

Drogy a drogové závislosti

**KLASIFIKÁCIA
DIAGNOSTIKA, LIEČBA, PREVENCIA**

problémov súvisiacich s užívaním návykových látok

Michal Turček

Psychiatrická Klinika LFUK a UNB, Bratislava



**Klasifikácia nadužívania
psychoaktívnych látok**

Závislosť

• **Dependence**

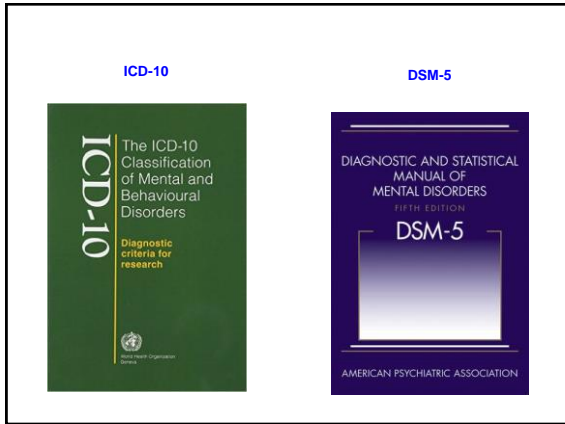
- WHO terminológia
- klasifikácia ICD

- aj „fyziologická“
- prevažne fyzická
- dôraz na „odkázanosť“

• **Addiction**

- APA terminológia
- klasifikácia DSM

- vždy „patologická“
- prevažne psychická
- dôraz na „kompulzivitu“



ICD-10: F10 – F19

Psychické poruchy zapríčinené užívaním psychoaktívnych látok

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • prvé 2 čísla:
typ psychoaktívnej látky • F10 – alkohol • F11 – opioidy • F12 – kanabinoidy • F13 – anxiolytiká / hypnotiká / sedatíva • F14 – kokaín • F15 – psychostimulancia • F16 – halucinogény • F17 – tabak • F18 – prchavé látky • F19 – iné a kombinácie | <ul style="list-style-type: none"> • 3. číslo za bodkou:
typ poruchy • .0 – intoxikácia • .1 – škodlivé užívanie • .2 – závislosť • .3 – abstinčný syndróm • .4 – abstinčný syndróm s delíriom • .5 – psychická porucha • .6 – amnestický / dementný syndróm |
|--|--|

Kritériá škodlivého užívania podľa MKCH-10

Časový rámec	Znaky prítomné aspoň 1 mesiac kontinuálne alebo opakovane v priebehu ostatných 12 mesiacov
Diagnostické kritérium	Užívanie látky spôsobilo (alebo podstatne prispelo) jednoznačné a jasne identifikovateľné škody na telesnom alebo psychickom zdraví
Vylučovacie kritérium	Klinický obraz nedosahuje stupeň závislosti a nedá sa pripísať inej návykovej látke alebo inej etiológii

Kritériá závislosti podľa MKCH-10

Časový rámec	Znaky prítomné aspoň 1 mesiac kontinuálne alebo opakovane v priebehu ostatných 12 mesiacov
Aspoň 3 znaky	<p>1) silná túžba alebo nutkanie užívať látku</p> <p>2) znížená schopnosť kontrolovať užívanie (užívanie látky vo väčších množstvách alebo dlhšiu dobu ako bolo pôvodne zamýšľané; alebo neúspešné pokusy o redukovanie alebo regulovanie užívania)</p> <p>3) vznik tolerancie na účinky látky (rovnaký efekt pri vyššej dávke alebo menší efekt pri rovnakej dávke)</p> <p>4) špecifický telesný abstinenčný syndróm pri znížení alebo vysadení látky (a následné opakované užitie látky s cieľom zmierniť alebo predísť abstinenčnému stavu)</p> <p>5) zameranie sa na užívanie látky (venovanie podstatného času počas dňa na užívanie / zaobstarávanie / zotavovanie sa; alebo užívanie látky na úkor práce / voľnočasových aktivít)</p> <p>6) pretrvávajúci konzum látky napriek vedomiu o jej jednoznačne škodlivých dôsledkoch (zhoršenie telesného / psychického zdravia, sociálne problémy...)</p>
Vylučovacie kritérium	Klinický obraz sa nedá pripísať inej návykovej látke alebo inej etiológii

WHO, 1993

DSM-5: SUD & SRD

- **psychické poruchy „z užívania“ (substance-use disorders)**
 - „závislosť“ v užšom zmysle, resp. nadužívanie – ako **spojité kontinuum s rôznym stupňom závažnosti** (od miernej po ťažkú)
 - **preferencia pojmu „addiction“ (addictive disorder) oproti „dependence“ (substance dependence)**
 - zrušená diagnostická kategória abúzu
 - **túžba / baženie (craving) pridané ako kritérium SUD (doposiaľ zaradené iba v ICD-10)**
 - **patologické hráčstvo ako behaviorálna závislosť**

- **psychické poruchy „užívaním indukované“ (substance-induced)**
 - **intoxikácie a odvykacie stavy, symptomatické poruchy (afektívne, psychotické, kognitívne...)**

DSM-5: Substance Use Disorder criteria

	DSM-IV Abuse ^a		DSM-IV Dependence ^b		DSM-5 Substance Use Disorders ^c
c Hazardous use	X	} ≥1 criterion	–	} ≥2 criteria	X
b Social/interpersonal problems related to use	X		–		X
b Neglected major roles to use	X		–		X
b Legal problems	X		–	–	
d Withdrawal ^d	–		X	X	
d Tolerance	–		X	X	
a Used larger amounts/longer	–	} ≥3 criteria	X	X	
a Repeated attempts to quit/control use	–		X	X	
a Much time spent using	–		X	X	
c Physical/psychological problems related to use	–		X	X	
b Activities given up to use	–		X	X	
a Craving	–		–	X	

^a One or more abuse criteria within a 12-month period and no dependence diagnosis, applicable to all substances except nicotine, for which DSM-IV abuse criteria were not given.
^b Three or more dependence criteria within a 12-month period.
^c Two or more substance use disorder criteria within a 12-month period.
^d Withdrawal not included for cannabis, inhalant, and hallucinogen disorders in DSM-IV. Cannabis withdrawal added in DSM-5.

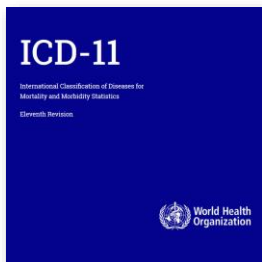
- Klastre príznakov**
a) strata kontroly
b) sociálne dôsledky
c) príznaky rizikového užívania
d) farmakologické príznaky

Hodnotenie závažnosti
1) mild: 2-3 príznaky
2) moderate: 4-5 príznakov
3) severe: 6 a viac príznakov

Hasin et al.:
 Am J Psychiatry 2013;
 170:834-851

Medzinárodná klasifikácia od 2022: ICD-11

publikácia vydaná 18.6.2018



<https://icd.who.int>

Základné informácie o ICD-11

- **Celý názov klasifikácie**
 - International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS)
- **Hlavný záměr klasifikácie**
 - „The purpose of the ICD is to allow the systematic recording, analysis, interpretation and comparison of mortality and morbidity data collected in different countries or areas and at different times.“
- **Termíny klasifikácie**
 - priebeh revízie od 12 / 2007 do 10 / 2016
 - klasifikácia vydaná 18. júna 2018
 - plán schválenia na valnom zhromaždení WHO v 05 / 2019
- **Formát klasifikácie**
 - elektronická publikácia
 - jednotlivé diagnostické jednotky spolu s ich opisom
 - alfanumerické kódovanie 1A00.00 až Z29Z.ZZ
 - špeciálne kapitoly – kódy prvej úrovne: X / Y / Z
 - špecifikátory a rozširujúce kódy

Kategórie adiktologických porúch v ICD-11

- **Disorders due to substance use**
 - 6C4x.0 – Single episode of harmful use of X
 - substance use disorders:
 - 6C4x.1 – Harmful pattern of use of X
 - 6C4x.2 – X dependence
 - substance-induced disorders:
 - 6C4x.3 – X intoxication
 - 6C4x.4 – X withdrawal
 - 6C4x.5 – X-induced delirium
 - 6C4x.6 – X-induced psychotic disorder
 - 6C4x.7 – Other X-induced disorders
(mood disorders / anxiety disorders / sexual dysfunctions / sleep-wake disorders)
X-induced amnesia / dementia kódované v kategórii „Neurocognitive disorders“

Kategórie adiktologických porúch v ICD-11

Disorders due to addictive behaviours

„...recognizable and clinically significant syndromes associated with **distress or interference with personal functions** that develop as a **result of repetitive rewarding behaviours** other than the use of dependence-producing substances.“

druh závislostného správania:

6C50.x – gambling disorder

6C51.x – gaming disorder

forma závislostného správania:

6C5x.0 – predominantly offline

6C5x.1 – predominantly online

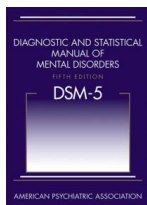
ICD-11 vs. ICD-10

- časový odstup: 25 rokov
- formálne zmeny
 - kódovací systém
 - poradie látok / diagnóz
- konceptné zmeny
 - odlíšenie „porúch užívania“ a „látkami navodených porúch“
 - behaviorálne závislosti v adiktologickej kapitole
- obsahové zmeny
 - nové látky
 - nové diagnózy
 - jednotlivá epizóda škodlivého užívania
 - rizikové užívanie
 - porucha v dôsledku hrania PC hier
 - zmeny v opise diagnostických jednotiek
 - širšia definícia škodlivého užívania



ICD-11 vs. DSM-5

- časový odstup: 5 rokov
- formálne rozdiely
 - iný kódovací systém
 - odlišné poradie látok / diagnóz
- konceptné rozdiely
 - kategórie porúch užívania vs. spojité kontinuum
- obsahové rozdiely
 - vyhradený termín pre závislosť: dependence vs. addiction
 - viac špecifikovaných látok v ICD
 - viac behaviorálnych závislostí v ICD
- badateľná ale neúplná miera priblíženia klasifikácií



Diagnostika závislosti

- Anamnéza (indikátory)
- Terajšie ochorenie (nespolahlivé údaje pacientov, potreba blízkych osôb)
- Klinické vyšetrenie (telesný a psychický stav)
- Toxikologické laboratórne vyšetrenie (dôkaz drogy)
- Ostatné laboratórne metódy (sprievodné nálezy)
- Zobrazovacie metódy (poškodenie mozgu)

Toxikologické vyšetrenie moču

Látka	Najskoršia pozitívita po prvom užití	Najdlhšia pozitívita po poslednom užití	Poznámka
Opioidy (skupina)	1 deň	5 dní	variabilita najskoršej aj najdlhšej pozitívnosti závisí od špecifickej látky
Benzodiazepíny (skupina)	1 deň	1 – 4 týždne	dolná / horná hranica najdlhšej pozitívnosti u BZD s krátkym / dlhým polčasom
Kanabinoidy (THC)	1 deň	1 – 4 týždne	horná hranica najdlhšej pozitívnosti sa vzťahuje na chronických užívateľov
Syntetické kanabinoidy (skupina)	1 deň	3 – 7 dní	horná hranica najdlhšej pozitívnosti sa vzťahuje na chronických užívateľov
Kokaín	1 deň	5 dní	
Amfetamíny (skupina)	1 deň	3 dni	
Etylglukoronid	12 hodín	4 dni	

BZD - benzodiazepíny

Všeobecné aspekty liečby a prevencie

Fázy liečby závislosti

- 1) **Kontaktná fáza:** Diagnostika a motivovanie k špecializovanej liečbe
- 2) **A) Udržiavacia liečba:** Substitúcia („harm reduction“ = prevencia komplikácií)
- 2) **B) Eliminačná liečba:** Detoxifikácia (+ liečba komplikácií)
- 3) **Odvykacia liečba:** (cieľ = dosiahnutie a udržanie abstinencie)
 - znižovanie túžby / prahuntia po droge („craving reduction“)
 - zabránenie pozitívnym účinkom drogy pri užití („neutralizácia“)
 - navodenie negatívnych účinkov drogy pri jej užití („negatívne podmieňovanie“)
 - stabilizácia príznakov podporujúcich užívanie drogy („limitovanie symptomatického užívania“)
 - režimová liečba (učenie sa existovať bez drogy)
 - psychoterapia (zvládacie krízové stratégie, osvojenie si postoja, posilňovanie motivácie)
 - podporné a súvisiace liečebné postupy (resocializácia, riešenie zdravotných a sociálnych dôsledkov...)

Prognóza

- **Závisí od postoja** pacienta k vlastnému problému (schopnosť identifikovať sa: „som závislý“)
- Motivovaný pacient ~ vysoká šanca na dosiahnutie remisie
- Nemotivovaný (donútený) pacient – mizivá šanca na dosiahnutie remisie

Remisia = abstinencia / asymptomatický (~ kontrolovaný) konzum látky

Parametre úspešnosti liečby látkových závislostí

- **Abstinencia**
 - rýchlosť dosiahnutia abstinencie
 - dĺžka abstinencie
 - čas do prvého konzumu látky
- **Remisia vs. Relaps**
 - dĺžka remisie
 - čas do vzniku relapsu
 - frekvencia relapsov
- **Pragmatické parametre**
 - adherencia k (odvykacej) liečbe
 - retencia v (odvykacej) liečbe
- **Harm-reduction parametre**
 - miera redukcie užívania látky
 - adherencia a retencia v substitučnej liečbe
 - miera stabilizácie a kompenzácie somatických markerov
 - miera resocializácie a redukcie kriminality

Abstinencia ako parameter liečby

- **Náhodné toxikologické vyšetrenie**
 - priamy dôkaz konzumu: krv, moč, nechty, vlasy
- **Laboratórne ukazovatele**
 - nepriamy dôkaz konzumu
- **Kontrolné klinické vyšetrenie**
 - stopy po užívaní, somatické dôsledky užívania, príznaky intoxikácie, abstinénčné príznaky...
- **Referencia tretích osôb**
- **Subjektívne údaje pacienta**

Špecializované inštitúcie

- **Centrá pre liečbu drogových závislostí (CPLDZ)**
 - Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Žilina
- **adiktologické ambulancie (cca 15 v SR)**
- **resocializačné centrá (cca 20 v SR)**
- **svojpomocné skupiny (AA, AN, kluby abstinentov)**
- **psychiatrické nemocnice**
 - Predná Hora
 - Veľké Zálužie
 - Pezinok
- **psychiatrické oddelenia / kliniky**
- **všeobecné psychiatrické ambulancie**

Psychoterapia závislostí

Kognitívne-behaviorálna terapia

- **Identifikácia a pomenovanie závislosti**
- **Analýza bludného kruhu**
 - identifikácia spúšťačov
 - identifikácia cravingu
 - identifikácia pozitívnych a negatívnych posilňujúcich faktorov
- **Kognitívne prerámcovanie**
 - odvedenie pozornosti
 - kognitívna rekonštrukcia automatických negatívnych myšlienok
 - práca s dysfunkčnými schémami
 - bilancia výhod a nevýhod abstinencie / užívania látky
- **Nácvik adaptívneho správania**
 - stratégie na predchádzanie recidív (práca s cravingom, odmietnutie látky, prvá pomoc)
 - úprava životného štýlu
- **Opakovanie procesu, denník, analýza prínosov a prekážok**

Farmakoterapia závislostí

Látkové závislosti vs. ciele liečby vs. molekuly (reálne klinické možnosti)

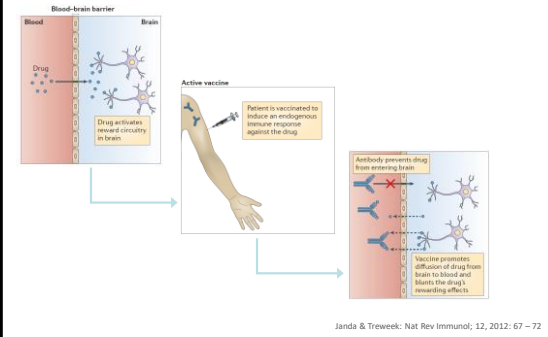
	Alkohol	Opioidy	BZD	Kokain a Amfetamíny	Nikotín
Substitúcia		opioidní agonisti			nikotín
Detoxifikácia	BZD karbamazepín tiaprid pregabalin klometiazol	opioidní agonisti	BZD pregabalin		nikotín
Negatívne podmieňovanie	disulfiram metronidazol				
Redukcia cravingu / nutkania	akamprosát baklofén gabapentín topiramát	opioidní antagonisti	mir tazapín trazodón	disulfiram N-acetylcysteín	cytizín vareniklín bupropión nortriptylín N-acetylcysteín
Redukcia odmeny		opioidní antagonisti			cytizín vareniklín bupropión

Poznámka: Liečivá uvedené v tabuľke sú registrované ako antiadiktívum / substitúcia-detoxifikácia v SR alebo v inej krajine alebo majú jasne preukázanú evidenciu účinnosti.

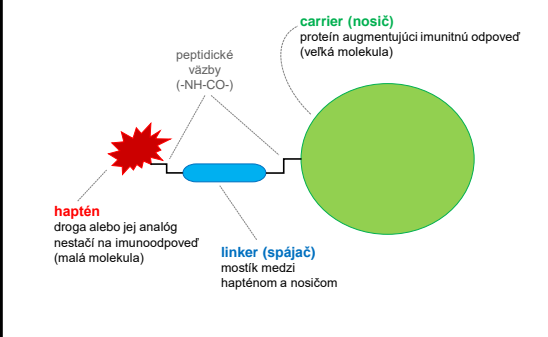
BZD - benzodiazepíny

Imunoterapia a enzymatická léčba závislosti

Vakcíny: princip



Vakcíny: konštrukcia



Porovnanie vybraných charakteristík monoklonálnych protilátok a ich derivátov

	IgG	F(ab') ₂	Fab	scFv
Veľkosť (kDa)	150	110	50	25
Afinita k antigénu	vysoká	vysoká	stredná	nízka
Stabilita	stredná	vysoká	vysoká	variabilná
Úroveň prieniku do tkanív	kapiláry	kapiláry	intersticium	bunky
Klírens plazmy (rýchlosť)	pomalý	pomalý	rychlý	okamžitý
Biologický polčas	~ 20 dní	~ 1 deň	1 – 6 hodín	< 1 hodina
Potenciálne využitie pri závislostiach	prevencia relapsu	detoxifikácia / detoxikácia	detoxifikácia / detoxikácia	detoxikácia / detoxifikácia

Steinltz: Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols. Humana Press; 2014
 Strohl & Strohl: Antibody fragments as therapeutics. In: Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing; 2012

Prehľad aktuálneho stavu vývoja vakcín a protilátok

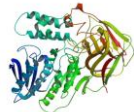


BSA – albumín bovinného séra
 CTB – cholera-toxín B
 DT – diftérie-toxín
 KLH – keyhole limpet hemocyanine
 TT – tetanický toxoid
 ETA – exotoxín A

www.clinicaltrials.gov

Enzymy: bakteriálna kokainesteráza a jej varianty

- **Výskyt CoCE**
 - kmeň baktérie Rhodococcus
 - v pôde pri koreňoch koky
- **Štruktúra CoCE**
 - 547 aminokyselín v 3 doménach
 - aktívne miesto v intersekcii domén
- **Funkcia CoCE**
 - konverzia kokainu na ekgonínmetylester a benzoát
 - metabolizuje aj kokaetylén
 - 500-krát efektívnejšia ako natívna BChE
 - prevencia konvulzií a letality kokainu
- **Variant CoCE**
 - mutantná termostabilná DM-CoCE
 - vyššia účinnosť



Bresler et al.: Appl Environ Microbiol; 66, 2000; 904 – 908
 Nasser et al.: J Addict Disord; 33, 2014; 289 – 302
<http://www.reesley.com>
<http://www.rcsb.org>

Enzymy: varianty butyrylcholinesterázy

- **Hydrolázy: CdcH1 / CdcH3**
 - vysokoaktívne mutančné forma BChE
 - až 1000-krát aktívnejšie ako natívna BChE
 - úspešné v animálnych štúdiách
 - ochraňuje myš voči akútnej toxicite a letálnej dávke kokainu
 - registrované v humánnom klinickom skúšaní
 - facilitácia kokainovej abstinencie

Carroll et al.: Psychopharmacology (Berl); 213, 2011: 817 – 829

Zhrnutie: perspektívy biologickej liečby

- **Aktívna imunizácia (vakcíny)**
 - zníženie akútnej toxicity drogy (liečba predávkovania)
 - obmedzenie posilňovania v okruhoch odmeny
 - pomalší nástup, dlhší účinok (mesiace)
- **Pasívna imunizácia (protilátky)**
 - doplnková modalita k aktívnej imunizácii
 - zníženie akútnej toxicity drogy (liečba predávkovania)
 - prevencia relapsu u pacientov v riziku
 - rýchly nástup, kratší účinok (týždne)
- **Modifikácia metabolizmu (enzýmy)**
 - liečba predávkovania?
 - odvykacia liečba?
