

Léky se závislostním potenciálem

PharmDr. Ivana Tašková, PGDip

Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Bezpečnost a kvalita léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Zneužívání léčivých přípravků je v České republice (ČR) závažným problémem, přičemž postihuje asi 8–13 % populace. Tento fenomén přispívá k významným negativním zdravotním, sociálním a ekonomickým konsekvencím, včetně vyšší míry hospitalizací a mortality u těchto osob. Mezi nejčastěji zneužívaná a nadužívaná léčiva patří sedativa, hypnotika a opioidní analgetika, která jsou snadno dostupná, a také často předepisovaná, dále i psychostimulanty, antiepileptika aj. Článek se zaměřuje na analýzu současných trendů zneužívání léčiv v ČR, identifikaci rizikových skupin pacientů, případně i na management závislosti na nich. Zneužívání léčivých přípravků je v současnosti závažným problémem i mezi adolescenty a mladšími dospělými, dále je rozšířenější u pacientů s psychiatrickou diagnózou a u těch, kteří trpí chronickou bolestí.

Současná opatření zaměřená na prevenci zneužívání zahrnují vzdělávání zdravotnických pracovníků, monitoring předepisování a zvýšení povědomí veřejnosti o rizicích spojených s nadužíváním léků. Navzdory těmto opatřením je zneužívání léčiv stále na vzestupu, což naznačuje stále rostoucí spotřeba. Je potřeba intenzivnější přístup a lepší koordinace mezi zdravotnickými, sociálními a právními institucemi. Dlouhodobá strategie by měla zahrnovat komplexní přístup včetně legislativních změn, rozšíření preventivních programů a podporu výzkumu v této oblasti.

Klíčová slova: léky se závislostním potenciálem, opioidní analgetika, benzodiazepiny, stimulanty.

Drugs with addiction potential

Drug abuse is a serious problem in the Czech Republic, affecting 8-13 % of the population. This phenomenon contributes to significant negative health, social, and economic consequences, including higher hospitalization rates and increased mortality. The most commonly abused and overused drugs are sedatives, hypnotics, and opioid analgesics, which are easily accessible and frequently prescribed medications, but also psychostimulants, antiepileptics, etc. This article focuses on analysing current trends in drug abuse in the Czech Republic, identifying at-risk groups, and managing dependency. Drug abuse is a serious problem among adolescents and young adults, and it is also more prevalent among patients with mental disorders and those suffering from chronic pain. Current measures to prevent abuse include educating healthcare professionals, monitoring prescriptions, and raising public awareness about the risks associated with drug overuse. Despite these measures, drug abuse is still on the rise, indicating a continuously increasing consumption of these risky medications. A more intensive approach and better coordination between healthcare, social, and legal institutions are needed. A long-term strategy should include a comprehensive approach, including legislative changes, expansion of preventive programs, and support for research in this area.

Key words: drugs with addiction potential, opioid analgesics, benzodiazepines, stimulants.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2024;21(5):302-305

<https://doi.org/10.36290/med.2024.027>

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 12. 8. 2024

PharmDr. Ivana Tašková, PGDip

ivana.taskova@bohnice.cz

Úvod

Zneužívání léčivých přípravků je poměrně rozšířený jev, který má jak negativní dopady na zdraví jedince, tak socioekonomické dopady na jedince i společnost (vznikající kriminalita, cena léčby závislosti a komplikací s ní spojených apod.). Nejčastěji jsou zneužívány psychoaktivní látky, jejich problematická spotřeba se v ČR týká 8–13 % populace, což odpovídá odhadem až 1,2 mil. osob starších 15 let. Přibližně 2/3 z nich nadužívají sedativa a hypnotika, přibližně 1/3 nadužívá opioidní analgetika. Častěji se jedná o ženy a osoby ve vyšším věku. Uživatelé léků také tvoří 5–6 % ze všech pacientů, kteří se závislostí ambulantně léčí. Ročně v důsledku neúmyslného předávkování psychoaktivními léky zemře přibližně 40 osob, nejčastěji jde o předávkování benzodiazepiny. Dalších 70 případů tvoří úmrtí pod vlivem psychoaktivních látek z důvodu nemoci, nehody nebo sebevraždy. Pro úraz pod vlivem psychoaktivních léků je ročně hospitalizováno přibližně 200–250 osob, v posledních letech počet všech těchto případů roste. Alarmující je rovněž rostoucí zkušenost a spotřeba těchto látek u skupiny mladistvých, kteří nejčastěji s léky experimentují s cílem „dostat se do nálady“, případně za účelem zklidnění a navození spánku (1).

Termín zneužívání léčivých přípravků definuje zákon č. 378/2007 sb., o léčivech a rozumíme jím jakýkoliv způsob jejich užití, kdy byla prokázána problematická spotřeba, tzn. užití léku:

- po jeho nelegálním získání (např. léčiv vázaných na lékařský předpis),
- v rozporu s lékařskými postupy (např. pro nevhodnou indikaci),
- v nevhodném dávkování (nejčastěji samovolné navyšování dávky nebo užívání delší dobu, než je doporučeno),
- za rekreačním účelem (např. v kombinaci s návykovými látkami),
- v rizikové situaci (např. při řízení motorových vozidel a při sportu),
- za účelem spáchání trestné činnosti (např. podání léku jiné osobě s cílem ji omámit).

Uživatel psychoaktivních látek si je nejčastěji opatřuje od lékaře (tzv. „doctor shopping“), případně od rodiny, známých nebo na černém trhu.

První skupinu závislých uživatelů tvoří pacienti, kteří mají určitý zdravotní problém (chronickou bolest, nespavost, úzkosti aj.) a v rámci samoléčby se ho snaží užíváním léčiv odstranit, až sami ztratí nad užíváním léčiva kontrolu. Druhou skupinu tvoří lidé, kteří mají problém se závislostí na návykových látkách (alkohol, drogy aj.) a psychoaktivní léčiva zneužívají za účelem náhrady či doplňku ke své primární závislosti nebo ke zmírnění syndromu z vysazení (1, 2).

Psychoaktivní látky a vznik závislosti

Mezi nejčastěji zneužívanou skupinu léčiv patří látky se sedativním, hypnotickým a anxiolytickým účinkem a opioidy, ale jsou zneužívána i stimulantia, antiepileptika a jiná léčiva, u kterých je vznik závislosti vzácnější (např. antiparkinsonika, antipsychotika) (2).

Proč na některé léky vzniká závislost a na jiné ne, souvisí s jejich farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Současně je tento fakt úzce spojen i s primárními obtížemi pacienta, který se principem samoléčby snaží svůj problém odstranit do takové míry, že si na léčivu vypěstuje fyzickou či psychickou závislost (3).

Farmakokinetika

U léčiv, na která vzniká závislost, se nejčastěji opakují tyto farmakokinetické charakteristiky:

- rychlý nástup účinku (tzv. „nájezd“), který může být podmíněn i rychlou desintegrací léčiva z lékové formy (tablety s okamžitým uvolňováním vs. s opožděným či modifikovaným uvolňováním),
- cesta podání s rychlým nástupem účinku (i. v. vs. per os),
- rychlý přestup léčiva přes hematoencefalickou bariéru,
- krátký eliminační poločas (3).

Farmakodynamika

Jedním ze základních mechanismů vedoucích k závislosti na lécích je vznik **tolerance**, tedy stav, kdy účinek léku není při opakování stejné dávky již dostatečný. Tento fenomén vede k tomu, že pacient musí neustále zvyšovat dávku nebo zkracovat intervaly mezi dávkami, aby dosáhl stejného účinku. Následně se rozvíjí závislost na léku a stupňují se negativní

konsekvence zneužívání, které mohou být zdravotní, sociální i ekonomické.

Při poklesu hladiny léku v organismu může pacient pocítit tzv. **rebound fenomén** nebo **syndrom z vysazení**. Tyto stavy jsou charakterizovány návratem nebo zhoršením příznaků, které byly původně lékem léčeny, což motivuje pacienta k opakovanému užití léku.

Zásadní roli v rozvoji závislosti hraje neurotransmitter **dopamin**. Léky, které zvyšují hladinu dopaminu ve ventrálním striatu, zejm. v nukleus accumbens, což je místo motivace a odměny, mohou vést k rozvoji závislosti. Relativní nedostatek dopaminu v této oblasti po vysazení léku je zodpovědný za tzv. **craving** (touhu po látce) a následnou motivaci k opakovanému užití (3, 4).

Další možné mechanismy účinku psychoaktivních látek vedoucích k závislosti jsou také agonismus na opiátových a GABA (gamma-aminomáselná kyselina) receptorech či nepřímý agonismus či blokáda transportérů pro serotonin, dopamin a noradrenalin (stimulanty), případně antagonismus na NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptoru (3, 5, 6).

Některá léčiva zvyšující dopaminergní transmissi mohou snížit craving a pomoci léčit závislost. Například bupropion, který blokuje dopaminový transportér (DAT), je využíván při léčbě závislosti na kouření (7).

Léčiva se závislostním potenciálem

Opioidní analgetika

Opioidy agonizují zejm. μ receptory, čímž imitují mimo jiné i funkci endorfinů. Tlumí bolest a mohou mít i další účinky, např. euforizační. Sekundárně ovlivňují ale i gabaergní a dopaminergní systém, čímž mohou mít opět vliv na uvolňování dopaminu ve ventrální tegmentální oblasti. Na jejich účinky vzniká při opakované expozici tolerance (3).

V ČR je asi 10 tis. osob závislých na drogách opiátového typu. Spotřeba opioidních analgetik (např. morfin, hydromorfon, oxykodon, dihydrokodein, fentanyl) také dlouhodobě roste (54 mil. definovaných denních dávek – DDD – v roce 2022). Opioidní analgetika jsou určena k terapii silné bolesti. Část populace, která tato léčiva zneužívá, jsou pacienti trpící chronickou bolestí. Odhad počtu osob

nadužívajících nebo zneužívajících opioidní analgetika učiněný lékaři v roce 2022 v ČR byl 49–61 tis. Na druhou stranu je vhodné konstatovat, že v praxi mnoho lékařů z obav ze závislostního potenciálu těchto látek nepředepisuje dostatečnou analgetickou dávku opioidů a bolest tak může přetrvávat, což snižuje kvalitu života pacientů.

Velmi rozšířeným alternativním zdrojem získávání psychoaktivních léků je jejich nákup na internetu. Online jsou dostupné i tzv. syntetické opioidy, např. deriváty fentanylu. V Evropské unii (EU) je monitorováno 74 nových syntetických opioidů.

Terapie závislosti na látkách opioidní povahy spočívá mimo jiné také v substituční léčbě. V ČR je většinou závislým podáván jako substitute metadon (plný agonista μ receptorů s dlouhým poločasem), menší části pak buprenorfin (parciální agonista). V rámci substituční léčby závislosti na opiátech bylo v roce 2022 v ČR distribuováno více než 550 tis. DDD buprenorfinových preparátů. Preparáty používané pro léčbu závislosti na opiátech se na nelegální trh dostávají i prostřednictvím lidí, kterým jsou předepisovány, zejména se jedná právě o buprenorfin (1, 2, 3, 8).

Sedativa a hypnotika

Osoby trpící nespavostí a úzkostí často zneužívají látky ze skupiny sedativ a hypnotik. Nejčastěji se jedná o benzodiazepiny a tzv. Z-hypnotika. Spotřeba těchto léčiv je v ČR enormní. Pro představu bylo v roce 2022 distribuováno do lékáren 43 mil. DDD benzodiazepinů, to znamená 4,8 DDD na dospělého osobu a den. U léčiv ze skupiny Z-hypnotik to bylo ještě více (7,7 DDD na dospělého osobu a den). Online jsou dostupné také tzv. nové benzodiazepiny, látky ze skupiny benzodiazepinů, které nejsou registrovanými léčivými přípravky a nabízejí se jako psychoaktivní látky (tzv. „designer drugs“). V EU je monitorováno celkem 35 těchto nových benzodiazepinů (1, 2).

Benzodiazepiny jsou agonisté alfa-1 a gama podjednotky GABA_A receptoru, proto mají sedativní, anxiolytický a myorelaxační efekt. Také zvyšují záchvatový práh. Přestože mohou dočasně léčit úzkost, nespavost a extrapyramidové symptomy, jejich užívání je spojeno se vznikem závislosti, dále s riziky pádů, zlomenin, vzniku kognitivní dysfunkce a závažných forem syndromu z vysazení. Tolerance na hypnotický efekt benzodiazepinů např. vzniká již do 14 dnů, proto

by benzodiazepiny neměly být až na ojedinělé výjimky podávány v hypnotické indikaci (3, 5, 6, 9, 10).

Riziko vzniku kognitivní dysfunkce je nejvíce vyjádřeno u seniorské populace, stejně tak jako jejich ostatní rizika (např. pády, zlomeniny, zvýšená mortalita), proto by neměla být tato léčiva pacientům nad 65 let předepisována, zejména ne dlouhodobě (11, 12). Pokud je u nich podání nezbytné, je nutné benzodiazepiny podávat po co nejkratší dobu a je vhodné preferovat krátkodobě působící látky (v ČR oxazepam) (10).

Pokud závislost vznikne, jednou z účinných strategií je pomalé vysazování léku, přičemž rychlost závisí na úrovni tolerance pacienta, průměrně se doporučuje snižovat dávku cca o 25 % za týden. Kromě toho může být použita farmakologická podpora spánku a úzkostí, které jsou součástí syndromu z odnětí (antidepresiva a pregabalin) (12, 13).

Z-hypnotika (zolpidem, eszopiklon, zopiklon), selektivní agonisté omega-1 podjednotky GABA_A receptoru, platila dlouho za bezpečnější nenávykovou variantu benzodiazepinů, což dnes zcela neplatí. Objevují se případy těžkých závislostí na Z-hypnotikách s podobnou charakteristikou jako je tomu u benzodiazepinů. Jsou zdokumentovány případy, kdy pacienti tolerovali i denní dávku přes 50 tablet zolpidemu, tj. 500 mg/den (14). Problematika jejich závislostního potenciálu je v praxi mnohdy opomíjena a přehlížena. Z-hypnotika by se tedy rovněž měla v medikaci objevit pouze krátkodobě.

Stimulancia

Závislost na nelegálních psychostimulancích je v ČR častá, zejména velký podíl tvoří uživatelé pervitinu (35–37 tis.) (1). Riziková populace pro tento typ závislosti je částečně i ta s psychiatrickou komorbiditou, zejm. s ADHD (Attention-deficite/hyperactivity disorder). Právě osoby trpící tímto onemocněním mají vyšší riziko vzniku závislosti obecně, v praxi u nich vidáme často právě závislost na stimulantech nebo THC (tetrahydrokanabinol). Mohly by vyvstat obavy, zda např. podávání methylfenidátu dětem a adolescentům s ADHD nemůže u nich vznik závislosti negativně ovlivnit. Výsledky studií ale ukázaly, že zatímco u neléčených pacientů s ADHD až polovina v dospělosti drogy užívá, u léčených osob je prevalence škodlivého užívání srovnatelná s běžnou populací. Menší

část populace těchto závislých pak zneužívá i legální psychostimulanty (methylfenidát, či v ČR nedostupné látky – dexamfetamin a li-sdexamfetamin). K těmto závislým je nutné při léčbě přistupovat individuálně. Pokud se u nich potvrdí diagnóza ADHD, lze např. podávat atomoxetin, který nemá stimulační účinky. U závislých na stimulantech lze také podávat bupropion (inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) k ovlivnění afektivních a úzkostných příznaků, případně za účelem snížení cravingu. Problematické je, že dlouhodobý abúzus návykových látek může jednak indukovat psychiatrickou poruchu (např. psychózu), ale rovněž vyvolávat stavy podobné symptomatice ADHD (např. změny kapacity pozornosti) (15, 16), což nemocného uvrhne v bludný kruh závislosti, kdy si pro určité potíže bere lék či drogu, kterou si podobné či další potíže potencuje. Tyto osoby patří proto do rukou odborníků na závislosti a nedílnou součástí jejich léčby má být i psychoterapie.

Antiepileptika

Pregabalin, antiepileptikum ze skupiny gabapentinoidů, byl dlouhou dobu považován za lék bez rizika nebo jen s minimálním rizikem závislosti. Váže se na alfa-2-delta podjednotku napěťově řízeného kalciového kanálu a snižuje tak uvolňování řady excitačních neurotransmiterů (glutamátu, noradrenalinu, substance P) (17). Jeho indikací je epilepsie, neuropatická bolest a generalizovaná úzkostná porucha. V praxi se však používá i off-label v mnoha dalších indikacích (odvykací stav od benzodiazepinů, jiné úzkostné poruchy atd.). Se strmě narůstající spotřebou (5,4 mil. DDD v roce 2013 vs. 28,5 mil. DDD v roce 2022) (2) se začínají v praxi objevovat i pacienti závislí na pregabalinu, případně osoby pregabalin nadužívající (18, 19). V kontextu zdrojů s vysokým stupněm evidence se nicméně riziko vzniku závislosti na gabapentinoidech (pregabalin, gabapentin) zdá být nižší než u sedativ a stimulantů. Pregabalin je v tomto ohledu zřejmě více rizikový než gabapentin (20). Proto panuje domněnka, že u pacientů se současným nebo anamnestickým zneužíváním návykových látek je třeba se léčbě gabapentiny vyhnout. Pokud je jejich podání nezbytné, vhodné je preferovat podávání po omezenou dobu s opatrností za použití terapeutického a preskripčního sledování.

Jiné

Někteří pacienti zneužívají nebo nadužívají i léčiva, která primárně závislostní potenciál nemají nebo u je u nich popisován pouze kazuisticky. Týká se to skupiny antiparkinsonik, laxativ, dekongescentů (sanorinismus), případně některých antidepresiv či antipsychotik.

U pacientů užívajících **dopaminergní anti-parkinsonika** je relativně dobře zdokumentován tzv. **dopaminergní dysregulační syndrom**, tj. samovolné kompulzivní navyšování dopaminergní medikace, což může sekundárně vést k jejím nežádoucím účinkům (riziko vzniku manické nebo psychotické epizody, hypersexualita, porucha kontroly impulsů aj.) (21). Ojedinele se v praxi setkáváme také s jedinci, kteří nadužívají **biperiden** nebo trvají na jeho užívání bez zjevné indikace. V literatuře jsou popisovány kazuistiky pacientů závislých na biperidenu, který je zřejmě zneužíván za účelem redukce antipsychotiky navozené anhedonie (22).

Antidepresiva se rovněž neřadí mezi léky se závislostním potenciálem, ale po jejich vysazení mohou pacienti pociťovat tzv. syndrom z vysazení (discontinuation syndrome), který ale nemusí znamenat, že je pacient závislý. Může se projevovat motáním a bolestí hlavy, nespavostí, paresteziemi, depersonalizací, podrážděnos-

tí aj. Většinou má mírný průběh a po 1–2 týdnech odezní. Problematické je, že může být zaměněn za relaps (např. úzkostné problematiky) a v antidepressivní terapii je poté mylně pokračováno (23). Lze mu do jisté míry předcházet pomalou detitrací látky. Mezi antidepresivy má zřejmě nejvyšší potenciál závislosti tianeptin, který má také od ostatních látek zcela odlišný mechanismus účinku. Původně se mělo za to, že zvyšuje zpětné vychytávání serotoninu, ale recentně byl popsán i slabý agonismus na μ receptorech, čímž sekundárně zvyšuje dostupnost dopaminu v limbickém systému a moduluje glutamatergní transmisí (24). Tento mechanismus také vysvětluje potenciální vznik závislosti. V odborné literatuře je popsáno mnoho kazuistik týkajících se závislosti na tianeptinu, nebo situace, kdy si závislí na jiných návykových látkách (zejm. opiátech) tlumili odvykací syndrom právě tianeptinem (25). V ČR má tianeptin pověst antidepresiva vhodného pro osoby závislé na alkoholu, ačkoliv je v jeho SPC dokonce uvedeno mezi méně častými nežádoucími účinky zneužívání léku a závislost, zvláště u osob do 50 let věku s anamnézou závislosti alkoholu a na lécích (26).

V zahraničních kazuistických zdrojích je také citovaný potenciál quetiapinu, **antipsychotika** 2. generace, vyvolávat závislost, případně je

zaznamenán i nárůst případů zneužívání quetiapinu mimo jeho indikace, často u osob s polymorfním abúzem, a je proto vhodné vést tento fakt v patrnosti (27).

Závěr

Závislost na lécích zůstává v České republice významným veřejným zdravotním problémem. Navzdory stávajícím preventivním opatřením zaznamenáváme neustálý nárůst spotřeby a míry zneužívání léčiv se závislostním potenciálem, včetně skupiny adolescentů. Poukazuje to na nutnost komplexnějšího přístupu. Efektivní prevence vyžaduje spolupráci napříč zdravotnickým, sociálním a právním sektorem. Tato problematika by měla být tedy ve středu zájmu každého zdravotníka, který je s touto populací v kontaktu. Jedním z konkrétních a v praxi lehce dosažitelných preventivních opatření je možnost nahlázení do lékového záznamu, díky kterému lze v některých případech potenciální problematické užívání léčiv odhalit a řešit je, či mu částečně předcházet.

Do budoucna je nutné vytvořit odolnější a účinnější rámec pro boj proti zneužívání léčiv a jeho souvisejícím zdravotním a sociálním výzvám.

LITERATURA

- Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti: Souhrnná zpráva o závislostech 2023. Available from: <https://www.drogy-info.cz/publikace/vyrocní-zpravy/souhrnna-zprava-o-zavislostech-v-ceske-republice-2023/>.
- Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti: Zpráva o problematice užívání psychoaktivních léků v České republice 2023. Available from: <https://www.drogy-info.cz/publikace/vyrocní-zpravy/zprava-o-problematice-uzivani-psychoaktivnich-leku-v-ceske-republice-2023/>.
- Nutt D. Addiction. Oxford: Oxford psychiatric library. Oxford University Press; 2013. ISBN 978-0-19-968571-4.
- Cummins-Beebe PN, Chvilicek MM, Rothenfluh A. The Stage-Based Model of Addiction—Using Drosophila to Investigate Alcohol and Psychostimulant Responses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10909. <https://doi.org/10.3390/ijms241310909>.
- Bečková I, Višňovský P. Farmakologie drogových závislostí. Praha: Karolinum; 1999. ISBN 80-7184-864-6.
- Salzman C, et al. Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Published by: American Psychiatric Association Washington, DC; 1990. ISBN 0-89042-228-1.
- Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):45-53. doi: 10.2147/copd.s1121. PMID: 18488428; PMCID: PMC2528204.
- Mravčík V. Substituční léčba závislosti na opioidech v ČR: Kritický pohled. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2019;115(2):53-58.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 May 27;10(5):e0127836. doi: 10.1371/journal.pone.0127836. PMID: 26016483; PMCID: PMC4446135.
- S3-Leitlinie „Demenzen“ (Langversion – Januar 2016). Available from: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/S3-Leitlinie_Demenzen_Langversion_2023_11_28_Final_1701248604534.pdf.
- Wu CC, Liao MH, Su CH, et al. Benzodiazepine Use and the Risk of Dementia in the Elderly Population: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *J Pers Med*. 2023 Oct 12;13(10):1485. doi: 10.3390/jpm13101485. PMID: 37888096; PMCID: PMC10608561.
- Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the Treatment of Alcohol and Benzodiazepines Dependence. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2010;16:45-50.
- Park TW. Benzodiazepine use withdrawal. *UpToDate*. 2024. Available from: www.uptodate.com.
- Chval J. Závislost na zolpidemu. *Psychiatr. pro Praxi*. 2009;10(5):239-240.
- Hrnčiarová J. Závislost u dospělých s poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). *Psychiatr. praxi*. 2021;22(1):17-24.
- Bakouni H, Sharafi H, Bahreman A, et al. Bupropion for treatment of amphetamine-type stimulant use disorder: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Drug and Alcohol Dependence*. 2023; 253. ISSN 0376-8716.
- Mohr P, et al. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf; 2017: 441-443.
- Prášil V, Prášilová M. Pregabalin jako zneužívaná substance: kazuistiky léčby závislosti. *Psychiatr. praxi*. 2023;24(2):109-111.
- Ishikawa H, Takeshima M, Ishikawa H, et al. Pregabalin withdrawal in patients without psychiatric disorders taking a regular dose of pregabalin: A case series and literature review. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Sep;41(3):434-439. doi: 10.1002/npr2.12195. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382380; PMCID: PMC8411313.
- Bonnet U, Scherbaum N. Über das Abhängigkeitspotential von Gabapentinoiden [On the risk of dependence on gabapentinoids]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018 Feb;86(2):82-105. German. doi: 10.1055/s-0043-122392. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29179227.
- Menšíková K, Nestršil I, Prašková JP. Behaviorální komplikace dopaminergní terapie v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*. 2013;14(2):92-95.
- Espi Martinez F, Espi Forcen F, Shapov A, et al. Biperiden dependence: case report and literature review. *Case Rep Psychiatry*. 2012;2012:949256. doi: 10.1155/2012/949256. Epub 2012 May 30. PMID: 22937420; PMCID: PMC3420523.
- Wilson E, Lade, M.A. review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Dec;5(6):357-68. doi: 10.1177/2045125315612334. PMID: 26834969; PMCID: PMC4722507.
- Alamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, et al. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019 Jul-Sep;12(3):170-186. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.09.002. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612921.
- Hýža M, Čechová M. Abúzus tianeptinu. *Psychiatr. praxi*. 2014;15(2):75-76.
- SPC léčivého přípravku Coaxil. Available from: www.sukl.cz.
- Kim S, Lee G, Kim E, Jung H, et al. J. Quetiapine Misuse and Abuse: Is it an Atypical Paradigm of Drug Seeking Behavior? *J Res Pharm Pract*. 2017 Jan-Mar;6(1):12-15. doi: 10.4103/2279-042X.200987. PMID: 28331860; PMCID: PMC5348850.