

LÉKOVÁ ZÁVISLOST - STRUČNÝ PŘEHLED A POZNATKY Z PRAXE

MUDr. Jiří Čížek

Léčebna návykových nemocí v Nechanicích
Psychiatrická klinika UK a FN Hradec Králové

Užívání léků nad rámec léčby je společensky závažným a zároveň podceňovaným jevem. Ve svých důsledcích vede k vážným zdravotním a ekonomickým následkům. Sdělení stručně rekapituluje problematiku zneužívání léků v České republice se zaměřením na důležité klinické poznatky u jednotlivých skupin léků.

Klíčová slova: léková toxikomanie, závislost, abúzus.

DRUG DEPENDENCE - BRIEF REVIEW AND CLINICAL EXPERIENCES

Medication over the frame of standard treatment is a serious as well as underestimating problem. In the consequences it leads to hard medical and economic damage. This article summarizes history of drug abuse regarding the clinical experiences with different groups of pharmacological agents in Czech Republic.

Key words: drug addiction, dependence, abuse.

Úvod

Užívání léků nad rámec léčby je společensky závažným a mnohdy podceňovaným jevem. Lze vystopovat různé příčiny vzniku abúzu medikamentů. Lék může být dlouhodobě předepisován lékařem pro léčbu vleklého onemocnění nebo příznaku (např. bolest, nespavost). Pacient pak lék často kontinuálně užívá bez vědomí, že se jedná o preparát, na který může vzniknout závislost, zejména při dlouhodobém užívání nebo při užívání vyšších než doporučených dávek. U volně prodejných léků může hrát určitou roli nedostatečná informovanost pacienta o riziku vzniku návyku. Závislí na ilegálních návykových látkách vyhledávají často léky ke zvládnutí odvykacích stavů nebo jako zdroj pro výrobu ilegální látky. Může se přitom jednat o kompozitní léky překvapivě snadno dostupné.

Ještě než se budeme věnovat jednotlivým skupinám nejčastěji zneužívaných léků, je důležité upřesnit následující pojmy. *Zneužíváním léku* rozumíme aplikaci léků buď z jiného než terapeutického důvodu, nebo v neobvykle vysokých dávkách po neobvykle dlouhou dobu. Má-li takové užívání léku za následek poškození zdraví nebo interpersonálních vztahů trvající minimálně měsíc, odpovídá dle MKN-10 škodlivému užívání.

Závislost na léku odpovídá potom podle MKN-10 syndromu závislosti, který je charakterizován silnou touhou získat látku, obtíží s kontrolou jejího užívání, které pokračuje i přes nebezpečné konsekvence, dávání přednosti užívání před jinými aktivitami a povinnostmi, zvýšenou tolerancí a někdy (není podmínkou) somatickým odvykacím stavem. Nejméně tři příznaky by měly trvat alespoň měsíc nebo kratší období jednoho roku.

Starší definice WHO zahrnuje i klinický popis: závislost je stav psychický nebo fyzický, vyplývající z působení léku nebo psychotropní účinné látky na organismus, charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, mezi něž patří zejména chorobné lpění na kontinuálním nebo opakovaném podávání psychotropně působící látky. Příčinou chorobného lpění jsou nejen samotné psychotropní účinky, ale také snaha předcházet nežádoucím stavům způsobeným chyběním účinné látky (léku).

Starší, ještě často používané termíny léková toxikomanie a narkomanie neodpovídají přesně názvosloví MKN-10.

Účinné látky, které zneužívané léky obsahují, je možné tříditi dle různých hledisek, například podle chemické struktury, účinku, rizika vzniku závislosti apod.

V dalším textu použijeme toto rozdělení:

1. opioidy
2. ostatní látky tlumící centrální nervový systém (CNS) (anxiolytika, sedativa, hypnotika)
3. psychostimulancia
4. halucinogeny a tzv. taneční drogy
5. ostatní farmaka.

1. Opioidy

Mezi opioidy patří přírodní látky (opium, morfin – MST Continus®) a syntetické deriváty, které se využívají hlavně pro analgetický účinek: bezitramid (Burgodin®), pethidin (Dolsin®), tilidin (Valoron®), dihydrokodein (DHC Continus®), kodein (Codein®), fentanyl, buprenorfin (Temgesic®, Subutex®), ethylmorfin (Diolan®). Rozdílnou účinnost jednotlivých opioidů lze vysvětlit kromě odlišné afinity ke třem subtypům opioidních receptorů také rozdílnými farmakokinetickými vlastnostmi. Riziko návyku a zneužívání těchto preparátů je obecně známé, týká se i preparátů, které mají komplexnější mechanismus účinku, než je pouze působení na opioidní receptory: tramadolin (Tramal®), tilidin (Valoron®). Některé z látek ze skupiny opioidních analgetik lze za kontrolovaných podmínek podávat v rámci tzv. substituční léčby u závislých na opioidech (např. diolan, kodein, metadon, buprenorfin, poslední dva jmenované jsou schváleny pro substituční léčbu v ČR). Syndrom závislosti se rozvíjí brzy a je pro opioidy typický s výrazným somatickým odvykacím stavem, který se projevuje „chřipkovými příznaky“, typické jsou bolesti svalů nebo svalové křeče, nauzea a zvracení, průjem, dilatace zornic, slzení doprovázené sekrecí z nosu. Začátek rozvoje, vrchol a odeznívání abstinčních příznaků závisí na poločasů zneužívaného opioidu (např. rozmezí začátku několika hodin u morfia a až jednoho a půl dne u metadonu).

Typická je piloerkece („husí kůže“) a návaly horka či chladu. Stav je doprovázen touhou po opioidu a je úměrný velikosti a biologickému poločasu zneužívané látky. Samotný odvykací stav u jinak zdravého jedince neznamena ohrožení na životě, proto je též možné odvykat i bez farmakologické podpory, která spočívá v podávání kombinace benzodiazepinu, beta-blokátoru a spasmolytika. Beta-blokátor lze nahradit podáváním antihypertenziva klonidinu (Catapresan®), které se užívá i v monoterapii. V současné době je odvykací stav úspěšně zvládnán podáváním částečného agonisty a antagonisty buprenorfinu (Subutex®). Doporučuje se v dávce 2–3 mg denně po dobu několika dnů, potom náhle vysadit a pokračovat např. v podávání benzodiazepinu a spasmolytika. Odvykací syndrom po buprenorfinu je potom podstatně slabší. V zahraničí se v léčbě odvykacího stavu využívá též metadonu. Podává se v dávce kolem 60 mg denně a dávka se postupně snižuje o 5 mg za den. Podávání metadonu se také využívá v dlouhodobé substituční (udržovací) léčbě. Farmakoterapie v rámci podpory léčebných strategií směřujících k abstinenci využívá podávání naltrexonu (Nemexin®). Naltrexon, podobně jako naloxon (Intrenon®, Naloxon®) je antagonist opioidních receptorů. Farmakologickou léčbu je nutno vždy doplnit o psychoterapii.

2. Ostatní látky tlumící CNS

Do této skupiny je možno zařadit preparáty mající sedativní, hypnotický a anxiolytický účinek. Patří sem i neopioidní analgetika, resp. kompozitní léky obsahující látky s analgeticko-antipyretickým účinkem.

Zneužívání barbiturátů a nebarbiturátových sedativ, hypnotik a anxiolytik patří spíše minulosti (chloralhydrát, bromisoval, paraldehyd), u nás se zneužívaly zejména koncem 60. a počátkem 70. let. Z kompozitních léků to byly především preparáty Algena®, Alnagon® resp. Dinyl®, které obsahovaly analgetikum (acylpyrin, fenacetin a aminofenazon), barbiturát a případně i kodein. Jejich stoupající potřeba si postupně vynutila zavedení preskripce a kontroly. Uvedené léky měly závažné vedlejší účinky (nefropatie, hepatopatie, anémie, lékové interakce).

Obdobně byla zneužívána hypnotika gluthethimid (Noxyron®) a metachalon (Dormogen®) a anxiolytikum meprobramat.

Po zavedení benzodiazepinových preparátů se pro léčbu nespavosti podávání barbiturátů v této indikaci omezilo. Benzodiazepiny působící prostřednictvím GABA receptorů mají odlišné farmakokinetické vlastnosti v závislosti na chemické struktuře jednotlivých látek, používají se i v jiných indikacích jako antianxiózní látky, antikonvulziva, centrální myorelaxancia. Jsou si podobné ve své struktuře, liší se biologickým poločasem aktivních látek.

Základními představiteli jsou diazepam, chlórdiazepoxid, triazolam i specifický antagonist flumazenil. Nověji zavedená hypnotika zopiklon (Imovane®) a zolpidem (Hypnogen®, Stilnox®) mají podobné účinky přes odlišnou strukturu, klinické poznatky poukazují na riziko vzniku závislosti při dlouhodobém podávání. Syndrom

závislosti se může rozvinout při delším podávání i u pacientů léčených clomethiazolem (Heminevrin®). Závislí na opioidech často kombinují ilegální drogu s benzodiazepiny pro dosažení stejného účinku při menší dávce drogy nebo užíváním benzodiazepinů tlumí odvykací stav. Problematickým preparátem je v tomto ohledu zejména zneužívání flunitrazepamu (Rohypnol®), u řady pacientů pak vzniká kombinovaná závislost. Efekt je očekáván od úpravy regulace preskripce.

Déletrvající (měsíce) abúzus benzodiazepinů může vyvolat bolesti hlavy, deprese, úzkostné a paranoidní stavy, poruchy koordinace. Syndrom závislosti se může rozvinout (podle typu zneužívaného preparátu) během několika měsíců většinou s typickým somatickým odvykacím stavem. Tento je charakterizován třesem, nauzeou, tachykardií a neklidem. Dále se vyskytují bolesti hlavy, poruchy spánku až nespavost, celková malátnost či slabost. Mohou se objevit přechodné iluze či halucinace, paranoidita. Někdy se rozvinou v počátku odvykacího stavu křeče typu grand mal, u barbiturátů život ohrožující status epilepticus nebo rozvoj delirantního stavu. Stav může být komplikován hypertermií, kardiovaskulárním kolapsem a může skončit fatálně. Při krátkodobě působících barbiturátech se odvykací stav rozvíjí za 12–16 hodin, vrcholí druhý až třetí den. Při léčbě odvykacího stavu při závislosti na barbiturátech je nutno podávat právě zase barbituráty (např. pentobarbital), u závislosti na benzodiazepinech se většinou postupuje dle různých schémat podle množství zneužívané látky. Důležitou součástí léčby je alternativní terapie symptomů původní duševní poruchy, které se mohou objevit po vysazení zneužívaného preparátu.

3. Psychostimulancia

Mezi psychostimulancia řadíme látky nejrůznějších skupin, od látek se slabším účinkem (kofein, teofylin), které jsou používány jako poživatiny (káva, čaj), přes středně účinné (efedrin, hydroxyamfetamin) až po látky silně účinné, na které vzniká závažná závislost (amfetamin, metamfetamin). Některá stimulancia byla syntetizována již koncem minulého století, prozkoumána a zavedena do léčby byla však podstatně později. Uvádí se, že metamfetamin (Pervitin®) byl používán za druhé světové války útočícími vojáky. Nyní je připravován a zneužíván ilegálně buď přímo z efedrinu nebo z kompozitních léků, které obsahují efedrin jako součást (Solutan®, Kodynal®, Xantedryl®). V poslední době se zneužívají léky obsahující pseudoefedrin (Disophrol®, Nurofen®).

Amfetamin (Psychoton®) se původně osvědčil při léčbě narkolepsie, ale pro vznik závislosti se hledaly preparáty bez rizika vzniku závislosti. Methylfenidát (Centredrin®, Ritalin®) však očekávání nesplnil, začal být naopak zneužíván pro své euforizující účinky. Podobný osud postihl léky zavedené do léčby jako anorektika v 50. letech: fenmetrazin (Fenmetrazin®) a dexfenmetrazin, jejich zneužívání dospělo postupně vrcholu v 60. letech a 70. letech, kdy se rozvinulo jejich zneužívání v kombinaci s hypnotiky, sedativy nebo alkoholem, což si vynutilo regulaci spotřeby. Podobně

byl takto zneužíván fentermin (Mirapront®) a mazindol (Degonan®, Terronac®). Nyní je podávání stimulantů omezeno na úzkou indikační oblast (narkolepsie, hyperkinetický syndrom s poruchou pozornosti), jako anorektika je z tohoto hlediska bezpečnější podávat preparáty působící jiným mechanismem (např. ovlivňující metabolismus serotoninu).

Amfetaminy způsobují uvolnění dopaminu, mohou vyvolat psychotickou poruchu podobající se akutním a přechodným psychotickým poruchám. Akutní intoxikace stimulantů se projevuje euforií a pocitem zvýšené energie, družností až psychomotorickou agitovaností, velkášskými činy či představami, často je ale také labilní nálada s hrubostí či agresivitou, hádavostí (v tom případě převládá spíše sociální stažení). Při větší intoxikaci je možné pozorovat opakované stereotypní chování, v některých případech též iluze či halucinace (sluchové, zrakové nebo taktilní) se zachovanou orientací. Někdy se též rozvinou paranoidní představy. Z tělesných příznaků se popisují změny srdečního rytmu (arytmie a spíše tachykardie), krevního tlaku (hypertenze) a tělesné teploty (hypertermie). Typická je dilatace zornic, pocení a zimomřivost doprovázená svalovou slabostí, bolestmi na hrudníku. Akutní intoxikaci často doprovázejí příznaky paranoidní toxické psychózy. Syndrom závislosti se rozvíjí během několika týdnů až měsíců (podle způsobu a četnosti aplikace). Odvykací stav je charakterizován únavou, útlumem či naopak agitovaností. Charakteristické jsou poruchy spánku, zvýšená chuť k jídlu doprovázená touhou po stimulantech a dysforie. Chronické užívání může vést ke vzniku těžké depresivní poruchy se suicidálním jednáním. Psychotická porucha se u stimulantů vyskytuje relativně častěji, typické jsou paranoidní stavy s úzkostnou symptomatologií a agitovaností. Léčba odvykacího stavu spočívá v symptomatologické léčbě a psychoterapeutické podpoře, mohou se podávat anxiolytika, při těžších psychotických stavech potom neuroleptika s malou kardiotoxicitou.

4. Halucinogeny a tzv. taneční drogy

Zneužívání LSD tj. lysergamidu (Lysergamid Spofa®) jako léčiva se pro jeho nedostupnost více nerozšířilo, v současnosti je zneužíván jako ilegální syntetický halucinogen ve formě tablet či „tripu“. Je to vůbec nejúčinnější halucinogen, k účinku stačí dávka 20–50 µg, její účinek byl objeven náhodně v roce 1943 při syntéze námelových alkaloidů. Dobře se absorbuje z gastrointestinálního traktu (GIT), distribuuje se do všech tkání a účinky se projeví během 20–80 minut. Metabolizuje se především v játrech a poločas eliminace po i. v. podání je kolem tří hodin. Akutní intoxikace halucinogeny se projevuje anxiétou, labilní náladou, stavy depersonalizace a derealizace, paranoidními představami, hyperaktivitou, mohou se objevit impulzivní činy. Často je zhoršená pozornost, typické jsou sluchové, zrakové nebo taktilní iluze či halucinace při plném vědomí a bdělosti. Průvodními tělesnými příznaky může být tachykardie a palpitace, pocení a zimomřivost, třes, neostře vidění a dilatace zornic. Vyskytují se též

poruchy koordinace. Stavy úzkosti mohou mít až podobu panické úzkosti, která přetrvává řadu hodin. U predisponovaných jedinců se může rozvinout obraz akutní či přechodné psychotické poruchy. Při užívání halucinogenů se často vyskytují psychotické reminiscence „flešбеки“, někdy i několik let po užívání látky. Po opakovaném podání halucinogenů vzniká tolerance na psychické účinky, tolerance na kardiovaskulární účinky je méně vyznačena, což může být nebezpečné. Při dlouhodobém zneužívání se mohou rozvinout poruchy připomínající schizofrenii či poruchy osobnosti. Odvykací stav se somatickými příznaky není přítomen, možným rizikem je však rozvoj toxické psychózy. Léčba spočívá v obecných postupech a v podávání benzodiazepinů pro tlumení neklidu. Přetrvávají-li halucinace i po odplynutí intoxikace, je třeba zvážit riziko rozvoje psychotické poruchy. Při přetrvávajících příznacích je obvykle třeba zahájit léčbu neuroleptiky (např. risperidonem).

Pro halucinogenní účinek mohou být zneužívány i léky jako například antiparkinsonikum trihexyfenidyl (Trifenidyl®) nebo methylenedioxyamfetamin (MDMA), tzv. extasy. MDMA byla registrována v roce 1912 jako anorektikum, které ale nebylo nikdy zavedeno v této indikaci do léčby, později bylo zkoumáno její užití v rámci psychoterapie. Od 80. let začala být extáze postupně zneužívána na tzv. taneční scéně. Její užití vede k pocitu zvýšené duševní aktivity a euforie podporované zesílenou percepcí. Rizikem je hypertermie, vyčerpání organismu a intoxikace v kombinaci s dalšími látkami. Opakované užívání může vést k psychické závislosti. Další příbuzné látky, jako metylenedioxy-amfetamin (MDA), metylenedioxyetylamin (MDE/MDEA), metylaminometylenedioxyfenyl (MBDB), parametoxymetamfetamin (PMMA) a parametoxamfetamin (PMA) mají podobné účinky s tím, že poslední jmenovaná látka je velmi nebezpečná kvůli předávkování. Její účinek je totiž silnější, ale nastupuje později. Intoxikace se velmi často začne projevovat silnou nevolností, zvracením, tachykardií, hypertenzí a hypertermií doprovázenou svalovými spazmy až křečemi. Mezi uváděnými komplikacemi jsou diseminovaná intravaskulární koagulopatie a serotoninergní syndrom. První příznaky intoxikace nastupují o něco později než u MDMA, proto někteří uživatelé mohou požit i několik tablet. Jsou evidována úmrtí při předávkování touto látkou pro nitrolební krvácení a multiorganové selhání při hypertermii. Fencyklidin PCP patří (společně s ketaminem) mezi arylcyklohexylaminy, původně byl syntetizován jako anestetikum, při vyšších dávkách má halucinogenní účinky, je často vydáván za LSD či jiné halucinogeny. Obsahuje několik druhů receptorů (opioidní, benzodiazepinové, ovlivňuje kalciový kanál). Akutní intoxikace se projevuje dysartrií, nystagmem, pocitem znecitlivění končetin. Někdy se vyskytuje pocení, svalová rigidita (až křeče) a hypersalivace. Objevuje se ospalost a apatie, někdy hostilita až autoagresivní jednání. Na proběhlou intoxikaci je amnézie. Škodlivé užívání a syndrom závislosti se pojí s rozvojem tolerance.

Odvykací stav je doprovázen třesem, silnou úzkostí. Psychotická porucha probíhá pod schizofrenním obrazem. Dále je přítomna ataxie, agresivní chování. Obraz často přetrvává i několik týdnů.

5. Ostatní farmaka

Některá farmaka jsou nadužívána či zneužívána přesto, že se nejedná o látky, které je možné zařadit do skupiny psychoaktivních látek vyvolávajících závislost. Návykové užívání těchto preparátů má však často závažné zdravotní důsledky. Mezi často zneužívané preparáty patří anabolické steroidy. Jedná se o syntetické látky, které jsou užívány pro myotropní a anabolický účinek. Jejich dlouhodobé užívání je spojeno s řadou zdravotních rizik. Mezi somatické patří postižení kardiovaskulárního systému (hypertenze, kardiomyopatie, arytmie), jaterní poruchy, poškození

imunitního systému atd. Mezi psychická rizika patří zejména rozvoj depresivních stavů, sklon k podezřívavosti, podrážděnosti až k výskytu nevyprovokované agrese a násilí. V sociálním kontextu potom ztráta přátel a zhoršení vztahů v rodině. Návykové užívání se může dále rozvinout i u některých laxativ nebo diuretik, dále u různých vitamínových nebo přírodních preparátů.

Závěr

Zneužívání léků a léková závislost jsou závažnými fenomény. Představují stinnou stránku jinak pozitivního rozvoje farmakologie a psychofarmakoterapie. Ve svých důsledcích mohou vést k závažným zdravotním a ekonomickým následkům. Je proto důležité vždy s dosavadními poznatky individuálně zvažovat míru rizika abúzu či vzniku lékové závislosti při léčbě každého nemocného.

Literatura

1. Bečková I, Višňovský P. Farmakologie drogových závislostí. Praha Karolinum 1999: 112.
2. Dušek K, Janík A. Drogy a společnost. Praha Avicenum 1990: 344.
3. Mečíř J. Zneužívání alkoholu a nealkoholových drog u mládeže. Praha Avicenum 1990: 160.
4. Nešpor K. Problémy s návykovými látkami v ordinaci praktického lékaře. Galén Praha 1999: 111.
5. Rubeš J. Poznámky k vývoji problematiky drogových závislostí v Československu po druhé světové válce. Protialkoholický obzor 2: 104–108.
6. Schuckit MA. Drug and Alcohol Abuse, New York: Plenum Publishing corporation 1995: 371.
7. Skála J, et al. Závislost na alkoholu a jiných drogách. Praha, Avicenum 1987: 208.
8. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Praha Maxdorf 1996: 504.
9. Švestka J, et al. Psychofarmaka v klinické praxi. Grada Publishing spol. s r.o. Praha 1995: 252.
10. Vanžura M, Višňovský P. Nebezpečí zneužívání benzodiazepinů. Protialkoholický obzor 2: 101–106.