

Doporučené postupy psychiatrické péče II.

Psychiatrie

Psychiatrie

Doporučené postupy psychiatrické péče II.



Redakční rada:
prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc. (předseda)
as. MUDr. Martin Anders Ph.D.
doc. MUDr. Ján Praško, CSc.
MUDr. Pavla Hellerová

ISBN 80-239-8501-9



9 788023 985016

PSYCHIATRIE

Závislost na psychoaktivních látkách

Autoři: Petr Popov (koordinátor), Karel Nešpor

Oponenti: Jiří Syrovátka, Karel Hampl

Cíle léčby závislostí na psychoaktivních látkách

- Ukončení nebo redukce užívání psychoaktivních látek (abstinence představuje ideální řešení).
- Snížení počtu relapsů a snížení jejich délky a závažnosti (relapsy ovlivňují kvalitu života pacientů a jim blízkých osob).
- Zlepšení psychických a sociálních funkcí (obnovení či vytvoření kvalitních vztahů, získání sociálních dovedností, zmírnění impulzivity, získání či udržení legálního zaměstnání).
- Posílení motivace k další léčbě.

Léčba odvykacích stavů

Alkohol

Lehké odvykací stavy

Tyto stavy lze zvládat i ambulantně a někdy i bez psychotropní medikace. Jako podpůrnou léčbu je možné podávat hepatoprotektiva, vitaminy apod. Někdy lze krátkodobě použít kombinaci preparátů tiaprid a karbamazepin nebo samotný karbamazepin např. v dávce 3x 200 mg. Samotný tiaprid lze použít pouze tam, kde nehrozí riziko epileptických záchvatů. Tiaprid není v této indikaci bez rizika, může v terapeutických dávkách vyvolat extrapyramidové obtíže, a zhoršovat tak spolupráci pacienta, byl po něm popsán i maligní neuroleptický syndrom. Karbamazepin se nedoporučuje tam, kde jsou jaterní testy zvýšeny více než 2–3x. Karbamazepin má řadu dalších kontraindikací, pacient by měl být upozorněn na možné vedlejší účinky a interakce s alkoholem. Benzodiazepiny jsou při ambulantní léčbě závislosti na alkoholu také rizikové s ohledem na interakce s alkoholem a možnost vzniku obtížně léčitelné kombinované závislosti na alkoholu a benzodiazepinech. Síla důkazů pro kombinaci karbamazepinu a tiapridu (54 A).

Těžké odvykací stavy a delirium tremens

Podle klinických zkušeností delirium tremens propuká nejčastěji 2. až 4. den po poslední dávce alkoholu. Při léčbě tohoto stavu je nejdůležitější doplňovat tekutiny a minerály (zejména draslík a hořčík), $MgSO_4$ navíc snižuje riziko epileptického záchvatu (podle klinických zkušeností se epileptické záchvaty často objevují zhruba 24 hodin po poslední dávce alkoholu).

Při léčbě se vychází z výsledků laboratorních vyšetření (iontogram, typická je hypokalemie, osmolarita séra atd.). Vhodné jsou minerály, vitaminy skupiny B a glukóza. Převážně za hospitalizace a pacientům, kteří nejsou pod vlivem alkoholu, se podává clomethiazol. Důvodem je to, že při ambulantní léčbě hrozí interakcí clomethiazolu s alkoholem (např. v důsledku dechového selhání,

PSYCHIATRIE

40 G), proto se clomethiazol u nehospitalizovaných pacientů používá zřídka. Dávkování je do 16 kapslí po 300 mg za 24 hodiny rozděleno nejméně do čtyř dávek. U hrozícího nebo rozvinutého deliria obvykle podáváme maximální dávku. Někdy se postupuje tak, že se pacientovi podají 2 cps. a podle efektu se nastaví další dávkování. Po stabilizaci stavu se clomethiazol postupně vysazuje o 1 až 2 cps. za 24 hodin. Není-li k dispozici clomethiazol nebo nepřijímá-li pacient léky per os, lze podávat benzodiazepiny (např. diazepam) i ve vysokých dávkách kolem 80 mg denně per os, i. m. nebo v infuzi, ne ale rychle nitrožilně (při rychlém nitrožilním podání hrozí zástava dechu). Tato léčba je krátkodobá, po odeznění odvykacího stavu se benzodiazepiny postupně vysazují. Pacienta je třeba sledovat, léčit časté somatické komplikace a spolupracovat s internisty. Pacient s deliriem tremens by měl být léčen v klidném prostředí, nevhodnější je tlumené světlo (naprostá tma může provokovat halucinatorní stavy, ostré světlo zase neklid). Antipsychotika jsou u těžkých odvykacích stavů a deliria tremens kontraindikována, snižují záchvatový práh, zvyšují mortalitu a prodlužují trvání deliria (35 G, 2 A). K častým chybám při léčbě těžkých odvykacích stavů po alkoholu patří příliš nízké dávkování benzodiazepinů nebo clomethiazolu a nepodání tekutin a minerálů parenterální formou v dostatečném množství. Vhodné je používání látek, které mají zkříženou toleranci s alkoholem (35 G).

Opioidy

Klinické zkušenosti ukazují, že lze podat buprenorfin 1,5 mg až 3 mg ve 2–3 dávkách denně sublinguálně po dobu 3 až 4 dnů, pak náhle vysadit a pokračovat podpůrnou medikací (např. hydroxyzin). Existují také podstatně delší schémata podávání, ale období podávání lze naopak i zkrátit, např. v případě, že se pacient léčit nechce a odchází do vazby. Jeden z autorů má pozitivní zkušenosti s podáváním buprenorfinu v případě nutnosti první den v dávce kolem 3 mg, další den pak 8 nebo 16 mg jednorázově a léčbu ukončit (jde o zkušenost autora, G).

V ambulantní léčbě se používá často vyšší dávkování buprenorfinu (21 A), což umožňuje podání v jedné denní dávce v ordinaci lékaře, aby se předešlo riziku nitrožilní aplikace rozdrčených tablet. Z dalších opatření se doporučuje teplé, klidné prostředí a suportivní psychoterapie.

Kanabinoidy

Vzhledem k pomalému vylučování z organismu většinou nevyvolávají těžké odvykací stavy. Empiricky se používá při flashbacku a psychických obtížích psychoterapie, dle potřeby případně malé dávky antipsychotik (40 G).

Barbituráty

Odvykací stavy nastávají po denních dávkách přesahujících 500 mg pentobarbitalu nebo 150 mg. Odvykací stav může ohrozit život (např. epileptické paroxysmy nebo psychotické stavy). Proto se zde doporučuje používat postupně se snižující dávky barbiturátů (40 G).

Benzodiazepiny

Odvykací stav po vysokých dávkách ohrožuje život. První den se podá ke stabilizaci stavu diazepam v dávce, kterou pacient přijímal před léčbou (nebo ekvivalent dávky, jestliže byla užívána jiná látka této skupiny). Následující den se dávka redukuje o 30 % a pak každý další den o 5 % původní dávky (40 G). Odvykací stavy po nízkých dávkách viz léčba závislosti na benzodiazepinech.

PSYCHIATRIE

Pervitin a kokain

Těžší tělesné odvykací příznaky nebývají přítomny. Spavost je projevem vyčerpání organismu a předchozí spánkové deprivace. Specifická farmakologická léčba zde často není nutná. Vhodné jsou klid, symptomatická péče a psychoterapie. Antipsychotika se použijí při pocitech ohrožení, opakujících se psychotických reminiscencích nebo tam, kde se lze na základě anamnézy obávat psychotické dekompenzace. Vhodná je podpůrná psychoterapie (40 G).

Více látek současně (např. opioidy a diazepam)

Doporučuje se stabilizovat pacienta na bezpečnější látce a postupně vysazovat látku vyvolávající nebezpečnější odvykací stav. U kombinovaných závislostí na látkách s podobným účinkem lze vystačit s jedinou látkou a tu postupně vysazovat. Jestliže někdo střídal malé dávky látek různých skupin, není léčba odvykacího stavu nutná.

Postupy a léčebné metody při léčbě závislosti

Psychiatrická péče

Psychiatrická péče má význam zejména při zvládnání akutních psychických stavů, provázejících závislosti na psychoaktivních látkách (intoxikace a odvykací stavy, toxické psychózy). Je třeba také léčit souběžně probíhající jiné duševní poruchy, např. relativně časté depresivní poruchy a poruchy příjmu potravy u závislých žen nebo patologické hráčství u mužů (40 G).

Psychoterapie, psychosociální intervence při léčbě závislosti

Randomizované klinické studie podávají důkazy o efektivitě psychoterapie při léčbě závislostí (32 F). Skupinová terapie se považuje v této indikaci za efektivnější, výhodou je zejména sociální působení skupiny. Individuální terapie je navíc nákladnější. Nejvíce zkušeností je s psychoterapií při léčbě problémů působených alkoholem. Studie MATCH (3 D, 46 B) byla podle autorů v době vzniku největší a statisticky nejsilnější studií v dějinách psychoterapie. Podle ní lze práci s motivací, přípravu na účast v organizaci Anonymních alkoholiků i některé kognitivně-behaviorální postupy považovat za efektivní u širokého spektra pacientů závislých na alkoholu.

Krátká intervence je metodou volby u škodlivého a problémového užívání (38 B). V případě používání krátké intervence u pacientů s plně rozvinutou závislostí je výsledek nejistý a převládá názor, že krátká intervence nepostačuje. Je však důležitá už proto, že její součástí může být předání ke komplexní léčbě (podrobněji viz 39 G).

Posilování motivace (např. 46 B, 49 B). Motivace k překonání závislosti se cyklicky mění (nechce, váhá, chce změnu, uskutečňuje změnu, udržuje se v dobrém stavu, recidiva, znovu nechce atd.). Stadiu motivace se přizpůsobuje přístup, např. ve stadiu, kdy pacient nechce, se může vhodnými otázkami upozorňovat na rizika, ve stadiu, kdy pacient chce změnu, je mu třeba nabídnout relevantní informaci, jak změny dosáhnout (podrobněji např. 12 G, 39 G).

Kognitivně-behaviorální terapie nabízí řadu užitečných postupů. K nim patří nácvik sociálních dovedností (např. dovedností odmítání), nácvik řešení problémů, relaxační dovednosti, nácvik zvládnání emocí, kognitivní restrukturační (přerušit řetězce myšlenek, vedoucích k recidivě, a nahradit je vhodnějšími) a podmiňování ve fantazii (covert conditioning). Často se např. pracuje s identifikací

PSYCHIATRIE

„spouštěčů“, tedy vnitřních stavů nebo zevních okolností, které aktivují závislost. Používá se nácvik vyhýbání se spouštěčům, a když to není možné, zvládnání spouštěčů. Za důležité se považuje rychlé zastavení recidivy. Behaviorální terapeuté učí pacienty rozpoznávat tzv. zdánlivě nevýznamná rozhodnutí (např. návštěva rizikového prostředí), což mívá závažné negativní následky. O efektivitě kognitivně-behaviorální terapie svědčí řada prací (např. 6 A, 46 B).

Při skupinové terapii závislostí se často používají výše uvedené techniky, někdy najdou uplatnění i prvky dynamické terapie. Pacienti závislí na alkoholu bývají pasivnější než pacienti s neurózou. Obvyklá je proto větší strukturovanost skupin pro závislé. Terapeut zde bývá aktivnější a přináší podněty. Teprve později, když skupina začne dobře pracovat, se stahuje terapeut do pozadí. Konfrontace nebývá vhodná a nese s sebou riziko recidiv a předčasného odchodu z léčby. Terapie by měla trvat dlouho, často řádově roky. Spíše než léčbu ukončovat, je vhodnější snížit její intenzitu nebo ji převést na vyšší rovinu – déle abstijnující pacienti působí jako prospěšné pozitivní modely pro nováčky, někdy i jako laičtí terapeuté. Podrobnější informace o psychoterapii závislostí v češtině viz např. 39 G. Léčba závislostí prochází třemi stadii, z nichž každé může trvat jeden rok i déle. V prvním stadiu je vhodné klást důraz na udržení abstinence. Ve druhém stadiu pracuje pacient především s psychologickými, rodinnými a sociálními problémy. Ve třetím stadiu pak dále využívá své nadání a rozvíjí osobnost. Trvání jednotlivých stadií je ale individuální a hranice mezi nimi neostře.

Rodinná terapie a manželská terapie patří k efektivním postupům (např. 16 B, 43 F). Lze ji integrovat s dalšími postupy. Např. podávání disulfiramu nebo návštěvy setkání Anonymních alkoholiků mohou být součástí terapeutického kontraktu při rodinné terapii.

Terapeutické komunity pro závislé na psychoaktivních látkách k dlouhodobému pobytu a střednědobé programy ústavní léčby s prvky terapeutické komunity představují efektivní léčebnou modalitu (např. 37 B). Délka pobytu v terapeutické komunitě koreluje s pozitivními výsledky léčby. Dlouhodobá léčba je vhodná zejména u pokročilých forem závislosti a u pacientů v nestabilní sociální situaci. Čím kratší je rezidenční léčba, tím důležitější je následné soustavné a intenzivní ambulantní doléčování.

Svépomocné organizace typu Anonymní alkoholici (Alcoholics Anonymous). Dlouhodobá spolupráce s touto organizací snižuje riziko recidiv. Kombinace s jinými formami léčby je vhodná. Na stejných principech pracuje i organizace Anonymní narkomané (Narcotics Anonymous). Tam, kde tato organizace nepůsobí, chodí závislí na opiátech i jiných drogách do skupin Anonymních alkoholiků. Používá se i příprava na účast v organizaci Anonymní alkoholici za pomoci profesionálů. Jen do roku 1999 bylo publikováno nejméně 21 kontrolovaných studií včetně některých randomizovaných, týkajících se efektivity Anonymních alkoholiků (např. 28 E, 41 G, 45 B).

Poradenství, relevantní informace, sociální pomoc tvoří prospěšnou součást léčebných programů včetně programů substituční léčby. Kromě praktické užitečnosti poradenství se navíc posiluje terapeutický vztah, protože pacient cítí, že léčba zahrnuje i pomoc v oblastech, které on považuje za důležité.

Relaxační techniky, jóga a další nefarmakologické způsoby zvládnání stresu a úzkosti jsou zvláště užitečné tam, kde stres a úzkost komplikují léčbu závislosti (40 G, 51 C).

Tělesná cvičení nebo práce přiměřené intenzity. Mírni se tak úzkosti a lehké nebo středně těžké deprese a vytváří zdravější životní styl. Nepoužívá se jako izolovaná intervence, ale jako užitečná součást komplexní léčby. Nověji se objevily i zprávy o příznivém vlivu tělesné aktivity na kognitivní funkce (58 C), což je při léčbě závislosti prospěšné.

Farmakoterapie při léčbě závislostí na psychoaktivních látkách

S výjimkou substituční léčby či léčby odvykacího stavu se vyhýbáme návykovým lékům, zejména benzodiazepinům, s ohledem na riziko závislosti na nich. U řady pacientů bývá vhodné podávat

PSYCHIATRIE

vitaminy skupiny B, zejména thiamin a vitamin B12 vzhledem k častým karencím, makrocytární anémii a alkoholové polyneuropatii. Podpůrná medikace navíc pomáhá upevnit terapeutický vztah a udržet kontakt s pacientem. Tam, kde jsou nutná psychofarmaka, volíme, pokud možno, léky, které nevstupují do závažných interakcí s alkoholem a jinými látkami a nezhoršují funkci jater.

Postupy „harm reduction“ (mírnění škod)

Kde není dočasně nebo dlouhodobě možná léčba orientovaná k abstinenci, se používají postupy typu „harm reduction“ s cílem snížit zdravotní i sociální rizika (40 G). Může se jednat o výměnu materiálu, používaného k injekční aplikaci drog, o poskytování dezinfekce, testování na infekční nemoci přenášené krví, potravinové doplňky, hygienický servis, zdravotní výchovu. Někdy se do této kategorie postupů řadí i substituční léčba.

Léčba závislosti na specifických látkách

Některé specifické rysy léčby závislosti na alkoholu

Psychoterapie, psychosociální intervence

Při léčbě závislosti na alkoholu hrají tyto postupy klíčovou roli. Ve velké randomizované klinické studii MATCH (46 B) byly porovnávány tři koncepčně rozdílné terapeutické přístupy – posilování motivace (MET), příprava na účast v organizaci Anonymních alkoholiků (TSF) a kognitivně-behaviorální terapie (KBT). Mezi jednotlivými přístupy nebyly zaznamenány zásadní rozdíly z hlediska počtu prosperujících pacientů. Rozdíly byly zaznamenány ve spektru jednotlivých typů pacientů. Závislí s velmi vysokou spotřebou alkoholu a výraznou somatickou komorbiditou vykazovali lepší výsledky při použití KBT a TSF. U nich byly skupinové terapie častější než u MET. MET vykazovala lepší výsledky u pacientů s agresivním chováním a hostilnými projevy při vstupu do léčby. U pacientů s duálními poruchami (úzkostná porucha, deprese) byla neúčinnější KBT. TSF byla neúčinnější u pacientů se sociogenními vzorci abúzu alkoholu, u kterých hrála významnou roli pijácká parta. Všechny tři typy terapií vykazovaly vyšší účinnost při kombinaci s farmakoterapií.

Anonymní alkoholici

Tato svépomocná organizace soustavně působí i v České republice (viz www.sweb.cz/aacesko). Používá se i příprava na účast v organizaci Anonymní alkoholici prováděná profesionály (46 B), podrobněji viz výše.

Farmakologická léčba závislosti na alkoholu

Při léčbě závislosti na alkoholu má farmakoterapie podpůrný význam, není metodou první volby. Za neúčinnější se považuje naltrexon (1 A), acamprosat (34 A) a disulfiram podávaný pod dohledem zdravotníka (např. 18 F).

Anticravingové léky, antidipsotropika (acamprosat, naltrexon) obecně

Jedná se léky snižující craving (bažení) po alkoholu. Na základě metaanalýz (53 F) se uvádí, že s roč-

PSYCHIATRIE

ním odstupem se za pomoci anticravingové medikace zvýší počet abstinujících o 9 %. Z tohoto je zřejmé, že na anticravingové léky nelze spoléhat jako na jedinou léčbu, ale jejich podávání je nutno kombinovat s jinými postupy. V případě recidivy se nedoporučuje anticravingové léky vysazovat, protože usnadňují zastavení recidivy. Při porovnání efektivity obou preparátů vyšel naltrexon jako efektivnější (1 A), kombinace naltrexonu a acamprostatu je možná, ale v praxi se vzhledem k vysoké ceně takové léčby pro pacienta prakticky nepoužívá.

Naltrexon

Je to kompetitivní antagonist opiatů, zmírňuje euforické pocity způsobené uvolněním endorfinů po požití alkoholu. Uvádí se, že ve srovnání s placebem významně snižuje počet relapsů, počet dnů s porušením abstinence, množství vypitého alkoholu a podle některých studií i craving. **Indikace:** K mírnění cravingu (bažení) po alkoholu u závislých. **Kontraindikace:** Těžká porucha funkce jater a ledvin, akutní hepatitida, užívání opioidních analgetik, pozitivní toxikologické vyšetření na opioidy, akutní odvykací příznaky po opioidech. **Dávkování:** Obvyklá dávka je jedna tableta (50 mg) 1x denně, nejkratší doporučená délka léčby jsou tři měsíce. Horní hranice délky podávání nebyla stanovena.

Acamprosat

Acamprosat má strukturu podobnou aminokyselinovým neuromediátorům jako taurin nebo GABA. Stimuluje inhibiční GABAergní mediaci a antagonizuje působení excitačních aminokyselin, zvláště glutamátu. Užívá se k mírnění cravingu (bažení) po alkoholu u závislých. O efektivitě acamprostatu svědčí kontrolované studie (např. 34 A), objevil se ale i negativní nález (1 A). **Dávkování:** U osob nad 60 kg šest tablet po 333 mg denně ve třech dávkách (2-2-2), u osob pod 60 kg čtyři tablety denně ve třech dávkách (2-1-1). Doporučená doba léčení je jeden rok.

Disulfiram

Používá se již od roku 1948 (52 G), dosud je však např. v USA údajně nejčastěji užívaným preparátem při léčbě závislosti na alkoholu (25 G). Supervidované podávání disulfiramu se překvapivě ukázalo jako účinnější než podávání naltrexonu (13 A). **Indikace:** Disulfiram je vhodný pouze tam, kde závislý na alkoholu usiluje o abstinenci. Preparát může pomoci překonat stereotypy a pijácké rituály a v kombinaci s psychoterapií usnadnit vytvoření nových vzorců chování. Nesupervidované podávání disulfiramu, při kterém dostane pacient preparát domů, je neefektivní. Pro efektivitu léčby disulfiramem je nutné, aby léčba disulfiramem probíhala pod odborným dohledem a byla součástí širší léčebné strategie (22 F, 24 F). Příkladem komplexního přístupu je včlenění léčby disulfiramem do terapeutického kontraktu při rodinné terapii (43 F). K dispozici jsou údaje o kombinaci disulfiramu s acamprostatem, výsledky ve skupině, léčené touto kombinací léků, byly lepší než při monoterapii (7 A). **Dávkování:** 1. den 800 mg, 2. den 600 mg, 3. den 400 mg, 4. a 5. den po 200 mg, dále se podává 100–200 mg/den. Týdenní dávka 800–1600 mg se obvykle podává ve dvou dávkách během týdne. K nižším (obvykle polovičním) dávkám se často sahá u pacientů s různými zdravotními komplikacemi, u žen a u lidí s nízkou hmotností. Disulfiram se obvykle podává po dobu jednoho roku, lze se však s pacientem dohodnout na době kratší, a naopak lze disulfiram podávat déle. Lze ho také znovu nasadit v případě krizí a nebezpečí recidiv. Horní hranice délky podávání nebyla stanovena.

PSYCHIATRIE

Některé specifické rysy léčby závislosti na opioidech

Psychoterapie, psychosociální intervence

Používá se rodinná terapie nejčastěji s rodiči (6 B), skupinová terapie (51 C), kognitivně-behaviorální postupy (16 C), terapeutické komunity (4 B). Mnohaměsíční pobyt v terapeutické komunitě a následné dlouhodobé doléčování jsou u řady chronických závislých na heroinu plně indikované.

Substituční léčba obecně

V České republice je substituční léčba upravena zákonem č. 379/2005 Sb. a dalšími předpisy (55). Při zahájení substituční léčby jakoukoliv látkou je lékař povinen sdělit tuto skutečnost Národnímu registru uživatelů lékařsky indikovaných substitučních látek.

Metadon

Existují četné práce dokládající efektivnost metadonové substituce s ohledem na abstinenci od heroinu, trestnou činnost a sociální situaci (např. 5 G, 15 C). **Indikace:** Hlavní indikací pro použití metadonu je substituční léčba, kdy se podává jako relativně bezpečnější náhradní látka pacientům závislým na opiátech, kteří nejsou schopni nebo ochotni podstoupit léčbu orientovanou k abstinenci bez medikace. **Kontraindikace:** Metadon se nehodí k léčení počínajících závislostí nebo pacientů, kteří s opiáty teprve experimentují. Nehodí se ani pro pacienty, kde je indikovaná léčba orientovaná k abstinenci bez medikace. Nesmí se podávat u pacientů závislých na jiných skupinách drog, než jsou opioidy. U kombinovaných závislostí může být jeho podávání riskantní. Kombinace metadonu s jinými návykovými látkami včetně alkoholu zvyšuje riziko letální intoxikace např. v důsledku útlumu dechového centra. Kontraindikací může být i zneužívání substitučního programu v anamnéze (např. prodej substituční látky na černém trhu nebo prodej návykových látek klientům substitučního programu). U kombinované závislosti (např. heroin a benzodiazepiny či heroin a alkohol) je třeba zvážit riziko letální intoxikace při kombinaci metadonu a jiné látky. Kontraindikací je také neschopnost přestat užívat ilegální návykové látky navzdory dostatečně vysoké dávce substituční látky, blízké uvěznění (není-li ve vězení dostupný substituční program), nižší věk (16 let) a těžké jaterní poškození. Rizika má metadon i u bronchiálního astmatu a při nedostatečné expektoraci. Opatrnosti je také třeba u epilepsie, vysoké dávky opioidů potencují záchvatovou pohotovost. Některé kontraindikace jsou relativní, je třeba také brát v úvahu i rizika neposkytnutí substituční léčby. **Rámec podávání:** Dosud pouze v Centrech metadonové substituce (v r. 2005 v ČR deset center). Zařízení poskytující metadonovou léčbu musí být schopno zajišťovat odběry moči na toxikologická vyšetření. Je výhodné, jestliže má k dispozici i dechový analyzátor na alkohol. Metadonovou léčbu je správné spojovat s dalšími léčebnými aktivitami jako s individuální psychoterapií, rodinnou terapií, socioterapií, nácvikem sociálních dovedností, pracovní rehabilitací atd. **Průběh metadonové substituce a dávkování:** Začíná se podle stupně závažnosti dávkou 5–10 mg u pacientů na nižších dávkách heroinu až k 20–40 mg u pacientů na vysokých dávkách heroinu. Vzhledem k tomu, že dávku opiátů, kterou pacient přijímal, nemusí být snadné odhadnout, doporučuje se ponechat pacienta 1–2 hodiny po první dávce pod odborným dohledem. Dávka se postupně zvyšuje o 5 až 10 mg na individuální udržovací dávku. Ta se může u některých pohybovat kolem 20–50 mg, častěji přesahuje 60 mg nebo i 100 mg. Velikost dávky je správné s pacientem konzultovat a informovat ho, že detoxifikace z vysokých dávek je delší a obtížnější.

PSYCHIATRIE

Buprenorfin

Oproti metadonu je bezpečnější (např. nižší riziko otrav), některým pacientům, které se daří stabilizovat na metadonu, však nemusí buprenorfin vyhovovat. Jedná se o účinný postup (20 A). **Indikace:** Podobné jako u metadonu. **Dávkování:** Zahajovací dávka se pohybuje v rozmezí 0,8–4 mg; podává se v jedné denní dávce. Dávka se progresivně zvyšuje v závislosti na klinickém účinku, nemá překročit maximální denní dávku 32 mg (stropový efekt, jsou však údaje o efektivní léčbě při dávkách až 50 mg/den), obvykle se podává dávka nižší, např. 8 nebo 16 mg. Podává se zásadně sublinguálně. Tableta se musí ponechat pod jazykem, dokud se nerozpustí, což trvá cca 5–10 minut. Vysazování se děje postupně podle klinického stavu. **Komplikace:** Rozdrcené tablety buprenorfinu se často zneužívají nitrožilně. Aby se tomu předešlo, v USA se k detoxifikaci i substituci používá téměř výlučně kombinace buprenorfinu s naloxonem, jehož nitrožilní aplikace nemá euforizující efekt. V ČR není tento kombinovaný preparát stále registrován (rok 2006).

Naltrexon

Jedná se o specifického antagonistu opioidů s dlouhodobým účinkem. V této **indikaci** se podává při k abstinenci zaměřené na léčbu u dobře spolupracujících pacientů závislých na opioidech ve stabilní situaci, tedy u relativně úzké podskupiny. Tato léčba do značné míry eliminuje efekt opiátů (40 G). Naltrexon se dobře vstřebává ve střevě, lze ho podávat per os a působí často 72 hodin s maximem 24–48 hodin po podání. Vysazení naltrexonu není spojeno s odvykacími příznaky. **Kontraindikacemi** jsou těžké jaterní poruchy, akutní hepatitis, trvající silná tělesná závislost na opioidech. Kombinace naltrexonu s tlumivými antipsychotiky je nevhodná. **Nežádoucí účinky:** Viz výše, kromě toho u závislých pacientů na vysokých dávkách opioidů vyvolává naltrexon prakticky neléčitelný odvykací stav po opiátech, proto se před nasazením nejprve aplikuje naloxon, který působí stejně, ale podstatně kratší dobu. Až když se po aplikaci naloxonu neobjeví odvykací stav, je možné nasadit naltrexon. Dalším problémem je situace, kdy léčený naltrexonem chce „přebít“ efekt naltrexonu vyšší dávkou heroinu, což může vést ke smrtelnému předávkování. **Zásady léčby naltrexonem:** Léčba se plánuje po detoxifikaci (tj. cca 5 dní po poslední dávce krátkodobě působících opioidů jako heroin nebo 7–10 dní po posledním podání metadonu). Zahajuje se naloxonovým testem. Podává se podle hmotnost 1–3 ampule naloxonu po 0,4 mg. V případě pozitivního testu (tedy při odvykacích potížích po naloxonu) je třeba s nasazením naltrexonu vyčkat alespoň 24 hodin. Při negativním naloxonovém testu se podá 25 mg naltrexonu (půl tbl.) a pacient se ponechá půl hodiny pod dohledem. Jestliže nedojde během hodiny k odvykacím příznakům, podá se dalších 25 mg. Pak se přechází na dávku 50 mg denně. Po 1–2 týdnech se zvyšuje na dávku 100–150 mg 3x týdně, souběžně probíhá psychoterapie a namátková toxikologická vyšetření. Léčba může probíhat dlouhodobě i ambulantní formou. Recidiva, pokud se jí podaří zastavit, není důvodem k vyřazení z léčby, ale poskytuje materiál, který lze terapeuticky využít.

Některé specifické rysy léčby závislosti na stimulanciích

Psychoterapie

Uplatňují se podobné postupy jako při léčení jiných závislostí: psychodynamická psychoterapie (50 D), posilování motivace (48 B), rodinná terapie jako prostředek, jak zahájit léčbu (30 B), kognitivně-behaviorální terapie (11 A), terapeutický kontrakt (40 G) a contingency management (to využívá např. posilování žádoucího chování, za negativní toxikologické vyšetření dostává pacient pou-

PSYCHIATRIE

kázku na vhodné zboží apod. – 47 B). Často se používá podpůrná terapie s kratšími hospitalizacemi (40 G), odpoutání se od drogové subkultury a vytváření bezpečnější sítě sociálních vztahů (40 G). Prospěšný bývá dlouhodobý pobyt v terapeutické komunitě, jestliže je pacient ochoten na tuto možnost přistoupit (o této modalitě viz výše).

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba závislosti na stimulantech není metodou první volby. Uvažuje se o vhodnosti antidepressiv, nebezpečnou komplikací, s níž je třeba počítat, je ovšem interakce mezi podávaným antidepressivem a látkami, které si pacient opatřuje sám (40 G). Objevila se i zpráva o užitečnosti flupenthixol dekanoátu při mírnění cravingu po kokainu v dávkách 10–20 mg za 14 dní (19 B). Flupenthixol dekanoát se ukázal nevhodný u závislosti na alkoholu, kde výsledky léčby dokonce zhoršoval. To vylučuje jeho použití v případech kombinované závislosti na alkoholu. Naopak lze uvažovat o nasazení disulfiramu, který, kromě senzitivizujícího účinku ve vztahu k alkoholu, snižuje craving (bažení) po kokainu (36 B, 11 A).

Některé specifické rysy léčby závislosti na kanabinoidech

Komplikací zde bývají někdy i vleklé psychotické stavy vyžadující léčbu antipsychotiky (40 G). Lze použít postupy, zmiňované výše, jako úpravu životního stylu, kognitivně-behaviorální terapii, rodinnou terapii s rodiči, toxikologické kontroly a sledování. Byla publikována studie o pozitivní efektivitě kognitivně-behaviorální terapie v kombinaci se zmiňovaným postupem „contingency management“ (10 B, jedná se sice o randomizovanou studii, ale izolovanou a u samotné kognitivně-behaviorální terapie se objevily i negativní nálezy).

Některé specifické rysy léčby závislosti na benzodiazepinech

Po vysazování benzodiazepinů se často v zesílené podobě znovu objevují symptomy, pro které byly nasazeny. Obvykle se doporučuje postupné vysazování dávek benzodiazepinů např. v průběhu deseti týdnů. Pacientovi je správné nabídnout alternativní způsoby mírnění úzkosti, např. relaxační techniky nebo tělesná cvičení. Vhodná je kognitivně-behaviorální, případně suportivní psychoterapie, ne ale psychoterapie odkrývací nebo psychoanalytická, aby se v počátcích abstinence nezvyšovala úzkost. Nověji se objevily zprávy o příznivém působení karbamazepinu (14 F), uvažuje se i o antidepressivech, i když jejich efekt někteří zpochybňují (14 F). Léčba těchto závislostí bývá svízelná. Z tohoto důvodu je velmi důležitá prevence a obezřetnost při předepisování benzodiazepinů.

Některé specifické rysy léčby závislosti na tabáku

Nejčastější psychiatrickou komorbiditou u osob závislých na návykových látkách je závislost na tabáku (9). Léčba závislosti na tabáku představuje u osob závislých na alkoholu zároveň strategii prevence relapsu (8 B).

Psychoterapie a režimová doporučení

Osvědčily se postupy již zmiňované jako práce s motivací, kognitivně-behaviorální postupy, relaxace, změna životního stylu (více cvičit, více zeleniny a nestravitelných zbytků, přijímat více nealkoholických nápojů) a skupinová terapie. Relativně specifické postupy zahrnují hluboké dýchání při cravingu (bažení), rozbíjení kuřáckých stereotypů (nekuřit v obvyklou dobu a na oblíbeném místě, cigarety si schovávat, zaměnit značku).

PSYCHIATRIE

Farmakoterapie

Opakovaně byl potvrzen příznivý efekt **nikotinových náhražek** (žvýkačky, náplasti, inhalátor). Denní dávkování činí u kuřáků, kteří kouřili do 25 cigaret denně, až 24 žvýkaček, obvykle 8–12 žvýkaček, po 2 mg. U těch, kdo kouřili 25 cigaret a více za den, se podává dvojnásobná dávka, tedy až 24 žvýkaček po 4 mg. V případě použití nikotinových náhražek u lehkých kuřáků (do 10 cigaret za den) je třeba snížit počáteční dávku. Léčba trvá v případě žvýkaček obvykle 8 až 12 týdnů. Žvýkat je třeba pomalu, aby se nikotin vstřebal v dutině ústní. Nikotinové náhražky lze v indikovaných případech užívat i dlouhodobě. Doplnit účinek náplastí žvýkačkami se doporučuje zejména u silných kuřáků k překonání bažení po tabáku. Pro případ krize je dobré mít žvýkačku u sebe, a to i v případě, že někdo používá nikotinovou náplast. Další možností je **bupropion** (57 A). Bupropion se podává v dávce 150 mg 1x denně, od 4. dne 150 mg 2x denně, v době, kdy pacient ještě kouří. Desátý den podávání bupropionu se doporučuje přestat kouřit a v léčbě bupropionem pokračovat nejméně 2–3 měsíce. Pacient by se měl upozornit na možné vedlejší účinky léčby (horečka, bolest na hrudi, astenie, tachykardie, palpitace, vasodilatace, posturální hypotenze, zvýšený krevní tlak, prchavý erytém, konvulze, insomnie, tremor, poruchy soustředění, cefalgie, závratě, deprese, zmatenost, agitovanost, anxieta, podrážděnost, agresivita, anorexie, sucho v ústech, gastrointestinální poruchy, nauzea, abdominální bolesti, obstipace, přecitlivělost, artralgie, myalgie, tinitus, poruchy vidění a chuti). Bupropion se ukázal účinnější než nikotinové náplasti, kombinace obou přípravků však účinnost zvýšila (26 B). Při léčbě závislosti na tabáku je časté kombinování různých postupů, podrobněji viz např. (29 G).

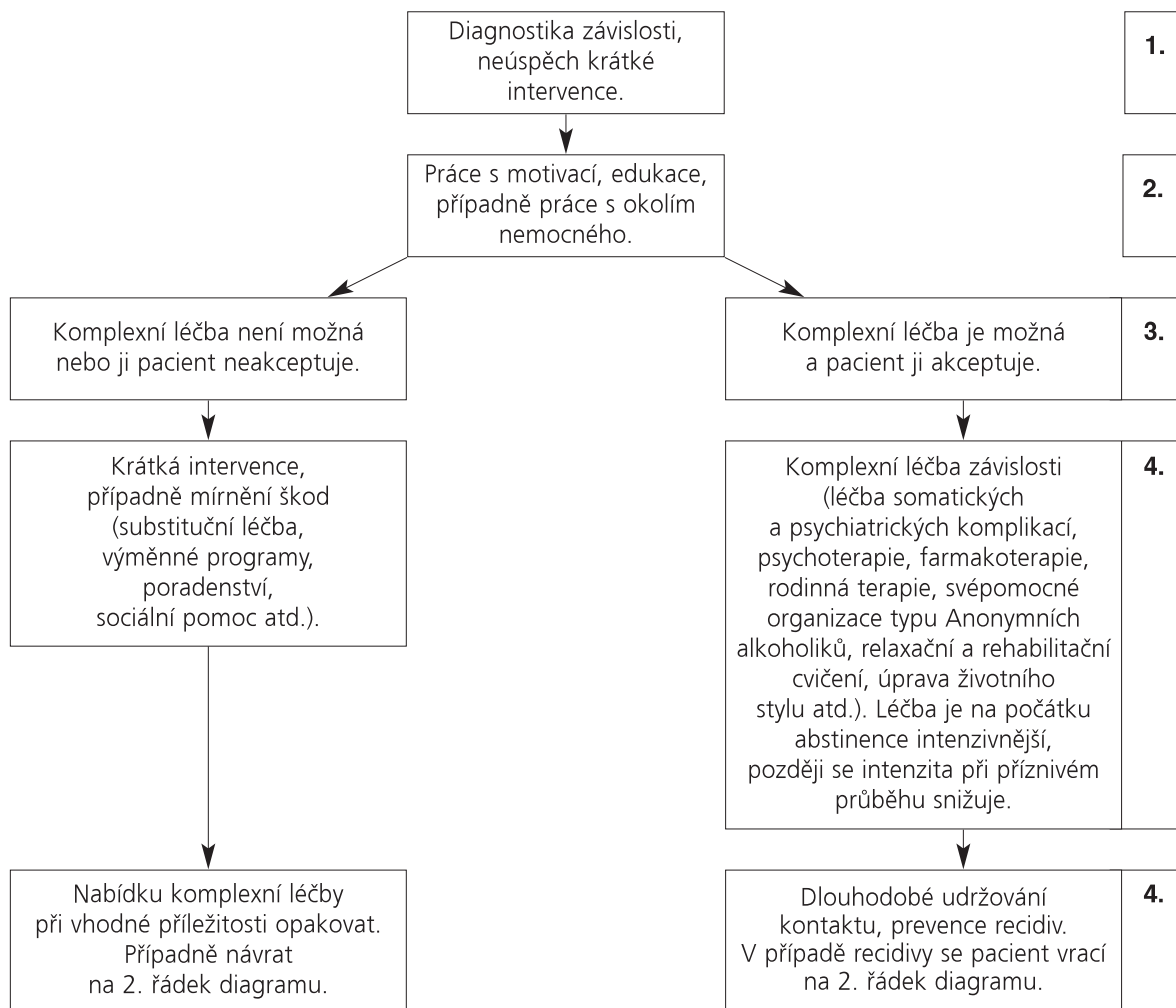
Mezi léky 2. linie u závislosti na tabáku se řadí zejména **nortriptylin**. Ten se v této indikaci používá zřídka, patrně s ohledem na časté vedlejší účinky a nebezpečné interakce s alkoholem. Výhodou je nízká cena. Na rozdíl od nortriptylinu nejsou antidepresiva SSRI v této indikaci účinná (23 F). V USA se používá ještě clonidin.

Některé specifické rysy léčby závislosti na organických rozpouštědlech

Většinou se jedná o děti a dospívající, proto je podstatnou součástí léčby rodinná terapie s rodiči. Pacientovi i okolí je třeba poskytovat relevantní informace o riziku těchto látek a o tom, jak rizika mírnit. Lze využívat i posilování motivace, kognitivně-behaviorální a relaxační techniky i další výše uvedené postupy. Užitečná bývá intervence, pomáhající překonat specifický problém či znevýhodnění (např. nedostatek sociálních dovedností, nevhodná síť sociálních vztahů, životní styl a trávení volného času). Doporučují se toxikologické kontroly a sledování. Literatura o zneužívání organických rozpouštědel se týká především epidemiologie, v oblasti léčby je překvapivě chudá (40 G).

PSYCHIATRIE

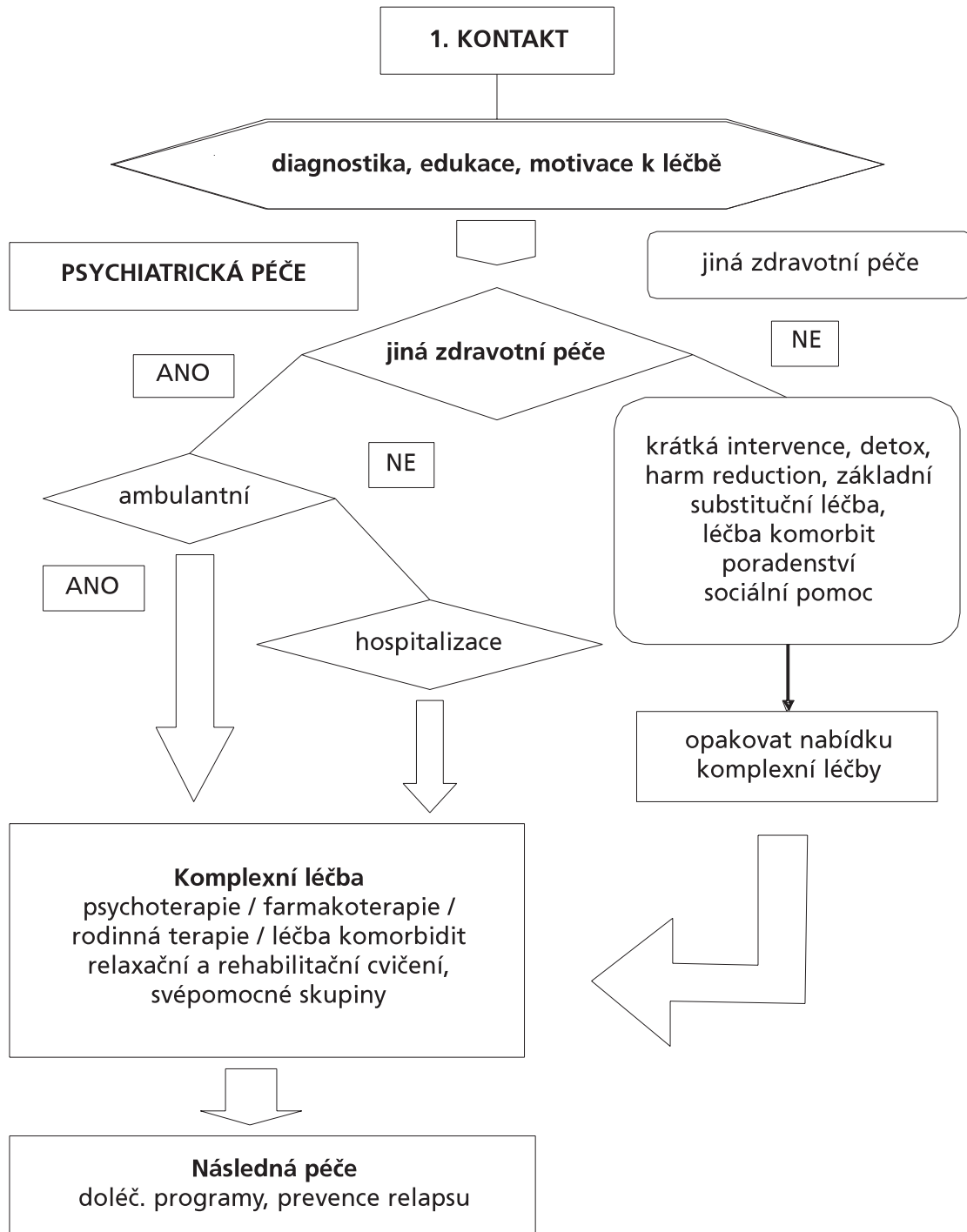
Doporučený postup při léčbě závislosti (alternativa k následujícímu)



PSYCHIATRIE

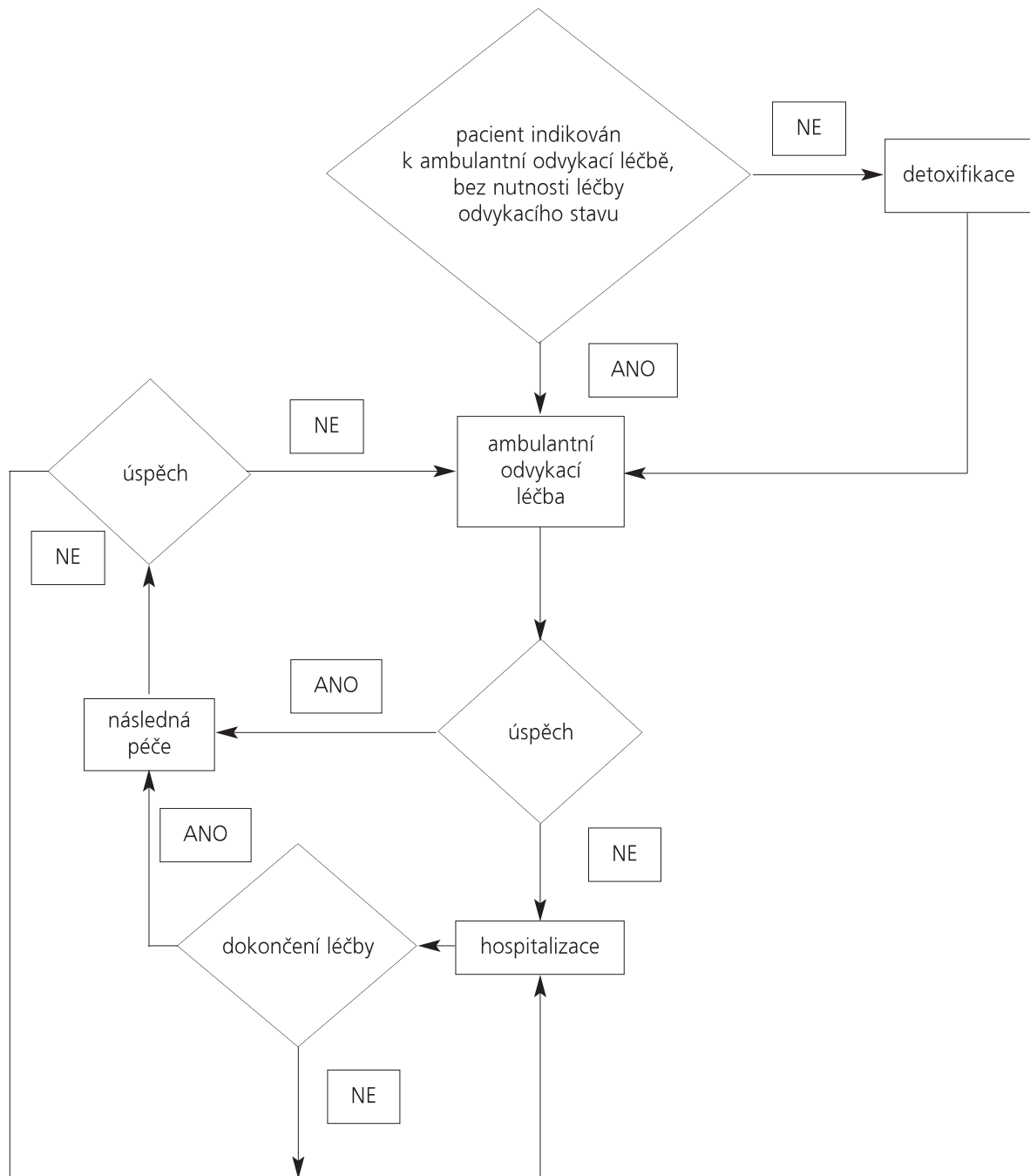
Algoritmus komplexní léčby závislosti na psychoaktivních látkách

Závislost na psychoaktivních látkách – léčba



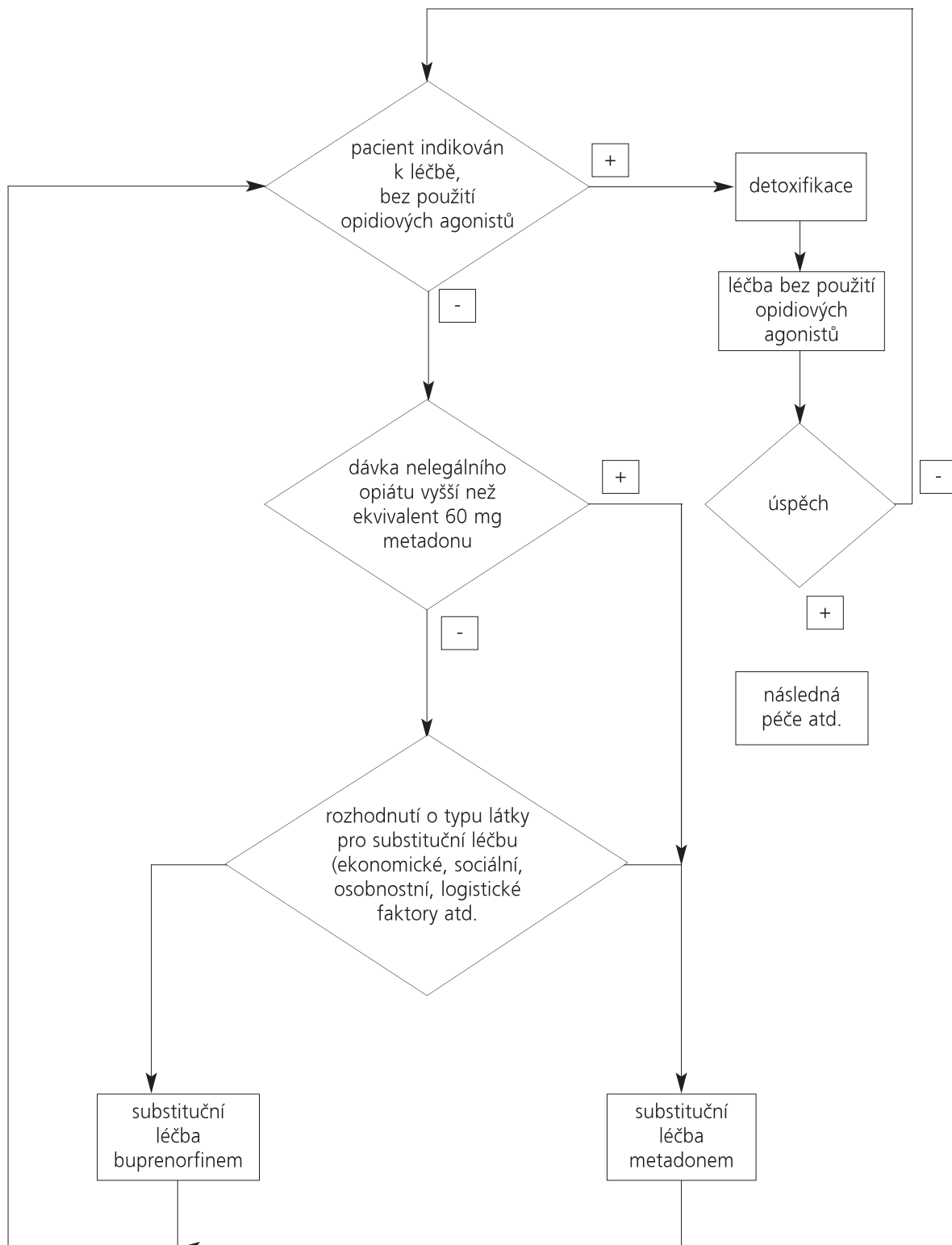
PSYCHIATRIE

Algoritmus pro odvykací (k abstinenci orientovanou) léčbu závislosti na psychoaktivní látce



PSYCHIATRIE

Algoritmus pro substituční léčbu závislosti na opioidech



PSYCHIATRIE

Literatura

1. Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A. et al.: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2003–2017.
2. Athen, D.: Comparative investigation of chlormethiazole and neuroleptic agents in the treatment of alcoholic delirium. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986; 329: 167–170.
3. Babor, T., DelBoca, F. (eds): *Project MATCH: The Book.* Cambridge University Press 2002; 292.
4. Bale R. N., Van Stone W. W., Kuldau, J. M., Engelsing, T. M., Elashoff, R. M., Zarcone, V. P. Jr.: Therapeutic communities vs methadone maintenance. A prospective controlled study of narcotic addiction treatment: design and one-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry.* 1980; 37: 179–193
5. Ball, J. C., Ross, A.: *The effectiveness of methadone maintenance treatment.* New York: Springer-Verlag 1991; 1200.
6. Barrowclough, C., Haddock, G., Tarrier, N., Lewis, SW., Moring, J., O'Brien, R., Schofield, N., McGovern, J.: Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1706–713.
7. Besson, J., Aeby, F., Kasas, A., Leher, P., Potgieter, A.: Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: A controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998; 22: 573–579.
8. Bobo, J. K., McIlvain, H., Lando, H., et al.: Effect of smoking cessation counseling on recovery from alcoholism: findings from a randomized community intervention trial. *Addiction* 1998; 93: 877–887.
9. Breslau, N.: Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet* 1995; 25: 95–101.
10. Budney, A. J., Moore, B. A., Rocha, H. L., Higgins, S. T.: Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol.* 2006; 74: 307–316.
11. Carroll, K. M., Fenton, L. R., Ball, S. A., Nich, C., Frankforter, T. L., Shi, J., Rounsaville, B. J.: Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 264–272.
12. Connors, G. J., Donovan, D. M., DiClemente, C. C.: *Substance abuse treatment and the stages of change.* New York: Guilford Press 2001; 274.
13. De Sousa, A., De Sousa, A.: A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2004; 39(6): 528–531.
14. Denis, C., Fatseas, M., Lavie, E., Auriacombe, M.: Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005194
15. Dolan, K. A., Shearer, J., White, B., Zhou, J., Kaldor, J., Wodak, A. D.: Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction* 2005; 100: 820–828.
16. Fals-Stewart, W., O'Farrell, T. J.: Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 432–442.
17. Flynn, P. M., Kristiansen, P. L., Porto, J. V., Hubbard, R. L.: Costs and benefits of treatment for cocaine addiction in DATOS. *Drug Alcohol Depend* 1999; 57: 167–174.
18. Garbutt, J. C., West, S. L., Carey, T. S., et al.: Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999; 281: 1318–1325.
19. Gawin, F. H., Allen, D., Humblestone, B.: Outpatient treatment of 'crack' cocaine smoking with flupenthixol decanoate. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 322–325.
20. Giacomuzzi, S., Kemmler, G., Ertl, M., Riemer, Y.: Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. *Subst Use Misuse* 2006; 41: 223–244.
21. Gibson, A. E., Doran, C. M., Bell, J. R., Ryan, A., Lintzeris, N.: A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. *Med J Aust.* 2003 Jul 7; 179(1): 38–42.
22. Hughes, J. C., Cook, C. CH.: Efficacy of disulfiram: A review of outcome studies. *Addiction* 1997; 92: 381–395.
23. Hughes, J., Stead, L., Lancaster, T.: Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000031
24. Chick, J., Gough, K., Falkowski, W., Kershaw, P., Hore, B., Mehta, B., Ritson, B., Ropner, R., Torley, D.: Disulfiram treatment of alcoholism. *British Journal of Psychiatry* 1992, 161: 84–89.
25. Johnson, B. A., Ruiz, P., Galanter, M. (eds): *Handbook of clinical alcoholism treatment.* Lippincot Williams&Wilkins 2003; 316.
26. Jorenby, D.E., Leischow, S. J., Nides, M. A. et al.: A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 685–691.
27. Kelley, M. L., Fals-Stewart, W.: Couples versus individual-based therapy for alcohol and drug abuse: effects on children's psychosocial functioning. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 417–427.
28. Kownacki, R. J., Shadish, W. R.: Does Alcoholics Anonymous work? The results from a meta-analysis of controlled experiments. *Subst Use Misuse* 1999; 34: 1897–1916.
29. Králíková, E., et al.: Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Časopis lékařů českých* 2005; 144: 327–333.
30. Landau, J., Stanton, M. D., Brinkman-Sull, D., Ikle, D., McCormick, D., Garrett, J., Baciewicz, G., Shea, R. R., Browning, A., Wamboldt, F.: Outcomes with the ARISE approach to engaging reluctant drug and alcohol-dependent individuals in treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2004;30:711–748.

PSYCHIATRIE

31. Leshner, A. Science-based views of drug addiction and its treatment. *JAMA* 1999; 282: 1314–1316.
32. Lowinson, J. H., Ruiz, P., Millman, R. B., Langrod, J. B. (eds): *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins 2005; 1200.
33. Marques, A. C., Formigoni, M. L.: Comparison of individual and group cognitive behavioral therapy for alcohol and/or drug dependent patients. *Addiction* 2001; 96: 835–846.
34. Mason, B. J., Goodman, A. M., Chabac, S., Lehert, P.: Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 383–393.
35. Mayo-Smith, M. F., Beecher, L. H., Fischer, T. L., Gorelick, D. A., Guillaume, J. L., Hill, A., Jara, G., Kasser, C., Melbourne J.: Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004 12; 164: 1405–1412.
36. McCance-Katz, E. F., Kosten, T. R., Jatlow, P.: Chronic disulfiram treatment on intranasal cocaine administration: initial results. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 540–543.
37. Morral, A. R., McCaffrey, D. F., Ridgeway, G.: Effectiveness of community-based treatment for substance-abusing adolescents: 12-month outcomes of youths entering phoenix academy or alternative probation dispositions. *Psychol Addict Behav* 2004, 18: 257–268.
38. Mundt M. P.: Analyzing the costs and benefits of brief intervention. *Alcohol Res Health* 2006; 29: 34–36.
39. Nešpor, K.: Návykové chování a závislost. Praha, Portál, 2003; 152.
40. Nešpor, K.: Návykové nemoci. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C. (eds): *Postupy v léčbě psychických poruch*. Academia Medica Pragensia 2004; 19–45.
41. Nešpor K.: Organizace Anonymní alkoholici představuje efektivní pomoc závislým. *Alkoholismus a drogové závislosti* 2002; 37: 167–175.
42. Ntais, C., Pakos, E., Kyzas, P., Ioannidis, J. P.: Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD005063.
43. O'Farrell, T. J. F., Fals-Stewart W.: Family-involved alcoholism treatment. An update. *Recent Dev Alcohol* 2001; 15: 329–356.
44. Olfson, M., Marcus, S.C., Druss, B., et al. National trends in the outpatient treatment of depression. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 203–209.
45. Ouimette, P. C., Finney, J. W., Moos R. H.: Twelve-step and cognitive-behavioral treatment for substance abuse: A comparison of treatment effectiveness. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 230–240.
46. Project MATCH Research Group: Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol* 1997; 58: 7–29.
47. Rawson, R. A., McCann, M. J., Flammio, F., Shoptaw, S., Miotto, K., Reiber, C., Ling, W.: A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction* 2006; 101: 267–274.
48. Rohsenow, D.J., Monti, P. M., Martin, R. A., Colby, S. M., Myers, M. G., Gulliver, S. B., Brown, R. A., Mueller, T. I., Gordon, A., Abrams, D. B. Motivational enhancement and coping skills training for cocaine abusers: effects on substance use outcomes. *Addiction*. 2004; 99: 862–874.
49. Rosenblum, A., Magura, S., Kayman, D.J., Fong, C. Motivationally enhanced group counseling for substance users in a soup kitchen: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2005; 80: 91–103.
50. Schiffer, F.: Psychotherapy of nine successfully treated cocaine abusers: techniques and dynamics. *J Subst Abuse Treat*. 1988; 5: 131–137.
51. Shaffer, H. J., LaSalvia, T. A., Stein, J. P.: Comparing Hatha yoga with dynamic group psychotherapy for enhancing methadone maintenance treatment: a randomized clinical trial. *Altern Ther Health Med*. 1997; 3: 57–66.
52. Skála, J.: (ed): *Závislost na alkoholu a jiných drogách*. Avicenum 1987; 14.
53. Slattery, J., Chick, J., Cochrane, M. et al.: *Prevention of relapse in alcohol dependence*. Health Technology Assessment Report 3. Glasgow: Health Technology Board for Scotland 2003; 228.
54. Soyka, M., Schmidt, F., Schmidt, P.: Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of tiapride/carbamazepine: additional evidence. *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39: 30–34.
55. Standard substituční léčby. *Věstník MZ ČR*, částka 6/2000, částka 4/2001, substituční léčby se týká i *Věstník MZ ČR*, částky 6/2000, 4/2001, 4/2001, 5/2000 a vyhláška 304/1998 Sb.
56. Švestka, J.: Nová psychofarmaka: Acamprosate – anticravingové (antidipsotropní) antialkoholikum *Psychiatrie* 1999; 3: 259–264.
57. Tonnesen, P., Tonstad, S., Hjalmarsen, A., Leborgy, F., Van Spiegel, P. I., Hider, A., Sweet, R., Townsend, J. A.: Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254: 184–192.
58. Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. E., Breteler, M. M. B., Ware, J. H. Grodstein, F.: Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women. *JAMA*. 2004; 292: 1454–1461.