

Substance Use Disorders: A Comprehensive Update of Classification, Epidemiology, Neurobiology, Clinical Aspects, Treatment and Prevention

VOLKOW, N. D., BLANCO, C.

US National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, USA

Citation | VOLKOW, N. D., BLANCO, C. Ucelený souhrn aktuálních poznatků z oblasti klasifikace, epidemiologie, neurobiologie, klinických aspektů, léčby a prevence poruch souvisejících s užíváním návykových látek. *Adikt. prevent. léčeb. praxi.* 2024, **7**(1), 8–40; <https://doi.org/10.35198/APLP/2024-001-0001>. From the original VOLKOW, N. D., BLANCO, C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. *World Psychiatry.* 2023, **22**(2), 203–229; <https://doi.org/10.1002/wps.21073>.

Summary | Substance use disorders (SUDs) are highly prevalent and exact a large toll on individuals' health, well-being, and social functioning. Long-lasting changes in brain networks involved in reward, executive function, stress reactivity, mood, and self-awareness underlie the intense drive to consume substances and the inability to control this urge in a person who suffers from addiction (moderate or severe SUD). Biological (including genetics and developmental life stages) and social (including adverse childhood experiences) determinants of health are recognized factors that contribute to vulnerability for or resilience against developing a SUD. Consequently, prevention strategies that target social risk factors can improve outcomes and, when deployed in childhood and adolescence, can decrease the risk for these disorders. SUDs are treatable, and evidence of clinically significant benefit exists for medications (in opioid, nicotine and

alcohol use disorders), behavioral therapies (in all SUDs), and neuromodulation (in nicotine use disorder). Treatment of SUDs should be considered within the context of a Chronic Care Model, with the intensity of intervention adjusted to the severity of the disorder and with the concomitant treatment of comorbid psychiatric and physical conditions. Involvement of health care providers in detection and management of SUDs, including referral of severe cases to specialized care, offers sustainable models of care that can be further expanded with the use of telehealth. Despite advances in our understanding and management of SUDs, individuals with these conditions continue to be stigmatized and, in some countries, incarcerated, highlighting the need to dismantle policies that perpetuate their criminalization and instead develop policies to ensure support and access to prevention and treatment.

Keywords | Substance use disorders – Addiction – Brain networks – Social determinants of health – Risk factors – Prevention – Treatment – Chronic care model – Stigma

Submitted | 4 April 2024

Accepted | 25 June 2024

Translated with kind permission of the author and publisher. Translation Jiří Bareš.

Corresponding author | Nora D. Volkow, US National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, USA

vdrajendra@wiley.com

Ucelený souhrn aktuálních poznatků z oblasti klasifikace, epidemiologie, neurobiologie, klinických aspektů, léčby a prevence poruch souvisejících s užíváním návykových látek

VOLKOW, N. D., BLANCO, C.

US National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, USA

Citace | VOLKOW, N. D., BLANCO, C. Ucelený souhrn aktuálních poznatků z oblasti klasifikace, epidemiologie, neurobiologie, klinických aspektů, léčby a prevence poruch souvisejících s užíváním návykových látek. *Adikt. prevent. léčeb. praxi.* 2024, **7**(1), 8–40; <https://doi.org/10.35198/APLP/2024-001-0001>. From the original VOLKOW, N. D., BLANCO, C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. *World Psychiatry.* 2023, **22**(2), 203–229; <https://doi.org/10.1002/wps.21073>.

Souhrn | Poruchy související s užíváním návykových látek (dále též „adiktologické poruchy“) jsou hojně rozšířeným jevem, který má závažné dopady na zdraví, duševní pohodu a sociální fungování lidí. Základem intenzivní potřeby konzumovat návykové látky a neschopnosti kontrolovat toto puzení u závislé osoby (trpící některou z adiktologických poruch střední až vysoké závažnosti) jsou dlouhodobé změny v mozkových drahách ovlivňujících systém odměny, exekutivní funkce, reaktivitu na stres, náladu a sebeuvědomění. Za faktory, jež zvyšují náchylnost k rozvoji adiktologických poruch, nebo naopak zvyšují odolnost proti jejich vzniku, se všeobecně považují biologické (včetně genetiky a vývojových životních fází) a sociální (včetně raných traumat) determinanty zdraví. Pozitivní dopad tak mohou mít preventivní strategie, jež cílí na sociální rizikové faktory, a jsou-li takové postupy uplatňovány v dětství a dospívání, riziko těchto poruch je možné snížit. Adiktologické poruchy lze léčit, přičemž dosavadní poznatky svědčí o klinicky

významném přínosu farmakoterapie (u poruch souvisejících s užíváním opioidů, nikotinu a alkoholu), behaviorálních terapií (u všech adiktologických poruch) a neuromodulace (u poruch způsobených užíváním nikotinu). Na léčbu adiktologických poruch je třeba nahlížet v kontextu modelu péče o chronicky nemocné (Chronic Care Model), kdy je intenzita intervence přizpůsobena závažnosti poruchy a souběžně se provádí léčba komorbidních psychiatrických a somatických stavů. Udržitelné modely péče, jež lze dále rozšiřovat o využívání telemedicíny, nabízí aktivní podíl poskytovatelů zdravotní péče na diagnostice a léčbě adiktologických poruch, včetně zprostředkovávání specializované péče pro závažné případy. Přes veškeré pokroky v našem chápání a léčbě adiktologických poruch jsou osoby, které jimi trpí, nadále stigmatizovány a v některých zemích i vězněny, což poukazuje na potřebu přehodnotit politiky, na nichž je tato kriminalizace založena, a nahradit je politikami, které zajistí podporu a přístup k prevenci a léčbě.

Klíčová slova | Adiktologické poruchy – Závislost – Mozkové dráhy – Sociální determinanty zdraví – Rizikové faktory – Prevence – Léčba – Model péče o chronicky nemocné – Stigmatizace

Došlo do redakce | 4. dubna 2024

Přijato k tisku | 25. června 2024

Přeloženo s laskavým souhlasem autora a vydavatele. Přeložil Jiří Bareš.

Korespondující autor | Nora D. Volkow, US National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, USA

vdrajendra@wiley.com

Po většinu historie byly osoby trpící poruchami souvisejícími s užíváním návykových látek (dále též „adiktologické poruchy“) považovány za jedince s charakterovou vadou nebo morálním deficitem a označovány stigmatizujícími výrazy, z nichž „narkoman“ byl ještě ten slušnější. Pokrok v neurovědách rozšířil naše poznatky o změnách v mozku odpovědných za tento stav a poskytl základ pro klasifikování adiktologické poruchy jako progresivního, chronického, recidivujícího onemocnění, které lze léčit a vyléčit.

Prevalence adiktologických poruch je vysoká a liší se podle zemí a typů užívaných látek (nejvyšší je v případě poruch způsobených užíváním tabáku a alkoholu), ale také podle demografických a socioekonomických charakteristik daných populací. Míra výskytu adiktologických poruch je vyšší u mužů než u žen a vyšší u mladších lidí, přičemž u obou pohlaví se s věkem snižuje¹.

Společenský dopad adiktologických poruch, pokud jde o zdraví a úmrtnost, ekonomiku a kriminalitu, je obrovský a tato situace se podle všeho spíše zhoršuje. Mezi všemi rizikovými faktory spojenými s předčasným úmrtím se pak užívání tabáku a alkoholu řadí na druhé, resp. sedmé místo. Do vysokého podílu na předčasné úmrtnosti se promítá bezprostřední vliv drog v důsledku předávkování i jejich dlouhodobější negativní účinky na zdraví².

V roce 2019 se počet předčasných úmrtí připisovaných kouření odhadoval na 7,7 milionů³, užívání alkoholu na 2,4 miliony⁴ a užívání jiných drog na 550 700^{5,6}. V některých zemích tyto negativní trendy bohužel zesílily. Nejmarkantnější jsou nárůsty ve smrtelných předávkováních návykovými látkami ve Spojených státech, které v posledním desetiletí zaznamenaly raketový vzestup, a ještě dále narostly během covidové pandemie^{7,8}. Odhaduje se, že v roce 2021 došlo v USA k více než 107 000 úmrtím, většinou v souvislosti s opioidy, kdy významnou roli v tomto sehrálo také rozšíření fentanylu na nelegálním drogovém trhu⁹. Podobné trendy (byť méně dramatické) byly zaznamenány v Kanadě a Velké Británii^{10,11}.

Návykové látky přispívají ke vzniku mnoha akutních i chronických onemocnění – včetně infekčních, plicních, metabolických, kardiovaskulárních, psychiatrických a onkologických chorob – a zhoršují jejich průběh a možnosti léčby. Odhady ze studie mapující globální zdravotní zátěž (Global Burden of Disease), která vedle úmrtí zohledňuje také roky ztracené životem s disabilitou, hovoří pro rok 2017 o 30 milionech let ztracených disabilitou v důsledku adiktologických poruch¹². Závažnost dopadu adiktologických poruch zvyšuje jejich raný nástup, chronický či recidivující průběh, spojitost s nižší kvalitou života i dlouhá cesta k remisi.

Negativní dopady těchto stavů dále umocňují stigmatizace a diskriminace osob s adiktologickými poruchami, kriminalizace užívání návykových látek a hrubě neadekvátní reakce ze strany systémů zdravotní péče, zejména pak v nízko- a středněpříjmových zemích¹³. Výroba, dis-

tribuce a užívání návykových látek se pojí s významnými ekonomickými náklady, které jdou na vrub rodin, konzumentů, hospodářství a státu¹³. U osob s adiktologickými poruchami existuje menší pravděpodobnost, že budou někde zaměstnány, a spíše se budou potýkat s důsledky finanční krize¹⁴, zatímco prostředky věnované na výrobu a distribuci drog, represí nebo léčbu adiktologických poruch budou chybět v jiných oblastech.

Užívání návykových látek a adiktologické poruchy mají různé stupně závažnosti. V této práci používáme termín „závislost“ v souvislosti s adiktologickými poruchami střední až vysoké závažnosti dle DSM-5. V rané fázi adiktologické poruchy (lehká adiktologická porucha) lze nutkání k užití drogy stále regulovat. Před nedávnem jsme také navrhovali, že by se v této souvislosti dalo hovořit o fázi „prezávislosti“, jež by mohla být předmětem zájmu časných preventivních intervencí¹⁵. S další progresí onemocnění dochází k postupné ztrátě kontroly nad konzumací drogy. Lidé již stále častěji nebývají schopni odolat puzení k užití drogy navzdory negativním následkům na jejich zdraví a sociální fungování. Tato fáze si již žádá terapeutickou intervenci.

Jak snadno a rychle přejde experimentování s drogami do lehké a následně těžké adiktologické poruchy, určuje souběh interagujících proměnných, jež zahrnují sociální a biologické faktory a jednotlivé typy užívaných návykových látek. Mezi individuální faktory, které mají vliv na náchylnost k adiktologickým poruchám, patří genetika, traumatické zážitky z dětství, fáze vývoje života, kdy došlo k prvnímu kontaktu s drogou, osobnostní rysy a případně souběžné psychiatrické poruchy. Tyto faktory jsou na druhou stranu modulovány obecnými sociálními faktory, mezi něž se řadí mimo jiné množství podpory ze strany rodiny a komunity, sociální nestabilita a nerovnost, normativní chování ve vztahu k návykovým látkám a jejich dostupnost a právní status. Komplexita interakcí mezi individuálními a sociálními faktory vysvětluje, proč se závislost nerozvine u každého, kdo je drogám vystaven, a proč se někteří jedinci uzdraví, zatímco u jiných tento stav prograduje do větší chronicity a s ní spojenými negativními dopady. Z hlediska rizika závislosti, včetně časového intervalu, během něhož se užívání rozvine v závislost, hrají také důležitou roli farmakologické rozdíly mezi návykovými látkami a jejich dostupnost.

Naštěstí existují účinné intervence, jimiž lze adiktologické poruchy léčit a předcházet jim. Výzvou pro další výzkum bude prohloubení našich znalostí o neurobiologii adiktologických poruch a aplikace těchto poznatků při rozvoji efektivnějších a udržitelnějších preventivních a terapeutických intervencí, jakož i vytváření a rozvíjení modelů služeb, jež budou schopny zasáhnout větší podíl jedinců s adiktologickými poruchami. Existuje rovněž akutní potřeba intervencí pro specifické populace.

1 KLASIFIKACE A PREVALENCE

Poruchy spojené s užíváním návykových látek jsou definovány jako vzorce užívání návykových látek, jež poškozují fyzické a duševní zdraví¹⁶ nebo způsobují klinicky významný funkční deficit nebo nepohodu¹⁷. Pojí se s celou řadou somatických, duševních, sociálních a právních problémů^{18,19}. Jejich klinická diagnostika se opírá o dva hlavní klasifikační systémy: MKN-11 Světové zdravotnické organizace (WHO) a DSM-5 Americké psychiatrické společnosti (*tabulky 1 a 2*).

V MKN-11 se rozlišují tři samostatné poruchy¹⁶: a) epizoda škodlivého užívání návykových látek, definovaná jako epizoda užívání, jež působí klinicky významnou újmu na fyzickém nebo duševním zdraví dané osoby, případně dalších lidí; b) škodlivý vzorec užívání návykových látek, definovaný jako vzorec opakovaného nebo průběžného užívání, jež působí klinicky významnou újmu na fyzickém nebo duševním zdraví dané osoby, případně dalších lidí a c) látková závislost, charakterizovaná ztrátou kontroly nad užíváním návykových látek, rostoucí upřednostňování užívání návykových látek nad dalšími aspekty

života dané osoby a pokračování v užívání navzdory jeho negativním důsledkům. Cílem rozlišování mezi škodlivým vzorcem užívání návykových látek a látkovou závislostí je snaha o snazší rozpoznání adiktologické poruchy a odlišení vzorců užívání, jež mohou vykazovat dobrou odezvu na krátké intervence, od těch, které vyžadují intenzivnější léčbu.

DSM-5 slučuje diagnózy abúzu a závislosti z DSM-IV do jediné kategorie poruchy spojené s užíváním návykových látek (substance use disorder, SUD) s jedenácti kritérii, které se dále dělí na čtyři podskupiny: narušení kontroly, sociální dysfunkčnost, rizikové užívání a farmakologická kritéria (tj. tolerance a odvykací stav). Na základě počtu splněných kritérií se rozlišují tři stupně závažnosti poruchy: lehká (dvě až tři), středně těžká (čtyři až pět) a těžká (šest a více)^{17,20}. Rozdíly v diagnostických kritériích mezi MKN a DSM přispívají k určitým nesrovnalostem v odhadované prevalenci těchto adiktologických poruch²¹.

Odhadovaná míra prevalence užívání návykových látek a adiktologických poruch je ve většině zemí vysoká. Nejvíce užívanější návykovou látkou je alkohol, který podle od-

Epizoda škodlivého užívání psychoaktivních látek

1. Epizoda užití psychoaktivní látky, jež klinicky významným způsobem poškozuje fyzické nebo duševní zdraví dané osoby nebo vyvolává chování působící újmu na zdraví druhých.
2. K újmě na zdraví jedince dochází v důsledku jedné nebo více z následujících možností: a) chování související s intoxikací, b) přímé nebo sekundární toxické účinky na tělesné orgány a soustavy nebo c) škodlivý způsob podání.
3. Újma na zdraví druhých zahrnuje jakoukoli formu fyzické újmy, včetně traumatu nebo duševní poruchy, kterou lze přímo přičíst chování vyvolanému intoxikací návykovou látkou u osoby, na niž se diagnóza vztahuje.
4. Újmu na zdraví nelze lépe zdůvodnit jiným somatickým stavem nebo jinou duševní poruchou, včetně jiné poruchy způsobené užíváním návykových látek.

Škodlivý vzorec užívání psychoaktivních látek

1. Vzorec průběžného, opakujícího se, případně sporadického užívání psychoaktivní látky, které klinicky významným způsobem poškozují fyzické nebo duševní zdraví dané osoby nebo vyvolává chování působící újmu na zdraví druhých.
2. K újmě na zdraví jedince dochází v důsledku jedné nebo více z následujících možností: a) chování související s intoxikací, b) přímé nebo sekundární toxické účinky na tělesné orgány a soustavy nebo c) škodlivý způsob podání.
3. Újma na zdraví druhých zahrnuje jakoukoli formu fyzické újmy, včetně traumatu nebo duševní poruchy, kterou lze přímo přičíst chování souvisejícímu s intoxikací návykovou látkou u osoby, na niž se diagnóza vztahuje.
4. Vzorec užívání příslušné látky je evidentně přítomen po dobu minimálně 12 měsíců, je-li užívání návykových látek epizodické, nebo minimálně jeden měsíc, pokud k užívání dochází průběžně.
5. Újmu na zdraví nelze lépe zdůvodnit jiným somatickým stavem nebo jinou duševní poruchou, včetně jiné poruchy způsobené užíváním návykových látek.

Látková závislost

1. Vzorec opakujícího se epizodického nebo průběžného užívání psychoaktivních látek s průkazem narušené kontroly nad užíváním takové látky, jež se vyznačuje dvěma a více následujícími projevy:
 - a) narušení kontroly nad užíváním látky (tj. počátek, frekvence, intenzita, délka trvání, ukončení, kontext);
 - b) rostoucí upřednostňování užívání návykových látek před dalšími aspekty života, včetně pečování o zdraví, a každodenními činnostmi a povinnostmi, kdy užívání návykových látek pokračuje či se stupňuje navzdory zjevné újmě nebo negativním důsledkům (např. opakované narušování vztahů, problémy v práci nebo ve škole, negativní dopady na zdraví);
 - c) fyziologické projevy neuroadaptace na užívanou látku, včetně a) tolerance na účinek látky nebo potřeba užívat stále větší množství látky k dosažení téhož účinku; b) odvykací symptomy v reakci na vysazení nebo snížení míry užívání dané látky anebo c) opakované užívání dané látky nebo farmakologicky podobných látek k předcházení nebo mírnění odvykacích symptomů. Fyziologické projevy platí pouze pro určité látky.
2. Znaky závislosti se obvykle projevují po dobu minimálně 12 měsíců, nicméně diagnózu je možné stanovit, dochází-li k užívání průběžně (denně nebo téměř každý den) po dobu minimálně tří měsíců.

A. Problematický vzorec užívání návykových látek vedoucí ke klinicky významnému narušení nebo nepohodě, jež se vyznačuje minimálně dvěma z následujících projevů vyskytujících se v průběhu 12 měsíců:

1. Látka je často užívána ve větších dávkách nebo po delší dobu, než bylo zamýšleno.
2. Existuje trvalá touha či neúspěšná snaha užívání návykové látky omezit či kontrolovat je.
3. Na činnosti nezbytné k obstarávání látky, její užívání a zotavování se z jejích účinků je vynakládáno velké množství času.
4. Bažení, resp. silná touha či puzení užít danou látku.
5. Opakované užívání látky, v jehož důsledku dochází k zanedbávání základních povinností v zaměstnání, škole či domácnosti.
6. Pokračující užívání látky navzdory přetrvávajícím nebo opakujícím se sociálním a interpersonálním problémům, které působení návykové látky způsobuje nebo prohlubuje.
7. V důsledku užívání návykových látek nejsou vykonávány důležité sociální, pracovní nebo zájmové činnosti, nebo jsou vykonávány jen v omezené míře.
8. Opakované užívání návykové látky i v situacích, kdy hrozí zdravotní riziko.
9. Užívání návykové látky pokračuje navzdory zjevným přetrvávajícím nebo opakujícím se fyzickým nebo psychickým problémům, které látka pravděpodobně způsobila nebo prohloubila.
10. Tolerance definovaná jedním z následujících znaků:
 - a) potřeba výrazně navýšeného množství látky k dosažení intoxikace či požadovaného účinku,
 - b) výrazně snížený účinek při dlouhodobějším užívání téhož množství látky.
11. Odvykáací stav vyznačující se některým z následujících projevů:
 - a) charakteristický odvykáací syndrom pro danou látku,
 - b) daná látka (nebo látka s ní blíže příbuzná) je užívána k mírnění odvykáacích příznaků nebo k jejich předcházení.

Tabulka 2 | Diagnostická kritéria poruchy spojené s užíváním návykových látek podle DSM-5¹⁷

Poznámka: Pro některé látky nejsou příznaky a projevy odvykáacího stavu stanoveny, a toto kritérium se tak na ně neuplatňuje.

hadů aktuálně konzumuje celosvětově 2,3 miliardy lidí (40 % dospělé populace), nicméně mezi jednotlivými zeměmi v tomto ohledu existují značné rozdíly (od 80 % po méně než 1 % dospělé populace)²². Z celosvětových odhadů užívání tabáku vyplývá, že ačkoli jeho míra od roku 1990 klesá, v roce 2019 byla na světě 1,1 miliarda kuřáků²³. Počet všech lidí na světě, kteří užívají drogy (mimo alkohol a tabák), se v roce 2019 odhadoval na cca 275 milionů, přičemž největší podíl připadal na dospívající a mladé dospělé²⁴. Konopí užívalo 200 milionů lidí. Byla to současně nejužívanější nelegální droga a připadala na ni celosvětově více než polovina všech případů drogových trestných činů^{25,26}. Opioidy byly na druhou stranu zodpovědné za většinu úmrtí, jejichž počet v posledním desetiletí narostl o 41 %²⁵.

Mezi poruchami spojenými s užíváním návykových látek mají nejvyšší prevalenci poruchy způsobené užíváním nikotinu (odhadovaných 20 % v posledním roce) a alkoholu (odhadovaných 5,1 % v posledním roce), následované poruchami z užívání opioidů a konopí²⁷. U mužů je odhadovaná prevalence adiktologických poruch 2,3 až 1,5krát vyšší než u žen²⁷. Na základě odhadů podle celosvětových průzkumů z roku 2016 se uvádějí 100,4 miliony případů poruchy způsobené užíváním alkoholu (70 % připadá na muže), 26,8 milionů případů poruchy způsobené užíváním opioidů (60 % muži), 22,1 milion případů poruchy způsobené užíváním konopí (68 % muži), 5,8 milionů případů poruchy způsobené užíváním kokainu (68 % muži), 4,9 milionů případů poruchy způsobené užíváním amfetaminů (65 % muži) a 3,9 milionů případů poruchy způsobené užíváním jiných drog²⁷. Odhady poruch způsobených užíváním

nikotinu v roce 2019 činily 1,1 miliardu a zahrnovaly většinu aktivních každodenních kuřáků (36,7 % všech mužů a 7,8 % žen na celém světě).²⁸

Zeměmi s nejvyšší mírou intenzivní konzumace alkoholu jsou Angola, Gabon, Kongo a Demokratická republika Kongo (77 % a více), následované Ruskem a Papuou-Novou Guineou (60 %). Nejvyšší míra poruch způsobených užíváním nealkoholových drog je pak v USA (3,7 %), Kanadě (2,7 %), Austrálii (2,4 %) a Velké Británii (2,2 %)²⁹. Nejvyšší podíly každodenních kuřáků byly pro rok 2012 zaznamenány v Rusku (32 %), Indonésii (30 %) a Chile (29 %)³⁰.

V posledních dvou desetiletích narostla prevalence zneužívání opioidů a poruchy způsobené užíváním opioidů v USA. V důsledku vysoké smrtnosti předávkováním opioidy (umocněné rozšířením přístupu k nezákonně vyráběnému fentanyl) představují v USA a Kanadě poruchy z užívání opioidů jeden z největších problémů pro veřejné zdraví, který postupně proniká i do dalších zemí. V roce 2021 se roční úmrtnost na předávkování opioidy v USA odhadovala na 81 052³¹.

2 NEUROBIOLOGIE

2.1 Droga jako odměna a posílení

Motivace k vyhledávání pozitivních odměňujících podnětů (např. jídlo nebo sex) a vyhýbání se negativním averzivním podnětům (např. bolest nebo okolní hrozby) je evolučně zakořeněná neurobiologická strategie pro přežití³². Klíčovým neuropřenašečem podílejícím se na

Třída	Hlavní mechanismus působení
Alkohol	Alkohol působí na různé cíle (zesílení signalizace GABAergních, mu-opioidních a kanabinoidních receptorů), čímž nepřímo zvyšuje výdej dopaminu v nucleus accumbens.
Nikotin	Nikotin je agonistou nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChRs). S efektem odměny a posílení se konkrétně pojí jeho navázání na subtyp $\alpha 4\beta 2$ nAChR, čímž nepřímo dochází k aktivaci dopaminových neuronů ve ventrální tegmentální oblasti (aktivuje také modulační neurony v této oblasti).
Kanabinoidy Konopí, syntetické kanabinoidy	Odměňující a posilující vlastnosti konopí způsobuje tetrahydrokanabinol, jenž je parciálním agonistou receptorů CB1R. Kanabidiol zdrojem odměny není, ani nezpůsobuje závislost. Také agonistické působení syntetických kanabinoidů na CB1R je původcem efektu odměny a posílení. Aktivace CB1R moduluje presynaptické uvolňování GABA a glutamátu, čímž dochází k aktivaci dopaminových neuronů ve ventrální tegmentální oblasti.
Stimulanty Amfetamin, kokain	Amfetaminy, ať už legálně předepsané jako medikace na ADHD, nebo získané nezákonně či pokoutně (např. varny pervitinu), přímo uvolňují dopamin ze zakončení dopaminergních neuronů reverzí transportéru dopaminu a snižováním jeho koncentrace v synaptických vezikulách. Kokain zvyšuje výdej dopaminu inhibicí dopaminového transportéru (DAT), což brání zpětnému vychytávání dopaminu a vede k jeho následnému hromadění v synapsích.
Opioidy Morfin, heroin, fentanyl	Původcem efektu odměny u opioidů je jejich agonistické působení na mu-opioidní receptory. Navázání opioidů na tyto receptory na buňkách GABA ve ventrální tegmentální oblasti dezinhibuje dopaminergní neurony a dochází k navýšení hladiny dopaminu v nucleus accumbens, což je podstatou jejich posilujících vlastností. Potence opioidních přípravků se liší (fentanyl >> heroin > morfin).
Inhalanty Těkavá rozpouštědla, aerosoly, plyny, nitrity	Inhalanty působí na různé neuropřenašeče a jejich receptory (NMDA \downarrow , glycín \uparrow , GABAA \uparrow , nACh \downarrow , dopamin \uparrow) a zvyšují tak uvolňování dopaminu.
Sedativa/hypnotika Benzodiazepiny, barbituráty	Benzodiazepiny a barbituráty, které se využívají k léčbě úzkosti, nespavosti nebo křečových stavů a jako sedace v anestezii, jsou zneužívány pro svůj efekt odměny. Intenzifikují funkci GABAA receptorů, kdy prostřednictvím dezinhibice zesilují „vystřelování“ dopaminergních neuronů ve ventrální tegmentální oblasti, což je základem jejich posilujících vlastností.
Klasické halucinogeny Psilocybin, diethylamid kyseliny lysergové (LSD), meskalin, dimethyltryptamin (DMT)	Halucinogenní drogy působí jako agonisté receptoru 5-HT2. Užívají se převážně ke změně stavu vědomí a nejsou spouštěčem kompulzivní konzumace drog. Jsou to jediné drogy v této tabulce, jež se nepovažují za návykové. Působí i na další serotoninové receptory.
Disociativní drogy ketamin, fencyklidin (PCP)	Antagonismus NMDA receptorů rozrušuje kortikální kontrolu a gating thalamu, čímž usnadňuje přenos percepčních stimulů do senzické kůry. Tyto drogy mají i další cíle, včetně mu-opioidních receptorů, což by mohlo být základem jejich navyšování výdeje dopaminu v nucleus accumbens.
Drogy s kombinovaným účinkem 3,4-methylendioxyamfetamin (MDMA)	MDMA je blokátorem monoaminových transportérů. Svým účinkem se podobají stimulantům (zvyšování hladiny dopaminu) a halucinogenům (zvyšování hladiny serotoninu).

Tabulka 3 | Jednotlivé třídy návykových látek a jejich hlavní mechanismy působení
ADHD – porucha pozornosti s hyperaktivitou, NMDA – N-methyl-D-aspartát

motivaci vyhledávat pozitivní podněty a vyhýbat se těm negativním je dopamin³³.

Drogy do základního dopaminergního mechanismu vstupují jak vzhledem k efektu odměny, který skýtají, tak vzhledem k neuroadaptačním procesům, které se pojí s jejich opakovanou konzumací. Každá látka s návykovým potenciálem navyšuje výdej dopaminu v nucleus accumbens, ať už aktivací/dezinhibicí dopaminergních neuronů ve ventrální tegmentální oblasti nebo aktivací synaptických mechanismů vedoucích ke zvýšení koncentrace dopaminu na zakončeních těchto nervových buněk v nucleus accumbens³⁴. Role dopaminu v rámci drogové odměny a posílení (reinforcement) se pojí s několika složkami, mezi něž patří motivace, asociativní učení (podmiňování), výraznost podnětu (incentivní salience) a predikční chyba³⁵.

Různé třídy drog zvyšují hladinu dopaminu prostřednictvím specifických molekulárních cílů a mechanismů

(*tabulka 3*) s výslednými rozdíly v rozsahu a rychlosti nárůstu hladiny dopaminu, což jsou současně faktory, které se promítají do závislostního potenciálu drogy³⁶. Stimulační droga metamfetamin je v tomto ohledu spouštěčem největšího nárůstu hladiny dopaminu, a jejím uživatelům tak hrozí nejvyšší riziko rozvoje závislosti (středně těžké až těžké adiktologické poruchy) (50% riziko během dvou let expozice)³⁷. Podíl rychlosti na nárůstu hladiny dopaminu v mozku je rovněž ovlivněn způsobem podání návykové látky³⁸. Vysvětluje se tím, proč jsou drogy zdrojem intenzivnější odměny i většího rizika rozvoje závislosti, aplikují-li se injekčně nebo kouřením, neboť tyto způsoby užití vedou k rychlejšímu dodání drogy do mozku než při šňupání nebo perorálním podání³⁹.

Různé typy drog také působí na jiné neuropřenašeče na základě svých specifických farmakologických vlastností, které se také podílejí na jejich odměňujícím a posilujícím efektu. Konkrétně opioidní a konopné drogy přímo aktivují endogenní opioidní, resp. kanabinoidní systémy,

kteří jsou samy o sobě asociovány s hédonickými účinky (libostí)⁴⁰. Alkohol zesiluje GABAergní transmissi, která stojí za jeho anxiolytickými účinky, a současně nepřímou stimuluje endogenní opioidní a kanabinoidní signalizaci⁴¹. Nikotin je prostřednictvím desenzitizace nikotinových receptorů schopen inhibovat negativní averzivní stavu⁴². Podíl jiných než dopaminergních neurotransmiterů na drogové odměně odhalují studie na myších s dopaminovým deficitem, jež jsou stále schopny vykazovat podmíněnou preferenci místa pro kokain nebo morfin⁴³.

K nárůstu hladiny dopaminu v nucleus accumbens v důsledku užití intoxikujících dávek návykové látky dochází ve větší míře a po delší dobu než u nárůstu jeho hladiny spojeného s přirozenými odměnami. V nucleus accumbens a dalších striatálních oblastech se dopamin váže na vysokoafinitní receptory D2 a D3. Při vysokých koncentracích, což je případ intoxikace drogou, se dopamin dále váže na nízkoafinitní receptory D1³⁹. Dopamin se váže také na receptory D4 a D5, ale jejich relevance ve vztahu k behaviorálním účinkům návykových látek nebo odměně nebyla zatím dostatečně zkoumána. Za zmínku stojí, že pro posilující efekt drogy je nezbytná aktivace receptorů D1, zatímco u aktivace receptorů D2 a D3 tomu tak není⁴⁴, byť k maximálnímu efektu posílení dochází při současné stimulaci receptorů D1 a D2.

Dopaminový systém posílení je dynamický a jeho reakce na odměnu, včetně drog, se mění jako funkce velikosti a délky stimulu. První expozice odměně (ať už přirozené či drogové) je spouštěčem robustního vystřelování dopaminových neuronů (fázové vystřelování), jež způsobuje prudký nárůst dopaminu v nucleus accumbens v koncentracích, kdy dojde k navázání na receptory D1 a D2. Avšak opakovanou expozicí se odměna přemění v „očekávanou odměnu“, kdy se budou dopaminové neurony vybudovat v reakci na podněty, jež predikují dodání podnětů, které byly zdrojem původní odměny⁴⁵. Pokud se však očekávaná odměna nedostaví, dojde k dezinhibici vystřelování dopaminových neuronů signalizující „chybou predikce odměny“⁴⁶.

Dopaminový posun od odměny k podnětům, jež predikují odměnu, se označuje jako podmiňování a podněty predikující drogu (předměty, prostředí, zvyky či emoce) se označují jako spouštěče (cues). Podmiňování vedené stimulací receptorů D1 v nucleus accumbens vysvětluje návykový potenciál drog^{47,48}. Jakmile se ze zkušenosti s drogovou odměnou stane podmíněná paměť, spouštěče samotné pak vyvolávají touhu po droze a dávají popud dopaminovým motivačním drahám, které uvádějí do činnosti chování k naplnění této touhy³³. S opakovaným užíváním drogy se zvyšuje množství podnětů, jež se postupně s drogou pojí (podmínění), a narůstá pravděpodobnost kontaktu se spouštěčem k jejímu užití. Jakmile k takovému užití dojde, farmakologické účinky drogy stimuluje dopamin dále posilují podmínění a užívání návykové látky se tak zacyklí³³. Tímto způsobem lze lépe pochopit, proč se osoby s adiktologickými poruchami často dopouštějí riskantního, nezákonného nebo zdraví škod-

livého jednání, aby si zajistily drogovou odměnu, a proč se abstinující osoby s adiktologickou poruchou tak často k užívání vrací.

Stimulace receptorů D1, jež se podle všeho podílí na podmiňování, následně aktivuje neuroadaptační procesy v glutamatergních a dalších neuropřenaškových systémech, jež posilují excitabilitu nervových buněk v mesokortiko-limbických drahách odměny. Tyto neuroadaptace mají blízko k mechanismům zapojeným do paměťových procesů, jejichž součástí jsou změny na synaptických úrovních a v dílčím složení glutamátových receptorů N-methyl-D-aspartátu (NMDA) a kyseliny α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazopropionové (AMPA) a jež zvyšují motivační hodnotu podnětů souvisejících s drogou³³. Paralelní neuroadaptace v GABAergním, opioidním, endokanabinoidním, cholinergním, serotonergním, noradrenergním a dalších neuropřenaškových systémech přispívají k poruchám nálady, kognice, spánku a stresové reaktivity, k nimž dochází při opakovaném užívání drog³⁹.

2.2 Nervové dráhy závislosti

Přechod z kontrolovaného užívání návykových látek do závislosti se projevuje repetitivním cyklem intoxikace, odvykacího stavu a bažení (cravingu)⁴⁹, jež doprovází zhoršení nálady, které závislý jedinec zažívá ve formě dysforie/deprese, úzkosti, podrážděnosti a anhedonie, pokud není intoxikován⁵⁰.

Tyto tři fáze cyklu závislosti jsou výsledkem narušení mozkových sítí zodpovědných za odměnu a motivaci (sítě odměny), exekutivní funkce (sítě ovládnutí exekutivních funkcí), náladu a stresovou reaktivitu (salientní a emoční sítě) a sebeuvědomění (sítě defaultního režimu a interocepce)⁵¹.

Délka cyklu a výraznost jednotlivých fází se liší v závislosti na funkci intenzity adiktologické poruchy a farmakologických charakteristik užívaných návykových látek. Hlavní komponenty nervových drah závislosti jsou u každé fáze cyklu závislosti jiné.

2.3 Síť odměny

Síť odměny obnáší dopaminové neurony ve středním mozku společně s jejich projekcemi do nucleus accumbens, dorzálního striata, mediálního prefrontálního kortexu a přední cingulární kůry. Tato síť je v činnosti během intoxikace, kdy je v maximální míře stimulována, zatímco během odvykacího stavu vykazuje hypofunkci, což přispívá ke snížené motivaci a snížené citlivosti vůči jiné než drogové odměně (anhedonie).

Dysforie a anhedonie během odvykacího stavu spolu s expozicí drogovým spouštěčům může iniciovat aktivaci této sítě, jež v rámci daného cyklu vyvolá fázi cravingu. Craving aktivuje ventrální prefrontální kortex a ven-

trální přední cingulární kortex, čímž se iniciuje touha k vyhledání drogy, jež vyvrcholí intoxikací a kompulzivní konzumací.

Ve stavu závislosti existuje snížená citlivost vůči odměňujícím vlastnostem drogy, takže k dosažení požadovaného efektu je třeba stále zvyšovat dávky. Postupně dochází k situaci, kdy je droga vyhledávána nikoli pro její příjemné účinky, ale k odvrácení averzivního odvykacího stavu. Výskyt odvykacích symptomů při vysazení návykové látky, jež jsou intenzivní zejména u opioidů, alkoholu a nikotinu, přispívá k tomu, že lidé v užívání pokračují.

Snížená citlivost drah systému odměny u závislých jedinců se projevuje nedostatkem zájmu o aktivity nesouvisějící s drogami. Studie využívající snímkování mozku osob s různými adiktologickými poruchami prokazují, že během odvykací fáze dochází k poklesu uvolňování dopaminu v striatální oblasti (dorzální i ventrální), který může být základem těchto projevů⁴⁹. Klinické studie mozku za využití zobrazovacích metod rovněž ukazují na sníženou aktivitu mozkových oblastí podílejících se na procesech odměny navozované jídlem, sexem nebo penězi u osob se závislostí³⁵. U závislých jedinců je také pozorována nižší reaktivita striatálních a prefrontálních oblastí na tresty (označované jako negativní posílení), která se pojí s celkově horším vývojem diagnózy, a předpokládá se, že tato snížená reaktivita přispívá k absenci odrazujícího účinku hrozeb potenciálními negativními důsledky závislostního chování (např. uvěznění nebo odebrání dítěte svěřeného do péče)⁵².

Zkoumání dopaminových nervových drah u osob s různými adiktologickými poruchami opakovaně prokazuje úbytek receptorů D2 v striatální oblasti³⁹, přičemž v kontrolním souboru jedinců bez těchto diagnóz byla patrná inverzní asociace mezi mírou těchto receptorů a citlivostí na odměnu skýtanou stimulačními drogami⁵³. Předpokládá se, že narušená rovnováha mezi signalizací receptoru D1 a D2 v striatální oblasti hraje ve prospěch reaktivity na spouštěče a současně kvůli oslabené signalizaci receptoru D2 snižuje kontrolu nad chováním. U lidí je zvýšená citlivost k drogovým spouštěčům asociována se závažností závislosti a horším klinickým vývojem poruchy⁵⁴. U zvířecích modelů závislosti bylo zjištěno, že posilování signalizace receptorů D2 v striatu má vliv na kompulzivní užívání drog⁵⁵, z čehož plyne, že intervence zaměřené na posilování striatálních receptorů D2 by mohly být prospěšné při léčbě závislosti. Měření receptorů D1 u osob s adiktologickými poruchami bylo předmětem jen omezeného počtu studií, které nepřinesly jednoznačné výsledky^{56,57}.

2.4 Síť kontroly exekutivních funkcí

Síť kontroly exekutivních funkcí je základem různých kognitivních procesů, včetně rozhodování a seberegulace. Drogami vyvolané narušení funkce této sítě přispívá k neschopnosti vyhybat se rizikovému chování, odolávat bažení po droze a oddalovat uspokojení.

Do této sítě spadají různé oblasti prefrontální kůry, jež fungování moduluje dopamin prostřednictvím receptorů D1 a D2 ve striatu a prefrontální kůře samé. Opakované užívání drog může způsobovat deficity, jež oslabují sebekontrolu a podněcují impulzivitu, částečně působením dopaminergních systémů ve striatu nebo přímým negativním vlivem na prefrontální kortex, včetně předního cingulárního kortexu, orbitofrontálního kortexu a dorzolaterálního prefrontálního kortexu⁵⁸. U osob s poruchami spojenými s užíváním návykových látek se úbytek striatálních receptorů D2 pojí s narušením činnosti prefrontálního kortexu^{58,59}.

Za rizikový faktor z hlediska rozvoje adiktologické poruchy se považuje preexistující dysfunkce prefrontální kůry způsobená genetickými faktory, traumatem hlavy nebo neurovývojovým poškozením⁶⁰. Zajímavé je zjištění, že jedinci s vysokým genetickým rizikem poruchy z užívání alkoholu (tj. osoby, které mají tuto poruchu v rodinné anamnéze), aniž by sami touto poruchou trpěli, vykazují abnormálně vysokou dostupnost receptorů D2 ve striatu, což je spojeno s normální aktivitou prefrontální kůry. Zvýšení vazebního potenciálu (upregulace) striatálních receptorů D2 u těchto vysoce rizikových jedinců může posilovat aktivitu prefrontálních drah podílejících se na seberegulaci a působit tak protektivně vůči poruše z užívání alkoholu⁶¹.

Z dosavadních poznatků vyplývá, že role prefrontálního kortexu se s jednotlivými fázemi cyklu závislosti mění. Během intoxikace a bažení je aktivován ventrální a mediální prefrontální kortex, včetně orbitofrontálního kortexu a dorzálního anteriorního cingula (oblasti podílející se na „přisuzování významu“ [*saliency attribution*]). Fáze odvykacího stavu je oproti tomu spojena se sníženou aktivitou v těchto mediálních a ventrálních prefrontálních regionech a dorzolaterálním prefrontálním kortexu (oblast zapojená do rozhodování)⁶². U jedinců s adiktologickými poruchami je opakovaně popisováno narušení konektivity mezi prefrontální kůrou a striatálními oblastmi^{59,63,64}. Prefrontální kůra je tak při léčbě adiktologických poruch cílem intervencí formou transkraniální magnetické stimulace a transkraniální přímé elektrické stimulace, z nichž většina se zaměřuje konkrétně na dorzolaterální prefrontální kortex. Také přední cingulární kortex se uvádí jako slibný neuromodulační cíl při léčbě závislosti⁶⁵.

2.5 Salientní a emoční síť

Nepohoda a negativní emoce působené odvykacím stavem se na jedné straně pojí s poklesem míry dopaminové signalizace v reakci na odměnu (anhedonie) a na druhé straně se zvýšenou citlivostí stresového systému v mozku, včetně rozšířené amygdaly, habenuly a hypothalamu⁶⁶. Tyto neuroadaptace pak zase negativně ovlivňují komponenty salientních a emočních sítí (včetně předního cingulárního kortexu, amygdaly a hipokampu). Senzitizace těchto sítí zřejmě zčásti stojí za častou komorbiditou adiktologických poruch s depresí, úzkostí a suicidalitou⁶⁷.

Součástí molekulárních mechanismů podílejících se na těchto neuroadaptacích je upregulace dynorfinu prostřednictvím kappa opioidních receptorů, u nichž se předpokládá, že přispívají k negativním emočním stavům, ačkoli tyto účinky podle všeho závisejí na účincích jednotlivých typů drog^{68,69}. Adaptace na hypotalamo-hypofyzární-adrenální ose, jež reguluje kortizolovou reakci během stresových okolností, jsou rovněž vyvolávány opakovanou expozicí drogám a zvyšují faktor uvolňující kortikotropin (CRF) a hladiny kortizolu. Upregulace CRF v amygdale pak oproti tomu hraje roli při negativních emočních stavech během odvykacího stavu⁵¹.

2.6 Síť defaultního režimu a interocepce

Interocepční vstupy ovlivňují posun od cílevědomých, flexibilních behaviorálních projevů ke kompulzivnímu, reflexivnímu chování. Na interocepce se zásadním způsobem podílí inzulární kortex, zejména jeho nejprednější část, kde se sbíhají informace o vnitřních fyziologických stavech a jsou dále předávány do předního cingulárního kortexu, podílejícího se na rozhodování, ventrálního striata, zapojeného do systému odměny, a ventrálního mediálního prefrontálního kortexu, podílejícího se na prisuzování významu, a může tak dojít k iniciaci adaptivních reakcí⁷⁰.

Obousměrná komunikace mezi těmito limbickými oblastmi a inzulárním kortexem naznačuje, že právě inzula může hrát roli při vědomém uvědomování si vnitřních nutkání. Osoby po mozkové příhodě, u nichž došlo k poškození inzuly, přestaly kouřit ve větší míře než osoby, kterým mrtvice zasáhla jiné oblasti mozku⁷¹, přičemž zjištěna byla i spojitost mezi inzulární aktivací a bažením po různých návykových látkách, včetně nikotinu, kokainu a alkoholu (byť nikoli ve všech provedených studiích)⁷². Také inzula se proto stala cílem transkraniální magnetické stimulace při léčbě závislosti⁷³. Síť defaultního režimu je odpovědná za sebeuvědomění a „toulavou mysl“ (*mind wandering*). Její zvýšená aktivita v rámci fáze bažení při závislosti může zavést přehnanou pozornost na vnitřní stav bažení či diskomfortu⁷⁴. Zkoumání snímků mozkové činnosti odhalilo dysfunkce v některých částech této sítě, včetně narušení aktivity či konektivity týkající se předního cingulárního kortexu, inzuly a prekunea⁷⁴.

3 RIZIKOVÉ FAKTORY

Zvýšené riziko adiktologických poruch se pojí s několika biologickými a sociálními faktory⁷⁵, mezi něž patří mužské pohlaví, genetika, nižší věk první zkušenosti s užitím návykové látky, traumata z dětství a psychiatrické komorbidity. Významným faktorem zvyšujícím riziko je rovněž dostupnost návykových látek a společenské normy, které se k užívání návykových látek váží.

Určité rizikové faktory z hlediska adiktologických poruch hrají důležitější roli v konkrétních vývojových fázích⁷⁶, při-

čemž rizikové faktory, jež působí v ranějším věku, mohou vytvářet předpoklady pro vliv jiných rizikových faktorů v pozdějším životě člověka a často jejich efekt ještě násobí. Vliv rizikových faktorů tak často není přídatný, ale má spíše synergický a kaskádový efekt. U intervencí aplikovaných v ranějších fázích této kaskády existuje vyšší pravděpodobnost snižování rizika poruch spojených s užíváním návykových látek v budoucnu. Vzhledem k tomu, že faktory přispívající k rozvoji adiktologických poruch mají společné rysy s dalšími psychiatrickými poruchami, platí také, že intervence cílené na tyto sdílené faktory mohou mít vedlejší preventivní efekt i na tyto další poruchy⁷⁷.

3.1 Vývoj

Biologické riziko adiktologických poruch působí již v raném věku, v jednotlivých fázích života se mění a je během těchto životních fází a tranzicí různě ovlivňováno sociálními faktory a zkušenostmi⁷⁸. Pomocí vývojové konceptualizace adiktologických poruch⁷⁹ lze lépe vysvětlit rozmanitost možných cest od různých rizikových faktorů k adiktologickým poruchám.

V dětství a dospívání prochází vývoj mozku většími změnami než v dospělosti. Zejména pomalejší tempo vývoje prefrontální kůry, která plně dozrává až kolem pětadvacátého roku života⁸⁰, zvyšuje náchylnost dospívajících jedinců k rizikovému chování, neboť tato oblast hraje rozhodující roli z hlediska seberegulace. Právě to pravděpodobně zvyšuje inklinaci k experimentování s návykovými látkami v této fázi života⁸¹.

Riziko užívání drog v dalším životě zvyšuje pozdější dožívání prefrontálního kortexu vlivem sociálních stresorů v dětství^{82,83}. Podobně může být kortikální vývoj negativně ovlivněn expozicí návykovým látkám v rané adolescenci, a to včetně opožděného dozrání prefrontální kůry⁶⁰. Dysfunkce prefrontálního kortexu u dospívajících se pojí s vyšším rizikem poruch spojených s užíváním návykových látek⁸⁴.

3.2 Sociální prostředí

Epidemiologické studie opakovaně ukazují, že pravděpodobnost užívání drog a riziko závislosti zvyšuje vysoce stresové prostředí, nedostatečná sociální podpora, snadný přístup k návykovým látkám a absence příležitostí a alternativních zdrojů posílení^{85,86}. Nepříznivý vliv sociálního prostředí působí určitým způsobem po celý život, ale jeho účinky jsou výraznější, je-li mu člověk vystaven v dětství nebo dospívání, kdy jeho mozek prochází rychlým vývojem⁸⁷. Opožděné dozrání prefrontální a limbické konektivity a menší objemy prefrontální kůry mohou být důsledkem nepříznivého sociálního prostředí v dětství⁸⁸.

Nepříznivé sociální prostředí rovněž zvyšuje riziko užívání návykových látek a adiktologických poruch během dospělosti. Riziko a závažnost poruch spojených s uží-

váním návykových látek může například zvyšovat neza-městnanost, absence stálého domova a dopady rasismu a diskriminace⁸⁹. Riziko užívání návykových látek a adiktologických poruch může rovněž zvyšovat přelidnění, přírodní nebo člověkem způsobené katastrofy (konflikty a války) a sociální faktory, např. nízké příjmy, nekontrolovaná a špatně plánovaná urbanizace a zhoršování životního prostředí. Na základě studií s primáty simulujícími sociální stres pomocí hierarchických systémů dominance a podřízenosti bylo zjištěno, že pozice podřízeného dospělého samce se pojí s nižší hustotou striatálních receptorů D2 a je asociována s vyšší impulzivitou a užíváním návykových látek⁹⁰. Také u lidí jsou nedostatečné systémy sociální podpory asociovány s nižší denzitou striatálních receptorů D2⁹¹.

3.3 Genetika a epigenetika

Odhaduje se, že na genetické faktory připadá přibližně 50 % celkového rizika závislosti. Existuje množství genových variant, které mohou ve vzájemné interakci ovlivňovat riziko závislosti na různých návykových látkách, a to včetně genů podílejících se na metabolismu látek, dopaminergní a glutamátergí neurotransmisi, neuroplasticitě a vývoji mozku⁹². Ukazuje se, že genetika adiktologických poruch je součástí obecné genetické predispozice k externalizujícím poruchám, byť se uvádí i společná genetická predispozice mezi adiktologickými poruchami a internalizujícími poruchami. Tyto společné genetické vulnerability pomáhají vysvětlit častou komorbiditu adiktologických poruch s poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), jakož i úzkostnými a depresivními poruchami⁹³.

V rámci celogenomových asociačních studií (GWAS) a dalších genetických studií byly identifikovány genetické varianty související s různými adiktologickými poruchami, jakož i varianty, které vykazují protektivní charakteristiky⁹⁴. Největší efekt vykazují genové varianty pojící se s metabolismem alkoholu. Varianty genů kódujících enzymy alkoholdehydrogenázu (ADH) a aldehyddehydrogenázu (ALDH), jako jsou některé alely ADH1B a ADH1C, urychlují přeměnu alkoholu na acetaldehyd, jehož hromadění působí averzivně, a mají tak z hlediska rizika alkoholismu ochranný efekt⁹⁵.

Genové varianty mohou také ovlivňovat riziko zneužívání a závislosti prostřednictvím přímého působení na drogový cíl. Příkladem jsou varianty v genu OPRM1 kódujícím mu-opioidní receptor, jež je spojován s různými klinickými účinky opioidů⁹⁶, a varianty v genu CHRNA5 kódujícím nikotinový receptor obsahující podjednotku alfa-5, o němž bylo zjištěno, že zvyšuje náchylnost vůči závislosti na tabáku⁹⁷.

Genové varianty mohou také svůj efekt uplatňovat nepřímo: ovlivňováním vývoje mozku, včetně tempa dozrávání frontálních spojů, osobnostními rysy, které mohou člověka predisponovat k vyhledávání návykových látek,

např. vyhledávání vzrušujících zážitků, metabolickými drahami, které vedou k rychlejšímu nebo pomalejšímu odbourávání drog, neurotransmitery, které se přímo či nepřímo podílejí na drogové odměně a neuroplasticitě, např. dopaminové nebo glutamátové systémy, nervovými drahami podílejícími se na cyklu závislosti nebo buněčnou fyziologií, která má například vliv na vedlejší účinky drog^{98,99}. Celogenomové asociační studie ukazují, že podobně jako u jiných duševních poruch je závislost polygenní onemocnění, které je ovlivněno množstvím různých genů a genetických sítí¹⁰⁰. Schopnost predikovat riziko adiktologické poruchy na základě polygenního skóre je aktuálně nízká¹⁰¹.

Byly provedeny preklinické studie na zvířecích modelech závislosti, které hodnotily epigenetické modifikace genové exprese a umlčování v oblastech mozku významných z hlediska drogové odměny a závislosti a souvisejících s krátkodobými a dlouhodobými účinky drog¹⁰². Předpokládá se, že právě epigenetické modifikace stimulují a zachovávají dlouhotrvající změny spojené se závislostí¹⁰³. Mezi zkoumané epigenetické markery patří modifikace histonů, modifikace DNA a nekódující RNA¹⁰⁴ spolu s expresí a funkcí enzymů podílejících se na čtení a umlčování genů (tj. histonové acetylázy [HAT], histonové deacetylázy [HDAC] a demetylázy).

Většina preklinických epigenetických studií se zaměřovala na oblasti dopaminového systému odměny ve středním mozku, včetně nucleus accumbens. Z výsledků těchto studií vyplývá, že akutní a dlouhodobé působení drog (stimulantů, opioidů, alkoholu, nikotinu) zvyšuje celkovou buněčnou hladinu acetylace histonů H3 a H4¹⁰⁵⁻¹¹⁰, a to zřejmě narušením rovnováhy mezi funkcí HAT a HDAC. Manipulace s enzymy, které řídí acetylaci nebo deacetylaci histonů nebo metylaci DNA v nucleus accumbens, navíc modifikuje behaviorální reakce na drogy, což potvrzuje jejich význam z hlediska drogové odměny a adiktologických poruch^{111,112}.

Časová souvislost expozice návykové látky může ovlivnit pravděpodobnost epigenetických změn, které se následně promítnou do genové exprese a funkce buněk a drah v mozku (a dalších orgánech). Pravděpodobnost dlouhotrvajících důsledků epigenetických modifikací pro mozek bude vyšší, dojde-li k nim ve fetálním období nebo v raném dětství, protože enzymy zprostředkovávající epigenetické modifikace sehrávají zásadní úlohu při embryonálním a postnatálním vývoji mozku, takže jejich modifikace v reakci na expozici návykovým látkám *in utero* nebo brzy po narození může zvyšovat náchylnost k závislosti v pozdějším životě¹¹³.

Důležitá je také frekvence užívání, neboť k některým epigenetickým změnám dochází při krátkodobé, nikoliv opakované konzumaci drog, což je případ hyperacetylace histonu H4 podél promotoru genu cFos ve striatu, zatímco hyperacetylace histonu H3 u promotorů neurotrofického faktoru odvozeného od mozku (BDNF) je pozorována až po opakované expozici kokainu¹¹⁴.

Současně probíhají studie hodnotící účinky nepříznivé environmentální expozice, jako je stres nebo zanedbávání péče, na epigenetické modifikace. Ty jsou důležité z hlediska pochopení mechanismů stojících za dopadem takové expozice na vývoj mozku a jejich vliv na větší náchylnost k závislosti¹¹³.

Zkoumání epigenetických modifikací na lidech se omezuje na měření prováděná v krevních buňkách nebo v mozku zemřelých^{115,116}. Ačkoli již existují slibné výsledky studií, při nichž se prostřednictvím snímků z pozitronové emisní tomografie (PET) měřila aktivita HDAC v mozku zdravých lidí, k výzkumu adiktologických poruch tato měření zatím využita nebyla¹¹⁷⁻¹¹⁹. V rámci klinických studií pracujících s krevními buňkami bylo zjištěno, že osoby užívající drogy vykazují epigenetické změny, které zřejmě souvisejí s frekvencí užívání způsobem podmíněným velikostí dávky¹¹³. K epigenetickým modifikacím popisovaným u osob s adiktologickými poruchami však také mohly přispět i drogově nepodmíněné změny ve vulnerabilitě k závislosti vyvolané dětskými traumaty nebo jinými vnějšími faktory¹²⁰.

Postupné lepší popsání různých epigenetických markerů spojených s expozicí drogám a jejich role ve vztahu k přechodu do závislosti či k riziku adiktologických poruch může být cesta k případným novým biologickým cílům léčiv. Mohou také přispět k vysvětlení rozdílů v náchylnosti k užívání drog a závislosti mezi pohlavími, jakož i změn ve vulnerabilitě vůči užívání drog v různých fázích života.

3.4 Psychiatrické poruchy

Se zvýšeným rizikem adiktologických poruch se pojí výskyt poruch nálady, úzkostí, psychóz, poruch osobnosti, ADHD a dalších psychiatrických diagnóz. Na druhou stranu adiktologické poruchy se rovněž pojí s vyšším rizikem duševní poruchy. Tyto spojitosti jsou pravděpodobně odrazem dvousměrných vztahů, kdy například přítomnost duševní poruchy zvyšuje riziko maladaptivního užívání drog v rámci automedikace a přítomnost adiktologické poruchy zvyšuje riziko rozvoje duševní poruchy v důsledku působení návykových látek na nervové dráhy související s jinými duševními poruchami. Genetické a environmentální rizikové faktory společné adiktologickým i duševním poruchám také přispívají k vyšší míře komorbidit¹²¹⁻¹²³.

Autoři studie *Epidemiological Catchment Area* zjistili, že celková celoživotní prevalence jakékoli poruchy spojené s užíváním návykových látek u osob s nějakou psychiatrickou poruchou během jejich života dosáhla téměř dvojnásobku ve srovnání s osobami bez psychiatrické poruchy (29,8 % vs. 16,7 %)¹²⁴. Konkrétně u osob, u nichž byla někdy v životě diagnostikována bipolární porucha, činila prevalence těchto adiktologických poruch 56,1 % (poměr šancí, OR=6,6), u osob se schizofrenií nebo schizofreniformní poruchou to bylo 47,0 % (OR=4,6) a u osob

s panickou poruchou 35,8 % (OR=2,9)¹²⁵. Naopak u 28,3 % osob, jimž byla někdy v životě diagnostikována porucha spojená s užíváním návykových látek, se vyskytovala úzkostná porucha, u 26,4 % porucha nálady a 6,8 % schizofrenie. Analogická zjištění uvádějí i další rozsáhlé americké epidemiologické studie zaměřené na mapování komorbidit nebo užívání alkoholu a souvisejících problémů (např. *National Comorbidity Survey*¹²⁶ nebo *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*^{126,127}, jakož i studie z jiných zemí¹²⁵⁻¹²⁸. Komorbidita je obecně spojována s větší závažností onemocnění a nižší pravděpodobností remise¹²⁹.

Zvýšený zájem budí vztah mezi užíváním konopí a psychózou, který má pravděpodobně vícesměrnou povahu a jehož přesný mechanismus je nadále předmětem debat¹³⁰. Podle dosavadních poznatků je riziko psychózy zřejmě ovlivněno věkem jedince při prvním užití drogy, jakož i potencí konopí a frekvencí jeho užívání. Metaanalýza z roku 2022 poukázala na souvislost mezi užíváním konopí v intervalu jednou za týden (ve srovnání s abstinencí) a 35% nárůstem rizika rozvoje psychózy. Zjištěna byla rovněž spojitost každodenního nebo téměř každodenního užívání se 76% nárůstem takového rizika. Oproti tomu u osob, které užívaly konopí jednou za měsíc a jednou za rok, nebyl zaznamenán žádný významný nárůst rizika¹⁰³.

Další potenciálně problematickou oblastí z hlediska konzumace konopí je jeho spojitost s vyšším rizikem deprese a suicidality, zejména mezi mladými lidmi. Jedna z recentních metaanalýz uvádí u mladých uživatelů konopí OR rozvoje deprese ve výši 1,37 (95% CI: 1,16–1,62) a sebevražedných pokusů 3,46 (95% CI: 1,53–7,84) ve srovnání s mladými lidmi, kteří tuto látku neužívají¹³¹. Vyšší riziko sebevražedného chování bylo také zaznamenáno u uživatelů konopí s pozitivní i negativní anamnézou depresivní poruchy¹³² a u mužů s psychotickými poruchami, kteří užívají konopí¹³³.

Za jeden z hlavních faktorů podílejících se na nižší střední délce života osob s duševními poruchami se považuje kouření tabáku^{134,135}. Problematické je to zejména u osob se závažnou duševní poruchou, mezi nimiž se vyskytuje vysoké procento silných kuřáků¹³⁶. Ačkoli psychiatři se po mnoho let zdráhali léčit komorbidní poruchu způsobenou užíváním nikotinu u psychiatrických pacientů na základě předpokladu, že tito pacienti nemají zájem přestat kouřit, anebo z obavy, že by to mělo negativní vliv na jejich duševní stav¹³⁷, důkazy svědčí o opaku. Konkrétně platí, že mnozí kuřáci s psychiatrickými poruchami mají zájem přestat kouřit¹³⁸ a vykazují pozitivní reakci na odvykací léčbu, byť k tomu, aby se jim podařilo přestat, mohou potřebovat určitou podporu navíc. Existují také určité důkazy o tom, že pokud člověk přestane kouřit, může u něj dojít k zmírnění symptomů deprese, úzkosti a stresu a zvýšení kvality života¹³⁹. Závěry jedné metaanalýzy z poslední doby hovoří o přesvědčivých důkazech, podle nichž abstinence od tabáku nevede k zhoršení duševního zdraví, a naopak poukazují na

skutečnosti prokazující určitou spojitost mezi mírným až středně významným zlepšením duševního zdraví, pokud člověk přestane kouřit¹⁴⁰.

Léčba pacientů s komorbiditou by měla zahrnovat intervence zaměřené jak na adiktologické, tak na psychiatrické poruchy, protože absence léčby jedné z poruch může negativně poznamenat úspěšnost léčby druhé poruchy. Při farmakologické léčbě adiktologické poruchy u pacienta s komorbidní psychiatrickou poruchou je třeba zohledňovat potenciální nežádoucí lékové interakce. Ačkoli například užívání antidepresiv společně s buprenorfinem u pacientů s poruchami z užívání opioidů a depresí snižuje riziko předávkování¹⁴¹, užívání benzodiazepinů je zvyšuje, což je pravděpodobně projevem synergického efektu respiračního útlumu u obou těchto přípravků¹⁴².

Komorbidity mezi psychiatrickými poruchami a poruchami způsobenými užíváním návykových látek se rovněž propisují do preventivní práce. Jelikož psychiatrické poruchy zvyšují náchylnost k poruchám souvisejícím s užíváním návykových látek, jejich včasnou diagnostikou a léčbou by se dalo vzniku adiktologických poruch lépe předcházet. Na druhou stranu, včasné odhalení užívání drog u dospívajícího člověka by mohlo být indikátorem zárodka základní psychiatrické poruchy a zahájením léčby by se dalo předejít rozvoji závažnějších forem takového onemocnění^{143,144}.

4 KLINICKÉ ASPEKTY

4.1 Identifikace adiktologických poruch

Pouze menšina osob s poruchami souvisejícími s užíváním návykových látek vyhledá léčbu¹⁴⁵. Jelikož je pravděpodobné, že tito jedinci vyhledají léčbu v souvislosti s jinými zdravotními problémy, např. infekcemi nebo bolestivými stavy, efektivní způsob záchytu adiktologických poruch skýtá screening na možné zneužívání návykových látek v prostředí psychiatrické a všeobecné zdravotní péče^{146,147}.

Cílem screeningu je identifikace užívání návykových látek, které zvyšuje riziko zdravotních komplikací, a vytvoření plánu opatření vycházejícího ze závažnosti zjištěného stavu, souběžných psychiatrických a somatických diagnóz a motivace pacienta. Ačkoli adiktologické poruchy se obecně pojí se závažnějšími důsledky než zneužívání návykových látek jako takové, druhý jmenovaný jev se vyskytuje mnohem častěji¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Na populační úrovni tak většina zdravotních komplikací připadá na osoby, které zneužívají návykové látky, nikoli ty, u nichž již byla diagnostikována nějaká adiktologická porucha.

Z těchto důvodů jsme pro rané fáze poruchy způsobené užíváním návykových látek nedávno navrhli nový termín „prezávislost“ (lehká forma SUD podle DSM-5) jako možnost cílení pozornosti na problematiku užívání drog v rámci screeningu¹⁵. Termín a strategie byly inspirovány

zavedením termínu „prediabetes“ jako způsob upozorňování na rané fáze stavu vhodného k intervenci v zájmu odvrácení plného rozvoje cukrovky. Výsledkem bylo zavedení postupů v rámci zdravotní péče, díky nimž se dnes proplácí časný screening a intervence zaměřené na prediabetes a také rozvíjí vzdělávání pro poskytovatele zdravotní péče v oblasti rozpoznávání a léčby tohoto stavu.

Screening a intervence zaměřené na „prezávislost“ realizované poskytovateli zdravotní péče by podobně mohly předcházet mnohým nežádoucím dopadům nezdravého zneužívání návykových látek a zastavit jeho přesmyk do závažné adiktologické poruchy. Mohly by rovněž pomoci pokrýt poptávku po vzdělávání a prostředcích nutných k řešení této rané fáze. Již nyní existují screeningové nástroje, které by bylo možné pro tento účel využít, zatímco se bude pracovat na jejich další validizaci. Přestože některé intervence na ranou fázi adiktologické poruchy („prezávislost“) již byly navrženy, další rozvoj efektivních terapeutických nástrojů by byl pro tuto oblast nepochybným přínosem.

V prostředí poskytování zdravotní péče, kde mají kliničtí pracovníci na každého pacienta jen omezenou dobu, se budou většinou nejlépe osvědčovat kratší screeningové nástroje¹⁵¹. Nástroje s vysokou senzitivitou a dobrou specificitou, které lze využívat v zařízeních poskytujících všeobecnou zdravotní péči, jsou již dnes k dispozici¹⁴⁶. Jejich základem jsou jednoduché otázky typu „Kolikrát jste v posledním roce vypil(a) pět (čtyři u žen) skleniček alkoholu během jednoho dne?“, pokud jde o alkohol, a „Kolikrát jste v posledním roce užil(a) nějakou nelegální drogu nebo užil(a) léky na předpis za jiným než zdravotním účelem?“, pokud jde o jiné drogy^{152,153}.

Oblíbeným, výzkumem ověřeným screeningovým nástrojem vytvořeným a doporučovaným WHO pro prostředí primární péče je screeningový test na užívání alkoholu, tabáku a jiných návykových látek (*Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test*, ASSIST)¹⁵⁴. Obsahuje osm otázek týkajících se alkoholu, tabáku a užívání drog (včetně injekčního užívání), jež slouží k případné identifikaci rizikového, škodlivého nebo závislostního užívání návykových látek u příslušného jedince. Nástroj lze aplikovat prostřednictvím tazatele nebo jej může pacient absolvovat samostatně. Dalším novějším a kratším (čtyřpoložkovým) validizovaným screeningovým nástrojem na zjišťování případného užívání tabáku, alkoholu, léků na předpis a dalších návykových látek je TAPS (*Tobacco, Alcohol, Prescription Medication, and Other Substance Use*)¹⁵⁵.

Poruchu spojenou s užíváním návykových látek lze formálně diagnostikovat pomocí přehledu diagnostických kritérií, ve výzkumném kontextu pak na základě strukturovaného nebo polostrukturovaného rozhovoru. Screening na přítomnost návykových látek v krvi, moči nebo slinách lze pak využít k detekování aktuálního užívání a jako prostředek monitorování dosahovaného pokroku. Screening na drogy pak může být užitečný v případě, že se pacient nemůže osobně zúčastnit rozhovoru¹⁵¹.

4.2 Rozvoj, remise a recidiva adiktologických poruch jako chronických stavů

Míra přechodu užívání návykových látek do adiktologické poruchy se různí podle typu látky a závisí na jejích farmakologických vlastnostech^{148,156,157}, dostupnosti, legálnosti a společenské přijatelnosti^{156,157}. Úhrnná míra takového přechodu se uvádí ve výši 16–67,5 % u poruchy způsobené užíváním nikotinu, 14–22,7 % u poruchy způsobené užíváním alkoholu, 17–20,9 % u poruchy způsobené užíváním kokainu, 23 % u poruchy způsobené užíváním heroinu a 8,9 % u poruchy způsobené užíváním konopí^{148,158}. Toto riziko bývá větší, čím dříve začne daná osoba návykovou látku užívat¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Panuje stále větší shoda na tom, že jakmile se adiktologická porucha rozvine, jedná se většinou o chronický stav¹⁶¹ reflektující dlouhodobé změny ve fungování mozku^{50,51}, který je ještě umocňován souhrnem psychických a sociálních důsledků, jejichž je příčinou. Přestože abstinence může vést časem k normalizaci mozkových struktur a funkcí, stupeň úzdravy bude záviset na míře chronicity, typu užívaných drog, podpoře poskytnuté během léčby i v dalších fázích úzdravy a na variabilitě mezi subjekty⁵¹. Většina jedinců s adiktologickou poruchou se střídavě pohybuje mezi fázemi remise a relapsu⁷⁶.

Míra remise se liší podle typu látky, přičemž celoživotní kumulativní odhady na základě jedné americké studie¹⁴⁸ činí 83,7 % u nikotinu, 90,6 % u alkoholu, 97,2 % u konopí a 99,2 % u kokainu. Také míra relapsu se liší podle užívané látky: během tříletého období činí u osob v remisi přibližně 20 % v případě poruch způsobených užíváním kokainu¹⁶² a více než 50 % u poruch způsobených užíváním alkoholu¹⁶³. U přibližně 50 % osob s poruchou způsobenou užíváním nikotinu dochází k relapsu během prvního roku poté, co přestaly kouřit¹⁶⁴. Míra relapsu opisuje hyperbolickou funkci, kde riziko klesá s délkou setrvání osoby v remisi, byť riziko nikdy zcela nemizí¹⁶⁴. Odpovídá to rovněž klinickým zkušenostem, podle nichž jsou intenzivnější intervence více zapotřebí v dřívějších než pozdějších fázích léčby.

Nejlepší klinické výsledky vykazuje dlouhodobá péče o osoby s adiktologickými poruchami¹⁶⁵. Není náhodou, že právě model péče o chronicky nemocné vytvořený v zájmu zkvalitnění péče o pacienty s diabetem a dalšími chronickými stavy¹⁶⁶ je navrhován jako užitečný rámec pro léčbu adiktologických poruch^{161,167}. Model klade důraz na kontinuitu péče oproti nárazové epizodické péči (např. opakované lékařské pomoci při zvládání odvykacích stavů), přičemž intenzita péče závisí na průběhu poruchy. Například u člověka, který se přednedávnem vrátil k užívání drog, budou zřejmě nutné častější návštěvy nebo vyšší dávky medikace než u někoho, kdo již několik let abstinguje.

Mezi příklady dodržování změn v životním stylu souvisejících s modelem péče o chronické pacienty patří omezení míry užívání návykových látek (nebo úplná abstinence, pokud možno) a využívání různých systémů

podpory v úzdravě, např. skupin fungujících na bázi programu 12 kroků. Tento model usnadňuje propojení léčby a úzdravy s hlavním proudem lékařské péče, rozšiřuje její záběr a snižuje náklady spojené s neléčenými adiktologickými poruchami^{168,169}.

Jak je popsáno v jedné z dalších částí článku, z modelu péče o chronicky nemocné vyplývá potřeba vytváření odstupňovaných modelů péče. V každém časovém bodě lze méně potřebným jedincům poskytovat léčebnou péči v méně nákladné formě (v rámci komunitních služeb nebo jako součást primární péče), zatímco na závažnější případy cílí poskytování intenzivnějších terapeutických přístupů, např. specializovaná ambulantní nebo rezidenční léčba. Takový přístup umožňuje poskytovat péči co nejcitlivějším způsobem za současné optimalizace prostředků vynakládaných na komunitní úrovni.

4.3 Předávkování

Obzvláště nebezpečnou komplikací v průběhu adiktologické poruchy je předávkování, které, není-li včas řešeno, může skončit smrtí. Přestože nejvíce úmrtí v důsledku předávkování mají na svědomí opioidy, stále častěji vychází najevo, že na těchto úmrtích se podílejí i jiné návykové látky, např. alkohol, nebo jejich kombinace.

V USA v posledních dvou desetiletích zaznamenal počet předávkování drogami, převážně opioidy, téměř exponenciálně nárůst¹⁷⁰. Ačkoli zpočátku stál za počtem smrtelných předávkování opioidy heroin a léky na předpis, na významu postupně nabývaly případy předávkování fentanylem, a to vzhledem k jeho rostoucí prevalenci, obtížnosti jeho odvrácení a celkové smrtelnosti¹⁷¹. Nejdůležitější krátkodobou intervencí k odvrácení předávkování je aplikace naloxonu – opioidního antagonisty, který lze podat intramuskulárně, subkutánně, intravenózně nebo intranazálně. V případech předávkování fentanylem je často nutné naloxon podat ve vyšších dávkách nebo opakovaně. Účinnost naloxonu může být nižší, pokud bylo předávkování způsobeno kombinací opioidů s dalšími látkami s efektem respiračního útlumu, jako jsou alkohol, benzodiazepiny nebo barbituráty. Má-li se předejít opakovaným předávkováním, je nutné vyhledat příslušnou léčebnou péči.

Mnohem častější než smrtelná předávkování jsou předávkování, která smrtí nekončí. Ačkoli jejich přesná prevalence není známa, odhaduje se, že na každé smrtelné předávkování připadá minimálně deset, které lidé přežijí. Ačkoli screening a monitoring zaměřený na neletální předávkování se bohužel rutinně neprovádí, má nepochybně klinickou relevanci, neboť tyto epizody často předcházejí smrtelným případům. Anamnéza předávkování by měla být podnětem k intervenci zaměřené buď na redukci opioidů u pacientů s bolestivými stavy, nebo zahájení léčby adiktologické poruchy. Nejefektivnější intervencí v rámci prevence předávkování opioidy je farmakologická léčba poruchy z užívání opioidů¹⁷².

5 LÉČBA

Léčba poruch způsobených užíváním návykových látek zahrnuje podávání léčivých přípravků, neuromodulační postupy a behaviorální intervence.

5.1 LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Přípravky schválené americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě adiktologických poruch se omezují na medikaci podávanou při poruchách způsobených užíváním tabáku (nikotinu), opioidů a alkoholu. FDA rovněž schválil jeden přípravek k odvrácení předávkování opioidy (naloxon) a jeden k mírnění akutního odvykacího stavu při závislosti na opioidech (lofexidin) (tabulka 4). K dispozici není žádný registrovaný přípravek k léčbě patologického užívání stimulantů, konopí, benzodiazepinů, barbiturátů, inhalantů, ketaminu nebo 3,4-methylenedioxy-metamfetaminu (MDMA).

5.1.1 Léčivé přípravky pro odvykání kouření

Pro účely odvykání kouření jsou FDA schváleny tři typy přípravků: bupropion, vareniklin a nikotinová substituční terapie (náplasti, žvýkačky, pastilky, inhalátory a nosní spreje). Ve Velké Británii a Austrálii je rovněž dostupný nikotinový substituční přípravek ve formě ústního spreje. Výsledkem užívání těchto preparátů je významně vyšší procento osob, které během šesti měsíců, případně později, přestanou kouřit (v porovnání s podáváním pla-

ceba)¹⁷³. Léčba typicky trvá 12 týdnů, ale lze ji prodloužit o minimálně šest měsíců.

Nikotinová substituční terapie funguje na bázi mírnění příznaků odvykacího stavu při závislosti na nikotinu. Její jednotlivé typy mají srovnatelnou účinnost. V provedené studii nekouřilo po šesti měsících 17 % sledovaných jedinců oproti 10 % užívajícím placebo¹⁷⁴. Farmakokinetika a biologická dostupnost nikotinu se u různých výrobků liší. Z náplasti se nikotin uvolňuje pomalu a nejvyšší hodnoty dosáhne až po více než hodině, ale výsledkem jsou dlouhotrvající hladiny nikotinu v plazmě po dobu až 24 hodin. Maximální plazmatické koncentrace dosáhne nikotin během deseti minut, je-li podán formou nosního spreje, a během 20–30 minut při aplikaci produktů určených k perorálnímu užití, nicméně jeho hladiny v plazmě rychle klesají na výchozí hodnotu již během dvou hodin. Z dosavadních zjištění vyplývá, že úspěšnost při odvykání kouření může dle potřeby, pokud se dostaví bažení, zvýšit doplněním náplasti o rychle působící formy nikotinové substituční terapie¹⁷⁵.

Jako pomůcka při odvykání kouření se navrhuje také elektronické formy přísunu nikotinu (e-cigarety)¹⁷⁶. Nedávno publikovaný cochranský přehled dospěl s mírnou jistotou k závěru, že jsou efektivnější než nikotinová substituční terapie¹⁷⁷, avšak podle americké pracovní skupiny pro preventivní medicínu (US Preventive Services Task Force) nejsou prezentované důkazy dostatečné, aby byly elektronické cigarety doporučovány při odvykání kouření¹⁷⁸. Skupina namísto toho v souladu s americk-

Látka	Indikace	Léčivé přípravky
Tabák (nikotin)	Odvykání kouření	Nikotinová substituční léčba Bupropion Blokátor dopaminových přenašečů Vareniklin Parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ nikotinových receptorů
Opioidy	Léčba poruchy způsobené užíváním opioidů Léčba akutního odvykacího stavu Odvrácení předávkování	Buprenorfin Parciální agonista mu-opioidních receptorů Agonista nociceptivních receptorů Antagonista kappa-opioidních receptorů Metadon Úplný agonista mu-opioidních receptorů Naltrexon Antagonista mu-opioidních receptorů Antagonista kappa-opioidních receptorů Lofexidin Agonista alfa-adrenergických receptorů Naloxon Antagonista mu-opioidních receptorů
Alkohol	Léčba poruchy způsobené užíváním alkoholu	Disulfiram Inhibitor aldehyddehydrogenázy, blokuje odbourávání alkoholu, čímž zvyšuje hladinu acetaldehydu. Akamprosát Antagonista NMDA receptorů a pozitivní alosterický modulátor GABA receptorů Naltrexon Antagonista mu-opioidních a kappa-opioidních receptorů

Tabulka 4 | Farmakologické přípravky schválené americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv k léčbě poruch způsobených užíváním návykových látek
NMDA – N-methyl-D-aspartát

kými profesními organizacemi doporučila léčivé přípravky registrované FDA^{179,180}. Oproti tomu ve Velké Británii se e-cigarety při odvykání kouření doporučují¹⁸¹.

U bupropionu se předpokládá, že mírní symptomy odvykacího stavu při závislosti na nikotinu blokováním zpětného vychytávání dopaminu (i noradrenalinu), a zvyšuje tak jeho hladinu. Na základě těchto mechanismů má rovněž antidepresivní vlastnosti, což může odvykání kouření usnadnit. Bupropion vykazoval při odvykání kouření 19% úspěšnost oproti 11 % pozorovaným v kontrolní skupině¹⁸².

Vareniklin je parciálním agonistou $\alpha 4\alpha 2$ nikotinových acetylcholinových receptorů, které se podílejí na efektu odměny působeném nikotinem. Tento přípravek redukuje příznaky odvykacího stavu při závislosti na nikotinu a současně blokuje odměňující účinek cigaret. Po šestiměsíčním podávání se spojil s 26% pravděpodobností abstinence od tabáku v porovnání s 11 % u sledovaných osob, které dostávaly placebo¹⁸³.

Parciálním agonistou $\alpha 4\alpha 2$ nikotinových receptorů je rovněž cytisin, alkaloid rostlinného původu, jenž má srovnatelnou účinnost jako vareniklin¹⁸⁴. Není registrován FDA, ale předepisuje se při odvykání kouření v zemích střední a východní Evropy¹⁸⁵.

Ačkoli jsou léčivé přípravky efektivní samy o sobě, jejich účinek je možné posílit kombinací s behaviorální terapií, jež vede ke změně naučeného chování souvisejícího s kouřením¹⁸⁶. Podle výsledků metaanalýzy 65 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) se doplnění medicíny o behaviorální podporu spojilo s 20% úspěšností při odvykání kouření ve srovnání se 17% v případech, kdy se podávaly pouze léčivé přípravky¹⁸⁶.

5.1.2 Přípravky pro léčbu poruch způsobených užíváním opioidů

U pacientů s poruchami způsobenými užíváním opioidů jsou léčivé přípravky nejefektivnějším způsobem, jak předcházet úmrtím na předávkování a optimalizovat výsledky léčby¹⁸⁷. Celosvětově se užívají tři přípravky, které jsou současně registrovány FDA – metadon, buprenorfin a naltrexon – nicméně neexistují žádné výzkumem podložené metodické pokyny pro jejich volbu, která je velmi často omezena dostupností jednotlivých medikamentů¹⁸⁸. Metadon je nejčastěji užívaným přípravkem na Blízkém východě, v Asii, Jižní Americe, Africe a některých evropských zemích. Podává se v perorální formě jednou denně. V mnoha zemích, včetně USA, se vydává v licencovaných ambulantních zařízeních (programy zaměřené na léčbu závislosti na opioidech), což může být překážkou v péči, neboť těchto licencovaných ambulancí není k dispozici tolik, aby uspokojily potřeby pacientů s poruchou způsobenou užíváním opioidů jak v mnoha městských, tak zejména venkovských oblastech. Pokud se ambulance nenacházejí v jejich blízkosti, pacienti musí každý den dojíždět na dlouhé vzdálenosti¹⁸⁹.

Jelikož metadon působí jako úplný agonista mu-opioidních receptorů, indikuje se u pacientů s vysokou tolerancí, neboť buprenorfin jako částečný agonista by u těchto jedinců mohl nastartovat odvykací příznaky. Ve srovnání s buprenorfinem vykazuje podávání metadonu celkově vyšší míru udržení v léčbě. Vyšší dávky (>80 mg/den) se pojí s lepšími výsledky než nižší dávky¹⁹⁰. Jako úplný agonista nemá metadon žádný stropový efekt, což zvyšuje riziko předávkování, užívali se v dávkách převyšujících míru pacientovy tolerance nebo v kombinaci s alkoholem, benzodiazepiny, heroinem nebo jinými opioidy. Předmětem zájmu a diskuzí je rozšíření přístupu k metadonu prostřednictvím jeho možného předepisování lékaři v ordinacích nebo výdejem v lékárnách.

Buprenorfin (parciální agonista mu-opioidních receptorů a antagonist kappo-opioidních receptorů) získal registraci FDA k léčbě poruchy způsobené užíváním opioidů v roce 2002 a jeho použití se od té doby rozšířilo po celém světě. Mohou jej předepisovat kliničtí pracovníci ve svých ordinacích. Musí se brát jednou denně s typickým dávkováním od 8 mg do 24 mg, přičemž doporučená cílová dávka činí 16 mg¹⁹¹. Jeho forma s rozšířeným uvolňováním, určená k jednorázovému injekčnímu podání jednou za měsíc, byla FDA schválena v roce 2017¹⁹² a v některých evropských zemích je také k dispozici verze určená k užívání v intervalu jednou za týden.

U pacientů s poruchou způsobenou užíváním opioidů, kteří jsou zvyklí na vysoké dávky heroinu nebo fentanylů nebo kteří se udržují na vysokých dávkách metadonu, může buprenorfin vyvolat akutní odvykací stav, jelikož působí jako částečný agonista mu-opioidních receptorů¹⁹¹. Léčbu takových pacientů lze zahájit metadonem a po pomalém snižování dávky pak pokračovat podáváním buprenorfinu. U buprenorfinu existuje nižší pravděpodobnost útlumu dýchání než v případě metadonu, ale i tak může způsobit úmrtí, zejména pokud se kombinuje s jinými látkami, které tlumí centrální nervovou soustavu.

Naltrexon je antagonist mu-opioidních a kappo-opioidních receptorů. Účinnost jeho formy s okamžitým uvolňováním při léčbě poruchy způsobené užíváním opioidů omezuje nízká míra dodržování léčebného režimu¹⁹³, ale jeho varianta s prodlouženým uvolňováním (3–4 týdny), XR-NTX, významně zvyšuje míru udržení v léčbě¹⁹⁴. Pacienti s poruchami způsobenými užíváním opioidů, kterým je naordinován naltrexon, musí nejprve absolvovat lékařsky supervidovanou léčbu odvykacího stavu, neboť naltrexon jako antagonist mu-opioidních receptorů může jinak vyvolat akutní odvykací příznaky. Ačkoli pro některé pacienty je toto překážka, podle aktuálních doporučení by pacienti měli před podáváním XR-NTX abstinentovat po dobu jednoho týdne. Jsou vytvořeny i postupy pro zrychlenou léčbu odvykacího stavu pod lékařským dohledem (dříve známou jako detoxifikace), ale před jejich zavedením do rutinní klinické praxe je bude ještě nutné podrobit dalšímu zkoumání.

Dalším faktorem při volbě medikace k léčbě poruchy způsobené užíváním opioidů je existence případných komorbidních poruch. Naltrexon je například efektivní také při léčbě poruchy spojené s užíváním alkoholu¹²⁹, zatímco vlastnosti buprenorfinu jako antagonisty kappa-opioidních receptorů mohou být přínosem u osob s komorbidní depresí. Metadon a buprenorfin se doporučují u těhotných žen, neboť o bezpečnosti naltrexonu ve vztahu k této cílové skupině není k dispozici dostatek dat. Možná kontraindikace metadonu je popsána u pacientů s anamnézou srdečních arytmií vzhledem k jeho vlivu na prodlužování QT intervalu, který se u buprenorfinu nebo naltrexonu nevyskytuje.

5.1.3 Přípravky pro léčbu poruchy způsobené užíváním alkoholu

K léčbě poruchy způsobené užíváním alkoholu jsou FDA schváleny tři léčivé přípravky: disulfiram, akamprosát a naltrexon (perorální a s prodlouženým uvolňováním). Jeden další přípravek, nalmefen, je registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA).

Disulfiram je inhibitor aldehyddehydrogenázy, jež metabolizuje metabolit alkoholu acetaldehyd, čímž zvyšuje jeho koncentraci v plazmě. Nahromadění acetaldehydu vyvolává nevolnost, zvracení, pocení, návaly horka a bušení srdce, takže osoby, jimž je disulfiram podáván, přestávají pít, aby se této averzivní reakci vyhnuly¹⁹⁵. Redukce konzumace alkoholu vlivem disulfiramu byla zjištěna v otevřené (open-label) studii, nikoli v zaslepených RCT, z čehož vyplývá, že vědomí potenciálně negativních účinků zlepšilo výsledky u placebo. Účinnost medikace omezuje nízká míra dodržování režimu léčby, přičemž supervidovaná léčba vykazuje vyšší účinnost než podávání přípravku probíhající bez dohledu¹⁹⁶. Může také docházet k prudké interakci mezi disulfiramem a etanolem, protože se disulfiram doporučuje pouze k udržování abstinence, nikoli jako terapie určená k redukci konzumace alkoholu¹⁹⁷.

Mechanismus působení akamprosátu při snižování míry užívání alkoholu není zatím zcela popsán. Předpokládá se, že tento přípravek moduluje NMDA a GABA receptory, čímž pomáhá korigovat nerovnováhu mezi excitací a inhibicí nervových buněk, k níž dochází během akutního odvykacího stavu při odnětí alkoholu a u dlouhodobější abstinence¹⁹⁸. Zatímco randomizované kontrolované studie hodnotící podávání akamprosátu k léčbě poruch způsobených užíváním alkoholu vždy nevypovídají o jeho přínosu¹⁹⁷, autoři cochranské metaanalýzy 24 RCT zjistili jeho pozitivní vliv na redukci konzumace alkoholu a prodlužování doby abstinence¹⁹⁹. FDA schválila akamprosát k udržování abstinence při poruše způsobené užíváním alkoholu, přičemž ještě s lepšími výsledky se pojí v kombinaci s psychosociální podporou²⁰⁰.

Naltrexon je antagonistu mu- a kappa-opioidních receptorů, jakož i delta-opioidních receptorů, byť s nižší afinitou²⁰¹. Předpokládá se, že jeho blokování mu-receptorů

v mezolimbických drahách oslabuje odměňující efekt alkoholu, a snižuje tak jeho konzumaci²⁰². Jeho antagonistické působení na kappa-receptory by mohlo přispívat k mírnění negativních emočních stavů spojených s odvykáním od alkoholu²⁰³. Naltrexon významně snižuje počet dní, během nichž dochází ke konzumaci alkoholu, a míru relapsu u pacientů s poruchou způsobenou užíváním alkoholu²⁰⁴ a popsán byl také jeho vliv na snižování odměňujícího efektu alkoholu^{205,206} a počtu alkoholických nápojů vypitých během dne, kdy daná osoba pije²⁰⁷. Jeho účinky však nejsou nijak výrazné²⁰⁸, jak dokládá metaanalýza 53 RCT, z jejichž výsledků vyplývá sice statisticky významné, ale pouze mírné snížení procenta relapsů²⁰⁹. Naltrexon je dostupný v perorální formě a také v injekční formě určené k aplikaci jednou za měsíc. Obě formy vykazují srovnatelný terapeutický profil²¹⁰. Medikace se pojí s mírným rizikem hepatotoxicity, a je proto kontraindikována u pacientů s akutní hepatitidou nebo selháním jater.

Nalmefen je podobně jako naltrexon antagonistou mu-receptorů a působí také jako parciální agonista kappa-receptorů²¹¹. Je registrován EMA jako přípravek podávaný dle potřeby k snižování míry konzumace alkoholu při poruše související s užíváním alkoholu²¹². Při adekvátním užívání snižuje nalmefen v porovnání s placebem míru konzumace alkoholu a počet dnů intenzivního pití²¹³. Tato medikace by mohla být užitečná u pacientů, kteří mají zájem o snížení míry své konzumace alkoholu, ale nechťejí úplně abstinovat²¹².

5.2 Neuromodulace

Nervové dráhy, k jejichž narušení dochází při závislosti, jsou potenciálním cílem neuromodulace. Konkrétně jde o posilování funkce sítí frontálního kortexu, díky němuž by se dalo předcházet relapsu pozitivním působením na sebekontrolu, zatímco inhibicí inzuly (zprostředkovávající interoceptivní uvědomění) by bylo možné snižovat bažení a diskomfort a tím současně napomáhat dosažení remise.

Mezi neinvazivní techniky patří transkraniální magnetická stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem a fokusovaný ultrazvuk nízké intenzity²¹⁴, které cílí na dorzolaterální prefrontální kortex a inzulu⁷³. Další perspektivní intervence z hlediska adiktologických poruch představuje neuromodulace periferních nervů prostřednictvím perkutánní stimulace nervových polí nebo stimulace trojklanného nervu.

Jako možnost léčby závažných adiktologických poruch se v současné době zkoumají také různé invazivní techniky, např. hluboká mozková stimulace, vyžadující chirurgický zákrok, při němž jsou pacientovi zaváděny elektrody. Slibné výsledky přinášejí případové studie a kazuistiky zaměřující se v rámci léčby poruch způsobených užíváním alkoholu a opioidů na nucleus accumbens²¹⁵, nicméně tuto oblast bude nutné ještě mnohem více prozkoumat.

Jediné formy neuromodulace, jejichž indikaci ve vztahu k adiktologickým poruchám schválila FDA, jsou v současné době transkraniální magnetická stimulace u odvykání kouření²¹⁶ a perkutánní stimulace nervových polí v případě léčby odvykacího stavu při odnětí opioidů²¹⁵.

5.3 Behaviorální intervence

V rámci léčby poruch souvisejících s užíváním návykových látek se osvědčují nejrůznější behaviorální terapie, ať už aplikované samostatně, nebo jako doplněk farmakoterapie. Nejužívanějšími intervencemi jsou motivační rozhovor, kognitivně-behaviorální terapie (KBT), incentivní terapie a programy na bázi 12 kroků (tabulka 5).

5.3.1 Motivační rozhovor

Přibližně 40 % osob s adiktologickou poruchou uvádí, že nejsou připraveny přestat návykové látky užívat, což svědčí o významu role motivace v procesu léčby²¹⁷. Mezi přístupy, které jsou zdrojem empatie a minimalizují konfrontaci, se těší největší empirické podpoře motivační rozhovor²¹⁸. Definuje se jako „společně vedená konstruktivní rozmluva směřující k posílení klientovy motivace a jeho odhodlání ke změně“²¹⁹. Pomáhá lidem řešit jejich ambivalenci ve vztahu ke změně^{220–222}. Z hlediska krátkodobého snížení míry užívání návykových látek má lepší výsledky než absence jakékoli léčby, nicméně dlouhodobý efekt této techniky vykazuje menší robustnost²²¹. Další omezení představuje nutnost zevrubnějšího proškolení, má-li být motivační rozhovor prováděn skutečně kompetentním způsobem^{223–225}.

5.3.2 Kognitivně-behaviorální terapie (KBT)

KBT patří k nejprozkoumanějším behaviorálním intervencím uplatňovaným při léčbě adiktologických poruch^{226,227}. Je založena na předpokladu, že užívání návykových látek a s ním související behaviorální projevy jsou naučené formy chování, jež jsou silně propojeny s odměňujícími vlastnostmi návykových látek a s nimi souvisejícími podněty prostřednictvím výše popsaných procesů posílení. KBT usiluje o rozrušení těchto naučených asociací u pacienta tím, že jej vede k uvědomování si vzorců svého chování a učí jej různé „copingové“ dovednosti, díky nimž je schopen snižovat pravděpodobnost užívání návykových látek, řešit jejich důsledky a rychle reagovat v případě relapsu²²⁸. Díky KBT jsou pacienti schopni si lépe uvědomovat a rozrušovat řetězec myšlenka-emoce-

-chování a přicházet s adaptivnějšími reakcemi na krizové situace²²⁹.

U několika adiktologických poruch byla účinnost KBT zdokumentována výsledky randomizovaných kontrolovaných studií^{230–234}. Výsledky jedné metaanalýzy hovoří o jejím mírně významném efektu v porovnání s minimální léčbou. Ve srovnání s nespecifickou nebo obvyklou léčbou vedla KBT k významnému snížení frekvence a množství užívání v krátkodobém, nikoli dlouhodobém, horizontu. Oproti jakékoli specifické terapii však byly účinky KBT opakovaně nevýznamné ve vztahu ke všem sledovaným parametrům a časovým rámcům²³⁵.

5.3.3 Incentivní terapie

Incentivní terapie (*contingency management*) vychází z hypotézy, že jelikož patologické užívání návykových látek udržuje při životě odměna působená intoxikací drogou a negativní posílení působené odvykacím stavem, zdůrazňování pozitiv spojených s redukcí užívání nebo abstinence může toto nastavení zvrátit. Vzhledem k tomu, že mnohé z pozitivních dopadů abstinence se začnou projevovat až dlouho poté, co člověk přestane návykové látky užívat, snaží se tato technika poskytnout pozitivní prvky posílení abstinence od návykových látek, jež mají bezprostřednější a předvídatelnější povahu, např. finanční motivaci (včetně poukázek a zboží)^{236,237}.

Incentivní terapie se úspěšně využívá při léčbě různých forem adiktologických poruch²³⁷. Efektivní je také při posilování chování, které nesouvisí s návykovými látkami, např. dodržování medikačního režimu u nákazy virem lidské imunodeficiencie (HIV) a udržování nízké virové zátěže u HIV pozitivních osob²³⁸. Lze ji využít v různých bodech průběhu léčby, včetně navázání prvotního kontaktu¹⁶⁷, docházky^{237,239} nebo abstinence^{237,239,240}.

Aby bylo dosaženo efektivního posílení cílového chování, motivační pobídky musí být dostatečně velké a realizovány spolehlivě a rychle²⁴¹. S lepšími výsledky se pojí dlouhodobější intervence (trvajících např. šest měsíců a déle)²⁴². Zaznamenána byla souvislost mezi náhlým ukončením intervence a relapsem. Toto riziko snižují schémata postupné redukce hodnoty pobídek^{229,240}.

5.3.4 Dvanáct kroků

Svépomocné skupiny na bázi programu 12 kroků, např. Anonymní alkoholici nebo Anonymní narkomani, jsou

Behaviorální intervence	Mechanismus působení	Potenciální cílová síť
Motivační rozhovor	Posílení motivace a odhodlání ke změně	Síť motivace
Kognitivně-behaviorální terapie	Pochopení a rozrušení naučených asociací Lepší kontrola impulzivity	Síť exekutivní kontroly
Incentivní terapie 12 kroků	Posílení pozitivních dopadů abstinence od návykových látek Peer podpora, pozitivní vzory, mentoring Rozvíjení copingových dovedností	Síť odměny Salientní síť

Tabulka 5 | Nejčastější behaviorální intervence při adiktologických poruchách, jejich předpokládané mechanismy působení a cílové nervové dráhy

schopny pomáhat při dosahování a zachovávání abstinence samy o sobě i jako součást nějakého komplexnějšího plánu^{243,244}. Mezi mechanismy, na nichž účinnost takových programů stojí²⁴⁵, patří peer podpora, následování vzorů úspěšné údravy a mentoring a dohled ze strany patronů. Pocit sounáležitosti s komunitou osob čelících stejnému problému zjevně pomáhá snižovat pocit studu, osamocení a viny, zatímco bezprostřední zkušenost s úspěšností druhých může být zdrojem naděje. Tyto programy rovněž podporují adaptivní změny v sociálním kontextu, zvyšují pocit vlastní účinnosti (*self-efficacy*) a snižují impulzivitu a bažení.

Autoři nedávno provedené metaanalýzy²⁴⁵ dospěli k závěru, že existují velmi přesvědčivé důkazy o tom, že standardizované intervence na bázi 12 kroků jsou z hlediska zvyšování míry abstinence u poruch souvisejících s užíváním alkoholu stejně efektivní nebo i efektivnější než jiné typy léčby, např. KBT. Důkazy o lepších výsledcích těchto intervencí u jiných adiktologických poruch však již mají menší sílu²⁴⁵.

5.3.5 Krátké intervence

Krátké intervence jsou určeny osobám, jejichž užívání návykových látek působí mírné až středně závažné problémy, které však ještě nenaplnují kritéria středně těžké nebo těžké adiktologické poruchy (prezávislosti). Důkazy o jejich účinnosti jsou nejsilnější u nadměrné konzumace alkoholu²⁴⁶. Ve vztahu k jiným látkám považuje americká pracovní skupina pro preventivní medicínu tyto důkazy za nedostatečné²⁴⁷. Tyto intervence jsou zpravidla zamýšleny pro prostředí, kde hlavním účelem návštěvy nebývá užívání návykových látek, např. primární péče nebo urgentní příjem²⁴⁸.

Většinu krátkých intervencí tvoří zpětná vazba, poskytnutí rady a stanovení cílů, které mají pacientovi pomoci abstinovat nebo omezit užívání návykových látek, případně riziko jejich užívání²⁴⁹. Obvykle jsou poskytovány ve formátu jednoho až čtyř sezení v trvání 5 až 45 minut²¹⁸.

5.3.6 Digitální intervence

Dostupnost léčby vycházející z nejnovějších vědeckých poznatků lze zvýšit prostřednictvím digitálních technologií. Pro mnohé komunity, jimž se nedostává dostatečné péče, zůstává právě digitální propast překážkou v poskytování potřebných služeb. Avšak těm, kteří mají přístup k chytrým telefonům nebo internetu, může digitálně zprostředkovaná péče pomoci překonat geografické a časové bariéry a může zintenzivnit kontakt s poskytovateli péče při současném zajištění diskrétnosti²⁵⁰. Může rovněž přispět k co nejkvalitnějšímu poskytování standardizovaných behaviorálních intervencí. Výsledky lze automaticky zpracovat do elektronických zdravotních záznamů a motivovat tak pacienty k aktivnější účasti na péči, která je jim poskytována.

Digitální intervence v oblasti adiktologických poruch vykazují účinnost ve vztahu k screeningu a diagnosti-

ce²⁵¹⁻²⁵³, léčbě^{254,255} a údravě^{250,256}, ať už jako svébytné nástroje, nebo jako doplněk intervencí poskytovaných v rámci klinického provozu. Mohou být stejně nebo ještě více účinné než klinické intervence²⁵³. Autoři metaanalýzy digitálních intervencí zaměřených na poruchu související s užíváním konopí zjistili významný pokles v užívání konopí v návaznosti na preventivní i léčebné intervence ve srovnání s kontrolním souborem. Zatímco však efekt preventivních intervencí vykazoval významnou hladinu i v rámci dalších sledování během nadcházejících 12 měsíců, terapeutické intervence takový účinek neměly²⁵⁷.

Zřejmě dosud nejoblíbenější digitální terapeutickou intervencí je elektronický průvodce kognitivně-behaviorální terapií (CBT4CBT), online aplikace rozdělená do šesti lekcí, jejímž prostřednictvím si lze samostatně osvojit základy této intervence uplatňované při adiktologických poruchách²⁵⁴. CBT4CBT pomáhá uživatelům identifikovat vzorce užívání návykových látek a osvojit si copingové dovednosti pomocí videí a dalšího multimediálního obsahu. Mezi příklady digitálních intervencí zaměřených na prevenci relapsu a podporu v údravě v návaznosti na intenzivní léčbu patří *Addiction Comprehensive Health Enhancement Support System* (A-CHESS)²⁵⁸, pokud jde o poruchy způsobené užíváním alkoholu, a *Educating and Supporting Inquisitive Youth in Recovery* (ESQYIR)²⁵⁹, jejíž cílovou skupinou jsou uživatelé návykových látek z řad mládeže.

Pokrok v mobilních a „nositelných“ senzorických technologiích a komplexních strategiích strojového učení vytváří nové příležitosti pro pasivní identifikaci návykového chování a souvisejících rizik a současně skýtají možnost realizovat intervence právě v těch chvílích, kdy pacientovi hrozí vysoké riziko, že se k užívání vrátí²⁶⁰. Je zapotřebí, aby se do budoucna rozvíjely regulační rámce pro vyhodnocování bezpečnosti a účinnosti těchto technologií.

5.3.7 Harm reduction

Cílem intervencí označovaných jako „harm reduction“ je minimalizovat negativní následky dlouhodobého užívání návykových látek. Jejich součástí jsou různé soubory strategií, jako např. programy zaměřené na výměnu stříkaček a jehel, přístup k naloxonu, centra prevence předávkování nebo testování drog.

Distribuce sterilního injekčního náčiní prostřednictvím tzv. výměnných programů je efektivní intervencí z hlediska prevence nákazy HIV a virovou hepatitidou typu C (VHC)²⁶¹. Tyto programy mohou rovněž posloužit jako místa nízkoprahové péče o uživatele drog²⁶².

Rychlé podání naloxonu v odpovídajících dávkách je velmi účinné při odvrácení předávkování opioidy, včetně těch způsobených fentanylem. Dostatečné rozšíření a přístup k naloxonu v komunitě je jednou z nejefektivnějších intervencí v rámci prevence smrtelných předávkování²⁶³.

Centra prevence předávkování poskytují bezpečný prostor, kde si osoby mohou injekčně aplikovat drogu pod dohledem. Některá pracoviště pouze poskytují možnost této supervidované konzumace, zatímco jiná nabízejí integrované služby, jež zahrnují adiktologickou léčbu, zprostředkování další lékařské péče nebo bydlení²⁶⁴. Flexibilnější nabídku služeb zajišťují mobilní jednotky, jejichž kapacita je však omezena. Z výzkumu účinnosti center prevence předávkování, byť zatím omezeného, vyplývá úspěšnost těchto zařízení při prevenci smrtelných předávkování u osob, které je využívají²⁶⁴. Přispívají také k zahájení léčby adiktologických poruch a pomáhají předcházet nákaze HIV a VHC²⁶⁵.

Více než polovinu smrtelných předávkování v USA má na svědomí fentanyl, který tvoří nejčastější příměs heroinu, padělaných léků na předpis a stimulačních drog²⁶⁶. Zda droga, kterou se chystají užít, obsahuje fentanyl nebo některý z jeho běžných analogů, si lidé mohou ověřit pomocí testovacích proužků na fentanyl nebo jiných způsobů testování²⁶⁶.

5.4 Organizace léčebných služeb

Organizace služeb v rámci poskytování léčby poruch souvisejících s užíváním návykových látek se liší podle země a na vnitrostátních úrovních pak podle zařízení, která mají takovou péči na starost. Záleží také na financování, klinické infrastruktuře a závažnosti léčených případů.

Principy systému léčby jsou formulovány v dokumentu Mezinárodní standardy pro léčbu poruch spojených s užíváním návykových látek vypracovaném Úřadem OSN pro drogy a kriminalitu (UNDOC). Konkrétně se zde doporučuje, že léčebné služby by měly být dostupné, cenově přijatelné, založené na vědeckých důkazech, diverzifikované a zaměřovat se na lepší fungování člověka a jeho osobní pohodu. Poskytování služeb by mělo být orientováno na osobu klienta, dále by mělo být nestranné a založené na dostupných datech.

V souladu s modelem péče o chronicky nemocné a prokázaným faktem, že závažnost poruch se liší v rámci populace i u konkrétního jedince v čase, je nezbytné poskytování služeb organizovat s odstupňovanou intenzitou intervencí¹⁵¹. Tento model si lze představit jako pyramidu, kde nižší vrstvy vyžadují v kterémkoli časovém bodě většinu intervencí, zatímco jejich intenzivnější formy (např. lůžková léčba) budou potřeba pouze u velmi malého procenta případů. Léčebné systémy, jejichž koncepce tento aspekt zohledňuje, jsou většinou nákladově efektivnější, protože se jim daří lépe vyvažovat potřebu s intenzitou využívání prostředků.

Tento model implicitně propojuje adiktologické služby s péčí o jiné duševní poruchy i s primární péčí. Jedná se o nákladově efektivní a na klienta zaměřený přístup, jenž vytváří dobré podmínky pro integrovanou péči o komorbidní duševní a somatické poruchy u jedinců s adik-

tologickými poruchami. Na nižších úrovních péče může být jedincům poskytována neformální komunitní péče prostřednictvím podpory od přátel a rodiny nebo ze strany svépomocných skupin. Na další úrovni mohou zdravotníci v primární péči zajišťovat screening a krátké intervence, zprostředkovávat kontakt na specialisty (v případě potřeby) a provádět průběžné kontroly u osob, jejichž stav už nutně nevyžaduje intenzivnější intervence. Ve vrstvě odpovídající větší potřebě může pomoci ambulanti nebo lůžková specializovaná léčebná péče. Na všech úrovních by měla být věnována pozornost sociálním determinantům zdraví a sociálním potřebám. Tyto modely služeb lze strukturovat jako nabídku „pod jednou střechou“, komunitní síť poskytovatelů léčby nebo jako kombinaci obojího^{151,267}.

Několik modelů péče bylo navrženo jako možnost rozšíření nabídky adiktologické léčby v rámci zdravotnických zařízení²⁶⁸. Příkladem je model „hub-and-spoke“, jenž se účinně využívá k zajištění lepšího přístupu k léčbě poruch způsobených užíváním opioidů. Centrem organizace služeb je jeden hlavní uzlový bod (hub), který je odborně vybaven z hlediska farmakologické léčby poruch spojených s užíváním opioidů. Tento uzlový bod je pak provázán s léčebnými zařízeními (spokes), které poskytují průběžnou péči a udržovací léčbu²⁶⁹.

Navzdory koncepční atraktivnosti těchto modelů není zatím k dispozici dostatek důkazů o jejich efektivitě²⁷⁰. Jejich implementaci může navíc komplikovat stigmatizace a diskriminace osob s adiktologickými poruchami, suboptimální alokace zdrojů v rámci systému léčby, nedostatek kvalifikovaného personálu na různých úrovních pyramidy léčebných služeb a absence mechanismu financování a úhrad u některých z těchto intervencí^{271,272}. Pokud například lékařům v primární péči nejsou v odpovídající výši hrazeny intervence poskytnuté osobám s adiktologickými poruchami, nebudou je pravděpodobně většinou pacientů, kteří by je mohli potřebovat, nabízet.

6 PREVENCE

Užívání návykových látek a adiktologické poruchy jsou určovány mnoha různými determinanty, přičemž jednotlivé rizikové faktory hrají různé role v různých životních fázích, od prenatálního období a dětství až po ranou a pozdní dospělost^{78,79,164}. Cílem prevence adiktologických poruch je předcházet užívání psychoaktivních látek a podporovat tak zdravý vývoj, jakož i zajistit, aby byli mladí lidé schopni co nejlépe realizovat svůj potenciál a zapojili se pozitivně do života své rodiny, školy a společnosti jako celku²⁷³.

Většina preventivní práce se zaměřuje na dětství a dospívání²⁷⁴, protože právě pro tato období jsou charakteristické důležité behaviorální změny a v případě dospívání pak zvýšená expozice psychoaktivním látkám a vrstevnickému tlaku^{275,276}. Rizika jsou však přítomna i během dalších fází života a existuje také potřeba tvorby preventivních intervencí pro ostatní věkové skupiny¹⁴⁶.

Podstatou preventivních intervencí je oslabování vlivu rizikových faktorů (např. deviantního chování, vrstevníků, kteří užívají drogy, sociálního zanedbání) a posilování protektivních faktorů (např. rodičovské podpory nebo vzdělání). Lze je implementovat v rodině, ve škole nebo v rámci zdravotní péče či v jiném komunitním kontextu (tabulka 6). Podle míry rizikovitosti cílové populace se prevence dělí na všeobecnou, selektivní a indikovanou.

Všeobecné intervence cílí na určitou populaci jako celek (např. věková skupina nebo komunita). Například všichni žáci jedné školy mohou absolvovat program, v jehož rámci si budou osvojovat dovednosti potřebné ke zvládnutí impulzivitu a k seberegulaci. Selektivní preventivní intervence se zaměřují na dílčí populace vystavené vyššímu riziku adiktologických poruch, jež představují rizikové osobnostní rysy nebo život v sociálně znevýhodněných lokalitách. Indikovaná prevence, známá také jako časná intervence, cílí na jedince, kteří vykazují rané projevy či symptomy problémů s užíváním návykových látek, ale ještě nesplňují všechna kritéria adiktologické poruchy.

Nejběžnější strategií jsou školní všeobecně preventivní edukační programy zaměřené na problematiku návykových látek a jejich užívání^{277,278}. Nejeftektivnější programy pracují s konceptem komplexního vlivu sociálního prostředí, který obnáší čtyři komponenty: poskytování informací, edukaci o prevalenci užívání návykových látek mezi vrstevníky, nácvik dovedností odmítání nabízené návykové látky a sociální kompetence či tzv. životní dovednosti (*life skills*). Efekt školních všeobecně preventivních programů je obecně nevelký²⁷⁹. Jejich udržitelnou implementaci navíc často znemožňuje omezený objem prostředků²⁸⁰.

Preventivní účinek z hlediska užívání návykových látek v pozdějším životě vykazují i další intervence, např. návštěvy žen, ať už v těhotenství, nebo poté, co se jim narodí dítě, spojené s edukací v oblasti rodičovských dovedností²⁸¹ nebo nabídka edukačních služeb pro děti vyrůstající v znevýhodněných komunitách²⁸², ale jejich účinnost bude ještě nutné potvrdit dalšími studiemi.

Pravděpodobně nejznámější komunitní intervencí zaměřenou na prevenci užívání návykových látek mezi

dospívajícími je program *Communities That Care (CTC)*. Jeho cílem je vedle užívání návykových látek předcházet i různým dalším typům problémového chování mládeže, a to včetně násilí, rizikového sexuálního chování a předčasného ukončování školní docházky. Členové místních komunit jsou v rámci CTC na základě specifických potřeb dané komunity proškoleni ve výběru vhodných výzkumem podložených aktivit²⁸³. Bylo zjištěno, že komunity implementující program CTC vykazují nižší míru rizikových faktorů z hlediska užívání návykových látek a pozdější nástup delikventního chování.

Příkladem selektivní školské prevence je intervenční program *Preventure*²⁸⁴. Je určen pro vysoce rizikovou mládež s osobnostními rysy – negativní myšlení, úzkostnost, impulzivita a vyhledávání vzrušujících zážitků – které se pojí s užíváním návykových látek a psychopatologií. Prostřednictvím postupů KBT a motivačního rozhovoru si mladí lidé v rámci programu *Preventure* osvojují dovednosti zvládnutí zátěžových situací odpovídající jejich osobnostním rysům jako způsob prevence užívání návykových látek.

Preventivní intervence zapojující rodiče nebo celé rodinné systémy cílí na rizikové faktory související se vztahy v rodině, jakož i na vliv vrstevníků a další vlivy sociálního prostředí. Patří mezi ně programy zaměřené na rodičovské dovednosti (např. komunikace, stanovování pravidel, dohled), strategie na zlepšování rodinné dynamiky a intervence, do nichž jsou společně zapojeni žáci i rodiče²⁸⁵. Z dosavadních poznatků vyplývá, že rodičovské intervence (tj. zaměřené pouze na rodiče) a kombinované preventivní programy za účasti žáků i rodičů přinášejí pozitivní efekt z hlediska užívání návykových látek mezi dospívajícími²⁸⁶. Výsledky studií zaměřených na primární sledované parametry ukazují, že prostřednictvím rodinných programů lze předcházet užívání alkoholu, tabáku a drog u mládeže, kdy dosažený efekt přetrvával po dobu delší než 12 měsíců. Intenzivní programy realizované vyškoleným pracovníkem vykazují konzistentnější efektivitu než jednorázové nebo elektronické intervence. Existují také efektivní genderově specifické intervence zaměřené na matky a dcery²⁷³.

Omezená je důkazní základna ve vztahu k prevenci užívání návykových látek realizované mimo prostředí škol.

Modifikovatelný rizikový faktor	Intervence
Impulzivita	Nácvik seberegulace
Nedostatečné sociální dovednosti	Nácvik sociálních dovedností
Vystavení stresu	Nácvik odolnosti proti stresu
Nedostatečný rodičovský dohled	Nácvik rodičovských dovedností
Nízká sebedůvěra	Edukační intervence, individuální konzultace
Užívání návykových látek v raném věku	Časné preventivní intervence
Vysoká dostupnost návykových látek	Politiky v oblasti snižování nabídky, „community policing“
Mylné vnímání norem týkajících se užívání návykových látek	Edukace v oblasti norem
Užívání návykových látek mezi vrstevníky	Nácvik dovedností odmítání
Kultura tolerance vůči užívání návykových látek	Intervence na komunitní úrovni
Chudoba	Kvalifikační kurzy, intervence zaměřené na budování komunity

Tabulka 6 | Preventivní strategie zaměřené na poruchy související s užíváním návykových látek

Jelikož však lidé mohou s užíváním návykových látek, např. opioidů, začít i ve věku, kdy už do školy nechodí²⁸⁷, je zde potřeba výzkumných aktivit zaměřených na tvorbu a ověřování preventivních intervencí pro osoby, které jsou vystaveny vyššímu riziku rozvoje adiktologických poruch, a to zejména mladé dospělě²⁸⁸. Je rovněž důležité zkoumat účinnost mimoškolních aktivit (např. sportů) a intervencí zaměřených na mládež, jež je vystavena zvýšenému riziku²⁷³. V neposlední řadě je zapotřebí lépe popsat vliv médií na psychosociální rozvoj mladých lidí a jejich rizikovost z hlediska užívání návykových látek.

Preventivní intervence lze také realizovat prostřednictvím digitálních médií, např. videoher vyvinutých primárně pro edukativní účely²⁸⁹. Digitální intervence mají tu výhodu, že nejsou podmíněny fyzickou přítomností vyškolených preventivistů. Tato flexibilita umožňuje překonávat některé překážky v zajišťování tradičních školních programů, jejichž realizace vyžaduje proškolené pedagogické pracovníky. Přenosnost digitálních intervencí také umožňuje jejich uplatnění v dalších kontextech, např. v domácím nebo komunitním prostředí. Mobilní zdravotní intervence, mezi něž patří aplikace v chytrých telefonech nebo textové zprávy, se běžně užívají ve vztahu k širokému spektru zdravotního chování u dospělých a zaznamenávají rychlý rozmach mezi mládeží²⁹⁰. Z dosavadních dílčích poznatků vyplývá, že digitální intervence jsou v tomto pozdějším věku dobře přijímány, nicméně jejich bezpečnost a účinnost bude nutné ještě systematicky zhodnotit²⁹¹. Existuje rovněž poptávka po tvorbě kvalitních nástrojů k evaluaci těchto intervencí, jakož i po vytváření platebních a úhradových modelů k zajištění jejich finanční životaschopnosti a stability.

Vedle přetrvávajících mezer ve výzkumu je častou bariérou nedostatek finančních prostředků určených na preventivní intervence mimo oblast výzkumu. Bez průběžného financování je realizace a evaluace preventivních intervencí obtížná, což oslabuje tlak na jakékoli změny v systému péče.

7 SPECIFICKÉ CÍLOVÉ SKUPINY

7.1 Poruchy související s užíváním opioidů a bolest

Chronické bolesti se u lidí s adiktologickými poruchami vyskytují významně více než v běžné populaci, což je faktor, který může přispívat k užívání návykových látek^{292,293}. Péče o pacienty s poruchou z užívání návykových látek, zejména opioidů, kteří trpí komorbidními chronickými bolestmi, představuje specifickou výzvu^{294,295}, jejíž součástí bývá i nedostatek důvěry mezi pacienty a klinickými pracovníky, pokud jde o symptomy bolesti a vzorce užívání opioidů. Pacienti se mohou obávat, že kliničtí pracovníci již nejsou ochotni jim opioidy předepisovat, nebo se chystají jim předepsované množství snížit. Kliničtí pracovníci mohou mít zase obavy, že pacienti popírají nebo bagatelizují abnormální vzorce svého užívání

opioidů nebo jiné příznaky poruchy způsobené užíváním opioidů nebo že si mohou medikaci opatřovat „obíháním doktorů“, případně na černém trhu. Navíc může být obtížné určit, zda je funkční porucha nebo užívání opioidů ve větším množství, než jaké bylo předepsáno, důsledkem neadekvátně léčené bolesti nebo projevem poruchy z užívání opioidů^{171,294}.

Fyzickou závislost, tj. neurobiologickou adaptaci, k níž dochází u člověka, který užívá opioidy, je nutné odlišovat od poruchy spojené s užíváním návykových látek, jež je psychiatrickým stavem se specifickými symptomy a diagnostickými kritérii²⁹⁶. Nevhodná léčba bolesti může vést k hyperalgezií, ale neléčená bolest je rizikovým faktorem z hlediska poruchy z užívání opioidů a relapsu. Jelikož většina klinických pracovníků v adiktologii disponuje jen omezenou odbornou přípravou v oblasti léčby bolesti a většina odborníků na bolestivé stavy má jen omezenou kvalifikaci z hlediska problematiky adiktologických poruch²⁹⁷, zajištění odpovídající léčby bolesti při současné minimalizaci rizika poruchy způsobené užíváním opioidů lze dosáhnout na základě týmové spolupráce.

Prvním krokem zabraňujícím vzniku poruchy z užívání opioidů je omezení příjmu opioidů u pacientů, kteří je již nedostávají, s výjimkou případů, kdy mírnění bolesti nelze dosáhnout jiným způsobem²⁹⁸. Je však důležité si uvědomit, že účinek neopioidních analgetik na chronickou bolest je často malý nebo středně velký²⁹⁹, zatímco nefarmakologická léčba chronické bolesti je časově náročná a nákladná. Úlevu od neuropatických a onkologických bolestí mohou poskytnout kanabinoidy, ale jejich účinek je slabý a časem obvykle klesá. Kromě toho mohou mít významné vedlejší účinky³⁰⁰.

Pokud je nutné v rámci léčby bolesti podávat opioidy, kliničtí pracovníci by měli provést vyhodnocení rizik, jehož součástí bude odebrání komplexní klinické anamnézy^{301,302}. Pozornost je třeba věnovat modifikovatelným rizikovým faktorům, jakými jsou například komorbidní poruchy. Pacienti by měli absolvovat pravidelné kontroly, během nichž jsou vyhodnocovány potenciální změny v jejich režimu opioidové léčby. Kliničtí pracovníci by měli mít rovněž povědomí o nezamýšlených dopadech postupného snižování dávek opioidů, včetně akutního odvykacího stavu z odnětí opioidů a nekompensované bolesti s potenciálním rizikem sebevraždy, a snažit se o nalezení rovnováhy mezi riziky a přínosem pokračujícího užívání opioidů³⁰³. Pokud postupné snižování dávek není vhodnou volbou, alternativu představuje užívání opioidů, např. buprenorfinu nebo metadonu, které zabírají na chronickou bolest i poruchu způsobenou užíváním opioidů.

Dalším častým klinickým problémem je kompenzace akutní bolesti u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky na poruchu způsobenou užíváním opioidů. Nezbytnou podmínkou minimalizace rizika nedostatečné léčby bolesti je dobrá komunikace a koordinace péče. Pacienti na metadonu by měli pokračovat v užívání své ověřené denní dávky, kterou lze v případě akutních bolestí doplnit

o krátce působící opioidy³⁰⁴. U některých pacientů může vzniknout potřeba ordinování vyšších dávek opioidů (cca 1,5x vyšší než obvykle) z důvodu zvýšené citlivosti na bolest a zkřížené tolerance opioidů a může u nich být rovněž nutné podávat medikaci v kratších intervalech.

Neexistuje zatím konsenzus ohledně způsobu léčby akutní bolesti u pacientů na buprenorfinu. Mezi některé navrhované možnosti patří: a) rozšířit léčbu buprenorfinem o krátkodobě působící opioidy; b) rozdělit dávkování buprenorfinu a podávat jej každých 6–8 hodin, případně podat další buprenorfin, je-li to nutné k mírnění bolesti, c) vysadit buprenorfin a podávat úplné agonisty opioidních receptorů a následně buprenorfin opětovně nasadit, jakmile pomine potřeba analgezie na bázi úplných opioidních agonistů nebo d) přejít z buprenorfinu na metadon v denní dávce 30–40 mg v zájmu prevence odvykacího stavu při současném podávání krátkodobě působících opioidů a těsně před propuštěním pak opětovně přejít na buprenorfin³⁰⁴.

7.2 HIV a VHC

Užívání návykových látek a adiktologické poruchy zvyšují riziko nákazy virem HIV a virovou hepatitidou typu C (VHC). Připadá na ně celosvětově 10 % případů HIV³⁰⁵ a 38–79 % VHC³⁰⁶. Injekční užívání drog zvyšuje kromě jiných infekcí také riziko bakteriální endokarditidy, celulitidy a abscesů a embolizace srdce, mozku a sleziny³⁰⁷. Riziko zvyšuje rovněž sdílení jehel a dalších parafernálií. Intoxikace drogami nebo alkoholem dále zvyšuje rizikové chování, mezi něž patří praktikování nechráněného sexu a rezignace na preventivní opatření³⁰⁸. Užívání návykových látek a adiktologické poruchy mohou rovněž negativně ovlivnit dodržování farmakoterapeutického režimu při léčbě HIV a VHC³⁰⁹.

Riziko nákazy HIV u osob s poruchami spojenými s užíváním návykových látek lze snižovat prostřednictvím několika různých strategií³¹⁰, včetně preexpoziční profylaxe a programů výměny jehel a stříkaček pro injekční uživatele drog.

Preexpoziční profylaxi se míní každodenní užívání tenofoviru (nukleotidového inhibitoru reverzní transkriptázy) za účelem snížení rizika nákazy virem HIV. Ačkoli praktikováním tohoto postupu lze snížit riziko téměř o 80 %, tato profylaxe se uplatňuje jen v omezené míře, a to pravděpodobně v důsledku její vysoké ceny, potřeby stálého bydlení a přístupu k lékaři, který bude přípravek pravidelně předepisovat. Problémem je také dodržování každodenního režimu užívání medikace³¹¹.

Výměnné programy snižují přenos HIV o 34–58 %³¹². Jak již bylo uvedeno, pozitivní efekt programů nesouvisí pouze s distribucí sterilního injekčního náčiní. Jedná se rovněž o platformu pro edukaci v oblasti problematiky předávkování a distribuci naloxonu, zprostředkování kontaktu na adiktologickou léčbu a testování na HIV³¹³.

Přes existenci těchto strategií zůstává léčba adiktologických poruch u jedinců s HIV komplikovanou záležitostí. Ačkoli se za příklady dobré praxe obecně považují postupy integrované péče, jež nabízejí adiktologickou léčbu, péči zaměřenou na léčbu a prevenci HIV a primární péči v rámci téhož pracoviště, taková řešení se v praxi uplatňují v omezeném měřítku¹⁵¹. Rozvoj, testování a navyšování počtu intervencí, jakož i stanovení optimálních přístupů pro jednotlivé cílové skupiny a prostředí se neobejde bez dalšího implementačního výzkumu.

7.3 Dospívající

Užívání návykových látek v dospívání je častým jevem. Z výsledků celonárodního šetření *Monitoring the Future*, prováděného každoročně mezi americkými žáky druhého stupně základních škol a středoškoláky, vyplývá, že v době, kdy dospívající končí střední školu, má téměř 60 % z nich zkušenost s alkoholem a 50 % s nelegálními drogami³¹⁴. Významným novým fenoménem je kouření elektronických cigaret („vapování“). Vaporizéry slouží ke konzumaci nikotinu, kanabinoidů nebo jiných produktů a dodávají se často s příchutěmi a v balení, které zvyšuje jejich atraktivitu pro mládež.

Přestože u většiny dospívajících, kteří užívají nějakou návykovou látku, k rozvoji adiktologické poruchy nedojde, jakákoli míra užívání během tohoto období je důvodem k obavám vzhledem ke zvýšené náchylnosti mladých lidí vůči adiktologickým poruchám a potenciálním dlouhodobým změnám v mozku. Z provedených výzkumů navíc vyplývá, že mnohé adiktologické poruchy v dospívání přetrvávají do dospělosti, a to až do středního věku³¹⁵.

Mezi efektivní intervence určené dospívajícím, kteří zneužívají návykové látky nebo trpí nějakou adiktologickou poruchou, patří rodinná terapie, motivační rozhovor a KBT. Některé profesní organizace doporučují provádět screening na možné užívání návykových látek v rámci rutinních návštěv u lékaře^{316,317}, ačkoli podle americké pracovní skupiny pro preventivní medicínu neexistují prozatím dostatečné důkazy o účinnosti takového postupu³¹⁸.

Minimum důkazů je také k dispozici, pokud jde o možnost farmakoterapie u dospívajících s adiktologickými poruchami. Ve Spojených státech je k léčbě poruch z užívání opioidů u osob od 16 let registrován přípravek obsahující dvě aktivní složky: buprenorfin a naloxon. FDA doposud neschválil žádná další farmaka k léčbě dospívajících s adiktologickými poruchami, ačkoli v rámci provedených randomizovaných kontrolovaných studií byla učiněna pozitivní zjištění týkající se některých léčivých přípravků, včetně bupropionu s postupným uvolňováním a nikotinových náplastí při odvykání kouření³¹⁹, N-acetylcysteinu při poruše způsobené užíváním kokainu^{320,321} a naltrexonu při poruše z užívání alkoholu³²². Obecně platí, že farmakoterapie by měla být vyhrazena pro dospívající se středně těžkými až těžkými adiktolo-

gickými poruchami, kteří nevykazují odezvu na psychosociální terapii.

7.4 Starší dospělí

Ve srovnání s mladými lidmi existuje u starších osob mnohem větší pravděpodobnost, že jimi uváděná míra konzumace návykových látek bude podhodnocena³²³. U seniorů je navíc rozpoznávání adiktologických poruch náročnější, jelikož různé klinické indikátory (např. nejistota chůze, kognitivní poruchy nebo nespavost) mohou být u této cílové skupiny projevem jiných běžných somatických nebo psychiatrických problémů.

Většina lékařů v primární péči neprovádí u starších dospělých plošný screening na možnou přítomnost poruch spojených s užíváním návykových látek, a to ani při výskytu dobře známých rizikových faktorů, mezi něž patří příznaky úzkosti nebo deprese, zvýšená sociální izolace nebo špatný zdravotní stav³²⁴. Kliničtí pracovníci také mnohdy ani s pacientem, o němž vědí, že užívá návykové látky, včetně tabáku nebo alkoholu, neotevrou téma možné léčby, protože často předpokládají, že starší lidé budou méně motivováni ke změně.

Ačkoli u starších dospělých zůstává hlavní příčinou předčasných úmrtí užívání tabáku, také alkohol a psychoaktivní léčiva na předpis, zejména opioidy a benzodiazepiny, jsou látky, jejichž užívání se v této věkové skupině často pojí s negativními důsledky³²⁵⁻³²⁷. Starší osoby užívající opioidy mohou například trpět zácpou, únavou, svědivostí, anorexií, chorobnou spavostí, výkyvy duševního stavu a nevolností. Také spánková apnoe je vážným rizikem u starších dospělých, zejména u osob, které se potýkají s respiračními obtížemi nebo užívají benzodiazepiny či jiné přípravky s tlumivým účinkem na dýchací soustavu.

Je-li v případě osoby vyššího věku zapotřebí přikročit k medicínsky asistované léčbě odvykacího stavu, takový postup je třeba přizpůsobit jejím specifickým potřebám, neboť za sebou může mít dlouhodobou expozici návykové látky (tj. i desítky let užívání) a přestat užívat pro ni může být obtížnější. S ohledem na minimalizaci rizika rebound symptomů, odvykacího stavu a relapsu je třeba počítat s pomalejším a delším procesem postupného snižování dávek (např. po dobu několika měsíců).

7.5 Ženy

Ačkoli poruchy související s užíváním návykových látek se stále vyskytují častěji u mužů než u žen, rozdíl mezi pohlavími se zmenšuje^{150,328-330}, pravděpodobně také v důsledku změny v genderových rolích³³¹. Zatímco ženy s užíváním návykových látek začínají tradičně v pozdějším věku, i tento rozdíl se zřejmě stírá. Znepokojující je to zejména proto, že v případě mnoha návykových látek (byť nikoli u všech) přechází u žen jejich užívání do adiktolo-

gické poruchy rychleji^{332,333}. Rozdíly mezi muži a ženami existují také, pokud jde o vzorce komorbidit: u mužů se častěji vyskytují vícečetné adiktologické poruchy, zatímco u žen bývají v kombinaci s adiktologickou poruchou ve větší míře diagnostikovány poruchy nálad, úzkostné poruchy a poruchy příjmu potravy^{330,333}.

Větší škodlivost návykových látek pro ženy než pro muže mají často na svědomí biologické faktory. V žaludku žen se například vyskytují nižší koncentrace alkoholdehydrogenázy, tj. hlavního enzymu metabolismu alkoholu, a mají nižší celkový podíl tělních tekutin, což vede k vyšším hladinám alkoholu v krvi a vyšší míře intoxikace ve srovnání s muži po konzumaci ekvivalentního množství alkoholu³³⁴. Kuřačky jsou podobně vystaveny vyššímu riziku srdečních a plicních chorob a dalších zdravotních problémů souvisejících s kouřením než muži³³⁵.

Rozdíly mezi pohlavími rovněž existují v míře pravděpodobnosti vyhledání léčby. Muži vyhledávají častěji než ženy protialkoholní léčbu, ale méně často vyhledávají odbornou pomoc v případě poruchy způsobené užíváním jiné drogy (tento rozdíl byl patrný i po adjustaci sociodemografických charakteristik a komorbidních poruch)³³⁶. Žádné rozdíly mezi pohlavími nebyly oproti tomu prokázány v oblasti úspěšnosti léčby³³⁷. Autoři některých studií uvádějí, že ženské pacientky pomaleji metabolizují podávané léčivé přípravky, z čehož plyne potřeba zohlednění těchto rozdílů při minimalizaci vedlejších účinků³³⁸.

Relativně málo poznatků je k dispozici o farmaceutické léčbě těhotných žen s adiktologickými poruchami, zčásti pravděpodobně z důvodu odstrašujícího efektu právního postihu, který se v některých zemích vztahuje na užívání návykových látek v perinatálním období, i kvůli pravidlům pro účast těhotných žen v klinických studiích. Součástí standardu péče u této cílové skupiny v případě poruch způsobených užíváním opioidů je farmakoterapie podáváním buď metadonu, nebo buprenorfinu v rámci komplexního léčebného programu, jenž zahrnuje i perinatální péči a behaviorální intervence. Medicínsky asistovaná léčba odvykacího stavu nebo užívání naltrexonu se během těhotenství nedoporučuje³³⁹.

Nedostatečně je také prozkoumána problematika odvykání kouření u těhotných žen. Nebyly publikovány žádné studie zaměřené na účinnost vareniklinu nebo elektronických systémů příjmu nikotinu. Z výsledků studií zkoumajících způsoby nikotinové substituční léčby nevyplývá, že by byly efektivnější než placebo³⁴⁰. Uveřejněna byla pouze jedna studie hodnotící bupropion. Nejsme si vědomi, že by byly realizovány nějaké kontrolované studie zkoumající podávání medikace k léčbě poruch z užívání alkoholu u těhotných žen.

7.6 Sexuální a genderové menšiny

Příslušníci sexuálních a genderových menšin často zažívají diskriminaci a potýkají se s množstvím zdravotních

problémů, včetně vyšší míry užívání návykových látek ve srovnání s ostatními lidmi. Tento větší výskyt je důsledkem kombinace reklamy cílící na tuto cílovou skupinu (např. tabákové výrobky), posílení daného návaalem energie, sexuálním apetitem a sebevědomím pocíťovaným během intoxikace stimulanty nebo tanečními drogami a dočasné úlevy od stresu působeného stigmatizací a diskriminací. Užívání drog také zvyšuje riziko nechráněného sexu a nákazy HIV³⁰⁸.

Kliničtí pracovníci mohou těmto osobám pomoci tím, že si uvědomí specifika rizikových faktorů a zdravotních potřeb, které jsou pro ně charakteristické, včetně jejich obav z diskriminace vedoucích k oddalování péče³⁴¹. Základní prvky psychofarmakologické a psychosociální léčby adiktologických poruch se u příslušníků sexuálních a genderových menšin nijak neliší od ostatních pacientů. Pro klinické pracovníky, kteří nejsou dostatečně obeznámeni s touto cílovou skupinou, může být nicméně ku prospěchu věci, pokud požádají o konzultaci nebo supervizi někoho z kolegů, kteří disponují bohatšími zkušenostmi s léčbou těchto osob.

7.7 Cílové skupiny v konfliktu se zákonem

Ve srovnání s ostatními lidmi existuje u jedinců s adiktologickými poruchami větší pravděpodobnost, že se dostanou do konfliktu se zákonem³⁴². Více než polovina osob ve výkonu trestu odnětí svobody nebo vazby v USA trpí nějakou poruchou související s užíváním návykových látek a toto užívání, včetně injekčního, je ve věznicích značně rozšířené. Odhaduje se, že celosvětově někdy užil nějakou nelegální látku během pobytu ve vězení každý třetí odsouzený. Užívání kontaminovaných jehel a stříkaček odsouzenými zvyšuje riziko nákazy HIV.

Při snižování míry užívání návykových látek, opakovaného páchání trestné činnosti a pobytu ve výkonu trestu, jakož i při podpoře údravy u cílové skupiny osob v konfliktu se zákonem, se osvědčuje výzkumem ověřená adiktologická léčba³⁴³⁻³⁴⁶. Tyto přístupy vedou k lepším výsledkům než alternativy založené na kriminalizaci a trestání užívání návykových látek a jsou také nákladově efektivnější^{347,348}. Důležité je proto intervenovat v kterémkoli možném bodě, v němž se užívání drog protne se systémem trestní justice.

Ačkoli mnohé aktivity související s užíváním návykových látek zůstávají ve většině zemí i nadále nezákonné, selhávání přístupů založených na kriminalizaci adiktologických poruch vede k rostoucímu zájmu o propojování osob trpících těmito poruchami spíše s léčbou než represí³⁴⁹ a k hnutí směřujícímu k přehodnocení politik, jež stále prosazují kriminalizaci. Mezi faktory, které působí ve prospěch odklonu od kriminalizace návykového chování, patří absence nárůstu užívání návykových látek v administrativně správních celcích, kde bylo užívání návykových látek dekriminalizováno, vyšší míra akceptace užívání návykových látek jako zdravotního problému a riziko porušování lidských práv hájených Organizací

spojených národů³⁵⁰. I přesto stojí v cestě dekriminalizaci řada překážek³⁵¹. Odpor proti politikám, které dekriminalizaci prosazují, drží například při životě představa, že užívání drog je deviantní chování nežádoucích živelů ve společnosti, a obecněji také stigmatizace a diskriminace osob, které návykové látky užívají.

Existuje široká škála alternativních opatření, která lze aplikovat v různých fázích trestního řízení, včetně přípravného řízení, řízení před soudem a úkonů po vynesení rozhodnutí. Může být například rozhodnuto o uplatnění institutu odklonu v trestním řízení, v jehož rámci je daná osoba svěřena do péče klinických a sociálních služeb zahrnujících např. opatření v oblasti harm reduction nebo case managementu. Prostřednictvím tzv. drogových soudů může také dojít k rozhodnutí o předání osoby do systému léčebné péče³⁵².

Existence drogových soudů vychází ze zkušenosti, že trestní stíhání a tradiční tresty za přechovávání drog vedou jen zřídka ke změně závislostního chování, přičemž po propuštění z výkonu trestu často dochází k relapsu a opětovnému zatčení. Drogové soudy kladou důraz na léčbu a sociální rehabilitaci, kdy soudce je považován za součást terapeutického týmu³⁵³. Podle dosavadních poznatků jsou právě kontakt se soudcem a namátkové testování na drogy nejefektivnějšími intervencemi ze strany drogových soudů, zatímco průběžný dohled po intervenci drogového soudu může být nejefektivnějším opatřením k prodloužení abstinence a předcházení trestné činnosti.

Optimální přístup ve vztahu k jedincům v konfliktu se zákonem, kteří se potýkají s poruchami způsobenými užíváním návykových látek, by měl vycházet ze závažnosti příslušné poruchy a případných komorbidit. Podle amerických standardních minimálních pravidel pro uplatňování opatření nespojených s trestem odnětí svobody³⁵⁴ by vězení mělo být vždy až nejzazším řešením. Zohledňovat by se také měly specifické okolnosti u žen v konfliktu se zákonem³⁵⁵.

U osob v konfliktu se zákonem by měly být prováděny systematický screening a diagnostika podle výše popsaných postupů, což pomůže zajistit přístup k odpovídající úrovni systému léčby. K propojení osob s příslušnými službami by mohlo docházet během kontaktů s policisty, při zadržení či sdělení obvinění, ve věznicích, u soudu, při opětovném konfliktu se zákonem nebo v rámci komunitních nápravných programů, jakými jsou např. probace nebo podmíněné propuštění s dohledem.

Obecně platí, že péče poskytovaná osobám v konfliktu se zákonem by na základě principu rovnocennosti měla splňovat stejné standardy jako zdravotní služby v běžné populaci. Diagnostické zhodnocení by tak mělo být zaměřeno na všechny somatické, psychické a sociální problémy daného jedince, jakož i na jakékoli faktory ovlivňující riziko jeho opakovaného páchání trestné činnosti. Překážkou při uplatňování tohoto přístupu může být nedostatek prostředků a kapacit, postoj společnosti a další faktory.

Drtivá většina odsouzených se nakonec vrátí do společnosti. Většina vězňů s adiktologickými poruchami se však během pobytu ve vězení neléčí a po propuštění z výkonu trestu čelí mnohým problémům při navazování kontaktu s komunitními léčebnými a sociálními službami a při hledání bydlení a dalšího nezbytného zázemí³⁵⁶. Z těchto důvodů je opětovný návrat do společnosti vysoce rizikovým obdobím z hlediska relapsu užívání návykových látek a také předávkování. Základním předpokladem zajišťování efektivního screeningu na možné poruchy související s užíváním návykových látek u této cílové skupiny, její léčby a přípravy na propuštění, včetně zprostředkování kontaktu na příslušné komunitní služby, je proto lepší propojení mezi justicí a systémem zdravotní péče.

8 ZÁVĚRY

Poruchy související s užíváním návykových látek jsou považovány za chronické stavy s různými projevy a vyústěním, které se často vyskytují souběžně s dalšími psychiatrickými a somatickými poruchami. Riziko rozvoje adiktologických poruch snižují různé preventivní intervence, zejména pokud se realizují v dětství a dospívání, jež mohou rovněž redukovat riziko vzniku jiných duševních onemocnění. Léčebné intervence by měly adekvátně odpovídat závažnosti adiktologické poruchy a výskytu komorbidních stavů a měly by být realizovány v rámci modelu péče o chronicky nemocné, kdy intenzita intervence bude přizpůsobena aktuální fázi léčby a anamnéze relapsu. Změny v politice spočívající v přechodu od represivních přístupů, např. nepodmíněných trestů odnětí svobody, k terapeutickým jsou nejen nákladově efektivní, ale vedou také k lepším výsledkům, pokud jde o užívání drog a úmrtnost.

Zatím je nutné pokračovat ve výzkumu, z jehož poznatků lze vycházet při tvorbě efektivnějších preventivních a terapeutických intervencí, jež budou přizpůsobeny individuálním charakteristikám daného jedince a současně budou i udržitelné. V rámci tohoto širšího vymezení lze formulovat pět konkrétních oblastí:

a) *Základní výzkum interakcí mezi genetikou, traumatickými zážitky z dětství a jinými zkušenostmi sociální povahy (včetně sociálních determinantů zdraví) a vývojem mozku.* Data potřebná k budování této vědomostní základny začínají produkovat rozsáhlé komplexní longitudinální datové soubory generované např. v rámci studie *Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD)*³⁵⁷ nebo nedávno zahájené studie *HEALTHY Brain and Child Development (HBCD)*³⁵⁸. K rozkrývání mechanismů stojících za rizikem a odolností vůči užívání drog a poruchám souvisejícím s užíváním návykových látek by podobně mohly přispět analýzy velkých genetických databází propojených s epigenetickými informacemi. Je rovněž zapotřebí provádět výzkum zaměřený na identifikaci nových molekulárních nebo mozkových cílů pro léčbu, stejně jako výzkum, který epidemiologické poznatky uvádí do souvislosti s jejich základní neurobiologickou podstatou.

- b) *Epidemiologický výzkum, včetně epidemiologie odpadních vod, navázaný na elektronickou zdravotní evidenci a systému lékařského dohledu.* Díky takovému výzkumu by bylo možné zajistit aktuálnější popis povahy a typu drogových problémů, což je zásadní pro specifitější zacílení intervencí a lepší alokaci zdrojů a monitoring dosahovaných výsledků. Pomocí epidemiologického výzkumu lze lépe formulovat hypotézy o příčinách adiktologických poruch a stanovovat cíle pro prevenci a léčbu. Může být zdrojem informací potřebných k testování nebo simulování účinků politik a předvídaní dopadu intervencí, které nelze ověřovat prostřednictvím randomizovaných designů.
- c) *Vývoj v léčbě.* Translační výzkum zaměřený na rozšíření okruhu léčivých přípravků, které pomáhají při léčbě adiktologických poruch, jakož i výzkum zabývající se různými intervencemi založenými na centrální a periferní neuromodulaci (včetně studií, jež se snaží určit oblasti mozku, které by bylo třeba stimulovat, optimální frekvenci a délku stimulace a hodnotu těchto intervencí jako doplňku k podávání léčiv při zvyšování míry retence v léčbě) jsou dalšími oblastmi, v nichž se rýsují možné příležitosti. Důležitý je také výzkum dalších možných výsledků farmakoterapie u poruch souvisejících s užíváním návykových látek, např. zlepšení kvality spánku, deprese, úzkosti či cravingu, který může rozšířit škálu terapeutických alternativ, jež mohou pacientům pomoci, aniž by nutně vedly k abstinenci. Rozvoj telemedicíny a dalších digitálních technologií (jakož i hybridních modelů) je třeba doprovodit lepším poznáním způsobu optimalizace jejich využívání i cílové skupiny, které mají být tyto intervence určeny. Podobně je nutné také dále zkoumat využití virtuálních technologií k léčbě adiktologických poruch. K dalšímu posunu v personalizované péči v oblasti adiktologických poruch by pak v neposlední řadě mohl pomoci vývoj biomarkerů, které mohou pomoci při volbě léčby jako doplněk informací, které skýtají klinické proměnné.
- d) *Výzkum zaměřený na implementaci, služby a ekonomiku léčby a prevence poruch souvisejících s užíváním návykových látek.* Bez tohoto výzkumu se jen obtížně obejde rozvoj optimálních vědecky podložených modelů péče, jež jsou efektivní, rovnocenné a udržitelné a lze je přizpůsobovat potřebám a preferencím různých komunit.
- e) *Výzkum v oblasti politiky.* Porozumění dopadům, které na společnost i jednotlivce, včetně příslušníků marginalizovaných skupin, mají politiky týkající se legalizace nebo dekriminlizace drog, úhrad za léčbu a regulace drog figurujících na seznámeních kontrolovaných látek, bude užitečným podkladem pro tvorbu strategií zaměřených na minimalizaci rizika pro jednotlivé cílové skupiny a předcházení stigmatizaci a diskriminaci osob, které užívají drogy, jakož i nástrojem k zajištění rovnocennosti mezi různými skupinami.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují E. M. Wargovi, R. Balerovi a E. B. Einsteino- vé za cenné připomínky v rámci redakční přípravy textu.

LITERATURA / REFERENCES

1. Vasilenko SA, Evans-Polce RJ, Lanza ST. Age trends in rates of substance use disorders across ages 18–90: differences by gender and race/ethnicity. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:260–4.
2. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Smoking—Level 3 risk. *Lancet* 2020;396:S258–9.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. Alcohol use—Level 2 risk. *Lancet* 2020;396:S264–5.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. Drug use—Level 2 risk. www.thelancet.com.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. Drug use disorders—Level 3 cause. www.thelancet.com.
7. Imtiaz S, Nafeh F, Russell C et al. The impact of the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic on drug overdose-related deaths in the United States and Canada: a systematic review of observational studies and analysis of public health surveillance data. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2021;16:87.
8. Volkow ND. The epidemic of fentanyl misuse and overdoses: challenges and strategies. *World Psychiatry* 2021;20:195–6.
9. Palamar JJ, Ciccarone D, Rutherford C et al. Trends in seizures of powders and pills containing illicit fentanyl in the United States, 2018 through 2021. *Drug Alcohol Depend* 2022;234:109398.
10. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. Opioid- and stimulant-related harms in Canada. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2022.
11. UK Office for National Statistics. Deaths related to drug poisoning in England and Wales: 2021 registrations. London: UK Office for National Statistics, 2021.
12. James SL, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858.
13. Patel V, Chisholm D, Dua T et al. Mental, neurological, and substance use disorders: disease control priorities. Washington: International Bank for Reconstruction and Development/World Bank, 2016.
14. Franco S, Olsson M, Wall MM et al. Shared and specific associations of substance use disorders on adverse outcomes: a national prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2019;1:212–9.
15. McLellan AT, Koob GF, Volkow ND. Preadiction—a missing concept for treating substance use disorders. *JAMA Psychiatry* 2022;79:749–51.
16. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization, 2021.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
18. Blanco C, Wall MM, Hoertel N et al. Psychiatric disorders and risk for multiple adverse outcomes: a national prospective study. *Mol Psychiatry* 2021;26:907–16.
19. Olsson M, Crystal S, Wall MM et al. Causes of death after nonfatal opioid overdose. *JAMA Psychiatry* 2018;75:820–7.
20. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170:834–51.
21. Degenhardt L, Bharat C, Bruno R et al. Concordance between the diagnostic guidelines for alcohol and cannabis use disorders in the draft ICD-11 and other classification systems: analysis of data from the WHO's World Mental Health Surveys. *Addiction* 2019;114:534–52.
22. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
23. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2021;397:2337–60.
24. United Nations. World drug report 2021. New York: United Nations, 2021.
25. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report—drug market trends: cannabis and opioids. New York: United Nations, 2021.
26. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report—other drug policy issues. New York: United Nations, 2020.
27. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 5:987–1012.
28. World Health Organization. Tobacco. Geneva: World Health Organization, 2022.
29. Ritchie H, Roser M. Opioids, cocaine, cannabis and illicit drugs. ourworldindata.org.
30. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global smoking prevalence and cigarette consumption 1980–2012. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2022.
31. National Center for Health Statistics. Provisional drug overdose death counts. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2022.
32. Volkow ND, Baler RD. Now vs later brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci* 2015;38:345–52.
33. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:741–52.
34. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 2008;14:169–83.
35. Maiorov VI. The functions of dopamine in operant conditioned reflexes. *Neurosci Behav Physiol* 2019;49:887–93.
36. Schenk S, Highgate Q. Methylendioxyamfetamin (MDMA): serotonergische und dopaminerge Mechanismen, die mit seiner Verwendung und Missbrauch zusammenhängen. *J Neurochem* 2021;157:1714–24.
37. Han B, Compton WM, Jones CM et al. Methamphetamine use, methamphetamine use disorder, and associated overdose deaths among US adults. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1329–42.
38. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:456–63.
39. Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell* 2015;162:712–25.
40. Mitchell MR, Berridge KC, Mahler SV. Endocannabinoid-enhanced "liking" in nucleus accumbens shell hedonic hotspot requires endogenous opioid signals. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018;3:166–70.
41. Cruz MT, Bajo M, Schweitzer P et al. Shared mechanisms of alcohol and other drugs. *Alcohol Res Health* 2008;31:137–47.
42. Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem* 2021;157:1652–73.
43. Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Cocaine-conditioned place preference by dopamine-deficient mice is mediated by serotonin. *J Neurosci* 2007;27:12484–8.
44. Caine SB, Negus SS, Mello NK et al. Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J Neurosci* 2002;22:2977–88.
45. Pecina S, Berridge KC. Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplifies cue-triggered "wanting" for reward: entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. *Eur J Neurosci* 2013;37:1529–40.
46. Langdon AJ, Sharpe MJ, Schoenbaum G et al. Model-based predictions for dopamine. *Curr Opin Neurobiol* 2018;49:1–7.
47. Dalley JW, Laane K, Theobald DEH et al. Time-limited modulation of appetitive Pavlovian memory by D1 and NMDA receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:6189–94.
48. Acquas E, Di Chiara G. D1 receptor blockade stereospecifically impairs the acquisition of drug-conditioned place preference and place aversion. *Behav Pharmacol* 1994;5:555–69.
49. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev* 2019;99:2115–40.
50. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 2016;374:363–71.
51. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760–73.

52. Blair MA, Stewart JL, May AC et al. Blunted frontostriatal blood oxygen level-dependent signals predict stimulant and marijuana use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:947–58.
53. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse* 2002;46:79–82.
54. Sinha R. The clinical neurobiology of drug craving. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23:649–54.
55. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:321–36.
56. Okita K, Morales AM, Dean AC et al. Striatal dopamine D1-type receptor availability: no difference from control but association with cortical thickness in methamphetamine users. *Mol Psychiatry* 2018;23:1320–7.
57. Worsley JN, Moszczynska A, Falardeau P et al. Dopamine D1 receptor protein is elevated in nucleus accumbens of human, chronic methamphetamine users. *Mol Psychiatry* 2000;5:664–72.
58. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12:652–69.
59. Ceceli AO, Bradberry CW, Goldstein RZ. The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2021;47:276–91.
60. Perry JL, Joseph JE, Jiang Y et al. Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: translation to prevention and treatment interventions. *Brain Res Rev* 2011;65:124–49.
61. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H et al. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:999–1008.
62. Gold JI, Shadlen MN. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:535–74.
63. Zhang R, Wiers CE, Manza P et al. Severity of alcohol use disorder influences sex differences in sleep, mood, and brain functional connectivity impairments. *Brain Commun* 2022;4:fcac127.
64. Feil J, Sheppard D, Fitzgerald PB et al. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:248–75.
65. Zhao Y, Sallie SN, Cui H et al. Anterior cingulate cortex in addiction: new insights for neuromodulation. *Neuromodulation* 2020; doi: 10.1111/ner. 13291.
66. Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res* 2009;1293:61–75.
67. Sikora M, Heffernan J, Avery ET et al. Salience network functional connectivity predicts placebo effects in major depression. *Neuroimaging* 2016;1:68–76.
68. Anderson RI, Becker HC. Role of the dynorphin/kappa opioid receptor system in the motivational effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:1402–18.
69. Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology* 2010;210:121–35.
70. Wang X, Wu Q, Egan L et al. Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *eLife* 2019;8:e42265.
71. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H et al. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2010;315:531–4.
72. Garavan H. Insula and drug cravings. *Brain Struct Funct* 2010;214:593–601.
73. Ibrahim C, Rubin-Kahana DS, Pushparaj A et al. The insula: a brain stimulation target for the treatment of addiction. *Front Pharmacol* 2019;10:720.
74. Zhang R, Volkow ND. Brain default-mode network dysfunction in addiction. *Neuroimage* 2019;200:313–31.
75. Stone AL, Becker LG, Huber AM et al. Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addict Behav* 2012; 37:747–75.
76. Blanco C, Okuda M, Wang S et al. Testing the drug substitution switching-addictions hypothesis. A prospective study in a nationally representative sample. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1246–53.
77. Blanco C, Wall MM, Hoertel N et al. Toward a generalized developmental model of psychopathological liabilities and psychiatric disorders. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291721005468.
78. Blanco C, Raffal C, Wall MM et al. Towards a comprehensive developmental model of cannabis use disorders. *Addiction* 2014;109:284–94.
79. Blanco C, Wall MM, Liu SM et al. Toward a comprehensive developmental model of prescription opioid use disorder. *J Clin Psychiatry* 2019;81:19m12775.
80. Gotay N, Giedd JN, Lusk L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8174–9.
81. Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A et al. Experience and the developing pre-frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:17186–93.
82. Sahani V, Hurd YL, Bachi K. Neural underpinnings of social stress in substance use disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2022;54:483–515.
83. McLaughlin KA, Weissman D, Bitran D. Childhood adversity and neural development: a systematic review. *Annu Rev Dev Psychol* 2019;1:277–312.
84. Mahmood OM, Goldenberg D, Thayer R et al. Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addict Behav* 2014;38:1435–41.
85. Campbell-Sills L, Ursano RJ, Kessler RC et al. Prospective risk factors for post-deployment heavy drinking and alcohol or substance use disorder among US Army soldiers. *Psychol Med* 2018;48:1624–33.
86. Calcaterra SL, Beaty B, Mueller SR et al. The association between social stressors and drug use/hazardous drinking among former prison inmates. *J Subst Abuse Treat* 2014;47:41–9.
87. Khoddam R, Cho J, Jackson NJ et al. Diminished alternative reinforcement as a mechanism linking conduct problems and substance use in adolescence: longitudinal examination. *Addiction* 2018;113:1139–48.
88. Govindan RM, Behen ME, Helder E et al. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract- Based Spatial Statistics (TBSS). *Cereb Cortex* 2010;20:561–9.
89. Galea S, Vlahov D. Social determinants and the health of drug users: socioeconomic status, homelessness, and incarceration. *Public Health Rep* 2002;117: 135–45.
90. Morgan D, Grant KA, Gage HD et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2016;5:169–74.
91. Wiers CE, Shokri-Kojori E, Cabrera E et al. Socioeconomic status is associated with striatal dopamine D2/D3 receptors in healthy volunteers but not in cocaine abusers. *Neurosci Lett* 2016; 617:27–31.
92. Vink JM. Genetics of addiction: future focus on gene x environment interaction? *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:684–7.
93. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA et al. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003;160:687–95.
94. Liu M, Jiang Y, Wedow R et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet* 2019;51:237–44.
95. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63:49–63.
96. Crist RC, Doyle GA, Nelson EC et al. A polymorphism in the OPRM1 3' – untranslated region is associated with methadone efficacy in treating opioid dependence. *Pharmacogenomics J* 2018;18:173–9.
97. Bierut LJ. Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24–25. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:46–51.
98. Muskiewicz DE, Uhl GR, Scott-Hall F. The role of cell adhesion molecule genes regulating neuroplasticity in addiction. *Neural Plast* 2018;2018:9803764.
99. Jordan CJ, Xi ZX. Identification of the risk genes associated with vulnerability to addiction: major findings from transgenic animals. *Front Neurosci* 2022;15:811192.
100. Merikangas KR, Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders. *Addict Behav* 2000;25:807–20.
101. Barr PB, Ksinan A, Su J. Using polygenic scores for identifying individuals at increased risk of substance use disorders in clinical and population samples. *Transl Psychiatry* 2020;10:196.
102. Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2019; 59:128–36.
103. Robinson T, Ali MU, Easterbrook B et al. Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033 291722000502.
104. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016;17:487–500.

- 105.** Kumar A, Choi KH, Renthall W et al. *Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum.* *Neuron* 2005;48:303–14.
- 106.** Shen HY, Kalda A, Yu L et al. Additive effects of histone deacetylase inhibitors and amphetamine on histone H4 acetylation, cAMP responsive element binding protein phosphorylation and DeltaFosB expression in the striatum and locomotor sensitization in mice. *Neuroscience* 2008;157:644–55.
- 107.** Schroeder FA, Penta KL, Matevosian A et al. Drug-induced activation of dopamine D(1) receptor signaling and inhibition of class I/II histone deacetylase induce chromatin remodeling in reward circuitry and modulate cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2981–92.
- 108.** Renthall W, Kumar A, Xiao G et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron* 2009;62:335–48.
- 109.** Levine A, Huang Y, Drisaldi B et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra109.
- 110.** Botia B, Legastelois R, Alaux-Cantin S et al. Expression of ethanol-induced behavioral sensitization is associated with alteration of chromatin remodeling in mice. *PLoS One* 2012;7:e47527.
- 111.** Maze I, Covington HE, Dietz DM et al. Essential role of the histone methyl-transferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science* 2010;327:213–6.
- 112.** LaPlant Q, Vialou V, Covington HE et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 2010;13:1137–43.
- 113.** Kaplan G, Xu H, Abreu K et al. DNA epigenetics in addiction susceptibility. *Front Genet* 2022;13:806685.
- 114.** LaPlant Q, Nestler EJ. CRACKing the histone code: cocaine's effects on chromatin structure and function. *Horm Behav* 2011;59:321–30.
- 115.** Zillich L, Frank J, Streit F et al. Epigenome-wide association study of alcohol use disorder in five brain regions. *Neuropsychopharmacology* 2021;47:832–9.
- 116.** Bakulski KM, Halladay A, Hu VW et al. Epigenetic research in neuropsychiatric disorders: the "Tissue Issue". *Curr Behav Neurosci Rep* 2017;3:264–74.
- 117.** Wang C, Schroeder FA, Hooker JM. Visualizing epigenetics: current advances and advantages in HDAC PET imaging techniques. *Neuroscience* 2014;4:186–97.
- 118.** Tago T, Toyohara J. Advances in the development of PET ligands targeting histone deacetylases for the assessment of neurodegenerative diseases. *Molecules* 2018;23:300.
- 119.** Couto PJ, Millis RM. PET imaging of epigenetic influences on Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2015;2015:575078.
- 120.** Vaher K, Anier K, Jurgenson M et al. Cocaine-induced changes in behaviour and DNA methylation in rats are influenced by inter-individual differences in spontaneous exploratory activity. *J Psychopharmacol* 2020;34:680–92.
- 121.** Agrawal A, Edenberg HJ, Gelernter J. Meta-analyses of genome-wide association data hold new promise for addiction genetics. *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:676–80.
- 122.** Polimanti R, Agrawal A, Gelernter J. Schizophrenia and substance use comorbidity: a genome-wide perspective. *Genome Med* 2017;9:25.
- 123.** Reginsson GW, Ingason A, Euesden J et al. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder associate with addiction. *Addict Biol* 2018;23:485–92.
- 124.** Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:2511–8.
- 125.** Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. 12-month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(Suppl. 420):28–37.
- 126.** Farrell M, Howes S, Bebbington P et al. Nicotine, alcohol and drug dependence, and psychiatric comorbidity – results of a national household survey. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:50–6.
- 127.** Jacobi F, Wittchen HU, Holting C et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004;34:597–611.
- 128.** Teesson M, Slade T, Mills K. Comorbidity in Australia: findings of the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust NZ J Psychiatry* 2009; 43:606–14.
- 129.** Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617–27.
- 130.** Wright A, Cather C, Gilman J et al. The changing legal landscape of cannabis use and its role in youth-onset psychosis. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2020;29:145–56.
- 131.** Gobbi G, Atkin T, Zytynski T et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:426–34.
- 132.** Han B, Compton WM, Einstein EB et al. Associations of suicidality trends with cannabis use as a function of sex and depression status. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2113025.
- 133.** Waterreus A, Prinzi PD, Badcock JC et al. Is cannabis a risk factor for suicide attempts in men and women with psychotic illness? *Psychopharmacology* 2018;235:2275–85.
- 134.** Brown RA, Minami H, Hecht J et al. Sustained care smoking cessation intervention for individuals hospitalized for psychiatric disorders: the Helping HAND 3 randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021;78:839–47.
- 135.** Dregan A, McNeill A, Gaughran F et al. Potential gains in life expectancy from reducing amenable mortality among people diagnosed with serious mental illness in the United Kingdom. *PLoS One* 2020;15:e0230674.
- 136.** Le Cook B, Wayne GF, Kafali EN et al. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA* 2014;311:172–82.
- 137.** Sheals K, Tombor I, McNeill A et al. A mixed-method systematic review and meta-analysis of mental health professionals' attitudes toward smoking and smoking cessation among people with mental illnesses. *Addiction* 2016;111: 1536–53.
- 138.** Prochaska JJ, Fletcher L, Hall SE et al. Return to smoking following a smoke-free psychiatric hospitalization. *Am J Addict* 2006;15:15–22.
- 139.** Taylor G, McNeill A, Girling A et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
- 140.** Taylor GM, Lindson N, Farley A et al. Smoking cessation for improving mental health. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD013522. Zhang K, Jones CM, Compton WM et al. Association between receipt of anti-depressants and retention in buprenorphine treatment for opioid use disorder: a population-based retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2022;83: 21m14001.
- 141.** Park TW, Larochele MR, Saitz R et al. Associations between prescribed benzodiazepines, overdose death and buprenorphine discontinuation among people receiving buprenorphine. *Addiction* 2020;115:924–32.
- 142.** Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579–88.
- 143.** England LJ, Aagaard K, Bloch M et al. Developmental toxicity of nicotine: a transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;72:176–89.
- 144.** Blanco C, Iza M, Schwartz RP et al. Probability and predictors of treatment-seeking for prescription opioid use disorders: a national study. *Drug Alcohol Depend* 2013;131:143–8.
- 145.** Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet* 2019;393:1760–2.
- 146.** Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596–607.
- 147.** Lopez-Quintero C, Hasin DS, de Los Cobos JP et al. Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction* 2011;106:657–69.
- 148.** Grant BF, Goldstein RB, Saha TD et al. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015;72:757–66.
- 149.** Grant BF, Saha TD, Ruan WJ et al. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 2016;73: 39–47.
- 150.** World Health Organization. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Health Organization, 2020.

- 151.** National Institute on Drug Abuse. NIDA Drug Screening Tool: clinician's screening tool for drug use in general medical settings. Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 2022.
- 152.** National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol screening and brief intervention for youth: a practitioner's guide. Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2011.
- 153.** Humeniuk R, Henry-Edwards S, Ali R et al. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization, 2010.
- 154.** McNeely J, Wu LT, Subramaniam G et al. Performance of the Tobacco, Alcohol, Prescription medication, and other Substance Use (TAPS) tool for substance use screening in primary care patients. *Ann Intern Med* 2016;165:690–9.
- 155.** Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217–38.
- 156.** Ridenour TA, Maldonado-Molina M, Compton WM et al. Factors associated with the transition from abuse to dependence among substance abusers: implications for a measure of addictive liability. *Drug Alcohol Depend* 2005;80:1–14.
- 157.** Ali FRM, Agaku IT, Sharapova SR et al. Onset of regular smoking before age 21 and subsequent nicotine dependence and cessation behavior among US adult smokers. *Prev Chronic Dis* 2020;17:E06.
- 158.** Repp KK, Raich AL. Marijuana and health: a comprehensive review of 20 years of research. Washington: Department of Health and Human Services, 2014.
- 159.** Volkow ND, Han B, Einstein EB et al. Prevalence of substance use disorders by time since first substance use among young people in the US. *JAMA Pediatr* 2021;175:640–3.
- 160.** McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP et al. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689–95.
- 161.** Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ et al. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2013;132:127–33.
- 162.** Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:2036–45.
- 163.** García-Rodríguez O, Blanco C, Wall MM et al. Toward a comprehensive developmental model of smoking initiation and nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2014;144:160–9.
- 164.** Proctor SL, Herschman PL. The continuing care model of substance use treatment: what works, and when is "enough", "enough"? *Psychiatry J* 2014;2014:692423.
- 165.** Stellefson M, Dipnarine K, Stopka C. The Chronic Care Model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26.
- 166.** Goodman RA, Posner SF, Huang ES et al. Defining and measuring chronic conditions: imperatives for research, policy, program, and practice. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E66.
- 167.** Brooklyn JR, Sigmon SC. Vermont hub-and-spoke model of care for opioid use disorder: development, implementation, and impact. *J Addict Med* 2017;11:286–92.
- 168.** LaBelle CT, Han SC, Bergeron A et al. Office-based opioid treatment with buprenorphine (OBOT-B): statewide implementation of the Massachusetts Collaborative Care Model in community health centers. *J Subst Abuse Treat* 2016;60:6–13.
- 169.** Jalal H, Buchanich JM, Roberts MS et al. Changing dynamics of the drug overdose epidemic in the United States from 1979 through 2016. *Science* 2018;361:6408.
- 170.** Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry* 2021;26:218–33.
- 171.** National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Medications for opioid use disorder save lives. Washington: National Academies Press, 2019.
- 172.** Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J et al. Treatment of tobacco smoking: a review. *JAMA* 2022;327:566–77.
- 173.** Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: CD000146.
- 174.** Lindson N, Chepkin SC, Ye W et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD013308.
- 175.** Fiore MC, Schroeder SA, Baker TB. Smoke, the chief killer – strategies for targeting combustible tobacco use. *N Engl J Med* 2014;370:297–99.
- 176.** Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD010216.
- 177.** Krist AH, Davidson KW, Mangione CM et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:265–79.
- 178.** Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3332–65.
- 179.** Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e5–31.
- 180.** McNeill A, Brose LS, Calder R et al. Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation. London: Public Health England, 2021.
- 181.** Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD000031.
- 182.** Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD006103.
- 183.** Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:56–64.
- 184.** Walker N, Howe C, Glover M et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353–62.
- 185.** Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD009670.
- 186.** Toce MS, Chai PR, Burns MM et al. Pharmacologic treatment of opioid use disorder: a review of pharmacotherapy, adjuncts, and toxicity. *J Med Toxicol* 2018;14:322.
- 187.** Koehl JL, Zimmerman DE, Bridgeman PJ. Medications for management of opioid use disorder. *Am J Health Syst Pharm* 2019;76:1097–103.
- 188.** McBourne A, Duncan A, Connolly E et al. Methadone barriers persist, despite decades of evidence. *Health Affairs Blog*, September 23, 2019.
- 189.** Kreek MJ, Borg L, Ducat E et al. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *J Addict Dis* 2010;29:200–16.
- 190.** Spadaro A, Sarker A, Hogg-Bremer W et al. Reddit discussions about buprenorphine associated precipitated withdrawal in the era of fentanyl. *Clin Toxicol* 2022;60:694–701.
- 191.** Haight BR, Learned SM, Laffont CM et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:778–90.
- 192.** Kirchmayer U, Davoli M, Verster AD et al. A systematic review on the efficacy of naltrexone maintenance treatment in opioid dependence. *Addiction* 2002;97:1241–9.
- 193.** Syed YY, Keating GM. Extended-release intramuscular naltrexone (VIVITROL®): a review of its use in the prevention of relapse to opioid dependence in detoxified patients. *CNS Drugs* 2013;27:851–61.
- 194.** Vallari RC, Pietruszko R. Human aldehyde dehydrogenase: mechanism of inhibition of disulfiram. *Science* 1982;216:637–9.
- 195.** Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004;99:21–4.
- 196.** Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–17.
- 197.** Plosker GL. Acamprosate: a review of its use in alcohol dependence. *Drugs* 2015;75:1255–68.
- 198.** Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
- 199.** Nutt DJ, Rehm J. Doing it by numbers: a simple approach to reducing the harms of alcohol. *J Psychopharmacol* 2014; 28:3–7.
- 200.** Littleton J, Ziegler-Gansberger W. Pharmacological mechanisms of naltrexone and acamprosate in the prevention of relapse in alcohol dependence. *Am J Addict* 2003;12:s3–11.

- 201.** Mitchell JM, O'Neil JP, Janabi M et al. Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Sci Transl Med* 2012;4:116ra6.
- 202.** de Laat B, Goldberg A, Shi J et al. The kappa opioid receptor is associated with naltrexone-induced reduction of drinking and craving. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;86:864–71.
- 203.** Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876–80.
- 204.** Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE et al. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1362–70.
- 205.** Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1069–77.
- 206.** O'Malley SS, Corbin WR, Leeman RF et al. Reduction of alcohol drinking in young adults by naltrexone: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2015;76:207–13.
- 207.** Streecon C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol* 2001;36:544–52.
- 208.** Jonas DE, Amick HR, Feltner C et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1889–900.
- 209.** Busch AC, Denduluri M, Glass J et al. Pre-discharge injectable versus oral naltrexone to improve post-discharge treatment engagement among hospitalized veterans with alcohol use disorder: a randomized pilot proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:1352–60.
- 210.** Bart G, Schluger JH, Borg L et al. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2254–62.
- 211.** Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN et al. Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Drugs* 2022;82:251–74.
- 212.** Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R et al. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLoS Med* 2015;12:e1001924.
- 213.** Mahoney JJ, Hanlon CA, Marshalek PJ et al. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: review of modalities and implications for treatment. *J Neural Sci* 2020;418:117149.
- 214.** Cheron J, d'Exaerde AK. Drug addiction: from bench to bedside. *Transl Psychiatry* 2021;11:424.
- 215.** Zangen A, Moshe H, Martinez D et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2021;20:397–404.
- 216.** Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2021.
- 217.** Miller WR, Benefield RG, Tonigan JS. Enhancing motivation for change in problem drinking: a controlled comparison of two therapist styles. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:455–61.
- 218.** Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: helping people change. New York: Guilford, 2012.
- 219.** Moyers TB, Martin T, Houck JM et al. From in-session behaviors to drinking outcomes: a causal chain for motivational interviewing. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:1113–24.
- 220.** Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;64:527–37.
- 221.** Magill M, Apodaca TR, Borsari B et al. A meta-analysis of motivational interviewing process: technical, relational, and conditional process models of change. *J Consult Clin Psychol* 2018;86:140–57.
- 222.** Miller WR, Yahne CE, Moyers TB et al. A randomized trial of methods to help clinicians learn motivational interviewing. *J Consult Clin Psychol* 2004;72: 1050–62.
- 223.** Carpenter KM, Cheng WY, Smith JL et al. "Old dogs" and new skills: how clinician characteristics relate to motivational interviewing skills before, during, and after training. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:560–73.
- 224.** Smith JL, Carpenter KM, Amrhein PC et al. Training substance abuse clinicians in motivational interviewing using live supervision via teleconferencing. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:450–64.
- 225.** Carroll KM, Onken LS. Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatry* 2005;162:1452–60.
- 226.** Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:516–27.
- 227.** Marlatt GA, Donovan DM. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. New York: Guilford, 2005.
- 228.** Carroll KM. Therapy manuals for drug addiction. Manual 1: A cognitive-behavioral approach: treating cocaine addiction. Rockville: National Institute on Drug Abuse, 1998.
- 229.** Moore BA, Fiellin DA, Cutter CJ et al. Cognitive behavioral therapy improves treatment outcomes for prescription opioid users in primary care buprenorphine treatment. *J Subst Abuse Treat* 2016;71:54–7.
- 230.** Pan S, Jiang H, Du J et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy on opiate use and retention in methadone maintenance treatment in China: a randomised trial. *PLoS One* 2015;10:e0127598.
- 231.** Covi L, Hess JM, Schroeder JR et al. A dose response study of cognitive behavioral therapy in cocaine abusers. *J Subst Abuse Treat* 2002;23:191–7.
- 232.** Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL et al. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:832–7.
- 233.** Rawson RA, McCann MJ, Flammino F et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction* 2006;101:267–74.
- 234.** Magill M, Ray L, Kiluk B et al. A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: treatment efficacy by contrast condition. *J Consult Clin Psychol* 2019;87: 1093–105.
- 235.** Benishek LA, Dugosh KL, Kirby KC et al. Prize-based contingency management for the treatment of substance abusers: a meta-analysis. *Addiction* 2014;109:1426–36.
- 236.** Petry NM, Rash CJ, Byrne S et al. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med* 2012;125:888–96.
- 237.** El-Sadr WM, Donnell D, Beauchamp G et al. Financial incentives for linkage to care and viral suppression among HIV-positive patients: a randomized clinical trial (HPTN 065). *JAMA Intern Med* 2017;177:1083–92.
- 238.** Kidorf M, King VL, Neufeld K et al. Improving substance abuse treatment enrollment in community syringe exchangers. *Addiction* 2009;104:786–95.
- 239.** Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK et al. Incentives improve outcome in out-patient behavioral treatment of cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:568–76.
- 240.** Petry NM. Contingency management for substance abuse treatment: a guide to implementing this evidence-based practice. London: Routledge, 2013.
- 241.** Kirby KC, Carpenedo CM, Dugosh KL et al. Randomized clinical trial examining duration of voucher-based reinforcement therapy for cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2013;132:639–45.
- 242.** Nowinski J, Baker S, Carroll C. Twelve step facilitation therapy manual: a clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence. Rockville: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1995.
- 243.** Humphreys K. Professional interventions that facilitate 12-step self-help group involvement. *Alcohol Res Health* 1999;23:98.
- 244.** Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD012880.
- 245.** Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;CD004148.
- 246.** US Preventive Services Task Force. Unhealthy drug use: screening. Rockville: US Preventive Services Task Force, 2020.
- 247.** Bogenschutz MP, Donovan DM, Mandler RN et al. Brief intervention for patients with problematic drug use presenting in emergency departments: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1736–45.

- 248.** Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR et al. Behavioral counseling after screening for alcohol misuse in primary care: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2012;157:645–54.
- 249.** Gonzales R, Ang A, Murphy DA et al. Substance use recovery outcomes among a cohort of youth participating in a mobile-based texting aftercare pilot program. *J Subst Abuse Treat* 2014;47:20–6.
- 250.** Butler SF, Budman SH, Goldman RJ et al. Initial validation of a computer-administered Addiction Severity Index: the ASI-MV. *Psychol Addict Behav* 2001;15:4–12.
- 251.** Lord SE, Trudeau KJ, Black RA et al. CHAT: development and validation of a computer-delivered, self-report, substance use assessment for adolescents. *Subst Use Misuse* 2011;46:781–94.
- 252.** Marsch L, Lord S, Dallery J. Behavioral healthcare and technology: using science-based innovations to transform practice. Oxford: Oxford University Press, 2014.
- 253.** Carroll KM, Kiluk BD, Nich C et al. Computer-assisted delivery of cognitive-behavioral therapy: efficacy and durability of CBT4CBT among cocaine-dependent individuals maintained on methadone. *Am J Psychiatry* 2014;171: 436–44.
- 254.** Marsch LA, Guarino H, Acosta M et al. Web-based behavioral treatment for substance use disorders as a partial replacement of standard methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat* 2014;46:43–51.
- 255.** Gustafson DH, McTavish FM, Chih MY et al. A smartphone application to support recovery from alcoholism: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:566–72.
- 256.** Boumparis N, Loheide-Niesmann L, Blankers M et al. Short- and long-term effects of digital prevention and treatment interventions for cannabis use reduction: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2019;200:82–94.
- 257.** Ford JH II, Alagoz E, Dinauer S et al. Successful organizational strategies to sustain use of A-CHESS: a mobile intervention for individuals with alcohol use disorders. *J Med Internet Res* 2015;17:e201.
- 258.** Gonzales R, Hernandez M, Murphy DA et al. Youth recovery outcomes at 6 and 9 months following participation in a mobile texting recovery support aftercare pilot study. *Am J Addict* 2016;25:62–8.
- 259.** Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ et al. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAs) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446–62.
- 260.** Kudrina I, Puzhko S, Filion KB et al. Effectiveness of interventions for prevention of common infections in people who use opioids: a protocol for a systematic review of systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10:298.
- 261.** Hood JE, Banta-Green CJ, Duchin JS et al. Engaging an unstably housed population with low-barrier buprenorphine treatment at a syringe services program: lessons learned from Seattle, Washington. *Subst Abuse* 2020;41:356–64.
- 262.** Irvine MA, Oller D, Boggis J et al. Estimating naloxone need in the USA across fentanyl, heroin, and prescription opioid epidemics: a modelling study. *Lancet Public Health* 2022;7:e210–8.
- 263.** Tran V, Reid SE, Roxburgh A et al. Assessing drug consumption rooms and longer term (5 year) impacts on community and clients. *Risk Manag Healthc Policy* 2021;14:4639–47.
- 264.** Ng J, Sutherland C, Kolber MR. Does evidence support supervised injection sites? *Can Fam Physician* 2017;63:866.
- 265.** Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Drug overdose. Understanding the epidemic. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2021.
- 266.** Brousselle A, Lamothe L, Sylvain C et al. Integrating services for patients with mental and substance use disorders: what matters? *Health Care Manage Rev* 2010;35:212–23.
- 267.** Korthuis PT, McCarty D, Weimer M et al. Primary care-based models for the treatment of opioid use disorder: a scoping review. *Ann Intern Med* 2017;166: 268–78.
- 268.** Reif S, Brolin MF, Stewart MT et al. The Washington State Hub and Spoke Model to increase access to medication treatment for opioid use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2020;108:33–9.
- 269.** Karapareddy V. A review of integrated care for concurrent disorders: cost effectiveness and clinical outcomes. *J Dual Diagn* 2019;15:56–66.
- 270.** Druss BD, Goldman HH. Integrating health and mental health services: a past and future history. *Am J Psychiatry* 2018;175:1199–204.
- 271.** McGinty EE, Daumit GL. Integrating mental health and addiction treatment into general medical care: the role of policy. *Psychiatr Serv* 2020;71:1163–9.
- 272.** United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization. International standards on drug use prevention, second updated edition. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization, 2018.
- 273.** US Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Office of the Surgeon General. Facing addiction in America: the Surgeon General's report on alcohol, drugs, and health. Washington: US Department of Health and Human Services, 2016.
- 274.** Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003;160:1041–52.
- 275.** Casey BJ. Beyond simple models of self-control to circuit-based accounts of adolescent behavior. *Annu Rev Psychol* 2015;66:295–319.
- 276.** Faggiano F, Minozzi S, Versino E et al. Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD003020.
- 277.** Sussman S, Earleywine M, Wills T et al. The motivation, skills, and decision-making model of "drug abuse" prevention. *Subst Use Misuse* 2004;39:1971–2016.
- 278.** Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal school-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5: CD009113.
- 279.** Hawkins JD, Jenson JM, Catalano R et al. Unleashing the power of prevention. *Am J Med Res* 2016;3:39.
- 280.** Turnbull C, Osborn DA. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1: CD004456.
- 281.** D'Onise K, McDermott RA, Lynch JW. Does attendance at preschool affect adult health? A systematic review. *Public Health* 2010;124:500–11.
- 282.** Hawkins JD, Oesterle S, Brown EC et al. Youth problem behaviors 8 years after implementing the Communities That Care prevention system: a community-randomized trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:122–9.
- 283.** Conrod PJ. Personality-targeted interventions for substance use and misuse. *Curr Addict Rep* 2016;3:426–36.
- 284.** Yap MBH, Cheong TWK, Zaravinos-Tsakos F et al. Modifiable parenting factors associated with adolescent alcohol misuse: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Addiction* 2017;112:1142–62.
- 285.** Newton NC, Champion KE, Slade T et al. A systematic review of combined student- and parent-based programs to prevent alcohol and other drug use among adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2017;36:337–51.
- 286.** Blanco C, Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R et al. Predictors of initiation of nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine use: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Am J Addict* 2018;27:477–84.
- 287.** Blanco C, Wiley TRA, Lloyd JJ et al. America's opioid crisis: the need for an integrated public health approach. *Transl Psychiatry* 2020;10:167.
- 288.** Rodriguez DM, Teesson M, Newton NC. A systematic review of computerised serious educational games about alcohol and other drugs for adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2014;33: 129–35.
- 289.** Torous J, Bucci S, Bell LH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318–35.
- 290.** Badawy SM, Kuhns LM. Texting and mobile phone app interventions for improving adherence to preventive behavior in adolescents: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5:e50.
- 291.** John WS, Wu LT. Chronic non-cancer pain among adults with substance use disorders: prevalence, characteristics, and association with opioid overdose and healthcare utilization. *Drug Alcohol Depend* 2020;209:107902.
- 292.** Rosenblum A, Joseph H, Fong C et al. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* 2003;289:2370–8.
- 293.** Blanco C, Wall MM, Okuda M et al. Pain as a predictor of opioid use disorder in a nationally representative sample. *Am J Psychiatry* 2016;173:1189–95.
- 294.** Olsson M, Wang S, Wall MM et al. Trends in opioid prescribing and self-reported pain among US adults. *Health Aff* 2020;39:146–54.

- 295.** Volkow ND, Blanco C. Medications for opioid use disorders: clinical and pharmacological considerations. *J Clin Invest* 2020;130:10–3.
- 296.** Volkow ND, McLellan T, Blanco C. How academic medicine can help confront the opioid crisis. *Acad Med* 2022;97:171–4.
- 297.** Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624–45.
- 298.** Chou R, Deyo R, Friedly J et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2017;166:493–505.
- 299.** Stockings E, Campbell G, Hall WD et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018; 159:1932–54.
- 300.** Butler SF, Fernandez K, Benoit C et al. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008;9:360–72.
- 301.** Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6: 432–42.
- 302.** Dowell D, Haegerich T, Chou R. No shortcuts to safer opioid prescribing. *N Engl J Med* 2019;380:2285–7.
- 303.** Alford DP, Compton P, Samee JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; 144:127–34.
- 304.** World Health Organization. HIV/AIDS: people who inject drugs. Geneva: World Health Organization, 2018.
- 305.** Kleven RM, Hu DJ, Jiles R et al. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;55:3–9.
- 306.** Saitz R. Medical and surgical complications of addiction. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC et al (eds). *The ASAM principles of addiction medicine*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014:1027–52.
- 307.** O’Cleirigh C, Magidson JF, Skeer MR et al. Prevalence of psychiatric and substance abuse symptomatology among HIV-infected gay and bisexual men in HIV primary care. *Psychosomatics* 2015;56:470–8.
- 308.** Turan B, Hatcher AM, Weiser SD et al. Framing mechanisms linking HIV-related stigma, adherence to treatment, and health outcomes. *Am J Public Health* 2017; 107:863–9.
- 309.** Hodder SL, Feinberg J, Strathdee SA et al. HIV and overdoses: diversifying therapies for opioid use disorder – Authors’ reply. *Lancet* 2021;398:742.
- 310.** Page K, Tsui J, Maher L et al. Biomedical HIV prevention including pre-exposure prophylaxis and opiate agonist therapy for women who inject drugs: state of research and future directions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:169–75.
- 311.** Aspinall EJ, Nambiar D, Goldberg DJ et al. Are needle and syringe programmes associated with a reduction in HIV transmission among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43:235–48.
- 312.** Bennett AS, Bell A, Tomedi L et al. Characteristics of an overdose prevention, response, and naloxone distribution program in Pittsburgh and Allegheny County, Pennsylvania. *J Urban Health* 2011;88:1020–30.
- 313.** Patrick ME, Couper MP, Laetz VB et al. A sequential mixed-mode experiment in the U.S. national Monitoring the Future study. *J Surv Stat Methodol* 2018; 6:72–97.
- 314.** Volkow ND, Wargo EM. Association of severity of adolescent substance use disorders and long-term outcomes. *JAMA Netw Open* 2022;5:e225656.
- 315.** Borus J, Parhami I, Levy S. Screening, brief intervention, and referral to treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2016;25:579–601.
- 316.** Levy S, Williams JF. Committee on Substance Use and Prevention. Substance use screening, brief intervention, and referral to treatment. *Pediatrics* 2016; 138:e20161211.
- 317.** O’Connor E, Thomas R, Robalino S et al. Interventions to prevent illicit and nonmedical drug use in children, adolescents, and young adults: updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2020.
- 318.** George TP, O’Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:42–8.
- 319.** Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S et al. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:389–94.
- 320.** Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A et al. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2143–52.
- 321.** Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008;75:34–56.
- 322.** Rockett IR, Putnam SL, Jia H et al. Declared and undeclared substance use among emergency department patients: a population-based study. *Addiction* 2006;101:706–12.
- 323.** Rothrauff TC, Abraham AJ, Bride BE et al. Substance abuse treatment for older adults in private centers. *Subst Abuse* 2011;32:7–15.
- 324.** Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136–42.
- 325.** Han B, Compton WM, Blanco C et al. Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2018;168:383–4.
- 326.** Blanco C, Han B, Jones CM et al. Prevalence and correlates of benzodiazepine use, misuse, and use disorders among adults in the United States. *J Clin Psychiatry* 2018;79:18m12174.
- 327.** Grant BF, Chou SP, Saha TD et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001–2002 to 2012–2013: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry* 2017;74: 911–23.
- 328.** Chou SP, Goldstein RB, Smith SM et al. The epidemiology of DSM-5 nicotine use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *J Clin Psychiatry* 2016;77:1404–12.
- 329.** Khan S, Okuda M, Hasin DS et al. Gender differences in lifetime alcohol dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:1696–705.
- 330.** Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:785–95.
- 331.** Keyes KM, Martins SS, Blanco C et al. Telescoping and gender differences in alcohol dependence: new evidence from two national surveys. *Am J Psychiatry* 2010;167:969–76.
- 332.** Khan SS, Secades-Villa R, Okuda M et al. Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2013;130:101–8.
- 333.** McHugh RK, Votaw VR, Sugarman DE et al. Sex and gender differences in substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 2018;66:12–23.
- 334.** Agabio R, Campesi I, Pisanu C et al. Sex differences in substance use disorders: focus on side effects. *Addict Biol* 2016;21:1030–42.
- 335.** Blanco C, Iza M, Rodríguez-Fernández JM et al. Probability and predictors of treatment-seeking for substance use disorders in the U.S. *Drug Alcohol Depend* 2015;149:136–44.
- 336.** Greenfield SF, Back SE, Lawson K et al. Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:339–55.
- 337.** Moody DE, Fang WB, Morrison J et al. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2011;118: 479–83.
- 338.** US Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Medications for opioid use disorder: Treatment Improvement Protocol 63. Rockville: US Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2018.
- 339.** Coleman T, Chamberlain C, Davey MA et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD010078.
- 340.** Glick JL, Theall KP, Andrinopoulos KM et al. The role of discrimination in care postponement among trans-feminine individuals in the U.S. National Transgender Discrimination Survey. *LGBT Health* 2018;5:171–9.
- 341.** Belenko S, Hiller M, Hamilton L. Treating substance use disorders in the criminal justice system. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:414.
- 342.** Warner T, Kramer JH. Closing the revolving door? *Crim Just Behav* 2009;36:89–109.
- 343.** Justice Policy Institute. Substance abuse treatment and public safety: policy brief. Washington: Justice Policy Institute, 2008.

- 344.** Sun HM, Li XY, Chow EPF et al. Methadone maintenance treatment programme reduces criminal activity and improves social well-being of drug users in China: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e005997.
- 345.** Zhang HH, Tan LX, Hao W et al. Evaluation of a community-based integrated heroin addiction treatment model in Chinese patients. *Oncotarget* 2017;8:54046–53.
- 346.** Hayhurst KP, Leitner M, Davies L et al. The effectiveness and cost-effectiveness of diversion and aftercare programmes for offenders using class A drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1–168.
- 347.** Bernard CL, Rao IJ, Robinson KK et al. Health outcomes and cost-effectiveness of diversion programs for low-level drug offenders: a model-based analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003239.
- 348.** Brinkley-Rubinstein L, Zaller N, Martino S et al. Criminal justice continuum for opioid users at risk of overdose. *Addict Behav* 2018;86:104–10.
- 349.** Volkow ND, Maua S, Campello G et al. Prevention, treatment and care of substance use disorders in times of COVID-19. *World Psychiatry* 2022;21:323–4.
- 350.** Vicknasingam B, Narayanan S, Singh D et al. Decriminalization of drug use. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:300–5.
- 351.** United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization. Treatment and care for people with drug use disorders in contact with the criminal justice system: alternatives to conviction or punishment. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization, 2018. Winick BJ, Wexler DB. Judging in a therapeutic key: therapeutic jurisprudence and the courts. Durham: Carolina Academic Press, 2003.
- 352.** United Nations. United Nations standard minimum rules for non-custodial measures (The Tokyo Rules). New York: United Nations, 1990.
- 353.** United Nations. United Nations rules for the treatment of women prisoners and non-custodial measures for women offenders (the Bangkok Rules). New York: United Nations, 2011.
- 354.** Joudrey PJ, Khan MR, Wang EA et al. A conceptual model for understanding post-release opioid-related overdose risk. *Addict Sci Clin Pract* 2019;14:17.
- 355.** Karcher NR, Barch DM. The ABCD study: understanding the development of risk for mental and physical health outcomes. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:131–42.
- 356.** National Institutes of Health. Healthy Brain and Child Development Study. <https://heal.nih.gov>. DOI:10.1002/wps.21073