je efektivním, bezpečným a dobře snášeným lékem při detoxifikační léčbě pacientů závislých na opioidech	****
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

#### Podrobné výsledky

Nedávné randomizované kontrolované studie ukazují, že přímá a rychlá detoxifikace buprenorfinem–naloxonem je pacienty dobře snášena a dosahuje dobrých výsledků z hlediska udržení v léčbě, dokončení detoxifikace a abstinence v léčbě (Amass et al., 2004; Ling et al.,

2005). Amass et al. (2004) léčili 234 převážně nitrožilních uživatelů závislých na heroínu v režimu třináctidenní krátkodobé detoxifikace od opioidů podáváním postupně snižovaných dávek buprenorfinu-naloxonu. Většina pacientů dostávala počáteční dávku 8 mg buprenorfinu – 2 mg naloxonu a dosáhla cílové dávky 16 mg buprenorfinu – 4 mg naloxonu během tří dnů. Dodržování léčby a udržení v léčbě byly vysoké: čtyři z pěti pacientů vykazovali dodržování léčby z hlediska užívání léku a dva ze tří pacientů detoxikační léčbu dokončili. S buprenorfinem-naloxonem byla pravděpodobně spojena pouze jedna závažná nežádoucí událost<sup>6</sup> (Amass et al., 2004). Ling et al. (2005) provedli multicentrickou randomizovanou kontrolovanou studii, aby prozkoumali klinickou efektivitu buprenorfinu-naloxonu a klonidinu při detoxikaci pacientů v lůžkových a ambulantních zařízeních. Studie se zúčastnilo 113 pacientů lůžkových zařízení a 231 ambulantních pacientů; pacienti závislí na opioidech, kteří žádali o krátkodobou léčbu, byli náhodně zařazeni v poměru 2 : 1 do detoxikační léčby buprenorfinem-naloxonem nebo klonidinem v průběhu 13 dnů. Znatelně více účastníků léčených buprenorfinem-naloxonem detoxikační léčbu dokončilo a v poslední den návštěvy kliniky mělo vzorky moči bez přítomnosti opioidů (Ling et al., 2005). Co se týká účinků buprenorfinu/naloxonu souvisejících s velikostí dávky, zjistila nedávno provedená dvojitě slepá randomizovaná kontrolovaná studie, že 120 pacientů nemělo žádný další přínos z dávek buprenorfinu/naloxonu vyšších než 8 mg/2 mg z hlediska blokování opioidních receptorů a potlačení abstinčních symptomů (Correia et al., 2006). Naproti tomu Hopper et al. (2005) ukázali, že jednorázová vysoká dávka 32 mg buprenorfinu v kombinované tabletě s naloxonem je jako metoda rychlé detoxifikace možná. V této pilotní studii bylo dvacet pacientů náhodně zařazeno do protokolů jednodenní versus třídenní detoxifikace buprenorfinem v lůžkovém zařízení k léčbě závislosti na heroínu. Nebyly zjištěny žádné skupinové rozdíly z hlediska úspěšnosti dokončení léčby, udržení pacientů v léčbě, intenzity abstinčních symptomů a počtu vzorků moči negativních na opioidy.

### Kodein/dihydrokodein jako detoxifikační látka

Do této kapitoly byla zařazena pouze jedna randomizovaná kontrolovaná studie z členského státu EU.

#### Úvod

Analgetikum dihydrokodein se vyrábí ve formě tablet, roztoku k perorálnímu podání nebo injekce.

#### Shrnutí výsledků

Zařazené studie poskytují pouze malé důkazy svědčící ve prospěch dihydrokodeinu jako látky první volby pro detoxifikaci od opioidů. Ve srovnání s buprenorfinem vede dihydrokodein k vyššímu počtu případů předčasně ukončené léčby a k nižšímu počtu vzorků moči bez opioidů.

Přehled základních údajů 7: Kodein/dihydrokodein jako detoxifikační látka

hlavní body	síla důkazů
ve srovnání s buprenorfinem vede dihydrokodein k vyššímu počtu případů předčasně ukončené léčby a k vyššímu počtu vzorků moči pozitivních na opioidy	**

6 Závažný nežádoucí účinek je takový, který vede např. k úmrtí, ohrožení života, hospitalizaci pacienta atd.

****	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
***	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

### Podrobné výsledky

Nedávná uctěžená randomizovaná kontrolovaná studie porovnávala buprenorfin s dihydrokodeinem při detoxifikaci od nelegálních opioidů v primární péči<sup>7</sup> (Wright et al., 2007). Šedesát účastníků studie, kteří užívají nelegální opioidy, bylo náhodně zařazeno do léčby buďto denní dávkou sublingválně podávaného buprenorfinu, nebo denní dávkou perorálně podávaného dihydrokodeinu, v obou případech ve standardním režimu včetně snižování dávek po dobu nejvýše 15 dnů. Abstinence byla prokazována vzorky moči a sekundární výsledky byly zaznamenávány během období detoxifikace a tři a šest měsíců po detoxifikaci. Počet případů nedokončení léčby byl vysoký: pouze 23 % účastníků dodrželo předepsanou detoxifikační léčbu a při poslední preskripci poskytlo vzorek moči. Riziko nedokončení detoxifikace bylo vyšší při podávání dihydrokodeinu a podíl pacientů zařazených do léčby dihydrokodeinem, kteří měli negativní vzorek moči, byl oproti pacientům, kteří dostávali buprenorfin, nižší (3 % oproti 21 %). Dále měli účastníci studie zařazení do léčby dihydrokodeinem vyšší pravděpodobnost, že během detoxifikace vyhledají profesionální péči, a více účastníků zařazených do léčby buprenorfinem dosáhlo abstinence při kontrole po třech a po šesti měsících po detoxifikaci.

### 6/1/1/3 Farmakoterapie opioidní udržovací léčby (substituce)

Vzhledem ke chronické recidivující povaze onemocnění a celkově nevalným dlouhodobým výsledkům detoxifikace spolu s prevencí relapsu se nejvýznamnější léčebnou modalitou v mnoha zemích stala stabilizace užívání nelegálních drog, zlepšení pohody pacienta a snižování škod spojených s užíváním drog. V tomto ohledu jsou nejdůležitějšími strategiemi programy udržovací léčby s podáváním opioidů, protože jsou spojeny s poklesem míry užívání heroínu a vzorců chování, jež jsou rizikové z hlediska přenosu HIV (Kerr et al., 2005). Vzhledem k vysoké míře relapsu po detoxifikaci u pacientů závislých na opioidech je udržovací léčba v současné době považována za léčbu první volby pro tyto pacienty (O'Connor, 2005). Programy udržovací léčby s podáváním opioidů byly zavedeny ve většině zemí světa, avšak volba léků se mezi jednotlivými zeměmi liší. Nejvíce prostudovaným a nejvíce užívaným opioidem v udržovací léčbě je metadon. K dalším agonistům opiátových receptorů  $\mu$ , které se používají, patří levoacetylmetadol (LAAM), kodein, perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním, diacetylmorfin a částečný agonista opioidních receptorů  $\mu$  buprenorfin.

Tabulka 10: Látky schválené v Evropě pro udržovací léčbu pacientů závislých na opioidech

látka	receptor – typ
metadon	úplný agonista receptorů $\mu$ <sup>1</sup>

<sup>7</sup> = poskytovatel zdravotní péče jako místo prvotní konzultace nebo léčby

buprenorfin	částečný agonista receptorů $\mu^2$ / antagonist receptorů $\kappa^3$
buprenorfin + naloxon	částečný agonista receptorů $\mu^2$ / antagonist receptorů $\kappa^3$ + antagonist opiatových receptorů
perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním (SROM)	úplný agonista receptorů $\mu^1$
kodein/dihydrokodein	úplný agonista receptorů $\mu^1$

1 *Úplní agonisté* hmají afinitu na receptor a receptor aktivují, přičemž na tomto receptoru vykazují plnou účinnost.

2 *Částeční agonisté* se rovněž váží na daný receptor a aktivují jej, avšak mají na tomto receptoru pouze částečnou účinnost.

3 *Antagonista* receptoru je droga, která sama nevyvolává biologickou odezvu po navázání na receptor, avšak blokuje nebo zmiřuje odezvu vyvolané agonisty. Antagonisté mají afinitu vůči svým příslušným receptorům, avšak nejsou na nich účinné.

### Metadon jako látka pro udržovací léčbu

Ze všech dvaadvaceti studií zařazených do této kapitoly je šestnáct z oblasti mimo Evropu: do této kapitoly bylo zařazeno sedm systematických přehledů (tři z nich z členských států EU), čtyři randomizované kontrolované studie, sedm dalších studií (dvě z členských států EU) a čtyři přehledy (jeden z členského státu EU).

#### Úvod

Syntetický opioid metadon je efektivním agonistou opioidních receptorů  $\mu$  s vysokou biologickou dostupností při perorálním podání a relativně dlouhým terminálním poločasem vylučování a je nejvíce prostudovaným a nejvíce užívaným opioidem v udržovací léčbě (metadonová udržovací léčba, MMT). MMT lze definovat jako podávání předepsaných dávek metadonu pod lékařským dohledem s účelem poskytovat osobě závislé na opioidech široké spektrum léčebných služeb. Velikost terapeuticky předepsované dávky metadonu se obvykle pohybuje v rozmezí 60 až 120 mg a zmiřuje abstinenci symptomy, eliminuje bažení po opioidech a umožňuje normální fungování. Metadon se podává perorálně a je rychle absorbován ze zažívacího traktu, přičemž v plazmě se objevuje do třiceti minut po požití, avšak je široce distribuován do tělních tkání, kde se ukládá a poté je uvolňován do plazmy. Tato kombinace ukládání a uvolňování zajišťuje pohodu pacienta, dává mu pocit stability a zbavuje ho bažení po droze. Metadon se podává jednou denně a doba terapeutického působení je 24 až 36 hodin. Užívá se perorálně a postupně se uvolňuje do těla z jater. Proto metadonová udržovací léčba nevyvolává u stabilizovaného pacienta výrazně euforické účinky. Dohled nad léčbou vykonává lékařský personál a podávání léku pacientům provádějí sestry nebo lékárníci, nejčastěji v denním režimu, dokud není pacient stabilizován. Účinnost MMT se významně zvyšuje s poradenstvím a na místě poskytovanými lékařskými a dalšími podpůrnými léčebnými službami. Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogové závislosti (EMCDDA) zjistilo, že v roce 2003 bylo v Evropě léčeno ve specializovaných zařízeních v programech udržovací metadonové léčby více než 422 000 osob (EMCDDA, 2006).

#### Shrnutí výsledků

Metadon je dosud nejlépe prostudovaný a nejefektivnější opioidní agonista pro udržovací léčbu. Bylo prokázáno, že výsledky metadonové udržovací léčby se výrazně zlepšují se zvýše-

nými dávkami metadonu: vyšší dávky jsou spojeny s vyšší mírou udržení pacienta v léčbě a nižší mírou užívání nelegálních opioidů. Jako neefektivnější v metadonové udržovací léčbě se ukázaly denní dávky metadonu 60 mg/den nebo více (Berglund et al., 2003). Odpovídající dávkování je důležité, protože zabraňuje jednak nepříjemným abstinčním symptomům, zvláště v druhé polovině každého intervalu mezi dávkami, jednak významným nepříznivým účinkům. Kombinace s psychosociální léčbou (poradenství a behaviorální intervence) vede k lepší efektivitě a zlepšení širšího spektra výsledků léčby, jako je nižší míra bažení, užívání nelegálních drog a drogová kriminalita, zlepšení zdravotního stavu a pohody a snížení škod působených drogami. Ukazuje se však, že i samotná metadonová udržovací léčba bez odpovídající psychosociální péče (jako dočasné řešení před nástupem do komplexního programu metadonové udržovací léčby) zvyšuje pravděpodobnost zahájení komplexní léčby a snižuje míru užívání heroínu a kriminalitu (Schwartz et al., 2006; Teesson et al., 2006).

Přehled základních údajů 8: Metadon jako látka v udržovací léčbě

hlavní body	síla důkazů
MMT je efektivnější než metadonová detoxifikační léčba nebo ambulantní abstinční léčba ve snižování míry užívání heroínu, trestného jednání a rizikového sexuálního chování	***
účinnost MMT souvisí s velikostí dávky a závisí také na délce trvání léčby	****
nízké dávky metadonu ( $\leq 20$ mg) jsou efektivnější než placebo	**
denní dávky metadonu 60 mg/den nebo více jsou v MMT neefektivnější	***
doplňující psychosociální léčba vede k širší efektivitě	***
ve flexibilních dávkách je MMT efektivnější než flexibilní dávky buprenorfinu, zvláště ve vyšších dávkách	***
udržení pacienta v léčbě je u MMT lepší při uplatnění přístupu užívání léku v domácím prostředí v odpovídajících dávkách a snížení četnosti návštěv center protidrogové léčby	*
kombinace psychosociální léčby vede k širší efektivitě	***

****	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
***	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

### Podrobné výsledky

Metadonová udržovací léčba představuje efektivní léčebnou modalitu pro snižování míry užívání nelegálních opioidů, přestože ne všichni pacienti mají z metadonové substituční léčby přínos, což se projevuje pokračujícím nelegálním užíváním heroínu (Gowing et al., 2001). Několik výsledků před léčbou a po léčbě nicméně potvrdilo efektivitu metadonové udržovací



lčby u pacientů v široké škále věkových a etnických skupin a ukázalo, že MMT vede k vyšší úspěšnosti udržení pacientů v léčbě a k delšímu trvání léčby než placebo nebo žádná léčba.

Bylo zjištěno, že dokonce i nižší dávky ( $\leq 20$  mg metadonu) jsou efektivnější pro udržení pacienta v léčbě než placebo nebo žádná léčba (Connock et al., 2007). Spektrum účinnosti souvisí s dávkou metadonu a délkou trvání léčby (Berglund et al., 2003). Například dávky metadonu v rozmezí 60 až 100 mg/d se ukázaly jako efektivnější než nízké dávky z hlediska udržení pacienta v léčbě a snížení míry užívání heroinu a kokainu v průběhu léčby (Faggiano et al., 2003; Connock et al., 2007). Srovnávací metaanalýza ukázala, že vysoké dávky metadonu ( $\geq 50$  mg/d) jsou efektivnější než nízké dávky metadonu ( $< 50$  mg/d) při snižování míry užívání nelegálních opiátů, že vysoké dávky metadonu jsou efektivnější než nízké dávky buprenorfinu ( $< 8$  mg/d) a stejně efektivní jako vysoké dávky buprenorfinu ( $\geq 8$  mg/d) z hlediska udržení pacienta v léčbě a snížení míry užívání nelegálních opiátů (Farre et al., 2002). Vyšší dávky (60–110 mg) metadonu jsou obecně spojeny s nižším počtem vzorků moči pozitivních na opioidy než střední a nízké dávky ( $< 40$  mg) (Connock et al., 2007). Nižší dávky metadonu jsou podle všeho dostačující pro stabilizaci pacienta a mohou být užitečné z hlediska udržení pacienta v léčbě, avšak nedokážou potlačit užívání opiátů (Kleber et al., 2006; Simoens et al., 2002). Naproti tomu úspěšnost udržení pacienta v léčbě je vyšší u středních dávek metadonu 40–60 mg/d, které jsou obvykle potřebné k potlačení symptomů abstinence od opioidů (Kleber et al., 2006). Vyšší dávky metadonu jsou nezbytné během udržovací léčby k blokadě bažení po opioidech a užívání nelegálních drog (Donny et al., 2005), a zvláště pro pacienty závislé na heroinu s poruchami na ose I jsou přínosné vysoké dávky metadonu ( $\geq 100$  mg/d) (Kleber et al., 2006). Vedle lepších výsledků z hlediska udržení pacienta v léčbě a prevence užívání nelegálních drog vedou vyšší dávky metadonu také ke zlepšení fyzického a psychického stavu pacienta, a tím k lepší kvalitě života (Rigter et al., 2004). Naproti tomu jedna zpráva o efektivitě nezjistila žádné významné rozdíly v úspěšnosti udržení pacienta v léčbě mezi středními ( $\geq 40$ –50 mg/d) a vysokými ( $\geq 80$ –100 mg/d) dávkami metadonu, avšak v obou skupinách zjistila výrazné poklesy subjektivně uváděné míry užívání nelegálních drog (Kleber et al., 2006). Jelikož užívání nelegálních drog významně klesá u pacientů s vyššími dávkami metadonu, vysvětlení stabilní úrovně účinnosti metadonu v závislosti na dávce je platné pouze pro ukazatel úspěšnost udržení pacienta v léčbě (Kleber et al., 2006). Další zprávy potvrdily úspěšnost udržení pacienta v léčbě v závislosti na dávce a také lepší výsledky pacientů s vyššími dávkami metadonu (Simoens et al., 2002). Aby se předešlo úmrtím z předávkování, doporučuje se zahajovat metadonovou udržovací léčbu dávkami v rozmezí 10 až 40 mg/d. Na konci léčby by se dávka měla pohybovat v rozmezí 60–120 mg/d, aby byla efektivní (Rigter et al., 2004). Odpovídající denní dávkování má však významný vliv na úspěšnost udržení pacienta v udržovací metadonové léčbě (Anderson a Warren, 2004). V USA byly nízké dávky metadonu do značné míry nahrazeny vysokými dávkami: v roce 1988 dostávalo téměř 80 % pacientů dávky nižší než 60 mg/d, v roce 2000 to platilo v 36 % případů (D'Aunno a Pollack, 2002). Nízká dávka metadonu se uvádí jako jeden z hlavních problémů léčby také v dalších zemích, jako je Itálie (Schifano et al., 2006), Izrael (Peles et al., 2006) a Nizozemsko (Termorshuizen et al., 2005). Suboptimální dávky metadonu vedou k nižší úspěšnosti udržení pacienta v léčbě, a pokud pacienti v léčbě setrvávají, MMT snižuje míru užívání heroinu, kriminalitu a vzorce chování rizikové z hlediska přenosu HIV i samotný přenos HIV (Ward et al., 1999). Protože však jsou vysoké dávky metadonu spojeny s výskytem torsade de pointes (TdP), je třeba pacienty s vysokými dávkami pečlivě monitorovat (Krantz et al., 2002). Sporadický výskyt TdP se však uvádí také u pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku v rozmezí

60–100 mg metadonu denně (Pearson a Woosley, 2005) a riziko úmrtí předávkováním u uživatelů heroinu podle všeho po stabilizaci na metadonu výrazně klesá (Gowing et al., 2001).

Závislost na opioidech bývá běžně spojena s psychiatrickými komorbiditami, jako je deprese, a proto bývají výsledky léčby někdy nevalné. Dean et al. (2004) provedli dvojité slepou randomizovanou kontrolovanou studii, aby prozkoumali, zda uživatelé heroinu v udržovací léčbě buprenorfinem dosáhli většího zlepšení depresivních symptomů než pacienti v MMT. Oproti dřívějším zjištěním, která uváděla depresi jako vedlejší účinek užívání buprenorfinu nebo která popisovala větší zlepšení depresivních symptomů u metadonu, nebyly při porovnání buprenorfinu s metadonem zjištěny žádné rozdílné přínosy z hlediska zlepšení depresivních symptomů u uživatelů heroinu v udržovací léčbě (Dean et al., 2004). Na základě těchto výsledků však nebylo možné formulovat žádný závěr a je nezbytný další výzkum.

Tabulka 11: Účinnost nízkých, středních a vysokých dávek metadonu v udržovací léčbě

dávka metadonu	účinek
nízká ( $\leq 30$ mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vyšší úspěšnost udržení v léčbě než placebo</li> <li>– pravděpodobně dostatečná pro stabilizaci pacienta</li> <li>– nedokáže potlačit užívání nelegálních opiátů</li> </ul>
střední (30–60 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vyšší úspěšnost udržení v léčbě než nízké dávky</li> <li>– obvykle nutná k potlačení symptomů abstinence od opioidů</li> </ul>
vysoká ( $\geq 60$ mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vysoká úspěšnost udržení v léčbě</li> <li>– blokuje bažení po opiátech a většinou snižuje užívání nelegálních drog</li> <li>– zlepšuje fyzický a psychický stav pacienta</li> <li>– efektivní pro pacienty závislé na opiátech s psychiatrickými komorbiditami</li> <li>– nižší počet vzorků moči pozitivních na opioidy</li> </ul>

Bylo zjištěno, že pro udržovací léčbu jsou flexibilní dávky metadonu efektivnější než flexibilní dávky buprenorfinu, možná kvůli vyšší schopnosti metadonu potlačovat užívání heroinu, zvláště pokud jsou užívány vysoké dávky metadonu (Connock et al., 2007; Mattick et al., 2007). Ve srovnání s udržovací léčbou buprenorfinem vede podávání průměrné maximální dávky metadonu 80 mg/d k delšímu trvání léčby, delšímu období abstinence a vyššímu podílu vzorků moči negativních na kokain a opioidy než u roztoku buprenorfinu v průměrné maximální dávce 15 mg (Schottenfeld et al., 2005). Dále je MMT spojena s poklesem subjektivně uváděných nepříznivých účinků, poklesem relativního rizika úmrtí, zlepšením chování rizikového z hlediska přenosu HIV a snížením kriminality (Gowing et al., 2001, Johnson et al., 2003).

### Buprenorfin jako látka pro udržovací léčbu

Z devatenácti studií zařazených do této kapitoly je jedenáct z oblasti mimo Evropu: pět systematických přehledů (dva z nich z členských států EU), šest randomizovaných kontrolova-

ných studií (dvě z členských států EU), šest dalších studií (dvě z nich z členských států EU) a dva přehledy (oba z členských států EU).

### Úvod

Buprenorfin je vedle metadonu nejrozšířenější látkou v Evropě používanou v udržovací léčbě závislosti na opioidech. Kvůli svým vlastnostem částečného agonisty opioidních receptorů  $\mu$  má buprenorfin menší potenciál zneužití a nižší riziko předávkování ve srovnání s plnými agonisty receptorů  $\mu$ , jako je metadon nebo LAAM (Berglund et al., 2003) (poznámka recenzenta: v českých podmínkách vykazoval buprenorfin vysoký potenciál zneužití a byl drogovou scénou vysoce ceněn a masivně zneužíván) a stejně jako u metadonu, závisí účinnost buprenorfinu rovněž na velikosti dávky. Delší terapeutické působení buprenorfinu poskytuje výhodu možnosti méně častého než denního podávání.

### Shrnutí výsledků

Udržovací léčba buprenorfinem poskytuje obecně oproti metadonu určité výhody v léčbě závislosti na opioidech, např. lepší bezpečnostní profil při vysokých dávkách, nižší potenciál zneužití, možnost méně častého než denního podávání a menší poškození psychomotorického a kognitivního fungování. Podobně jako u metadonu závisí účinnost buprenorfinu v udržovací léčbě na velikosti dávky; vysoké dávky buprenorfinu (12 mg/d nebo více) zlepšují úspěšnost udržení pacienta v léčbě a snižují míru nelegálního užívání heroínu. Při podávání ekvivalentně efektivních dávek se buprenorfin jeví nejméně stejně efektivní jako metadon z hlediska snížení míry užívání nelegálních opioidů a udržení v léčbě, zatímco udržovací metadonová léčba ve vysokých dávkách je spojena s vyšší úspěšností udržení v léčbě a lepším potlačením abstinčních symptomů než udržovací léčba buprenorfinem (Mattick et al., 2007). Nedávný Cochranův přehled se vyslovuje ve prospěch buprenorfinu pro udržovací léčbu, pokud nelze podávat vyšší dávky metadonu (Mattick et al., 2007). Marsch et al. (2005) však prokázali, že prediktory úspěchu léčby pomocí LAAM, buprenorfinu a metadonu se jeví jako do značné míry srovnatelné, a nezjistili žádné faktory, které by odůvodňovaly preferenci jednoho léku oproti ostatním.

Přehled základních údajů 9: Buprenorfin jako látka pro udržovací léčbu

hlavní body	síla důkazů
buprenorfin se jeví jako přinejmenším stejně efektivní jako metadon z hlediska snížení míry užívání nelegálních opioidů a udržení v léčbě	****
udržovací buprenorfinová léčba poskytuje oproti metadonu lepší bezpečnostní profil při vysokých dávkách, nižší potenciál zneužití a možnost méně častého než denního podávání	***
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### *Podrobné výsledky*

V udržovací léčbě závislosti na opioidech se buprenorfin ukázal jako efektivní a klinicky prospěšný. Bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem je buprenorfin efektivní pro léčbu závislosti na opioidech při uplatnění přístupu udržovací léčby, a účinnost buprenorfinu v udržovací léčbě závislosti na opioidech prokázalo několik studií (Ling a Wesson, 1984, Mattick et al., 2007). Stejně jako u metadonu závisí účinnost buprenorfinu na velikosti dávky: vyšší dávky buprenorfinu vykazují lepší výsledky než nízké dávky, ačkoli hodnoty těchto rozdílů nebyly vždy dostatečně výrazné (Kleber et al., 2006). Nízké a střední dávky (2–8 mg) buprenorfinu jsou lepší než placebo v ukazatelích udržení v léčbě, výskyt vzorků moči negativních na opioidy, úmrtnost a psychické a sociální fungování (Kleber et al., 2006; Rigter et al., 2004). Podobě jako u metadonu jsou vyšší fixní dávky buprenorfinu efektivnější než nižší dávky a jsou spojeny s vyšší mírou udržení v léčbě a poklesem užívání opioidů (Berglund et al., 2003; Connock et al., 2007). Při podávání ekvipotentních dávek je účinnost buprenorfinu v udržovací léčbě pacientů závislých na opioidech srovnatelná s účinností metadonu (Kleber et al., 2006). Proto nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi nízkou dávkou buprenorfinu a nízkou dávkou metadonu z hlediska udržení v léčbě, počtu vzorků negativních na opiáty a subjektivně uváděného užívání heroínu (Mattick et al., 2007).

Bylo zjištěno, že střední dávky metadonu (50–65 mg/den) jsou mírně efektivnější než střední dávky buprenorfinu (2–8 mg) (Simoens et al., 2002), přičemž střední dávky buprenorfinu jsou lepší než nižší dávky metadonu (Kleber et al., 2006). Vysoké dávky buprenorfinu vedou ke stejné úspěšnosti udržení v léčbě jako vysoké dávky metadonu, avšak metadon se jeví jako efektivnější z hlediska snižování míry užívání nelegálních opioidů (Rigter et al., 2004). Bylo však zjištěno (Connock et al., 2007), a to obecně v rozporu s těmito výsledky závislými na velikosti dávky, že metadon ve srovnatelných a zvláště ve flexibilních dávkách je lepší než buprenorfin z hlediska udržení v léčbě, s výjimkou nižších dávek (Connock et al., 2007).

Maximální terapeutický účinek sublingválně podávaných tablet buprenorfinu nastává v rozmezí střední (8 mg) až vyšší (16 mg) dávky, což je srovnatelné s dávkami metadonu 40–60 mg (Kleber et al., 2006). Ve flexibilních dávkách je metadon významně efektivnější než buprenorfin z hlediska udržení pacientů v léčbě, možná kvůli vyšší schopnosti metadonu potlačovat užívání heroínu, zvláště pokud je metadon podáván ve vysokých dávkách (Mattick et al., 2007).

Metadon se jeví jako lepší než buprenorfin v udržovací léčbě pacientů závislých na opioidech se souběžnou závislostí na kokainu (Schottenfeld et al., 2005). Podávání průměrné maximální dávky 80 mg metadonu vede k delšímu trvání léčby, delším obdobím abstinence a vyššímu podílu vzorků negativních na kokain a opioidy než při podávání roztoku buprenorfinu v průměrné maximální dávce 15 mg (Schottenfeld et al., 2005). Avšak Montoya et al. (2004) prokázali v dvojité slepé kontrolované klinické studii s přísně stanovenými vstupními kritérii, že denní dávky 8 a 16 mg roztoku buprenorfinu v kombinaci s protidrogovým poradenstvím jsou možné a efektivní v udržovací léčbě ambulantně léčených pacientů, u nichž se souběžně vyskytuje závislost na opioidech a kokainu. Kakko et al. (2003) zjistili značně vyšší úspěšnost udržení v léčbě u pacientů léčených buprenorfinem při uplatnění udržovacího přístupu oproti detoxifikaci.

Delší doba terapeutického působení buprenorfinu poskytuje výhodu možnosti méně častého než denního dávkování, avšak porovnání denní administrace oproti méně časté administraci vede k různým výsledkům. Některá zjištění neukázala žádné zvýšení dávek buprenorfinu při méně častém podávání, zatímco jiná ukázala zvýšení dávek na dvojnásobek (Kleber et al., 2006). Další studie však zjistila, že dávky na 48 hodin zajišťují odpovídající účinky a jsou výhodnější než denní dávkování (Kleber et al., 2006).

Z klinického pohledu je dávkování buprenorfinu každý čtvrtý den možné a bylo zjištěno, že má podobný efekt v ukazatelích nepříznivých účinků a účinnosti jako denní dávky (Rigter et al., 2004; Simoens et al., 2002). Tyto výsledky potvrdila nedávno provedená kontrolovaná studie (Marsch et al., 2005). V tomto porovnání nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi podáváním buprenorfinu denně, třikrát týdně a dvakrát týdně z hlediska udržení v léčbě a míry užívání opiátů (Marsch et al., 2005). Méně časté než denní podávání s upravenými dávkami se však ukázalo jako efektivní a pacienti mu mnohdy dávají přednost. Toto schéma dávkování dává možnost podávat lék většímu počtu pacientů závislých na opioidech.

Bylo zjištěno, že účinnost buprenorfinové udržovací léčby je srovnatelná s metadonovou udržovací léčbou, přičemž přináší výhody v některých prostředích léčby v dávkování obden, v lepším bezpečnostním profilu a mírnějších abstinčních symptomech (Mattick et al., 2007). Ve dvou studiích prováděných v malém měřítku byla preskripce buprenorfinu v primární péči spojena s dobrou mírou udržení v léčbě (70–80 %) a vcelku dobrými výsledky z hlediska počtu vzorků moči negativních na opiáty (43–64 % mělo negativní vzorky moči po dobu tří nebo více po sobě následujících týdnů) (Fiellin et al., 2002; O'Connor et al., 1996). Tyto pozitivní účinky byly potvrzeny ve větší studii, která ukázala snížení míry užívání opiátů a bažení při podávání buprenorfinu (Fudala et al., 2003). Podobných výsledků bylo před několika lety dosaženo ve Francii (Duburcq et al., 2000). Buprenorfin oproti metadonu snižoval riziko úmrtí v souvislosti s předávkováním (Gossop, 2006; Kleber et al., 2006; Simoens et al., 2002) a bylo zjištěno, že snižuje úmrtnost v udržovací léčbě (Auriacombe et al., 2001), nebyl-li buprenorfin podáván injekčně v kombinaci s benzodiazepinem (Kleber et al., 2006). Lofwall et al. (2005) zkoumali bezpečnostní profily a vedlejší účinky buprenorfinu a metadonu u 164 pacientů závislých na opioidech v ambulantní léčbě. Po randomizaci na buprenorfin ( $n = 84$ ) nebo metadon ( $n = 80$ ) probíhala u všech pacientů udržovací léčba po dobu 16 týdnů. Kromě velmi malého počtu klinických rozdílů mezi pohlavími byly v obou skupinách zjištěny společné bezpečnostní profily a vedlejší účinky. Connock et al. (2007) nezjistili v hodnocení zdravotnických technologií žádné zobecnitelné výsledky při srovnání metadonu a buprenorfinu z hlediska úmrtnosti. Buprenorfin má další výhody pro zvláštní skupiny pacientů závislých na opioidech, jako jsou těhotné ženy, kde je indikován pro nízkou míru abstinčních symptomů u novorozenců (Simoens et al., 2002), a je obecně spojen s nižší mírou abstinčních symptomů než heroin nebo metadon (Gowing et al., 2001). Giacomuzzi et al. (2006) uvedli, že léčba buprenorfinem je stejně efektivní jako léčba metadonem z hlediska kvality života a fyzických symptomů. Další možnou výhodou buprenorfinu je antidepressivní účinek. Maximální efektivní dávka buprenorfinu je podle všeho omezena na pět dnů (Simoens et al., 2002) a přechod z metadonové na buprenorfinovou udržovací léčbu se jeví jako možný, avšak toto téma je třeba dále zkoumat (Rigter et al., 2004). Efekt buprenorfinové udržovací léčby na chování rizikové z hlediska přenosu HIV a na kriminalitu ve srovnání s placebem nebo žádnou léčbou rovněž zůstává nejasný (Connock et al., 2007).

## Kombinace buprenorfin–naloxon jako látka pro udržovací léčbu

Do této kapitoly je zařazeno celkem šest studií: čtyři randomizované kontrolované studie (jedna z nich z členského státu EU) a dvě další studie.

### Úvod

Kombinaci buprenorfin–naloxon tvoří částečný agonista a částečný antagonist opiatových receptorů buprenorfin a také opioidní antagonist naloxon, který má odradit pacienty od zneužití tablety k přípravě nitrožilního podání. Účelem je zmírnit účinky buprenorfinu u neznalých uživatelů pro případ, že by tuto lékovou formu aplikovali nitrožilně.

### Shrnutí výsledků

Účinnost buprenorfinu v kombinaci s naloxonem se v udržovací léčbě závislosti na opioidech jeví jako srovnatelná s účinností buprenorfinu samotného. Pacienti léčení buprenorfinem a naloxonem vykazovali nižší výskyt vzorků moči pozitivních na opioidy, měli menší symptomy bažení po opioidech a dosahovali většího zlepšení celkového zdravotního stavu a pohody než pacienti, kteří dostávali placebo.

Přehled základních údajů 10: Kombinace buprenorfin–naloxon pro udržovací léčbu

hlavní body	síla důkazů
buprenorfin v kombinaci s naloxonem je srovnatelně efektivní v udržovací léčbě jako buprenorfin samotný	***
ve srovnání s placebem vede udržovací léčba buprenorfinem/naloxonem k nižšímu výskytu vzorků moči pozitivních na opioidy, menším symptomům bažení po opioidech a většímu zlepšení celkového zdravotního stavu	***
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### Podrobné výsledky

Fudala et al. (2003) prováděli randomizovanou slepou placebem kontrolovanou studii včetně následné kontroly po 4 týdnech, aby prokázali, že léková forma tablety pro sublingvální podání buprenorfinu a naloxonu je efektivní pro léčbu závislosti na opioidech ve srovnání s placebem. V nedávné době Mintzer et al. (2007) prokázali proveditelnost a účinnost léčby buprenorfinem–naloxonem v prostředí primární péče.

Australská pilotní studie ukázala, že podávání kombinovaných tablet buprenorfinu–naloxonu bez dohledu v udržovací léčbě závislosti na opioidech pacienti snášíjí a že je toto podávání proveditelné (Bell et al., 2004). Další dvojité slepá zkřížená studie zjistila pouze mírné zhoršení při podávání buprenorfinu–naloxonu v nejvyšší dávce 32 mg/8 mg (Mintzer et al., 2004). Obě nedávné studie však zahrnovaly pouze malý počet pacientů a je třeba provést další výzkum větších vzorků ve studii s kontrolní skupinou, aby tato zjištění mohla být potvr-

zena. Kakko et al. (2007) provedli randomizovanou kontrolovanou studii, v níž ukázali, že adaptivní strategie odstupňované péče na základě podávání buprenorfinu/naloxonu je stejně efektivní jako optimální metadonová udržovací léčba. Stejně jako v případě udržovací léčby samotným metadonem nebo samotným buprenorfinem se nový výzkum soustředí na zlepšení adherence prostřednictvím doplňující psychosociální léčby. Fiellin et al. (2006) provedli 24týdenní randomizovanou kontrolovanou klinickou studii se 166 pacienty, v níž zkoumali účinek doplnění udržovací léčby buprenorfinem-naloxonem u pacientů závislých na opioidech o dva rozdílné druhy poradenství. Účastníci byli náhodně zařazeni do krátkodobého, metodicky vedeného, medicínsky zaměřeného poradenství s podáváním léku buď jednou týdně, nebo třikrát týdně, nebo do rozšířeného medicínského managementu s delšími sezeními s podáváním léku třikrát týdně. Pacienti ve všech třech typech léčby vykazovali významná snížení míry užívání nelegálních opioidů, i když nebyly zjištěny žádné rozdíly, co se týká vzorků moči negativních na opioidy, délku abstinence od nelegálních opioidů a udržení v léčbě.

### LAAM jako látka pro udržovací léčbu

LAAM byl přinejmenším stejně efektivní jako metadon ve vysokých dávkách, avšak pacienti léčení LAAM měli vyšší pravděpodobnost předčasného ukončení léčby (Farre et al., 2002). Zvláště při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami (> 250mg/týden) se LAAM jeví jako přinejmenším srovnatelný s metadonovou udržovací léčbou (MMT) z hlediska efektivity snižování míry užívání nelegálních drog (Gowing et al., 2001). Udržovací léčba levo- $\alpha$ -acetylmetadolem se jeví jako přinejmenším stejně nadějná, ne-li lepší než udržovací léčba jinými opioidními agonisty. V randomizované zkřížené klinické studii většina (60 %) z 62 pacientů stabilizovaných metadonem upřednosthovala LAAM před metadonem kvůli menším abstinčním příznakům, menším vedlejším účinkům, menšímu bažení po heroinu a menšímu počtu dní, kdy si lék vyzvedávají. Udržovací léčba LAAM se rovněž ukázala jako proveditelná a potenciálně efektivní u vězňů závislých na heroinu: 61 % vězňů, kteří zahájili léčbu LAAM během pobytu ve věznici, nastoupilo po svém propuštění k udržovací léčbě (Kinlock et al., 2002), což je úspěšnost velmi podobná zjištěním z vězeňského programu metadonové léčby (Tomasino et al., 2001). V březnu 2001 však Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (Committee of Proprietary Medicinal Products, CPM) doporučil Evropské komisi, aby zastavila licenci pro LAAM poté, kdy během léčby levo- $\alpha$ -acetylmetadolem došlo k sedmi případům výskytu torsade de pointes (TdP), potenciálně smrtelné komorové arytmie; v roce 2001 bylo doporučeno pozastavení licence pro dodávání léku na trh (Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků, 2001). V USA kontrolní orgán (Food and Drug Administration, FDA) ze stejného důvodu změnil označení LAAM, aby zdůraznil, že lék má být používán pouze k léčbě těch pacientů závislých na opioidech, u nichž jiná léčba nezabírá (Schwetz, 2001). Kvůli pozastavení registrace v Evropě však LAAM nebude v tomto přehledu dále uváděn.

### Heroin jako látka pro udržovací léčbu

Tato kapitola zahrnuje sedm studií, šest z nich z členských států EU: dva systematické přehledy, tři randomizované kontrolované studie a dva přehledy (jeden z nich je z oblasti mimo Evropu).

#### Úvod

Pro některé klienty není udržovací léčba metadonem nebo buprenorfinem přínosná, což vyvolává otázku efektivity preskripce heroinu, zvláště u pacientů, kteří léčbu předčasně

ukončili nebo kteří během léčby nadále užívají nelegální opioidy. Heroin (diacetylmorfin, diamorfin) je polosyntetický opioid syntetizovaný z morfinu, který působí na endogenní opioidní receptory  $\mu$ .

### *Shrnutí výsledků*

Léčba s podáváním heroinu je zvláště efektivní pro osoby se závislostí na opioidech, které během metadonové udržovací léčby nadále užívají nitrožilně heroin nebo které léčbu nezačínají, a je cenným doplňkem léčebného repertoáru (Ward et al., 1999). Dále existují určité důkazy, že pacienti závislí na heroinu s historií léčby zaměřené na abstinenci mají z preskripce heroinu výrazný přínos. V důsledku vyššího rizika závažných nežádoucích účinků je třeba předepsat heroin pod lékařským dohledem.

Přehled základních údajů 11: Heroin jako látka pro udržovací léčbu

hlavní body	síla důkazů
preskripce heroinu ji přínosná pro pacienty závislé na heroinu, kteří se několikrát neúspěšně zúčastnili léčby zaměřené na abstinenci nebo standardní léčby	***
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### *Podrobné výsledky*

První britská randomizovaná klinická studie srovnávající heroin (diamorfin) a metadon zjistila, že preskripce heroinu není oproti metadonu jasně lepší (Gossop, 2006). Pozdější klinické zkoušky však prokázaly proveditelnost a klinickou efektivitu preskripce heroinu, s lepšími výsledky v náboru pacientů, udržení v léčbě a dodržování léčby (Gossop, 2006; Rigter et al., 2004). Byla také zjištěna snížená kriminalita a snížená míra nelegálního užívání heroinu a kokainu, i když užívání dalších drog bylo méně výrazné a užívání benzodiazepinu klesalo pomalu (Gossop, 2006). Pro některé pacienty byla preskripce heroinu přínosná ihned po nasazení, zatímco u jiných pacientů došlo ke zlepšení až po několika měsících (Gossop, 2006). Léčba s preskripce heroinu je přínosná zvláště pro pacienty, kteří byli neúspěšně léčeni v konvenčních programech protidrogové léčby (Rigter et al., 2004). Až 60 % klientů však z preskripce heroinu nemělo přínos a jejich léčba zůstala nadále obtížná (Rigter et al., 2004). Blanken et al. (2005) spojili údaje ze dvou otevřených randomizovaných studií, do nichž bylo zařazeno 430 pacientů závislých na heroinu, aby prozkoumali prediktory léčebné odezvy na preskripci heroinu ve srovnání se standardní metadonovou udržovací léčbou. Účastníci byli náhodně zařazeni do léčby metadonem plus injekčně aplikovaným heroinem, nebo do léčby metadonem plus heroinem podávaným inhalačně, nebo do léčby metadonem samotným při preskripci po dobu delší než 12 měsíců. Výsledné ukazatele byly zaznamenávány podle indexu odezvy a zahrnovaly ukazatele tělesného zdraví, duševního stavu a sociálního fungování. Analýza ITT (intention-to-treat analysis) ukázala významně lepší léčebnou odezvu u pacientů, kterým byl předepisován heroin. Pacienti závislí na heroinu s anamnézou několi-



ka léčení zaměřených na abstinenci mají z preskripce heroinu větší přínos a vykazují větší léčebnou odezvu ve srovnání s pacienty z metadonové udržovací léčbě. Pacienti bez anamnézy léčby zaměřené na abstinenci nemají z preskripce heroinu větší přínos než z metadonové udržovací léčby a vykazují stejnou léčebnou odezvu (Blanken et al., 2005). Omezení dřívějších studií s preskripcí heroinu spočívalo v tom, že psychosociální léčby nebyly standardizovány a kontrolované. Nedávná randomizovaná kontrolovaná studie hodnotila účinnost preskripce nitrožilně podávaného diamorfinu (DAM) oproti perorálně podávanému metadonu, včetně klinické, psychologické, sociální a právní podpory (March et al., 2006). 62 pacienti závislí na opioidech, u nichž standardní způsoby léčby selhaly, byli ve studii náhodně zařazeni do skupiny s nitrožilním podáváním diacetylmorfinu, nebo do skupiny s perorálním podáváním metadonu s ekvivalentní dávkou opioidu. Obě skupiny dosáhly zlepšení z hlediska tělesného a duševního zdraví i sociální integrace, avšak experimentální skupina s preskripcí DAM vykazovala větší zlepšení z hlediska tělesného zdraví a rizikového chování. V experimentální skupině dále došlo k poklesu užívání pouličního heroinu i k poklesu počtu dní s drogovými problémy (March et al., 2006).

V nedávné otevřené randomizované kontrolované studii Haasen et al. (2007) zkoumali efektivitu preskripce heroinu a injekční aplikace heroinu pod lékařským dohledem. Celkem bylo do studie zařazeno 1015 osob, které představují jednu ze dvou skupin pacientů se závislostí na heroinu: osoby, u nichž metadonová udržovací léčba nedosáhla dostatečné odezvy, a osoby, které v současnosti nejsou v žádné protidrogové léčbě. Aby bylo možné kontrolovat dopad psychosociální léčby, byli účastníci v každé skupině randomizováni do jednoho ze dvou typů psychosociální péče: psychologické vzdělávání včetně individuálního poradenství nebo vedení případu a motivační rozhovory. Každá z těchto intervencí byla popsána v příručce a před studií proběhlo školení všech terapeutických pracovníků, aby se minimalizovaly rozdíly mezi centry studie. Léčba s preskripcí heroinu u osob těžce závislých na opioidech, u nichž jiné léčby nebyly úspěšné, zlepšila zdravotní stav a snížila užívání nelegálních drog efektivněji než metadonová udržovací léčba. Úspěšnost udržení pacienta v léčbě byla vyšší ve skupině s preskripcí heroinu (67,2 %) než ve skupině s preskripcí metadonu (40,0 %) a skupina s preskripcí heroinu vykazovala významně větší odezvu v obou primárních ukazatelích výsledků léčby (zdravotní stav a užívání nelegálních drog). Ve skupině s preskripcí heroinu však byly zjištěny závažnější nežádoucí účinky, které souvisely především s nitrožilním užíváním. Hlavní efekt léčby s preskripcí heroinu v jednotlivých ukazatelích výsledků léčby byl patrný během prvních několika měsíců léčby a během následujících měsíců byl stále výraznější, což svědčí o potřebě dlouhodobé léčby, aby se zdravotní přínos zvýšil. Použití dvou strukturovaných psychosociálních intervencí v obou podmínkách léčby nasvědčuje tomu, že sledované rozdíly mezi skupinami s preskripcí metadonu a heroinu nebyly výsledkem rozdílů v psychosociální léčbě. Odezva ve skupině s preskripcí metadonu rovněž zůstává vysoká, což ukazuje, že dobře strukturovaná léčba vedená školeným terapeutem s využitím standardizovaných a klinicky relevantních psychosociálních intervencí může vést k pozitivním výsledkům i ve skupině, jejíž odezva na metadonovou léčbu byla dříve nevalná. Ferri et al. (2007) provedli v roce 2005 nejnovější Cochranův přehled, aby zhodnotili účinnost a přijatelnost heroinové udržovací léčby oproti metadonové nebo jiné substituční léčbě závislosti na opioidech. Celkem byly nalezeny čtyři studie s 577 pacienty, obecný závěr o efektivitě léčby heroinem nebylo však možné formulovat kvůli tomu, že zařazené studie nebyly porovnatelné. Co se týká primárních ukazatelů udržení v léčbě a relapsu nelegálního užívání heroinu, byly zjištěny protichůdné výsledky.

## Kodein/dihydrokodein jako látka pro udržovací léčbu

Do této kapitoly je zařazena jedna randomizovaná kontrolovaná studie z členského státu EU a jeden přehled z mimoevropské země.

### Úvod

Analgetikum kodein/dihydrokodein je v některých zemích, např. v Rakousku, látkou schválenou pro udržovací léčbu.

### Shrnutí výsledků

Účinnost kodeinu pro udržovací léčbu osob závislých na opioidech je třeba ověřit dalším výzkumem, zvláště co se týká bezpečnostního profilu a nákladové efektivity udržovací léčby kodeinem, a to kvůli pravděpodobně intenzivnějšímu dohledu nad léčbou. Za předpokladu, že dobrá úspěšnost udržení pacientů v léčbě se bude opakovat v ostatních prostředích léčby, včetně provedení rozborů vzorků moči k potvrzení poklesu míry užívání nelegálních opioidů, mohl by kodein představovat další možnost v udržovací léčbě osob závislých na opioidech (Hall a Mattick, 2007).

Přehled základních údajů 12: Kodein/dihydrokodein jako látka pro udržovací léčbu

hlavní body	síla důkazů
dihydrokodein (DHC) v udržovací léčbě pacientů závislých na opioidech se jeví jako lepší než placebo a vede k dosažení stejné úspěšnosti udržení pacienta v léčbě jako metadon	***
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zaváděcího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### Podrobné výsledky

Robertson et al. (2006) uvedli, že dihydrokodein (DHC) se v udržovací léčbě pacientů závislých na opioidech jeví jako lepší než placebo. Jejich nedávno provedená pragmatická otevřená randomizovaná kontrolovaná studie zkoumala účinnost dihydrokodeinu jako alternativy metadonu v udržovací léčbě závislosti na opioidech po dobu až 42 měsíců od zařazení pacientů do studie. 235 účastníků, u nichž byla udržovací léčba vhodná, bylo náhodně zařazeno do léčby buď metadonem (1 mg/ml), nebo do léčby nižší (30 mg), respektive vyšší (60 mg) dávkou dihydrokodeinu v tabletách. Primární ukazatel výsledků léčby (udržení v léčbě) a osm sekundárních výsledků (včetně užívání nelegálních opioidů měřeného subjektivně uváděnými údaji) byly porovnávány po dobu 42 měsíců. Přestože účastníci léčení dihydrokodeinem měli vyšší pravděpodobnost, že přejdou k jiné léčbě, nebyly mezi skupinami zjištěny žádné rozdíly v úspěšnosti udržení v léčbě při následné kontrole ani během sledované doby. Autoři došli k závěru, že dihydrokodein je použitelnou alternativou metadonu pro udržovací léčbu závislosti na opioidech. Z důvodu kratší biologické dostupnosti však bude udržovací léčba kodeinem pravděpodobně hrát pouze vedlejší úlohu v léčbě závislosti na opioidech; možná

bude vyžadovat bližší monitorování a stabilizace pacientů může být obtížnější (Hall a Mat- tick, 2007). Na druhou stranu krátkodobý účinek kodeinu může být výhodou pro osoby závislé na opioidech, které se vyhýbají možnosti metadonové udržovací léčby kvůli dlouhodobému působení a silnějšímu sedativnímu účinku.

### Perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním jako látka pro udržovací léčbu

Do této kapitoly je zařazeno celkem šest studií, pět z členských států EU: tři randomizované kontrolované studie a tři další studie (jedna z mimoevropské země).

#### Úvod

Perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním (slow release oral morphine, SROM) působí jako agonista receptorů  $\mu$  a dlouhá doba působení umožňuje podání jednou denně. SROM je registrován pro udržovací léčbu závislosti na opioidech v několika málo evropských zemích, jmenovitě v Rakousku, Slovinsku a Bulharsku.

#### Shrnutí výsledků

Perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním může být pro udržovací léčbu nadějnou látkou. Pacienti léčení perorálně podávaným morfinem s pomalým uvolňováním vykazovali zlepšení včetně nižší míry užívání heroínu, lepšího fungování a poklesu kriminality. Perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním by v budoucnosti mohl představovat další možnost léčby, která zlepšuje dlouhodobé výsledky pacientů závislých na opioidech.

Přehled základních údajů 13: Perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním jako látka pro udržovací léčbu

hlavní body	síla důkazů
morfin s pomalým uvolňováním v udržovací léčbě pacientů závislých na opioidech vede ke stejné úspěšnosti udržení v léčbě jako metadon	**
perorálně podávaný morfin s pomalým uvolňováním (SROM) vykazuje pozitivní výsledky z hlediska snížení míry užívání heroínu a/nebo kvality života	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

#### Podrobné výsledky

Dvě nedávno provedené randomizované kontrolované studie porovnávají efektivitu, bezpečnost a dostupnost perorálně podávaného morfinu s pomalým uvolňováním oproti metadonu nebo buprenorfinu, jedna další studie zkoumala bezpečnost a abstinenci potíže při přechodu těhotných žen závislých na opioidech z krátkodobě působícího morfinu na buprenorfin nebo metadon (Eder et al., 2005; Giacomuzzi et al., 2006; Jones et al., 2005). Eder et al. zjistili, že morfin s pomalým uvolňováním je v léčbě závislosti na opioidech stejně efektivní jako

metadon. 64 účastníci studie závislí na opioidech dostávali denně pod lékařským dohledem perorálně morfin s pomalým uvolňováním nebo metadon během dvou období studie, z nichž každé sestávalo z jednotýdenní titrace<sup>8</sup> a šestitýdenní fáze léčby s pevnou dávkou. Úspěšnost udržení pacientů v léčbě byla vysoká a v ukazateli udržení v léčbě nebo užívání nelegálních drog nebyly mezi skupinami zjištěny žádné významné rozdíly. Pacienti léčení perorálně podávaným morfinem s pomalým uvolňováním vykazovali nižší skóre deprese a úzkosti, takže tato zjištění naznačují srovnatelnou bezpečnost a snášenlivost perorálně podávaného morfinu s pomalým uvolňováním v porovnání s metadonem ve stejných dávkách. Giacomuzzi et al. (2006) provedli randomizovanou studii k porovnání léčby SROM a léčby metadonem a buprenorfinem z hlediska kvality života a fyzických symptomů u pacientů nastupujících k léčbě oproti pacientům léčeným v ambulantním zařízení po dobu 6 měsíců. Pacienti léčení SROM vykazovali nižší kvalitu životních hodnot, a to i přes stejnou efektivitu z hlediska snížení míry užívání nelegálních drog ve srovnání s léčbou metadonem a buprenorfinem. Avšak další menší a většinou otevřené studie ukázaly pozitivní výsledky SROM z hlediska udržení v léčbě, snížení míry užívání heroínu a/nebo kvality života (Eder et al., 2005; Kraigher et al., 2005; Mitchell et al., 2004; Vasilev et al., 2006). Stejně jako u buprenorfinu se dále objevuje i kritika ohledně možného zneužití SROM k nelegálnímu užívání drog. Zvláště znepokojivá je skutečnost, že SROM byl v roce 2004 v Rakousku zjištěn ve většině případů smrtelného předávkování, přestože k většině těchto případů nedošlo v udržovací léčbě (ÖBIG, 2006). Tyto výsledky budou muset potvrdit další studie, aby bylo možné vyhodnotit, jakou přidanou hodnotu má tato látka pro léčbu závislosti na heroínu. Jones et al. (2005) ve své nedávné randomizované studii zkoumali proveditelnost a bezpečnost přechodu z krátkodobě působícího morfinu na buprenorfin nebo metadon u těhotných žen závislých na opioidech během druhého trimestru<sup>9</sup> těhotenství.

### 6/1/1/4 Farmakoterapie prevence relapsu

Ve většině evropských zemí jsou nabízeny programy prevence relapsu, i když délka trvání a uspořádání se mezi jednotlivými zeměmi liší. Zatímco některé země omezily prevenci relapsu na dlouhodobé programy pobytové léčby, které mají trvat nejméně devět měsíců a často využívají formát terapeutické komunity, jiné země poskytovaly kratší programy pobytové léčby obvykle v délce kratší než šest týdnů. Pozitivní účinky dlouhodobých i krátkodobých programů jsou však značně omezené. Při kontrole po třech měsících došlo ve vzorku 242 pacientů závislých na opioidech, kteří byli léčení v lůžkovém zařízení v rámci Národní výzkumné studie výsledků protidrogové léčby (National Treatment Outcome Research Study, NTORS), u 34 % pacientů k relapsu užívání heroínu během tří dnů, u 45 % během sedmi dnů, u 50 % během 14 dnů a u 60 % během 90 dnů. Podle autorů z výsledků této studie vyplývá potřeba poskytovat následné služby, které pomohou pacientům udržet výsledky, kterých dosáhli během léčby, a předejít vysokému riziku relapsu v tomto období (Gossop et al., 2002). Prevence relapsu je však také důležitá k tomu, aby se omezilo šíření infekčních chorob jako HIV nebo HCV, a měla by proto být široce dostupná. Pro osoby úplně detoxifikované od heroínu se v rámci udržovací farmakoterapie uplatňuje dlouhodobě působící opioidní antagonist a naltrexon.

### Naltrexon jako látka pro prevenci relapsu

Z dvaceti studií zařazených do této kapitoly je třináct z mimoevropských zemí: dva systematické přehledy (jeden z nich z členského státu EU), dvanáct randomizovaných kontrolova-

8 = Process of gradually adjusting the dose of a medication until the desired effect is achieved

9 čtvrtý až šestý měsíc těhotenství

ných studií (tři z členských států EU, dvě z evropských zemí), tři další studie a tři přehledy (jeden z členského státu EU).

### Úvod

Opiátový antagonist a naltrexon je indikován pro osoby, které dosáhly abstinence.

### Shrnutí výsledků

Efektivita udržovací léčby antagonisty opioidních receptorů (perorálně podávaný naltrexon) u pacientů závislých na opioidech je omezena vysokým počtem případů předčasně ukončené léčby. Na základě systematického přehledu dostupných důkazů nebyl podle autorů Cochranova přehledu zjištěn žádný přínos z hlediska udržení pacienta v léčbě, vedlejších účinků nebo relapsu, a to dokonce ani při srovnání s placebem (Minozzi et al., 2006). Tento závěr potvrzují zjištění Národního hodnocení farmakoterapií pro léčbu závislosti na opioidech (National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence, NEPOD) v Austrálii, které ukázalo, že pouze 4 % pacientů v udržovací léčbě naltrexonem bylo stále v léčbě po šesti měsících (NDARC, 2001). Dále pacienti upřednostňovali léčbu prevence relapsu buprenorfinem nebo metadonem (Digiusto et al., 2005). Naproti tomu Krupitsky et al. (2004) zjistili, že perorálně podávaný naltrexon je pro léčbu závislosti na heroinu významně lepší než placebo z hlediska udržení pacientů v léčbě a z hlediska relapsu během období 6 měsíců. Tyto výsledky však byly zjištěny v randomizované kontrolované studii s malým vzorkem. Souhrnně lze konstatovat, že udržovací léčba naltrexonem podle všeho není efektivní jako samostatná léčba, a měla by proto být součástí širšího léčebného programu nebo by měla být vyhrazena pouze pro vysoce motivované pacienty, kteří jsou ve stabilizované životní situaci. Nadějnou strategii, jak zlepšit udržení pacientů v léčbě v širším měřítku, by však mohla být kombinace dlouhodobě působících implantátových forem naltrexonu a behaviorálních metod.

Přehled základních údajů 14: Naltrexon jako látka k prevenci relapsu

hlavní body	síla důkazů
naltrexon se ukázal jako efektivnější v blokování účinků krátkodobě působících opioidů, avšak vede k vyššímu počtu případů předčasně ukončené léčby	***
kombinace udržovací léčby perorálně podávaným naltrexonem a psychosociálních intervencí zvyšuje úspěšnost udržení v léčbě oproti samotnému naltrexonu v perorálním podání	***
depotní forma naltrexonu s prodlouženým uvolňováním zlepšuje úspěšnost udržení v léčbě oproti podávání perorálního naltrexonu	**
léčba naltrexonem může zvýšit riziko předávkování heroinem v důsledku snížené tolerance opioidů	***
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### *Podrobné výsledky*

V laboratorních podmínkách se u lidí naltrexon ukázal jako efektivní lék k blokování účinků krátkodobě působících opioidů, jako je například heroin (Kleber et al., 2006). Proto se naltrexon jeví jako užitečný k urychlení abstinenci léčby a k prevenci relapsu (Gossop, 2006). Nízké dávky naltrexonu nepřinášely žádnou znatelnou výhodu a účastníci upřednostňovali dávku 50 mg za den. Přestože pacienti upřednostňovali blokovací dávky perorálně podávaného naltrexonu (například 50 mg za den), efektivita naltrexonu podle všeho neměla souvislost s velikostí dávky (Rea et al., 2004). Kvůli prevenci euforického účinku opioidů jsou dvojité slepé placebem kontrolované studie s dlouhodobě působícími opiátovými antagonisty u ambulantních pacientů velice výjimečné.

Placebem kontrolované studie ukázaly mimořádně vysoké počty předčasného ukončení léčby, což znamená, že přijatelnost je u pacientů obecně nízká (Gossop, 2006; Kleber et al., 2006). Naproti tomu vysoké počty případů předčasně ukončené léčby vedou ve většině studií udržovací léčby naltrexonem k vysoce selektivním vzorkům pacientů a nelze vyloučit, že tyto skupiny pacientů mají vysokou míru motivace (Kleber et al., 2006). Udržení v léčbě se totiž ukázalo jako nejvýznamnější prediktor účinku naltrexonu v léčbě závislosti na opioidech, a autoři proto navrhuji doplnit naltrexonovou udržovací léčbu poradenstvím (Ritter, 2002). Další strategií jak zlepšit adherenci k léčbě je kombinace naltrexon plus contingency management (CM) s poskytováním kuponů za odměnu, která předpokládá rovněž zvýšenou úspěšnost udržení v léčbě a menší míru užívání nelegálních opioidů (Gossop, 2006; Johansson et al., 2006; Kleber et al., 2006). Doplňkový účinek intervence CM byl nezávislý na ostatních podpůrných ukazatelích a nesouvisel s hodnotou kuponu. Nejnovější multicentrická studie svědčí o vysoké míře abstinence u pacientů v udržovací léčbě perorálně podávaným naltrexonem v kombinaci s přístupem posilování komunitních vazeb (community reinforcement approach) (De Jong et al., 2007). A konečně O'Brien et al. (2005) uvedli ve svém metaanalytickém přehledu, že léky k prevenci relapsu jsou neefektivnější v kontextu poradenských, terapeutických a behaviorálních technik. Naproti tomu Nunes et al. (2006) došli ve své nedávné randomizované kontrolní studii k závěru, že možná existuje určitý limit, kam až může behaviorální terapie překonávat špatnou adherenci k perorálně podávanému naltrexonu: autoři zkoumali efektivitu behaviorální naltrexonové terapie (behavioural naltrexone therapy, BNT), včetně pobídkového systému kuponů, motivačních a kognitivně-behaviorálních terapií. Celkem 69 pacientů bylo náhodně zařazeno do skupiny s BNT nebo do kontrolní skupiny se standardní léčbou včetně zvýšené compliance. V obou skupinách byla úspěšnost udržení v léčbě po šesti měsících nízká (22 % BNT oproti 9 %), zatímco většina pacientů setrvávajících v léčbě po třech měsících dosáhla abstinence od opioidů. Tucker et al. (2004) nezjistili žádné přiměřené účinky, i když určitý přínos pro naltrexonovou léčbu mělo poskytování doplňujícího 12týdenního metodicky vedeného programu skupinového poradenství včetně kognitivně-behaviorálního přístupu k prevenci relapsu.

Alternativní strategií jak zlepšit úspěšnost udržení v léčbě závislosti na opioidech je podávání naltrexonu v depotní formě s prodlouženým uvolňováním namísto perorální formy. Nedávná randomizovaná kontrolovaná studie zjistila nadějně výsledky (Comer et al., 2006): šedesát mužů a žen závislých na heroinu bylo náhodně zařazeno do skupiny s placebem nebo do skupin s podáváním 192 mg nebo 384 mg naltrexonu v depotní formě, včetně terapie k prevenci relapsu prováděné pro všechny účastníky studie dvakrát týdně. Naltrexon v depotní formě s prodlouženým uvolňováním byl dobře snášen. Po dvou měsících zůstalo v léčbě

60 % a 68 % pacientů ve skupině s podáváním 192 mg, respektive 384 mg naltrexonu oproti 39 % pacientů ve skupině s placebem. Průměrná doba předčasného ukončení měla souvislost s velikostí dávky a pohybovala se v rozmezí od 27 dnů ve skupině s placebem do 48 dnů ve skupině s naltrexonem v dávce 384 mg. Vzorek studie byl však malý a nebylo provedeno žádné přímé srovnání s perorálně podávaným naltrexonem, takže potenciální výhody je třeba považovat za nadějně, avšak neprokázané. Dřívější předpoklad, že kombinace naltrexonu se selektivním inhibítorem zpětného vstřebávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)<sup>10</sup> je efektivnější než naltrexon samotný, se v nedávných randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích nepodařilo potvrdit (Farren a O'Malley, 2002) (Krupitsky et al., 2006). Nedávné převážně dvojité slepé, placebem kontrolované randomizované kontrolované studie s malým počtem pacientů nasvědčují tomu, že lofexidin podávaný doplnkově k perorálnímu naltrexonu vede k dosažení lepších výsledků z hlediska abstinence a zlepšení výsledků z hlediska relapsu oproti kombinaci placebo a naltrexonu (Sinha et al., 2007). Tyto slibné výsledky je však třeba potvrdit na vzorcích větší velikosti.

Naltrexon je považován za bezpečný lék s malými vedlejšími účinky; pouze vysoké dávky mohou vyvolat zvýšení hladiny transamináz v jaterních testech (Gossop, 2006; Kleber et al., 2006). Stella et al. (2005) však u pacientů léčených perorálně podávaným naltrexonem uvádějí vysokou incidenci nespavosti, panické ataky, úzkosti a hyperexcitability<sup>11</sup>. Ve stejné studii bylo zjištěno, že doplňující podávání benzodiazepinu prazepamu vedle udržovací léčby perorálně podávaným naltrexonem tyto vedlejší účinky efektivně snižuje a vede ve srovnání s naltrexonem samotným v perorálním podání k vyšší míře abstinence od užívání nelegálních opioidů. Zvláštní pozornost zasluhují dvě další otázky související s preskripcí naltrexonu: možné vyvolání deprese naltrexonem a riziko předávkování po ukončení naltrexonové léčby. Systematický přehled dostupné literatury nezjistil žádné důkazy svědčící o souvislosti mezi naltrexonem a depresí nebo anhedonií, avšak zjistil, že snížená tolerance opioidů po naltrexonové léčbě může zvyšovat riziko předávkování heroinem (Dean et al., 2006; Ritter, 2002). Proto je nutné jasně upozornit pacienty léčené perorálně podávaným naltrexonem na riziko předávkování heroinem. Jednou z možností, jak se tomuto riziku vyhnout je podávání dlouhodobě působících naltrexonových implantátů s prodlouženým uvolňováním. Hulse et al. (2005) poukázali na snížení počtu předávkování opioidy, které bylo zaznamenáno v průběhu šesti až dvanácti měsíců po léčbě implantáty. Nejnovější případová studie však nasvědčuje tomu, že pacienti mohou zemřít na předávkování opioidy s naltrexonovým implantátem a při vyšších krevních hladinách naltrexonu, než jsou uváděné blokační hladiny (Gibson et al., 2007).

### 6/1/2 Farmakoterapie léčby poruch souvisejících s užíváním stimulantů

Z celkového počtu 74 studií zařazených do této kapitoly je pouze 10 z členských států EU, 64 z mimoevropských zemí, především ze Spojených států a Austrálie.

#### Úvod

Stimulantia kokain a amfetamin mají různé mechanismy působení. Kokain je blokátor transportu dopaminu, který kompetitivně inhibuje vstřebávání dopaminu, takže prodlužuje počasí eliminace dopaminu a zvyšuje přebytek dopaminu (zvýšení až o 150 %) jako neuro-

10 SSRI = skupina antidepresiv používaných v léčbě deprese, úzkostných poruch atd.

11 = obecný termín: zahrnuje škálu poruch, které se projevují symptomy continuous muscle fiber activity

transmitteru. Amfetaminy stejně jako kokain zvyšují koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině, avšak odlišným mechanismem. Amfetaminy se strukturou podobají dopaminu, takže mohou vstupovat do terminálního knoflíku presynaptického neuronu prostřednictvím dopaminových transporterů a také přímo prostupem přes membránu neuronu. Byla vyvinuta kokainová vakcína, a to pomocí specifických protilátek vytvářených v tělech zvířat, které jsou injekčně aplikovány a následně mohou sekvestrovat molekuly kokainu do krevního oběhu, přičemž mění kokain na neaktivní metabolity, které jsou pak vyloučeny.

### Shrnutí výsledků

Dosud nebyl nalezen žádný z registrovaných léků, který by bylo možné považovat za standard pro efektivní léčbu závislosti na stimulantech, přestože byla vyzkoušena řada různých léků (EMCDDA, 2007; Kleber et al., 2006). Při léčbě závislosti na kokainu se dosud často podávají antidepresiva, zvláště SSRI, bez ohledu na malé důkazy o jejich účinnosti. Bylo zjištěno, že některá typická i atypická antipsychotika, jako např. haloperidol, olanzapin a risperidon, jsou efektivní v léčbě pacientů s duální diagnózou schizofrenie a závislosti na kokainu. Slibné výsledky jsou očekávány také od topiramátu a dalších antiepileptik a velké naděje jsou vkládány do vývoje kokainové vakcíny.

Přehled základních údajů 15: Farmakologická léčba poruch souvisejících s užíváním psychostimulancií

hlavní body	síla důkazů
žádný lék dosud neprokázal jasnou účinnost v léčbě závislosti na kokainu	***
bylo zjištěno, že typická i atypická antipsychotika jsou efektivní v léčbě pacientů se souběžnou schizofrenií a závislosti na kokainu	***
imunizace a vakcinace jsou efektivními farmakologickými strategiemi v léčbě poruch souvisejících s užíváním psychostimulancií	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### 6/1/2/1 Detoxifikační léčba poruch souvisejících s užíváním stimulantů

Do této kapitoly jsou zařazeny čtyři studie, z toho jedna z členského státu EU: dva systematické přehledy (jeden z členského státu EU), jedna randomizovaná kontrolovaná studie a jeden přehled.

#### Podrobné výsledky

Symptomy intoxikace jsou léčeny různými způsoby. K léčbě symptomů intoxikace kokainem se nasazuje labetalol,  $\alpha_1$ - a  $\beta$ -adrenergní blokátor používaný k léčbě hypertenze, avšak klinický výzkum ukazuje, že adrenergní blokátory a dopaminergní antagonisty je třeba používat při akutní intoxikaci kokainem obezřetně (Kleber et al., 2006). Uživatelům kokainu



s akutní intoxikací, kteří jsou velmi agitovaní, se podávají benzodiazepiny (jako např. oxazepam, alprazolam) (Kleber et al., 2006).

Tabulka 12: Látky schválené pro detox závislosti na stimulantech

Látka	Klasifikace a mechanismus účinku	
bromokriptin	agonista dopaminových receptorů	– podobné působení jako dopamin, jedná se o neurotransmiter, který se vyskytuje přirozeně v mozku
amantadin	inhibitor zpětného vstřebávání dopaminu	– inhibuje zpětné vstřebávání mimobuněčného dopaminu zpět do presynaptické buňky
labetalol propranadol	β-adrenergní antagonist	– inhibuje normální činnost sympatiku zprostředkovanou epinefrinem
amineptin mirtazapin	antidepresiva	– působí na neurotransmiter
oxazepam alprazolam	benzodiazepin	– má tlumící až stimulační účinky na CNS

Jedním ze způsobů léčby abstinčních symptomů během detoxifikace, jako jsou například poruchy spánku, symptomy deprese, úzkost, anhedonie, je podávání dopaminových agonistů (např. amantadinu), avšak výsledky výzkumu jsou nejednoznačné, když dvě studie zjistily pozitivní účinky, zatímco dvě jiné studie nezjistily žádný významný efekt (Kleber et al., 2006). Totéž platí pro bromokriptin, který působí jako agonista dopaminu. Bromokriptin má potenciál využití v léčbě závislosti na kokainu, protože adiktivní účinky kokainu jsou vyvolány tím, že kokain blokuje zpětné vstřebávání dopaminu. První studie se jevily jako slibné, dokud dvojitě slepá randomizovaná studie nezjistila vyšší procento negativních vzorků moči, avšak vyšší procento případů předčasně ukončené léčby u bromokriptinu oproti amantadinu, což je antivirový lék, který uvolňuje dopamin z nervových zakončení mozkových buněk (Kleber et al., 2006). Další dvojitě slepá randomizovaná kontrolovaná studie nezjistila žádné významné rozdíly mezi bromokriptinem a placebem z hlediska snížení míry užívání kokainu (Kleber et al., 2006). Jedna nekontrolovaná studie v lůžkovém zařízení nezjistila při podávání bromokriptinu žádný pokles míry bažení (Kleber et al., 2006). Zpráva UNODC (2002) proto dochází k závěru, že bromokriptin ani amantadin nemají žádný významný účinek.

Abstinční symptomy může mírnit propranolol (neselektivní beta-blokátor užívaný především k léčbě hypertenze), avšak důkazy jsou slabé (Rigter et al., 2004). U pacientů s relativně závažnými abstinčními symptomy vykazoval propranolol určitý účinek (Kleber et al., 2006).

Antipsychotika jsou předepisována při léčbě bludů v souvislosti s užíváním kokainu a uvádí se, že v určité míře jsou účinná, většina pacientů se však z bludů vyléčí po několika hodinách i bez léku (Kleber et al., 2006). Dosud nebyly zjištěny důkazy, že by antikonvulziva snižovala záchvaty vyvolané kokainem (Kleber et al., 2006). Gillman et al. (2006) zjistili zmírnění abstinčních kokainových příznaků psychotropním analgetikem oxidem dusným (PAN), což je titrovaná směs kyslíku a oxidu dusného.

K léčbě abstinčních symptomů u závislosti na amfetaminu byl ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích testován amineptin (atypické tricyklické antidepresivum, které selektivně inhibuje zpětné vstřebávání dopaminu): na abstinční symptomy nebo bažení neměl žádný účinek, avšak zlepšoval celkovou pohodu pacientů, kteří s užíváním přestali (Rigter et al., 2004). Nedávná placebem kontrolovaná pilotní studie zkoumala bezpečnost a účinnost mirtazapinu, což je antidepresivum používané k léčbě střední až hluboké deprese, při detoxifikaci od amfetaminu (Kongsakon et al., 2005). Dvacet pacientů závislých na amfetaminu bylo náhodně zařazeno buďto do léčby mirtazapinem (9 pacientů), nebo podávání placebo (11 pacientů), přičemž z tohoto počtu dokončilo studii sedm pacientů ve skupině s mirtazapinem a devět pacientů ve skupině s placebem. Pacienti ve skupině s mirtazapinem vykazovali významná zlepšení v celkovém skóre dotazníku Amphetamine Withdrawal Questionnaire (AWQ)<sup>12</sup> oproti placebu ve dnech 3 a 14. Přes uváděné nezávažné nežádoucí účinky (bolest hlavy) i přes malou velikost vzorku autoři uvádějí, že mirtazapin by mohl být jednou z možností léčby při detoxifikaci od amfetaminu (Kongsakon et al., 2005).

### **6/1/2/2 Substituční léčba poruch souvisejících s užíváním stimulancií**

Z patnácti studií zařazených do této kapitoly je dvanáct z mimoevropských zemí: dva systematické přehledy (z toho jeden z členského státu EU), sedm randomizovaných kontrolovaných studií (jeden z členského státu EU), pět dalších studií a jeden přehled z členského státu EU.

#### *Podrobné výsledky*

Pro substituční léčbu závislosti na kokainu byly zvažovány různé přístupy.

---

12 Standardizovaný dotazník; udává celkové skóre pacienta při abstinenci od amfetaminu

Tabulka 13: Látky používané pro substituční léčbu závislosti na stimulantech

látka	klasifikace	mechanismus účinku
risperidon	antagonista dopaminu / antipsychotikum	modulace neurotransmiterového systému dopaminu
buprenorfin	opioidní agonista / opioidní antagonist	váže se na specifické opioidní receptory v centrální nervové soustavě
fadextroamfetamin	psychostimulancium	ovlivňuje dynamiku neurotransmiterových systémů
metylfenidát	stimulancium na předpis	vazebná afinita na transportér dopaminu a transportér norepinefrinu
dietylpropion	sympatomimetikum	ovlivňuje působení adrenalinu a noradrenalinu
memantin	nekompetitivní antagonist glutamatergických NMDA receptorů	inhibuje proloužený přísun iontů $Ca^{2+}$ , které tvoří základ nervové excitotoxicity

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie zkoumala dextroamfetamin (psychostimulancium, které vyvolává zvýšenou bdělost, energii a sebedůvěru v souvislosti se sníženou únavou a apetitem) a další metylfenidát (stimulancium na předpis, běžně užívané k léčbě poruchy pozornosti [ADD] a poruchy pozornosti s hyperaktivitou [ADHD]), přičemž první ukázala, že pacienti s dávkou 15–30 mg setrvali v léčbě déle než pacienti ve skupině s placebem a než pacienti s vyššími dávkami, zatímco metylfenidát nevykazoval žádné účinky (Rigter et al., 2004). Jiné studie substituční léčby metylfenidátem nebo amfetaminem s prodlouženým uvolňováním vykazovaly vyšší úspěšnost udržení pacientů v léčbě a větší pokles míry užívání kokainu ve srovnání s placebem, jsou však potřebné další studie (Kleber et al., 2006). Dietylpropion, který působí blokačně a reverzně na činnost transportéru norepinefrinu (NET), také nevykazoval žádný účinek na bažení po kokainu<sup>13</sup> (Rigter et al., 2004). U pacientů s kombinovanou závislostí (opioidy a kokain) byl vyzkoušen buprenorfin, který vykazoval určitý účinek na míru užívání kokainu v otevřených studiích, nikoli však v dvojité slepých studiích (Kleber et al., 2006). Montoya et al. (2004) zaznamenali pokles souběžného užívání opioidů a kokainu při administraci denních dávek 16 mg roztoku buprenorfinu k sublingválnímu podání. Schottenfeld et al. (2005) zjistili významně delší udržení pacienta v léčbě, delší období abstinence a vyšší podíl testů negativních na drogy u pacientů závislých současně na kokainu a opioidech v metadonové udržovací léčbě než u pacientů, kteří byli zařazeni do skupiny, kde byl podáván buprenorfin.

Na předpis jsou někdy podávány amfetaminy, obvykle dexamfetamin, s dobrými výsledky v poklesu míry užívání pouličního amfetaminu a jiných injekčně aplikovaných drog (Rigter et al., 2004). Preskripce amfetaminů v udržovací léčbě probíhá ve Spojeném království (Gossop,

13 = silná touha po látce způsobující závislost

2006). V porovnání s kontrolní skupinou zvýšila preskripce amfetaminů kontakt s léčebným zařízením a udržení v léčbě (Gossop, 2006), zatímco Stoops et al. (2007) nedávno uvedli, že akutní předléčba d-amfetaminem nezvyšuje míru užívání stimulantů. Jiná studie zjistila dobré výsledky dexamfetaminu z hlediska udržení pacienta v léčbě a dodržování léčby – pacienti více docházeli do poradenských služeb (Gossop, 2006).

Grabowski et al. (2004) provedli dvě studie, které zkoumaly účinnost d-amfetaminu s prodlouženým uvolňováním a také účinnost risperidonu (atypické antipsychotikum používané k léčbě závislosti na kokainu), v obou případech v kombinaci s metadonem ve vzorku 240 pacientů závislých na kokainu a na heroinu (120 na jednu studii), kteří byli náhodně zařazeni do léčby jedním testovaným lékem nebo placebem. Všichni pacienti prošli vstupní léčbou metadonem, byli stabilizováni na 1,1 mg/kg a absolvovali jedno behaviorálně terapeutické sezení týdně. Bylo zjištěno, že kombinace metadonu a d-amfetaminu je pro léčbu osob závislých současně na kokainu a opioidech významně efektivnější než metadon a placebo a také lepší než metadon a risperidon.

V nedávných studiích bylo zjištěno, že metylfenidát (MPH), stimulantium na předpis běžně užívané k léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), je efektivní při snižování míry nitrozilního užívání drog u pacientů se silnou závislostí na amfetaminech, respektive užívání kokainu u pacientů se závislostí na kokainu (Levin et al., 2007; Tiihonen et al., 2007). Dále může být metylfenidát bezpečně podáván v ambulantním prostředí aktivním uživatelům kokainu (Winhusen et al., 2006).

Collins et al. (2006) nedávno zjistili, že poskytování memantinu, což je nekompetitivní antagonist N-metyl-D-aspartátu (NMDA), nezměnilo subjektivní ani posilující účinky kokainu u kuřáků kokainu v udržovací léčbě metadonem. Ani udržovací léčba gabapentinem, což je lék původně vyvinutý k léčbě epilepsie, nezměnila rozhodnutí užívat kokain u pacientů závislých na kokainu, kteří vyhledali léčbu, a nebyl zjištěn její klinický užitek pro léčbu závislosti na kokainu a metamfetaminu (Haney et al., 2005; Hart et al., 2007; Hart et al., 2007a; Hart et al., 2004; Heinzerling et al., 2006).

Rovněž baklofen, GABA-ergní sloučenina, se ukázal jako neefektivní při potlačování míry užívání drogy, zvláště u intenzivnějších uživatelů kokainu, a ukazuje se, že má pouze malý terapeutický efekt v léčbě závislosti na metamfetaminu oproti placebo (Heinzerling et al., 2006).

### **6/1/2/3 Abstinční udržovací léčba poruch souvisejících s užíváním stimulantů**

Z 55 studií v této kapitole je 49 z mimoevropských zemí: tři systematické přehledy (dva z nich z členských států EU), 31 randomizovaných kontrolovaných studií (jedna z členského státu EU), 16 dalších studií (tři z členských států EU) a pět přehledů.

#### *Podrobné výsledky*

Dosud nebyla prokázána účinnost žádného léku v léčbě závislosti na kokainu (Kleber et al., 2006) a dosud nebyla zjištěna efektivita žádných antagonistů (UNODC, 2002). Pro pacienty se závažnou formou závislosti a závažnými abstinčními symptomy nebo pro pacienty, u nichž psychosociální léčba neměla odezvu, může být medikace užitečná.

Tabulka 14: Látky používané k abstinenční udržovací léčbě poruch souvisejících s užíváním stimulantů

látka	klasifikace	mechanismus účinku
pergolid kabergolin	agonisté dopaminových receptorů	působení podobně jako dopamin, jedná se o neurotransmitter, který se vyskytuje přirozeně v mozku
aripiprazol	částečný agonista dopaminových receptorů	váže se na dopaminový receptor s vysokou afinitou, avšak nízkou vlastní aktivitou
amantadin mazindol	inhibitory zpětného vstřebávání dopaminu	inhibuje zpětné vstřebávání mimobuněčného dopaminu zpět do presynaptické buňky
selegilin disulfiram	inhibitory metabolismu dopaminu	blokuje metabolizaci dopaminu na norepinefrin
haloperidol, risperidon, olanzapin	antagonisté dopaminu / antipsychotika	modulace neurotransmiterového dopaminergního systému
baklofen, gabapentin, tiagabin, lamotrigin, karbamazepin, valproát, topiramát, divalproex	GABA-ergní sloučeniny antiepileptika / antikonvulziva	inhibuje metabolismus GABA
naltrexon	opioidní antagonist	váže se na specifické opioidní receptory v centrální nervové soustavě
amlodipin	blokátor kalciového kanálu	selektivně inhibuje přísun vápníku buněčnými membránami
desipramin, fluoxetin, venlafaxin, bupropion, nefazodon, paroxetin, sertralin, reboxetin	antidepresiva	působí na neurotransmitter
modafinil	eugeroický stimulant	mírně působí na centrální nervovou soustavu
progesteron, dehydroepiandrosteron	neurosteroid / prohormon	ovlivňuje synaptickou funkci
tryptofan	aminokyselina	biochemický prekurzor serotoninu

Dosud nebyl zjištěn lék, který by pomáhal léčit závislost na amfetaminu nebo metamfetaminu (Rigter et al., 2004). Ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích byla testována čtyři různá antidepresiva, aniž byl zjištěn vliv na užívání amfetaminu (Rigter et al., 2004). Shoptaw et al. (2006) uvedli, že antidepresivum sertralin je kontraindikováno pro léčbu zá-

vislosti na metamfetaminu kvůli většímu počtu závažných nežádoucích účinkům ve srovnání s placebem (Shoptaw et al., 2006). Newton et al. (2006) uvedli, že antidepresivum bupropion má určitou efektivitu při snižování míry subjektivních účinků vyvolaných metamfetaminem a míry bažení vyvolaného spouštěčem (Newton et al., 2006). Newton et al. (2006) zjistil i pokles akutních subjektivních účinků vyvolaných metamfetaminem a pokles bažení vyvolaného spouštěčem při podávání bupropionu, což je atypické antidepresivum, které působí jako inhibitor zpětného vstřebávání norepinefrinu a dopaminu, a nikotinový antagonist (Newton et al., 2006). Dále bylo zjištěno, že bupropion je pacienti dobře snášen a podle všeho zmírňuje kardiovaskulární účinky experimentálně podávaného metamfetaminu (Newton et al., 2005).

K antidepresivům bylo nalezeno 21 randomizovaných kontrolovaných studií, bez účinků z hlediska léčby závislosti na kokainu (Rigter et al., 2004). Selektivní inhibitor zpětného vstřebávání serotoninu fluoxetin a inhibitor zpětného vstřebávání dopaminu bupropion měly určitý přínos v malých studiích, nikoli však ve větších studiích (Kleber et al., 2006). Tricyklické antidepresivum desipramin bylo zkoumáno s nejednoznačnými výsledky; některé studie vykazovaly pozitivní účinky, jiné nikoli. Jedna studie porovnávala desipramin s placebem a zjistila krátkodobý účinek po 6 týdnech, nikoli však po 12 týdnech nebo po delší době (Kleber et al., 2006). Několik nedávných klinických studií potvrdilo, že použití antidepresiv, jako je například paroxetin, reboxetin, nefazodon, sertralin a venlafaxin, léčbu závislosti na kokainu nepodporuje (Ciraulo et al., 2005; Ciraulo et al., 2005a; Passos et al., 2005; Winhusen et al., 2005), oproti tomu Szerman et al. (2005) uvedli, že reboxetin může být efektivní a bezpečnou volbou při léčbě závislosti na kokainu a může přinést výrazná zlepšení v psychometrických ukazatelích během léčby. Tricyklické antidepresivum (TCA) desipramin, které inhibuje zpětné vstřebávání norepinefrinu, je spojeno se zlepšením deprese, a tudíž se zlepšením v míře užívání kokainu u osob závislých na kokainu s depresemi v ambulantním prostředí (McDowell et al., 2005). Podávání desipraminu však vede k vyššímu procentu předčasně ukončené léčby v důsledku vedlejších účinků a nežádoucích příhod (McDowell et al., 2005).

Po počátečních slibných výsledcích nemělo antikonvulzivum karbamazepin v pozdějších dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích žádné účinky (Kleber et al., 2006). Zpráva institutu TRIMBOS rovněž nezjistila žádný účinek antikonvulziv (např. karbamazepinu) na základě šesti randomizovaných kontrolovaných studií (Rigter et al., 2004). V nedávných klinických studiích bylo zjištěno, že antikonvulziva valproát, lamotrigin a gabapentin nejsou v léčbě závislosti na kokainu efektivnější než placebo (Berger et al., 2005; Bisaga et al., 2006; Gonzalez et al., 2007; Reid, Casadonte et al., 2005). Pro uplatnění divalproexu (antikonvulziva a stabilizátoru nálady) u pacientů s bipolární poruchou a primární závislostí na kokainu jsou potřebné další vysoce kvalitní experimentální, placebem kontrolované studie, které by potvrdily slibné výsledky první pilotní studie (Salloum et al., 2007). Bylo zjištěno, že antikonvulzivum tiagabin, vede k poklesu počtu pozitivních vzorků moči u pacientů léčených ze závislosti na kokainu oproti placebo, což by zasluhovalo další zkoumání, i když pacienti v nedávné studii hůře snášeli nízké dávky tiagabinu (Gonzalez et al., 2007; Winhusen et al., 2005). Antikonvulzivum topiramát vykazovalo v nedávné dvojité slepé studii určité nadějně výsledky (Kleber et al., 2006) a Kampman et al. (2004) prokázali, že pacienti léčení topiramátem mají vyšší pravděpodobnost abstinence od kokainu než pacienti, kterým bylo podáváno placebo.

Agonista GABA receptorů baklofen vykazuje mírný účinek (Heinzerling et al., 2006) a jedna dvojitě slepá klinická studie s tiagabinem vykázala větší účinek než placebo ve snižování míry užívání kokainu (Kleber et al., 2006). Narkoleptikum modafinil prokázalo určité účinky, jsou však nutné další studie (Kleber et al., 2006). Modafinil blokoval euforický účinek kokainu, výrazně snižoval systemickou expozici kokainu během prvních 180 minut po nitrožilním podání kokainu a v kombinaci s psychosociální léčbou závislosti na kokainu zlepšuje klinické výsledky (Dackis et al., 2005; Donovan et al., 2005; Ginsberg, 2005). Malcolm et al. (2006) ve své nedávné klinické studii fáze I<sup>14</sup> nezjistili žádné významné hemodynamické interakce mezi modafinilem a kokainem, avšak podle všeho jsou nezbytné další studie u ambulantně léčených pacientů. Rigter et al. (2004) našli 12 randomizovaných kontrolovaných studií s dopaminovými agonisty a dalšími látkami, které imitují dopamin, avšak nebyly zjištěny žádné účinky z hlediska snížení množství nebo četnosti užívání kokainu. Také Berglund et al. (2003) nezjistili žádné rozdíly v účinku mezi dopaminovými agonisty a placebem. Systematický přehled provedený Americkou psychiatrickou asociací (APA) popisuje smíšené výsledky studií dopaminových agonistů: nejlépe je prostudováno antivirotikum amantadin, avšak u toho nebyl zjištěn žádný celkový přínos, pouze v některých studiích (Kleber et al., 2006). Kampman et al. (2006) provedli dvojitě slepou placebo kontrolovanou studii k hodnocení účinnosti amantadinu, propranololu (neselektivního beta-blokátoru používaného především při léčbě hypertenze) a jejich kombinace ve vzorku 199 pacientů závislých na kokainu se závažnými symptomy abstinence od kokainu (Kampman et al., 2006). Ani propranolol, ani amantadin nebo jejich kombinace nebyly podle zjištění významně efektivnější než placebo v podpoře abstinence od kokainu u těchto mimořádně obtížně léčitelných pacientů, zatímco u pacientů s vysokou adherencí ke studovanému léku vykazovali lepší výsledky z hlediska udržení v léčbě a abstinence od kokainu při podávání propranololu ve srovnání s placebem (Kampman et al., 2006).

Typická a atypická antipsychotika nebyla v léčbě pacientů závislých na kokainu lepší než placebo, s výjimkou pacientů se souběžnými psychotickými poruchami. Bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem vykazovali pacienti léčení atypickým antipsychotikem aripiprazolem významně více vzorků moči pozitivních na amfetamin (Tiihonen et al., 2007). Reid et al. (2005) nezjistili žádnou efektivitu atypického antipsychotika olanzapinu v léčbě závislosti na kokainu z hlediska užívání kokainu, měřeného hladinou benzoylkoninu<sup>15</sup> v moči a uváděného subjektivně, a risperidon, další atypické antipsychotikum, podle zjištění nedostatečně snižoval bažení po kokainu u pacientů závislých na kokainu (Smelson et al., 2004). Částečný dopaminový agonista aripiprazol vykazoval slibné výsledky v malé klinické studii z hlediska subjektivně souvisejících a kardiovaskulárních účinků, avšak k potvrzení efektivity jsou nutné další studie (Lile et al., 2005). Typická i atypická antipsychotika, jako například haloperidol, olanzapin a risperidon, však byla podle zjištění efektivní v léčbě pacientů se souběžnou schizofrenií a závislostí na kokainu (Albanese a Suh, 2006; Rubio et al., 2006; Sayers et al., 2005; Smelson et al., 2006). Stoops (2006) uvedl, že aripiprazol, atypické antipsychotikum schválené k léčbě schizofrenie a akutních manických a smíšených epizod spojených s bipolární poruchou, může nalézt klinické uplatnění v léčbě závislosti na stimulantech, avšak k potvrzení účinnosti jsou nezbytné klinické studie ve velkém měřítku. Co se týká ostatních látek, mazindol (inhibitor zpětného vstřebávání katecholaminu a antipsychotikum)

14 Fáze I klinických studií: první stadium testování drogy/látky/léku na lidských subjektech.

15 Benzoylkonin je hlavním metabolitem kokainu.

byl podle zjištění neefektivní ve snižování spotřeby kokainu, bažení po kokainu a psychiatrických symptomů u pacientů s diagnózou komorbidní schizofrenie a zneužívání kokainu nebo závislosti na kokainu (Perry et al., 2004).

Výsledky u dopaminových agonistů, jako je selegilin, L-dopa/karbidopa, pergolid, byly nejasné nebo negativní a celkově nebyly lepší než placebo (Kleber et al., 2006) a také nedávná zjištění nesvědčila ve prospěch účinnosti dopaminových agonistů v léčbě závislosti na kokainu (Ciraulo et al., 2005; Focchi et al., 2005; Gorelick a Wilkins, 2006). Shoptaw et al. (2005) však zjistili dobré výsledky u kabergolinu (potentní agonista dopaminových receptorů) z hlediska zlepšení stupně závislosti a počtu vzorků moči negativních na metabolity kokainu a poskytli empirickou podporu k provedení rozsáhlejší studie tohoto léku.

Opiátový antagonist a naltrexon nebyl podle zjištění pro léčbu závislosti na kokainu užitečný (Kleber et al., 2006; Rigter et al., 2004; Schmitz et al., 2004). Schmitz et al. (2004) zjistili, že naltrexon v dávce 50 mg/den nesnížil ani užívání kokainu, ani užívání alkoholu u pacientů zneužívajících souběžně kokain a alkohol, zatímco psychoterapie významně snižovala užívání kokainu během prvních čtyř týdnů léčby. Co se týká ostatních studií, Jayaram-Lindstrom et al. (2005) prokázali pokles spotřeby amfetaminu během léčby oproti předléčbě u pacientů závislých na amfetaminu, kteří prošli 12týdenní léčbou naltrexonem (50 mg) kombinovanou s terapií k prevenci relapsu. Podávání disulfiramu, averzivního léku vyvolávajícího akutní senzitivitu na alkohol, se ukázalo jako efektivnější než naltrexon z hlediska počtu vzorků moči negativních na kokain a kokaetylen (Grassi et al., 2007). Baker et al. (2007) zjistili, že podávání disulfiramu snížilo subjektivní účinky související s kokainem („opojení“ a „raus“). Carroll et al. (2004) ukázali, že podávání disulfiramu samotného a v kombinaci s kognitivně-behaviorální terapií (CBT) je efektivní při snižování míry užívání kokainu u ambulantně léčených pacientů závislých na kokainu, naproti tomu Grassi et al. (2007) uvádějí, že disulfiram nijak nezvyšuje schopnost CBT udržet pacienty závislé na kokainu v léčbě.

V poslední době bylo zkoumáno několik dalších léků ohledně jejich účinnosti v léčbě závislosti na kokainu. Steroidní hormon progesteron zmírňoval některé fyziologické a subjektivní účinky kokainu, avšak k posouzení účinnosti jsou nezbytné další studie (Sofuoglu et al., 2004). Vysoké dávky dehydroepiandrosteronu, což je přirozeně se vyskytující steroidní prohormon, jsou podle všeho jako farmakoterapie závislosti na kokainu kontraindikovány, protože v porovnání s placebem zvyšují užívání kokainu (Shoptaw et al., 2004). Esenciální aminokyselina tryptofan ve významné míře nezajistila prevenci relapsu užívání kokainu ani užívání kokainu po relapsu nezamírňovala (Jones et al., 2004). Levodopa (L-dopa), meziprodukt v biosyntéze dopaminu, a amlodipin, blokátor kalciového kanálu, nebyly podle zjištění lepší než placebo ve snižování míry užívání kokainu (Malcom et al., 2005; Mooney et al., 2007). Také selegilin, látka užívaná k léčbě Parkinsonovy choroby, léčbu závislosti na kokainu nepodporuje (Elkashef et al., 2006), stejně jako celecoxib, nesteroidní protizánětlivá droga (Reid et al., 2005).

Imunizace a vakcinace jsou dvě strategie s dlouhou tradicí a velmi malými empirickými důkazy o efektivitě (Kantak, 2003). Při pasivní imunizaci jsou injekčně aplikovány katalytické protilátky, které na sebe navazují kokain a následně kokain hydrolyzují na neaktivní produkty ekgonin metylester a kyselinu benzoovou. Navržena byla rovněž kokainová vakcína; jejím úkolem by bylo blokovat účinky kokainu pomocí protilátek kokainu (Bagasra et al., 1992;



Garcia Sevilla, 1997; Navarro a Rodriguez De Fonseca, 2000). Tento unikátní přístup k farmakoterapii závislosti na kokainu vychází z imunizačních experimentů, které prokázaly tvorbu specifických protilátek kokainu u zvířat (Carrera et al., 1995; Carrera et al., 2000; Fox, 1997; Fox et al., 1996).

Protilátky specifické na kokain dokáží provést sekvestraci molekul kokainu v krvi, čímž umožní přirozeně se vyskytujícím enzymům (cholinesterázám) přeměnit kokain na neaktivní metabolity, které jsou poté vyloučeny. Jelikož protilátky nemohou prostupovat hemoencefalickou bariérou, neočekává se, že by vakcína měla nějaký přímý psychoaktivní účinek. Jelikož protilátky brání kokainu ve vyvolání účinku, došlo by tak k útlumu posilujícího efektu pokračujícího užívání kokainu. Navíc vakcína působí po několik měsíců, takže lék není třeba podávat denně. Byla provedena randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie zahrnující 34 bývalých uživatelů kokainu, která hodnotila bezpečnost a imunogenitu terapeutické kokainové vakcíny TA-CD (Kosten a Biegel, 2002). Výsledky této studie ukázaly, že vakcína vyvolávala protilátky kokainu v závislosti na čase a dávce a že byla dobře snášena bez závažných nežádoucích účinků během následného sledovaného období 12 měsíců. Po této studii následovala otevřená 14týdenní studie eskalace dávky, která hodnotila bezpečnost, imunogenitu a klinickou účinnost kokainové vakcíny (Martell et al., 2005). Deseti účastníkům studie závislým na kokainu byla ve čtyřech injekcích podána vakcína v celkové dávce 400 µg v průběhu 8 týdnů a osmi účastníkům studie závislým na kokainu byla podána celková dávka vakcíny 2000 µg v pěti injekcích v průběhu 12 týdnů. Výsledky ukázaly vysokou úspěšnost dokončení léčby, žádné závažné nežádoucí účinky, dobrou snášenlivost a významně vyšší pravděpodobnost vzorku moči negativního na kokain ve skupině s vysokou dávkou po šesti měsících. Výsledky jsou v porovnání s ostatními farmakologickými strategiemi velmi povzbudivé, avšak bude je třeba potvrdit v dalších studiích.

### **6/1/3 Farmakoterapie v léčbě poruch souvisejících s užíváním kanabinoidů**

Ze sedmi studií zařazených do této kapitoly je šest z mimoevropských zemí: dva systematické přehledy (jeden z nich z členského státu EU), jedna randomizovaná kontrolovaná studie, tři další studie a jeden přehled.

#### *Úvod*

Neurobiologické studie abstinence kanabinoidy prokazují význam vývoje dalších farmakologických možností léčby závislosti na kanabinoidech. Různé publikované studie využily experimentů na laboratorních zvířatech k hodnocení účinků léků na symptomy abstinence od kanabinoidů. Klinické studie u lidí jsou však vzácné a žádná ze zařazených zpráv o účinnosti neuvádí klinické studie, které by svědčily ve prospěch nějakého léku ve farmakoterapii závislosti na kanabinoidech (Kleber, 2003; Rigter et al., 2004; UNODC, 2002).

#### *Shrnutí výsledků*

Zkoumány byly různé látky pro léčbu závislosti na kanabinoidech a prevenci relapsu jejich užívání, například bupropion, divalproex, naltrexon a nefazodon, ale všechny uvedené léky postrádají širší efektivitu (Kleber, 2003; UNODC, 2002). Perorálně podávaný delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) může být přínosný v potlačení symptomů abstinence.

Přehled základních údajů 16: Farmakologická léčba poruch souvisejících s užíváním kanabinoidů

hlavní body	síla důkazů
perorálně podávaný delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) může být efektivní v potlačení symptomů abstinence	**
bupropion, divalproex, naltrexon a nefazodon postrádají širší efektivitu ve farmakologické léčbě poruch souvisejících s užíváním kanabinoidů	***

***	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
**	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

### Podrobné výsledky

V porovnání s placebem snižoval nefazon (antidepresivum) určitou podskupinu abstinčních příznaků, jako je úzkost a bolesti svalů, zatímco bupropion zhoršoval náladu při abstinenci od kanabinoidů. Rimonabant působí jako antagonist na kanabinoidní receptor  $CB_1$  a má snižovat požitky uživatelů z kanabinoidů. Tento předpoklad však potvrzuje pouze nerandomizovaná klinická studie (Rigter et al., 2004). Některá zjištění nasvědčují tomu, že perorálně podávaný delta-9-tetrahydrokanabinol (THC) může být přínosný v potlačení symptomů abstinence (Budney et al., 2007). V nedávné klinické studii bylo osm dospělých osob denně užívajících kanabinoidy náhodně zařazeno do skupiny s placebem nebo nižší dávkou THC (30 mg) nebo vyšší dávkou THC (90 mg) během pětidenních období abstinence. Nižší denní dávka THC snižovala abstinenci diskomfort, zatímco vyšší denní dávky vykazovaly větší efekt v potlačení abstinenci symptomů (Budney et al., 2007). Tyto výsledky kopírovaly zjištění jiné klinické studie, která prokázala, že podávání THC počínající první den abstinence od marihuany vede v porovnání s placebem ke snížení symptomů abstinence, jako je úzkost, zimnice nebo subjektivně uváděné poruchy spánku (Haney et al., 2004). Perorálně podávaný THC rovněž snižoval míru bažení po marihuane během abstinence v porovnání s placebem. Stejná studie zkoumala účinek stabilizátoru nálady divalproexu na zmírňování širší škály symptomů abstinence v porovnání s antidepresivy, jako je nefazodon a bupropion (Haney et al., 2004). Stejně jako v případě bupropionu udržovací léčba divalproexem před abstinencí a během abstinence od marihuany rovněž výrazně zhoršovala náladu a vedla k podrážděnosti, napětí, úzkosti a ospalosti (Haney et al., 2004). Další dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie se zaměřila na efektivitu antikonvulziva gabapentinu v potlačení míry užívání kanabinoidů a symptomů abstinence (Escher et al., 2005). V několika studiích byla zjištěna efektivita a bezpečnost gabapentinu v léčbě deprese, úzkosti, nespavosti, agrese a dalších symptomů kombinovaného syndromu odnětí kanabinoidů a alkoholu. 21 dobrovolníků, kteří vyhledali léčbu pro zneužívání kanabinoidů a alkoholu nebo závislost na ně (diagnóza podle DSM IV<sup>16</sup>), bylo náhodně zařazeno do skupiny s léčbou gabapentinem (1200 mg/den) nebo placebem. Podávání gabapentinu snižovalo oproti placebu určitou pod-

16 DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch); seznam kategorií duševních poruch a jejich diagnostických kritérií

skupinu symptomů abstinence od marihuany, měřeno podle Marijuana Withdrawal Checklist (MWC). Pacienti uváděli menší poruchy spánku a vyšší kvalitu spánku. Gabapentin byl rovněž spojen s poklesem touhy užívat kanabinoidy a alkohol (Escher et al., 2005).

Atypické antipsychotikum quetiapin podle všeho snižuje bažení po kanabinoidech u pacientů se souběžnými psychotickými poruchami a užíváním látek (Potvin et al., 2006). Tato zjištění se však ukázala pouze v otevřené studii a ke konečným závěrům lze dospět teprve po ověření v randomizované, placebem kontrolované studii. Dalším případně možným přístupem by mohla být blokáce  $\alpha$ -7-nikotinových receptorů, která u krys odstraňuje projevy chování související se zneužíváním látky (Solinas et al., 2007).

## 6 / 2

## Psychosociální intervence v léčbě drogové závislosti

Pro léčbu drogové závislosti je k dispozici široká škála psychosociálních intervencí. Protože při zkoumání psychosociální léčby bylo uplatněno mnoho různých designů studií, je obtížné jednotlivé přímé výsledky přímo porovnávat. Porovnávány jsou různé přístupy a pro podobné formy intervencí jsou používány různé názvy. Různé druhy léčby vykazují různou míru efektivity, avšak obecně je jasné, že jakákoli psychosociální léčba je lepší než žádná (např. Amato et al., 2007) a že kvalita léčby rovněž závisí na školení a schopnostech personálu (EMCDDA, 2007).

Jelikož neexistuje žádná efektivní farmakologická léčba závislosti na kokainu a amfetaminu, byla v této oblasti provedena řada nejrůznějších psychosociálních intervencí, zatímco u závislosti na opiátech se psychosociální intervence nejčastěji kombinují s farmakologickou léčbou, zejména substituční udržovací léčbou. Tato kombinace vede k významným zlepšením (Berglund et al., 2003). Optimální doba trvání léčby může být klíčovým bodem, není však téměř vůbec prostudována. Přehled autorů Gowinga et al. (2001) zjistil omezenou pevnost důkazů, že nejlepší výsledky jsou spojeny s trváním léčby po dobu nejméně tří měsíců se sezeními nejméně jedenkrát týdně. Intenzitou léčby se zabývalo jen několik málo studií.

Při porovnání poradenství poskytovaného jednou týdně a třikrát týdně v udržovací léčbě buprenorfinem-naloxonem Fiellin et al. (2006) nezjistili mezi skupinami významné rozdíly. Vysoce strukturovaná prevence relapsu se ukazuje jako efektivnější než méně strukturované intervence, pokud se týká uživatelů kokainu s komorbidní depresí (UNODC, 2002, str. 14).

Léčba by měla odpovídat pacientovi (EMCDDA, 2007) a měla by být pro daného jednotlivce relevantní (Gowing et al., 2001). Některé formy léčby mohou být užitečnější pro ženy než pro muže, jiné mohou být lepší pro uživatele kokainu než pro uživatele kanabinoidů (Haro et al., 2006), takže je důležité pro daného pacienta pečlivě zvolit a zajistit optimální podmínky léčby.

Mnohdy bývají různé přístupy a metody kombinovány nebo porovnávány. Kombinace různých léčebných přístupů může přinést zlepšení výsledků. Jedna malá americká studie porovnávala motivační terapii (motivational enhancement) plus kognitivně-behaviorální terapii

pluv kuponový pobídkový program s motivační terapií samotnou nebo s kognitivně-behaviorální terapií. Poslední dvě uvedené skupiny vykazovaly v průměru 7 dní abstinence v měsíci před posledním měřením, skupina s kombinací tří intervencí dosáhla v průměru 13 dní abstinence (Rigter et al., 2004).

Obecně se mohou výsledky léčby lišit, jestliže je léčba vynucována: jedna studie mezi uživateli metamfetaminu porovnávala osoby, kterým byla léčba uložena soudem a/nebo jinými institucemi, s osobami, které k léčbě nastoupily dobrovolně. Výsledky léčby se nelišily, avšak osoby, kterým byla léčba uložena, měly během šesti měsíců větší počet relapsů (Brecht et al., 2005).

Jedna studie adolescentních uživatelů kanabinoidů (věk 12–18 let) s šestistý účastníky porovnávala pět různých intervencí: motivační terapie (motivational enhancement) s následnou krátkodobou kognitivně-behaviorální terapií po dobu 6 týdnů, 8–10 následných sezení CBT doplněných k motivační terapii a krátkodobou CBT po dobu 12 týdnů, program rodinné podpory (family support network) jako doplněk k extenzivní CBT, Adolescent Community Reinforcement Approach (ACRA) a multidimenzionální rodinnou terapii (Dennis et al., 2004). Všechny tyto intervence snižovaly počet problémů spojených s užíváním konopí a poklesl také počet dní, kdy byla droga užívána.

Mezi intenzivnějšími a méně intenzivními intervencemi nebyl rozdíl. Kritickým bodem studie, který uvádějí Rigter et al., je skutečnost, že ne všichni uživatelé byli závislí a nevyhledali pomoc sami, avšak byli k léčbě doporučení, protože užívání kanabinoidů je v USA považováno za větší problém než v Evropě (Rigter et al., 2004, 46). Psychosociální léčba obvykle zlepšuje výsledky substituční udržovací léčby u pacientů závislých na opioidech (Montoya et al., 2005). U závislosti na opioidech byly zkoumány psychosociální intervence doplňující farmakologickou léčbu (detoxifikace metadonem nebo buprenorfinem) v Cochranově přehledu, a to se čtyřmi různými psychosociálními přístupy (behaviorální terapie, poradenství, rodinná terapie, contingency management). Každý z těchto způsobů léčby byl efektivní z hlediska úspěšnosti dokončení léčby, dodržování léčby a výsledků při následné kontrole (Amato et al., 2007).

Přehled základních údajů 17: Psychosociální intervence obecně

hlavní body	síla důkazů
vyšší intenzita léčby nemusí nutně vést k lepším výsledkům	**
psychosociální intervence doplňující farmakologickou léčbu zlepšují výsledky léčby při detoxifikaci od opiodů	****
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

## 6/2/1 Kognitivně-behaviorální terapie (cognitive-behavioral therapy, CBT)

### Úvod

Kognitivně-behaviorální terapie jako strukturovaná psychosociální intervence usiluje o modifikaci kognitivních funkcí, chování a názorů. Obvykle zahrnuje nějaký druh nácviku dovedností a praktická cvičení jak zvládat bažení po droze a také monitorování situací vysoce rizikových z hlediska relapsu. Mohou být zaměřeny také na prevenci relapsu, a to tím, že uživatelé drog učí vytvořit si dovednosti, jak se vyhýbat vysoce rizikovým situacím, a tyto situace zvládat. V Evropě se určitý druh kognitivně-behaviorálních intervencí uplatňuje v mnoha terapeutických podmínkách. Dají se modifikovat a uplatnit v různých přístupech. Až na přehled, který vypracovali Rigter et al. (2004), nejsou do této zprávy zahrnuty žádné studie z EU o důkazech efektivity CBT, takže veškeré výsledky výzkumu v této kapitole pocházejí z USA a Austrálie.

### Shrnutí výsledků

CBT přináší zvláště dobré výsledky z dlouhodobého hlediska a různým skupinám pacientů, především těm se závažnějšími symptomy závislosti nebo komorbidní duševní poruchou. Byla realizována při léčbě závislosti na kokainu v řadě studií s dobrými výsledky a také u jiných látek.

### Podrobné výsledky

CBT je jednou z nejběžnějších a nejlépe hodnocených metod léčby závislosti na kokainu v USA (UNODC, 2002). Ukazuje se také, že CBT má dlouhodobé výsledky z hlediska poklesu míry užívání kokainu po ukončení léčby (Kleber et al., 2006). V porovnání s nulovou léčbou v kontrolní skupině vykazuje CBT lepší výsledky (UNODC, 2002). CBT je podle všeho zvláště efektivní u pacientů se závažnější závislostí nebo komorbidní duševní poruchou (Kleber et al., 2006). CBT je podle všeho efektivnější z hlediska dlouhodobé abstinence než většina ostatních psychosociálních intervencí (Gowing et al., 2001). CBT vykazuje určitý přínos, zvláště při snižování míry užívání drogy, avšak výsledky výzkumu jsou nejednoznačné (Rigter et al., 2004). Plnění domácích úkolů v rámci programu CBT při léčbě závislosti na kokainu významně souviselo s vyšší úspěšností udržení v léčbě a poklesem míry užívání, také v kvantitě a kvalitě zvládacích dovedností (Carroll et al., 2005; Gonzalez et al., 2006). Čtyři randomizované kontrolované studie porovnávaly CBT s programem dvanácti kroků nebo podobnými programy a CBT podle nich byla lepší zvláště z hlediska snižování míry užívání drog (Rigter et al., 2004). V jedné australské studii CBT mezi uživateli amfetaminu autoři uvedli zlepšení somatických symptomů, úzkosti, deprese a sebeúčinnosti v odmítání amfetaminu (Feeney et al., 2006). Co se týká intenzity CBT, jedna studie nezjistila žádný rozdíl: výsledky CBT byly podobné s intervencí poskytovanou jednou nebo dvakrát týdně nebo jednou za čtrnáct dní (Rigter et al., 2004), zatímco další randomizovaná kontrolovaná studie krátkodobých behaviorálních intervencí provedená mezi uživateli amfetaminu zjistila, že počet léčebných sezení měl významný účinek na úroveň deprese, a také dosahovaná míra abstinence byla vyšší u těch, kteří sezení absolvovali alespoň dvakrát (Baker et al., 2005). CBT má větší přínos než méně intenzivní přístupy v kontrolovaných podmínkách (Kleber et al., 2006) a jeví se jako přinejmenším stejně efektivní jako metodicky vedené modely zaměřené na konkrétní chorobu. Jedna randomizovaná kontrolovaná studie mezi uživateli závislými na kanabinoidech, kteří předtím nebyli léčeni, porovnávala jedno sezení CBT se šesti sezeními CBT a s kontrolní skupinou bez léčby. Skupina se šesti sezeními dosahovala vyššího podílu abstinence než sku-

pina s jedním sezením (15 % oproti 5 %), obě měly méně závažné symptomy závislosti než kontrolní skupina po 7–8 měsících (v průměru) a skupina se 6 sezeními dosáhla největšího poklesu konzumované denní dávky v porovnání s dalšími dvěma skupinami (Rigter et al., 2004). CBT byla porovnávána se skupinovými sezeními uživatelů kanabinoidů a mezi oběma skupinami nebyl po jednom roce žádný rozdíl, co se týká abstinence a poklesu míry užívání: 17 % abstinovalo a 19 % dosáhlo snížení míry užívání kanabinoidů (Rigter et al., 2004).

Další randomizovaná kontrolovaná studie zaměřená na kanabinoidy porovnávala 14 sezení CBT se dvěma sezeními motivační terapie a měla kontrolní skupinu bez léčby. Po čtyřech měsících měly obě léčené skupiny lepší výsledky než kontrolní skupina z hlediska střídmosti užívání a symptomů závislosti. Také po 16 měsících byly dvě léčené skupiny stejně efektivní, přičemž 25 % účastníků abstinovalo (Kleber et al., 2006; Rigter et al., 2004). Pro zvýšení adherence k léčbě byla v jedné randomizované kontrolované studii prováděna u pacientů závislých na heroinu léčených naltrexonem behaviorální naltrexonová terapie. Byla úspěšnější než kontrolní skupina ve standardní léčbě, avšak stále měla značný počet případů předčasně ukončené léčby a velmi nízkou úspěšnost udržení pacientů v léčbě po 6 měsících (Nunes et al., 2006).

Další proměnné, jako je kriminalita, zdravotní stav a sociální fungování, se mezi léčenou a kontrolní skupinou nelišily, v obou skupinách byl zjištěn pokles míry užívání amfetaminu (Baker et al., 2005). Jedna randomizovaná kontrolovaná studie psychotických poruch souvisejících se zneužíváním látek porovnávala standardní léčbu s intervencí MI/CBT u psychotických pacientů s problémovým užíváním alkoholu, konopí a/nebo amfetaminu (Baker et al., 2006). V užívání látky nebyly po 12 měsících žádné rozdíly až na malý rozdíl v užívání amfetaminu, ale ve skupině s MI/CBT došlo ke krátkodobému zlepšení v depresi a také v užívání konopí a účinkům na celkové fungování (Baker et al., 2006). Podle jedné studie mezi duševně nemocnými kuřáky cracku převážně bez domova měla CBT lepší výsledky než program dvanácti kroků a účast v CA, avšak počet případů předčasně ukončené léčby byl celkově vysoký (Rigter et al., 2004; UNODC, 2002).

Jedna zvláštní forma behaviorální léčby zvláště pro osoby se závažnou duševní komorbiditou byla zkoumána v randomizované studii zaměřené na pacienty s drogovou závislostí (na kokainu, heroinu nebo kanabinoidech) a duševním onemocněním. Program behaviorální léčby zneužívání látek u závažných a trvalých duševních onemocnění (Behavioural Treatment for Substance Abuse in Severe and Persistent Mental Illness, BTSAS) byl porovnáván s programem podpůrné léčby pro zotavení ze závislosti (Supportive Treatment for Addiction Recovery, STAR) jako kontrolní skupinou; obě intervence byly prováděny dvakrát týdně po dobu šesti měsíců. Program BTSAS byl významně efektivnější co do počtu čistých vzorků moči, docházky, úspěšnosti udržení v léčbě a docházky na sezení (Bellack et al., 2006).

Jedna randomizovaná kontrolní studie zkoumala takzvaný Matrix Model, metodicky vedený behaviorální přístup, v léčbě závislosti na metamfetaminu a zjistila, že je účinný, i když po určité době se účinky už dále od kontrolní skupiny nelišily (Rawson et al., 2004).

Krátkodobé intervence nāvniku dovedností vedly ke kratším a méně závažným relapsům než „placebo pozornosti“, přičemž obě podmínky byly kombinovány s principy programu ve dvanácti krocích a principy sociálního učení (UNODC, 2002). Čtyři studie zaměřené na CBT ne-

zjistily úspěšnost v prevenci relapsu užívání kokainu (Rigter et al., 2004). Porovnání mezi CBT a interpersonální psychoterapií ukázalo, že v případě CBT byl větší počet pacientů, kteří dokončili léčbu a po léčbě dosáhli delší abstinence (UNODC, 2002), přičemž tyto výsledky byly zvláště významné u pacientů se závažným užíváním kokainu (UNODC, 2002).

Metodicky vedená terapie spiritual self-scheme, která je jednou z forem behaviorální léčby, byla zkoumána ve studii fáze I v léčbě drogové závislosti. Integruje v sobě kognitivní model já s buddhistickým rámcem vhodným pro všechny různé víry (Avants et al., 2005). V terapii self-scheme se objevily důkazy o určitém posunu a tento posun (od „závislého já“ ke „spirituálnímu já“) souvisel se změnou v užívání drog (Avants et al., 2005).

Přehled základních údajů 18: Kognitivně-behaviorální terapie

hlavní body	síla důkazů
kognitivně-behaviorální terapie (CBT) je efektivnější ve snižování míry užívání kokainu než přístupy založené na programu dvanácti kroků	****
plnění domácích úkolů v léčbě CBT zlepšuje výsledky	**
účinky kognitivně-behaviorálních intervencí v léčbě závislosti na kokainu mohou být trvalejší než jiné psychoterapie	***
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

## 6/2/2 Motivační rozhovory (motivational interviewing, MI)

### Úvod

Tato intervence vychází z kognitivně-behaviorálních principů a vyvinuli ji Miller a Rollnick (1991). MI se zaměřuje na zvýšení motivace ke změně problémového chování a využívá metody jako vytváření smyslu pro nesoulad, vyjádření empatie, podpora sebeúčinnosti. Často se používá jako krátkodobá intervence.

Do této kapitoly bylo zařazeno osmnáct studií. Vedle základních zpráv podávají následující obraz výzkumu: čtyři randomizované kontrolované studie ze Spojeného království, jedna randomizovaná kontrolovaná studie ze Španělska, ostatní jsou z mimoevropských zemí.

### Shrnutí výsledků

Motivační terapie (motivational enhancement) byla zkoumána u látkově nespecifické léčby v řadě výzkumných studií. Obecně dobré výsledky byly zjištěny z hlediska upevňování ochoty podstoupit intervence a pokračovat v nich (Carroll et al., 2006) a ochoty k abstinenci nebo snížení míry užívání drogy (Rigter et al., 2004).

Motivační terapie má zvláště dobré výsledky u pacientů s nižší výchozí úrovní motivace než u pacientů s vyšší výchozí úrovní motivace (Rohsenow et al., 2004) a v raných stádiích léčby (Gossop, 2006). Také v případech užívání kanabinoidů byly zjištěny pozitivní výsledky MI, např. větší pokles míry užívání drogy a problémů souvisejících s užíváním (Gossop, 2006; UNODC, 2002).

Motivační rozhovory (MI) jsou podle všeho efektivní při zlepšování úspěšnosti udržení uživatelů heroínu v léčebném programu založeném na abstinenci (Secades-Villa et al., 2004). Porovnání mezi standardním hodnocením a rozšířeným hodnocením plus MI mezi uživateli drog zjistilo u druhé skupiny vyšší pravděpodobnost docházky k další léčbě (Gossop, 2006).

Kontrolovaná studie z Austrálie provedená mezi uživateli heroínu v metadonové udržovací léčbě ukázala, že motivační rozhovory vedou k poklesu míry užívání drog, oddálení relapsu a delšímu setrvání v léčbě (UNODC, 2002).

Americký „Marijuana Treatment Project“ porovnával dvě skupiny: první měla dvě sezení motivační terapie, druhá měla devět sezení motivační terapie, CBT a vedení případu. Kontrolní skupina nedostávala žádnou léčbu a tvořili ji pacienti v pořadníku. Obě léčené skupiny dosáhly snížení počtu dnů, kdy byla užitá droga, a skupina s devíti sezeními měla lepší výsledky než skupina se dvěma sezeními. Také počet symptomů závislosti na kanabinoidech a počet problémů s konopím poklesly (Rigter et al., 2004), avšak druhá skupina nedosáhla lepších výsledků z hlediska zvládacích dovedností, jak se očekávalo (Litt et al., 2005).

Dokonce i jedno sezení s intervencí MI mělo přínosný efekt na užívání drog u mladých lidí, především na snížení míry užívání a její udržení po třech měsících (McCambridge et al., 2004), avšak účinky při kontrole po 12 měsících odeznívaly (McCambridge a Strang, 2005). Krátkodobá motivační intervence mezi uživateli kokainu a heroínu ověřovala abstinenci po 3 a po 6 měsících a zjistila lepší výsledky u léčené skupiny, jak pro kokain, tak pro heroín (Bernstein et al., 2005). Pilotní studie s jedním sezením MI ke snížení míry užívání cracku u pacientů na metadonové udržovací léčbě zjistila určitý dopad na užívání cracku a významné snížení míry užívání heroínu ve vzorku (Mitcheson et al., 2007).

Krátkodobá intervence MI u mladých pacientů závislých na metamfetaminu byla úspěšnější než psychologické vzdělávání v kontrolní skupině, i když míra užívání metamfetaminu poklesla v obou skupinách pouze krátkodobě (Srisurapanont et al., 2007). Multicentrická studie s 450 pacienty závislými na kanabinoidech porovnávala zpožděnou kontrolní léčbu se dvěma sezeními motivačního přístupu a s devíti sezeními kombinovaného motivačního přístupu a nácviku zvládacích dovedností. Dvě posledně uvedené intervence měly vyšší míru poklesu užívání kanabinoidů než zpožděná léčba, a to při kontrole jak po 4 měsících, tak po 15 měsících (Kleber et al., 2006, 159). Kombinace krátkodobé intervence MI s psychofyziologickou personalizovanou zpětnou vazbou byla efektivní v jedné pilotní randomizované kontrolované studii (Stotts et al., 2007). Krátkodobá motivační psychologicko-vzdělávací terapie (motivational psycho-educational therapy, BMPT) zlepšovala motivaci k podstoupení léčby, zvláště u žen (Haro et al., 2006).

Jako nízkoprahová intervence ve skupinovém prostředí může být užitečná pro zahájení léčby a udržení účasti v léčbě, zvláště u pacientů se závažnějším stupněm závislosti (Rosenblum et



al., 2005). Randomizovaná studie zjistila větší pokles míry užívání a větší pravděpodobnost abstinence u závislosti na amfetaminu než u kontrolní skupiny se svépomocnou brožurou (Gossop, 2006). Uživatelé drog, kterým léčbu uložil soud, měli vyšší pravděpodobnost docházky a dokončení léčby s motivačními rozhovory než bez nich (Gossop, 2006). Dvě sezení MI a kontrolní skupina se standardním psychiatrickým rozhovorem u komorbidních pacientů (psychotické poruchy a poruchy související s užíváním drog) dosáhly zlepšení výsledků léčby v obou skupinách; rozdíly byly významné u různých druhů užívaných drog: mezi uživateli kokainu vedla intervence motivačních rozhovorů k lepším výsledkům léčby, avšak mezi uživateli kanabinoidů měla lepší výsledky skupina se standardním psychiatrickým rozhovorem (Martino et al., 2006). Studie mezi uživateli kokainu s depresemi zjistila méně psychiatrických problémů po léčbě a větší počet pacientů setrvávajících v léčbě u intervence MI oproti „obvyklé léčbě“ (Gossop, 2006).

Ne všechny výzkumy však svědčily ve prospěch intervencí MI. Jedna studie nezjistila žádné účinky krátkodobé intervence MI, která byla aplikována nad rámec standardní léčby (Gossop, 2006). A jiná randomizovaná studie rovněž nezjistila rozdíly v abstinenci mezi krátkodobou motivační intervencí u mladých uživatelů stimulantů a alkoholu v porovnání s kontrolní skupinou, která dostávala písemné informace o zdraví (Marsden et al., 2006).

Přehled základních údajů 19: Motivační rozhovory

hlavní body	síla důkazů
motivační rozhovory (MI) jsou efektivní ke zvýšení motivace, účasti a snížení míry užívání	***
motivační rozhovory mohou být užitečné dokonce i jako jednorázová intervence	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

## 6/2/3 Posilování komunitních vazeb (community reinforcement approach, CRA)

### Úvod

Posilování komunitních vazeb (Community Reinforcement Approach, CRA) využívá řady různých metod a vychází převážně z kognitivně-behaviorálních principů. Součástí této koncepce je to, že působení prostředí (jako je rodina, vrstevníci, práce, aktivity ve volném čase) může sehrát významnou úlohu z hlediska užívání drog jako podněcující nebo naopak odrazující faktor. CRA se mnohdy kombinuje s programem založeným na odměnách (contingency management) nebo s obdobnými pobídkovými programy.

Ze čtyř studií zahrnutých do této kapitoly pocházela jedna z mimoevropské země.

### Shrnutí výsledků

Metaanalýza zabývající se přístupem CRA zjistila pádné důkazy o tom, že v léčbě závislosti na kokainu je CRA s pobídkami efektivnější než běžná péče nebo CRA bez pobídek. Stejná studie zjistila omezené důkazy o tom, že CRA s pobídkami je efektivnější v programu detoxifikace od opioidů a efektivnější než program metadonové udržovací léčby (Centre for Reviews and Dissemination, 2007b). U léčby uživatelů kokainu uvedla zpráva institutu TRIM-BOS přiměřené indikace důkazů svědčící ve prospěch „změny životního stylu s CRA“ (Rigter et al., 2004). Dvě randomizované kontrolované studie ukázaly lepší výsledky u CRA než u běžné péče (Rigter et al., 2004). Dvě další randomizované kontrolované studie zjistily lepší výsledky u CRA s odměnami oproti CRA bez odměn (v podobě kuponů) (Rigter et al., 2004).

Další randomizovaná kontrolovaná studie porovnávala dopad různých hodnot kuponů během léčby CRA; skupina s vysokou hodnotou kuponů (maximální hodnota 1995 dolarů za 12 týdnů) měla větší a delší abstinenci než skupina s nízkou hodnotou kuponů (maximální hodnota 499 dolarů za 12 týdnů), ale tato korelace postupem doby oslabovala (Higgins et al., 2007).

První zprávy o intervenci CRAFT (CRA Family Training) jsou slibné pro uživatele drog obecně, bez látkové specifických účinků (Rigter et al., 2004). Jedna studie zaměřená na intervenci Adolescent Community Reinforcement Approach (ACRA) porovnávala intervenci jako program poléčebné péče s běžnou poléčebnou péčí a ve skupině ACRA zjistila pokles počtu dnů užívání a vyšší míru abstinence po jednom roce (Rigter et al., 2004).

Jedna studie porovnávala CBT, odměny a kombinaci obou, přičemž všechny tři modalitty se jevily jako úspěšné co do poklesu míry užívání, avšak bez významných rozdílů (Rigter et al., 2004).

Některé randomizované a kontrolované studie porovnávaly CRA se standardním protidrogovým poradenstvím s odesláním pacientů do AA a zjistily lepší výsledky z hlediska abstinence, trvání abstinence, lepšího osobního fungování a setrvání v léčbě, přičemž bylo zjištěno, že k celkovým výsledkům přispěly všechny jednotlivé složky CRA (UNODC, 2002).

Přehled základních údajů 20: Posilování komunitních vazeb

hlavní body	síla důkazů
přístup posilování komunitních vazeb (community reinforcement approach, CRA) v kombinaci s kupony k posílení pozitivní zpětné vazby mohou snížit míru užívání kokainu	***
	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zaváděcího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

## 6/2/4 Contingency management (CM)

### Úvod

Contingency management je další formou behaviorálního přístupu. Princip tohoto přístupu spočívá v tom, že „odměny“ jsou udělovány těm, kdo mají negativní vzorky moči, aby se posílilo abstinenci chování. Tyto pobídky mohou být realizovány formou kuponů nebo cen a také privilegií v léčbě. CM je obvykle pevnou součástí léčby, jakou je například CRA nebo strukturované protidrogové poradenství.

Do této kapitoly bylo zařazeno 31 studií, z nichž čtyři byly realizovány evropskými vědci, dvě z nich jsou přehledy a dvě jsou randomizované kontrolované studie.

### Shrnutí výsledků

Jelikož contingency management se v Evropě téměř neprovádí, výzkum efektivity pochází takřka výhradně z USA. Bylo zjištěno, že contingency management je efektivní ve snižování míry užívání drog a udržení v léčbě, avšak tyto výsledky bývají pouze krátkodobé.

### Podrobné výsledky

Metaanalýza zjistila, že contingency management je efektivní při snižování míry užívání drog v metadonové léčbě (Centre for Reviews and Dissemination, 2007a). Contingency management vede obecně k dobrým výsledkům léčby z hlediska udržení v léčbě a abstinence, avšak výsledky bývají krátkodobé v porovnání s intervencemi CBT (Rigter et al., 2004). Ne všechny výzkumné práce zjistily pozitivní výsledky intervencí založených na kuponech (Gowing et al., 2001).

Contingency management se ukázal jako efektivní v řadě studií, a to v různých vzorcích a prostředích: uživatelé kokainu v metadonové léčbě, těhotné ženy, bezdomovci, uživatelé cracku (Kleber et al., 2006).

Motivaci ke změně v užívání látek se zabývala jedna randomizovaná studie, v níž byli pacienti randomizováni buď do standardní léčby, nebo standardní léčby plus CM, a motivace byla měřena stadii modelu změny URICA o tři měsíce později.

Skupina CM měla delší trvání abstinence, avšak skupiny se nelišily z hlediska jejich motivace ke změně v užívání látek (Ledgerwood et al., 2006). Vedle delšího trvání abstinence Contingency management podle všeho zlepšuje kvalitu života, měřeno pomocí nástroje Quality of Life Inventory (QOLI) mezi uživateli kokainu (Petry et al., 2007). Contingency management vykazoval dobré výsledky také u uživatelů metamfetaminu (Roll et al., 2006).

Terapie s posilováním motivace odměnami (contingency reinforcement therapy) ukázala nadějně výsledky mezi abstinujícími uživateli kokainu; ve srovnání s řešením interpersonálních problémů měl soubor léčby kombinovaný s kuponovými odměnami lepší výsledky v jedné studii, kdy byly kupony předávány ihned po zjištění negativního vzorku moči než ve druhé studii, kdy byly kupony předávány jednou týdně s malou hodnotou na počátku (UNODC, 2002). V první studii polovina respondentů dokončila léčbu a dosáhla jednoměsíční abstinence od užívání kokainu, zatímco v druhé studii tohoto cíle nikdo nedosáhl (UNODC, 2002). Léčba s posilováním motivace je úspěšnější, pokud posilování motivace nabývá na velikosti

při následující abstinenci a pokud se provádí vynulování bodů po pozitivním nálezu ve vzorku moči (Roll et al., 2006). Aby bylo možné převést pacienty závislé na opioidech z ústavní léčby na další protidrogovou léčbu, byly programy udělování kuponů na volný metadon porovnávány s vedením případu (case management). Obě intervence měly vyšší procento zapsaných pacientů po třech a po šesti měsících, a proto jsou přínosnější než standardní léčba v odesílání pacientů závislých na drogách do systému protidrogové léčby (Sorensen et al., 2005).

Účinky intervence contingency management byly zkoumány u pacientů v metadonové udržovací léčbě v řadě studií. Docházka do programu contingency management vedla k delším obdobím abstinence než v kontrolní skupině, kde probíhala zpětná vazba úspěšnosti léčby (performance feedback), ale tento rozdíl na konci 24týdenní intervence vymizel. CM ve spojení se standardní ambulantní léčbou vedl k větší a delší abstinenci uživatelů kokainu a amfetaminu a také setrvání v léčbě bylo lepší než v kontrolní skupině (Petry et al., 2005). Co se týká možné výše odměny, u pacientů s těžší závislostí měla velikost odměny vliv na dosaženou abstinenci, zatímco u pacientů, kteří zahájili léčbu už s negativními vzorky moči velikost odměny neměla na abstinenci během léčby vliv a byla zde stejná jako v kontrolní skupině (Petry et al., 2004). Při kombinaci se skupinovou terapií na metadonové klinice měli pacienti v programu CM založeném na odměnách více vzorků moči negativních na kokain a navštívili více skupinových sezení než kontrolní skupina se standardní léčbou (Petry et al., 2005). Krátkodobé posilování motivace odměňované kupony pro uživatele kokainu ve vzorku pacientů v programu metadonové udržovací léčby bylo efektivní krátkodobě (Sigmon et al., 2004). Na druhou stranu bylo zkoumáno také dlouhodobé posilování motivace v 52týdenní intervenci u pacientů na metadonu užívajících kokain; kupony byly vysoce efektivní při snižování míry užívání kokainu (Silverman et al., 2004).

Contingency management (CM) vykazoval lepší výsledky z hlediska udržení v léčbě a z hlediska vzorků moči negativních na drogy mezi uživateli kanabinoidů, ještě více pak v kombinaci s motivační terapií (motivational enhancement therapy, MET) a kognitivně-behaviorální terapií (cognitive-behavioral therapy, CBT), přičemž CBT v kombinaci s MET dosahovala pokračujícího snižování míry užívání drogy během šestiměsíčního kontrolního období po intervenci (Carroll et al., 2006). V přímém porovnání s CBT vedla léčba CM k vyšší míře udržení v léčbě a menší míře užívání stimulantů během léčby, zatímco CBT měla dlouhodobější výsledky a žádný další účinek kombinace obou intervencí zjištěn nebyl (Rawson et al., 2006). To se prokázalo také u pacientů na metadonu užívajících kokain (Rowan-Szal et al., 2005). V případě uživatelů kokainu bez domova žijících v ubytovně byla efektivní intervence CM při snižování míry užívání kokainu (Tracy et al., 2007). Klinická studie prováděná u dospělých osob závislých na konopí zjistila, že kupony udržují abstinenci během léčby, zatímco CBT zlepšovala udržení abstinence po léčbě (Budney et al., 2006).

Porovnání léčby s odměňováním kupony a modelu odstupňované motivační péče (motivated stepped care, MSC) zjistilo obdobné výsledky z hlediska negativních vzorků moči u obou skupin, které byly v obou případech výrazně lepší než výsledky při standardní péči a ještě lepší u kombinované terapie s kupony a MSC. Co se týká udržení v léčbě, skupina s kupony byla lepší, zatímco pacienti v odstupňované péči lépe dodržovali docházku na poradenská sezení (Brunner et al., 2007). Řada studií porovnává různé přístupy a způsoby realizace těchto intervencí. Studována byla efektivita pobídek založených na odměnách u pacientů závislých na stimulantech a byly zohledněny různé anamnézy a zkušenosti s léčbou. Efektivita pobídek u zkušených pacientů se od nezkušených pacientů nelišila (Killeen et al., 2007). Alessi et

al. (2007) prováděli dvoufázovou křížovou studii intervence CM založené na odměnách, v níž byla porovnávána standardní léčba s podmínkou CM, kterou tvořila 12týdenní standardní léčba plus možnost získání cen za negativní vzorky moči a docházku na léčebná sezení. Výsledek byl měřen počtem týdnů udržení pacienta v léčbě a trváním abstinence (při kontrole po šesti a devíti měsících). Počet týdnů udržení pacienta v léčbě se mezi skupinami nelišil, avšak nejdelší dosažená doba nepřetržité abstinence (longest duration of sustained abstinence, LDA) byla ve skupině s podmínkou CM významně vyšší (Alessi et al., 2007). Další formou CM je posilování aktivit souvisejících s cíli namísto posilování abstinence negativními vzorky moči, avšak posledně jmenovaná skupina měla lepší výsledky (Petry et al., 2006). Na druhou stranu, intervence založené jak na kuponech, tak na cenách mají v kontingenčně vedené léčbě podobné výsledky (Petry et al., 2005).

Jako kontingenční faktor se mezi uživateli látek bez přístřeší uplatňuje také bydlení: byla realizována intenzivní behaviorální léčba osob závislých na kokainu se třemi skupinami – pouze léčba, léčba plus bydlení po dobu šesti měsíců a léčba plus bydlení jako kontingenční faktor abstinence. Dvě skupiny s bydlením měly lepší výsledky z hlediska stálého ubytování a zaměstnanosti (Kertesz et al., 2007). Další studie s podmíněným bydlením a zaměstnáním rovněž zjistila více abstinujících pacientů, kteří dodrželi abstinenci po delší dobu a měli méně relapsů než kontrolní skupina (Milby et al., 2004).

Porovnání mezi kontingenčně vedenou léčbou s kupony a buprenorfinem a standardní léčbou bez podmínek u pacientů závislých na heroínu užívajících kokain neprokázala mezi skupinami žádný rozdíl v úspěšnosti udržení pacienta v léčbě, avšak skupina s buprenorfinem dosahovala většího počtu týdnů nepřetržité abstinence od heroínu a kokainu (Gross et al., 2006).

Další studie zjistila, že kombinace CM s bupropionem měla lepší výsledky z hlediska míry užívání kokainu u pacientů na metadonu než bupropion samotný (Poling et al., 2006).

Pokyny pro nákupy za kupony podle všeho nebyly zásadním aspektem kuponových programů, protože nebyly zjištěny žádné rozdíly v druhu nákupů (Pantalon, et al., 2004). Pacienti, kteří se během léčby CM podíleli na rodinných aktivitách, zůstávali v léčbě déle, dosahovali většího počtu týdnů abstinence a vykazovali větší pokles rodinných konfliktů než ti, kteří se na rodinných aktivitách nepodíleli (Lewis et al., 2005).

Co se týká uživatelů kokainu se schizofrenií, CM v malé studii snižoval užívání kokainu u všech tří účastníků (Roll et al., 2004).

Přehled základních údajů 21: Contingency management

hlavní body	síla důkazů
kupony a ceny jako prvky posilující motivaci jsou efektivní ve snižování míry užívání kokainu z krátkodobého hlediska	***
velikost a okamžitost odměny posilující motivaci může být pro účinnost kuponů rozhodující	?
contingency management ve spojení s farmakoterapií může zlepšit setrvání v léčbě a dodržování léčby závislosti na opioidech	***

****	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
***	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

## 6/2/5 Cue exposure therapy (CET)

### Úvod

Cue exposure therapy je založena na principech teorie učení. Spočívá v tom, že pacient je opakovaně vystavován působení podnětů nebo spouštěčů spojených s užíváním drog (např. pro injekční uživatele drog pohled na injekční stříkačku) a zaměřuje se na kontrolu nebo změnu odezvy na tyto spouštěče. Jedna randomizovaná kontrolovaná studie a dva přehledy zahrnuté do této kapitoly pocházejí ze zemí EU, dvě randomizované kontrolované studie z mimoevropských zemí.

### Výsledky

Až dosud byla prováděna tato intervence převážně v laboratořích. Nepříliš rozsáhlý výzkum není považován za nadějný (EMCDDA, 2007; Rigter et al., 2004). Jedna randomizovaná kontrolovaná studie z Nizozemska, která se cue exposure therapy zabývala v ambulantním prostředí u osob závislých na opiátech, dokonce zjistila u takto léčené skupiny významně vyšší počet případů předčasného ukončení léčby a vyšší výskyt relapsů (Marissen et al., 2007), takže se zřejmě nejedná o intervenci, kterou by bylo možné v současnosti doporučit. Ve výsledcích nebyly u této intervence žádné rozdíly mezi pohlavími z hlediska udržení v léčbě a míry užívání kokainu, i když muži byli v dosahování kontrolované odezvy úspěšnější (Sterling et al., 2004).

Také averzivní terapie rovněž pracuje se spouštěči a jedna experimentální kontrolovaná srovnávací studie, která se zabývala bažením po cracku, porovnávala tři následující typy averzivní terapie: chemickou, skrytě senzitivizační a faradizační; výsledky svědčí o tom, že averzivní terapie je pro snižování míry bažení přínosná (Bordnick et al., 2004).

Přehled základních údajů 22: Cue exposure

hlavní body	síla důkazů
cue exposure u metadonové udržovací léčby vede k vyššímu počtu případů předčasného ukončení léčby a k vyššímu výskytu relapsů	**
****	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
***	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

## 6/2/6 Psychodynamické a interpersonální terapie

### Úvod

Psychodynamické intervence mají původ v psychoanalytickém přístupu a řeší otázky nevědomých konfliktů, vztahů a problematických situací. Významným prvkem tohoto přístupu je interakce a vztah mezi terapeutem a pacientem. Také další interpersonální terapie se zaměřují na interpersonální vztahy a otázky a usilují o řešení interpersonálních problémů.

S výjimkou přehledu Rigtera et al. (2004) pocházejí ostatní čtyři studie z mimoevropských zemí.

### Výsledky

Dosud nebyly provedeny žádné randomizované kontrolované studie léčby s využitím psychodynamické nebo interpersonální terapie, avšak případové řady individuální psychodynamické psychoterapie a některé zprávy o skupinové psychodynamické terapii určitou účinnost ukázaly. Jedna klinická studie porovnávající interpersonální psychoterapii (interpersonal psychotherapy, IPT) a kognitivně-behaviorální terapii (cognitive-behavioral therapy, CBT) zjistila, že CBT měla lepší výsledky (Kleber et al., 2006). Podpůrná expresivní terapie (supportive-expressive therapy), což je jeden z typů psychodynamické terapie, byla jednou ze čtyř intervencí, kterou se zabývala kolaborativní studie léčby užívání kokainu NIDA, avšak ukázala se ve snižování míry užívání kokainu jako méně efektivní než individuální plus skupinové protidrogové poradenství (Kleber et al., 2006).

Zpráva institutu TRIMBOS uvedla, že existující nepříliš rozsáhlý výzkum psychoanalytické léčby nepřinesl žádné důkazy o jejím účinku při léčbě závislosti na kokainu (Rigter et al., 2004). Porovnání vztahové psychotherapeutické skupiny pro matky (Relational Psychotherapy Mothers' Group, RPMG) s Recovery Training pro matky s látkovou závislostí na metadonové klinice zjistilo lepší výsledky u první skupiny z hlediska týrání dětí, užívání kokainu a větší zlepšení situace pro děti těchto matek. Avšak při kontrole po šesti měsících už byly tyto rozdíly mezi oběma skupinami setřeny (Luthar et al., 2007). Terapie s dvojím zaměřením (Dual Focus Schema Therapy, DFST) byla prováděna u osob s poruchami osobnosti závislých na opioidech v metadonové udržovací léčbě. V porovnání s kontrolní skupinou (léčba 12 kroků) vykazovala takto léčená skupina rychlejší pokles četnosti užívání, na druhé straně kontrolní skupina vykazovala větší snížení míry dysforického afektu. Z hlediska udržení v léčbě, využití léčby, snížení míry psychiatrických symptomů a dalších ukazatelů závažnosti onemocnění nebyly mezi skupinami žádné rozdíly (Ball, 2007).

Psychoterapie s podáváním ketaminu byla testována jako intervence v jednorázovém sezení a jako intervence ve třech sezeních u osob závislých na heroinu a u druhé skupiny vykazovala vyšší míru abstinence, přičemž obě skupiny měly lepší výsledky než kontrolní skupina se standardní léčbou (Krupitsky et al., 2007).

Přehled základních údajů 23: Psychoanalýza

hlavní body	síla důkazů
psychoanalýza se nejeví jako efektivní v léčbě závislosti na kokainu	*

****	silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení
***	středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení
**	určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru
*	odborný názor
?	nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit

## 6/2/7 Poradenství

### Úvod

Poradenství lze definovat jako intervenci zaměřenou na klienta, která má pomoci jednotlivci překonávat problémy (EMCDDA, 2007). Ve Spojených státech amerických je standardní léčba často založena na principu Dvanácti kroků, a to jak v individuálním, tak skupinovém poradenství. V Evropě však poradenství nemusí být nutně založeno na tomto principu. Z devíti studií zařazených do této kapitoly pocházejí tři přehledy z EU.

### Výsledky

Poradenství se ukazuje jako užitečné pro dosažení zdrženlivějšího užívání, jak uvádí jedna randomizovaná kontrolovaná studie (Rigter et al., 2004, 67). Jedna studie zjistila méně časté užívání kokainu po pravidelném poradenství orientovaném na abstinenci (UNODC, 2002), jiná studie porovnávala intenzivní poradenství ve strukturovaném denním programu se čtyřtýdenní ústavní léčbou uživatelů kokainu a zjistila zlepšení u obou skupin (UNODC, 2002).

V léčbě závislosti na kanabinoidech přístupy poradenství podle Cochranova systematického přehledu se jeví jako přínosné, stejně jako přístupy CBT a CM, avšak u všech je míra abstinence nízká, takže celkový závěr tohoto přehledu je neurčitý a zdůrazňuje skutečnost, že léčba závislosti na kanabinoidech se ukazuje jako obtížná (Denis et al., 2007).

Australská randomizovaná kontrolovaná studie se zabývala efektem programu postnatálních domácích návštěv u matek užívajících drogy (heroin, amfetamin, kanabinoidy, benzodiazepiny). Co se týká užívání drog, nebyl mezi léčenou skupinou a kontrolní skupinou (žádné návštěvy) nijaký rozdíl, obě dosáhly poklesu míry užívání během těhotenství, avšak míra užívání drog opět vzrostla během šesti měsíců po porodu (Bartu et al., 2006). Přístup krátkodobého poradenství – lékařský management (medical management) – byl realizován jako předběžná studie v metadonové udržovací léčbě a vykazoval účinky na užívání drog stejně jako protidrogové poradenství (Pantalon et al., 2004).

Další studie ukázala, že četnost docházky má pozitivní souvislost s nižším rizikem relapsu během šesti měsíců po léčbě (UNODC, 2002). Efektivitu z hlediska snižování rizika přenosu HIV a dalších infekcí prokázalo také poradenství a psychologické vzdělávání (Rigter et al., 2004). Telefonická průběžná péče po ambulantní léčbě uživatelů kokainu a/nebo alkoholu dosáhla stejných výsledků z hlediska abstinence jako kontrolní skupiny buď s individuální prevencí relapsu, nebo standardním skupinovým poradenstvím podle Dvanácti kroků (McKay et al., 2004), avšak byla do určité míry efektivní jako postupně redukováná léčba pro většinu pacientů (McKay et al., 2005).



Efekt buď Dvanácti kroků, nebo acceptance and commitment therapy (behaviorálně orientovaný, duchovní přístup) byl zkoumán u pacientů v metadonové udržovací léčbě a porovnáván s nulovou psychosociální léčbou vedle metadonové léčby. Obě skupiny měly z hlediska užívání drog lepší výsledky než kontrolní skupina pouze s metadonem (Hayes et al., 2004).

### 6/2/8 Skupinové poradenství

Dvě z čtyř studií v této kapitole pocházejí ze zemí EU. Jedna rozsáhlá studie asociace NIDA ohledně závislosti na kokainu porovnávala čtyři různé druhy léčby: skupinové poradenství samotné, skupinové poradenství s individuálním poradenstvím, skupinové poradenství s kognitivní psychoterapií, skupinové poradenství s podpůrnou expresivní psychoterapií (UNODC, 2002). Z hlediska snížení míry užívání bylo nejlépejší skupinové a individuální poradenství dohromady, další tři skupiny měly vzájemně podobné výsledky (UNODC, 2002). Žádný z těchto způsobů léčby nesnížil bažení po kokainu a výzkumný tým institutu Trimbos vnímá jako problematické, že procento případů předčasného ukončení léčby bylo vysoké a také že ne všichni poskytovatelé péče byli dostatečně zkušení (Rigter et al., 2004). Jedna randomizovaná kontrolovaná studie metodickou příručkou vedené skupinové intervence pro pacienty užívající drogy s komorbidní psychózou zjistila v takto léčené skupině pokles míry užívání látky (James et al., 2004). Principů Programu dvanácti kroků ve skupinovém a individuálním protidrogovém poradenství využívá rovněž profesionální léčba. Intenzivní sezení (36 individuálních a 24 skupinových sezení po dobu 24 týdnů) vykazovala významné efekty ve snižování míry užívání kokainu ve srovnání s podpůrnou expresivní terapií, kognitivní terapií a protidrogovým poradenstvím samostatně (Kleber et al., 2006). Standardní skupinové poradenství podle Programu dvanácti kroků je podle všeho obdobně efektivní jako následná péče k prevenci relapsu (Kleber et al., 2006). Jedna studie adolescentů se střední závislostí na kanabinoidech se zaměřila na skupinovou léčbu, která byla metodicky vedena příručkou, a zjistila pokles míry užívání po šesti měsících a také udržení tohoto poklesu po dvanácti měsících (Kleber et al., 2006).

Přehled základních údajů 24: Poradenství

hlavní body	síla důkazů
strukturované poradenství může vést ke snížení míry užívání kanabinoidů a kokainu	**
poradenství může být efektivní v různých druzích léčby a kombinacích při snižování míry užívání drog a může zlepšovat udržení pacienta v léčbě	*
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

## 6/2/9 Program dvanácti kroků a další svépomocné intervence

### Úvod

Přístup Programu dvanácti kroků je založen na principech Anonymních alkoholiků a byl upraven také pro další skupiny. Intervence Programu dvanácti kroků jsou jedním z nejstarších přístupů v USA a v jiné podobě jsou velmi běžné také v Evropě. Ze tří zařazených studií je jedna zprávou EU (UNODC 2002), další dvě pocházejí z mimoevropských zemí.

### Výsledky

Účast ve svépomocných skupinách zaměřených na principy Programu dvanácti kroků podle všeho snižuje míru užívání kokainu, přičemž efekt je tím větší, čím vyšší je četnost docházky na sezení (Kleber et al., 2006). Aktivní účast ve svépomocných skupinách je rovněž predikto-rem menší míry užívání kokainu a ukazuje se jako důležitější než docházka samotná (Weiss et al., 2005). Skupiny Programu dvanácti kroků (TSF, twelve-step fellowship) vykazovaly významně větší efekt na uživatele alkoholu a kokainu než klinický management ke snižování míry užívání kokainu, srovnatelný s efekty CBT (Kleber et al., 2006).

Poléčebná účast ve svépomocných skupinách Programu dvanácti kroků měla lepší výsledky u pacientů závislých na kokainu nebo alkoholu v denním nemocničním léčebném programu (UNODC, 2002).

Přehled základních údajů 25: Dvanáct kroků

hlavní body	síla důkazů
skupiny Programu dvanácti kroků mohou být efektivní v udržování abstinence	*
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

## 6/2/10 Terapeutické komunity a další typy pobytové léčby

### Úvod

Terapeutické komunity (TC) vycházejí z přístupu pobytové léčby, který má původ v USA. Jsou založeny na demokratických a deinstitucionalizovaných principech a zaměřují se na abstinenci, mnohdy také na odvykání kouření. Do této kapitoly byly zařazeny dva přehledy, jeden z nich z EU.

### Výsledky

Cochranův systematický přehled k terapeutickým komunitám zahrnoval sedm randomizovaných kontrolovaných studií. Existují pouze omezené důkazy, že terapeutické komunity jsou významně lepší než jiné druhy pobytové léčby; v porovnání s denní terapeutickou komunitou byla pobytová skupina významně lepší v počtu případů předčasného ukončení léčby a v do-

sažené míře abstinence a dvě randomizované kontrolované studie zkoumaly terapeutické komunity ve věznicích (viz WP 4) (Smith et al., 2007).

Systematický přehled, který prováděl i Berglund et al. (2003) nezjistil žádné významné rozdíly mezi pobytovou a strukturovanou ambulantní péčí.

Přehled základních údajů 26: Terapeutické komunity

hlavní body	síla důkazů
terapeutické komunity jsou efektivní v udržování abstinence, ne však více než ostatní přístupy pobytové léčby	**
**** silné důkazy: vysoce kvalitní metaanalýzy, systematické přehledy včetně jedné nebo více randomizované kontrolované studie s velmi nízkým rizikem zkreslení, více než jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení	
*** středně silné důkazy: omezené systematické přehledy, jedna randomizovaná kontrolovaná studie s velmi nízkým rizikem zkreslení nebo více randomizovaných kontrolovaných studií s vysokým rizikem zkreslení	
** určité důkazy: jedna randomizovaná kontrolovaná studie omezená výzkumnými faktory nebo více případových kontrolovaných nebo kohortových studií s vysokým rizikem vlivu zavádějícího faktoru	
* odborný názor	
? nedostatečné / nejasné důkazy / nelze posoudit	

### 6/2/11 Další skupinové a rodinné terapie

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie a dvě zprávy jsou ze zemí EU, tři randomizované kontrolované studie z USA. U pacientů závislých na opioidech v metadonové udržovací léčbě vykazovala skupinová psychoterapie nižší míru užívání drog než skupina pouze s MMT, a proto lze k metadonové udržovací léčbě doporučit doplňující psychoterapii ke zlepšení výsledků léčby (Scherbaum et al., 2005). Pět randomizovaných kontrolovaných studií multidimenzionální rodinné terapie (multidimensional family therapy, MDFT) u mladých uživatelů kanabinoidů, kteří mnohdy měli další problémy, také zjistilo příznivé výsledky z hlediska četnosti užívání a fungování v rodině, při srovnání s CBT a dalšími kontrolními intervencemi (Rigter et al., 2004, 47-48).

Poměrně zvláštní forma léčby byla vyzkoušena v malé randomizované pilotní studii: meditace o vědomí odpovědnosti (mindfulness meditation) plus standardní léčba byla porovnávána s pouze standardní léčbou u pacientů zneužívajících látky (Alterman et al., 2004). Ve výsledcích z hlediska negativity testů moči nebo psychologického zdraví nebyly žádné rozdíly, avšak kompozitní skóre ASI svědčilo o větším zlepšení zdravotních problémů u meditační skupině (Alterman et al., 2004). Jedna předběžná studie duchovně zaměřené skupinové terapie plus akupunktury zjistila delší abstinenci od heroínu a kokainu než ve skupině pouze s akupunkturou (Margolin et al., 2005).

Projekt JEWEL (Jewellery Education for Women Empowering their Lives, program odborné přípravy v oboru klenotnictví pro ženy k zajištění jejich soběstačnosti) byl intervencí k posílení ekonomické soběstačnosti a prevenci přenosu HIV pro uživatelky drog provozující prostitutky. V porovnání se stavem před léčbou došlo k poklesu v denním užívání drogy a počtu sexuálních partnerů (Sherman et al., 2006). Jedna studie zjistila lepší výsledky z hlediska užívání kokainu v programu následné péče s kombinací skupinové terapie a strukturované prevence relapsu než ve skupinové terapii samotné (v obou skupinách po intenzivní ambulantní léčbě) (UNODC, 2002, 12).





NÁKLADOVÁ EFEKTIVITA RŮZNÝCH  
TYPŮ PROTIDROGOVÉ LÉČBY  
ZASTOUPENÝCH V EVROPĚ

## Úvod

Následující stať podává krátký přehled nákladové efektivity různých typů léčby užívání nelegálních drog, které jsou zastoupeny v Evropě. Původně byla koncipována jako přehled různých typů protidrogové léčby v Evropě, avšak ukázalo se, že takových studií je v Evropě nedostatek a že nejsou žádné důvody omezovat se *a priori* na Evropu. Proto jsme vyhledávání studií rozšířili na všechny země se zavedeným systémem tržní ekonomiky. O důsledcích tohoto rozhodnutí pojednáváme níže. Jak je shora uvedeno, studií ekonomických nákladů a výsledků protidrogové léčby v Evropě je nedostatek (např. Prieto, 2007). Počítáme-li pouze studie vysoké vědecké kvality, je tento nedostatek o to zjevnější (např. studie dobré kvality z Evropy v přehledu Belenko et al., 2005). Ani studie nákladové efektivity nejsou výjimkou z tohoto pravidla. Vzhledem k popsanému nedostatku dat se tento přehled údajů omezuje na hodnocení nákladové efektivity terapií, které jsou v Evropě prováděny, avšak na základě přehledů všech studií, bez ohledu na to, odkud pocházejí (viz Busch et al., 2007, kteří uplatnili podobnou strategii při hodnocení studií efektivity a nákladové efektivity udržovací léčby pro Německo). Při této definici cíle existuje řada rozsáhlých přehledů dané oblasti, částečně stavějících jeden na druhém, které sloužily jako podklad pro náš přehled. Tyto přehledy jsou uvedeny v následujících publikacích: Belenko et al., 2005; Busch et al., 2007; Connock et al., 2007; Harwood et al., 2002; Stevens et al., 2006. Přehled Belenka et al. (2007) je nejnovějším komplexním přehledem, a proto posloužil jako hlavní východisko. Tento přehled vychází z práce Harwooda et al. (2002) a dále ji rozšiřuje. Vzhledem k tomu, že tento přehled je poměrně nedávný a dosti komplexní, budeme namísto opakování jeho podrobných údajů uvádět pouze hlavní závěry, avšak doplníme je konkrétními evropskými studiemi a přehledy novějšího data (zvláště přehledem Connocka et al., 2007). Většina uvedených přehledů má širší záběr v tom smyslu, že zahrnuje také další typy ekonomické analýzy, jako jsou nákladové studie nebo analýza nákladů a užítku (cost-utility) a nákladů a přínosů (cost-benefit). Pro účely tohoto přehledu však zahrnujeme pouze části věnované nákladové efektivitě (možná omezení této strategie viz Sindelair et al., 2004).

## Shrnutí výsledků a závěr

Celkově získala největší empirickou podporu nákladové efektivity vzhledem k různým typům výsledků udržovací léčba závislosti na opioidech a v této kategorii pak zvláště metadonová udržovací terapie (Belenko et al., 2005; Connock et al., 2007; Harwood et al., 2002; Stevens et al., 2006). Dále bylo zjištěno, že MMT jako protidrogová léčba je nákladově efektivní v porovnání s různými dalšími intervencemi zdravotní péče (Chisholm et al., 2006; Jamison et al., 2006; Stevens et al., 2006). V neposlední řadě vykazovala většina druhů intervencí protidrogové léčby vyšší peněžní přínosy než náklady ve většině ekonomických analýz a nákladů a přínosů, především díky tomu, že snižují trestné jednání (viz Belenko et al., 2005; Godfrey et al., 2004, jako jedna z mála evropských studií; Harwood et al., 2002; Stevens et al., 2006). Protidrogová léčba, a zvláště udržovací léčba závislosti na opioidech se tak jeví nejen jako efektivní, ale také ekonomicky smysluplná. Je však třeba zajistit více studií a dat, zvláště dat zohledňujících evropský kontext a dat týkajících se jiných možností léčby než udržovací léčby.

Přehled základních údajů 26: Nákladová efektivita typů protidrogové léčby zastoupené v Evropě

hlavní body	Síla důkazů
protidrogová léčba, zvláště udržovací léčba závislosti na opioidech, je nákladově efektivní	<i>přehledy</i>

### Podrobné výsledky

Následující hlavní body vzešly z výše uvedené strategie vyhledávání a získávání dat. Jak je shora uvedeno, východiskem byl nekomplexnější přehled Belenka et al. (2005)<sup>1</sup>:

- Ve více než 99 programech byly náklady na každý případ abstinenta (6300 \$/5072 €) a na každý případ snížení míry užívání drog (2400 \$/1932 €) nejnižší u ambulantně léčených klientů a nejvyšší u pacientů v pobytové (14 900 \$/11 995 € a 6700 \$/5394 €) a ústavní (15 600 \$/12 558 € a 6100 \$/4 911 €) léčbě (Mojtabai a Zivin, 2003). Zkoumané ambulantní programy zahrnovaly abstinenční ambulantní programy a ambulantní metadonové a/nebo detoxifikační programy, přičemž abstinenční ambulantní programy byly nákladově nejefektivnější. Užívání metadonu jako látky pro udržovací léčbu nebo jako léku pro detoxifikaci nebylo rozlišováno.
- Rozšířené ambulantní služby, které poskytují doplňkové služby nebo hodiny poradenství a jsou dražší, byly nákladově efektivnější než standardní služby. Jinými slovy, náklady navíc za rozšířené služby přinášely nižší náklady na jednotku zlepšení výsledků (Jofre-Bonet a Sindelar, 2004; Sindelar et al., 2004; Zarkin et al., 2001a).
- V randomizované studii byla přírůstková nákladová efektivita metadonové udržovací léčby oproti 180denní metadonové detoxifikaci 15 967 \$/12 853 € na každý rok prodloužení života s definovanou kvalitou života (Masson et al., 2004), což je bezpečně v rámci běžně akceptovaného limitu 50 000 \$/40 250 € na každý rok prodloužení života.
- V nedávném přehledu (Connock et al., 2007) bylo zjištěno, že jak metadonová udržovací léčba (MMT) s flexibilní dávkou metadonu, tak udržovací léčba buprenorfinem (BMT) jsou pro uživatele opioidů klinicky a nákladově efektivnější než žádná protidrogová léčba. Při přímém porovnání bylo zjištěno, že strategie flexibilní dávky v MMT byla o něco efektivnější v udržení pacientů v léčbě než flexibilní dávky v BMT, a proto byla spojena s o něco vyššími zdravotními přínosy a nižšími náklady. Tuto skutečnost vyvažují možná rizika vyšší úmrtnosti při MMT a preference jednotlivých uživatelů opiátů.
- Přestože disulfiram mírně zvyšuje náklady metadonové léčby, jeho příspěvek ke zvýšení efektivnosti může být natolik významný, že odůvodňuje doplnění léčby o podávání disulfiramu u pacientů závislých na opioidech v metadonové udržovací léčbě (Jofre-Bonet et al., 2004).
- Souběžná preskripce heroínu je nákladově efektivní ve srovnání s léčbou metadonem samotným u osob chronicky závislých na heroínu, které jsou vůči léčbě rezistentní. Souběžná preskripce heroínu byla spojena s prodloužením života o 0,058 (QALY) na pacienta za rok (interval spolehlivosti 95%, 0,016–0,099) a průměrnou úsporou ve výši 12 793 € (8793 £, 16 122 \$) (1083 € až 25 229 €) na pacienta za rok. Vyšší náklady programu (16 222 €; dolní mez 95% intervalu spolehlivosti 15 084 €) byly kompenzovány nižšími

1 Belenka et al., 2005 vyjadřují všechny částky (po zohlednění inflace) v amerických dolarech v cenové hladině roku 2004. Vedle amerických dolarů jsou však uvedeny částky v eurech (€) s použitím převodního kurzu 0,805 platného pro rok 2004.

náklady na vynucování práva (-4129 €; horní mez 95% intervalu spolehlivosti -486 €) a nižšími škodami na straně obětí trestné činnosti (-25 374 €; horní mez 95% intervalu spolehlivosti -16 625 €). Výsledky byly dobře doložené. Podle zjištění bylo zásadně významné dokončení léčby; účast v abstinenční léčbě v minulosti nikoli.

Několik studií CEA (analýza nákladové efektivity) léčby uložené soudem došlo k závěru, že pobytová léčba ve věznicích je nákladově efektivní pouze tehdy, jestliže jsou dokončeny programy následné péče (Griffith et al., 1999; McCollister et al., 2003a, b; 2004). Griffith et al. (1999) zjistili, že nákladová efektivita je větší u vysoce rizikových osob ve výkonu trestu, které absolvují program léčby ve věznici plus program následné péče.





ZÁVĚR

Dvě ze tří zařazených studií proběhly mimo Evropu, především ve Spojených státech amerických, ale také v Austrálii.

1. Výzkumné práce z mimoevropských zemí převažují především ve farmakoterapii poruch souvisejících s užíváním psychostimulancií a kanabinoidů a v oblasti prevence relapsu u poruch souvisejících s užíváním opioidů, stejně jako u řady psychosociálních intervencí, jako je kognitivně-behaviorální léčba, motivační rozhovory a contingency management.
2. V ostatních oblastech je příspěvek výzkumných aktivit členských států Evropské unie výraznější, jako například v oblasti výzkumu nových látek pro udržovací léčbu poruch souvisejících s užíváním opioidů.

Bez ohledu na heterogenitu výzkumných dat a protichůdné důkazy byla zjištěna efektivnost několika intervencí v léčbě závislosti na opioidech, psychostimulanciích a kanabinoidech. Pro detoxifikační a udržovací léčbu závislosti na opioidech jsou k dispozici různé farmakologické látky, včetně úplných agonistů opiátových receptorů  $\mu$  (např. metadon), kombinovaných částečných agonistů opiátových receptorů  $\mu$  / antagonistů receptorů  $\kappa$  (např. buprenorfin) a antagonistů opioidních receptorů (např. naloxonu).

3. Metadon je účinnou farmakoterapeutickou látkou detoxifikace od opiátů, avšak v porovnání s efektivitou metadonu v udržovací léčbě je účinnost metadonu ve snižovaných dávkách pro detoxifikační léčbu omezená a procento případů předčasného ukončení metadonové detoxifikační léčby zůstává vysoké, především v ambulantní léčbě.
4. Některé údaje nasvědčují tomu, že buprenorfin a také kombinace buprenorfinu a naloxonu mají obdobnou účinnost jako snižované dávky metadonu při detoxifikaci od opioidů se srovnatelnou efektivitou z hlediska zlepšování průběhu abstinčních symptomů a z hlediska úspěšnosti dokončení detoxifikační léčby a poskytují přinejmenším vyšší efektivitu v managementu abstinčních symptomů ve srovnání s klonidinem, včetně menšího počtu nepříznivých účinků.
5. Náhrada heroínu buprenorfinem ve snižovaných dávkách následovaná preskripcí  $\alpha_2$ -adrenergických agonistů (např. klonidinu nebo lofexidinu) ke snížení abstinčních symptomů se ukázala jako efektivní strategie při detoxifikaci osob závislých na opioidech. Adrenergní agonisty (klonidin a lofexidin) lze považovat za efektivní možnost detoxifikace zvláště pro pacienty, kteří upřednostňují detoxifikační léčbu bez opioidů, avšak má více vedlejších účinků, a tudíž vede k většímu procentu případů předčasně ukončené léčby, zvláště v raných stadiích léčby. Lofexidin vykazoval méně vedlejších účinků při podobné klinické efektivnosti ve srovnání s klonidinem.
6. Nedávná randomizovaná kontrolovaná studie podává pouze málo důkazů, které by svědčily ve prospěch dihydrokodeinu (DHC) jako léku první volby pro detoxifikaci od opioidů, a k posouzení účinnosti DHC pro detoxifikaci jsou potřebné rozsáhlejší randomizované kontrolované studie s vhodným designem.
7. Metadon je dosud nejlépe prozkoumaným a nejefektivnějším agonistou opioidních receptorů pro udržovací léčbu. Bylo prokázáno, že výsledky metadonové udržovací léčby se podstatně zlepšují se zvyšujícími se dávkami metadonu, přičemž vyšší dávky jsou spojeny s vyšší mírou udržení pacientů v léčbě a nižší mírou užívání nelegálních opioidů. V metadonové udržovací léčbě se jako nejefektivnější ukázaly denní dávky metadonu

60 mg/d nebo více. Adekvátní dávkování je důležité a brání na jedné straně nepříjemným abstinenciálním symptomům, zvláště ve druhé polovině intervalu mezi dávkami, a na druhé straně významným nepříznivým účinkům. Kombinace s psychosociální léčbou vede k širší efektivitě, avšak i metadonová udržovací léčba bez adekvátní psychosociální péče vykazovala pokles míry užívání heroinu a kriminality.

8. Udržovací léčba buprenorfinem samotným nebo v kombinaci s naloxonem poskytuje určité výhody v léčbě závislosti na heroinu ve srovnání s metadonem, např. lepší bezpečnostní profil při vyšších dávkách, nižší potenciál zneužití, možnost méně častého než denního podávání a menší zhoršení psychomotorického a kognitivního fungování. Obdobně jako v případě metadonu závisí účinnost buprenorfinu v udržovací léčbě na dávce a vyšší dávky buprenorfinu zlepšují výsledky léčby. Při ekvivalentně efektivních dávkách se buprenorfin jeví jako alespoň stejně efektivní jako metadon, co se týká snižování míry užívání nelegálních opioidů a udržení pacientů v léčbě, přičemž metadonová udržovací léčba ve vyšších dávkách je spojena s vyšší úspěšností udržení v léčbě a lepším potlačením abstinenciálních symptomů než udržovací léčba buprenorfinem.
9. Současná zjištění ukazují, že léčba s podáváním heroinu je cenným příspěvkem do léčebného repertoáru a je zvláště efektivní pro osoby závislé na opioidech, které nadále heroinu nitrozilně užívají během udržovací léčby nebo které k léčbě nenastoupí.
10. Pro udržovací léčbu osob závislých na opioidech rovněž mohou být dalšími možnostmi kodein a morfin s pomalým uvolňováním, pokud první výsledky budou potvrzeny v rozsáhlejších randomizovaných kontrolovaných studiích s vhodným designem.
11. Existují určité důkazy, že udržovací léčba naltrexonem k prevenci relapsu není sama o sobě efektivní. Nadějnou strategií k dosažení vyšší míry udržení pacienta v léčbě v širším rozsahu by však mohla být kombinace naltrexonu v implantátových formách s dlouhodobým působením a behaviorálních metod.
12. Farmakologická léčba závislosti na kokainu mnohdy ještě zahrnuje užívání antidepresiv, zvláště SSRI, bez ohledu na jejich nízkou účinnost. Slibnější výsledky se očekávají od topiramátu a dalších antiepileptik a velké naděje jsou vkládány do vývoje kokainové vakcíny.
13. Podobně byly zkoumány různé látky, jako antidepresiva, antikonvulziva a antipsychotika, pro účely léčby závislosti na kanabinoidech a prevence relapsu užívání kanabinoidů po abstinenci, avšak u všech léků chybí širší efektivnost. Nedávná zjištění nasvědčují tomu, že perorální podávání delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) může být užitečné pro potlačení symptomů abstinence od konopí, avšak je zapotřebí další výzkum.

Psychosociální intervence hrají významnou úlohu v léčbě různých typů drogové závislosti. Existuje široká škála různých forem intervencí a ne u všech jsou dostatečné důkazy o efektivitě. Zkoušejí se a zavádějí nové přístupy, jiné se používají v modifikovaných verzích, což dohromady značně ztěžuje možnost přímého porovnávání různých intervencí. Vysoké procento případů předčasného ukončení léčby může být v některých studiích problematické.

14. V oblasti udržovací léčby je doplnění psychosociálních intervencí, zvláště behaviorálních přístupů, efektivní z hlediska udržení pacienta v léčbě a snížení míry užívání nelegálních drog.
15. Psychosociální léčba je u závislosti na stimulantech zvláště důležitá, protože neexistuje žádná efektivní farmakologická léčba. Proto je k dispozici velký počet studií psychosoci-

álních intervencí, zvláště u závislosti na kokainu. Většina výzkumných prací na tomto poli však pochází ze Spojených států amerických a není vždy přímo přenosná do jiných mezí, protože sociální kontext a také systém zdravotnictví se může lišit. Psychosociální intervence pro závislost na kanabinoidech byly zkoumány jen zřídka a soustředí se hlavně na mladé a dospívající uživatele, přičemž často zahrnují nějakou intervenci typu rodinné terapie. Obecně řečeno, většina psychosociálních intervencí napomáhá snížení míry užívání, udržení pacienta v léčbě a zlepšení sociálního zdraví.

16. Intervence založené na kuponech jsou zvláště užitečné z hlediska krátkodobých výsledků, zatímco behaviorální přístupy jako CBT mívají výsledky trvalejší.
17. Metody motivačních rozhovorů (MI) prokázaly efektivnost zvláště u těch, kdo mají nízkou výchozí úroveň motivace a nižší stupeň závislosti.
18. Terapie cue exposure má podle jedné randomizované kontrolované studie opačné efekty, kdy procento případů předčasného ukončení a relapsu bylo vyšší ve skupině, která cue exposure absolvovala.
19. Existují určité důkazy svědčící ve prospěch různých typů poradenství a přístupů Programu dvanácti kroků, zvláště pokud jsou integrovány do strukturovaného programu. Celkově je velmi málo výzkumných prací ke speciálním podskupinám, což se týká zvláště uživatelů více látek, dále žen, dospívajících nebo osob s komorbidními psychiatrickými poruchami.

Pro nedostatek studií ekonomických nákladů a výsledků protidrogové léčby v Evropě vycházejí výsledky uvedené v kapitole věnované nákladové efektivitě především z přehledů všech ekonomických studií, bez ohledu na to, odkud pocházejí (většinou z mimoevropských zemí).

20. Většina typů intervencí protidrogové léčby vykazuje v ekonomických analýzách nákladů a přínosů vyšší peněžní přínosy než náklady, především díky snížení kriminality.
21. Protidrogová léčba, a zvláště pak udržovací léčba závislosti na opioidech, se nejen jeví jako efektivní, ale je také ekonomicky smysluplná: udržovací léčba uživatelů závislých na opioidech ve flexibilních dávkách metadonu nebo buprenorfinu je nákladově efektivnější než žádná protidrogová léčba.
22. Je však třeba více studií a dat, zvláště dat zohledňujících evropský kontext a dat týkajících se jiných možností léčby než udržovací léčby.



DOPORUČENÍ A POTŘEBY  
BUDOUCÍHO VÝZKUMU

Jelikož hlavní výzkum protidrogové léčby probíhal v mimoevropských zemích (především ve Spojených státech amerických a v Austrálii), je třeba více studií zohledňujících evropský kontext, především pak v psychologických intervencích.

Metadon a buprenorfin (také v kombinaci s naltrexonem) jsou efektivní v detoxifikační a substituční léčbě, a měly by proto být široce dostupné pro pacienty s poruchami souvisejícími s opioidy. Protože podmínkou efektivního léčebného přístupu je adekvátní dávkování, je třeba dalšího výzkumu efektivnosti a bezpečnosti vysokých dávek metadonu (>100 mg) a buprenorfinu (>16 mg). Budoucí výzkum by se měl zaměřit také na přechod z metadonu na buprenorfin, na abstinenci symptomy po vysazení buprenorfinu ve snížovaných dávkách a optimální přístup k dosažení abstinence po dlouhodobé substituční léčbě buprenorfinem.

Jelikož adrenergní agonisté mají více vedlejších účinků a vyšší procento případů předčasného ukončení léčby v porovnání s detoxifikační léčbou metadonem a buprenorfinem, je třeba zvažovat nasazení klonidinu a lofexidinu především u pacientů, kteří upřednostňují detoxifikační léčbu bez opioidů. Vzhledem k tomu, že častým vedlejším účinkem klonidinu je hypotenze, je třeba v ambulantní léčbě preferovat lofexidin. Léčba s podáváním heroinu je cenným doplňkem existujících možností léčby, avšak kvůli vyššímu riziku závažných nežádoucích účinků by měla být aplikace prováděna pod lékařským dohledem. Co se týká prevence relapsu, některé studie naznačily, že udržovací léčba naltrexonem není jako samostatná léčba efektivní, a proto by měla být součástí širšího léčebného programu nebo by měla být vyhrazena pro vysoce motivované pacienty ve stabilní životní situaci. Pokud jde o farmakologickou léčbu závislosti na kanabinoidech, je třeba další výzkum efektivnosti delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC) podávaného perorálně k potlačení symptomů abstinence od konopí.

Výzkum efektivity psychosociálních intervencí je především v členských státech EU zvláště vzácný. Jelikož psychosociální intervence nejsou snadno přenosné přímo mezi jednotlivými zeměmi, je třeba výzkum efektivity upravit na míru podle příslušného prostředí, země nebo situace. Proto je třeba intenzitu evropského výzkumu různých intervencí psychosociální léčby zvýšit.

V léčbě drogové závislosti hraje významnou úlohu široká škála nejrůznějších psychosociálních intervencí a v některých oblastech, jako je například závislost na stimulantech, jsou dosud jediným typem efektivních intervencí. Také v kombinaci s farmakologickou léčbou jsou jednotlivé psychosociální intervence efektivní, avšak je třeba je hodnotit pomocí strukturovaných postupů.

Ekonomických studií nákladů a výsledků protidrogové léčby v Evropě je nedostatek a stejně tak je třeba více studií protidrogové léčby, které budou zohledňovat evropský kontext.

# LITERATURA

- Albanese, M. J., Suh, J. J. (2006). Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, 12(5): 306–311.
- Alessi, S. M., Hanson, T., Wieners, M., Petry, N. M., Alessi, S. M., Hanson, T., et al. (2007). Low-cost contingency management in community clinics: delivering incentives partially in group therapy. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, 15(3) : 293–300.
- Alterman, A. I., Koppenhaver, J. M., Mulholland, E., Ladden, L. J., Baime, M. J. (2004). Pilot trial of effectiveness of mindfulness meditation for substance abuse patients. *Journal of Substance Use*, 9(6): 259–268.
- Amass, L., Ling, W., Freese, T. E., Reiber, C., Annon, J. J., Cohen, A. J., et al. (2004). Bringing Buprenorphine-Naloxone Detoxification to Community Treatment Providers: The NIDA Clinical Trials Network Field Experience. *American Journal on Addictions*, 13(Suppl. 1): S42–S66.
- Amato, L., Davoli, M., Ferri, M., Gowing, L., Perucci, C. A. (2004). Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug and Alcohol Dependence*, 73(3): 219–226.
- Amato, L., Davoli, M., Minozzi, S., Ali, R., Ferri, M. (2005). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database SystRev* (3), CD003409.
- Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., Vecchi, S., Ferri, M., Mayet, S. (2004). Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (4), CD004147.
- Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., Vecchi, S., Ferri, M., Mayet, S. (2007). Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Anderson, J. F., Warren, L. D. (2004). Client retention in the British Columbia Methadone Program, 1996–1999. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Santé Publique*, 95(2): 104–109.
- Arnold-Reed, D. E., Hulse, G. K. (2005). A comparison of rapid (opioid) detoxification with clonidine-assisted detoxification for heroin-dependent persons. *Journal of Opioid Management*, 1(1): 17–23.
- Assadi, S. M., Hafezi, M., Mokri, A., Razzaghi, E. M., Ghaeli, P. (2004). Opioid detoxification using high doses of buprenorphine in 24 hours: a randomized, double blind, controlled clinical trial. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27(1): 75–82.
- Auriacombe, M., Franques, P., Tignol, J. (2001). Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 285(1): 45.
- Avants, S., Beitel, M., Margolin, A. (2005). Making the shift from 'addict self' to 'spiritual self': Results from a Stage I study of Spiritual Self-Schema (3-S) therapy for the treatment of addiction and HIV risk behavior. *Mental Health, Religion & Culture*, 8(3): 167–177.
- Baca, C. T., Grant, K. J. (2005). Take-home naloxone to reduce heroin death. *Addiction*, 100(12): 1823–1831.
- Bagasra, O., Forman, L. J., Howeedy, A., Whittle, P. (1992). A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacology*, 23(3): 173–179.
- Baker, A., Bucci, S., Lewin, T. J., Kay-Lambkin, F., Constable, P. M., Carr, V. J., et al. (2006). Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 188: 439–448.
- Baker, A., Lee, N. K., Claire, M., Lewin, T. J., Grant, T., Pohlman, S., et al. (2005). Brief cognitive behavioural interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. *Addiction*, 100(3): 367–378.
- Baker, J. R., Jatlow, P., & McCance-Katz, E. F. (2007). Disulfiram effects on responses to intravenous cocaine administration. *Drug & Alcohol Dependence*, 87(2): 202–209.
- Ball, S. A. (2007). Comparing individual therapies for personality disordered opioid dependent patients. *Journal of Personality Disorders*, 21(3): 305–321.



- Barton, E. D., Colwell, C. B. et al. (2005). Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. *Journal of Emergency Medicine* 29(3): 265–271.
- Bartu, A., Sharp, J., Ludlow, J., & Doherty, D. A. (2006). Postnatal home visiting for illicit drug-using mothers and their infants: A randomised controlled trial. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 46(5): 419–426.
- Bell, J., Byron, G., Gibson, A., & Morris, A. (2004). A pilot study of buprenorphinenaloxone combination tablet (Suboxone Reg.) in treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Review*, 23(3): 311–317.
- Belenko, S., Patapis, N., French, M. (2005). Economic benefits of drug treatment: A critical review of the evidence for policy makers. P. I. a. t. U. o. Pennsylvania., Pennsylvania: Institute at the University of Pennsylvania.
- Bellack, A. S., Bennett, M. E., Gearon, J. S., Brown, C. H., Yang, Y., Bellack, A. S., et al. (2006). A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 63(4): 426–432.
- Berger, S., Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskas, J. P., Leiderman, D. B., et al. (2005). A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction*, 100(Suppl. 1): 58–67.
- Berglund, M., Thelander, S., Johnsson, E. (Eds.). (2003). *Treating Alcohol and Drug Abuse. An Evidence-Based Review*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Bernstein, J., Bernstein, E., Tassiopoulos, K., Heeren, T., Levenson, S., Hingson, R., et al. (2005). Brief motivational intervention at a clinic visit reduces cocaine and heroin use. *Drug & Alcohol Dependence*, 77(1): 49–59.
- Bisaga, A., Aharonovich, E., Garawi, F., Levin, F. R., Rubin, E., Raby, W. N., et al. (2006). A randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 81(3): 267–274.
- Blanken, P., Hendriks, V. M., Koeter, M. W., van Ree, J. M., van den Brink, W. (2005). Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction*, 100(1): 89–95.
- Bordnick, P. S., Elkins, R. L., Orr, T. E., Walters, P., Thyer, B. A. (2004). Evaluating the relative effectiveness of three aversion therapies designed to reduce craving among cocaine abusers. *Behavioral Interventions*, 19(1): 1–24.
- Brecht, M.-L., Anglin, M., & Dylan, M. (2005). Coerced Treatment for Methamphetamine Abuse: Differential Patient Characteristics and Outcomes. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 31(2): 337–356.
- Broner, R. K., Kidorf, M. S., King, V. L., Stoller, K. B., Neufeld, K. J., Kolodner, K. (2007). Comparing adaptive stepped care and monetary-based voucher interventions for opioid dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 88 Suppl 2: S14–23.
- Budney, A. J., Moore, B. A., Rocha, H. L., Higgins, S. T. (2006). Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 74(2): 307–316.
- Budney, A. J., Vandrey, R. G., Hughes, J. R., Moore, B. A., Bahrenburg, B. (2007). Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug & Alcohol Dependence*, 86(1): 22–29.
- Buntwal, N., Bearn, J., Gossop, M., & Strang, J. (2000). Naltrexone and lofexidine combination treatment compared with conventional lofexidine treatment for inpatient opiate detoxification. *Drug & Alcohol Dependence*, 59(2): 183–188.
- Busch, M., Haas, S., Weigl, M., Wirl, C., Horvath, I., Stürzlinger, H. (2007). Langzeitsubstitutionsbehandlung Opioidabhängiger. Schriftenreihe *Health Technology Assessment* Bd. 53.
- Buydens-Branchey, L., Branchey, M., Reel-Brander, C. (2005). Efficacy of buspirone in the treatment of opioid withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(3): 230–236.

- Carrera, M. R., Ashley, J. A., Parsons, L. H., Wirsching, P., Koob, G. F., Janda, K. D. (1995). Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*, 378(6558): 727–730.
- Carrera, M. R., Ashley, J. A., Zhou, B., Wirsching, P., Koob, G. F., Janda, K. D. (2000). Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(11): 6202–6206.
- Carroll, K. M., Ball, S. A., Nich, C., Martino, S., Frankforter, T. L., Farentinos, C., et al. (2006). Motivational interviewing to improve treatment engagement and outcome in individuals seeking treatment for substance abuse: A multisite effectiveness study. *Drug Et Alcohol Dependence*, 81(3): 301–312.
- Carroll, K. M., Easton, C. J., Nich, C., Hunkele, K. A., Neavins, T. M., Sinha, R., et al. (2006). The use of contingency management and motivational/skills-building therapy to treat young adults with marijuana dependence. *Journal of Consulting Et Clinical Psychology*, 74(5), 955–966.
- Carroll, K. M., Fenton, L. R., Ball, S. A., Nich, C., Frankforter, T. L., Shi, J., et al. (2004). Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 61(3), 264–272.
- Carroll, K. M., Nich, C., Ball, S. A. (2005). Practice Makes Progress? Homework Assignments and Outcome in Treatment of Cocaine Dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(4), 749–755.
- Centre for Reviews and Dissemination. (2007a). Contingency management in outpatient methadone treatment: a meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (3).
- Centre for Reviews and Dissemination. (2007b). A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (3).
- Chawarski, M. C., Moody, D. E., Pakes, J., O'Connor, P. G., Schottenfeld, R. S. (2005). Buprenorphine tablet versus liquid: a clinical trial comparing plasma levels, efficacy, and symptoms. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29(4): 307–312.
- Chisholm, D., Doran, C. et al. (2006). Comparative cost-effectiveness of policy instruments for reducing the global burden of alcohol, tobacco and illicit drug use. *Drug Et Alcohol Review* 25(6): 553–565.
- Ciraulo, D. A., Knapp, C., Rotrosen, J., Sarid-Segal, O., Ciraulo, A. M., LoCastro, J., et al. (2005). Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms. *Addiction*, 100(Suppl. 1): 23–31.
- Ciraulo, D. A., Sarid-Segal, O., Knapp, C. M., Ciraulo, A. M., LoCastro, J., Bloch, D. A., et al. (2005). Efficacy screening trials of paroxetine, pentoxifylline, riluzole, pramipexole and venlafaxine in cocaine dependence. *Addiction*, 100(Suppl. 1): 12–22.
- Clarke, S. (2001). Intravenous or intramuscular/subcutaneous naloxone in opioids overdose. *Emerg Med Journal*, 19: 249.
- Collins, E. D., Kleber, H. D., Whittington, R. A., Heitler, N. E. (2005). Anesthesia-assisted vs buprenorphine or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction: a randomized trial. *JAMA*, 294(8): 903–913.
- Collins, E. D., Vosburg, S. K., Ward, A. S., Haney, M., Foltin, R. W. (2006). Memantine increases cardiovascular but not behavioral effects of cocaine in methadone-maintained humans. *Pharmacology, Biochemistry Et Behavior*, 83(1): 47–55.
- Comer, S. D., Sullivan, M. A., Yu, E., Rothenberg, J. L., Kleber, H. D., Kampman, K., et al. (2006). Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 63(2): 210–218.
- Compton, P., Ling, W., Moody, D., Et Chiang, N. (2006). Pharmacokinetics, bioavailability and opioid effects of liquid versus tablet buprenorphine. *Drug Et Alcohol Dependence*, 82(1): 25–31.
- Connock, M., Juarez-Garcia, A., Jowett, S., Frew, E., Liu, Z., Taylor, R., et al. (2007). Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 11(9): 1–190.
- Correia, C. J., Walsh, S. L., Bigelow, G. E., Strain, E. C. (2006). Effects associated with double-blind omission of buprenorphine/naloxone over a 98-h period. *Psychopharmacology*, 189(3): 297–306.
- D'Aunno, T., Pollack, H. A. (2002). Changes in methadone treatment practices: results from a national panel study, 1988–2000. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 288(7): 850–856.

- Dackis, C. A., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Pettinati, H. M., O'Brien, C. P. (2005). A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Modafinil for Cocaine Dependence. *Neuropsychopharmacology*, 30(1): 205–211.
- Day, E., Ison, J., Strang, J. (2007). Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- De Jong, C. A. J., Roozen, H. G., Van Rossum, L. G. M., Krabbe, P. F. M., Kerkhof, A. (2007). High abstinence rates in heroin addicts by a new comprehensive treatment approach. *American Journal on Addictions*, 16(2): 124–130.
- Dean, A. J., Bell, J., Christie, M. J., Mattick, R. P. (2004). Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 19(8): 510–513.
- Dean, A. J., Saunders, J. B., Jones, R. T., Young, R. M., Connor, J. P., Lawford, B. R. (2006). Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 31(1): 38–45.
- Denis, C., Lavie, E., Fatseas, M., Auriacombe, M. (2007). Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2).
- Dennis, M., Godley, S. H., Diamond, G., Tims, F. M., Babor, T., Donaldson, J., et al. (2004). The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: Main findings from two randomized trials. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27(3): 197–213.
- Digiusto, E., Shakeshaft, A. et al. (2004). Serious adverse events in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addiction* 99(4): 450–460.
- Digiusto, E., Lintzeris, N., Breen, C., Kimber, J., Mattick, R. P., Bell, J., et al. (2005). Short-term outcomes of five heroin detoxification methods in the Australian NEPOD Project. *Addictive Behaviors*, 30(3): 443–456.
- Dijkgraaf, M. G., van der Zanden, B. P. et al. (2005). Cost utility analysis of coprescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *British Medical Journal* 330(7503): 1297.
- Donny, E. C., Brasser, S. M., Bigelow, G. E., Stitzer, M. L., Walsh, S. L. (2005). Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction*, 100(10): 1496–1509.
- Donovan, J. L., DeVane, C. L., Malcolm, R. J., Mojsiak, J., Chiang, C. N., Elkashef, A., et al. (2005). Modafinil influences the pharmacokinetics of intravenous cocaine in healthy cocaine-dependent volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(7): 753–765.
- Duburcq, A., Charpak, Y., Blin, P., Madec, L. (2000). Suivi a 2 ans d'une cohorte de patients sous buprenorphine haut dosage. Resultats de l'etude SPESUB (suivi pharmaco-epidemiologique du Subutex en medecine de ville). *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 48(4): 363–373.
- Eder, H., Jagsch, R., Kraigher, D., Primorac, A., Ebner, N., Fischer, G. (2005). Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*, 100(8): 1101–1109.
- Elkashef, A., Fudala, P. J., Gorgon, L., Li, S. H., Kahn, R., Chiang, N., et al. (2006). Double-blind, placebo-controlled trial of selegiline transdermal system (STS) for the treatment of cocaine dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 85(3): 191–197.
- Escher, T., Quello, S., Mason, B. J. (2005). *Gabapentin as a treatment for concurrent cannabis and alcohol use disorders in an early stage proof-of-concept study*. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2001). *EMEA public statement on the recommendation to suspend the marketing authorisation for Orlaam (Levoacetylmethadol) in the European Union*. London: EMEA.
- EMCDDA. (2002). *Classifications of drug treatment and social reintegration and their availability in EU Member States plus Norway*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- EMCDDA. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2006). *Annual report on the state of the drugs problems in the European Union*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

- EMCDDA. (2007) *EMCDDA Literature reviews - Treatment of problem cocaine use. A review of the literature*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F., Versino, E., Lemma, P. (2003). Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD002208.
- Farre, M., Mas, A., Torrens, M., Moreno, V., Cami, J. (2002). Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug & Alcohol Dependence*, 65(3): 283–290.
- Farren, C. K., O'Malley, S. (2002). A pilot double blind placebo controlled trial of sertraline with naltrexone in the treatment of opiate dependence. *American Journal of Addiction*, 11(3): 228–234.
- Feeney, G. F. X., Connor, J. P., Young, R., Tucker, J., McPherson, A. (2006). Improvement in measures of psychological distress amongst amphetamine misusers treated with brief cognitive-behavioural therapy (CBT). *Addictive Behaviors*, 31(10): 1833–1843.
- Ferri, M., Davoli, M., & Perucci, C. A. (2007). Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Fiellin, D. A., Pantalon, M. V., Chawarski, M. C., Moore, B. A., Sullivan, L. E., O'Connor, P. G., et al. (2006). Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *New England Journal of Medicine*, 355(4): 365–374.
- Fiellin, D. A., Pantalon, M. V., Pakes, J. P., O'Connor, P. G., Chawarski, M., Schottenfeld, R. S. (2002). Treatment of heroin dependence with buprenorphine in primary care. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 28(2): 231–241.
- Fischer, B., Cruz, M. F., Rehm, J. (2006). Illicit opioid use and its key characteristics: a select overview and evidence from a Canadian multisite cohort of illicit opioid users (OPICAN). *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, 51(10): 624–634.
- Focchi, G. R., Leite, M. C., Andrade, A. G., Scivoletto, S., Focchi, G. R. A., Leite, M. C., et al. (2005). Use of dopamine agonist pergolide in outpatient treatment of cocaine dependence. *Substance Use & Misuse*, 40(8): 1169–1177.
- Fox, B. S. (1997). Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend*, 48(3): 153–158.
- Fox, B. S., Kantak, K. M., Edwards, M. A., Black, K. M., Bollinger, B. K., Botka, A. J., et al. (1996). Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *NatMed*, 2(10): 1129–1132.
- Fudala, P. J., Bridge, T. P., Herbert, S., Williford, W. O., Chiang, C. N., Jones, K., et al. (2003). Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New England Journal of Medicine*, 349(10): 949–958.
- Fuscone, A., Correale, M., Romualdo, M., Bianchi, W. (2005). Symptomatic treatment of opiate withdrawal syndrome by low-dose buprenorphine in an inpatient setting. *Heroin Addiction & Related Clinical Problems*, 7(1): 39–45.
- Gandhi, D. H., Jaffe, J. H., McNary, S., Kavanagh, G. J., Hayes, M., Currens, M. (2003). Short-term outcomes after brief ambulatory opioid detoxification with buprenorphine in young heroin users. *Addiction*, 98(4): 453–462.
- Garcia Sevilla, J. A. (1997). Vacunas contra la cocaína: La penúltima frivolidad? *Quark*, 6: 28–37.
- Gibson, A. E., Degenhardt, L. J. et al. (2007). Opioid overdose deaths can occur in patients with naltrexone implants. *Med J Aust* 186(3): 152–153.
- Giacomuzzi, S., Kemmler, G., Ertl, M., Riemer, Y. (2006). Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. *Substance Use & Misuse*, 41(2): 223–244.
- Gillman, M., Lichtigfeld, F., Harker, N. (2006). Psychotropic analgesic nitrous oxide for acute cocaine withdrawal in man. *International Journal of Neuroscience*, 116(7): 847–857.
- Ginsberg, D. L. (2005). Modafinil Treatment of Cocaine Dependence. *Primary Psychiatry*, 12(4): 23–24.
- Godfrey, C., Stewart, D. et al. (2004). Economic analysis of costs and consequences of the treatment of drug misuse: 2-year outcome data from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Addiction* 99(6): 697–707.

- Gonzalez, G., Desai, R., Sofuoglu, M., Poling, J., Oliveto, A., Gonsai, K., et al. (2007). Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug & Alcohol Dependence*, 87: 1–9.
- Gonzalez, G., Oliveto, A., Kosten, T. R. (2004). Combating opiate dependence: a comparison among the available pharmacological options. *Expert Opin Pharmacother*, 5(4): 713–725.
- Gonzalez, V. M., Schmitz, J. M., DeLaune, K. A., Gonzalez, V. M., Schmitz, J. M., DeLaune, K. A. (2006). The role of homework in cognitive-behavioral therapy for cocaine dependence. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 74(3): 633–637.
- Gorelick, D. A., Wilkins, J. N. (2006). Bromocriptine treatment for cocaine addiction: Association with plasma prolactin levels. *Drug & Alcohol Dependence*, 81(2): 189–195.
- Gossop, M. (2006). *Treating drug misuse problems: evidence of effectiveness*. London: National Addiction Centre Maudsley Hospital Institute of Psychiatry King's College London.
- Gossop, M., Stewart, D., Browne, N., Marsden, J. (2002). Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses. *Addiction*, 97(10): 1259–1267.
- Gowing, L., Ali, R., White, J. (2004). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* (4), CD002025.
- Gowing, L., Ali, R., White, J. (2006). Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD002021.
- Gowing, L., Ali, R., White, J. (2007). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Gowing, L., Farrell, M., Ali, R., White, J. (2004a). Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* (4), CD002024.
- Gowing, L., Proudfoot, H., Henry-Edwards, S., Teesson, M. (2001). *Evidence supporting treatment. the effectiveness of interventions for illicit drug use*: Australian National Council on Drugs.
- Griffith, J., Hiller, M., Knight, K., Simpson, D. (1999). A cost-effectiveness analysis of in-prison therapeutic community treatment and risk classification. *Pris J* (79): 352–368.
- Grabowski, J., Rhoades, H., Stotts, A., Cowan, K., Kopecky, C., Dougherty, A., et al. (2004). Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: Two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 29(5): 969–981.
- Grassi, M. C., Ciocce, A. M., Giudici, F. D., Antonilli, L., Nencini, P., Grassi, M. C., et al. (2007). Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: a pilot study. *Pharmacological Research*, 55(2): 117–121.
- Green, L., Gossop, M. (1988). Effects of information on the opiate withdrawal syndrome. *Br J Addict*, 83(3): 305–309.
- Gross, A., Marsch, L. A., Badger, G. J., Bickel, W. K. (2006). A comparison between low-magnitude voucher and buprenorphine medication contingencies in promoting abstinence from opioids and cocaine. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, 14(2): 148–156.
- Haasen, C., Verthein, U., Degkwitz, P., Berger, J., Krausz, M., Naber, D. (2007). Heroin-assisted treatment for opioid dependence: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. Vol., 191(July): 55–62.
- Hall, S., Bass A, Hargreaves WA, Loeb P. (1979). Contingency management and information feedback in outpatient heroin detoxification. *Behavior Therapy*, 10: 443–451.
- Hall, W., & Mattick, R. (2007). Clinical update: codeine maintenance in opioid dependence. *Lancet*, 370, 550–552.
- Haney, M., Hart, C., Collins, E. D., & Foltin, R. W. (2005). Smoked cocaine discrimination in humans: Effects of gabapentin. *Drug & Alcohol Dependence*, 80(1), 53–61.
- Haney, M., Hart, C. L., Vosburg, S. K., Nasser, J., Bennett, A., Zubarán, C., et al. (2004). Marijuana Withdrawal in Humans: Effects of Oral THC or Divalproex. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 158–170.

- Haro, G., Ramirez, N., Lopez, N., Barea, J., Mateu, C., Cervera, G. (2006). Effectiveness of a step-stage psychotherapeutic approach between hospital detoxification and outpatient treatment of drug dependencies. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 5(2): 87–98.
- Hart, C. L., Haney, M., Collins, E. D., Rubin, E., Foltin, R. W. (2007). Smoked cocaine self-administration by humans is not reduced by large gabapentin maintenance doses. *Drug & Alcohol Dependence*, 86(2–3), 274–277.
- Hart, C. L., Haney, M., Vosburg, S. K., Rubin, E., Foltin, R. W. (2007). Gabapentin does not reduce smoked cocaine self-administration: Employment of a novel self-administration procedure. *Behavioural Pharmacology*, 18(1); 71–75.
- Hart, C. L., Ward, A. S., Collins, E. D., Haney, M., Foltin, R. W., Hart, C. L., et al. (2004). Gabapentin maintenance decreases smoked cocaine-related subjective effects, but not self-administration by humans. *Drug & Alcohol Dependence*, 73(3): 279–287.
- Harwood, H., Malhotra, D., Villarivera, C., Liu, C., Chong, U., Gilani, J. (2002). Cost effectiveness and cost benefit analysis of substance abuse treatment: An annotated bibliography. V. C. f. S. A. T. Falls Church, Center for Substance Abuse Treatment.
- Hayes, S. C., Wilson, K. G., Gifford, E. V., Bissett, R., Piasecki, M., Batten, S. V., et al. (2004). A preliminary trial of twelve-step facilitation and acceptance and commitment therapy with polysubstance-abusing methadone-maintained opiate addicts. *Behavior Therapy*, 35(4): 667–688.
- Heinzerling, K. G., Shoptaw, S., Peck, J. A., Yang, X., Liu, J., Roll, J., et al. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 85(3): 177–184.
- Higgins, S. T., Heil, S. H., Dantona, R., Donham, R., Matthews, M., Badger, G. J. (2007). Effects of varying the monetary value of voucher-based incentives on abstinence achieved during and following treatment among cocaine-dependent outpatients. *Addiction*, 102(2): 271–281.
- Hopper, J. A., Wu, J., Martus, W., Pierre, J. D. (2005). A randomized trial of one-day vs. three-day buprenorphine inpatient detoxification protocols for heroin dependence. *Journal of Opioid Management*, 1(1): 31–35.
- Howells, C., Allen, S., Gupta, J., Stillwell, G., Marsden, J., Farrell, M. (2002). Prison based detoxification for opioid dependence: a randomised double blind controlled trial of lofexidine and methadone. *Drug Alcohol Depend*, 67(2): 169–176.
- Hser, Y. I., Hoffman, V., Grella, C. E., Anglin, M. D. (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry*, 58(5): 503–508.
- Hulse, G. K., Tait, R. J., Comer, S. D., Sullivan, M. A., Jacobs, I. G., Arnold-Reed, D. (2005). Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence*, 79(3): 351–357.
- James, W., Preston, N. J., Koh, G., Spencer, C., Kisely, S. R., Castle, D. J. (2004). A group intervention which assists patients with dual diagnosis reduce their drug use: A randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 34(6): 983–990.
- Jamison, D., Breman, J., Measham, A., Alleyne, G., Claeseon, M., Evans, D., Jha, P., Mills, A., Musgrove, P. (2006). Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. N. O. U. P. New York: Oxford University Press.
- Jayaram-Lindstrom, N., Wennberg, P., Beck, O., Franck, J. (2005). An open clinical trial of naltrexone for amphetamine dependence: compliance and tolerability. *Nordic Journal of Psychiatry*, 59(3): 167–171.
- Jimenez-Lerma, J. M., Landabaso, M., Iraurgi, L., Calle, R., Sanz, J., Gutierrez-Fraile, M. (2002). Nimodipine in opiate detoxification: a controlled trial. *Addiction*, 97(7): 819–824.
- Jofre-Bonet, M., Sindelar, J. L. et al. (2004). Cost effectiveness of disulfiram: treating cocaine use in methadone-maintained patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 26(3): 225–32.
- Johansson, B. A., Berglund, M., & Lindgren, A. (2006). Efficacy of maintenance treatment with naltrexone for opioid dependence: a meta-analytical review. *Addiction*, 101(4), 491–503.

- Johnson, R. E., Jones, H. E., & Fischer, G. (2003). Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend*, 70(2Suppl), S87–S101.
- Jones, H. E., Johnson, R. E., Bigelow, G. E., Silverman, K., Mudric, T., Strain, E. C., et al. (2004). Safety and efficacy of L-tryptophan and behavioral incentives for treatment of cocaine dependence: a randomized clinical trial. *American Journal on Addictions*, 13(5), 421–437.
- Jones, H. E., Johnson, R. E., Jasinski, D. R., O'Grady, K. E., Chisholm, C. A., Choo, R. E., et al. (2005). Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug & Alcohol Dependence*, 79(1): 1–10.
- Kakko, J., Gronbladh, L., Svanborg, K. D., von Wachenfeldt, J., Ruck, C., Rawlings, B., et al. (2007). A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164(5): 797–803.
- Kakko, J., Svanborg, K. D., Kreek, M. J., Heilig, M. (2003). 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 361(9358): 662–668.
- Kampman, K. M., Dackis, C., Lynch, K. G., Pettinati, H., Tirado, C., Gariti, P., et al. (2006). A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine, propranolol, and their combination for the treatment of cocaine dependence in patients with severe cocaine withdrawal symptoms. *Drug & Alcohol Dependence*, 85(2): 129–137.
- Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Dackis, C., Sparkman, T., Weigley, C., et al. (2004). A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 75(3): 233–240.
- Kantak, K. M. (2003). Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option? *Drugs*, 63(4): 341–352.
- Kaplan, J. L., Marx, J. A. et al. (1999). Double-blind, randomized study of nalmeferne and naloxone in emergency department patients with suspected narcotic overdose. *Ann Emerg Med* 34(1): 42–50.
- Kerr, T., Marsh, D., Li, K., Montaner, J., Wood, E. (2005). Factors associated with methadone maintenance therapy use among a cohort of polysubstance using injection drug users in Vancouver. *Drug Alcohol Depend*, 80(3): 329–335.
- Kertesz, S. G., Mullins, A. N., Schumacher, J. E., Wallace, D., Kirk, K., Milby, J. B. (2007). Long-term housing and work outcomes among treated cocaine-dependent homeless persons. *Journal of Behavioral Health Services & Research*, 34(1): 17–33.
- Killeen, T., Carter, R., Copersino, M., Petry, N., Stitzer, M. (2007). Effectiveness of motivational incentives in stimulant abusing outpatients with different treatment histories. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 33(1): 129–137.
- Kinlock, T. W., Battjes, R. J., Schwartz, R. P., & Team, M. T. C. P. (2002). A novel opioid maintenance program for prisoners: preliminary findings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 22(3): 141–147.
- Kleber, H. D. (2003). Pharmacologic treatments for heroin and cocaine dependence. *Am J Addict*, 12(Suppl 2): S5–S18.
- Kleber, H. D., Weiss, R. D., Anton, R. F., George, T. P., Greenfield, S. F., Kosten, T. R., et al. (2006). *Practice Guideline For The Treatment of Patients With Substance Use Disorders*: APA.
- Kongsakon, R., Papadopoulos, K. I., Saguansiritham, R. (2005). Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *International Clinical Psychopharmacology*, 20(5): 253–256.
- Kornor, H., Waal, H., Ali, R. L. (2006). Abstinence-orientated buprenorphine replacement therapy for young adults in out-patient counselling. *Drug Alcohol Rev*, 25(2): 123–130.
- Kosten, T., O'Connor, P. (2003). Management of drug and alcohol withdrawal. *New England Journal of Medicine*, 348(18): 1786–1795.
- Kosten, T. R., Biegel, D. (2002). Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines*, 1(3): 363–371.

- Kraigher, D., Jagsch, R., Gombas, W., Ortner, R., Eder, H., Primorac, A., et al. (2005). Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence. *European Addiction Research*, 11(3): 145–151.
- Krantz, M. J., Lewkowiez, L., Hays, H., Woodroffe, M. A., Robertson, A. D., Mehler, P. S. (2002). Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Annals of Internal Medicine*, 137(6): 501–504.
- Krausz, M., Verthein, U., Degkwitz, P., Haasen, C., Raschke, P. (1998). Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codeine—results of a follow-up study. *Addiction*, 93(8): 1161–1167.
- Kreek, M. J. (2000). Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909: 186–216.
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Dunaevsky, I. V., Romanova, T. N., Slavina, T. Y., Grinenko, A. Y. (2007). Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 39(1): 13–19.
- Krupitsky, E. M., Zvartau, E. E., Masalov, D. V., Tsoi, M. V., Burakov, A. M., Egorova, V. Y., et al. (2004). Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 26(4): 285–294.
- Krupitsky, E. M., Zvartau, E. E., Masalov, D. V., Tsoy, M. V., Burakov, A. M., Egorova, V. Y., et al. (2006). Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 31(4): 319–328.
- Kutz, I., Reznik, V. (2002). Heroin detoxification with a single high dose of buprenorphine. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 39(2): 113–119.
- Lagu, T., Anderson, B. J., Stein, M. (2006). Overdoses among friends: drug users are willing to administer naloxone to others. *J Subst Abuse Treat*, 30(2): 129–133.
- Ledgerwood, D. M., Petry, N. M., Ledgerwood, D. M., Petry, N. M. (2006). Does contingency management affect motivation to change substance use? *Drug & Alcohol Dependence*, 83(1): 65–72.
- Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278(5335): 45–47.
- Lesscher, H. M., Bailey, A., Burbach, J. P., Van Ree, J. M., Kitchen, I., Gerrits, M. A. (2003). Receptor-selective changes in mu-, delta- and kappa-opioid receptors after chronic naltrexone treatment in mice. *Eur J Neurosci*, 17(5): 1006–1012.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J., Garawi, F., Levin, F. R., Evans, S. M., et al. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug & Alcohol Dependence*, 87(1): 20–29.
- Lewis, M. W., Petry, N. M. (2005). Contingency management treatments that reinforce completion of goal-related activities: Participation in family activities and its association with outcomes. *Drug & Alcohol Dependence*, 79(2): 267–271.
- Lile, J. A., Stoops, W. W., Vansickel, A. R., Glaser, P. E. A., Hays, L. R., Rush, C. R. (2005). Aripiprazole attenuates the discriminative-stimulus and subject-rated effects of d-amphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology*, 30(11): 2103–2114.
- Ling, W., Amass, L., Shoptaw, S., Annon, J. J., Hillhouse, M., Babcock, D., et al. (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction*, 100(8): 1090–1100.
- Ling, W., & Wesson, D. R. (1984). Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: a collaborative private practice experience. *J Clin Psychiatry*, 45(9 Pt 2): 46–48.
- Lingford-Hughes, A. R., Welch, S., Nutt, D. J. (2004). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 18: 293–335.
- Litt, M. D., Kadden, R. M., Stephens, R. S., Babor, T. F., Carroll, K., Christiansen, K., et al. (2005). Coping and self-efficacy in marijuana treatment: Results from the Marijuana Treatment Project. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 73(6): 1015–1025.



- Lofwall, M. R., Stitzer, M. L., Bigelow, G. E., Strain, E. C. (2005). Comparative Safety and Side Effect Profiles of Buprenorphine and Methadone in the Outpatient Treatment of Opioid Dependence. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 4(2): 49–64.
- Luthar, S. S., Suchman, N. E., Altomare, M. (2007). Relational Psychotherapy Mothers' Group: a randomized clinical trial for substance abusing mothers. *Development & Psychopathology*, 19(1): 243–261.
- Malcolm, R., Swayngim, K., Donovan, J. L., DeVane, C. L., Elkashef, A., Chiang, N., et al. (2006). Modafinil and cocaine interactions. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 32(4): 577–587.
- March, J. C., Oviedo-Joekes, E., Perea-Milla, E., Carrasco, F., et al. (2006). Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 31(2): 203–211.
- Margolin, A., Avants, S. K., Arnold, R., Margolin, A., Avants, S. K., Arnold, R. (2005). Acupuncture and spirituality-focused group therapy for the treatment of HIV-positive drug users: a preliminary study. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(4): 385–390.
- Marissen, M. A., Franken, I. H., Blanken, P., van den Brink, W., Hendriks, V. M. (2007). Cue Exposure Therapy for the Treatment of Opiate Addiction: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76(2): 97–105.
- Marsch, L. A., Bickel, W. K., Badger, G. J., Jacobs, E. A. (2005). Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing. *Drug & Alcohol Dependence*, 77(2): 195–204.
- Marsch, L. A., Bickel, W. K., Badger, G. J., Stothart, M. E., Quesnel, K. J., Stanger, C., et al. (2005). Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: A randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 62(10): 1157–1164.
- Marsch, L. A., Stephens, M. A. C., Mudric, T., Strain, E. C., Bigelow, G. E., Johnson, R. E. (2005). Predictors of outcome in LAAM, buprenorphine, and methadone treatment for opioid dependence. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, 13(4): 293–302.
- Marsden, J., Stillwell, G., Barlow, H., Boys, A., Taylor, C., Hunt, N., et al. (2006). An evaluation of a brief motivational intervention among young ecstasy and cocaine users: no effect on substance and alcohol use outcomes. *Addiction*, 101(7): 1014–1026.
- Martell, B. A., Mitchell, E., Poling, J., Gonsai, K., Kosten, T. R. (2005). Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry*, 58(2): 158–164.
- Martino, S., Carroll, K. M., Nich, C., Rounsaville, B. J., Martino, S., Carroll, K. M., et al. (2006). A randomized controlled pilot study of motivational interviewing for patients with psychotic and drug use disorders. *Addiction*, 101(10): 1479–1492.
- Masson, C. L., Barnett, P. G. et al. (2004). Cost and cost-effectiveness of standard methadone maintenance treatment compared to enriched 180-day methadone detoxification. *Addiction*, 99(6): 718–726.
- Mattick, R. P., Kimber, J., Breen, C., Davoli, M. (2007). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3).
- McCambridge, J., Gossop, M., Beswick, T., Best, D., Bearn, J., Rees, S., et al. (2007). In-patient detoxification procedures, treatment retention, and post-treatment opiate use: comparison of lofexidine + naloxone, lofexidine + placebo, and methadone. *Drug & Alcohol Dependence*, 88(1): 91–95.
- McCambridge, J., Strang, J. (2004). The efficacy of single-session motivational interviewing in reducing drug consumption and perceptions of drug-related risk and harm among young people: Results from a multi-site cluster randomized trial. *Addiction*, 99(1): 39–52.
- McCambridge, J., Strang, J. (2005). Deterioration over time in effect of Motivational Interviewing in reducing drug consumption and related risk among young people.[see comment]. *Addiction*, 100(4): 470–478.
- McCollister, K., French, M., Inciardi, J., Butzin, C., Martin, S., Hooper, R. (2003a). Post-release substance abuse treatment for criminal offenders: A costeffectiveness analysis. *Journal of Quantitative Criminology* (19): 389–407.

- McCollister, K., French, M., Prendergast, M., Wexler, H., Sacks, S., Hall, E. (2003b). Is in-prison treatment enough? A cost-effectiveness analysis of prison-based treatment and aftercare services for substance-abusing offenders. *Law & Policy* (25): 63–82.
- McCollister, K., French, M., Prendergast, M., Hall, E., Sacks, S. (2004). Long-term cost-effectiveness of addiction treatment for criminal offenders. *Justice Quarterly* (21): 659–679.
- McDowell, D., Nunes, E. V., Seracini, A. M., Rothenberg, J., Vosburg, S. K., Ma, G. J., et al. (2005). Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug & Alcohol Dependence*, 80(2): 209–221.
- McKay, J. R., Lynch, K. G., Shepard, D. S., Pettinati, H. M. (2005). The effectiveness of telephone-based continuing care for alcohol and cocaine dependence: 24-month outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 62(2): 199–207.
- McKay, J. R., Lynch, K. G., Shepard, D. S., Ratichek, S., Morrison, R., Koppenhaver, J., et al. (2004). The effectiveness of telephone-based continuing care in the clinical management of alcohol and cocaine use disorders: 12-month outcomes. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 72(6): 967–979.
- McLellan, A. T. (2002). Have we evaluated addiction treatment correctly? Implications from a chronic care perspective. *Addiction*, 97(3): 249–252.
- Milby, J. B., Schumacher, J. E., Vuchinich, R. E., Wallace, D., Plant, M. A., Freedman M. J., et al. (2004). Transitions During Effective Treatment for Cocaine-Abusing Homeless Persons: Establishing Abstinence, Lapse, and Relapse, and Reestablishing Abstinence. *Psychology of Addictive Behaviors*, 18(3): 250–256.
- Miller, W., Rollnick, S. (1991). *Motivational Interviewing: preparing people to change addictive behaviour*. New York: Guilford Press.
- Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., Davoli, M., Kirchmayer, U., Verster, A. (2006). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD001333.
- Mintzer, I. L., Eisenberg, M., Terra, M., MacVane, C., Himmelstein, D. U., Woolhandler, S. (2007). Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Annals of Family Medicine*, 5(2): 146–150.
- Mintzer, M. Z., Correia, C. J., Strain, E. C. (2004). A dose-effect study of repeated administration of buprenorphine/naloxone on performance in opioid-dependent volunteers. *Drug & Alcohol Dependence*, 74(2): 205–209.
- Mitchell, T. B., White, J. M., Somogyi, A. A., Bochner, F. (2004). Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction*, 99(8): 940–945.
- Mitcheson, L., McCambridge, J., Byrne, S., Mitcheson, L., McCambridge, J., Byrne, S. (2007). Pilot cluster-randomised trial of adjunctive motivational interviewing to reduce crack cocaine use in clients on methadone maintenance. *European Addiction Research*, 13(1), 6–10.
- Mojtabai, R. and Zivin, J. G. (2003). Effectiveness and cost-effectiveness of four treatment modalities for substance disorders: a propensity score analysis. *Health Services Research* 38(1): 233–259.
- Montoya, I. D., Gorelick, D. A., Preston, K. L., Schroeder, J. R., Umbricht, A., Cheskin, L. J., et al. (2004). Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(1): 34–48.
- Montoya, I. D., Schroeder, J. R., Preston, K. L., Covi, L., Umbricht, A., Contoreggi, C., et al. (2005). Influence of psychotherapy attendance on buprenorphine treatment outcome. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 28(3): 247–254.
- Mooney, M. E., Schmitz, J. M., Moeller, F. G., Grabowski, J., Mooney, M. E., Schmitz, J. M., et al. (2007). Safety, tolerability and efficacy of levodopa-carbidopa treatment for cocaine dependence: two double-blind, randomized, clinical trials. *Drug & Alcohol Dependence*, 88(2-3): 214–223.
- National Institute on Drug Abuse. (2005). *Epidemiologic Trends in Drug Abuse*. Washington: NIDA Publications.
- Navarro, M., Rodriguez De Fonseca, F. (2000). Nuevas estrategias en el tratamiento de la cocaína. *Proyecto Hombre*, 34: 5–9.

- NDARC. (2001). National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioids Dependence (NEPOD): Summary of Report to Ministerial Council on Drug Strategy. National Drug and Alcohol Research Centre.
- Newton, T. F., Roache, J. D., De La Garza, R., 2nd, Fong, T., Wallace, C. L., Li, S. H., et al. (2005). Safety of intravenous methamphetamine administration during treatment with bupropion. *Psychopharmacology*, 182(3): 426–435.
- Newton, T. F., Roache, J. D., De La Garza, R., 2nd, Fong, T., Wallace, C. L., Li, S. H., et al. (2006). Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced craving. *Neuropsychopharmacology*, 31(7): 1537–1544.
- Nunes, E. V., Rothenberg, J. L., Sullivan, M. A., Carpenter, K. M., Kleber, H. D. (2006). Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: A ceiling on effectiveness? *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 32(4): 503–517.
- O'Brien, C. P. (2005). Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*, 162(8): 1423–1431.
- O'Connor, P. G. (2005). Methods of detoxification and their role in treating patients with opioid dependence. *JAMA*, 294(8): 961–963.
- O'Connor, P. G., Oliveto, A. H., Shi, J. M., Triffleman, E., Carroll, K. M., Kosten, T. R., et al. (1996). A pilot study of primary-care-based buprenorphine maintenance for heroin dependence. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 22(4): 523–531.
- ÖBIG. (2006). Suchtgiftbezogene Todesfälle 2004. In Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (Ed.) ÖBIG Verlag.
- Oreskovich, M. R., Saxon, A. J., Ellis, M. L. K., Malte, C. A., Reoux, J. P., Knox, P. C. (2005). A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug & Alcohol Dependence*, 77(1): 71–79.
- Pantalon, M. V., Ferro, G., Chawarski, M. C., LaPaglia, D. M., Pakes, J. P., Schottenfeld, R. S. (2004). Voucher Purchases in Contingency Management Interventions for Women Cocaine Dependence. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 3(1): 27–35.
- Pantalon, M. V., Fiellin, D. A., O'Connor, P. G., Chawarski, M. C., Pakes, J. R., Schottenfeld, R. S. (2004). Counseling requirements for buprenorphine maintenance in primary care: Lessons learned from a preliminary study in a methadone maintenance program. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 3(2): 71–76.
- Passos, S. R. L., Camacho, L. A. B., Lopes, C. S., dos Santos, M. A. B. (2005). Nefazodone in out-patient treatment of inhaled cocaine dependence: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Addiction*, 100(4): 489–494.
- Pearson, E. C., Woosley, R. L. (2005). QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 14(11): 747–753.
- Peles, E., Schreiber, S., Adelson, M. (2006). Factors predicting retention in treatment: 10-year experience of a methadone maintenance treatment (MMT) clinic in Israel. *Drug & Alcohol Dependence*, 82(3): 211–217.
- Perez de los Cobos, J., Duro, P., Trujols, A., Battle, F., Ribalta, E., Casas, M. (2001). Methadone tapering plus amantadine to detoxify heroin-dependent inpatients with or without an active cocaine use disorder: two randomised controlled trials. *Drug Alcohol Depend*, 63: 187–195.
- Perry, J., E. B., Gil, R., Miles, D., Brenner, L., MacDougall, L., Johnson, R., et al. (2004). Mazindol augmentation of antipsychotic treatment for schizophrenic patients with comorbid cocaine abuse or dependence: A preliminary doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Dual Diagnosis*, 1(1): 37–47.
- Petry, N. M., Alessi, S. M., Carroll, K. M., Hanson, T., MacKinnon, S., Rounsaville, B., et al. (2006). Contingency management treatments: Reinforcing abstinence versus adherence with goal-related activities. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 74(3): 592–601.
- Petry, N. M., Alessi, S. M., Hanson, T. (2007). Contingency Management Improves Abstinence and Quality of Life in Cocaine Abusers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(2): 307–315.

- Petry, N. M., Alessi, S. M., Marx, J., Austin, M., Tardif, M., Petry, N. M., et al. (2005). Vouchers versus prizes: contingency management treatment of substance abusers in community settings. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 73(6): 1005–1014.
- Petry, N. M., Martin, B., Simic, F., Jr. (2005). Prize reinforcement contingency management for cocaine dependence: integration with group therapy in a methadone clinic. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 73(2): 354–359.
- Petry, N. M., Peirce, J. M., Stitzer, M. L., Blaine, J., Roll, J. M., Cohen, A., et al. (2005). Effect of Prize-Based Incentives on Outcomes in Stimulant Abusers in Outpatient Psychosocial Treatment Programs: A National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Study. *Archives of General Psychiatry*, 62(10): 1148–1156.
- Petry, N. M., Tedford, J., Austin, M., Nich, C., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., et al. (2004). Prize reinforcement contingency management for treating cocaine users: how low can we go, and with whom? *Addiction*, 99(3): 349–360.
- Poling, J., Oliveto, A., Petry, N., Sofuoglu, M., Gonsai, K., Gonzalez, G., et al. (2006). Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 219–228.
- Ponizovsky, A. M., Grinshpoon, A., Margolis, A., Cohen, R., Rosca, P. (2006). Wellbeing, psychosocial factors, and side-effects among heroin-dependent inpatients after detoxification using buprenorphine versus clonidine. *Addictive Behaviors*, 31(11): 2002–2013.
- Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Elie, R., Mancini-Marie, A., Demers, M. F., et al. (2006). Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Current Medical Research & Opinion*, 22(7): 1277–1285.
- Prieto, L. (2007). Economic implications of drug therapies: the European perspective. *Suchttherapie* (8): 63–66.
- Raistrick, D., West, D., Finnegan, O., Thistlethwaite, G., Brearley, R., Banbery, J. (2005). A comparison of buprenorphine and lofexidine for community opiate detoxification: results from a randomized controlled trial. *Addiction*, 100(12): 1860–1867.
- Raschke, P., Püschel, K., & Heinemann, A. (2000). Rauschgiftmortalität und Substitutionstherapie in Hamburg (1990–1998). [*Drug Mortality Rate and Maintenance Treatment in Hamburg (1990–1998)*]. *Suchttherapie*, (1): 43–48.
- Rathod, N. H., Addenbrooke, W. M., & Rosenbach, A. F. (2005). Heroin dependence in an English town: 33-year follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 187: 421–425.
- Rawson, R. A., Mann, A. J., Tennant, F. S., Jr., & Clabough, D. (1983). Efficacy of psychotherapeutic counselling during 21-day ambulatory heroin detoxification. *NIDA Res Monogr*, 43: 310–314.
- Rawson, R. A., Marinelli-Casey, P., Anglin, M. D., Dickow, A., Frazier, Y., Gallagher, C., et al. (2004). A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*, 99(6): 708–717.
- Rawson, R. A., McCann, M. J., Flammino, F., Shoptaw, S., Miotto, K., Reiber, C., et al. (2006). A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction*, 101(2): 267–274.
- Rea, F., Bell, J. R., Young, M. R., Mattick, R. P. (2004). A randomised, controlled trial of low dose naltrexone for the treatment of opioid dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, 75(1): 79–88.
- Reid, M. S., Angrist, B., Baker, S., Woo, C., Schwartz, M., Montgomery, A., et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of celecoxib for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*, 100 Suppl 1, 32–42.
- Reid, M. S., Casadonte, P., Baker, S., Sanfilippo, M., Braunstein, D., Hitzemann, R., et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*, 100(Suppl 1): 43–57.
- Rigter, H., van Gageldonk, A., Ketelaars, T., van Laar, M. (2004). Treatment of Problematic Use of Drugs. State of the Art for evidence based treatments and other interventions (No. AU0271). Utrecht (Niederlande): Trimbos Instituut.

- Ritter, A. J. (2002). Naltrexone in the treatment of heroin dependence: relationship with depression and risk of overdose. *Aust N Z J Psychiatry*, 36(2): 224–228.
- Robertson, J., Raab, G. M., Bruce, M., McKenzie, J. S., Storkey, H. R., Salter, A. (2006). Addressing the efficacy of dihydrocodeine versus methadone as an alternative maintenance treatment for opiate dependence: A randomized controlled trial. *Addiction*, 101(12): 1752–1759.
- Rohsenow, D. J., Monti, P. M., Martin, R. A., Colby, S. M., Myers, M. G., Gulliver, S. B., et al. (2004). Motivational enhancement and coping skills training for cocaine abusers: Effects on substance use outcomes. *Addiction*, 99(7): 862–874.
- Roll, J. M., Chermack, S. T., Chudzynski, J. E. (2004). Investigating the use of contingency management in the treatment of cocaine abuse among individuals with schizophrenia: A feasibility study. *Psychiatry Research*, 125(1): 61–64.
- Roll, J. M., Petry, N. M., Stitzer, M. L., Brecht, M. L., Peirce, J. M., McCann, M. J., et al. (2006). Contingency management for the treatment of methamphetamine use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163(11): 1993–1999.
- Roll, J. M., Shoptaw, S., Roll, J. M., Shoptaw, S. (2006). Contingency management: schedule effects. *Psychiatry Research*, 144(1): 91–93.
- Rosenblum, A., Magura, S., Kayman, D. J., Fong, C., Rosenblum, A., Magura, S., et al. (2005). Motivationally enhanced group counseling for substance users in a soup kitchen: a randomized clinical trial. *Drug & Alcohol Dependence*, 80(1): 91–103.
- Rowan-Szal, G. A., Bartholomew, N. G., Chatham, L. R., Simpson, D. D., Rowan-Szal, G. A., Bartholomew, N. G., et al. (2005). A combined cognitive and behavioral intervention for cocaine-using methadone clients. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(1): 75–84.
- Rubio, G., Martinez, I., Recio, A., Ponce, G., Lopez-Munoz, F., Alamo, C., et al. (2006). Risperidone versus Zuclopenthixol in the Treatment of Schizophrenia with Substance Abuse Comorbidity: A Long-term Randomized, Controlled, Crossover Study. *European Journal of Psychiatry*, 20(3): 133–146.
- Salloum, I. M., Douaihy, A., Cornelius, J. R., Kirisci, L., Kelly, T. M., Hayes, J. (2007). Divalproex utility in bipolar disorder with co-occurring cocaine dependence: A pilot study. *Addictive Behaviors*, 32(2): 410–415.
- Sayers, S. L., Campbell, E. C., Kondrich, J., Mann, S. C., Cornish, J., O'Brien, C., et al. (2005). Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 193(6): 379–386.
- Scherbaum, N., Kluwig, J., Specka, M., Krause, D., Merget, B., Finkbeiner, T., et al. (2005). Group psychotherapy for opiate addicts in methadone maintenance treatment—a controlled trial. *European Addiction Research*, 11(4): 163–171.
- Schifano, P., Bargagli, A. M., Belleudi, V., Amato, L., Davoli, M., Diecidue, R., et al. (2006). Methadone treatment in clinical practice in Italy: need for improvement. *European Addiction Research*, 12(3): 121–127.
- Schmitz, J. M., Stotts, A. L., Sayre, S. L., DeLaune, K. A., Grabowski, J., Schmitz, J. M., et al. (2004). Treatment of cocaine-alcohol dependence with naltrexone and relapse prevention therapy. *American Journal on Addictions*, 13(4): 333–341.
- Schottenfeld, R. S., Chawarski, M. C., Pakes, J. R., Pantalon, M. V., Carroll, K. M., Kosten, T. R., et al. (2005). Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *American Journal of Psychiatry*, 162(2): 340–349.
- Schwartz, R. P., Highfield, D. A., Jaffe, J. H., Brady, J. V., Butler, C. B., Rouse, C. O., et al. (2006). A randomized controlled trial of interim methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*, 63(1): 102–109.
- Schwetz, B. A. (2001). From the Food and Drug Administration. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 286(21): 2660.
- Secades-Villa, R., Fernandez-Hermida, J. R., Arnaez-Montaraz, C. (2004). Motivational interviewing and treatment retention among drug user patients: A pilot study. *Substance Use & Misuse*, 39(9): 1369–1378.

- Seifert, J., Metzner, C., Paetzold, W., Borsutzky, M., Ohlmeier, M., Passie, T., et al. (2005). Mood and affect during detoxification of opiate addicts: A comparison of buprenorphine versus methadone. *Addiction Biology*, *10*(2): 157–164.
- Sherman, S. G., German, D., Cheng, Y., Marks, M., & Bailey-Kloche, M. (2006). The evaluation of the JEWEL project: An innovative economic enhancement and HIV prevention intervention study targeting drug using women involved in prostitution. *AIDS Care*, *18*(1), 1–11.
- Shoptaw, S., Huber, A., Peck, J., Yang, X., Liu, J., Jeff, D., et al. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug & Alcohol Dependence*, *85*(1): 12–18.
- Shoptaw, S., Majewska, M. D., Wilkins, J., Twitchell, G., Yang, X., Ling, W., et al. (2004). Participants receiving dehydroepiandrosterone during treatment for cocaine dependence show high rates of cocaine use in a placebo-controlled pilot study. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, *12*(2): 126–135.
- Shoptaw, S., Watson, D. W., Reiber, C., Rawson, R. A., Montgomery, M. A., Majewska, M. D., et al. (2005). Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydroxyzine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). *Addiction*, *100*(Suppl. 1): 78–90.
- Sigmon, S. C., Correia, C. J., Stitzer, M. L., Sigmon, S. C., Correia, C. J., Stitzer, M. L. (2004). Cocaine abstinence during methadone maintenance: effects of repeated brief exposure to voucher-based reinforcement. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, *12*(4): 269–275.
- Sigmon, S. C., Moody, D. E., Nuwaysir, E. S., Bigelow, G. E. (2006). An injection depot formulation of buprenorphine: extended bio-delivery and effects. *Addiction*, *101*(3): 420–432.
- Silverman, K., Robles, E., Mudric, T., Bigelow, G. E., Stitzer, M. L., Silverman, K., et al. (2004). A randomized trial of long-term reinforcement of cocaine abstinence in methadone-maintained patients who inject drugs. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, *72*(5): 839–854.
- Simoens, S., Inkster, C., Ludbrook, A., Bond, A. (2002). The effectiveness of treatment for opiate dependent drug users. Aberdeen: University of Aberdeen.
- Sindelar, J. L., Jofre-Bonet, M. et al. (2004). Cost-effectiveness analysis of addiction treatment: paradoxes of multiple outcomes. *Drug & Alcohol Dependence* *73*(1): 41–50.
- Sinha, R., Kimmerling, A., Doebrick, C., Kosten, T. R. (2007). Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings. *Psychopharmacology*, *190*(4): 569–574.
- Smelson, D. A., Ziedonis, D., Williams, J., Losonczy, M. F., Williams, J., Steinberg, M. L., et al. (2006). The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(1): 9–12.
- Smith, L. A., Gates, S., & Foxcroft, D. (2007). Therapeutic communities for substance related disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*.
- Soeffing, J. M., & Rastegar, D. A. (2007). Treatment completion on an inpatient detoxification unit: Impact of a change to sublingual buprenorphine-naloxone. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *33*(4): 401–404.
- Sofuoglu, M., Mitchell, E., Kosten, T. R., Sofuoglu, M., Mitchell, E., Kosten, T. R. (2004). Effects of progesterone treatment on cocaine responses in male and female cocaine users. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, *78*(4): 699–705.
- Solinas, M., Scherma, M., Fattore, L., Stroik, J., Wertheim, C., Tanda, G., et al. (2007). Nicotinic alpha 7 receptors as a new target for treatment of cannabis abuse. *Journal of Neuroscience*, *27*(21): 5615–5620.
- Sorensen, J. L., Masson, C. L., Delucchi, K., Sporer, K., Barnett, P. G., Mitsuishi, F., et al. (2005). Randomized trial of drug abuse treatment-linkage strategies. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, *73*(6): 1026–1035.
- Sporer, K. A. (1999). Acute heroin overdose. *Ann Intern Med*, *130*(7): 584–590.
- Sporer, K. A. (2003). Strategies for preventing heroin overdose. *Brit Med J*, *326*(7386): 442–444.

- Srisurapanont, M., Sombatmai, S., Boripuntakul, T. (2007). Brief intervention for students with methamphetamine use disorders: A randomized controlled trial. *American Journal on Addictions*, 16(2): 111–116.
- Stella, L., D'Ambra, C., Mazzeo, F., Capuano, A., Del Franco, F., Avolio, A., et al. (2005). Naltrexone plus benzodiazepine aids abstinence in opioid-dependent patients. *Life Sciences*, 77(21): 2717–2722.
- Sterling, R. C., Dean, J., Weinstein, S. P., Murphy, J., Gottheil, E., Sterling, R. C., et al. (2004). Gender differences in cue exposure reactivity and 9-month outcome. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27(1): 39–44.
- Stevens, A., Hallam, C., Trace, M. (2006). Treatment for dependent drug use. A guide for policymakers. UK: The Beckley Foundation.
- Stoller, K. B., Bigelow, G. E., Walsh, S. L., Strain, E. C. (2001). Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology*, 154(3): 230–242.
- Stoops, W. W. (2006). Aripiprazole as a potential pharmacotherapy for stimulant dependence: human laboratory studies with d-amphetamine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 14(4): 413–421.
- Stoops, W. W., Vansickel, A. R., Lile, J. A., Rush, C. R. (2007). Acute d-amphetamine pretreatment does not alter stimulant self-administration in humans. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 87(1): 20–29.
- Stotts, A. L., Potts, G. F., Ingersoll, G., George, M. R., Martin, L. E. (2007). Preliminary feasibility and efficacy of a brief motivational intervention with psychophysiological feedback for cocaine abuse. *Substance Abuse*, 27(4): 9–20.
- Szerman, N., Peris, L., Mesias, B., Colis, P., Rosa, J., Prieto, A. (2005). Reboxetine for the treatment of patients with Cocaine Dependence Disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 20(3): 189–192.
- Tang, Y. L., Zhao, D., Zhao, C., Cubells, J. F. (2006). Opiate addiction in China: current situation and treatments. *Addiction*, 101(5): 657–665.
- Teesson, M., Ross, J., Darke, S., Lynskey, M., Ali, R., Ritter, A., et al. (2006). One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug & Alcohol Dependence*, 83(2): 174–180.
- Termorshuizen, F., Krol, A., Prins, M., Geskus, R., van den Brink, W., van Ameijden, E. J. (2005). Prediction of relapse to frequent heroin use and the role of methadone prescription: an analysis of the Amsterdam Cohort Study among drug users. *Drug & Alcohol Dependence*, 79(2): 231–240.
- Tiihonen, J., Kuoppasalmi, K., Fohr, J., Tuomola, P., Kuikanmaki, O., Vormaa, H., et al. (2007). A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 164(1): 160–162.
- Tomasino, V., Swanson, A. J., Nolan, J., Shuman, H. I. (2001). The Key Extended Entry Program (KEEP): a methadone treatment program for opiate-dependent inmates. *Mt Sinai J Med*, 68(1): 14–20.
- Tracy, K., Babuscio, T., Nich, C., Kiluk, B., Carroll, K. M., Petry, N. M., et al. (2007). Contingency Management to reduce substance use in individuals who are homeless with co-occurring psychiatric disorders. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*, 33(2): 253–258.
- Tucker, T., Ritter, A., Maher, C., Jackson, H. (2004). A randomized control trial of group counseling in a naltrexone treatment program. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27(4): 277–288.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2002). Contemporary Drug Abuse Treatment – A Review of the Evidence Base (No. V.02-56711). New York: United Nations Office on Drugs and Crime.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2005). World Drug Report. Vienna: United Nations Publications.
- Varescon, I., Vidal-Trecan, G., Nabet, N., Boissonnas, A. (2002). Substitution et mesusage: l'injection intraveineuse de buprenorphine haut dosage. *Encephale*, 28(5 Pt 1): 397–402.

- Vasilev, G. N., Alexieva, D. Z., Pavlova, R. Z. (2006). Safety and efficacy of oral slow release morphine for maintenance treatment in heroin addicts: a 6-month open noncomparative study. *European Addiction Research*, 12(2): 53–60.
- Ward, J., Hall, W., Mattick, R. P. (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*, 353(9148): 221–226.
- Warner-Smith, M., Darke, S., Lynskey, M., & Hall, W. (2001). Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*, 96(8): 1113–1125.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Gallop, R. J., Najavits, L. M., Frank, A., Crits-Christoph, P., et al. (2005). The effect of 12-step self-help group attendance and participation on drug use outcomes among cocaine-dependent patients. *Drug & Alcohol Dependence*, 77(2): 177–184.
- White, J. M., Danz, C., Kneebone, J., La Vincente, S. F., Newcombe, D. A., Ali, R. L. (2002). Relationship between LAAM-methadone preference and treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend*, 66(3): 295–301.
- Winhusen, T., Somoza, E., Singal, B. M., Harrer, J., Apparaju, S., Mezinskis, J., et al. (2006). Methylphenidate and cocaine: a placebo-controlled drug interaction study. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 85(1): 29–38.
- Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskis, J. P., Montgomery, M. A., Goldsmith, R. J., et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction*, 100(Suppl 1): 68–77.
- Wright, N. M. J., Sheard, L., Tompkins, C. N. E., Adams, C. E., Allgar, V. L., Oldham, N. S. (2007). Buprenorphine versus dihydrocodeine for opiate detoxification in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Family Practice*, 8: 3.
- Zarkin, G. A., Lindrooth, R. C. et al. (2001). The cost and cost-effectiveness of an enhanced intervention for people with substance abuse problems at risk for HIV. *Health Services Research*, 36(2): 335–355.



# PŘÍLOHA I: STRATEGIE VYHLEDÁVÁNÍ

Tabulka A1: Strategie systematického vyhledávání pro poruchy související s užíváním opiátů

krok vyhledávání	položky / kombinace
1	(opiate\$ or opioid\$ or heroin or metadon or buprenorfin or morphin\$ or diamorphin).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
2	(abuse\$ or depend\$ or addict\$).mp. or exp opioid-related disorders/ or exp substance-related disorders/ or exp substance abuse, intravenous/ or exp heroin dependence/ or withdrawal syndrome/
3	1 and 2
4	exp opioid-related disorders/dt or exp substance-related disorders/dt or exp substance abuse, intravenous/dt or exp heroin dependence/dt
5	exp drug therapy/
6	pharmacothera\$.mp. or *Heroin/tu or *Heroin Dependence/rh or *Heroin/ur or *diamorphin/tu or diamorphin/ad or morphin\$/tu or morphin/ad or *Metadon/tu or *Metadon/ad or *Buprenorfin/ad or *Buprenorfin/tu or *Adrenergic alpha-Agonists/ad or *Adrenergic alpha-Agonists/tu or *Analgesics, Opioid/tu or *Analgesics, Opioid/ad or *Narcotics/tu or *Narcotics/ad or *Narcotic Antagonists/tu or *Narcotic Antagonists/ad or *Klonidin/tu or *Klonidin/ad or *lofexidine/tu or *lofexidine/ad or *Naloxone/ad or *Naloxone/tu or *naltrexone/tu or *naltrexone/ad
7	4 or 5 or 6
8	3 and 7
9	exp psychothera\$/ or exp behavioural thera\$/ or exp behavioural treatment/ or exp aversive therap\$/ or exp therapeutic communit\$/ or exp cognitive therap\$/ or exp counselling/ or exp psychosocial treatment/ or exp motivational interviewing/ or exp relapse prevention/ or exp contingency management/ or exp voucher/ or exp 12-step/ or exp cue exposure treatment/ or exp rehabilitation/ or intervention.mp.
10	3 and 9
11	8 or 10
12	exp alcohol-related disorders/
13	exp tobacco-related disorders/
14	12 and 13
15	11 not 14

Tabulka A2: Strategie systematického vyhledávání pro poruchy související s užíváním kokainu a amfetaminů

krok vyhledávání	položky / kombinace
1	(cocaine or crack or amphetamine\$ or methamphetamine\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
2	(abuse\$ or depend\$ or addict\$ or cocaine-related disorder\$ or substance-related disorder\$ or substance abuse or cocaine dependence or amphetamine dependence or withdrawal).mp.
3	1 and 2
4	exp drug therapy/
5	(pharmacotherap\$ or labetalol or benzodiazepine\$ or dopamine agonist\$ or amantadine or bromocriptine or propranolol or anticonvulsant\$ or dextroamphetamine or methylphenidate or amphetamine or diethylpropion or buprenorfin or carbamazepine or topiramate or baclofen or tiagabine or modafinil or selegiline or pergolide or dopa or carbidopa or naltrexone or fluoxetine or bupropion or desipramine or disulfiram or mazindol or vaccination or guanfacine or terguride or haloperidol or flufenazine or ritanserine or valproate or ondansetron or cyclazone or dexamethasone or metyrapone or nimopidine or isradipine or gepirone or venlavaxine).mp.
6	4 or 5
7	3 and 6
8	(psychotherap\$ or behavioural treatment or aversive therap\$ or therapeutic communit\$ or cognitive therap\$ or counselling or psychosocial treatment or motivational interviewing or relapse prevention or contingency management or voucher or 12-step or cue exposure or rehabilitation or intervention).mp.
9	3 and 8
10	7 or 9
11	limit 10 to (humans and english language and abstracts and „therapy (optimized)" and „all adult (19 plus years)" and yr="2004 - 2007" and (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or randomized controlled trial))

Tabulka A3: Strategie systematického vyhledávání pro poruchy související s užíváním konopí

krok vyhledávání	položky / kombinace
1	(cannab\$ or marijuana or THC or Tetrahydrocannabinol or Dronabinol).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
2	(abuse\$ or depend\$ or addict\$ or cannabis-related disorder\$ or substance related disorder\$ or substance abuse or cannabis dependence or cannabis abuse or cannabis withdrawal or marijuana-related disorder\$ or marijuana dependence or marijuana abuse or marijuana withdrawal).mp.
3	1 and 2
4	exp cannabis-related disorders/dt or exp substance-related disorders/dt or exp substance abuse/dt or exp cannabis dependence/dt or exp cannabis abuse/dt or exp cannabis withdrawal/dt or exp marijuana-related disorder\$/dt or exp marijuana dependence/dt or exp marijuana abuse/dt or exp marijuana withdrawal/dt
5	exp drug therapy/
6	(Pharmacotherap\$ or bupropion or divaleproex or natrexlon or nefazodone or Rimonabant).mp.
7	4 or 5 or 6
8	3 and 7
9	exp psychotherap\$/ or exp behavioural therap\$/ or exp behavioural treatment/ or exp aversive therap\$/ or exp therapeutic communit\$/ or exp cognitive therap\$/ or exp counselling/ or exp psychosocial treatment/ or exp motivational interviewing/ or exp relapse prevention/ or exp contingency management/ or exp voucher/ or exp 12-step/ or exp cue exposure/ or exp rehabilitation/ or intervention.mp.
10	3 and 9
11	8 or 10
12	exp alcohol-related disorders/
13	exp tobacco-related disorders/
14	12 and 13
15	11 not 14

Tabulka A4: Úprava výběrových kritérií pro konkrétní elektronické databáze<sup>1</sup>

databáze	položka	specifická kritéria
MEDLINE	klinické dotazy	terapie (optimalizovaná specifita a senzitivita) klinické studie (všechny) kontrolovaná klinická studie
	typ publikace	randomizovaná kontrolovaná (klinická) studie metaanalýza systematické přehledy
EMBASE	klinické dotazy	léčba (1 výraz min rozdíl specifity a senzitivity)
PSYCHINFO	klinické dotazy	léčba (1 výraz min rozdíl specifity a senzitivity)
	klasifikační kód	zneužívání látek a adikce klinické případové studie metaanalýza
	metodika	systematické přehledy randomizované kontrolované (klinické) studie

<sup>1</sup> Úprava nebyla nutná pro Cochranovy databáze a databázi abstrakt přehledů účinků DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects).



## PŘÍLOHA II: GLOSÁŘ

- abstinence** – dobrovolná zdrženlivost před oddáváním se touze nebo chuti po určitých tělesných aktivitách, které jsou v širokém slova smyslu prožívány jako rozkoš; nejčastěji tento výraz znamená zdržet se pohlavního styku, alkoholu nebo potavy
- abstinenční symptomy** – soubor charakteristických znaků a symptomů, které se objevují, když droga způsobuje fyzickou závislost a je užívána pravidelně po dostatečně dlouhou dobu a poté náhle vysazena nebo je sníženo její dávkování; výraz může v méně formálním smyslu označovat také symptomy, které se objevují poté, kdy je přerušeno užívání drogy nebo jiné látky (neschopné způsobit skutečnou fyzickou závislost), k níž si jedinec vytvořil psychickou závislost
- adrenergní** – drogy nebo chemické látky s účinkem podobným adrenalinu
- agonista** – droga, která se váže na receptorovou buňku a spouští odezvu
- alprazolam** – krátkodobě působící droga ze skupiny benzodiazepinů
- amantadin** – antivirotikum užívané jako antivirotikum a antiparkinsonikum
- amlodipin** – dlouhodobě působící blokátor kalciového kanálu (dihydropyridin) užívaný jako antihypertenzivum a při léčbě anginy pectoris
- analýza efektivity nákladů (cost-effectiveness analysis)** – nákladová efektivita terapeutické nebo preventivní intervence je poměr nákladů na intervenci k příslušné měrné jednotce jejího účinku; náklady znamenají zdroje vynaložené na intervenci, obvykle měřené v penězích
- analýza nákladů a důsledků (cost-consequences analysis)** – týká se ekonomického hodnocení, kde jsou přínosy měřeny vícenásobnými výstupy v přirozených jednotkách, jako je například abstinence od užívání opioidů, snížení míry užívání nelegálních opioidů, závažnost abstinenčních symptomů, délka pobytu a udržení pacienta v léčbě
- analýza nákladů a přínosů (cost-benefit analysis)** – porovnání celkových očekávaných nákladů oproti celkovým očekávaným přínosům jednoho nebo více kroků, aby bylo možné zvolit nejlepší nebo nejvýhodnější variantu
- analýza užitečnosti nákladů (cost-utility analysis)** – forma ekonomické analýzy používaná při rozhodování o nákupu; nejběžnější a neznámější aplikací této analýzy je farmakoekonomika, zvláště hodnocení zdravotnických technologií (health technology assessment, HTA)
- antagonista** – droga, které se váže na receptorovou buňku a inhibuje normální fyziologickou reakci receptorové buňky
- aripiprazol** – působí jako agonista dopaminu a užívá se jako atypické antipsychotikum pro léčbu schizofrenie a pro léčbu akutních manických a s míšených epizod spojených s bipolární poruchou
- baklofen** – derivát kyseliny gama-aminomáselné, agonista specifický pro receptory GABA-B u savců, nikoli však u octomilek (*Drosophila*)
- benzoyleggonin** – metabolit kokainu používaný jako parametr testu moči k detekci užívání kokainu
- buprenorfin** – opioidní droga s částečně agonistickým a částečně antagonistickým působením
- bupropion** – atypické antidepresivum působící jako inhibitor zpětného vstřebávání norepinefrinu a dopaminu a antagonistu nikotinu
- celecoxib** – nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID) používaný při léčbě osteoartrity, revmatoidní artritidy a akutní bolesti
- community maintenance** – léčba, která stabilizuje klienty na substituční látce tak dlouho, dokud je nezbytné, aby jim pomáhala vyhnout se dřívějším vzorcům užívání drog; dlouhodobějším cílem může být postupné snižování předepisovaného množství, až klient nepociťuje abstinenční symptomy a zbaví se drog; community maintenance obvykle spočívá v podávání drogy a v poskytování psychosociální léčby a motivačních intervencí
- community reinforcement approach (CRA)** – komplexní behaviorální program pro léčbu problémů souvisejících se zneužíváním drog; vychází z myšlenky, že působení prostředí může sehrát významnou úlohu z hlediska užívání alkoholu nebo drog jako podněcující nebo naopak odrazující faktor
- contingency management (CM)** – je spjat s pobídkami (například dávky k domácí aplikaci nebo kupony), jejichž získání je podmíněno určitým chováním klientů, například dosažení vzorků moči negativních na drogy nebo dodržování léčby



- cue exposure** – relativně nová léčebná technika, která považuje toleranci, abstinenci a bažení po drogách/alkoholu za podmíněné stavy, které je možné změnit nebo vymýtit; přístup obecně spočívá v tom, že uživatelé drog nebo alkoholu jsou vystaveni působení spouštěčů vedoucích k užívání látek, zatímco souběžně se snaží řešit a snížit touhu po užívání látky
- dehydroepiandrosteron (DHEA)** – přirozený steroidní prohormon produkovaný z cholesterolu v nadledvinách
- desipramin** – tricyclické antidepresivum (TCA), které inhibuje zpětné vstřebávání norepinefrinu; používá se k léčbě deprese, ale od zavedení antidepresiv SSRI není považován za lék první volby; desipramin je aktivní metabolit imipraminu
- Diagnostický a statistický manuál (DSM)** – jedna ze stupnic k měření stupně závislosti klienta
- disulfiram** – averzivní droga používaná k léčbě chronického alkoholizmu, vyvolává akutní citlivost na alkohol
- donepezil** – centrálně působící reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy
- Dvanáct kroků** – soubor hlavních zásad pro vyléčení se z problémů závislosti, kompulzivního jednání nebo jiných behaviorálních problémů, původně vypracovaný společně s Anonymní alkoholici (AA) jako vodítko pro vyléčení se z alkoholizmu
- dysforie** – emoční stav charakterizovaný úzkostí, depresí nebo stísněností
- farmakoterapie** – léčba choroby pomocí léků
- fluoxetin hydrochlorid** – antidepresivum ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI)
- gabapentin** – lék původně vyvinutý pro léčbu epilepsie, který však je rovněž používán k léčbě bipolární poruchy; působí jako stabilizátor nálady a byl používán k léčbě úzkostných poruch, jako například sociální úzkostné poruchy a obsesivně-kompulzivní poruchy, rezistentní deprese a nespavosti
- haloperidol** – antipsychotikum s farmakologickými účinky podobnými fenothiazinům
- heroin** – semisyntetický opioid zpracováván přímo z výtahků máku setého
- isradipin** – blokátor kalciového kanálu ze skupiny dihydropyridinů
- kabergolin** – derivát amidu kyseliny lysergové, potentní agonista receptorů dopaminu D2
- karnitin** – rovněž znám pod názvem L-karnitin, kvarterní sloučenina amoniaku syntetizovaná z aminokyselin lysinu a metioninu především v játrech a ledvinách
- klonidin** – přímo působící adrenergní agonista předepisovaný historicky jako antihypertenzivum, který našel nová uplatnění, včetně léčby některých typů neuropatické bolesti, detoxifikace od opioidů, noční hyperhidrózy a který se používá v neschválené indikaci k potlačení vedlejších účinků stimulantů, jako například metylfenidátu nebo amfetaminu
- kognitivně-behaviorální terapie (CBT)** – psychoterapie založená na změně poznávání, domněnek, názorů a chování, s cílem ovlivnit narušené emoce; přístup obecně vznikl z behaviorálního ovlivňování, kognitivní terapie a racionálně emoční behaviorální terapie a začal být v širokém měřítku uplatňován v léčbě neuróz, včetně poruch nálady a úzkostných poruch
- kyselina valproová (VPA)** – chemická sloučenina, která našla klinické uplatnění jako antikonvulzivum a stabilizátor nálady, především v léčbě epilepsie a bipolární poruchy
- lamotigin** – antikonvulzivum používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy
- levodopa-karbidopa** – lék používaný v léčbě Parkinsonovy choroby k inhibici periferního metabolismu levodopy
- levometadyl acetát** – známý též jako *levo- $\alpha$ -acetylmadol (LAAM)*, syntetický opioid podobný strukturou metadonu
- lofexidin** – agonista  $\alpha_2$ -adrenergních receptorů používaný většinou k úlevě od symptomů abstinence od heroínu nebo opioidů u závislosti na opioidech
- mazindol** – sympatomimetický amin a stimulant centrální nervové soustavy
- metaanalýza** – kombinuje výsledky několika výzkumů k prozkoumání jejich procesů
- metadon** – syntetický opioid používaný v medicíně jako analgetikum a při léčbě závislosti na omamných látkách

- metylfenidát (MPH)** – stimulantium na předpis běžně užívané k léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD); je také jednou z hlavních látek užívaných k léčbě symptomů denní ospalosti při narkolepsii a syndromu chronické únavy
- metyrapron** – blokuje syntézu kortizolu tím, že inhibuje steroid 11 $\beta$ -hydroxylázu
- mirtazapin** – antidepresivum používané k léčbě střední až závažné deprese
- modafinil** – eugeroikum předepisované k léčbě narkolepsie; inhibuje zpětné vstřebávání dopaminu a v ještě větší míře norepinefrinu
- motivační rozhovory (MI)** – označuje jeden z poradenských léčebných přístupů a přijímá skutečnost, že klienti, kteří potřebují dosáhnout změny ve svých životech, přicházejí do poraden s různou mírou připravenosti ke změně svého chování
- nalbufin hydrochlorid** – syntetický opioid používaný jako analgetikum
- naloxon** – droga používaná k potlačení účinků předávkování opioidy, například heroinem nebo morfinem
- naltrexon** – antagonist opioidních receptorů používaný především v managementu závislosti na alkoholu a závislosti na opioidech
- nefazodon hydrochlorid** – antidepresivum
- olanzapin** – atypické antipsychotikum
- ondansetron** – antagonist receptoru serotoninu 5-HT<sub>3</sub> používaný především k léčbě nevolnosti a zvracení po chemoterapii
- opiáty** – omamné alkaloidy, které jsou přítomné v opiu
- opioidy** – skupina syntetických drog s účinky podobnými opiatům, např. metadon a buprenorfin
- oxazepam** – derivát benzodiazepinu, který má anxiolytické, antikonvulzivní, sedativní a myorelaxační účinky
- paroxetin nebo paroxetin hydrochlorid** – selektivní inhibitor zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI), antidepresivum, používá se pro svou patrnou účinnost v léčbě deprese i řady anxiózních poruch, od panických atak až po fobie
- pentoxifylin** – derivát xantinu
- pobytová léčba** – smyslem je poskytnout jedincům, kteří mají specifické funkční deficity, bezpečné a stabilní prostředí, aby si dokázali osvojit dovednosti potřebné k uzdravení
- poradenství** – poskytují pravidelný čas a prostor k tomu, aby lidé hovořili o svých potížích a zabývali se obtížnými pocity, a to v prostředí, které je důvěryhodné, důvěrné a chrání před vyrušováním
- pramipexol** – klasifikován jako non-ergolinový agonista dopaminu
- preskripce substituční látky** – použití náhrady za drogu, která je předmětem závislosti (například substituce metadonu za nelegální heroin); substituční látka je legální, bezpečnější a umožňuje snazší klinický management v léčbě než droga, která je předmětem závislosti
- progesterone** – steroidní hormon C-21
- propranolol** – působí jako adrenergní blokátor a je neselektivním beta-blokátorem používaným hlavně při léčbě hypertenze
- psychopatologie** – projevy chování, které mohou svědčit o duševní chorobě nebo psychickém postižení
- psychosociální léčba** – techniky založené na psychologických a sociálních principech a fungování
- quetiapin** – neuroleptikum ze skupiny atypických antipsychotik
- reboxetin** – antidepresivum používané v léčbě klinické deprese, panické poruchy a poruchy pozornosti / poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADD/ADHD)
- reserpin** – působí jako dopaminergní antagonist; antipsychotikum a antihypertenzivum, které se používá ke snížení vysokého krevního tlaku a k úlevě od psychotického chování
- riluzol** – působí jako blokátor sodíkového kanálu, blokátor kalciového kanálu a antagonist glutamátového receptoru
- risperidon** – působí jako dopaminergní antagonist a je atypickým antipsychotikem pro léčbu schizofrenie
- selegilin** – používá se k léčbě raných stadií Parkinsonovy choroby a senilní demence

- sertralín hydrochlorid** – antidepresivum ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI)
- skupinové poradenství** – poskytuje účastníkům příležitost zkoumat a stanovit si osobní cíle a podporovat pozitivní změny v atmosféře otevřeného sdělování a naslouchání; zkoumání a učení podporuje uplatnění empirických aktivit
- terapeutická komunita** – aplikuje se v participativním, skupinovém přístupu k dlouhodobé duševní chorobě a zahrnuje skupinovou psychoterapii i praktické aktivity; může nebo nemusí mít podobu pobytové léčby, v níž klienti a terapeuti žijí společně
- tiagabin** – antikonvulzivum
- topiramát** – antikonvulzivum, které se používá k léčbě epilepsie u dětí i dospělých
- tryptofan** – esenciální aminokyselina podílející se na výživě lidského organismu
- valproát semisodium nebo divalproex sodium** – antikonvulzivum, skládá se ze sloučeniny valproátu sodného a kyseliny valproové v molárním poměru 1 : 1 ve formě s enterickým potahem
- venlafaxin hydrochlorid (Efectin)** – antidepresivum ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu-norepinefrinu (SNRI)
- závislost na opiátech/opioidech** – medicínská diagnóza charakterizovaná neschopností jedince přestat s užíváním opiátů/opioidů
- zneužívání drog** – nelegální a nedovolené užívání drog, které vede k tomu, že jedinec prožívá sociální, psychologické, fyzické problémy nebo problémy se zákonem v souvislosti s intoxikací, pravidelnou konzumací nebo závislostí
- zukupentixol** – typické antipsychotikum (neuroleptikum)



Bernd Schulte, Katja Thane, Jürgen Rehm, Ambros Uchtenhagen,  
Heino Stöver, Peter Degkwitz, Jens Reimer, Christian Haasen

Přehled účinnosti intervencí protidrogové léčby v Evropě

© Evropská komise, 2008

© Vydal/ Úřad vlády České republiky, 2010

1. vydání v jazyce českém

Redakčně uzavřeno 5. 11. 2010

Design Missing-Element

Sazba Vladimír Vašek

ISBN 978-80-7440-042-1

## PŘEHLED ÚČINNOSTI INTERVENČÍ PROTIDROGOVÉ LÉČBY V EVROPE

■ Publikace se zabývá aktuálními otázkami léčby závislosti na ilegálních nealkoholových drogách a pokrývá léčebné modalitty od léčby farmakologické (např. detoxifikace, substituční léčba) až po oblast různorodých psychosociálních intervencí (např. krizová intervence, motivační rozhovory, KBT, contingency management, terapeutické komunity). Uváděny jsou aktuální dostupné vědecké poznatky o účinnosti, efektivitě a nákladové efektivitě evropských léčebných modalit určených pro osoby závislé na drogách. V této souvislosti jsou často využívány výsledky randomizovaných kontrolovaných studií. V řadě složitějších a spornějších otázek (např. některé psychoterapeutické intervence, ekonomika léčby) se zdůrazňuje potřeba dalších studií, které budou mj. více zohledňovat evropský kontext.

■ Publikaci čtenářům předkládá Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti, které je pracovištěm Úřadu vlády České republiky. Plné znění této publikace, dříve vydané publikace a informace o dalších připravovaných publikacích najdete na webové stránce [www.drogy-info.cz](http://www.drogy-info.cz) v sekci Publikace. Distribuci zajišťuje vydavatel.

ISBN 978-80-7440-042-1



**Neprodejné**